

Medición del impacto de la cirugía de citorreducción en el cáncer de ovario avanzado. Estudio de cohortes retrospectivas

TESIS DOCTORAL

Carmen Manuela Tauste Rubio

Facultad de Ciencias de la Salud

upna

Universidad Pública de Navarra
Nafarroako Unibertsitate Publikoa

Medición del impacto de la cirugía de citorreducción en el cáncer de ovario avanzado. Estudio de cohortes retrospectivas

Memoria presentada por la licenciada
Carmen Manuela Tauste Rubio

Para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad Pública de
Navarra

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Tesis doctoral realizada en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital
Universitario de Navarra, bajo la dirección de los doctores

Muruzábal Torquemada, Juan Carlos.
Complejo Hospitalario de Navarra

Díaz Feijoo, Berta.
Hospital Clínic de Barcelona

Tiberio López, Gregorio
Complejo Hospitalario de Navarra
Universidad Pública de Navarra

El **Dr. Juan Carlos Muruzábal Torquemada**, Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia del Complejo Universitario de Navarra, la **Dra. Berta Díaz Feijoo**, miembro del Instituto Clínic de Ginecología, Obstetricia i Neonatología y profesora asociada de la Universidad Autónoma de Barcelona y el **Dr. Gregorio Tiberio López**, Profesor Titular en Ciencias de la Salud de la Universidad Pública de Navarra hacen constar que el trabajo de investigación realizado por **Doña Carmen M. Tauste Rubio** que lleva por título “**Medición del impacto de la cirugía de citorreducción en el cáncer de ovario avanzado. Estudio de cohortes retrospectivas**” ha sido realizado satisfactoriamente bajo su dirección y dan su consentimiento para que dicho trabajo de investigación pueda ser defendido para optar al Grado de Doctora.



Muruzábal Torquemada, Juan Carlos.
Complejo Hospitalario de Navarra



Díaz Feijoo, Berta.
Hospital Clínic de Barcelona



Tiberio López, Gregorio
Complejo Hospitalario de Navarra
Universidad Pública de Navarra

Dedicada a Javi, Àlex y Garbiñe,
Porque a veces todo parece un sueño

Agradecimientos

Al Doctor Juan Carlos Muruzábal, Jefe de Sección de Ginecología Oncológica del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Hospitalario de Navarra, por la apuesta en la formación y el desarrollo de nuevos profesionales y por la dirección de este trabajo.

A la Doctora Berta Díaz Feijoo, miembro del Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia de l'Hospital Clínic, por su apoyo y motivación constantes imprescindibles para lograr este proyecto de tesis.

Al doctor Gregorio Tiberio López, Jefe de Sección de Hospitalización del Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario de Navarra, y profesor de la Universidad Pública de Navarra por sus consejos, directrices y amplios conocimientos en la realización de la tesis doctoral.

Al Doctor Jesús Zabaleta, miembro de la Sección de Ginecología del Complejo Hospitalario de Navarra, por los conocimientos y el tiempo invertidos en numerosas sesiones y lecciones de estadística aplicada a la ginecología oncológica.

A todos los miembros de la Unidad Multidisciplinar de Cáncer Ginecológico de Navarra por la dedicación al cáncer ginecológico y al tratamiento de los datos que se refleja en cada caso. Sin el registro detallado de los acontecimientos en la asistencia clínica, los trabajos retrospectivos como este, jamás hubiesen sido posibles.

A las pacientes implicadas en este estudio, porque pusieron sus destinos en las manos de los profesionales de la Sección de Ginecología Oncológica del Complejo Hospitalario de Navarra. La generosidad con la que comparten sus vivencias, hace que el esfuerzo de este trabajo haya merecido la pena.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	19
Epidemiología del cáncer de ovario. Situación actual	20
Factores de riesgo en el cáncer epitelial de ovario	25
Histopatología del cáncer epitelial de ovario	29
Patrón de diseminación	34
Sistema de estadificación en el cáncer de ovario, trompa y peritoneo	36
Características clínicas y Diagnóstico	40
Clínica	40
Diagnóstico y estudio preoperatorio	42
Ecografía	42
Marcadores tumorales	43
Tomografía computerizada (TC)	44
Resonancia Magnética (RM)	44
Tomografía por emisión de positrones	44
Laparoscopia	45
Tratamiento primario del cáncer epitelial de ovario avanzado	46
Generalidades	46
Tratamiento quirúrgico	47
Cirugía de citorreducción primaria	48
Cirugía de citorreducción de intervalo (12)	59
Tratamiento quimioterápico	60
Quimioterapia sistémica en el cáncer epitelial de ovario	60
Quimioterapia intraperitoneal	60
Tratamientos biológicos	61
Factores pronósticos de morbilidad postoperatoria, supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de enfermedad	65
Factores pronósticos preoperatorios	65
● Factores propios del paciente	65
● Factores propios de la enfermedad	66
● Factores dependientes del centro	68
Estado del arte sobre cirugía de citorreducción primaria y cirugía de intervalo	73
Estudios de cohortes	74

Ensayos clínicos aleatorizados	75
HIPÓTESIS	85
OBJETIVOS	87
MATERIAL Y MÉTODOS	90
Diseño del estudio	91
Descripción de la muestra	91
Sujetos a estudio	91
Protocolo de estudio previo a tratamiento	91
Variables a estudio	95
Análisis estadístico	98
RESULTADOS	100
Capítulo 1. Características basales de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIC y IV	101
Capítulo 1.1 Diagrama de flujo de la cohorte completa	102
Capítulo 1.2 Características basales de la cohorte completa	103
1.2.1 Edad	103
1.2.2 Performance status	103
1.2.3 Presentación clínica al diagnóstico	104
1.2.4 CA 125	104
1.2.5 Presencia y tamaño de tumor pélvico	105
1.2.5 Vía diagnóstica	106
1.2.6 Tipo histológico	107
1.2.7 Grado histológico	108
1.2.8 Estadio definitivo	108
Capítulo 1.3 Análisis de los grupos de tratamiento: Cirugía de citorreducción primaria, neoadyuvancia quimioterápica y cirugía de intervalo, quimioterapia sin cirugía de intervalo y cuidados paliativos	109
1.3.1 Edad	109
1.3.2 Performance status	110
1.3.3 Índice de comorbilidad de charlson	111
1.3.4 Presentación clínica al diagnóstico	112
1.3.5 CA-125	114
1.3.6 Presencia y tamaño tumoral pélvico	115
1.3.7 Vía diagnóstica	116
1.3.8 Anatomía patológica	117
1.3.9 Grado histológico	117

1.3.10 Estadio definitivo	119
Capítulo 2. Estudio de la operabilidad y la reseabilidad	120
2.1 Comparación de las pacientes subsidiarias de tratamiento curativo y paliativo	121
2.2 Comparación de los grupos de pacientes subsidiarias de cirugía de citorreducción primaria versus quimioterapia neoadyuvante y análisis de los criterios de selección del tratamiento curativo.	122
2.2.1 Comparación de las características de las pacientes operables versus no operables	122
2.2.2 Análisis de los criterios de exclusión para cirugía de citorreducción primaria	123
2.3 Comparación y análisis de los grupos de pacientes subsidiarias de cirugía de intervalo versus quimioterapia sin cirugía de intervalo	125
2.3.1 Comparación de las características del grupo de pacientes con cirugía de intervalo versus sólo quimioterapia	125
2.3.2 Análisis de los criterios de exclusión para cirugía de citorreducción de intervalo	126
Capítulo 3: Extensión y complejidad de la cirugía	127
3.1 Extensión de la cirugía	128
3.2 Surgical Complexity Score Index	129
Capítulo 4: Tumor residual	130
4.1 Tasa de citorreducción óptima	131
4.2 Residuo tumoral	132
Capítulo 5. Morbilidad del tratamiento quirúrgico y estancia media hospitalaria en cirugía de citorreducción primaria y cirugía de intervalo	133
5.1 Tasa de Complicaciones graves y mortalidad postoperatoria	134
5.2 Estancia media hospitalaria	137
Capítulo 6. Supervivencia libre de progresión tras cirugía de citorreducción primaria y cirugía de intervalo	138
6.1 Supervivencia libre de progresión total de las pacientes quirúrgicas	139
6.2 Supervivencia libre de progresión según el tipo de cirugía	140
6.3 Supervivencia libre de progresión según conducta terapéutica y residuo tumoral	141
Capítulo 7. Supervivencia global	143
7.1 Supervivencia global	144
7.2 Supervivencia Global según el grupo de tratamiento: Cirugía de citorreducción primaria, Cirugía de intervalo, Sólo quimioterapia y Paliativos.	145
7.3 Supervivencia global del total de las pacientes quirúrgicas	147
7.4 Supervivencia global de las pacientes quirúrgicas según grupo de tratamiento quirúrgico	148

7.5 Supervivencia global según la enfermedad residual	150
7.6 Supervivencia global según el grupo de tratamiento y la enfermedad residual	152
7.7 Supervivencia global en pacientes con residuo tumoral R0 y R01 según tipo de cirugía	155
7.7.1 Residuo R0 y cirugía de citorreducción primaria versus cirugía de intervalo	155
7.7.2 Pacientes R1 y cirugía de citorreducción primaria versus cirugía de intervalo	156
Capítulo 8. Análisis univariante y multivariante	158
8.1 Análisis univariante de factores pronósticos sobre la supervivencia global	159
8.2 Análisis multivariante de factores pronósticos sobre la supervivencia global	161
DISCUSIÓN	163
1. Generalidades	164
2. Justificación del estudio	167
3. Características basales de la muestra	168
4. Extensión y complejidad de la cirugía	171
5. Tasa de citorreducción y enfermedad residual	173
6. Estancia media hospitalaria, morbilidad y mortalidad posts operatorias	175
7. Supervivencia libre de progresión	177
8. Supervivencia global	178
Supervivencia global de la cohorte completa	178
Supervivencia global de las pacientes no tributarias de tratamiento quirúrgico	178
Supervivencia global de las pacientes con tratamiento quirúrgico	178
Supervivencia Global en función del tratamiento quirúrgico y del residuo tumoral	179
9. Análisis de factores pronósticos para la supervivencia global	182
Edad	182
Estado funcional de la paciente	182
Grado de comorbilidad	182
Marcadores de carga tumoral: Presencia y tamaño del tumor pélvico y CA 125	182
Histología y grado tumoral	183
Estadio	183
Cirugía intestinal y Surgical Complexity Score	184
Tipo de cirugía	184
Tumor residual	184
10. Limitaciones del estudio	185
CONCLUSIONES	186
ANEXOS	188

GLOSARIO

A

AVC: accidente vascular cerebral

B

BAG: Biopsia con aguja gruesa

C

CCP: Cirugía de citorreducción primaria

CI: Cirugía de intervalo

E

EORTC: European Organization of research and Treatment of Cancer

ESGO: European Society of Gynaecological Oncology

G

GCIG: Gynecologic Cancer Intergroup

I

IC: Intervalo de confianza

P

PAAF: Punción aspiración con aguja fina

ARP: Poli ADP ribosa polimerasa

PET: Positron Emission Tomography

PS: Performance status

PS-ECOG: Performance status by Eastern Cooperative Oncology Group

Q

QT: Quimioterapia

R

R0: Residuo igual a 0 o sin enfermedad macroscópica

R1: Resido tumoral macroscópico inferior a 1 cm

R2: Residuo tumoral igual o mayor a 1 cm

R<1: Residuo tumoral inferior a 1 cm. Sumatorio de R0 y R1

RM: Resonancia Magnética

RIC: Rango intercuartílico

RR: Razón de Riesgo

S

SCS: Surgical Complexity Score

SG: Supervivencia Global

SLP: Supervivencia libre de progresión

T

TC: Tomografía Computerizada

U

UMDCG: Unidad Multidisciplinar de Cáncer Ginecológico

V

VATS: Video Assisted Thoracoscopy

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

<i>Tabla 1: Estadio FIGO y supervivencia global en pacientes tratados (6)</i>	21
<i>Tabla 2: Criterios ecográficos IOTA (58)</i>	42
<i>Tabla 3: Evolución de los procedimientos y objetivos de la cirugía en el tiempo</i>	49
<i>Tabla 4. Criterios que contraindican la cirugía de citorreducción primaria</i>	51
<i>Tabla 5: Surgical Complexity Score (SCS)</i>	70
<i>Tabla 6: Descripción de la Morbilidad grave y Mortalidad postoperatorias en el estudio SCORPION</i>	83
<i>Tabla 7: Frecuencias absolutas y porcentajes del Índice de comorbilidad de Charlson categorizado en baja comorbilidad y alta comorbilidad según la conducta terapéutica</i>	111
<i>Tabla 8: Frecuencias absolutas y porcentajes según motivos de consulta según la conducta terapéutica</i>	113
<i>Tabla 9: Frecuencias absolutas y porcentajes de la vía diagnóstica según la conducta terapéutica</i>	116
<i>Tabla 10: Frecuencias absolutas y porcentajes del tipo histológico según la conducta terapéutica</i>	117
<i>Tabla 11: Frecuencias absolutas y porcentajes del grado histológico según la conducta terapéutica</i>	117
<i>Tabla 12: Frecuencias absolutas y porcentajes del estadio definitivo según la conducta terapéutica</i>	119
<i>Tabla 13: Comparación de las características clínicamente relevantes entre los grupos de pacientes de tratamiento con intención curativa versus cuidados paliativos</i>	121
<i>Tabla 14: Comparación de las características clínicamente relevantes para decisión de tratamiento quirúrgico inicial entre los grupos de Cirugía de citorreducción primaria versus quimioterapia neoadyuvante</i>	122
<i>Tabla 15: Método diagnóstico de exclusión para la cirugía de citorreducción primaria</i>	123
<i>Tabla 16: Criterio de irresecabilidad para la cirugía de citorreducción primaria</i>	124
<i>Tabla 17: Comparación de las características clínicamente relevantes para decisión de tratamiento quirúrgico inicial entre los grupos de cirugía de intervalo versus sólo quimioterapia</i>	125
<i>Tabla 18: Método diagnóstico del criterio de exclusión para la cirugía de citorreducción de intervalo</i> ..	126
<i>Tabla 19: Criterio de irresecabilidad en la cirugía de citorreducción de intervalo</i>	126
<i>Tabla 20: Procedimientos quirúrgicos: Frecuencias absolutas y porcentajes</i>	128
<i>Tabla 21: Complejidad quirúrgica (Surgical Complexity Score): Frecuencias absolutas y porcentajes</i>	129
<i>Tabla 22: Resultado de la cirugía en función del residuo tumoral</i>	132
<i>Tabla 23: Complicaciones graves postquirúrgicas: frecuencias absolutas y porcentajes</i>	135
<i>Tabla 24: Progresiones, mediana de supervivencia libre de progresión y tasa de supervivencia libre de progresión según conducta terapéutica y residuo tumoral</i>	142
<i>Tabla 25: Mediana de supervivencia global y tasa de supervivencia para los grupos de Cirugía de citorreducción Primaria y Cirugía de Intervalo</i>	149
<i>Tabla 26: Mediana de supervivencia global y tasa de supervivencia para los diferentes grupos según el tumor residual</i>	151
<i>Tabla 27: Mediana de supervivencia global y tasa de supervivencia para los diferentes grupos de cirugía (CCP y CI) en función del resultado de la cirugía (óptima y subóptima)</i>	153
<i>Tabla 28: Mediana de supervivencia global y tasa de supervivencia para los grupos de CCP y CI en función del residuo tumoral</i>	157
<i>Tabla 29: Modelo de regresión de Cox. Análisis univariante para la supervivencia global</i>	160
<i>Tabla 30: Modelo de regresión de Cox. Análisis multivariante de la supervivencia global</i>	162

FIGURAS

Figura 1 : Incidencia global ajustada por edad en la población femenina a nivel mundial. Globocan 2020	
Figura 2: Mortalidad ajustada por edad en la población femenina a nivel mundial. Globocan 2020	20
Figura 3: Incidencia y mortalidad ajustada por la edad en la población femenina de Europa. Globocan 2020.	21
Figura 4. Gráfico sobre la evolución del número de defunciones anual por cáncer de ovario en España entre 1975 y 2020	23
Figura 5. Gráfico de la evolución de la mortalidad del cáncer de ovario en España entre 1975 y 2020....	24
Figura 6: Incidencia de cáncer de ovario por países. Globocan 2020.	28
Figura 7: Modelo dualista ampliado de carcinogénesis ovárica de Kurman et al (34)	30
Figura 8: Esquemas de tratamiento en el cáncer epitelial de ovario avanzado.....	46
Figura 9. Índice de carcinomatosis peritoneal	67
Figura 10: Análisis de regresión lineal simple: logaritmo del tiempo de supervivencia medio representado frente al porcentaje de cirugía citorrreductora máxima.	69
Figura 11: supervivencia global y libre de progresión en función del residuo tumoral (86)	71
Figura 12: Diagrama de flujo PRISMA.....	73
Figura 13: Ramas de tratamiento tras la aleatorización de los casos de los ensayos sobre quimioterapia neoadyuvante en cáncer epitelial de ovario	76
Figura 14: Curva de Kaplan- Meier para la supervivencia global cirugía primaria y cirugía de intervalo en el estudio EORTC 55971	77
Figura 15: Curva de Kaplan- Meier para la supervivencia global EN cirugía primaria y cirugía de intervalo en función de los resultado de la cirugía en el estudio EORTC 55971	78
Figura 16: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en cirugía de citorreducción primaria y de intervalo en el estudio CHORUS	79
Figura 17: Diagrama de barras sobre complicaciones postoperatorias en el estudio JGO0602	81
Figura 18: Algoritmo de manejo de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en la unidad multidisciplinar de cáncer ginecológico de Navarra	93
Figura 19: Diagrama de barras representando las puntuaciones de la escala PS-ECOG en la cohorte de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV	103
Figura 20: Diagrama de barras representando el motivo de consulta en la cohorte de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV	104
Figura 21. Diagrama de sectores sobre la presencia de tumoración pélvica en la cohorte de pacientes con cáncer epitelial de ovario estadio IIIC-IV	105
Figura 22: Diagrama de sectores sobre la distribución de la vía diagnóstica en la cohorte de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV	106
Figura 23: Diagrama de sectores representando el grado histológico en la cohorte de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV	108
Figura 24: Diagrama de sectores representando la estadificación FIGO en la cohorte de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV	108
Figura 25. Diagrama de caja representativo de la edad según conducta terapéutica	109
Figura 26: Diagrama de barras representativo del PS-ECOG según conducta terapéutica	110
Figura 27: Diagrama de barras representativo del PS-ECOG categorizado según conducta terapéutica	111
Figura 28: Diagrama de caja representativo del CA 125 según conducta terapéutica	114
Figura 29: Diagrama de caja representativo del tamaño tumoral según conducta terapéutica	115
Figura 30: Diagrama de barras representativa de la tasa de citorreducción óptima	131
Figura 31: Diagrama de barras representativa de los porcentajes de residuo tumoral R0, R1 Y R2	132
Figura 32: Diagrama de cajas en representación de la estancia media hospitalaria	137
Figura 33: Curva de Kaplan- Meier para la supervivencia libre de progresión en el grupo de pacientes quirúrgicas	139
Figura 34: Curva de Kaplan- Meier para la supervivencia libre de progresión según conducta terapéutica: cirugía primaria y cirugía de intervalo	140
Figura 35: Curvas Kaplan-Meier para la SLP en función del resultado de la cirugía (Cirugía óptima vs subóptima)	141

<i>Figura 36: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el grupo de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV</i>	144
<i>Figura 37: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el grupo de pacientes quirúrgicas...</i>	147
<i>Figura 38: Curva de Kaplan- Meier para la supervivencia global según el residuo tumoral: R0, R1 y R2</i>	151
<i>Figura 39: Curva de Kaplan- Meier para la supervivencia global según la conducta terapéutica (cirugía primaria vs cirugía de intervalo) y resultado quirúrgico (cirugía óptima (R<1) vs subóptima (R2))</i>	154
<i>Figura 40: Curva de Kaplan- Meier para la supervivencia global en residuo R0 según la conducta terapéutica (cirugía primaria vs cirugía de intervalo)</i>	155
<i>Figura 41: Curva de Kaplan- Meier para la supervivencia global en cirugía óptima con residuo R1 según la conducta terapéutica (cirugía primaria vs cirugía de intervalo)</i>	156

ANEXOS

ANEXO 1. TIPOS HISTOLÓGICOS DE NEOPLASIAS DE OVARIO. CLASIFICACIÓN OMS(181)	189
ANEXO 2. TIPOS HISTOLÓGICOS DE NEOPLASIAS DE OVARIO. CLASIFICACIÓN OMS (CONTINUACIÓN)	190
ANEXO 3. EQUIVALENCIAS FIGO Y TNM.....	191
ANEXO 4. PERFORMANCE STATUS EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ESCALA ECOG)	192
ANEXO 5. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON	193
ANEXO 6: CLASIFICACIÓN DE COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS CLAVIEN DINDO	195
ANEXO 7: INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓ	196
ANEXO 8: ARTÍCULO PUBLICADO	197

INTRODUCCIÓN

Epidemiología del cáncer de ovario. Situación actual

Según la International Agency for Research on Cancer (IARC) el cáncer de ovario ocupa el octavo puesto en incidencia y el séptimo lugar en mortalidad para la población femenina a nivel mundial (Figuras 1 y 2). Tiene una incidencia ajustada de 6,6/100.000 habitantes y una mortalidad de 4,2/100.000 habitantes a nivel mundial. (1)

Figura 1 : Incidencia global ajustada por edad en la población femenina a nivel mundial. Globocan 2020

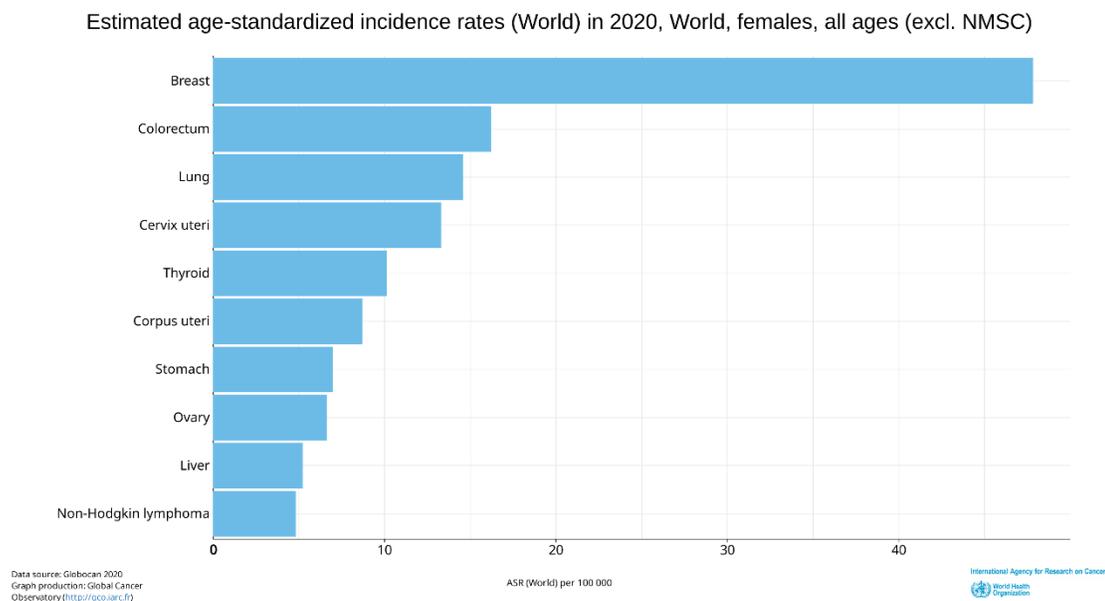
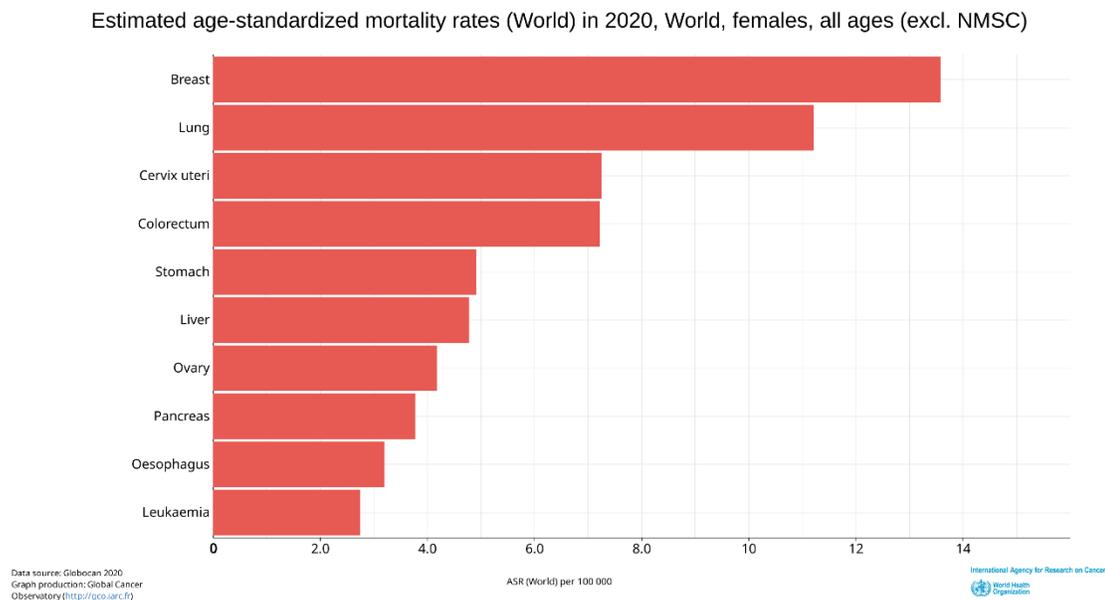
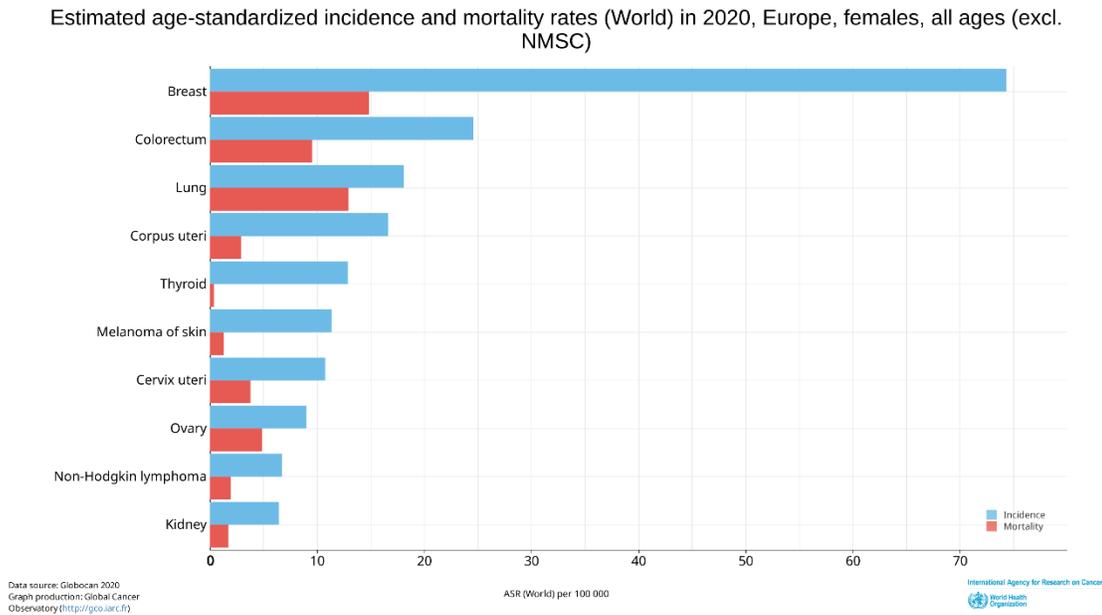


Figura 2: Mortalidad ajustada por edad en la población femenina a nivel mundial. Globocan 2020



Las regiones desarrolladas cuentan con incidencias ajustadas más altas, como en el caso de los países europeos donde los nuevos casos representan 8,8/100.000 habitantes. En Europa la mortalidad es de 4,9/100.000 mujeres/año en las cifras registradas en 2020 por la IARC, siendo el cáncer de tracto genital inferior de mayor mortalidad, por delante del cáncer de cuello uterino. (1)

Figura 3: Incidencia y mortalidad ajustada por la edad en la población femenina de Europa. Globocan 2020.



Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la incidencia de cáncer de ovario será de 3.600 casos durante el 2022. En el informe que realiza la SEOM en 2022, se contabilizaron 2.036 muertes durante 2020. (2) El riesgo acumulado de padecer cáncer de ovario en la población femenina española menor de 75 años es del 0,83% según Globocan 2020. (1)

Esta enfermedad es más frecuente en las mujeres postmenopáusicas, con la máxima incidencia entre los 50 y 75 años (la media está alrededor de los 63 años). (3) Aproximadamente un 90% de los casos de cáncer de ovario reciben el diagnóstico de carcinomas epiteliales. (4) Estos tumores se caracterizan por su comportamiento indolente. La ausencia de síntomas específicos en los estadios tempranos motiva que hasta un 70% de pacientes sean diagnosticadas en estadios avanzados, condicionando un pronóstico desfavorable. (5)

La supervivencia global del cáncer de ovario se aproxima al 50%, sin embargo, varía en función de los distintos factores pronósticos como la extensión de la enfermedad al diagnóstico. (Tabla 1)(6)

Tabla 1: Estadio FIGO y supervivencia global en pacientes tratados (6)

Estadio FIGO	N	Tasa de Supervivencia global (%)		
		1 año	2 años	5 años

IA	632	94,4	96,2	89,6
IB	69	100	93,9	86,1
IC	663	96,3	91,4	83,4
IIA	72	93,0	87,2	70,7
IIB	93	93,4	84,5	65,5
IIC	241	93,6	85,6	71,4
IIIA	128	88,1	72,6	46,7
IIIB	271	85,7	70,6	41,5
IIIC	2030	84,8	64,5	32,5
IV	626	72,4	48,4	18,6

La mortalidad por cáncer de ovario ha mantenido una tendencia al alza desde el inicio del registro del cáncer en España según el Programa Ariadna del Instituto Carlos III (Figura 4). Al observar las tasas ajustadas para la distribución etaria de la Comunidad Europea, el gráfico de mortalidad del cáncer de ovario muestra con una tendencia descendente desde el pico de mortalidad registrado en 2001. Eliminando el efecto del envejecimiento poblacional, se puede objetivar que la mortalidad registrada por cáncer de ovario en España va en detrimento desde los últimos 20 años de registro (Figura 5). (7)

Figura 4. Gráfico sobre la evolución del número de defunciones anual por cáncer de ovario en España entre 1975 y 2020

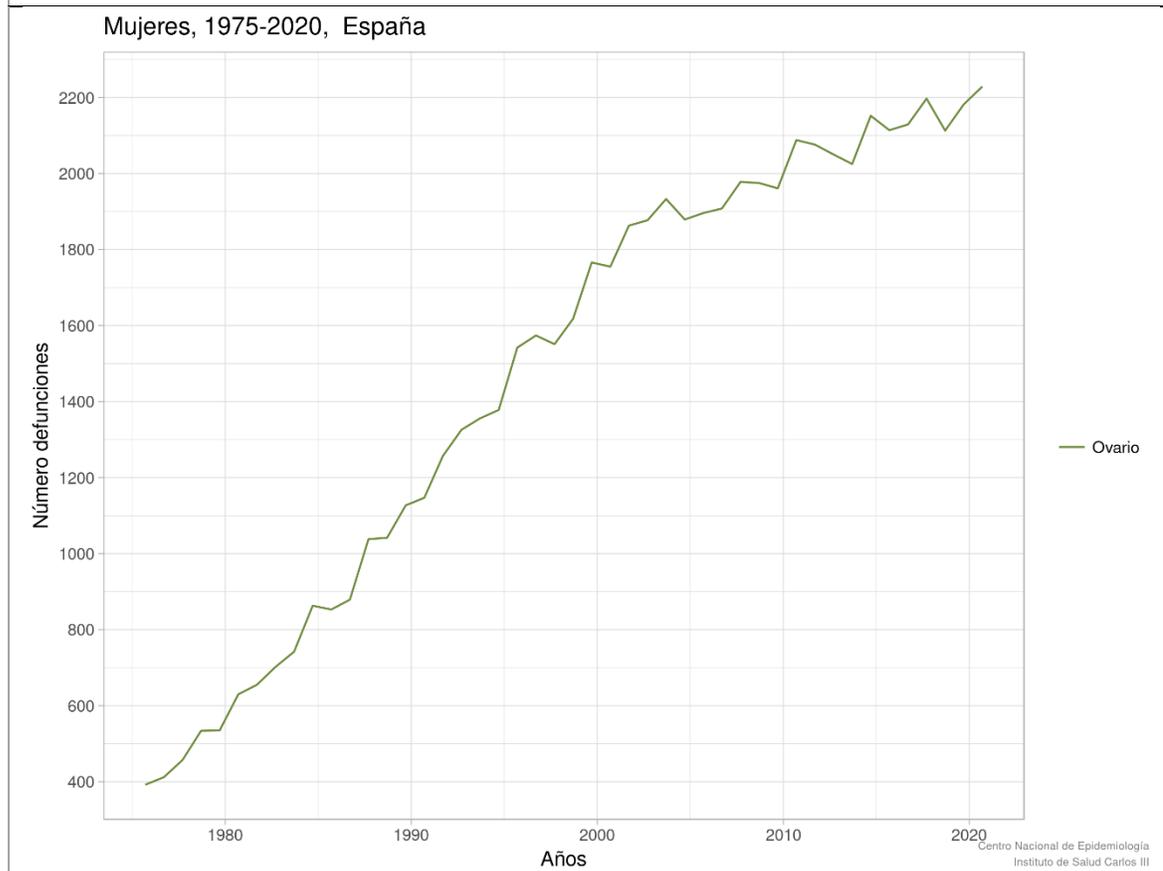
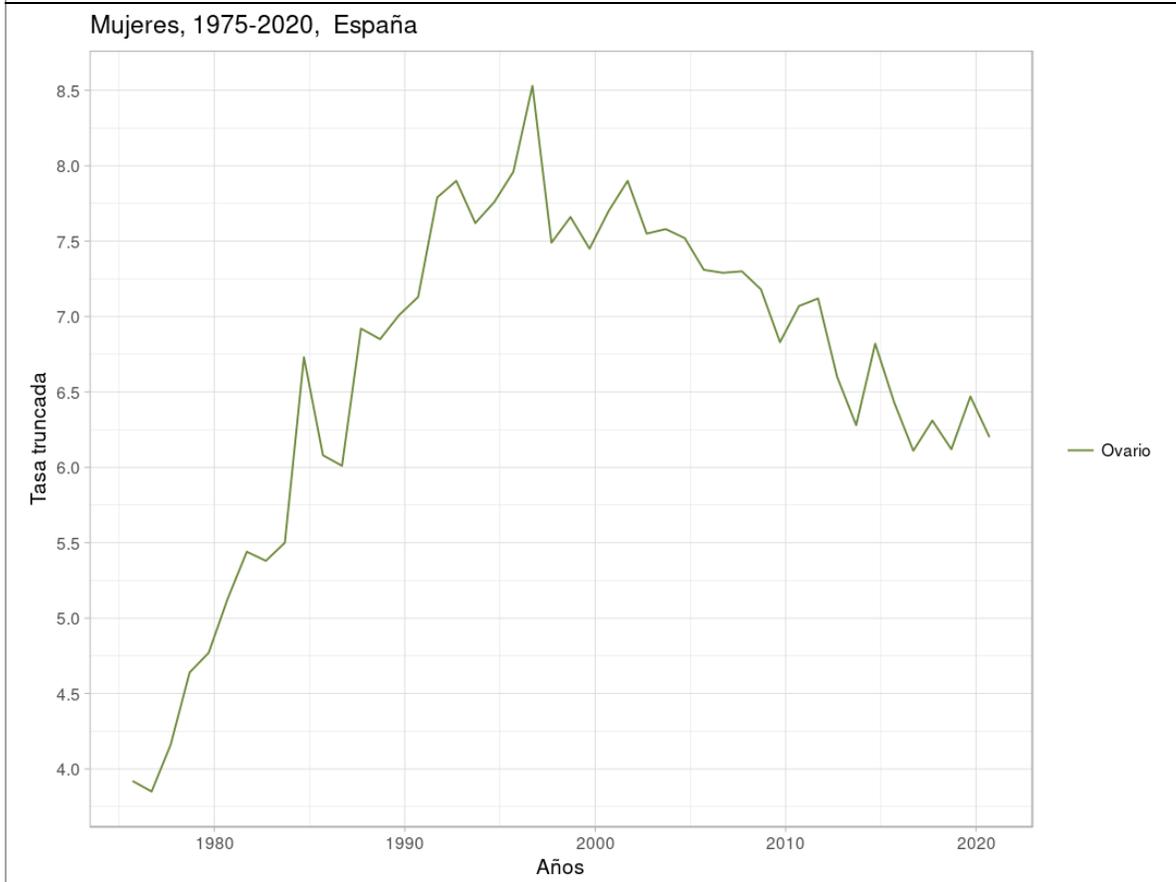


Figura 5. Gráfico de la evolución de la mortalidad del cáncer de ovario en España entre 1975 y 2020.



Los datos reflejados en la SEER database estadounidense coinciden con esta tendencia. La mortalidad ajustada por edad descendió un 18% entre 1992 y 2011. Los avances del tratamiento parecen contribuir al descenso de la mortalidad, atribuyendo gran parte del impacto a la introducción de técnicas de quirúrgicas extensas que tienen como objetivo reducir el tumor. (8,9)

Factores de riesgo en el cáncer epitelial de ovario

Edad

La incidencia del cáncer de ovario aumenta con la edad. El incremento fue estimado en los datos del grupo Nurses Health Study encontrando un aumento del 2% por año cumplido en mujeres menores de 50 años y en un 11% por año en mujeres mayores de 50 años. (10)

Factores genéticos

Síndrome de Cáncer de mama y ovario heredofamiliar

Durante los años 90 se identificaron diversos genes que confieren susceptibilidad al cáncer de mama y/o de ovario, describiéndose así el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. Según su frecuencia en la población y el riesgo estimado, pueden agruparse en alelos de penetrancia alta (muy infrecuentes), moderada (infrecuentes) y baja (frecuentes). Los genes BRCA 1 y BRCA 2 son genes de alta penetrancia. La frecuencia poblacional de mutaciones para estos genes es del 0,1%. Se estima que entre un 3 y 5% de los casos de cáncer de mama y un 10 % de pacientes con cáncer de ovario se asocian a mutaciones germinales de BRCA1 y BRCA2. Las pacientes portadoras de BRCA con cáncer de ovario presentan características patológicas y moleculares comunes. El 90 % de las neoplasias de ovario son serosas, de alto grado y bilaterales.

En el caso de BRCA1, se estima que el riesgo acumulado es del 52% para cáncer de mama y del 22% para cáncer de ovario. El riesgo relativo del cáncer de ovario empieza a incrementar a partir de los 40 años y se mantiene hasta los 70 años. El carcinoma de trompas de Falopio cuenta con un riesgo relativo muy elevado y el riesgo acumulado estimado tras 20 años de la ooforectomía es del 4% para el carcinoma de peritoneo.

Para el BRCA2, el riesgo acumulado es del 47% para cáncer de mama y del 18% para cáncer de ovario. El riesgo relativo del cáncer de ovario empieza a incrementar a partir de los 50 años, persistiendo hasta los 70 años. Existe un incremento del riesgo de cáncer de trompa y peritoneo para las portadoras de BRCA2 que parece menor que en BRCA1.

Existen otros genes con alta penetrancia como son P53 del Síndrome de Li-Fraumeni, PTEN del Síndrome de Cowden, STK11/LKB1 del Síndrome Peutz-Jeghers o el CDH1 del cáncer gástrico difuso. Se relacionan con menos del 1% de los casos de cáncer de mama y ovario hereditarios.

En la actualidad se cree que pueden existir modelos poligenéticos de genes de moderada o baja penetrancia que, al asociarse, incrementan la probabilidad de este síndrome como son CHEK2, ATM, BRIP1 o PALB2. (11,12)

Síndrome de Lynch o síndrome de cáncer de colon no polipósico heredofamiliar (CCNPH)

Además del cáncer de colon y otras neoplasias gastrointestinales primarias, este síndrome puede causar cáncer de endometrio y de ovario. La penetrancia descrita para el cáncer de endometrio es del 70%, y el riesgo acumulado para el cáncer de ovario, a lo largo de la vida, es del 20%. El síndrome de Lynch está detrás del 1% de los cánceres de ovario, siendo la edad media más precoz al debut. (13)

Factores reproductivos

Paridad

La nuliparidad ha demostrado ser un factor de riesgo para el cáncer epitelial de ovario, trompa y peritoneo. Las pacientes con un primer parto después de los 35 años tienen mayor riesgo que aquellas de menor edad para su primer parto. En algunos estudios proponen que el número de partos es inversamente proporcional al riesgo de cáncer epitelial de ovario. (14,15)

Menarquia y menopausia

La menarquia temprana (antes de los 12 años) y la menopausia tardía (posterior a los 52 años) parecen estar asociadas a un incremento del riesgo para el cáncer epitelial de ovario, sin embargo, parece que el impacto en la incidencia dentro de la población general es bajo. (16)

Infertilidad

La infertilidad y los tratamientos de fertilidad suelen tener asociación significativa con el cáncer de ovario, sin embargo, no aparecen como factores de riesgo independientes en diferentes estudios. Esta relación podría explicarse por factores de confusión como la nuliparidad o la endometriosis, vinculadas a la infertilidad. (17)

Tratamientos hormonales:

Contraceptivos orales

Los anticonceptivos orales parecen disminuir el riesgo de cáncer de ovario. Además, su uso prolongado parece tener una significativa reducción del riesgo llegando a disminuir su incidencia en un 45% según el estudio europeo prospectivo publicado en 2011 por Tsilidis et al. (18)

Terapia hormonal sustitutiva

La larga exposición a la terapia hormonal sustitutiva podría incrementar el riesgo para el cáncer de ovario de tipo seroso y endometriode. El riesgo parece similar entre las terapias basadas sólo en estrógeno versus estrógeno-progestágeno. El riesgo asociado parece bajo en las usuarias de alrededor de 50 años con duración de hasta 5 años, siendo el incremento de casos de 1 por cada 1000 mujeres y 1 muerte por cada 1700 usuarias según un metaanálisis publicado en 2015. (19)

Endometriosis:

La endometriosis parece ser un factor de riesgo para algunos subtipos histológicos como el tipo endometriode y células claras. Sin embargo, el riesgo relativo para las mujeres con diagnóstico de endometriosis es bajo. (10)

Cirugías sobre útero, trompas y ovarios:

Las diferentes cirugías que implican útero, trompas y ovario parecen tener un papel protector frente al cáncer de ovario, trompa y peritoneo. Se ha descrito disminución del riesgo relativo en la salpingectomía bilateral, la anexectomía bilateral, la hysterectomía y la ligadura de trompas. (20)

Tabaquismo

El hábito tabáquico parece estar relacionado con el incremento de riesgo en el tipo histológico mucinoso. No ha demostrado un incremento de riesgo para otros tipos histológicos e incluso se postula como factor protector en el tumor de células claras. (15)

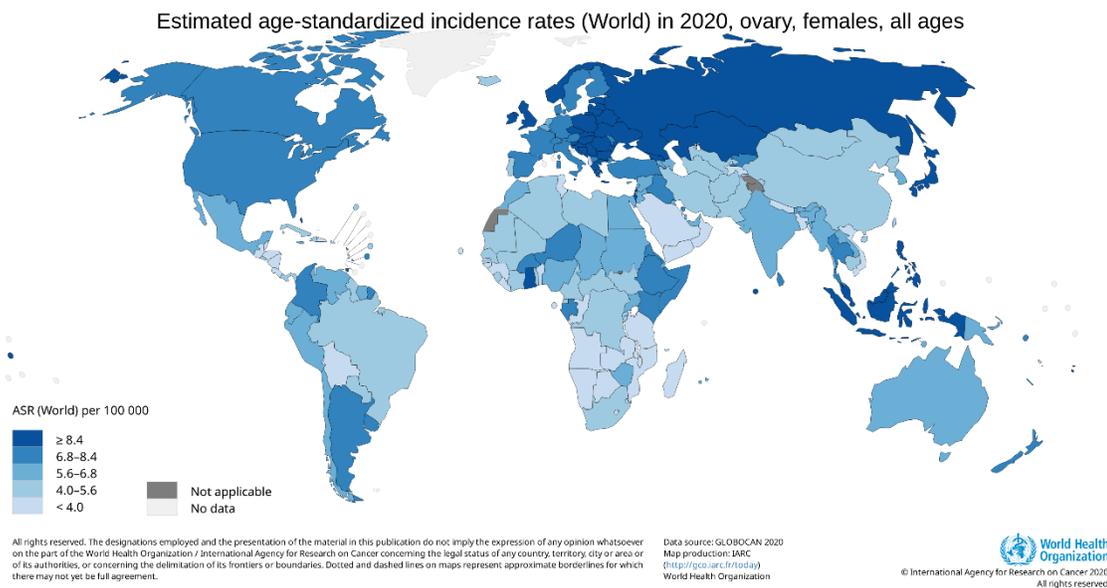
Índice de masa corporal (IMC)

Existe asociación entre $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ y el riesgo de cáncer de ovario tanto en los síndromes heredofamiliares como en los casos esporádicos de cáncer epitelial de ovario. (21)

Variaciones geográficas

La incidencia del cáncer de ovario varía en función de los países. Parece ser más alta en los países desarrollados que en aquellos en vías de desarrollo. Este hecho puede estar influenciado por factores genéticos, dieta o exposición ambiental, así como por la posible variación de la incidencia según la esperanza de vida o la capacidad de diagnóstico de los diferentes países. Destaca el continente asiático por su alta incidencia. Los casos de Asia representan el 51,8% de todos los casos a nivel global durante 2020. (1)

Figura 6: Incidencia de cáncer de ovario por países. Globocan 2020.



Asbesto y talco

El asbesto parece estar asociado con un incremento del riesgo de muerte por cáncer epitelial de ovario según un metaanálisis con 18 estudios de cohortes. En el caso de la exposición al talco, los datos basados en el metaanálisis publicado no son tan claros, dado que, aunque se observa incremento de riesgo, no hay diferencias estadísticamente significativas entre exposición o ausencia de exposición. (22,23)

Histopatología del cáncer epitelial de ovario

El ovario es un órgano con capacidad para dar una gran variedad de neoplasias, además de ser una diana habitual para las metástasis de tumores primarios extra ováricos.

En 2014 la OMS publicó la clasificación de tumores ováricos, basada en el origen, la morfología y el comportamiento de los mismos. Según esta clasificación, existen tres grandes grupos de tumores ováricos: tumores epiteliales (ANEXO 1), tumores estromales de los cordones sexuales y tumores de las células germinales. (24,25)

Los tumores epiteliales representan dos tercios del total de los tumores de ovario y el 90% de los tumores malignos del ovario. En la actualidad se reconocen cinco tipos de tumores epiteliales que comprenden el 98% de los carcinomas del ovario: seroso de alto grado, células claras, endometriode, mucinoso y seroso de bajo grado. Estos tipos histológicos difieren entre sí en su origen, patogénesis, en sus características anatomopatológicas e inmunohistoquímicas, así como en la evolución clínica y la respuesta al tratamiento.(26–28)

Patogénesis y precursores del cáncer epitelial de ovario

Tradicionalmente el proceso de carcinogénesis en el cáncer de ovario ha sido atribuido a la ovulación y al consecutivo proceso de reparación de carácter continuado e ininterrumpido durante la vida reproductiva. Dicha idea es conocida como la “teoría de la ovulación incesante”. (29) La exposición continuada de gonadotrofinas sobre el ovario también se ha postulado clásicamente como la potencial causa del cáncer de ovario. (30) En la actualidad, se conoce que los carcinomas ováricos derivan de tejido endometrial, tejido de la trompa de Falopio, células germinales y epitelio de transición. Los tumores serosos derivan de lesiones precursoras de la trompa de Falopio denominadas con el término anglosajón “serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC”) o del epitelio de trompa de Falopio (endosalpingiosis) en un número significativo de casos. Sin embargo, los tumores serosos de bajo grado parecen estar asociados a los tumores borderline, dado que comparten mutaciones sobre los genes KRAS y BRAF, y no están relacionados con mutaciones P53 y anomalías BRCA típicamente asociadas a los tumores serosos de alto grado. Por otro lado, existen evidencias de que la endometriosis tiene cierta relación con la aparición de los tipos histológicos células claras y endometriode. (10) Los nuevos descubrimientos en biología molecular y genética replantean la clasificación del cáncer epitelial de ovario, mediante un sistema dualístico clasificando los tipos histológicos en tipo I y Tipo II en función de sus características biológicas y comportamiento. Este modelo es similar al de la clasificación del cáncer de endometrio. Los tumores de tipo I se desarrollan a partir de lesiones extra ováricas benignas que se implantan en el ovario y que posteriormente pueden sufrir una transformación maligna, mientras que los carcinomas de tipo II se desarrollan a partir de carcinomas intraepiteliales en la trompa de Falopio y, como resultado, se diseminan involucrando al ovario y a otros emplazamientos extraováricos, lo que probablemente explica su comportamiento clínicamente agresivo. El modelo dualista clasifica los tumores en tipo I y tipo II describiendo dos entidades completamente diferentes:

Tipo 1: son tumores de comportamiento menos agresivo, confinados al ovario de forma más frecuente y con genética relativamente más estable con ausencia de mutación de la proteína P53. Suponen el 25% de los casos y representan el 10% de mortalidad por cáncer epitelial de ovario. Este subtipo se compone por las siguientes histologías:

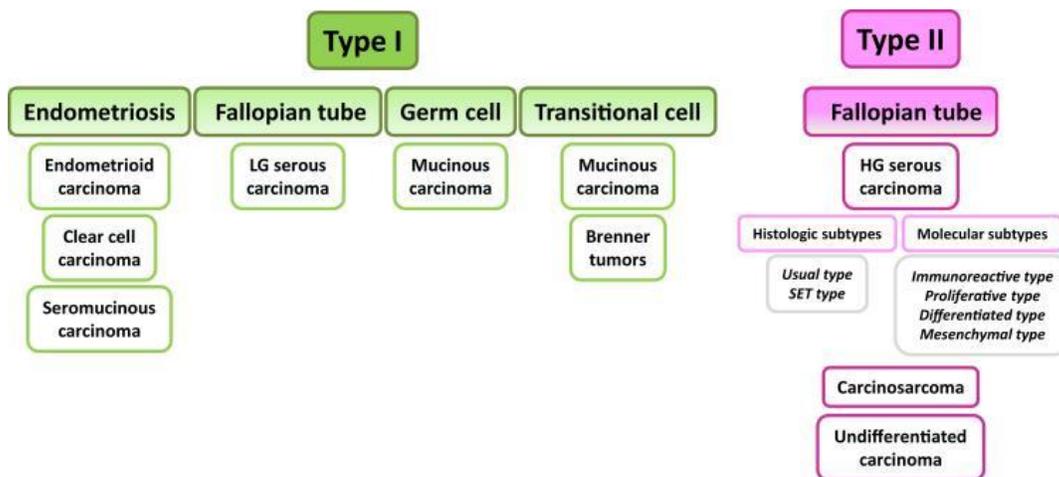
Tipo I. i: endometrioides y relacionados: endometrioide, Células claras y Carcinoma seromucinoso

Tipo I. ii: Seroso de bajo grado

Tipo I. iii: carcinoma mucinoso y tumor de Brenner maligno

Tipo 2: se trata de tumores de comportamiento más agresivo, con rápida extensión y casi siempre diagnosticados en estadios avanzados. Suponen el 75% de los casos y representan el 90% de mortalidad por cáncer epitelial de ovario. Hasta el 80% presentará alteraciones en la proteína p53. Este grupo se compone por los tipos histológicos: seroso de alto grado, tumores mixtos del mesodermo e indiferenciados. (31,32)

Figura 7: Modelo dualista ampliado de carcinogénesis ovárica de Kurman et al (34)



Los 5 Tipos histológicos del cáncer epitelial de ovario

Carcinomas serosos de alto grado

Los carcinomas serosos de alto grado son los carcinomas ováricos más comunes (27). Se presentan típicamente en mujeres en postmenopausia, en estadios avanzados y con niveles elevados de CA 125. El volumen tumoral al diagnóstico varía ampliamente desde un tamaño imperceptible hasta grandes masas que pueden superar los 20 centímetros de diámetro. Hasta un tercio de las pacientes pueden tener ovarios normales. (28)

Macroscópicamente los tumores serosos pueden tener áreas quísticas y friables, con neoformaciones excrecentes que crecen hacia el interior o el exterior de las superficies. (26–28)

Microscópicamente, muestran un crecimiento papilar y sólido con lúmenes glandulares similares a hendiduras. Las células tumorales son típicamente de tamaño intermedio, con extrañas células gigantes mononucleares dispersas con núcleos prominentes. A diferencia de los carcinomas serosos de bajo grado, estos tumores muestran más de 3 veces la variación en el tamaño nuclear. Los cuerpos de Psamoma, calcificaciones distróficas típicas de tumores de morfología papilar, están presentes de forma muy común en los carcinomas seroso de alto grado y son considerados diagnósticos. (26–28)

Los marcadores inmunohistoquímicos reaccionan para p53, BRCA1, WT1 y p16. Del mismo modo se observa un alto índice de proliferación con aumento de la expresión nuclear de Ki-67.(22)

Tradicionalmente se ha atribuido el origen del cáncer de ovario al epitelio superficial ovárico o quistes de inclusión epitelial. Sin embargo, la identificación de STIC, como precursor del carcinoma seroso en el extremo de fimbrias distal de la trompa de Falopio, en mujeres con mutaciones germinales BRCA1 o BRCA2 ha cambiado esta teoría. (31)

El tumor primario también puede originarse en el ovario a través de la implantación de epitelio de tipo tubárico en el ovario (endosalpingiosis) o invaginaciones de la superficie mesotelial (quistes de inclusión), sobre todo en ausencia de lesiones STIC. Actualmente, la proporción relativa de carcinomas serosos de alto grado de derivación ovárica y tubárica se desconoce, principalmente por el crecimiento del tumor en cánceres de etapa avanzada oculta el sitio primario. La última estadificación FIGO unifica la patología de ovario, trompa y peritoneo.

Los carcinomas serosos de alto grado muestran una respuesta a la quimioterapia basada en platino y taxanos alcanzando un 70-80% de casos. A pesar de ello la mayoría de los pacientes experimentarán posteriormente una recurrencia. El uso de inhibidores del PARP ha obtenido buena respuesta en las pacientes con mutaciones BRCA. (24)

Carcinoma seroso de bajo grado

Los carcinomas serosos de bajo grado son poco frecuentes, ocupando menos de un 5% del total de los carcinomas de ovario. Se trata de masas quísticas con patrón papilar fino con crecimiento hacia el interior o hacia el exterior de las superficies. Macroscópicamente son similares a los tumores borderline pero más blandos y friables. (28)

A nivel microscópico, las células muestran núcleos uniformes y se ubican en cantidades variables de estroma hialinizado que a menudo contienen cuerpos de Psamoma. La uniformidad de los núcleos es altamente reproducible entre observadores de modo que es la principal forma de diferenciar el carcinoma seroso de bajo grado del de alto grado. (33)

A nivel inmunohistoquímico expresan biomarcadores similares a los tumores serosos de alto grado, sólo la inmunoreacción Ki-67 difiere significativamente siendo el nivel de tinción mucho mayor en los tumores de alto grado. (34) Los carcinomas

serosos de bajo grado pueden presentar mutaciones para BRAF o KRAS sin embargo no están asociados a mutaciones germinales BRCA. (27)

A menudo se manifiestan al mismo tiempo que los tumores borderline con componente invasivo. Se cree que pueden representar la progresión de los tumores serosos borderline tras la microinvasión. La enfermedad tiene habitualmente una evolución indolente. En raros casos está descrita la transformación a carcinoma de alto grado tras recurrencias repetidas. (24)

La tasa de respuesta a la terapia convencional para los tumores serosos de bajo grado es difícil de determinar. Los datos de series de pacientes con tumores borderline serosos que recurren como carcinoma, indican que, en la mayoría de los casos, los carcinomas serosos de bajo grado no responden a la quimioterapia convencional de carcinoma ovárico. (35)

Carcinoma mucinoso

Los tumores mucinosos representan un 3-4% de los carcinomas del ovario. Su diagnóstico requiere el diagnóstico diferencial con tumores mucinosos de origen metastásico, especialmente del tracto gastrointestinal y del endocérvix. Macroscópicamente suelen ser de gran tamaño, unilaterales, multiquísticos, gelatinosos y con áreas necróticas. (26–28)

Los carcinomas mucinosos suelen ser heterogéneos, con componentes benignos, borderline, carcinoma no invasivo e invasivo coexistentes. Esto sugiere que puede existir progresión de tumor benigno a borderline, y de este a carcinoma. Es por esto que el muestreo de la pieza debe ser extenso antes de descartar el diagnóstico de carcinoma en un tumor de tipo mucinoso. Recientemente se han sido divididos en dos categorías: a) tipo expansivo, sin invasión estromal con complejas glándulas malignas, que tienen mínima o ausencia de afectación estromal y exceden un área de 10mm² y b) tipo infiltrativo, evidente invasión estromal en forma de glándulas, clusters celulares o células individuales. Esta clasificación tiene importancia a nivel pronóstico, con peores resultados en el tipo infiltrativo. (24)

El rol de las técnicas inmunohistoquímicas es especialmente importante en el diagnóstico diferencial de estos tumores. Puede expresar KRAS, que es un marcador precoz para tumores mucinosos, sin embargo, el marcador más específico es la citoqueratina 7 (CK7). Es imprescindible el diagnóstico diferencial del cáncer colorrectal que presentará el marcador CK7-/CK 20+, así como el adenocarcinoma de endocérvix que presentará ADN del HPV positivo o la proteína p 16 como marcador subrogado. Los receptores de estrógenos y WT1 serán negativos a diferencia de los tumores endometrioides o serosos. (24)

En general, el pronóstico de los tumores mucinosos es favorable en comparación con los tumores serosos. La cirugía y el posterior residuo tumoral juegan un papel muy importante en estos tumores dada su baja quimiosensibilidad. (36)

Carcinoma endometrioide

El tumor endometrioide de origen ovárico representa el 10 % de los carcinomas del ovario. Ocurre con mayor frecuencia entre las mujeres en edades alrededor de la menopausia. En el 42 % de casos existe evidencia de endometriosis. (37) Un 20% de estos tumores se presenta con adenocarcinoma de endometrio de forma sincrónica. En estos casos, ambos carcinomas son

bien diferenciados y en estadios iniciales, con ausencia de invasión miometrial profunda, invasión vascular o afectación extensa. (24)

Macroscópicamente son solido-quísticos y bilaterales hasta en un 30% de casos. A nivel histológico son idénticos a los adenocarcinomas de endometrio de tipo endometriode y, por tanto, están compuestos por glándulas con epitelio columnar alto y grados variables de diferenciación escamosa. Tienen mayor tendencia a ser de bajo grado. En el caso de tumores de alto grado con características mucinosas, se generan dificultades en el diagnóstico diferencial con los carcinomas serosos de alto grado. Las implicaciones diagnósticas son importantes de cara a la asociación a síndromes genéticos.

A nivel inmunohistoquímico, los tumores endometrioides presentan reactividad para vimentina, receptores de estrógenos y progesterona. Se asocian a mutaciones para los genes ARID1A, PIK3CA y pérdida de heterocigosidad del PTEN. (24,32)

El pronóstico de los carcinomas endometriodes es el más favorable dentro de los carcinomas epiteliales del ovario, gracias a su habitual bajo grado, estadio más temprano al diagnóstico y a su alta quimiosensibilidad. (24)

Carcinoma de células claras

El carcinoma de células claras representa cerca del 10% de los carcinomas del ovario. Se presenta típicamente en estadios FIGO tempranos y raramente son bilaterales. Su aspecto macroscópico puede ser quístico con componente “achocolatado”, sólido-quístico o completamente sólido. (26–28)

Típicamente, estos tumores se componen de células con abundante citoplasma claro que se ordenan en un patrón túbulo-papilar. La presencia aislada de células claras no es criterio suficiente para su diagnóstico. Deben existir papilas múltiples y complejas, membrana hialina densa y extensa en el core de las papilas, además de cuerpos hialinos. (27))

Los carcinomas de células claras suelen ser positivos para ARID1A sobre todo si se asocian a endometriosis y tienen ausencia de la proteína BAF250. De forma muy específica son positivos para HNF1-beta y negativos para receptores de estrógenos y WT1. (24)

En los casos asociados a endometriosis, parece existir un mejor pronóstico. No es así en los estadios avanzados que muestran pobres supervivencias. La baja sensibilidad a los quimioterápicos basados en platino parece ser un factor determinante en su pronóstico desfavorable. (24)

El cáncer epitelial de ovario, trompa y peritoneo puede progresar hacia múltiples órganos y tejidos diana. La extensión del tumor puede afectar de forma directa a los órganos vecinos como el útero, la vejiga y el recto. La enfermedad a distancia viene dada mayormente por la vía transcelómica, mediante la exfoliación y siembra de clones celulares tumorales a la cavidad peritoneal. La segunda forma de progresión más habitual es la vía linfática, y con menor frecuencia y de forma más tardía también se dan las metástasis hematógenas. (12)

Vía transcelómica

La afectación de la superficie serosa peritoneal y de las vísceras intraabdominales en forma de carcinomatosis peritoneal que, a su vez, es productora de ascitis, es una forma muy habitual de presentación del cáncer epitelial de ovario. El carcinoma seroso de alto grado tiene su origen a nivel del endosálpinx de las trompas de Falopio. Dicha localización facilita que se produzcan implantes secundarios en los órganos vecinos mediante diseminación luminal retrógrada. Los ovarios son especialmente vulnerables a esta diseminación, debido a su continuo proceso de disrupción y reparación en su epitelio de superficie durante el ciclo ovulatorio. Así mismo, se producen precozmente la diseminación sobre las superficies serosas pélvicas y peritoneales, a modo de siembra microscópica que rápidamente crecerá formando implantes. Por este motivo se entiende que el carcinoma seroso de alto grado de trompa, ovario o primario de peritoneo tienen un origen común, con una historia natural superponible unificando todos estos orígenes como una entidad única.

La diseminación transcelómica se inicia en la pelvis, pero rápidamente y siguiendo las comunicaciones anatómicas de los compartimentos abdominales, se extiende por las correderas parietocólicas hasta las cúpulas diafragmáticas. La movilidad de los órganos abdominales y la circulación del líquido peritoneal vehiculizan las células tumorales. El colon se afecta con más frecuencia que el intestino delgado por su localización en pelvis. Del mismo modo, lugares que promueven la estanqueidad del flujo del líquido peritoneal propiciarán depósitos de células tumorales y la proliferación de implantes, como es el caso del ligamento redondo del hígado, la fosa hepatorenal o el fondo de saco de Douglas. La infiltración de estos implantes no profundiza en el peritoneo, de modo que se convierte en barrera anatómica frenando la progresión extra abdominal. (12)

Vía linfática

La afectación ganglionar es frecuente en el carcinoma epitelial de ovario. Se estima que el porcentaje de pacientes con ganglios afectados en la estadificación linfática en estadios iniciales está entre el 8 y 16,5% y que en estadios avanzados el porcentaje

oscila entre el 50 y 80%. (38,39) En los casos de cáncer epitelial de ovario inicial con afectación ganglionar el patrón de diseminación más frecuente implica a los ganglios para-aórticos en un 74% de los casos, siendo exclusivamente para-aórticos en el 53%. Puede afectar a ganglios pélvicos en un 26% y a ambas regiones (pélvicas y paraórtica) en un 21% de casos. (38) El hallazgo de adenopatías mediastínicas en el TAC torácico de extensión es del 17% y las adenopatías supraclaviculares se encuentran en aproximadamente un 2% de los carcinomas serosos de alto grado. (40)

Metástasis hematógenas

Las metástasis a distancia son habituales en cáncer epitelial de ovario. Según la SEER database, la localización más común es el hígado (38%), seguido del pulmón (38%), el hueso (4%) y el cerebro (1%). La enfermedad a distancia interviene como factor independiente de mal pronóstico para la supervivencia de las pacientes siendo de peor pronóstico las localizaciones por diseminación hematógena que las localizaciones ganglionares. (41,42)

Existen dos sistemas de estadificación que se aplican internacionalmente para el cáncer de ovario. Estos son los sistemas TNM y FIGO 2014.

Sistema TNM

Descrito por la Union for International Cancer Control (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en 1977. Se basa en la extensión del tumor primario (T), la afectación ganglionar (N) y la presencia de metástasis a distancia (M). La última versión TNM para cáncer de ovario fue publicada por la AJCC en 2017. (43)

Tamaño del tumor primario (T)

- TX El tumor primario no puede ser evaluado.
- T0 No hay evidencia de tumor primario.
- Tis Carcinoma in situ (cáncer inicial que no se ha diseminado a tejidos vecinos)
- T1: El cáncer está solamente en el ovario (u ovarios) o la(s) trompa(s) de Falopio.
- T1a: El cáncer está en un ovario, y el tumor está restringido al interior del ovario; o el cáncer está en una trompa de Falopio, y solo se encuentran dentro de la trompa de Falopio. No hay cáncer en las superficies externas del ovario o de la trompa de Falopio. No hay células cancerosas en el líquido (ascitis) o en los lavados del abdomen y la pelvis.
 - T1b: El cáncer está en ambos ovarios o en las trompas de Falopio, pero no en sus superficies externas. No hay células cancerosas en el líquido (ascitis) o en los lavados del abdomen y la pelvis
 - T1c: Tumor limitado a uno o ambos ovarios con una de las siguientes afectaciones: derrame quirúrgico, cápsula rota, tumor en superficie ovárica, presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales
- T2: El cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios o en las trompas de Falopio y se ha propagado a otros órganos (como el útero, la vejiga, el colon sigmoide, o el recto) de la pelvis o hay cáncer peritoneal primario
 - T2a: El cáncer se ha propagado o ha invadido (ha crecido en) el útero, o las trompas de Falopio, o los ovarios.
 - T2b: El cáncer está en la superficie externa o ha crecido hacia otros órganos cercanos en la pelvis, como la vejiga, el colon sigmoide o el recto.
- T3: Hay cáncer en uno o ambos ovarios o en las trompas de Falopio, o hay cáncer peritoneal primario y se ha propagado o ha crecido hacia órganos fuera de la pelvis
 - T3a: Diseminación microscópica peritoneal fuera de la pelvis (no tumor macroscópico).
 - T3b: Diseminación macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño igual o menor de 2cm.
 - T3c: Diseminación macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor a 2 cm

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
- N0 Ausencia de cáncer en los ganglios linfáticos
- N1, N2, N3 Afectación de ganglios linfáticos regionales (número y/o extensión de diseminación)

Metástasis a distancia (M)

- MX No es posible evaluar una metástasis distante
- M0 No existe metástasis a distancia (el cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo)
- M1 Metástasis a distancia (el cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo):
 - M1a: células malignas en el líquido pleural sin ninguna otra área de propagación del cáncer, como al hígado, el bazo, el intestino, o los ganglios linfáticos fuera del abdomen
 - M1b: afectación de bazo o hígado, de los ganglios linfáticos aparte de los ganglios linfáticos retroperitoneales, y/o a otros órganos o tejidos fuera de la cavidad peritoneal, tal como los pulmones y los huesos

Sistema FIGO

La International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) cuenta con una clasificación propia. La última versión fue publicada en 2014. (44)

Estadio I: El cáncer está limitado al ovario u ovarios.

- **Estadio IA:** Tumor limitado a un ovario; cápsula intacta, ausencia de tumor en la superficie ovárica; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
- **Estadio IB:** Tumor limitado a ambos ovarios; cápsulas intactas, ausencia de tumor en la superficie ovárica; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
- **Estadio IC:** Tumor limitado a uno o ambos ovarios con alguna de las siguientes afectaciones: cápsula rota, tumor en superficie ovárica, presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales. (*La presencia de ascitis no debe afectar a la estadificación, a menos de que las células malignas estén presentes).

Estadio II: El cáncer está presente en uno o ambos ovarios con extensión a otras áreas de la pelvis.

- **Estadio IIA:** Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
- **Estadio IIB:** Extensión a otros órganos cercanos en la pelvis, como la vejiga, el colon sigmoide o el recto; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
- **Estadio IIC:** Estadio IIA o IIB con células malignas en ascitis o lavados peritoneales.

Estadio III: El cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios con diseminación más allá de la pelvis, al revestimiento del abdomen y/o diseminación ganglionar regional.

- **Estadio IIIA:** Diseminación peritoneal fuera de la pelvis (no tumor macroscópico).
 - IIIA1: Positiva sólo en ganglios linfáticos retroperitoneales (citológica o histológicamente)
 - IIIA1(i): Metástasis ganglionar de hasta 10 mm en la mayor dimensión
 - IIIA1(ii): Metastasis ganglionar de más de 10 mm en la mayor dimensión
 - IIIA2: Afectación peritoneal microscópico extra pélvico (por encima del borde pélvico) con o sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos

Estadio IIIB: Diseminación macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño igual o menor de 2cm. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos.

- **Estadio IIIC:** Diseminación macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor de 2 cm, con o sin metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales (incluye extensión del tumor a cápsula del hígado y bazo sin afectación del parénquima de ninguno de los dos órganos)

Estadio IV: El cáncer afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia fuera de la cavidad peritoneal.

- Estadio IVA: Derrame pleural con citología positiva
- Estadio IVB: Metástasis en parénquima hepático y metástasis a órganos extraabdominales (incluyendo ganglios linfáticos inguinales o ganglios linfáticos fuera de la cavidad abdominal)

En el anexo 2 se especifican las equivalencias entre los estadios entre la clasificación TNM y la clasificación FIGO 2014.

Concepto de estadio inicial y estadio avanzado

Los tumores en estadios FIGO I y IIA son considerados los estadios iniciales del cáncer de ovario. Los tumores entre los estadios FIGO IIB en adelante son considerados como estadios avanzados del cáncer de ovario. (12)

Clínica

Las manifestaciones clínicas del cáncer epitelial de ovario son inespecíficas y se mueven en un rango amplio de severidad. En el cáncer epitelial de ovario avanzado, si la presentación se da de forma aguda las pacientes requerirán medidas de atención urgente como en el caso de derrame pleural, obstrucción intestinal o ascitis a tensión, entre otras. Más comúnmente, el debut será progresivo, dando cuadros subagudos, como dolor pélvico abdominal o distensión y las pacientes pueden ser estudiadas desde consultas externas. En ocasiones, la masa pélvica o bien la carcinomatosis son hallazgos incidentales en la exploración radiológica e incluso quirúrgica por algún otro proceso concomitante. (45,46)

Algunos síntomas habituales son:

- Dolor pélvico, abdominal, síntomas digestivos y urinarios: El carcinoma epitelial de ovario ha sido catalogado como una enfermedad silenciosa. Sin embargo, los síntomas pueden ocurrir desde etapas tempranas. La distensión abdominal, la urgencia o frecuencia urinaria, la dificultad para comer o la sensación de plenitud precoz y el dolor pélvico y abdominal son los primeros síntomas con los que se manifiesta el cáncer epitelial de ovario. El tipo o la gravedad del síntoma no se corresponde de forma fiable con la etapa de la enfermedad. En pacientes con enfermedad avanzada, la distensión abdominal, las náuseas, la anorexia o la saciedad temprana suelen deberse a la presencia de ascitis y metástasis omentales o intestinales. (47)
- Distensión abdominal: la ascitis se manifiesta con distensión abdominal. Se produce por células tumorales que generan líquido en la cavidad peritoneal y puede ser agravado por la presencia de enfermedad metastásica diafragmática que impide que el líquido fluya fuera de la cavidad peritoneal. (48)
- Dificultad respiratoria: el derrame pleural puede ser la forma clínica inicial del cáncer epitelial de ovario avanzado. Su manifestación clínica es la dificultad respiratoria. Tras su diagnóstico radiológico, puede requerir toracocentesis evacuadora y eventual estudio citológico. (47)



IMAGEN 1: DRENAJE TORÁCICO TIPO PLEUREVAC® COLOCADO TRAS VATS

- Náuseas y vómitos: La obstrucción intestinal se manifiesta como náuseas y vómitos. El hallazgo de una masa abdominal en las pruebas de imagen da lugar a la sospecha de cáncer de ovario. (48)
- Tromboembolismo venoso profundo: es una forma de debut infrecuente. En las pacientes con cáncer epitelial de ovario, el riesgo de trombosis parece ser el triple que en la población general. En las pacientes oncológicas con enfermedad tromboembólica, los casos de cáncer epitelial de ovario representan un 5,2% de las neoplasias. (49)
- Hallazgos en paciente asintomática:
 - Hallazgo radiológico incidental de una masa anexial en el examen pélvico u otras imágenes sugestivas de implantes y carcinomatosis, líquido libre o ascitis en pacientes asintomática o oligosintomática. (48)
 - Hallazgo quirúrgico accidental: esta situación puede darse en pacientes sometidos a cirugía de salpingo-ooforectomía reductora de riesgo en pacientes portadoras para cáncer heredo-familiar de ovario y mama. El diagnóstico puede darse intraoperatoriamente o tras el estudio anatomopatológico por cáncer oculto. (48)
 - Células glandulares atípicas en citología cervical: Con poca frecuencia, los pacientes con carcinoma epitelial de ovario o carcinoma de trompa de Falopio presentan células glandulares atípicas en la citología cervical. En

una revisión sistemática que incluyó a casi 7000 mujeres con un test Papanicolau con células glandulares atípicas, el 5,2 por ciento tuvo una neoplasia maligna; entre las mujeres con neoplasia maligna, el 5,4 por ciento eran ováricas y el 1,0 por ciento en trompa de Falopio. (50)

- Adenopatías palpables a nivel inguinal, supraclavicular o cervical. (48)
- Síndromes paraneoplásicos: En raras ocasiones, el síndrome paraneoplásico puede presentarse al debut o desarrollarse durante el transcurso de la enfermedad. Los síndromes paraneoplásicos asociados con cáncer epitelial de ovario incluyen: degeneración cerebelosa, polineuritis, dermatomiositis, anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada, acantosis o síndrome nefrótico. (51)

Diagnóstico y estudio preoperatorio

Ecografía

Las ecografías transvaginal y transabdominal son técnicas de diagnóstico por la imagen de gran importancia para el estudio de la masa abdominal y pélvica, además de aportar otras utilidades en el estudio preoperatorio ante la sospecha de cáncer epitelial de ovario. (52)

- La ecografía transvaginal es la técnica de imagen de elección para el diagnóstico de las **masas anexiales**. La ecografía realizada por un ecografista experimentado puede aportar mayor resolución diagnóstica para valorar el nivel de sospecha diagnóstica. (53)

El estudio Doppler de una masa sospechosa mejora los resultados diagnósticos de la ecografía morfológica, mediante la detección del aumento de vascularización intra y peritumoral, así como la demostración de índices de resistencia disminuidos. (54)

Actualmente se recomienda la utilización de los criterios de riesgo que ha desarrollado el grupo de IOTA, estandarizando la descripción de los hallazgos morfológicos. (55–57)

Tabla 2: Criterios ecográficos IOTA (58)

	Criterios de benignidad (B)		Criterios de Malignidad
B1	Lesión unilocular	M1	Tumor sólido contornos irregulares
B2	Componente sólido < 7 mm	M2	Ascitis
B3	Sombra acústica	M3	≥ 4 proyecciones papilares

B4	Tumor multilocular > 10 cm sin áreas sólidas	M4	Tumor multilocular > 10 cm con áreas sólidas
B5	Vascularización ausente	M5	Vascularización abundante
Interpretación "Simple Rules": ≥ 1 criterio malignidad + ausencia de criterios benignidad: Maligno ≥ 1 criterio benignidad + criterios malignidad: Benigno ningún criterio de B o M o criterios de ambos grupo: no clasificable			

Aplicando las reglas IOTA se pueden clasificar el 76% de tumoraciones. Alrededor de un 25% de masas anexiales serán consideradas de difícil caracterización. La mayoría de los tumores inclasificables resultan benignos, con sólo un 16% de cánceres invasivos y un 14% de tumores borderline. (57) En estos casos la Resonancia Magnética (RM) puede mejorar la especificidad, ya que añade un adecuado diagnóstico diferencial en masas benignas. (59)

- Otra aportación de la ecografía en el cáncer epitelial de ovario es la realización de **biopsia dirigida**, que puede llevarse a cabo en estadios avanzados o lesiones metastásicas, permitiendo el diagnóstico rápido y mínimamente invasivo de la histología tumoral. (60)
- Por último, el rol de la ecografía puede extenderse a la **estadificación tumoral**. Para el estadio TNM del cáncer ginecológico, la ecografía tiene capacidad para la valoración de los órganos y estructuras pélvicas mediante la combinación de ecografía transvaginal y transrectal. La información sobre la afectación de vejiga urinaria o la presencia y el grado de hidronefrosis es de gran relevancia también para la planificación del tratamiento. Así mismo, la ecografía puede valorar la carcinomatosis o los implantes del peritoneo tanto por vía transvaginal como transabdominal. El estudio ganglionar a nivel retroperitoneal y peri visceral puede aportar información sobre el estado de los ganglios gracias a los criterios radiológicos establecidos para discriminar ganglios normales, inflamatorios y metástasis. Por último, las metástasis hematógenas en hígado, bazo y riñón pueden ser estudiadas con ecografía abdominal, con una sensibilidad alta para las metástasis superiores a 10mm. (60–62)

Marcadores tumorales

El marcador tumoral conocido como antígeno carbohidrato 125 (CA 125) tiene implicaciones diagnósticas en cáncer de ovario dado que la mayoría de tumores epiteliales de ovario elevan sus niveles. Además de ayudar en la orientación diagnóstica, el CA 125 tiene un papel muy significativo en el seguimiento del tratamiento del cáncer epitelial de ovario, dado que proporciona información sobre la respuesta a la quimioterapia y tras el tratamiento su elevación puede ser indicador de recidiva. En las diferentes guías clínicas se propone solicitar el marcador CA 125 y añadir la determinación de la proteína epididimaria humana 4 (HE4).(52,53,63) Otros marcadores tumorales adicionales asociados a tumores no epiteliales pueden ser de ayuda en para el diagnóstico diferencial en paciente con masa anexial y situaciones específicas como mujer joven o imágenes sugestivas de

tumor mucinoso o no epitelial. Estos marcadores adicionales son Alfa-FP, hCG, LDH, CEA, CA 19,9; inhibina B, AMH, estradiol y testosterona).(52,53,63)

Tomografía computerizada (TC)

La tomografía computarizada es una exploración global, que da información acerca del tumor primario, así como su efecto en otros órganos, como obstrucción intestinal o urinaria. Esta prueba se realiza de forma previa al tratamiento definitivo del cáncer epitelial de ovario aportando información sobre la morfología, tamaño, localización de los implantes peritoneales, ganglios linfáticos y la presencia de ascitis.(64) En una revisión sobre estadificación de técnicas de imagen comparada con anatomía patológica, se reporta una tasa de correlación del 70-90%.(65)

La TC con administración de contraste es la técnica de elección para evaluar la carcinomatosis peritoneal. (66,67) Aunque existen diferentes estudios que han sugerido que la TC tiene limitaciones para la detección de enfermedad en el intestino delgado y pared de colon (68,69), las diferentes guías asistenciales siguen recomendando la TC como método de elección para la valoración de citorreducción primaria. (70,71)

Resonancia Magnética (RM)

La resonancia magnética usa el efecto de un fuerte campo magnético sobre el movimiento de los protones de los tejidos, resultando en un estudio con mayor contraste comparado con la TC. Algunos estudios sugieren que la RM puede aumentar la precisión en la valoración de la carcinomatosis y retracción del mesenterio, así como la afectación del intestino delgado y grueso. (72,73)

Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de medicina nuclear que provee una valoración metabólico-funcional de lesiones a través de la medida de captación selectiva de un radio trazador administrado por vía intravenosa, la 18-Fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) que se encuentra incrementado en tejidos malignos. Tiene una baja resolución de imagen, pero mediante la combinación con la tomografía computerizada (TC) mejora la definición anatómica. Su uso en solitario para planificar procedimientos quirúrgicos no puede ser recomendado basado en los resultados actuales en los que se muestra que la TC tiene unos resultados diagnósticos mejores que (18)F-FDG PET-TC para confirmar la presencia de enfermedad peritoneal.(74,75) Sin embargo, según una revisión sistemática publicada en 2019, la PET- TC y la PET-RM pueden ayudar en el estadio preoperatorio y en la enfermedad recurrente del cáncer epitelial de ovario. Además, los parámetros metabólicos parecen ser útiles como marcadores subrogados de la respuesta a la quimioterapia, además de tener cierto valor pronóstico en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. (76)

Laparoscopia

La laparoscopia cumple diferentes funciones en cáncer epitelial de ovario. Ante una tumoración confinada al ovario, es importante la realización de anexectomía laparoscópica para conseguir un estudio anatomopatológico real e indicar el tratamiento adecuado, dado que las metástasis ováricas representan entre un 3 y un 13% de los cánceres ubicados en el ovario. (77,78) En los casos de carcinomatosis peritoneal, la laparoscopia puede tener una función importante para dirigir la biopsia y conseguir material adecuado para el diagnóstico, dado que incluso en el grupo de las pacientes con carcinomatosis peritoneal y citología positiva para adenocarcinoma, entre un 2.1 y un 4% tienen un tumor primario extraovárico. (79,80)

Además de su función diagnóstica, las diferentes guías clínicas incluyen la laparoscopia como método de estudio de extensión y pronóstico de reseccabilidad. (52,63,81) La laparoscopia aporta información sobre algunos de los criterios de “enfermedad irresecable” descritos por la ESGO como son la retracción del mesenterio o la afectación extensa del intestino delgado. (81) Según la revisión Cochrane publicada en 2019, el uso laparoscopia de forma rutinaria puede ser una herramienta útil para predecir la extensión de la enfermedad residual tras la cirugía de citorreducción primaria. En los ensayos clínicos aleatorizados de esta revisión, donde se compara el uso de laparoscopia y la omisión de esta en el estudio preoperatorio del cáncer epitelial de ovario, la laparoscopia no desviaría a las mujeres de la cirugía primaria cuando podrían beneficiarse y parece existir una disminución de la cirugía subóptima en el grupo de pacientes con laparoscopia. (75)

En resumen, se puede afirmar que la laparoscopia en el cáncer epitelial de ovario avanzado tiene un gran interés dentro del estudio pretratamiento para evitar procedimientos inadecuados y laparotomías fútiles gracias a la capacidad para la toma de biopsias y a la valoración de la reseccabilidad del tumor en la cavidad intraperitoneal.

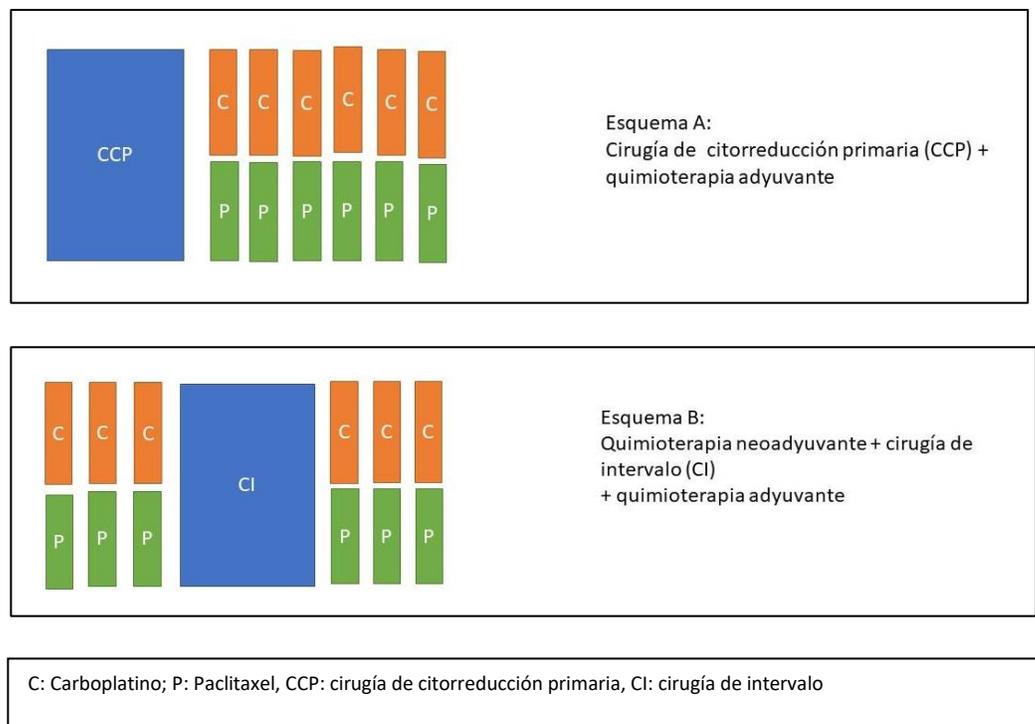
Tratamiento primario del cáncer epitelial de ovario avanzado

Generalidades

El cáncer de ovario avanzado es una enfermedad compleja de pronóstico desfavorable. Aunque el tratamiento ha conseguido mejorar el pronóstico de estas pacientes, la tasa de curación sigue siendo baja representando el 20-30% de todos los casos avanzados a los 5 años. En 1975, la supervivencia media de las pacientes con cáncer epitelial avanzado era de 12 meses mientras que en 2012 la supervivencia global era de 35.5 meses. (82,83) El incremento de la supervivencia global se atribuye a la mayor radicalidad de la citorreducción y a la quimioterapia basada en platino y taxanos. (83)

Existen dos esquemas de tratamiento aceptados para el cáncer epitelial de ovario donde se combina el tratamiento quirúrgico con la quimioterapia (Figura 8). La cirugía de citorreducción primaria con quimioterapia adyuvante es el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado, reservándose la neoadyuvancia con quimioterápicos y cirugía de intervalo como un plan alternativo en aquellas pacientes que no son subsidiarias a cirugía de citorreducción primaria. (52,53,63)

Figura 8: Esquemas de tratamiento en el cáncer epitelial de ovario avanzado



A la combinación de cirugía y quimioterapia, se han añadido las terapias biológicas como los tratamientos anti angiogénicos (bevacizumab) o los inhibidores de la PARP (Olaparib). Estos tratamientos han demostrado incrementar la supervivencia libre de progresión y se han instaurado como tratamiento coadyuvante y de mantenimiento en la última década.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía tiene un papel fundamental en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario. Existen diferentes tipos de cirugía con objetivos diversos y que se llevan a cabo en función del escenario clínico del cáncer de ovario. Según las indicaciones y objetivos de la cirugía, se puede hablar de los siguientes tipos:

Cirugía de estadificación: cirugía realizada en estadios iniciales de la enfermedad para conocer la extensión real del cáncer de ovario. Los procedimientos comprendidos en la estadificación son los siguientes (53):

- Abordaje laparotómico /cirugía mínimamente invasiva.
- Cuidadosa inspección intraabdominal.
- Lavado peritoneal para evaluación citológica/ascitis.
- Omentectomía infra cólica.
- Apendicetomía (si sospechosa afectación macroscópica o tumor primario metastásico).
- Histerectomía total.
- Anexectomía bilateral.
- Biopsias peritoneales de zonas sospechosas o aleatorias en su defecto (peritoneo vesical, fondo de saco, ambas correderas parietocólicas, peritoneo pélvico y cúpula diafragmática).
- Linfadenectomía pélvica y para aórtica con los límites craneocaudales de la vena renal izquierda-nervio obturador y vena circunfleja.

Cirugía de citorreducción primaria (CCP): Es la cirugía de primera línea en el cáncer de ovario. Tiene como objetivo reseca la mayor masa tumoral posible antes del inicio de cualquier otro tratamiento. (84)

Cirugía de citorreducción de intervalo o cirugía de intervalo (CI): cirugía que se realiza tras quimioterapia neoadyuvante (3-4 ciclos) como tratamiento primario en protocolo preestablecido. (53,84)

Cirugía de rescate: rescate quirúrgico de la enfermedad en persistencia tras completar quimioterapia de primera línea. (53)

Cirugía de citorreducción secundaria: rescate quirúrgico de la enfermedad recidivada o persistente. (53)

Cirugía de paliación sintomática: intervención que tiene como objetivo el control sintomático frente a complicaciones intratables con abordaje conservador como derivaciones intestinales por obstrucción, exéresis de masas en pared abdominal, reparación de fístulas, etc. El objetivo principal no radica en eliminar la enfermedad ni prolongar la supervivencia. (12)

Cirugía de citorreducción primaria

El tratamiento estándar del cáncer epitelial de ovario avanzado es la cirugía de citorreducción primaria combinada con quimioterapia basada en platino. El tratamiento quirúrgico tiene como objetivo la exéresis completa del tumor visible sin dejar enfermedad macroscópica residual. (53)

Bases biológicas de la citorreducción (12)

La citorreducción encuentra sus bases biológicas en dos modelos hipotéticos de la oncología médica:

- Modelo matemático de Goldie y Coldman:

Según este modelo, las células tumorales presentan mutaciones que confieren quimiorresistencia. La probabilidad de que el tumor tenga clonas celulares resistentes depende de la tasa de mutación o inestabilidad genética inherente a cada tumor y del tamaño de tumor, es decir, de la carga tumoral o número de células. Este concepto sienta la base del uso de combinaciones de quimioterápicos para superar posibles resistencias de algunas clonas a alguno de los fármacos y, apoya el concepto de cirugía de máximo esfuerzo para minimizar la cantidad de tumor residual haciendo más efectiva la aplicación de quimioterapia.

- “*Fractional cell kill hypothesis*” de Skipper:

Independientemente del número de células contenidas en el tumor, la administración de quimioterápicos destruye una proporción constante con cada aplicación. Cada ciclo de quimioterapia que se aplica destruye una fracción de células, sobreviviendo la fracción restante.

Por tanto, la reducción de la carga de tumor antes de la administración de quimioterapia, podría evitar la aparición o la progresión de aquellas clonas celulares resistentes al platino responsables del fracaso del tratamiento.

Evolución del concepto de citorreducción óptima y cirugía de máximo esfuerzo

El término “*Tumour debulking surgery*” o “*cirugía de citorreducción*” fue descrito por primera vez por el doctor estadounidense Joe V. Meigs en 1934 en su libro “*Tumors of female pelvic organs*”. El Doctor Meigs describe una técnica basada en la exéresis máxima del tumor, que es útil en el cáncer ginecológico pero que no tiene aplicabilidad sobre tumores sólidos no ginecológicos. (85,86)

Las teorías sobre el beneficio de la citorreducción en el cáncer ginecológico de Meigs no tienen una evidencia científica hasta 1975, cuando Griffith et al demuestran por primera vez que la cantidad de tumor que queda tras la cirugía es inversamente proporcional a la supervivencia de las pacientes. (82)

Posteriormente, Hoskins et al publican un estudio de la GOG que sienta las bases del tratamiento actual. Los investigadores observan que las pacientes tratadas con citorreducción primaria con residuo tumoral inferior a un centímetro tienen supervivencias más prolongadas que el resto de pacientes con residuo tumoral mayor a un centímetro. Concluyen que existe una correlación inversa entre el máximo diámetro de la enfermedad residual y la supervivencia global y que hay un diámetro umbral de tumor residual a partir del cual no existe un beneficio de la cirugía en término de supervivencia. Demuestran que el factor pronóstico independiente más importante para la supervivencia en el cáncer epitelial de ovario es el tumor residual tras la cirugía. (82,87)

El metaanálisis de Bristow et al en 2002, recoge de nuevo resultados similares. Las tasas de citorreducción óptima de las series publicadas de cirugía del cáncer epitelial de ovario, tienen correlación con la mediada de supervivencia de las pacientes en cada centro. (88)

La definición de cirugía óptima ha sido importante para mejorar la supervivencia de la enfermedad. En 1996, el ensayo clínico GOG 111 donde se valida el esquema quimioterápico estándar actual en cualquier residuo tumoral, obtienen 28 meses de supervivencia global. En el mismo contexto, el estudio GOG 158 de 2003, realizado con pacientes que cuentan con cirugía óptima (residuo tumoral inferior a 1 centímetro), la supervivencia media es de 57 meses. (89) La ganancia de 29 meses entre ambos estudios se corresponde al 49% del tiempo de supervivencia, y puede correlacionarse con la disminución del tumor residual en el criterio de inclusión del estudio. La revisión de Chiva et al de 2016, concluye que el incremento de la radicalidad hasta conseguir la desaparición macroscópica del tumor, es el actual objetivo a perseguir con la cirugía de citorreducción. (90)

Según el Profesor Gultekin, dentro del curso de formación en cáncer epitelial de ovario de la ESGO, la evolución en la extensión de la cirugía ha incrementado las indicaciones para la cirugía de citorreducción primaria y este hecho se corresponde con la proporción de pacientes con cirugía óptima (91):

Tabla 3: Evolución de los procedimientos y objetivos de la cirugía en el tiempo

Línea temporal	1980-1990	1990-2000	2000-2010	2010-2017
Región anatómica	Citorreducción a nivel pélvico	citorreducción de abdomen inferior	Citorreducción de Abdomen superior	Citorreducción extraabdominal
procedimientos		<ul style="list-style-type: none"> ● Resección en bloque ● Colectomía ● Resección ileal ● Debulking mesentérico ● Peritonectomía 	<ul style="list-style-type: none"> ● Resección hepática ● Esplenectomía ● Pancreatectomía ● Stripping diafragmático ● Abordaje de tronco Celíaco and enfermedad Portal 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cirugía asistida con Video toracosopia ● Debulking torácico
Objetivo quirúrgico logrado	Cirugía subóptima	Mínimo residuo	Residuo ≤ 1 cm	Residuo microscópico

Selección de pacientes para cirugía de citorreducción primaria

El tratamiento del cáncer epitelial de ovario debe ser individualizado para mejorar el resultado en cada caso. (92,93) El estudio preoperatorio tiene en cuenta diferentes consideraciones sobre el balance entre el riesgo quirúrgico y el beneficio del tratamiento. Por tanto, será necesario determinar la operabilidad de la paciente y la reseabilidad de la enfermedad tumoral.

La evaluación de la operabilidad tiene como objetivo detectar aquellas pacientes que no son aptas para soportar el estrés derivado de la cirugía de citorreducción debido a alguna condición de su estado general. La edad o algunas comorbilidades no son modificables, sin embargo, otros factores como la desnutrición o la fragilidad, pueden mejorar con la implementación de medidas conocidas como prehabilitación. (94,95)

Aquellas pacientes que clínicamente son aptas para cirugía de citorreducción deben someterse al estudio de reseabilidad, que se compone de pruebas de imagen y laparoscopia exploradora. La localización de la enfermedad, así como la cantidad o carga de tumor son datos de gran relevancia para el abordaje quirúrgico. El conocimiento de los órganos y estructuras afectas condicionará la planificación de la cirugía de forma individualizada.

Los criterios de irreseabilidad se enumeran en diferentes guías y documentos de consenso. En la guía de las sociedades europeas de oncología médica (ESMO) y ginecología oncológica (ESGO) del año 2019, los criterios de extensión de la enfermedad que contraindican la cirugía se describen en los siguientes 8 puntos (81) :

- Infiltración profunda difusa de la raíz del mesenterio del intestino delgado
- Carcinomatosis difusa del intestino delgado cuya resección completa conduciría a un síndrome de intestino delgado corto (equivaldría a 1,5 metros de intestino delgado remanente)
- Afectación difusa o infiltración profunda de:
 - a. Estómago/duodeno
 - b. Cabeza o porción media de páncreas
- Afectación de tronco celíaco, arterias hepáticas, arteria gástrica izquierda
- Afectación central o multisegmentaria de hígado
- Metástasis pulmonares parenquimatosas múltiples
- Ganglios linfáticos no resecables
- Metástasis cerebrales

Más recientemente, en la Oncoguía del cáncer epitelial de ovario de la SEGO, publicada en 2022, se resumen mediante la siguiente tabla (53):

Tabla 4. Criterios que contraindican la cirugía de citorreducción primaria

Paciente	<p>Estado funcional (ECOG \geq 2). Presencia de comorbilidades que no permitan el máximo esfuerzo quirúrgico para conseguir una completa citorreducción. No aceptación por parte de la paciente de los riesgos y consecuencias inherentes a la citorreducción (colocación de estoma, transfusiones, etc.).</p>
Tumor	<p>Extensión a nivel de raíz del mesenterio no resecable. Invasión no resecable del tronco celíaco/hilio hepático. Afectación carcinomatosa difusa de la serosa de intestino delgado cuya resección comporte un alto riesgo de síndrome de intestino corto (longitud menor 1,5 m). Afectación difusa y/o profunda de estómago, duodeno y/o cabeza-porción media de páncreas. Afectación pleural difusa. Adenopatías retroperitoneales no resecables. Presencia de metástasis viscerales múltiples con: Afectación central o multisegmentaria del parénquima hepático. Afectación múltiple pulmonar (preferiblemente con dx histológico) Afectación del sistema nervioso central.</p>

Extensión de la cirugía: procedimientos necesarios para obtener la citorreducción completa

La cirugía de citorreducción requiere una serie de procedimientos radicales para obtener una cirugía completa. A menudo es necesario recurrir a diferentes equipos quirúrgicos, además del equipo de ginecología oncológica, como los equipos de cirujanos digestivos, hepatobiliares, urológicos, vasculares o torácicos. Aletti et al. agrupan los procedimientos en 4 zonas del abdomen: pelvis, abdomen medio y superior izquierdo, superior derecho y retroperitoneo, además de eventuales cirugías sobre enfermedad extraabdominal. (96)

Pelvis

La enfermedad pélvica en manos de equipos experimentados en ginecología oncológica no suele ser una limitación para la citorreducción óptima en el cáncer epitelial de ovario. (84)

La exéresis de todo el tumor suele requerir acceso retroperitoneal con identificación de estructuras vasculares y disección de uréteres lateralmente, con pelvi-peritonectomía en el mismo tiempo quirúrgico.

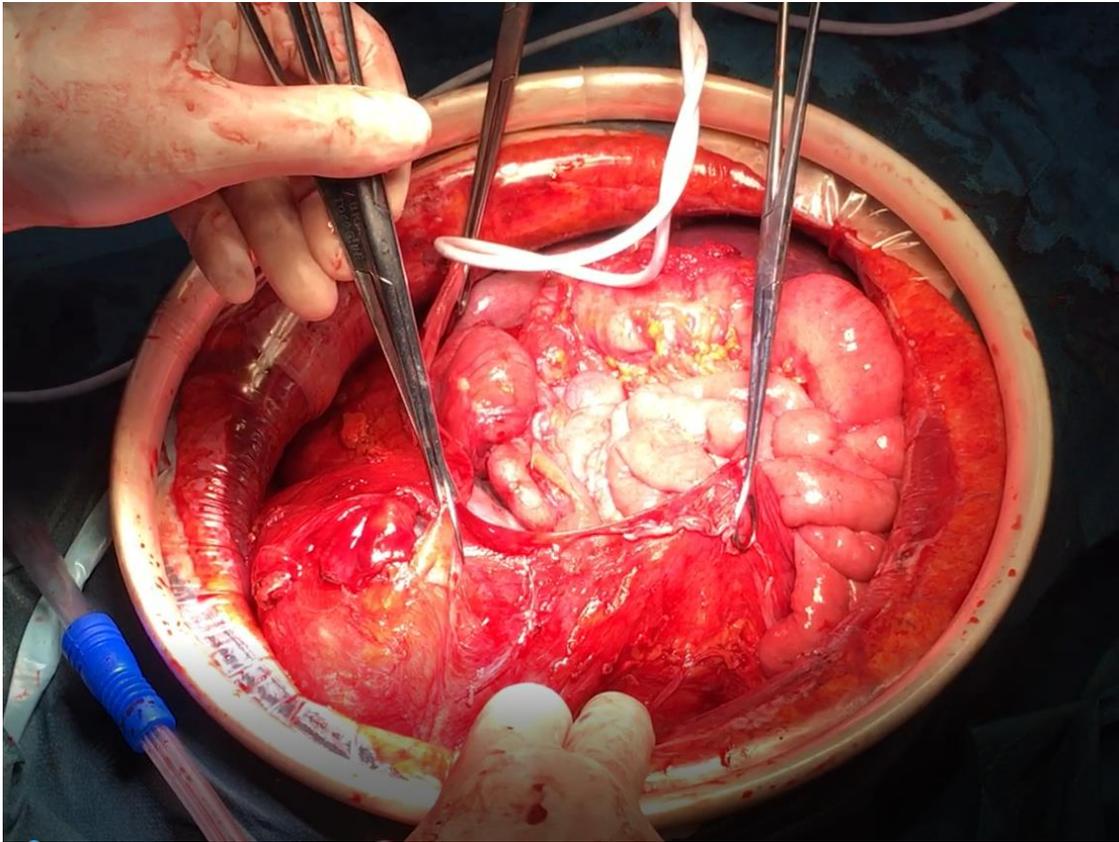


IMAGEN 2: PERITONECTOMÍA PÉLVICA

Cuando el tumor no afecta la pared del recto-sigma, puede llevarse a cabo la desperitonización o “stripping” del peritoneo de la pelvis y del fondo de saco de Douglas. Por el contrario, si el tumor afecta al recto-sigma, el procedimiento adecuado debe ser la resección de ovarios, útero, rectosigma, peritoneo de la vejiga, ligamentos anchos y fondo de saco de Douglas en bloque. Esta maniobra requiere la movilización del colon descendente para liberar la anastomosis de posibles tensiones y esto implica la ligadura de arteria mesentérica inferior en su origen y de la vena mesentérica inferior. La reconstrucción con sutura manual o endograpadora es una técnica segura y, por tanto, la realización estomas de protección no es mandatoria de forma general. Deben realizarse estomas en aquellas pacientes donde existe riesgo de dehiscencia como en los casos de resecciones intestinales múltiples. En caso de necesitar estoma, la localización más segura será la ileostomía.

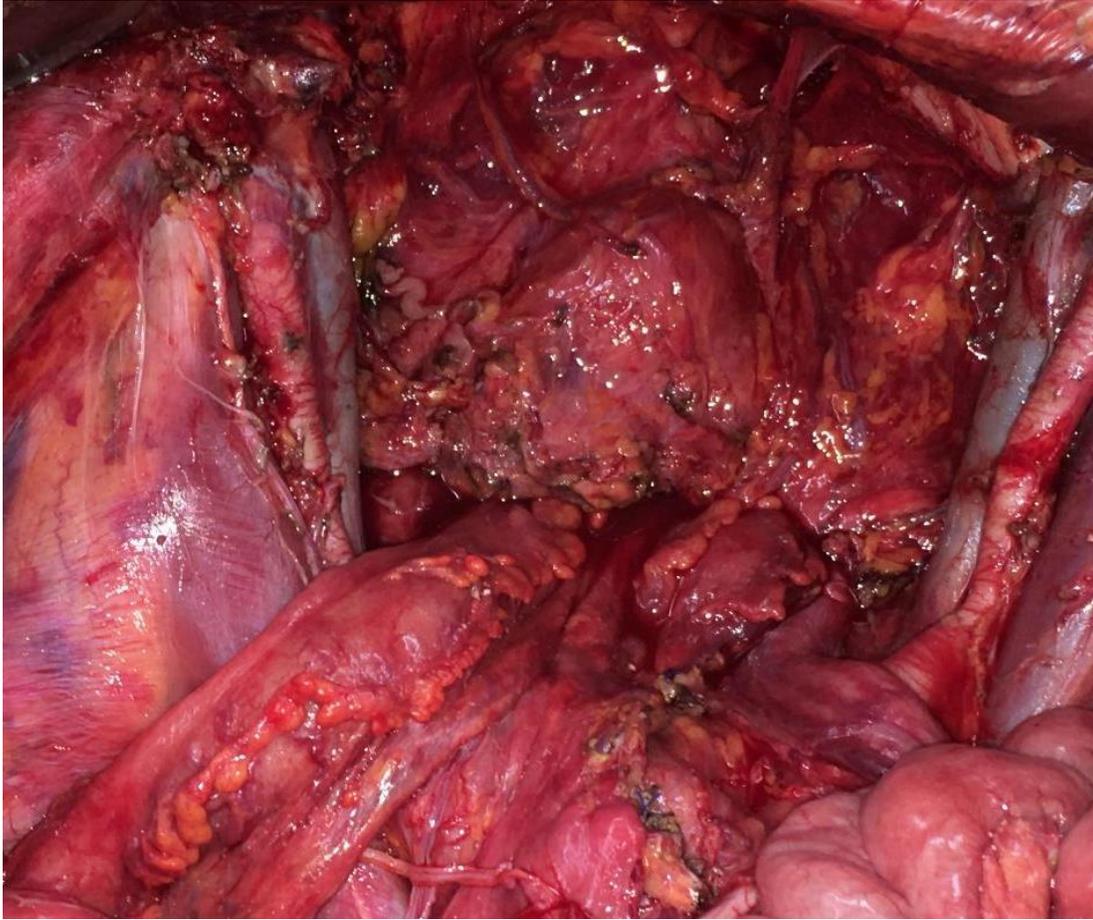


IMAGEN 3: ANASTOMOSIS TERMINO TERMINAL COLORRECTAL TRAS PELVI-PERITONECTOMÍA Y RESECCIÓN EN BLOQUE DE ÚTERO, ANEJOS Y RECTO

Abdomen medio y superior izquierdo

Omentectomía: la omentectomía radical requiere la separación del omento al colon transverso y así tener acceso a la transcavidad de los epiplones. Posteriormente se procede a su separación de la curvatura mayor del estómago y del bazo.

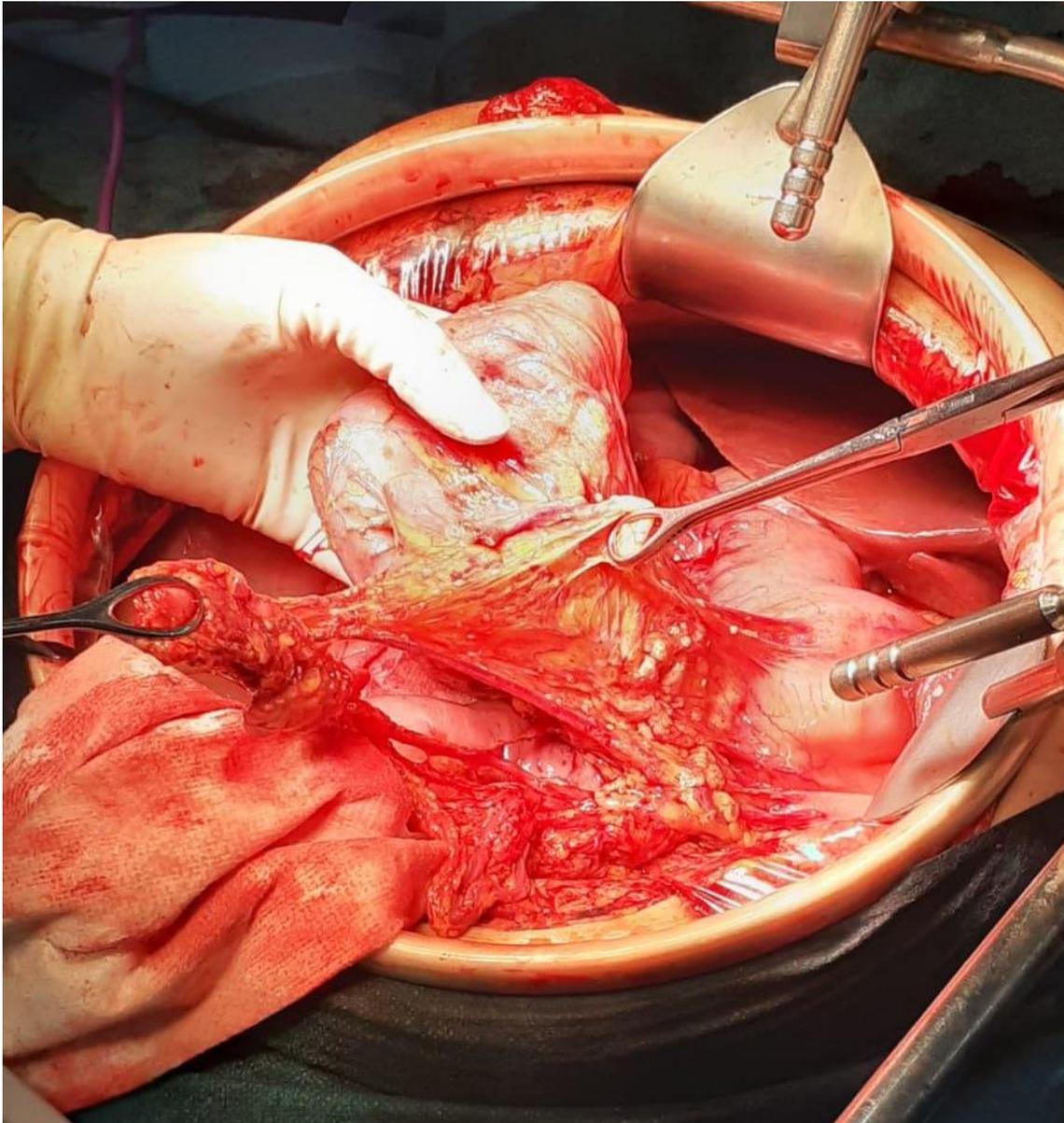


IMAGEN 4: OMENTECTOMÍA RADICAL. OMENTO SUJETO POR PINZAS FOESTER. COLON TRANSVERSO SUJETO POR LA MANO DEL CIRUJANO. A NIVEL APICAL SE ENCUENTRA LA UNIÓN DEL OMENTO MAYOR A LA CURVATURA MAYO DEL ESTÓMAGO.

Esplenectomía y eventual pancreatomectomía distal: en los casos donde el tumor invade el hilio esplénico puede ser necesaria una esplenectomía en bloque. La esplenectomía por vía retrógrada se realiza tras la movilización completa del omento del colon transverso. Se inicia la ligadura de las arterias gástricas cortas, separando el bazo del peritoneo. La arteria y venas esplénicas deben ser identificadas y posteriormente ligadas. Es necesario ser especialmente cuidadoso en este paso para no dañar la cola del páncreas. Si ésta se encuentra afectada, puede realizarse la pancreatomectomía al mismo tiempo. La complicación más importante es la fístula pancreática con abscesos subfrénicos. Es recomendable la colocación de drenaje en

el lecho esplénico cercano a la cola del páncreas para su diagnóstico precoz, así como para reducir el riesgo de colecciones y abscesos postoperatorios.

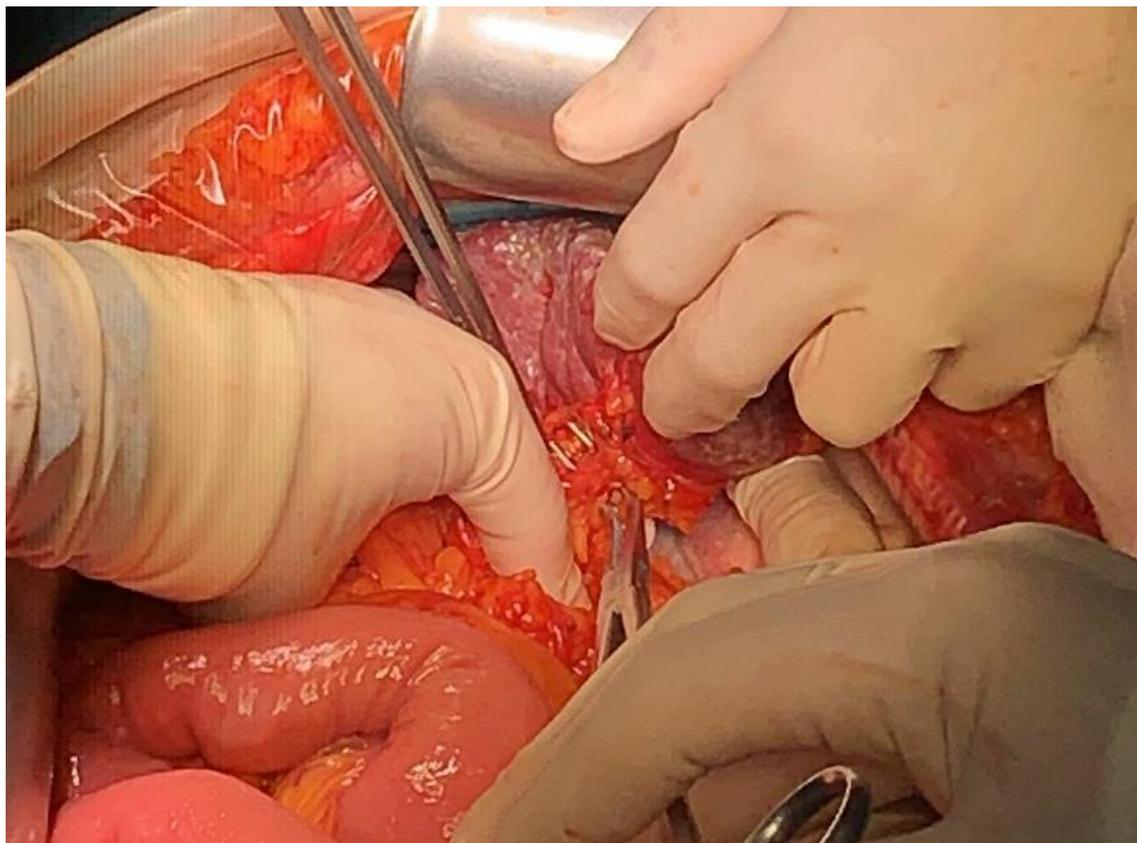


IMAGEN 5: ESPLENECTOMÍA. LIGADURA DEL INFUNDÍBULO ESPLÉNICO

Otros procedimientos en esta zona pueden ser **las resecciones intestinales** en intestino delgado y en intestino grueso, así como la desperitonización de gotieras parietocólicas o ablación de la carcinomatosis.



IMAGEN 6: PERITONECTOMÍA DE GOTIERA PARIETOCÓLICA IZQUIERDA

Abdomen superior derecho:

Se cree que el recorrido de los fluidos a nivel intraperitoneal en movimiento hace que la cúpula diafragmática derecha sea un lugar especialmente proclive para los implantes carcinomatosos en el cáncer epitelial de ovario. Se requiere un especial esfuerzo quirúrgico para la resección completa del tumor en esta área y llegar al objetivo de resección completa.

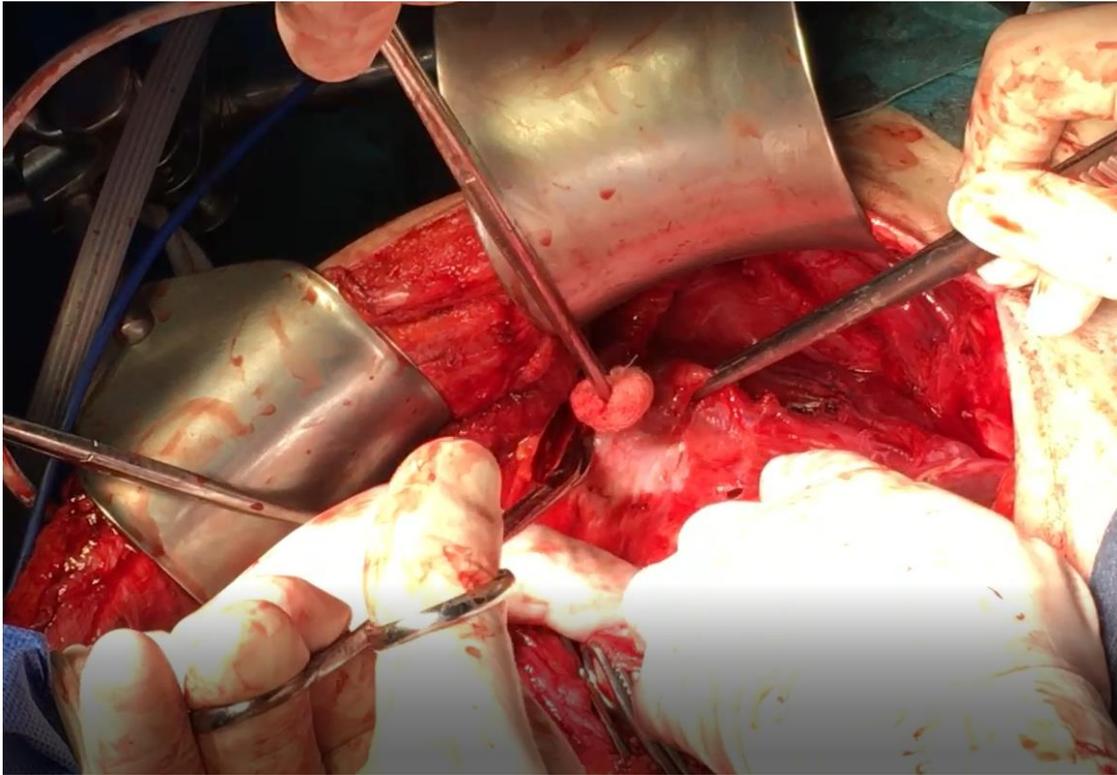


IMAGEN 7: PERITONECTOMÍA DE CÚPULA DIAFRAGMÁTICA IZQUIERDA

Movilización hepática: La movilización hepática es un requisito necesario para la correcta desperitonización o resección del diafragma derecho. Esta maniobra se inicia con la sección del ligamento falciforme hasta la visualización de las venas hepáticas. Los ligamentos coronario y triangular hepáticos deben seccionarse para liberar completamente el hígado, llegar al área desnuda del mismo y exponer totalmente el diafragma tras su rotación medial e inferior. En caso de una resección completa de todas las capas del diafragma, el defecto debe cerrarse asegurando el vaciamiento del pneumotórax mediante un catéter colocado en la cavidad pleural durante el cierre y evacuado con el pulmón en expansión. La complicación más frecuente es la efusión pleural postquirúrgica que se da en alrededor del 30% de pacientes. Sin embargo, no es habitual la necesidad de toracocentesis.

Retroperitoneo

Linfadenectomía: Los ganglios linfáticos pélvicos y paraórticos están afectados de forma muy frecuente en el cáncer epitelial de ovario. La linfadenectomía sistemática ha sido un procedimiento sistematizado en el protocolo quirúrgico del cáncer epitelial de ovario, trompa y peritoneo. El acceso paraórtico requiere la movilización del colon ascendente y descendente. Debe realizarse una exéresis amplia del tejido linfático pre y paracavo, inter-aortocavo y para- aórtico izquierdo. La identificación del límite apical con la visualización de la vena renal izquierda es importante dado que en variantes anatómicas de la vena renal donde esta pasa posterior a la aorta (10% de casos) podemos llegar hasta arteria mesentérica superior con eventual lesión de la misma y compromiso de la vascularización del intestino delgado. (94)

En la actualidad sabemos que, en estadios iniciales, la linfadenectomía sistemática tiene un papel importante para la correcta estadificación y tratamiento con implicaciones importantes en la supervivencia. Sin embargo, según los resultados del ensayo clínico LION publicado en 2018, los estadios avanzados no se benefician de la linfadenectomía sistemática dado que no hay mejora en la supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad en pacientes con linfadenectomía sistemática respecto a pacientes sin linfadenectomía.

La linfadenectomía radical puede tener diferentes complicaciones y morbilidades asociadas. En el período intra y postoperatorio inmediato pueden darse incremento en la pérdida de sangre, lesiones vasculares, linfoquistes e incluso ascitis quilosa. Otra complicación tardía frecuente es el linfedema. En el ensayo LION se objetivó que las complicaciones postquirúrgicas y la morbilidad incrementaban en el grupo de linfadenectomía sistemática respecto al grupo sin linfadenectomía. (97)

Por tanto, las linfadenectomías pélvicas y paraórtica sistematizadas, que eran parte del procedimiento habitual en la cirugía del cáncer epitelial de ovario avanzado, han dejado paso a los siguientes procedimientos: a) exéresis regional linfática ante el diagnóstico de ganglios aumentados del tamaño (superiores a un centímetro), tanto en diagnóstico por la imagen como en la exploración intraoperatoria, recomendable sólo en pacientes con citorreducción sin residuo macroscópico; b) exéresis aislada de ganglio aumentado de tamaño diagnosticado en técnicas de imagen o intraoperatoriamente en pacientes con cirugía en las que el residuo tumoral es inferior a un centímetro.(98)

Enfermedad extra abdominal

Metástasis pleurales

Las metástasis pleurales están relacionadas con el derrame pleural dentro del estadio IV. La videotoroscopia se realiza con el objetivo de diferenciar los estadios IVA y IVB, siendo posible realizar la resección de la enfermedad pleural en casos seleccionados. En los protocolos que integran la cirugía asistida por toracoscopia o “Video Assisted Thoracoscopy” (VATS), la enfermedad pleural no resecable es indicación de quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo, el mejor esquema de tratamiento sigue sin estar bien establecido hasta el momento.(99,100)

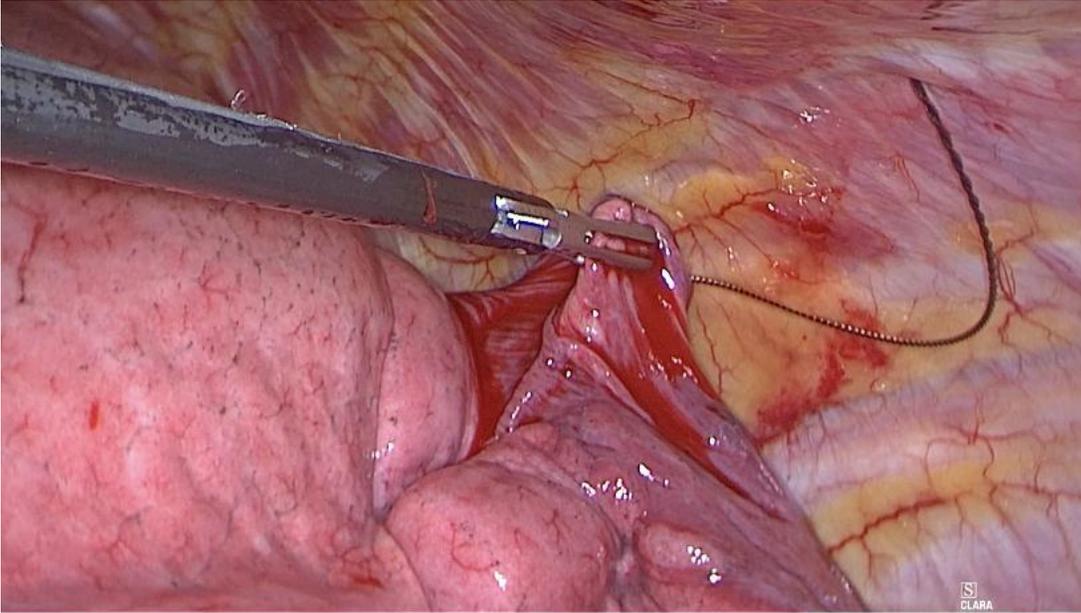


IMAGEN 8: RESECCIÓN DE NÓDULO PULMONAR SOSPECHOSO MEDIANTE TÉCNICA VATS GUIADA POR ARPÓN.

Cirugía de citorreducción de intervalo (12)

La cirugía de citorreducción de intervalo o cirugía de intervalo (CI) implica el rescate quirúrgico de la enfermedad en aquellas pacientes que se han considerado previamente como irresecables, y que han realizado una serie de ciclos de quimioterapia neoadyuvante. El objetivo de la CI, al igual que en la cirugía de citorreducción primaria es conseguir la máxima citorreducción hasta la ausencia de tumor macroscópico en cavidad. Y los procedimientos que comprende son superponibles a los que componen la cirugía de citorreducción primaria.

Existen diversos trabajos sobre los resultados de la CI que están desarrollados en diferentes apartados de este trabajo. (Ver “Esquemas de tratamiento” y “Estado del arte sobre cirugía de citorreducción primaria y cirugía de intervalo”)

Tratamiento quimioterápico

Quimioterapia sistémica en el cáncer epitelial de ovario

El tratamiento quimioterápico estándar de primera línea para el cáncer de ovario consiste en la quimioterapia combinada con alguno de los compuestos del platino (cisplatino o carboplatino) y de los compuestos de taxanos (paclitaxel o docetaxel). (101) La respuesta clínica completa se da en el 50% de los casos, sin embargo, la respuesta patológica completa es del 25-30% aproximadamente. (83,102)

Desde el consenso del Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) del 2005, la quimioterapia estándar para el cáncer epitelial de ovario avanzado es carboplatino endovenoso en dosis de 5-7,5 área bajo la curva (AUC) en combinación con paclitaxel endovenoso en dosis de 175mg/m², en 3h de infusión. Este régimen se administra cada 3 semanas durante 6 ciclos. El uso de carboplatino es preferible al del cisplatino dado que los ensayos clínicos aleatorizados que comparaban paclitaxel y cisplatino versus paclitaxel y carboplatino demostraron ser igualmente efectivos en la supervivencia global, con mejor tolerancia al carboplatino. (6)

Como alternativa a este tratamiento puede considerarse la asociación de carboplatino-docetaxel en el caso de riesgo de toxicidad a paclitaxel. Los regímenes alternativos incluyen: cisplatino (75 mg/m²) más paclitaxel (175 mg/m² en 3 horas) o carboplatino (AUC 5) y adriamicina liposomal (40 mg/m²). (57) Tras la cirugía óptima, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) es de 14 a 21 meses y la mediana de supervivencia global (SG) es de 26 a 57 meses. (89)

La quimioterapia en cáncer epitelial de ovario avanzado puede administrarse también en dosis semanales con resultados superponibles, conocidas como dosis densas. En 2009, un ensayo japonés demuestra la superioridad en las dosis semanales con el siguiente esquema: paclitaxel (80mg/m² en los días 1,8 y 15) más carboplatino AUC 6 (en día 1) versus el tratamiento convencional de paclitaxel (180mg/m² en día 1) y carboplatino AUC 6 (en día 1) cada 3 semanas. (103) Aunque este resultado no fue ratificado en dos ensayos clínicos aleatorizados posteriores realizados en Europa. (104)

Quimioterapia intraperitoneal

La aplicación de la quimioterapia intraperitoneal parece tener un impacto positivo en la supervivencia global. Sin embargo, esta técnica es controvertida por los resultados dispares sobre sus efectos adversos. En el año 2006, se publica el trabajo de Jaaback et al. que parece determinar el beneficio de la quimioterapia intraperitoneal en términos de supervivencia. Se trata de un metaanálisis con 1890 pacientes donde se objetiva un incremento de 12 meses en la supervivencia libre de progresión (HR=0,79; 95% IC: 0,69-0,90) y 12 meses de supervivencia global (HR=0,79; IC 95%: 0,70-0,90). En el mismo metaanálisis y, en contra de la quimioterapia intraperitoneal, se reflejó un incremento de los efectos secundarios gastrointestinales, así como dolor abdominal y fiebre en los grupos de quimioterapia intraperitoneal. Además de los efectos secundarios tras la aplicación de la quimioterapia intraperitoneal, hubo otros factores en la metodología del análisis que dejaban en entredicho la

estandarización de la quimioterapia intraperitoneal: los brazos de tratamiento y de control tenían diferentes esquemas quimioterápicos que hacían difícil la comparación entre grupos, y en ninguno de los estudios se usó el estándar de tratamiento de la quimioterapia convencional de cáncer epitelial de ovario avanzado. (105)

El ensayo clínico aleatorizado GOG 172, liderado por el National Cancer Institute (NCI) y publicado en 2008, utilizó en el brazo control la quimioterapia estándar del cáncer de ovario avanzado. El resultado final de este estudio recomienda nuevamente la administración de cisplatino y taxano intraperitoneal para las pacientes con cáncer de ovario en estadios III, con una ganancia en la supervivencia global de 15 meses.(106) Sin embargo, el desarrollo de nuevas herramientas como la introducción del Bevacizumab que parece contribuir al incremento de la supervivencia libre de progresión del cáncer de ovario han ido en detrimento de la generalización de la quimioterapia intraperitoneal en muchos centros.

Quimioterapia neoadyuvante

La irsecabilidad de la enfermedad y el mal estado general que presentan algunas pacientes con cáncer epitelial avanzado de ovario han favorecido al desarrollo de la quimioterapia neoadyuvante.

El tratamiento quimioterápico neoadyuvante actual recogido en las diferentes guías es la administración de carboplatino (AUC 6) más paclitaxel (175 mg/m² en 3 horas) durante 3-4 ciclos. (53,81)

Quimioterapia de mantenimiento

Se han probado diferentes quimioterápicos con el objetivo de mejorar la supervivencia libre de progresión. Según la revisión Cochrane realizada en 2013, con 1164 pacientes, ninguno de los tratamientos quimioterápicos de mantenimiento ha conseguido incrementar los periodos libres de progresión o la supervivencia global versus placebo. (107) Al margen de los estudios reflejados en este metaanálisis, existe un ensayo clínico posterior a esta revisión, que ha demostrado beneficio en la supervivencia libre de enfermedad. Se trata del estudio GOG178 en el que el paclitaxel de mantenimiento durante 12 meses versus 3 meses incrementó la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, no ha demostrado un incremento en la supervivencia global y, por el contrario, se objetivó un incremento de la toxicidad (neuropatía grado 2 y 3 en un 23 % de las pacientes). (108)

Tratamientos biológicos

Los tratamientos biológicos en el cáncer de ovario han sido aplicados en el tratamiento de mantenimiento tras la quimioterapia con relativa facilidad gracias a la rápida demostración de su beneficio en términos de supervivencia con un perfil de seguridad aceptable siendo su toxicidad baja. Aunque existen múltiples moléculas que han sido ensayadas o están siendo desarrolladas, sólo hay tres tratamientos biológicos aprobados para el cáncer epitelial de ovario actualmente: bevacizumab (Avastin), olaparib (Lymparza) y Niraparib (Zejula). (53)

Bevacizumab

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que pertenece al grupo de inhibidores de la angiogénesis. En el caso de cáncer epitelial de ovario, su diana es el factor de crecimiento vascular endotelial o vascular endothelial growth factor (VEGF) que participa en la angiogénesis que resulta ser clave en la tumorigénesis de esta neoplasia. (109)

Su vía de administración es intravenosa con periodicidad trisemanal en dosis de 15mgr/kg.

Los dos ensayos clínicos conocidos como ICON7 y GOG218 evaluaron mediante bevacizumab como tratamiento adyuvante tras cirugía citorreductora y respuesta quimioterápica tras 6 ciclos. Ambos estudios tenían un brazo control con placebo versus bevacizumab concomitante y de mantenimiento. La variable principal medía la supervivencia libre de progresión con resultados alentadores (HR 0,81; 95% IC 0,7-0,94, p<0,004 en ICON7 y HR 0,72; 95% IC 0,7-0,94, p<0,001 en GOG 218). El seguimiento fue de 4 años y no se objetivó beneficio en la supervivencia global. (110,111)

En ICON7 realiza un análisis de alto riesgo compuesto por pacientes con estadio IV, estadio III inoperable o con cirugía de citorreducción subóptima con residuo superior a 1 centímetro. Estos grupos se beneficiaron de la administración de bevacizumab en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global. (110)

El estudio OCEANS, publicado en 2012, evaluó el efecto de bevacizumab en pacientes con recurrencia platino-sensible y el estudio AURELIA, en 2014, publicó sus resultados sobre la administración de bevacizumab en recurrencias platino-resistentes. En ambos ensayos clínicos aleatorizados se mostró beneficio en la supervivencia libre de enfermedad (HR 0,48, IC 95%: 0,39-0,61; p<0,001 en el estudio OCEANS y HR 0,48; IC: 0,38-0,6; P<0,001 en el estudio AURELIA). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global. (83,102,112)

La European Medicines Agency (EMA) recogen tres indicaciones para bevacizumab (109):

- Como tratamiento de primera línea con dosis de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y paclitaxel (6 ciclos), seguido de bevacizumab en monoterapia hasta progresión de enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable.
- Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino con dosis son iguales a la indicación previa de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento seguido de bevacizumab en monoterapia hasta progresión de enfermedad.
- Tratamiento en enfermedad recurrente resistente a platino con dosis de 10 mg/kg, una vez cada 2 semanas con uno de los siguientes fármacos paclitaxel, topotecán, (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. En combinación con topotecán (administrado los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis de bevacizumab es de 15 mg/kg administrado una vez cada 3 semanas.

Olaparib

Olaparib es un fármaco inhibidor de la poliadenoribosa polimerasa (PARP), que es una enzima implicada en la reparación de roturas simples de la cadena de ADN. La inhibición de la PARP ocasiona una acumulación de roturas de simple cadena. En el 50% de pacientes con carcinoma seroso existe déficit de reparación de las roturas de doble cadena en las pacientes con mutaciones que está asociado a las BRCA 1 y 2. El sinergismo del cisplatino con olaparib como tratamiento en pacientes BRCA 1 y 2 conduce a un incremento de la apoptosis celular de tumor. (113)

En 2018, se publica un ECA en fase II donde olaparib se aplica en pacientes con recidiva de cáncer epitelial de ovario de alto grado como mantenimiento. Las pacientes con enfermedad platino-sensible obtienen una ganancia de 3,8 meses de SLP (HR 0,35; IC 95%: 0,25-0,49; P<0,001). En pacientes con BRCA 1 y 2 tanto en línea germinal como en mutación somática se describieron beneficios todavía mayores en la SLP, de 6,9 meses (HR 1,8; IC 95%: 0,10-0,31; P<0,0001). (114)

Actualmente, la EMA acepta olaparib como tratamiento de mantenimiento de primera línea para pacientes con mutación germinal o somática de los genes BRCA1 y 2 con respuesta a platino. La dosis recomendada es de 300 mg dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. Las pacientes deben iniciar el tratamiento de mantenimiento dentro de las 8 semanas después de la finalización de su última dosis de la pauta de tratamiento que contiene platino. El tratamiento se mantiene hasta la progresión radiológica de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años si no hay evidencia radiológica de progresión de la enfermedad.(115)

En pacientes en recaída platino-sensible, se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable. (116)

Niraparib

Niraparib actúa como inhibidor de la PARP que está indicado como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) de alto grado que están en respuesta (completa o parcial) tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino. (117)

El ensayo clínico NOVA de 2019, demostró un beneficio de la supervivencia libre de progresión claro en las pacientes con Niraparib de mantenimiento versus placebo. El beneficio fue especialmente significativo en la población con BRCA mutadas y con déficit de recombinación homóloga (HRD). El efecto de niraparib en la supervivencia libre de progresión se mantiene a lo largo del tiempo tras la finalización del tratamiento. (118)

Factores pronósticos de morbilidad postoperatoria, supervivencia libre de progresión y supervivencia libre de enfermedad

Factores pronósticos preoperatorios

- *FACTORES PROPIOS DEL PACIENTE*

Edad

El 70% de las muertes por cáncer de ovario se acumula en edades superiores a los 65 años. En comparación con las mujeres más jóvenes, las mujeres de edad avanzada con cáncer de ovario reciben menos cirugía y quimioterapia, desarrollan mayor toxicidad y tienen resultados de supervivencia más pobres.(119) También están significativamente infrarrepresentadas en los ensayos clínicos y, por lo tanto, la aplicación de los regímenes de tratamiento estándar puede ser difícil. (119) El estudio estadounidense en 2006 publicado por Turrentine et al, afirma que la edad es un factor pronóstico independiente para la morbilidad y mortalidad postoperatorias. Este estudio se centra en mujeres de más de 80 años, describiendo un 51% de morbilidad y un 7% de mortalidad postoperatorias. (120) Por el contrario, el estudio retrospectivo de Fotopoulou et al publicado en 2010, concluye que la cirugía radical primaria con resección completa en mujeres mayores de 70 años, obtienen beneficio en la supervivencia, aunque debe considerarse el aumento de la morbilidad operatoria. (121) Por lo tanto, aunque parece que la cirugía radical primaria podría ser beneficiosa para las pacientes de edad avanzada, la morbilidad postoperatoria se ve incrementada. En el momento actual no se ha descrito un punto de corte en la edad que implique la contraindicación de la cirugía primaria.

Estado nutricional y Albúmina sérica

La determinación de sero-albúmina parece ser uno de los marcadores más precisos de morbilidad postoperatoria. Una determinación preoperatoria inferior a 35g/L está asociada a un incremento del riesgo de complicaciones y a un descenso en la supervivencia global de las pacientes sometidas a cirugías de citorreducción en cáncer de ovario según el estudio de cohortes de Ataseven et al. en 2015. (122)

Comorbilidad e índice de Charlson

La comorbilidad está asociada con la supervivencia de la población general. El índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad es una herramienta para medir la morbilidad y estimar el pronóstico individual para las pacientes. (Anexo 3) Sin embargo hay resultados contradictorios sobre su valor pronóstico en las pacientes con cáncer de ovario avanzado. En un estudio retrospectivo con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV de 2015, un índice de Charlson

ajustado a la edad mayor, se asoció con menor supervivencia. En este estudio no fue predictivo para la morbilidad postoperatoria. Los autores concluyen que, en estudios prospectivos, debe considerarse la estratificación mediante el índice de comorbilidad para la comparación de resultados entre grupos.(123) En 2017, Kahl et al. estudian la asociación del índice con la morbilidad perioperatoria y la supervivencia global, concluyendo que tiene un papel predictivo y por tanto podría ser un potencial criterio de selección para diferentes estrategias terapéuticas.(124)

- **FACTORES PROPIOS DE LA ENFERMEDAD**

Histología y Grado

El tipo histológico y el grado tienen implicaciones pronósticas. En los casos de la histología tipo I o “no serosos”, el riesgo de recurrencia es mayor, así como en los grados de diferenciación II y III con relación al grado I. (125)

Estadio FIGO

En el metaanálisis de Bristow et al en 2006, con 6.885 pacientes con estadios III y IV de cáncer epitelial de ovario, determinan que la proporción de estadios FIGO IV hace bajar la supervivencia de la muestra (cada 10% de pacientes con FIGO IV hace disminuir en 2,3 meses la supervivencia de la cohorte (95%CI=-3.70 -1.00, p=0.002)). (88)

Índice de carga peritoneal de Fagotti (126–128)

Fagotti et al describen un índice peritoneal de carga de tumor en el cáncer epitelial de ovario. El objetivo es realizar una cuantificación de la carga tumoral para identificar aquellas pacientes que no se van a beneficiar de la cirugía de citorreducción. El índice peritoneal descrito por la Dra. Fagotti tiene los siguientes puntos:

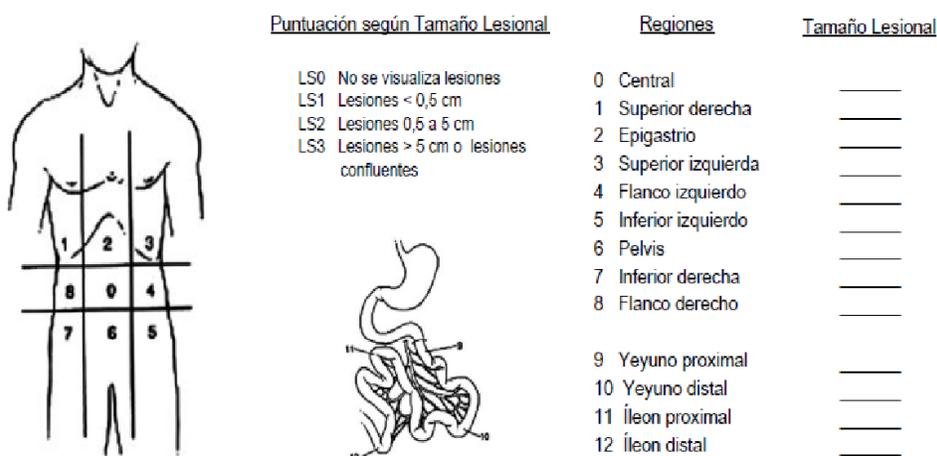
- Afectación peritoneal: carcinomatosis en peritoneo parietal con afectación peritoneal masiva y/o distribución con patrón miliar.
- Enfermedad diafragmática: extensa diseminación de la carcinomatosis y/o confluencia de nódulos en la mayoría de la superficie del diafragma
- Infiltración intestinal: posibilidad de resección de intestino delgado o colon (excluyendo afectación de recto-sigma)
- Infiltración hepática: lesiones >2cm en la superficie
- Enfermedad omental: difusión del tumor a lo largo del omento hasta la curvatura mayor del estómago
- Infiltración del estómago: afectación evidente del estómago y/o omento menor y/o bazo.

Cada ítem cuenta como dos puntos. El índice es el resultado del sumatorio de los puntos. Este índice se validó de forma interna, para la valoración de la resecabilidad vía laparoscópica, comparando con laparotomía. Así mismo, se realizaron estudios de validación externa en diferentes centros. Fagotti et al, concluyen que el índice peritoneal tiene valor predictivo para diagnosticar pacientes no resecables: Si el score supera la puntuación de 10 se prevé que el residuo tumoral tras la cirugía será macroscópico (mayor que R0). La tasa de predicción de cirugía no óptima es de 84,6% para una puntuación de 6. Este índice tiene también una correlación con la morbilidad postoperatoria. Un valor de 6 a 8 se correlaciona con un 37.1% de probabilidad de complicación grave.

Índice de carcinomatosis peritoneal (ICP)

El índice de cáncer peritoneal fue descrito por primera vez por Sugarbaker en 1998 y fue considerado como el estándar para describir la carcinomatosis del cáncer colorrectal y el mesotelioma. Este índice se calcula dando una puntuación a cada una de las 13 regiones anatómicas que se describen en el abdomen (Figura 9). La puntuación de cada sector va desde 0 hasta 3. (129)

Figura 9. Índice de carcinomatosis peritoneal



Llueca et al demuestran que el ICP tiene correlación con la resecabilidad del tumor, así como con la supervivencia en el cáncer epitelial de ovario. Con una carga de tumor inferior o igual a 10, consiguieron un 94 % de citorreducción óptima (definida como tumor residual inferior a 1cm). Así mismo, estudian el valor pronóstico del ICP estableciendo una puntuación umbral de ICP de 15. Se estimó que valores de carga peritoneal superiores contaban con una tasa de supervivencia a 5 años del 14%, comparada con un ICP igual o superior que demostraba una tasa de supervivencia a los 5 años del 67%.(130,131)

- *FACTORES DEPENDIENTES DEL CENTRO*

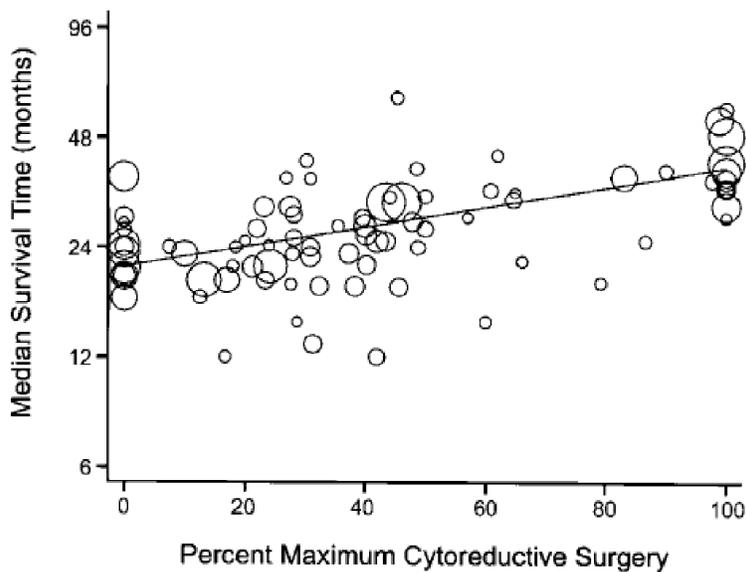
Experiencia del centro hospitalario y del cirujano en cáncer epitelial de ovario avanzado

El cirujano especialista en ginecología oncológica obtiene menor morbilidad postoperatoria y supervivencia a corto plazo que los ginecólogos o cirujanos no especialistas en cáncer ginecológico según los resultados de Paulsen et al con un seguimiento de 20 meses. (132) La experiencia del ginecólogo oncólogo y del centro importan en la supervivencia de las pacientes. Se estima que existe una ganancia media de 5 a 8 meses de la supervivencia global, cuando las pacientes son operadas por ginecólogos oncólogos experimentados en centros de referencia. (133)

Tasa de citorreducción

En los metaanálisis de 2002 y 2006 de Bristow et al., observan que con cada 10% de incremento en la citorreducción máxima aumentan un 5,5% la mediana de supervivencia. En su modelo estadístico, observan que en las cohortes donde la máxima citorreducción es del 25% o menos, la mediana de supervivencia es de 22,7 meses, mientras que las cohortes donde la citorreducción observada es igual o mayor al 75% la mediana de supervivencia es de 33,9 meses, suponiendo un incremento del 50 %. (88,134,135)

Figura 10: Análisis de regresión lineal simple: logaritmo del tiempo de supervivencia medio representado frente al porcentaje de cirugía citorréductora máxima.



Según un meta-análisis publicado en 2007, la tasa de citorreducción en los centros con alta experiencia es mayor que en aquellos centros en los que no se da una gran concentración de casos. (134)

Factores pronósticos perioperatorios

Complejidad de la cirugía (Surgical complexity Score)

Aletti et al describen un modelo numérico para objetivar el grado de complejidad de la cirugía de citorreducción del cáncer de ovario. Cada procedimiento que se describe en la cirugía de citorreducción recibe un valor entre 1 y 3 puntos en función de su complejidad. La suma de los procedimientos resulta en un valor numérico correlacionable con la agresividad de la cirugía. Una puntuación igual o superior a 8 se considera un índice alto de complejidad, entre 4 y 7 se considera intermedio y por debajo o igual a 3, se trata de un índice bajo. El Surgical Complexity Score tiene un valor pronóstico para la morbilidad postoperatoria, así como la probabilidad de dejar enfermedad residual. (136–138)

Procedimiento	Puntos
Histerectomía- salpingooforectomía	1
Omentectomía	1
Linfadenectomía pélvica	1
Linfadenectomía para-aórtica	1

Tabla 5:
(SCS)

Stripping pélvico	1
Rectosigmoidectomía y anastomosis termino-terminal	3
Resección intestinal de intestino grueso	2
Stripping o resección diafragmática	2
Esplenectomía	2
Resección hepática	2
Resección o resecciones intestino delgado	2
Complexity score	Puntuación
1	≤ 3
2	4-7
3	≥ 8

Surgical Complexity Score

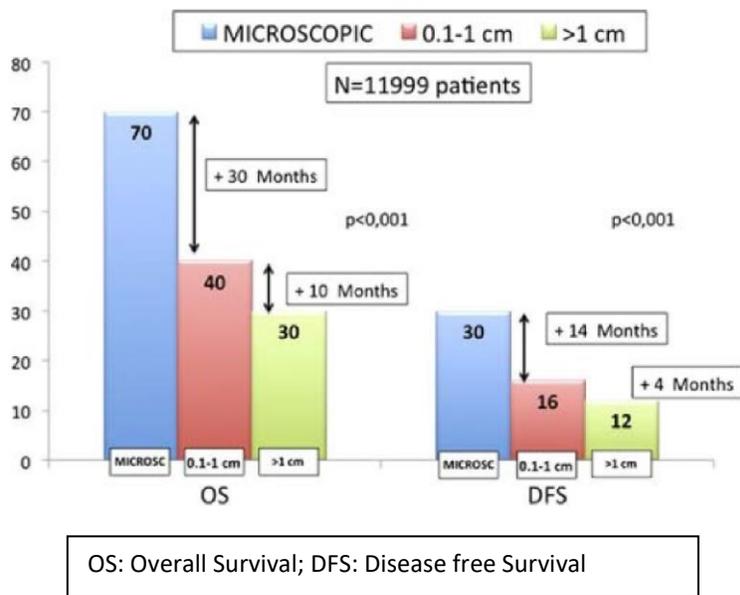
Tumor residual

El tumor residual tras la cirugía de citorreducción es el factor pronóstico independiente más importante el cáncer de ovario. (91) En el estudio de Griffith en 1975 se demuestra que la carga de tumor tras la cirugía es inversamente proporcional a la supervivencia de las pacientes.(82) En los años 90, Hoskins publica dos estudios retrospectivos donde se muestran resultados similares, en los que las pacientes con enfermedad residual inferior o igual a un centímetro tienen menor tiempo libre de recurrencia y menor supervivencia global, y que dentro de las pacientes con tumor residual postoperatorio de más de un centímetro, tienen mejor pronóstico las pacientes con menos de dos centímetros de tumor residual. (139,140)

En 2011 el Gynecologic Cancer InterGroup, publica el documento de consenso en el que se describe como expresar la cantidad de enfermedad residual postoperatoria en el cáncer de ovario en el marco de ensayos clínicos. La cirugía óptima se define como ausencia macroscópica de tumor residual o R0, y cualquier resto tumoral se considera cirugía subóptima haciendo distinción entre R1 para tumor residual inferior a 1 centímetro y R2 para tumor residual igual o superior a 1 centímetro. Sin embargo, en la revisión Cochrane posterior, recomiendan una nomenclatura distinta. En 2011, los revisores, concluyen que durante la cirugía primaria para el cáncer de ovario epitelial en estadio avanzado se debe realizar el máximo esfuerzo quirúrgico para lograr la citorreducción completa refiriéndose a la misma como residuo tumoral no macroscópico. Concluyen que cuando esto no se puede lograr, el objetivo quirúrgico puede ser óptimo con un residuo tumoral inferior a un centímetro, e instan a la comunidad quirúrgica a mantener esta categoría y considerar redefinirla como citorreducción "casi óptima", reservando el término citorreducción "subóptima" en los casos en que la enfermedad residual es > 1 cm. Es decir, proponen el uso de la terminología "óptima/ casi óptima / subóptima" en lugar de "completa / óptima / subóptima". (141)

En 2016, Chiva et al. publican una revisión con 11.999 pacientes con estadios III-IV de cáncer epitelial de ovario con citorreducción primaria. 3205 pacientes obtuvieron R0 (27%). El grupo al completo obtuvo una supervivencia de 41 meses, mientras que las pacientes con R0 obtuvieron una supervivencia de 69 meses. Las pacientes con residuo tumoral inferior a un centímetro obtienen una ganancia de la supervivencia de 10 meses sobre aquellas con cirugía subóptima. De hecho, en la subclasificación realizada de 0.1-0.5cm comparadas con las de 0.5-1cm, también existe una supervivencia diferente (53 vs 44 meses). Los autores proponen que las cirugías deben clasificarse según el residuo tumoral inferior a un cm dado que posiblemente sean de grupos pronósticos diferentes. (90)

Figura 11: supervivencia global y libre de progresión en función del residuo tumoral (86)



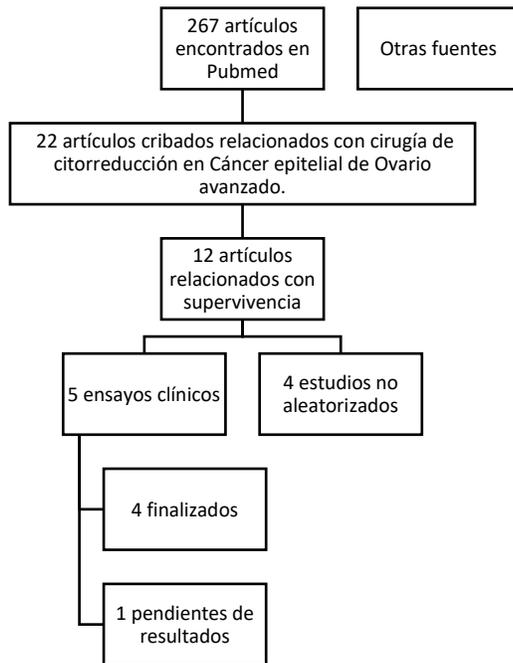
El concepto de tumor residual se define de diversas formas aún en la actualidad, como sucede en la Oncoguía SEGO del 2022, en la que recomiendan el modelo del Consenso de Vancouver en 2010. En la misma guía clínica, se describe otra terminología acuñada en la oncoguía SEGO 2014 donde se clasifica el residuo tumoral como R0 en ausencia de tumor macroscópico, como R1 al implante residual de mayor tamaño inferior a 1cm y R2 a la persistencia de implantes iguales o mayores a 1 cm. (53,142)

Estado del arte sobre cirugía de citorreducción primaria y cirugía de intervalo

Bristow et al, realizan un meta-análisis con 835 pacientes publicado en 2006 que sugiere que la quimioterapia neoadyuvante comparada con la cirugía de citorreducción primaria obtiene peores resultados (88). Sin embargo, el ensayo clínico EORTC 55971 de 2011 y el ensayo CHORUS de 2015 equiparan los resultados de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) para las pacientes con estadios avanzados de cáncer epitelial de ovario comparando el brazo control de cirugía primaria y quimioterapia adyuvante con el brazo de intervención de quimioterapia neoadyuvante y cirugía de citorreducción primaria. (143,144) Las supervivencias globales de estos ensayos clínicos generaron una gran controversia, debido a que resultaron ser mucho más bajas que las obtenidas en estudios de cohortes publicados previamente. Los factores que podrían influir en estos resultados son las bajas tasas de citorreducción óptima, así como la aleatorización de las pacientes sin tener en cuenta factores pronósticos individuales. La revisión Cochrane realizada en 2016 sobre cirugía en cáncer de ovario avanzado, concluye que falta evidencia científica para cambiar el estándar de tratamiento de cirugía primaria a cirugía de intervalo. (145) Cochrane en 2021 publica una nueva revisión sobre quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo en cáncer epitelial de ovario avanzado. En este trabajo demuestran que existe una evidencia entre moderada y alta para afirmar que no hay diferencia en la supervivencia, si primero reciben quimioterapia o cirugía y que, probablemente hay poca o ninguna diferencia en cuanto a la supervivencia libre de progresión. En la revisión se objetiva que la quimioterapia neoadyuvante minimiza los riesgos de la cirugía, y que probablemente reduce a la mitad la resección intestinal, con una gran reducción en el riesgo de estoma. Los autores de la revisión consideran que la quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo es una alternativa a la cirugía de citorreducción primaria en mujeres con enfermedad voluminosa en estadio IIIc/IV y que las decisiones terapéuticas deben basarse en los factores presentes en el momento del diagnóstico como los riesgos de la cirugía y la carga y distribución de la enfermedad, ofreciendo toda la información a las pacientes para que individualmente tomen la decisión sobre cómo iniciar el tratamiento. (80)

En este trabajo se ha realizado una revisión sistemática sobre el tratamiento quirúrgico del cáncer epitelial de ovario en la plataforma Pubmed. Se encontraron 267 artículos bajo la entrada “[advanced epithelial cancer] AND [Surgery]”, con los filtros “Clinical trial”, idioma “English” e intervalo de tiempo entre 2000-2020. Se excluyeron aquellos artículos no relacionados con la cirugía de citorreducción o que no hacían referencia a estudio de supervivencia. Además, se descartaron aquellos artículos que incluían recaídas, técnicas de hipertermia o con adyuvancia con quimioterapia intraperitoneal. Posteriormente se eligieron sólo aquellos artículos cuyo periodo de reclutamiento se iniciase a partir del 1998, año en el que se inicia el reclutamiento del primer ECA sobre quimioterapia neoadyuvante de Ignace Vergote. (146)

Figura 12: Diagrama de flujo PRISMA



ESTUDIOS DE COHORTES

En 2003, publicado por Chan et al, se publica un estudio observacional y prospectivo con 17 pacientes en estadios IIIC y IV tratadas con quimioterapia neoadyuvante con el objetivo principal de realizar un seguimiento de la calidad de vida. Los autores relatan un 82% de respuesta a la quimioterapia, tasas de citorreducción óptima del 76,9% y de citorreducción completa del 38,5%. La mediana de supervivencia global conseguida fue de 22,9 meses con una supervivencia libre de progresión de 13,3 meses. (147)

El estudio de cohortes prospectivo japonés realizado por Lee y publicado en 2005, compara quimioterapia neoadyuvante con Cirugía de citorreducción primaria en pacientes con histología de cáncer epitelial de ovario y en estadios FIGO IIIC. Los criterios de inclusión fueron estrictos y sólo se admitieron pacientes con PS ECOG 0-2, menores de 80 años y sin otros procesos oncológicos previos o sincrónicos. No existió aleatorización y las pacientes se incluyeron en el brazo de quimioterapia neoadyuvante tras consentimiento una vez explicado el protocolo habitual con cisplatino 75 mgr/m² y paclitaxel 135mgr/m² en intervalos de 3 semanas y tres dosis previas a la cirugía. Aquellas que no accedieron al protocolo se colocaron el brazo control. La citorreducción óptima fue conseguida en el 77,8% de pacientes con quimioterapia neoadyuvante y en el 45.5% de pacientes con cirugía de citorreducción primaria, considerando como tal un residuo tumoral igual o inferior a 2cm. Para el grupo de citorreducción primaria la mediana de SLP fue de 17 meses y la SG de 55 meses, mientras que para el grupo quimioterapia neoadyuvante fue de 15 meses para la SLP y de 53 meses para la SG, sin diferencias estadísticamente

significativas. En este estudio también se incide en la importancia de la cirugía óptima considerada como enfermedad residual inferior a un centímetro, donde consiguen las supervivencias más altas con 53.0 meses, mientras que las pacientes con cirugía subóptima sobrevivieron 11,5 meses. (148)

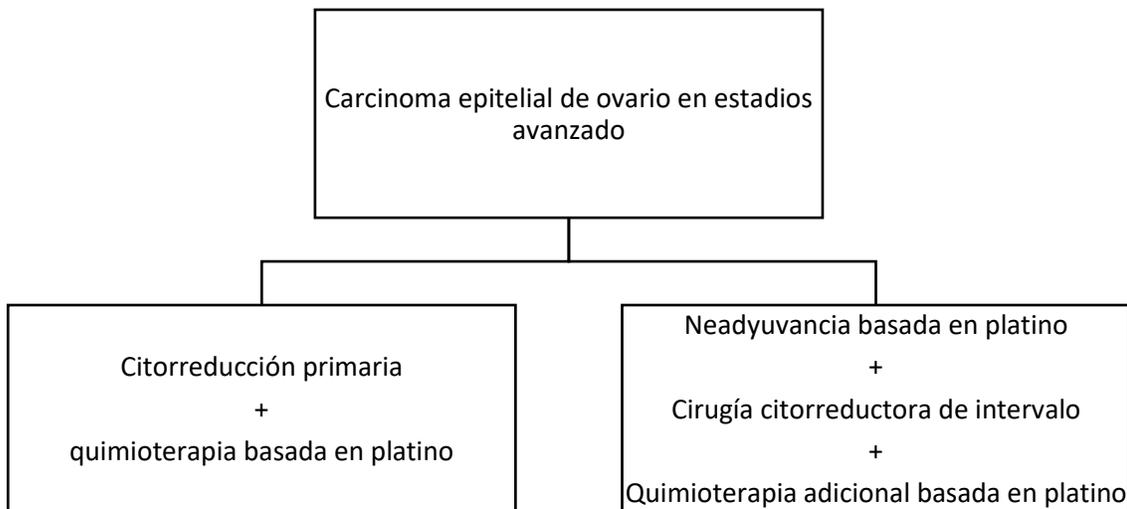
Du Bois et al lidera un trabajo conjunto del grupo alemán AGO-OVAR y del grupo francés GINECO publicado en 2009. Se trata de un análisis combinado de tres ECA: AGO-OVAR 3, 5 y 7. El objetivo es conocer la influencia del residuo tumoral después de la cirugía de citorreducción primaria en la supervivencia global y libre de progresión. El reclutamiento se produjo entre 1995 y 2002 y las pacientes incluidas fueron diagnosticadas de cáncer epitelial de ovario en estadios FIGO IIB-IV y tenían más de 18 años. De forma aleatoria, fueron asignadas a dos ramas diferentes líneas de quimioterapia. Según el estudio al que pertenecieron, se les administró carboplatino y paclitaxel, cisplatino y paclitaxel o carboplatino, paclitaxel y epirrubicina o topotecam. En ninguno de los ensayos hubo diferencias en la supervivencia entre los tratamientos, pero la combinación de datos sirvió a du Bois et al para realizar el análisis uni y multivariante extenso donde concluyen que el tumor residual influye en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad como principal factor pronóstico a pesar de que otras variables como el estadio, el PS-ECOG, el grado histológico, la edad, el tipo de histología e incluso la ascitis tienen significación en la razón de riesgo. En este estudio las medianas de SLP y SG para todo el grupo fueron de 18,2 meses (intervalo de confianza del 95% [CI]: 17,3-19,1) y 44,1 meses (IC del 95%, 42,3-46,4). Las tasas de SLP y SG a 5 años fueron del 22,6% y del 39,0%. Al observar el grupo de pacientes IIIC y IV, la SLP descrita fue de 14,5 meses en estadios IIIC y 12,1 meses en estadios IV. La supervivencia global del grupo con estadios IIIC fue de 34,2 meses y en estadios IV de 24,6 meses. (149)

En 2012, y como respuesta a la publicación del estudio EORTC 55971, Chi et al. publican un estudio retrospectivo de cohortes sobre su experiencia quirúrgica y resultados en pacientes de las mismas características que el ensayo clínico aleatorizado de Vergote et al. La mediana de SLP para pacientes tratados con cirugía de citorreducción primaria fue de 17 meses (IC del 95%, 14,9–18,5), y la mediana del SG fue de 50 meses (IC del 95%, 43,5–55,6). La mediana de SLP por estado de enfermedad residual fue la siguiente: R0, 24 meses; R1, 17 meses; y R2, 13 meses. La mediana de SG según el resultado de la cirugía fue la siguiente: R0, 78 meses; R1, 50 meses; y R2, 36 meses. El 10% de las pacientes no se sometieron a cirugía primaria por enfermedad extra-abdominal, enfermedad intrabdominal extensa irreseccable y por edad avanzada (mayores de 85 años). Todas ellas fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante y el 90% de pacientes llegaron a someterse a cirugía de intervalo, consiguiendo R0 en el 54% y R<1 en el (86%). La mediana de SLP para este grupo fue de 13 meses (IC del 95%, 8,6-16,4), y la mediana de SG fue de 37 meses (IC del 95%, 13,4–59,8). (150)

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Los ensayos clínicos que existen en el momento actual cumplen con el siguiente esquema:

Figura 13: Ramas de tratamiento tras la aleatorización de los casos de los ensayos sobre quimioterapia neoadyuvante en cáncer epitelial de ovario



EORTC 55971 (146)

En 2011 Vergote et al publican un estudio multicéntrico internacional dentro de la European Organization in Research and Treatment of Cancer (EORTC), designado EORTC 55971. En este estudio, 632 pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios FIGO IIIC y IV son aleatorizados en dos grupos: Cirugía de citorreducción primaria seguida de quimioterapia basada en platino y quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía citorreductora de intervalo más quimioterapia basada en platino. El reclutamiento se da en pacientes con biopsia confirmatoria o bien, en pacientes con citología diagnóstica de adenocarcinoma y masa pélvica, implantes de más de 2cm extra pélvicos vistos en laparoscopia, laparotomía o TC, metástasis linfáticas o pruebas de enfermedad en estadio IV, con una ratio CA 125/CEA superior a 25. La ratio de CA 125/CEA podía no ser excluyente siempre y cuando fuese descartado el origen gastrointestinal mediante endoscopia digestiva, colonoscopia o enema baritado.

El periodo de reclutamiento fue entre 1998 y 2006. En este estudio participaron 59 centros con un reclutamiento medio de 5 pacientes por institución (Rango entre 1 y 125). La mediana de seguimiento fue de 4,7 años.

Tras el estudio histológico se produjo un cambio en el diagnóstico descartando cáncer epitelial de ovario en el 3,3% de las cirugías primarias y en el 2,1% de las cirugías de intervalo.

El porcentaje de R<1 fue del 41,6 % en la cirugía de citorreducción primaria y del 80.6% en la cirugía de intervalo.

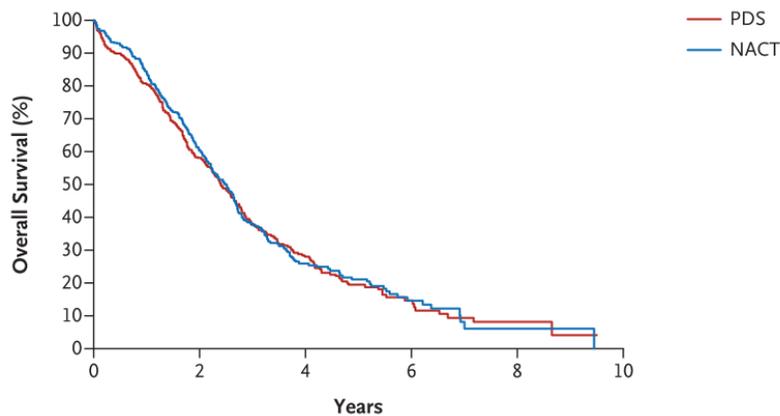
La mortalidad postoperatoria fue del 2,5% en las pacientes con cirugía de citorreducción primaria y del 0,7% en las pacientes con cirugía de intervalo. Las complicaciones graves sucedieron en un 7,4% de cirugías primarias y en un 4,1% de cirugías de intervalo.

Las pacientes fueron sometidas a test de calidad de vida de la EORTC. El cuestionario utilizado fue el QLC-C30. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de ambos grupos.

El análisis de supervivencia se realizó por intención de tratar. La SG fue de 29 meses en el grupo de citorreducción primaria y de 30 meses en el grupo de cirugía de intervalo, mientras que la SLP fue de 12 meses para ambos grupos. La razón de riesgo (RR) de mortalidad del grupo de quimioterapia neoadyuvante comparada con la citorreducción primaria fue de 1,00 (90% de IC, 0,5-1.16; P=0.01). No hubo diferencias estadísticamente significativas para la SLP con una RR de 1.01 (90% de IC, 0.89-1.15; P=1.15).

Figura 14: Curva de Kaplan- Meier para la supervivencia global cirugía primaria y cirugía de intervalo en el estudio EORTC 55971

A Intention-to-Treat Analysis



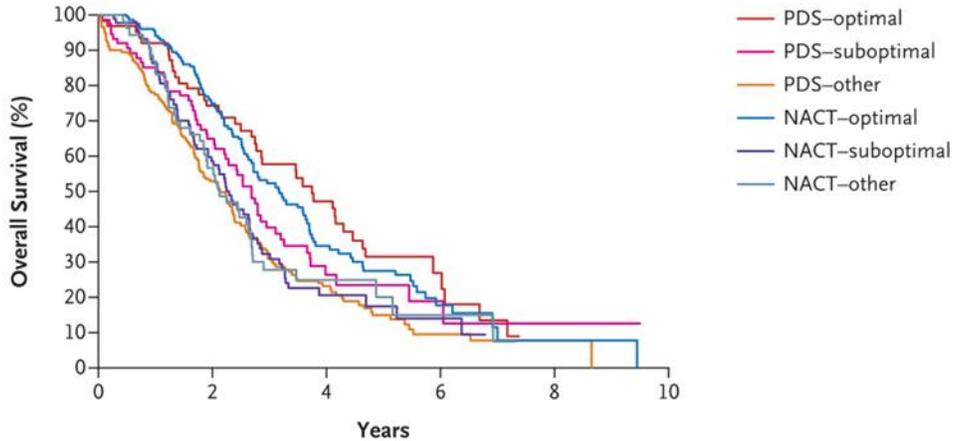
	No. of Events		No. of Patients at Risk			
Primary Debulking Surgery (PDS)	253	336	189	62	14	2
Neoadjuvant Chemotherapy (NACT)	245	334	195	46	13	2

Se realizó un análisis por subgrupos post hoc, evaluando edad, estadio FIGO, estado funcional con la escala PS-ECOG, histología, derrame pleural, residuo tumoral inferior o igual a un centímetro y país de origen, entre otros. El único grupo que mostró diferencias en la RR de mortalidad fue aquel compuesto por los casos en estadio IIIC con metástasis extra pélvicas inferiores a 5cm donde la SG fue superior en las pacientes con Cirugía de citorreducción primaria (RR de 0.64 (IC 95, 0,45-093)).

Finalmente, el estudio EORTC describe el análisis multivariante para supervivencia global, donde el factor independiente más importante para la supervivencia continúa siendo la ausencia de tumor residual tras la cirugía (P<0.001); seguido del estadio IIIC ((P=0.001), el tamaño tumoral previo a la cirugía ((P=0.001), la histología endometriode seguida de los tipos seroso, mixto, indiferenciado, mucinoso y células claras (P=0.005) y, por último, la variable edad (P=0.005).

Figura 15: Curva de Kaplan- Meier para la supervivencia global EN cirugía primaria y cirugía de intervalo en función de los resultado de la cirugía en el estudio EORTC 55971

B Per-Protocol Analysis



	No. of Events		No. of Patients at Risk			
	0	2	4	6	8	10
PDS-Optimal	42	62	46	22	6	0
PDS-Suboptimal	52	74	46	11	3	1
PDS-Other	136	169	86	29	5	1
NACT-Optimal	100	152	110	30	8	2
NACT-Suboptimal	67	87	49	9	3	0
NACT-Other	41	53	29	6	2	0

Optimal Surgery: cirugía óptima definida en EORTC 55971 como tumor residual inferior o igual a 1cm ($R \leq 1$)

El artículo concluye que la quimioterapia neoadyuvante no es inferior a la cirugía de citorreducción primaria en relación a la supervivencia global, además de no observar ventajas de la citorreducción primaria en relación a efectos adversos o morbimortalidad postoperatoria.

CHORUS (144)

Kehoe et al publican el ensayo “Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer” denominado con el acrónimo CHORUS. Se trata de un ensayo clínico randomizado de no inferioridad en el que participaron 87 centros de Reino Unido y Nueva Zelanda.

El reclutamiento se realizó entre 2004 y 2010 y la mediana de seguimiento fue de 4,4 años (RIC 3,5- 6,1 años).

Tras el estudio histológico, una vez aleatorizados, el 4% de la muestra fue excluida por cambio diagnóstico, descartando cáncer epitelial de ovario.

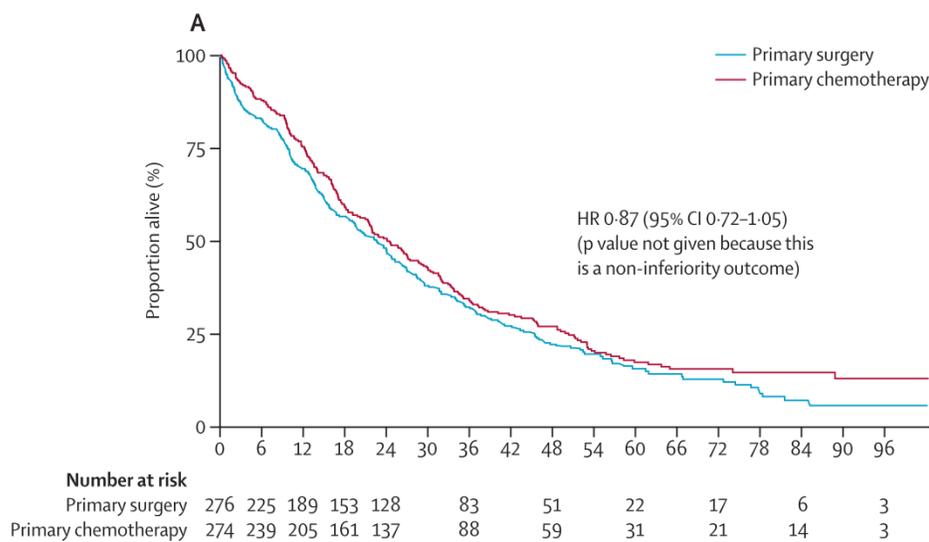
La tasa de citorreducción óptima considerada como $R < 1$ total fue del 44%, con un porcentaje de R0 del 27%. Para la cirugía de citorreducción primaria el resultado de $R \leq 1$ fue del 41% con una citorreducción completa (R0) del 17% mientras que para las pacientes con cirugía de Intervalo fue del 73% para $R < 1$ y del 39% para cirugía completa (R0).

Al hablar de complicaciones graves, el total de la muestra cuenta con una tasa del 20%. Son más frecuentes en la cirugía de citorreducción primaria, con un 24% de complicaciones mientras que las pacientes con quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo registran un 14%. La mortalidad postoperatoria global fue del 5%, siendo del 6% en el grupo de cirugía primaria y del 3% en el grupo de neoadyuvancia más cirugía de intervalo.

Las pacientes fueron sometidas a test de calidad de vida en el momento del reclutamiento y durante el seguimiento. El análisis de la variancia del score a los 6 y 12 meses ajustado por el score base demostraron un leve incremento de la calidad de vida en pacientes con cirugía de intervalo (diferencia de medias del $-7,6$ [95% CI; $13,3 - 1,9$]; $p=0,0438$) a los 6 meses y diferencia de medias de $-5,7$ (95% CI ($13,6 - 2,3$), $p=0,0515$ a los 12 meses). Si bien, la proporción de pacientes que experimenta mejora de la calidad de vida parece mayor entre las pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante vs las pacientes con citorreducción primaria (63% vs 55% ($p=0,311$) a los 6 meses y 61% vs 44% ($p=0,097$) a los 12 meses), sin embargo, no muestran significación estadística.

La supervivencia global fue de 22,6 meses en las pacientes con citorreducción primaria y de 24,1 meses en las pacientes con neoadyuvancia. El análisis de supervivencia por intención de tratar fue a favorable para las pacientes con cirugía de intervalo con un RR de 0,87 sin significación estadística (IC 95%; 0,72-1,05).

Figura 16: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en cirugía de citorreducción primaria y de intervalo en el estudio CHORUS



En relación al tiempo libre de progresión la mediana de supervivencia fue de 10,7 meses para las pacientes con Cirugía primaria y de 12 meses para las pacientes con quimioterapia neoadyuvante, con una RR de 0,91 de nuevo no significativa (IC 95%, 0,76-1,09).

El análisis por subgrupos realizado en este estudio para la edad, el estadio, tamaño tumoral, PS-WHO y quimioterapia administrada, no identificó ningún grupo que se beneficiará más de un tipo de cirugía que otros.

JCOG0602 (151)

El artículo titulado “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” fue publicado en 2016 por Onda et al. Este ensayo clínico aleatorizado multicéntrico japonés recogía pacientes en estadios FIGO III y IV con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario. En la rama de tratamiento estándar se realizaba cirugía de citorreducción primaria y 8 ciclos de paclitaxel y carboplatino. En la rama de neoadyuvancia se realizaban 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con paclitaxel y carboplatino, tras la cirugía de intervalo y 4 ciclos de quimioterapia de paclitaxel y carboplatino adyuvante. En la rama de cirugía de citorreducción primaria se incluyeron aquellas pacientes con cirugía primaria incompleta que requirieron una cirugía de citorreducción tras acabar el tratamiento.

Entre 2006 y 2011 se recogieron 301 pacientes que fueron aleatorizadas. El principal objetivo de este estudio según el artículo publicado en 2016 era comparar la agresividad de la cirugía entre los brazos de tratamiento en términos de complicaciones.

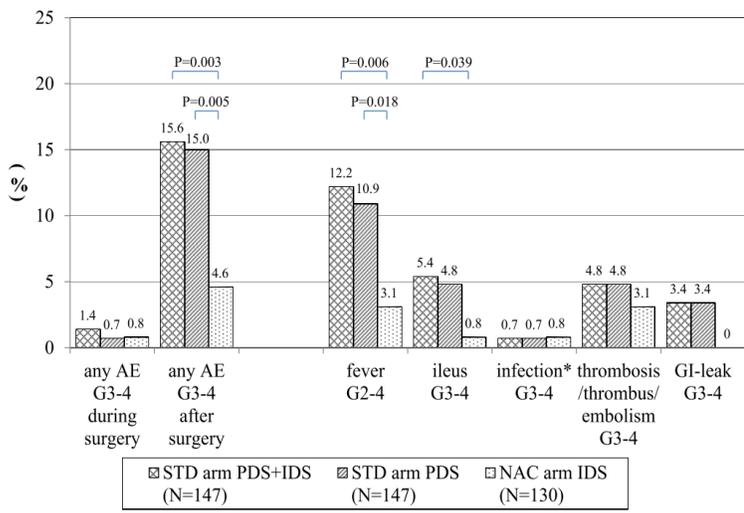
Para reclutar a las pacientes se requería la sospecha de cáncer epitelial de ovario en estadios III-IV mediante hallazgos clínicos que incluían estudios radiológicos como TC, RMN. Radiografía de tórax, citología de ascitis o derrame pleural. Ante hallazgos clínicos o radiológicos sugestivos de neoplasias malignas de origen extraovárico, como la mama y el tracto digestivo, estas fueron excluidas por endoscopia, enema opaco o ecografía. Se descartaron también aquellos casos con CA 125 < 200 UI/ml o CEA > 20 ng/ml. Como criterios de inclusión propios de este estudio se encontraban la edad (20-75 años) y el estado general de las pacientes (PS WHO 0-3). La aleatorización fue balanceada en cada centro, según el estadio: III vs IV, la edad: < 60 años vs ≥ 60 años y PS 0-1 vs 2-3.

Al valorar la tasa de citorreducción óptima ($R < 1$) en las pacientes con cirugía de citorreducción primaria fue del 37% mientras que en las pacientes con CI fue del 82%. La resección R0 se consiguió en el 12 % de las pacientes con cirugía primaria y el 31% de las pacientes con cirugía de intervalo. En este artículo remarcan que aquellas pacientes con cirugía de citorreducción secundaria de rescate tras cirugía de citorreducción subóptima, una vez completada la quimioterapia, se conseguía una citorreducción óptima completa (R0) del 71%.

Las complicaciones postoperatorias graves (G3-G4), fueron del 15,6% en total. En la cirugía primaria se representaron un 15,6 % de los casos mientras que en el grupo de pacientes con cirugía de intervalo fue del 4,6%. Los eventos adversos postquirúrgicos se desglosan en fiebre, íleo paralítico, infección y dehiscencia de anastomosis intestinal. En todos estos

eventos se encuentra una tasa de complicaciones mayor entre las pacientes con citorreducción primaria, excepto en el caso de infección postoperatoria, con una frecuencia superponible para ambos grupos.

Figura 17: Diagrama de barras sobre complicaciones postoperatorias en el estudio JGO0602



El análisis de supervivencia de este trabajo fue publicado en diversos congresos posteriores a 2017. La supervivencia global obtenida fue de 49.0 meses en la rama de cirugía de citorreducción primaria y 44.3 meses en la rama de neoadyuvancia. La RR obtenida fue de 1.052 (IC del 90.8%; 0.835-1.326). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 15,1 meses para las pacientes con citorreducción primaria y de 16,4 meses para el brazo de neoadyuvancia (HR: 0.987 (IC del 95%; 0.774-1.259)). Ante los intervalos de confianza expuestos, se objetiva que no hay evidencia de diferencias estadísticamente significativas entre las dos ramas de tratamiento para supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad.

SCORPION TRIAL (152,153)

Este estudio italiano denominado Surgical COMplications Related to Primary or Interval debulking in Ovarian Neoplasm (SCORPION trial) se trata de un ensayo clínico aleatorizado italiano unicéntrico realizado por Fagotti et al. Fue publicado en 2016 con el objetivo de conocer si la quimioterapia neoadyuvante seguida de la cirugía de intervalo es superior a la cirugía primaria en la morbilidad perioperatoria medida mediante la escala del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, así como la calidad de vida tras el tratamiento medida mediante los cuestionarios EORTC QoL c30 y Ov 28. En una segunda publicación, en el 2018, se exponen los resultados de supervivencia global y libre de progresión.

El reclutamiento es un rasgo distintivo de este estudio dado que dentro de los criterios de inclusión se encuentra la carga tumoral elevada, determinada mediante laparoscopia en el estudio preoperatorio. Entre 2011 y 2014 se recogieron 110 pacientes, con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIc y IV, en las que se determinó un Peritoneal Index de Fagotti (PIF) entre 8 y 12, ambos incluidos.

La tasa de citorreducción óptima (entendida como $R < 1$) fue del 90,0 para la cirugía primaria y del 90,4% para la cirugía de intervalo respectivamente, con un porcentaje de citorreducción completa (R0) de 45,5% para la rama de citorreducción primaria y 57,7% para la cirugía de intervalo. No hallaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de citorreducción entre ambos grupos de cirugía ($p=0.206$).

El 52,7% del brazo de tratamiento de cirugía primaria experimentaron grados III y IV de complicaciones versus el 5,7% de pacientes del grupo de cirugía de intervalo ($p=0.0001$). La complicación más frecuente fue el derrame pleural que requirió drenaje torácico. Hubo tres complicaciones graves de grado IV: dos reintervenciones por hemorragia postoperatoria y un fallo multiorgánico por sepsis. Hubo un 3,6% de exitus por fallo cardio-pulmonar en el brazo de Citorreducción Primaria. Tanto las complicaciones grado IV como los casos de mortalidad en el postoperatorio ($\leq 30d$) fueron registradas solamente en el grupo de Citorreduccion primaria.

Tabla 6: Descripción de la Morbilidad grave y Mortalidad postoperatorias en el estudio SCORPION

Variable	Arm A PDS N. (%)	Arm B NACT-IDS N. (%)	p value
All patients	55	52 ^a	
Patients with major postoperative complications	29 (52.7)	3 (5.7)	0.0001
Grade III	28 (50.9)	3 (5.8)	
Pleural effusion	17 (30.9)	1 (1.9)	0.0001
Others	11 (20.0)	2 (3.8)	0.011
Sepsis	4 (7.2)	0	0.047
Pulmonary thromboembolism	3 (5.4)	0	0.088
Wound dehiscence treated with V.A.C. [®] therapy	1 (1.8)	0	0.329
Pneumothorax	1 (1.8)	0	0.329
Biliary fistula	1 (1.8)	0	0.329
Respiratory failure	1 (1.8)	1 (1.9)	0.968
Gastric bleeding	0	1 (1.9)	0.301
Grade IV	3 (5.4)	0	0.088
Re-operation	2 (3.6)	0	0.165
Multi-organ failure	1 (1.8)	0	0.329
Grade V	2 (3.6)	0	0.165
Deaths	2 (3.6)	0	0.165

Bold values highlight statistically significant differences. P-value < 0.05 was considered as significant.

P-value < 0.006 was considered as significant for grade III complications after Bonferroni correction.

P value < 0.025 was considered as significant for grade IV complications after Bonferroni correction.

PDS: primary debulking surgery; NACT: neoadjuvant chemotherapy; IDS: interval debulking surgery.

^a Three patients progressed during neoadjuvant chemotherapy.

Las puntuaciones medias de los cuestionarios de calidad de vida desglosados por elementos mejoraron con el tiempo en ambos brazos sin diferencias estadísticamente significativas al año del tratamiento. El funcionamiento emocional, el funcionamiento cognitivo, las náuseas/vómitos, la disnea, el insomnio y la pérdida de cabello fueron estadística y clínicamente mejores en cirugía de intervalo.

La mediana de seguimiento fue de 42 meses (IC 95%: 30-50 meses). El 80.1% de las pacientes progresaron y el 43.3% fueron exitos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión con 15 meses en la rama de cirugía de citorreducción primaria y 14 meses en la de cirugía de intervalo con una RR de 1.06 (CI 95%: 0.77-1.46; p = 0.72). La mediana de supervivencia global fue de 41 meses en la rama de cirugía primaria. La supervivencia global de las pacientes con CI no llega a acercarse a este dato. La rama de cirugía de citorreducción primaria se componía de 84 pacientes, mientras que la cirugía de intervalo llegó a realizarse en 74 pacientes de las 87 con quimioterapia neoadyuvante. Se obtuvo un resultado de cirugía óptima en el 92,8% en las pacientes con citorreducción primaria frente al 74 100% de pacientes con cirugía de intervalo, (p,0,02). Sucedieron siete muertes por complicaciones postoperatorias, todas ellas cirugía de citorreducción primaria (8,3% de las cirugías primarias), frente a ningún caso en el brazo de quimioterapia (p = 0,01).

La conclusión es que la quimioterapia neoadyuvante no fue superior a la CCP en términos de SLP en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado, con alta carga tumoral tras realizar cirugías de máximos esfuerzo.

TRUST (154)

El estudio estadounidense denominado “Trial on radical upfront surgery in advanced ovarian cancer” es un ensayo clínico estadounidense multicéntrico que se encuentra en fase de seguimiento actualmente. El objetivo principal de este estudio es conocer el momento óptimo de la cirugía en el cáncer de ovario avanzado. Parten de la hipótesis de que la cirugía de citorreducción primaria obtiene mejores resultados que la neoadyuvancia y cirugía de intervalo. La variable principal de este estudio es la supervivencia global. Pero de forma distintiva, TRUST tiene en cuenta la fragilidad del paciente. Los centros responsables del reclutamiento cuentan con unos indicadores de calidad en relación al cáncer de ovario como son una tasa de cirugía completa (R0) del 50% y al menos 36 cirugías de citorreducción al año.

La muestra se compone de cáncer epitelial de ovario confirmados por histología, que se encuentren en estadios FIGO IIIB-IV, siempre que se consideren metástasis resecables.

El reclutamiento fue iniciado en 2016 y finalizó a mediados del 2019, los resultados se esperan después de 5 años de seguimiento en 2024.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

- La cirugía de citorreducción primaria tiene peores resultados en términos de tumor residual postoperatorio que la cirugía de intervalo en cáncer epitelial avanzado de ovario.
- La cirugía de citorreducción primaria comporta una mayor morbilidad postoperatoria que la cirugía de intervalo.
- A pesar de que la proporción de pacientes con cirugía subóptima y la morbilidad postoperatoria son mayores, la cirugía de citorreducción primaria tiene mejores resultados en supervivencia libre de progresión y supervivencia global en comparación con la cirugía de intervalo.

OBJETIVOS

Objetivo General

Conocer y comparar las características epidemiológicas, clínicas, anatomopatológicas y los resultados postoperatorios, de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en las pacientes sometidas a diferentes tipos de tratamiento por cáncer de ovario avanzado en estadios FIGO IIIC y IV.

Objetivos específicos

1. Describir las características epidemiológicas, clínicas y anatomopatológicas de la cohorte de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios FIGO IIIIC y IV.
2. Analizar y comparar las características epidemiológicas, clínicas y anatomopatológicas de las pacientes en función del grupo de tratamiento: cirugía primaria, quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo, quimioterapia sin cirugía de intervalo y tratamiento paliativo.
3. Calcular y comparar la supervivencia en función del grupo de tratamiento para cirugía primaria, quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo, quimioterapia sin cirugía de intervalo y tratamiento paliativo.
4. Estimar y comparar la extensión de la cirugía, así como la complejidad quirúrgica para las pacientes con cirugía de citorreducción primaria y cirugía de intervalo.
5. Conocer las tasas de citorreducción del total de cirugías. Comparar las tasas de citorreducción en el grupo de cirugía primaria y en el de cirugía de intervalo.
6. Estudiar la morbilidad postquirúrgica del total de pacientes operadas y comparar los resultados entre los grupos de cirugía de citorreducción primaria y cirugía de intervalo.
7. Analizar y comparar la supervivencia libre de progresión en función del grupo de tratamiento para cirugía primaria y cirugía de intervalo.
8. Identificar las variables epidemiológicas, clínicas, anatomopatológicas o inherentes al tratamiento quirúrgico que influyen en la supervivencia global de las pacientes con cirugía de citorreducción primaria y cirugía de intervalo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Este trabajo es un estudio de cohortes retrospectivo en pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios FIGO IIIC y IV, emplazado en un único centro: el Complejo Hospitalario de Navarra (CHN).

El periodo de selección de pacientes fue comprendido entre los años 2005 y 2016. Entre 2016 y febrero de 2020 se realizó un seguimiento prospectivo de las pacientes.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica y del Medicamento de Navarra el día 29 de enero de 2018, con registro Pyto2017/53. (ANEXO 7)

La recogida de datos se ha realizado mediante cuaderno de datos específicos para este proyecto en formato Acces (©Microsoft).

Descripción de la muestra

Sujetos a estudio

Se incluyeron todas las pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa y peritoneo en estadios FIGO IIIC y IV entre enero de 2005 y diciembre de 2016 diagnosticadas en el servicio de Ginecología del Complejo Hospitalario de Navarra.

Los criterios de inclusión requeridos para el reclutamiento fueron los siguientes:

- pacientes mayores de 18años,
- con citología o biopsia confirmatoria para cáncer epitelial de ovario, trompa o peritoneo,
- estudio de extensión sugestivo de enfermedad avanzada en estadios FIGO IIIC y IV, aceptando técnicas de diagnóstico por la imagen (TC Abdominopélvico, PET- TC o RMN) o evidencia de enfermedad extensa en el acto quirúrgico (laparoscopia o laparotomía).

Se consideraron los siguientes criterios de exclusión:

- histologías de tumores ováricos de origen metastásico o no epitelial,
- pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios diferentes a IIIC y IV.

Protocolo de estudio previo a tratamiento

En el estudio preoperatorio las pacientes fueron sometidas a anamnesis, valoración del estado general y exploración física, analítica preoperatoria con marcadores tumorales y tomografía computerizada. Antes de indicar el tratamiento, todas las pacientes fueron presentadas en la Unidad Multidisciplinar del Comité de Cáncer Ginecológicos (UMDCG) del CHN.

El estudio de extensión previo al tratamiento requería del estudio de tomografía computerizada abdominal y torácica, que se completó con la tomografía por emisión de positrones previo a cirugía de citorreducción primaria, quimioterapia neoadyuvante o cirugía de intervalo. Se realizó resonancia magnética preoperatoria ante el diagnóstico de la afectación de órganos abdomino-pélvicos de cara al diseño de la cirugía de citorreducción.

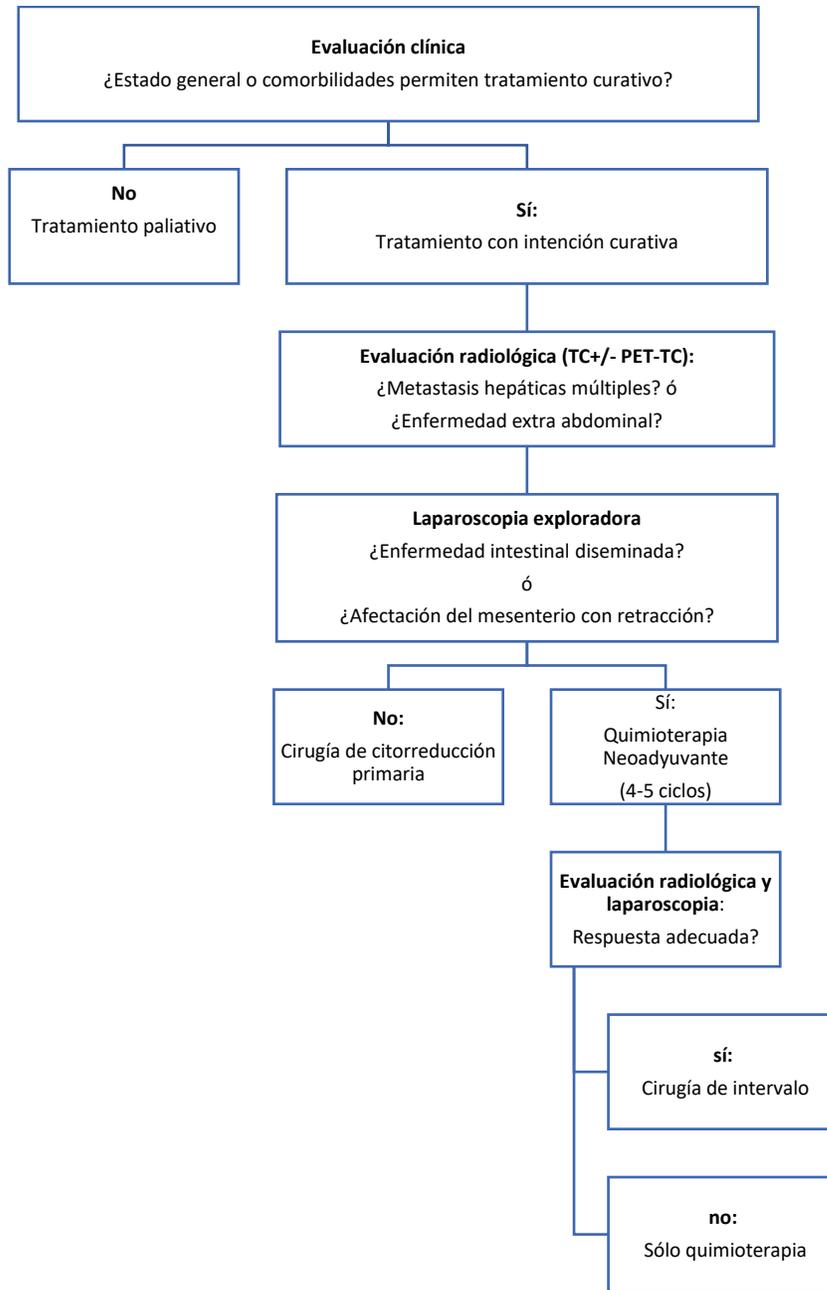
La laparoscopia exploradora se realizó en las pacientes con enfermedad confinada a abdomen en las pruebas de imagen, antes de cirugía de la citorreducción primaria o de la cirugía de intervalo.

Las pacientes con laparoscopia exploradora en las que se objetivaron criterios de irreseccabilidad quirúrgica en la cirugía de citorreducción primaria, fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante.

Antes de realizar cirugía de intervalo, también se procedió a laparoscopia de valoración de reseccabilidad.

El manejo de las pacientes en la UMDCG sigue la secuencia reflejada en el algoritmo de la figura 18.

Figura 18: Algoritmo de manejo de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en la unidad multidisciplinar de cáncer ginecológico de Navarra



Después de aplicar el algoritmo de decisiones desde el comité de cáncer ginecológico se pueden objetivar 4 grupos de tratamiento resultantes:

- Cirugía de citorreducción primaria,
- Cirugía de intervalo tras 4-5 ciclos de quimioterapia neoadyuvante,
- Quimioterapia sin cirugía de intervalo,
- Cuidados paliativos.

VARIABLES A ESTUDIO

VARIABLES BASALES SOBRE CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS

- Edad: variable continua. Unidades: años
- Motivo de consulta: variable cualitativa. Categorías: Asintomática, dolor abdominal, distensión, oclusión-suboclusión intestinal, masa abdominal, deterioro general o caquexia, sangrado genital, otros.
- Performance-status de la ECOG (PS-ECOG): Escala ordinal como reflejo del estado funcional del paciente. Se compone de 6 categorías, entre el 0 y el 5 de forma proporcional al deterioro funcional de las pacientes. Las categorías se describen en el Anexo 3.
- Presencia de tumor pélvico: variable cualitativa. Se compone de dos categorías: presencia o ausencia de tumor en pelvis.
- Tamaño tumoral: En los casos donde hay tumor pélvico, se registró de forma cuantitativa el diámetro máximo del tumor mediante alguna de las técnicas de diagnóstico por la imagen utilizadas en el estudio preoperatorio. Unidades: centímetros.
- Vía de diagnóstico: Variable cualitativa. Refleja la forma en que se obtuvo la muestra que permitió el diagnóstico anatomopatológico del cáncer epitelial de ovario. Se desglosa en las siguientes categorías: laparoscopia, laparotomía, punción percutánea radioguiada.

VARIABLES BASALES ANATOMOPATOLÓGICAS

- Tipo histológico: Variable cualitativa, categorizada según los 5 tipos histológicos del cáncer epitelial de ovario: Seroso papilar de alto grado, mucinoso, endometriode, células claras, seroso papilar de bajo grado, otros.
- Grado: variable ordinal, categorizada en función del grado citológico e histológico en G1, G2 y G3
- Estadio definitivo: variable ordinal. Para seleccionar los casos más avanzados, igual que en los ensayos clínicos aleatorizados existentes hasta el momento actual, se tomaron 3 estadios FIGO de la clasificación de 2014 (Anexo 2), correspondiente a las siguientes categorías: IIIC, IVA y IVB.

Variables relacionadas con estudio de operabilidad y resecabilidad

- Contraindicación de CCP: variable cualitativa. Desglosada en categorías que coinciden con los criterios de la oncogúa SEGO (53,155): no contraindicación, retracción del mesenterio, carcinomatosis difusa de intestino delgado, afectación difusa o infiltración profunda de estómago-duodeno-páncreas, afectación de tronco celíaco-hilio hepático, metástasis hepáticas, metástasis Extra abdominales, otros.
- Prueba decisiva previa CCP: variable cualitativa. Se trata de describir qué prueba del diagnóstico preoperatoria fue la decisiva para indicar el tratamiento. Las categorías recogían las siguientes técnicas diagnósticas de resecabilidad: Laparoscopia, Laparotomía, Tomografía Computerizada, Tomografía por emisión de positrones, Resonancia Nuclear Magnética, otros.
- Contraindicación de cirugía de intervalo: variable cualitativa. Donde se recogen los motivos por los que no se realizó la cirugía de intervalo, incluyendo criterios de irresecabilidad del a guía SEGO para citorreducción primaria (53,155): progresión, retracción del mesenterio, carcinomatosis difusa de intestino delgado, afectación difusa o infiltración profunda de estómago-duodeno-páncreas, afectación de tronco celíaco-hilio hepático, metástasis hepáticas, metástasis extra abdominales, otros.

Variables Operatorias

- Tipo de cirugía: Variable cualitativa dicotómica. Categorías: cirugía de citorreducción primaria y cirugía de intervalo.
- Peritonectomía de cúpula diafragmática: Variable cualitativa dicotómica. Categorías: sí y no.
- Pelviperitonectomía: Variable cualitativa dicotómica. Categorías: sí y no.
- Esplenectomía: Variable cualitativa dicotómica. Categorías: sí y no.
- Resección hepática: Variable cualitativa dicotómica. Categorías: sí y no.
- Número de resecciones intestinales: Variable cualitativa. Tres categorías: 0, 1 o ≥ 2 .
- Resección de intestino delgado: Variable cualitativa dicotómica. Categorías: sí y no.
- Resección de rectosigma: Variable cualitativa dicotómica. Categorías: sí y no.
- Resección de colon: Variable cualitativa dicotómica. Categorías: sí y no.
- Cirugía urológica: Variable cualitativa dicotómica. Categorías: sí y no.
- Surgical Complexity Score (Clasificación de de Aletti): Variable ordinal. Tal y como se explica en el apartado de *Factores pronósticos perioperatorios*, (Pg.69) se recogen las categorías de: Índice 1 o Baja complejidad, Índice 2 o media complejidad e Índice 3 o alta complejidad.

Variables postoperatorias:

- Tiempo de hospitalización: variable cuantitativa. Tiempo entre cirugía y alta hospitalaria. Unidades: días.

- Complicaciones graves: variable cualitativa dicotómica. Se recogieron los casos con puntuación de Escala Clavien-Dindo igual o mayor de 3 (anexo 4). Categorías: Complicaciones graves o Clavien-Dindo ≥ 3 y ausencia de complicaciones o complicaciones leves correspondientes a escala Clavien-Dindo < 3 .
- Tipo de complicación grave: variable cualitativa. Categorías: disfunción de un órgano, disfunción multiorgánica, fístula pancreática, reintervenciones y exitus.
- Enfermedad residual (R): variable ordinal. Basada en los criterios de la Oncoguía SEGO 2014. (5,53) Se recogen las siguientes categorías: Sin enfermedad residual (R0), enfermedad visible menor a 1cm (R1) o mayor de 1cm (R2). (53,155)
- Citorreducción óptima: variable cualitativa. Basada en la revisión Cochrane 2011. (141) Esta variable reagrupa las categorías de la enfermedad residual en las siguientes variables: cirugía óptima (R0 más R1) y cirugía subóptima (R mayor a un centímetro)
- Supervivencia libre de progresión: variable cuantitativa. Tiempo entre la fecha de cirugía y fecha del diagnóstico de la progresión expresado en meses.
- Progresión: Variable cuantitativa. Diagnóstico de recaída o incremento de la enfermedad. Categorías: progresión y no progresión.
- Supervivencia Global: variable cuantitativa. Tiempo entre la fecha de diagnóstico y la fecha del último control o muerte. Unidad: meses.

Análisis estadístico

El análisis fue realizado con el programa IBM SPSS Statistics©, versión 21.

Análisis descriptivo

La descripción de las características epidemiológicas, clínicas y anatomopatológicas de las pacientes al inicio del seguimiento, así como los resultados postoperatorios, se realizaron mediante estadísticos descriptivos como frecuencias y porcentajes, medias y desviaciones típicas, o medianas y rangos intercuartílicos, y proporciones con intervalos de confianza al 95%, según correspondió para cada tipo de variable.

La representación gráfica de las variables categóricas se realizó mediante diagrama de barras o de sectores. Para las variables numéricas se utilizó el box plot (diagrama de cajas) para cada uno de los grupos.

Análisis comparativo

Se empleó la T de Student para la comparación de medias entre variables dicotómicas y el análisis de la varianza (ANOVA) para comparar diferencias de medias entre distintos grupos.

El riesgo de complicaciones, la probabilidad de cirugía óptima y otros resultados binarios se estimaron mediante proporciones con intervalos de confianza, y se compararon entre grupos de forma bivariante con test de asociación como el test X² o el test de Fisher.

Análisis de supervivencia

Para analizar la supervivencia (global y libre de enfermedad) se utilizó el análisis de regresión logística mediante la curva Kaplan-Meier. Se realizó teniendo en cuenta distintas variables clínicas. Se estimó una curva de supervivencia Kaplan-Meier para cada una de las categorías de la variable y se comparó entre grupos mediante Log-rank test. Para considerar significación estadística se escogió un p-valor $\leq 0,05$. Bajo cada gráfico de supervivencia, se adjuntó una tabla en la que se muestra el número de casos que permanece en diferentes cortes en el tiempo a lo largo del seguimiento.

Análisis de factores pronósticos

Para identificar las variables que influyeron en la supervivencia global se utilizó la regresión logística univariante y multivariante.

En el análisis univariante se incluyeron las variables residuo tumoral, tipo histológico, grado, edad, PS-ECOG, estadio, presencia de tumor pélvico, tamaño del tumor, CA 125 y resección intestinal.

En el análisis multivariante se incluyeron las variables con relevancia estadística en el modelo univariante o con relevancia clínica, seleccionando las siguientes variables: residuo tumoral, tipo histológico, grado, edad, PS-ECOG, estadio y CA 125.

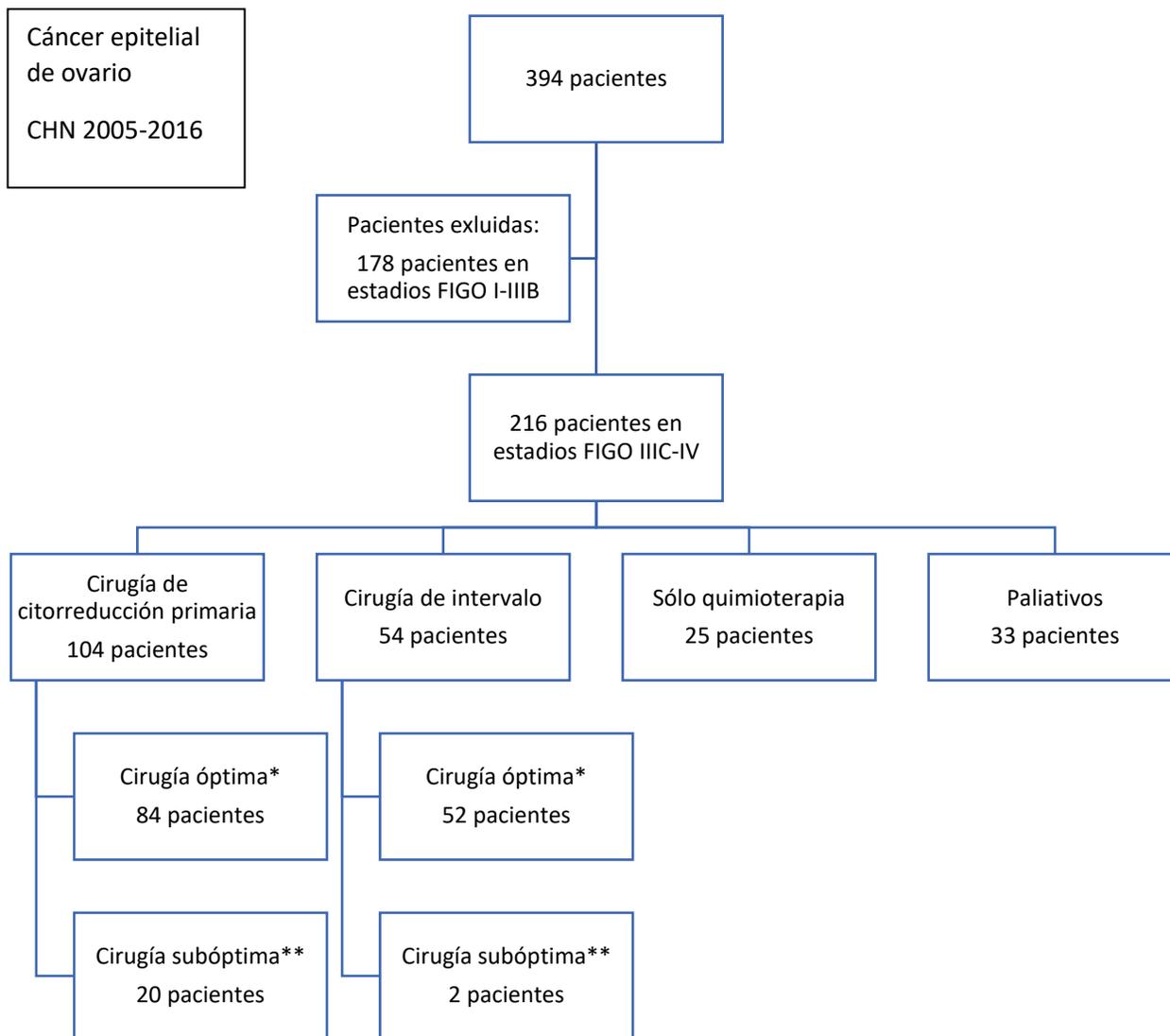
Tanto en el análisis univariante como en el multivariante, se realizaron tablas de resumen que incluyen la razón de riesgo, el intervalo de confianza y el p-valor para todas las variables.

RESULTADOS

Capítulo 1. Características basales de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV

De los 394 casos con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario entre 2005 y 2016, hubieron 216 (54,8%) en estadios FIGO IIIC y IV de la enfermedad.

Figura 11: Diagrama de flujo de la cohorte de pacientes con cáncer epitelial de ovario entre los años 2005-2016 en el Complejo Hospitalario de Navarra



CHN: Complejo Hospitalario de Navarra

*Cirugía óptima: residuo tumoral inferior a 1 cm;

** Cirugía subóptima: residuo tumoral igual o superior a 1 cm.

Capítulo 1.2 Características basales de la cohorte completa

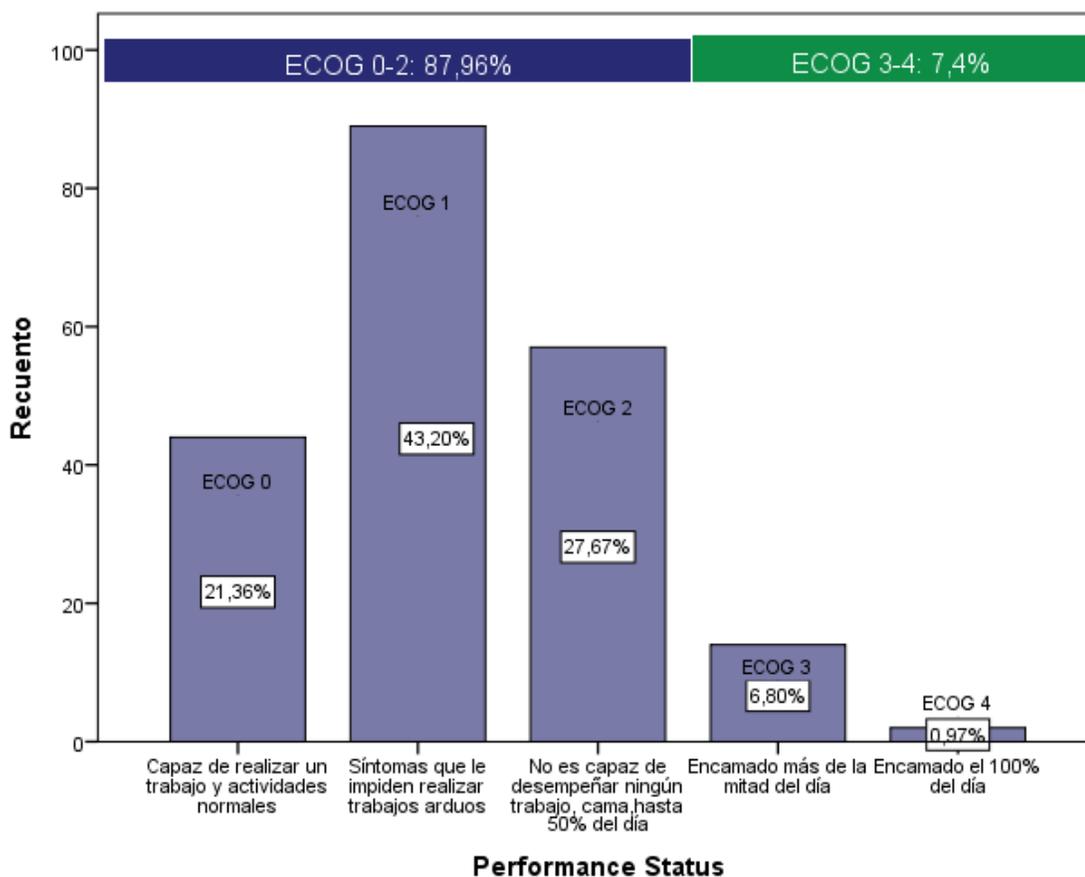
1.2.1 Edad

La edad media de las pacientes de la cohorte fue de 65,82 años (RIC: 55-75), siendo la edad mínima de 34 años y la máxima de 90 años.

1.2.2 Performance status

La evaluación del estado funcional o performance status mediante la escala PS-ECOG recibió el valor uno en 89 casos (43,20%); seguido por el valor dos con 57 casos (27,67%), el valor cero con 44 pacientes (21,36%), el valor tres con 14 pacientes (6,80%) y el valor cuatro con 2 pacientes (0,97%). Se contabilizaron 10 casos perdidos.

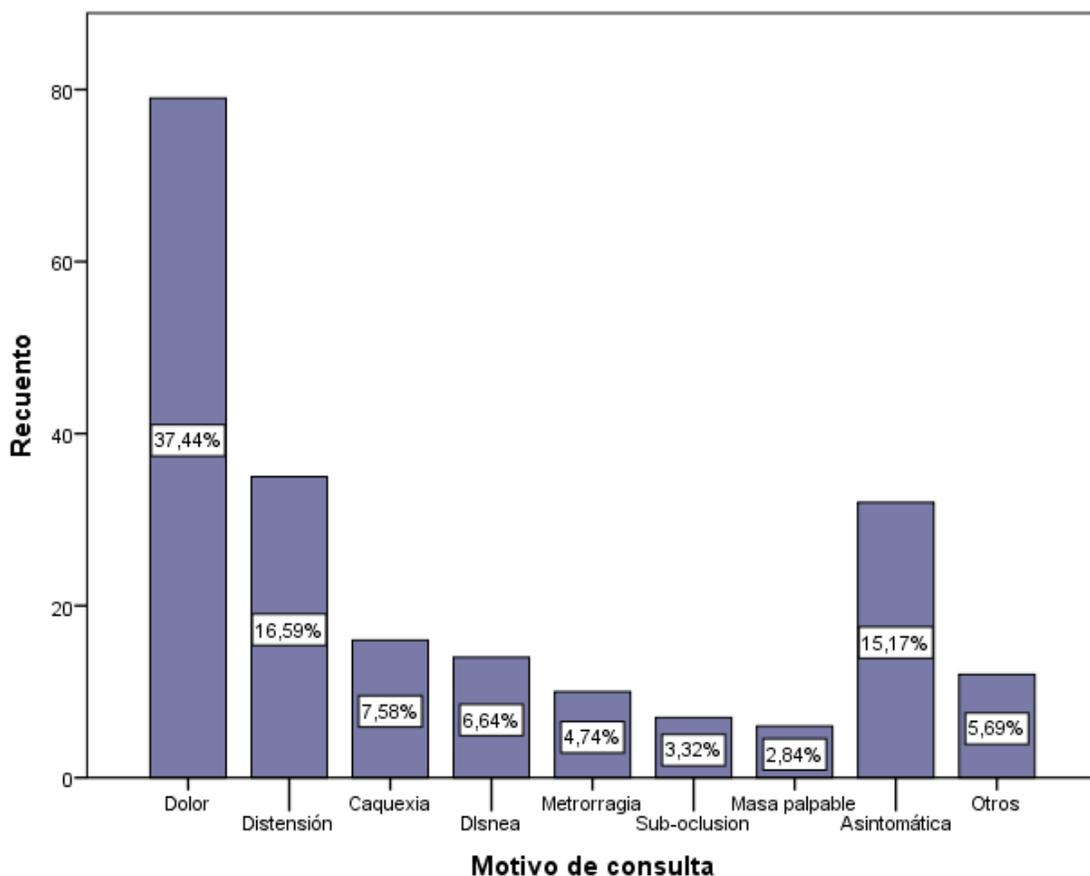
Figura 19: Diagrama de barras representando las puntuaciones de la escala PS-ECOG en la cohorte de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIc y IV



1.2.3 Presentación clínica al diagnóstico

El motivo de consulta más habitual fue el dolor abdominal referido por 79 pacientes (37,44%), seguido de la distensión abdominal en 35 pacientes (16,59%), del deterioro del estado general o caquexia en 16 pacientes (7,58%), la disnea en 14 pacientes (6,64%), la metrorragia en 10 pacientes (4,74%) y la masa en autoexploración en 6 pacientes (2,84%). En 35 pacientes (15,17%) no había sintomatología y su hallazgo fue incidental.

Figura 20: Diagrama de barras representando el motivo de consulta en la cohorte de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV



1.2.4 CA 125

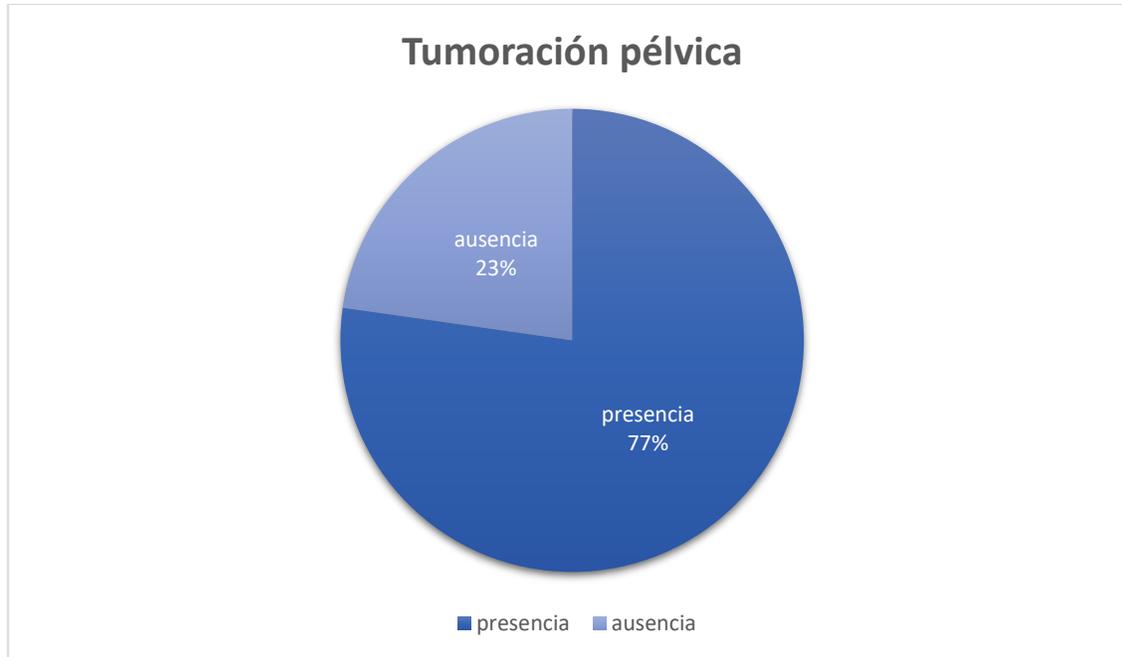
El valor medio de CA 125 fue de 1329,41 mg/dl (RIC: 172,80-1.460,20).

1.2.5 Presencia y tamaño de tumor pélvico

En 157 pacientes (76,84%) se objetivó una tumoración pélvica mientras que en 46 pacientes (22.63%) no se objetivó masa pélvica u ovárica. Los datos perdidos supusieron un 5% de los casos.

En los casos donde se objetivó tumoración, el tamaño osciló entre los dos y los 22 centímetros, siendo la media del tamaño tumoral de 9,27cm (RIC: 6,0-11,25).

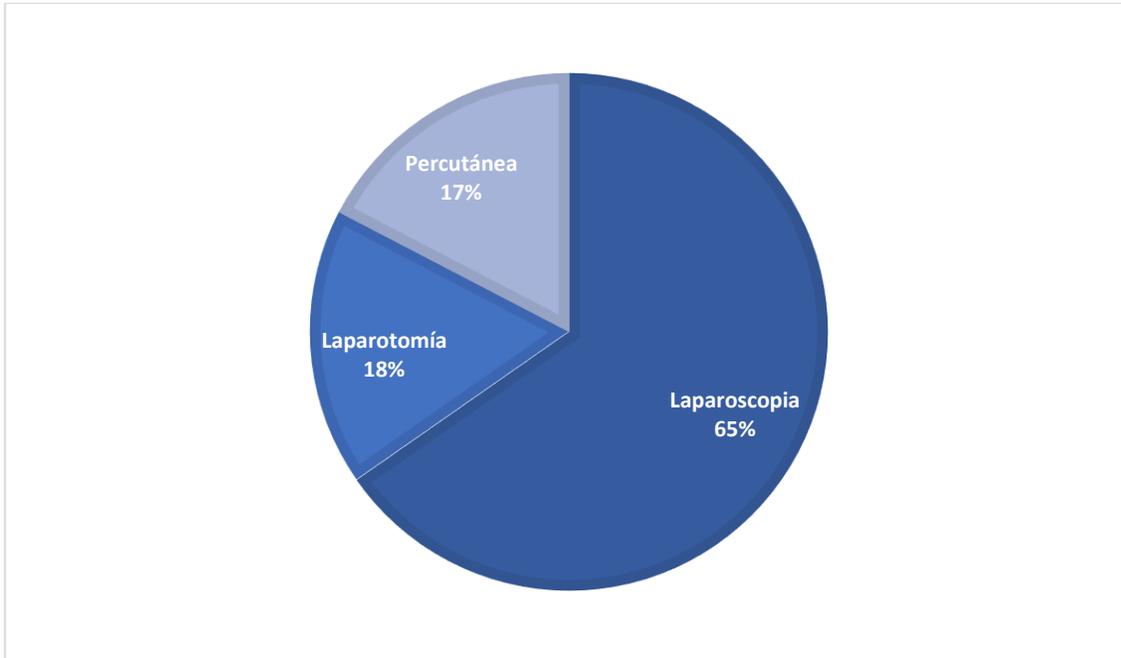
Figura 21. Diagrama de sectores sobre la presencia de tumoración pélvica en la cohorte de pacientes con cáncer epitelial de ovario estadio IIIC-IV



1.2.5 Vía diagnóstica

En 145 casos (68,08%) se consiguió el diagnóstico a través de muestras recogidas vía laparoscópica, en 34 (15,96%) se realizó el diagnóstico anatomopatológico con muestras recogidas durante la laparotomía y en otros 34 casos (15,96%) la muestra se consiguió mediante punción percutánea para citología o biopsia con aguja gruesa (BAG).

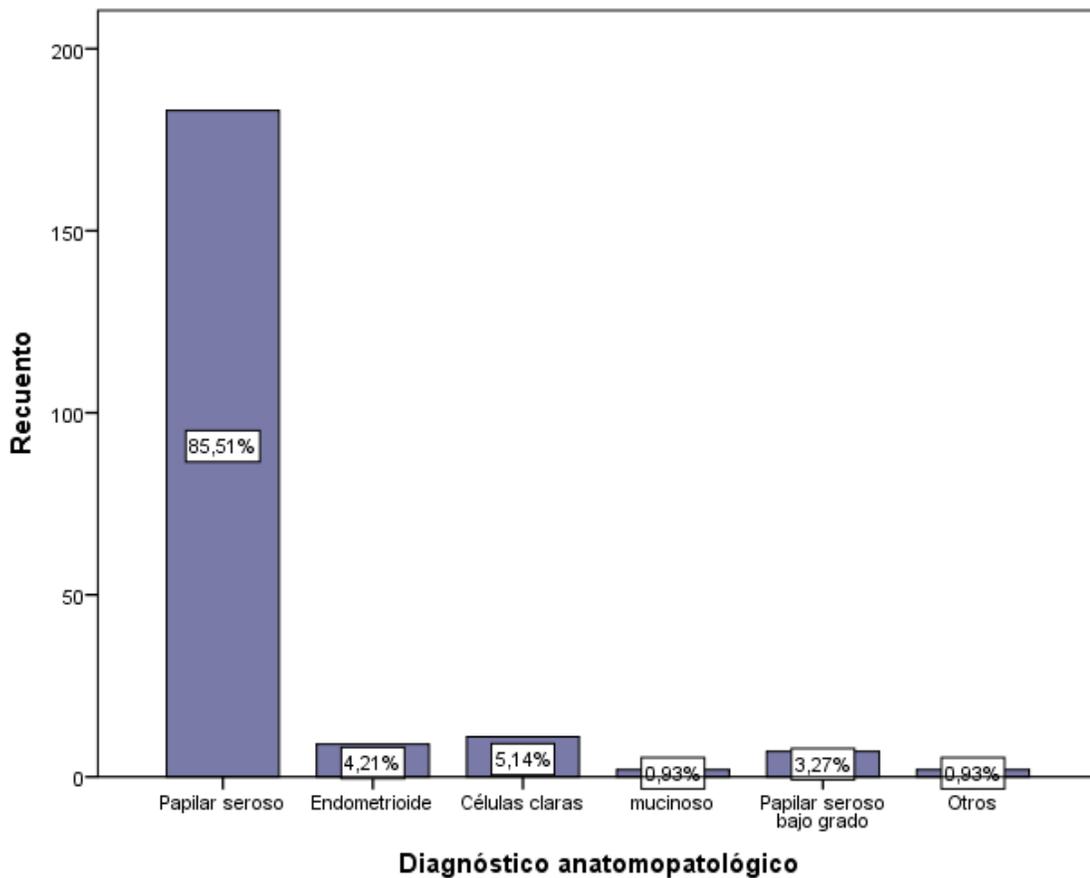
Figura 22: Diagrama de sectores sobre la distribución de la vía diagnóstica en la cohorte de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV



1.2.6 Tipo histológico

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma seroso papilar de alto grado con 183 casos (85,51%). El resto de casos (14,49%) se distribuyeron de la siguiente forma: 11 casos (5,14%) de adenocarcinomas de células claras, 9 casos (4,21%) de adenocarcinoma endometrioide, 7 casos de carcinoma seroso papilar de bajo grado (3,27%) y 2 casos de adenocarcinoma mucinoso (0,93%). Se hallaron dos casos no clasificables dentro de estos 5 subtipos histológicos anteriores.

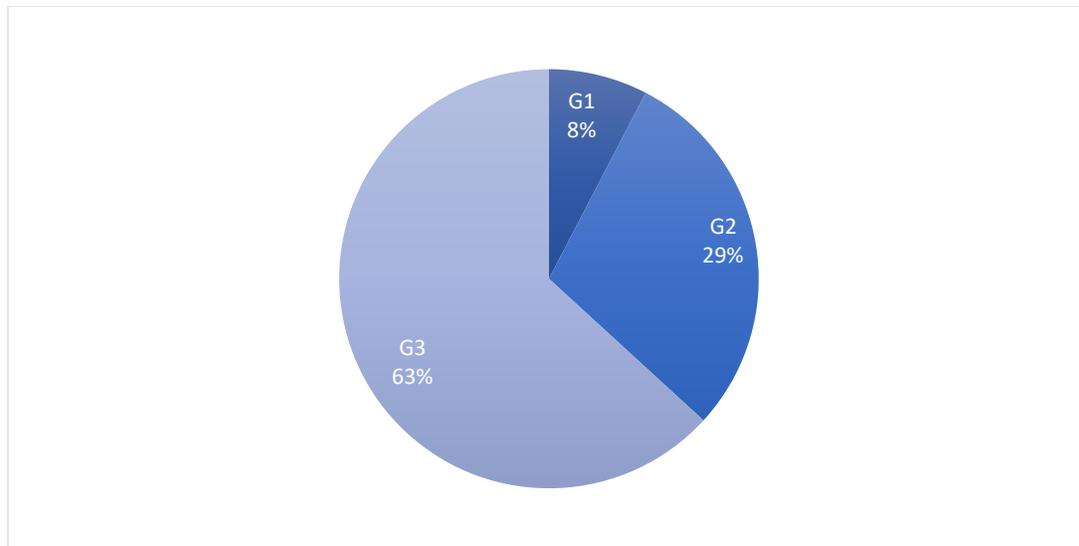
Figura 23: Diagrama de barras en representación de los tipos histológicos hallados en la cohorte de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV



1.2.7 Grado histológico

En 91 casos (63,19%) se objetivó grado de diferenciación 3, en 42 casos se definió como grado 2 (19,63%) y en 11 casos (5,14%) el grado 1. Los valores perdidos en la base de datos llegaron a representar el 32,71% de la muestra.

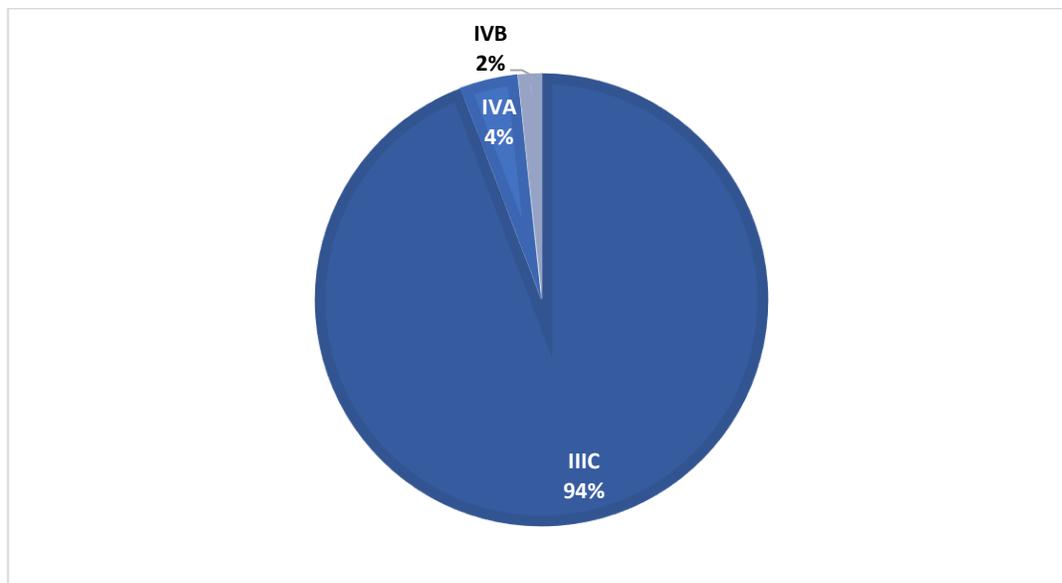
Figura 24: Diagrama de sectores representando el grado histológico en la cohorte de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV



1.2.8 Estadio definitivo

Según la clasificación para el cáncer de ovario FIGO 2014, 160 casos (78,82%) fueron definidos dentro del estadio IIIC; 7 casos (3,45%) como estadio IVA y 36 casos (17,73%) como estadio IVB.

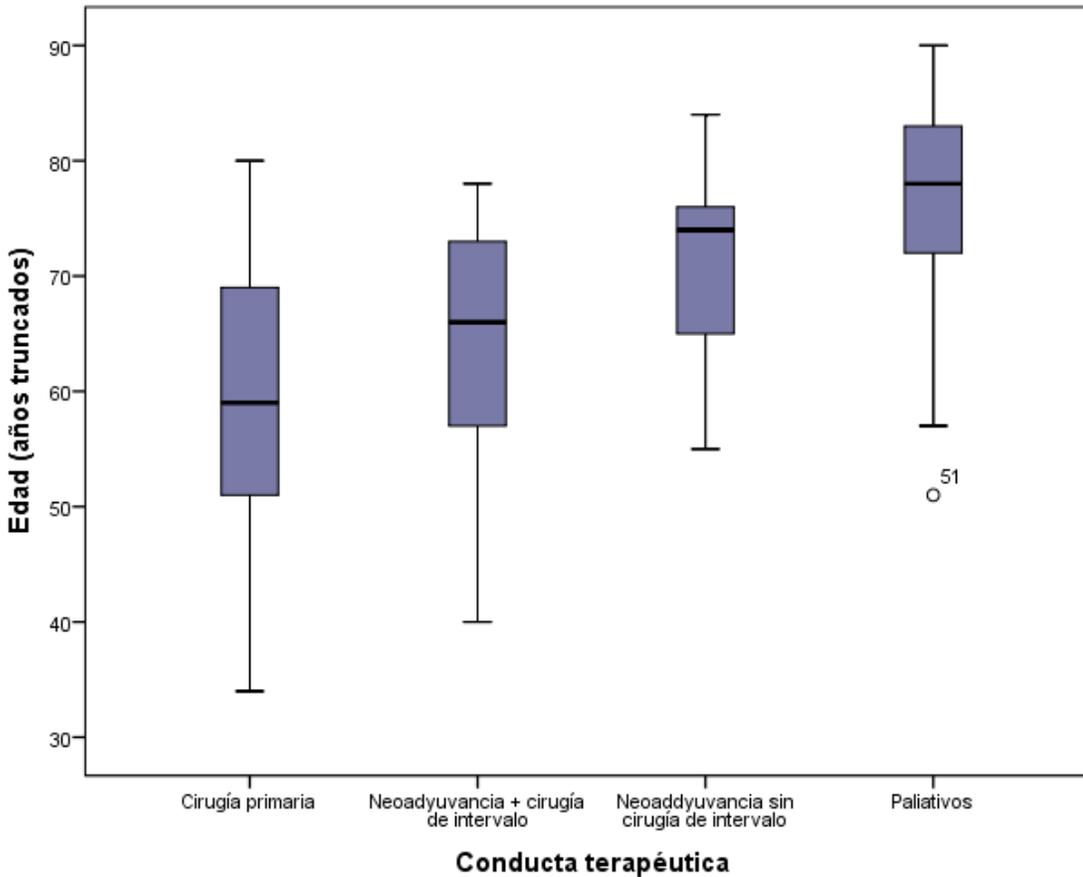
Figura 25: Diagrama de sectores representando la estadificación FIGO en la cohorte de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV



1.3.1 Edad

La media de edad del grupo de pacientes con cirugía primaria fue de 59,63 años (RIC: 51,0-69,5), en el grupo de cirugía de intervalo fue de 64,65 años (RIC: 56,5-73,25), en el grupo de quimioterapia sin cirugía de intervalo fue de 71,38 años (RIC: 64,5-76,25) y en el grupo de cuidados paliativos fue de 76,53 años (RIC: 72,0-83,00).

Figura 26. Diagrama de caja representativo de la edad según conducta terapéutica



Existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los diferentes grupos de tratamiento, así como en todas las comparaciones múltiples inter-grupos ($P < 0.01$). La media de edad ordena a los grupos de tratamiento de menor a mayor edad de la siguiente manera: CCP, CI, QT y paliativos.

1.3.2 Performance status

El grupo de cirugía primaria obtuvo como PS-ECOG más frecuente el valor 1, con 48 pacientes (49,48%), seguido de las valoraciones PS-ECOG de 1 con 31 casos (31,96%), PS-ECOG de 2 con 15 pacientes (15,46%) y PS-ECOG de 3 con 3 pacientes (3,09%). En este grupo hubo 7 casos perdidos por ausencia de registro de PS-ECOG en historia clínica.

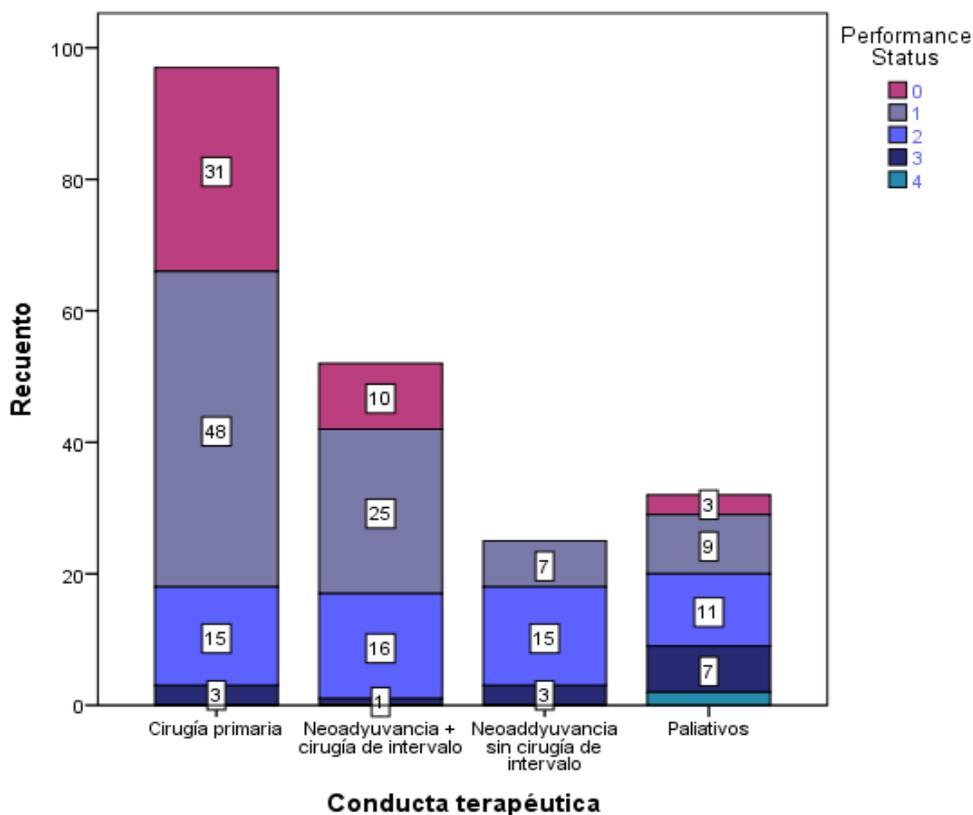
El grupo de cirugía de intervalo obtuvo como PS-ECOG más frecuente el valor 1, con 25 pacientes (48,10%), seguido de las valoraciones PS-ECOG de 2 con 16 casos (30,8%), PS-ECOG de 0 con 10 pacientes (19,20%) y PS-ECOG de 3 con 1 paciente (1,90%). Hubo 2 casos perdidos.

El grupo de quimioterapia sin cirugía de intervalo, el PS-ECOG más frecuente fue el valor 2, con 15 pacientes (60,0%), seguido del valor 1 con 7 casos (28,0%) y PS-ECOG de tres, con 3 pacientes (12,0%).

El grupo de cuidados paliativos sin llegar a cirugía de intervalo obtuvo como PS-ECOG más frecuente el valor dos, con 11 pacientes (34,40%), seguido del valor 1 con 9 casos (28,1%) y PS-ECOG de tres con 7 pacientes (21,9%), PS-ECOG de 0 con 3 pacientes (6,3%) y, por último, PS-ECOG de 4 con 2 pacientes. Se contabilizó un caso perdido.

La distribución del PS-ECOG entre grupos mostraba diferencias significativas ($p < 0.01$).

Figura 27: Diagrama de barras representativo del PS-ECOG según conducta terapéutica

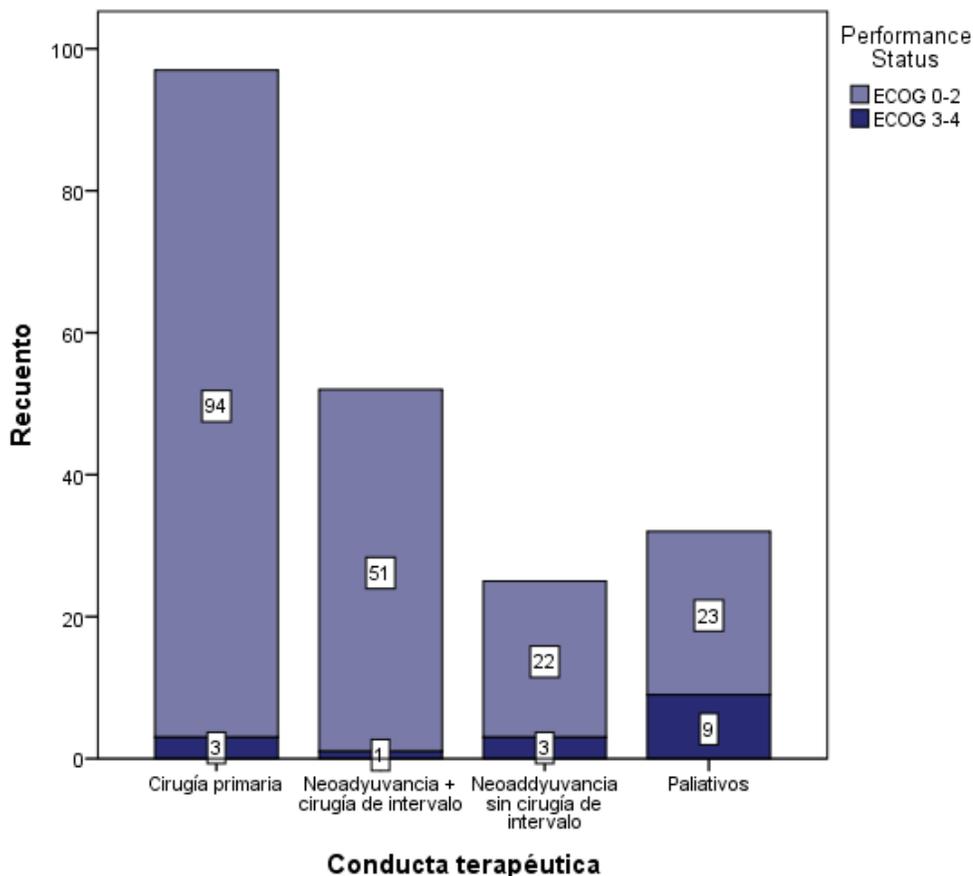


Se reagrupó la variable PS-ECOG en dos categorías:

- "PS-ECOG favorable": valores 0-2
- "PS-ECOG desfavorable": valores 3-4.

PS-ECOG favorable representó el 96,9 % de las pacientes con cirugía primaria, 98,1% de las pacientes con cirugía de intervalo, 88,8 % de pacientes con tratamiento quimioterápico y 71,9% de las pacientes en cuidados paliativos

Figura 28: Diagrama de barras representativo del PS-ECOG categorizado según conducta terapéutica



La distribución del PS-ECOG entre grupos volvió a mostrar diferencias significativas ($p < 0.01$), pudiendo existir una proporcionalidad entre los PS-ECOG desfavorables y la intención curativa del tratamiento

1.3.3 Índice de comorbilidad de charlson

El índice de comorbilidad de Charlson se recogió en los grupos de tratamiento con intención curativa, agrupado en dos categorías:

- Baja morbilidad: 0-2
- Alta morbilidad: ≥ 3

Tal y como se observa en la tabla 7, la alta morbilidad se recoge en un 35% de las pacientes con cirugía de citorreducción primaria, en un 41,2% de pacientes con cirugía de intervalo y en un 80% de las pacientes que sólo recibieron quimioterapia.

Tabla 7: Frecuencias absolutas y porcentajes del Índice de comorbilidad de Charlson categorizado en baja comorbilidad y alta comorbilidad según la conducta terapéutica

Índice Charlson	Total		CCP		CI		Sólo QT		P
	Rec.	%	Rec.	%	Rec.	%	Rec.	%	
0-2	97	56.3	65	65	30	58.8	2	11.1	<.01
≥3	74	43.3	35	35	21	41.2	18	88.9	
	171	100	100	100	51	100	20	100	

Existen diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones de alta morbilidad de los diferentes grupos de tratamiento ($p < 0.01$).

1.3.4 Presentación clínica al diagnóstico

El dolor y la distensión abdominal fueron los motivos de consulta más frecuentes entre los diferentes grupos. El dolor fue referido en el 44,4% de pacientes del grupo de cirugía primaria, 27,8% de las pacientes del grupo de cirugía de intervalo, 56,0% de pacientes con quimioterapia exclusivamente y 18,2% de pacientes de paliativos. La distensión abdominal fue el principal síntoma en el 13,1% de las pacientes con cirugía primaria, en el 18,5% de las pacientes con cirugía de intervalo, el 24,0% de las pacientes con quimioterapia sin cirugía y el 18,2% de las pacientes en paliativos. Destaca que el 24,2% de las pacientes de cirugía primaria estaban asintomáticas, así como el 13% de las pacientes con cirugía de intervalo. No fue así entre las pacientes con quimioterapia exclusiva en el que no se manifestaron asintomáticas en ningún caso; o en el grupo de paliativos, donde sólo se contabilizó un caso (3%). La descripción completa de las frecuencias y porcentajes se encuentra en la Tabla 8.

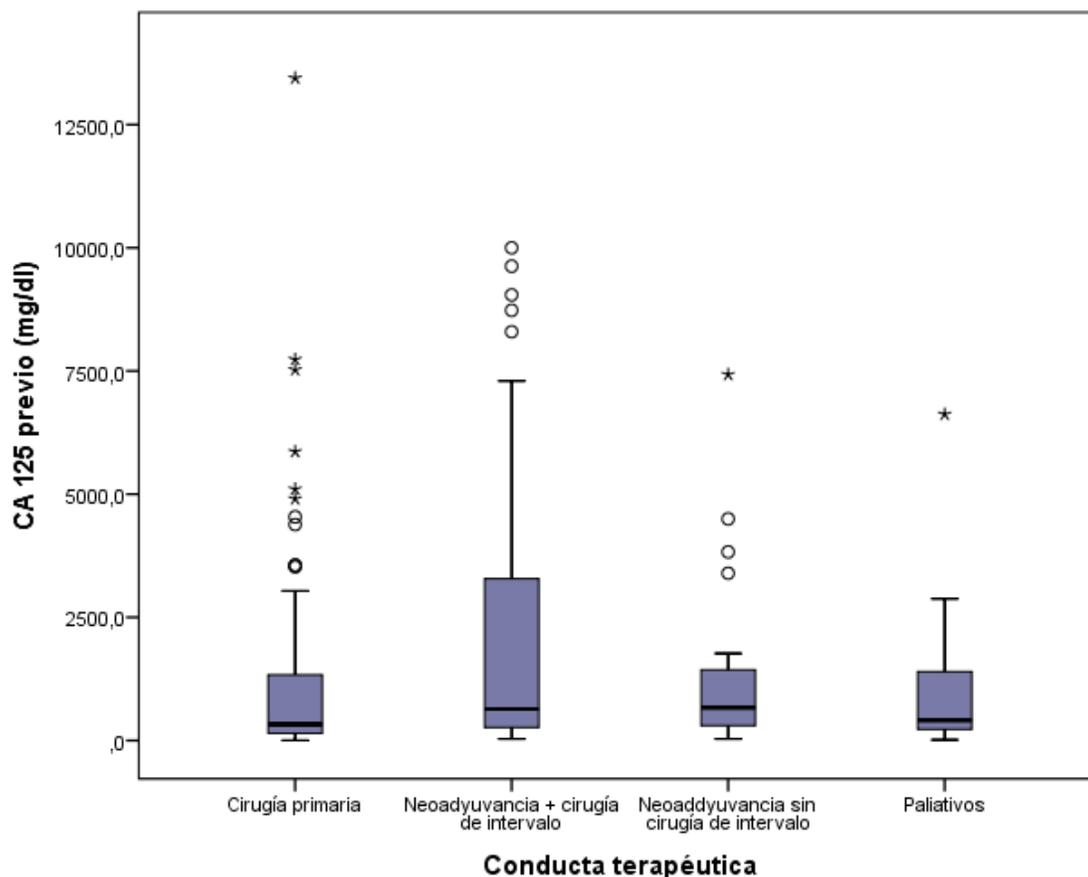
Tabla 8: Frecuencias absolutas y porcentajes según motivos de consulta según la conducta terapéutica

	CP	CI	QT	Paliativos	Total
	Rec.(%)	Rec.(%)	Rec.(%)	Rec.(%)	(%)
Dolor	44 (44,4%)	15 (27,8%)	14 (56,0%)	6 (18,2%)	79 (37,4%)
Distensión	13 (13,1%)	10 (18,5%)	6 (24,0%)	6 (18,2%)	35 (16,6%)
Masa palpable	5 (5,1%)	1 (1,9%)	0	0	6 (2,8%)
Metrorragia	3 (3,0%)	3(5,6%)	0	4(12,1%)	10 (4,7%)
oclusión	1 (1,0%)	2 (3,7%)	0	4 (12,1%)	7 (3,3%)
Disnea	2 (2,0%)	5 (9,3%)	3 (12,0%)	4 (12,1%)	14 (6,6%)
Otros	4 (4,0%)	5 (9,3%)	0	3 (9,1%)	12 (5,7%)
Caquexia	2 (2,0%)	4 (7,4%)	1 (4,0%)	3 (9,1%)	10 (4,7%)
Deterioro	1 (1,0%)	2 (3,7%)	1 (4,0%)	2 (6,1%)	6 (2,8%)
Asintomática	24 (24,2%)	7 (13,0%)	0	1 (3,0%)	32 (15,2%)
Total	99	54	25	33	211

1.3.5 CA-125

La media de CA 125 para las pacientes con citorreducción primaria fue de 1171,30 mgr/dL (RIC: 143,0-1338,0), para las pacientes con cirugía de intervalo fue de 1504,43 (RIC: 258,5-3530), para las pacientes con quimioterapia exclusiva fue de 1356,85 (RIC: 257,0-1592,5) y en las pacientes con cuidados paliativos fue de 984 mgr/dL (RIC: 209,0-1419,25). Tras realizar el test de las varianzas entre medias, se objetivaron diferencias significativas entre grupos ($p < 0.01$). Los grupos que muestran diferencias entre medias son: Cirugía primaria y cirugía de intervalo; cirugía primaria y paliativos y, por último, cirugía de intervalo y paliativos. Es destacable que no se demostraron diferencias significativas en los grupos de quimioterapia neoadyuvante: Cirugía de intervalo y quimioterapia sin cirugía. No se objetivó una tendencia lineal del CA 125 que mostrase un orden entre las categorías de tratamiento.

Figura 29: Diagrama de caja representativo del CA 125 según conducta terapéutica

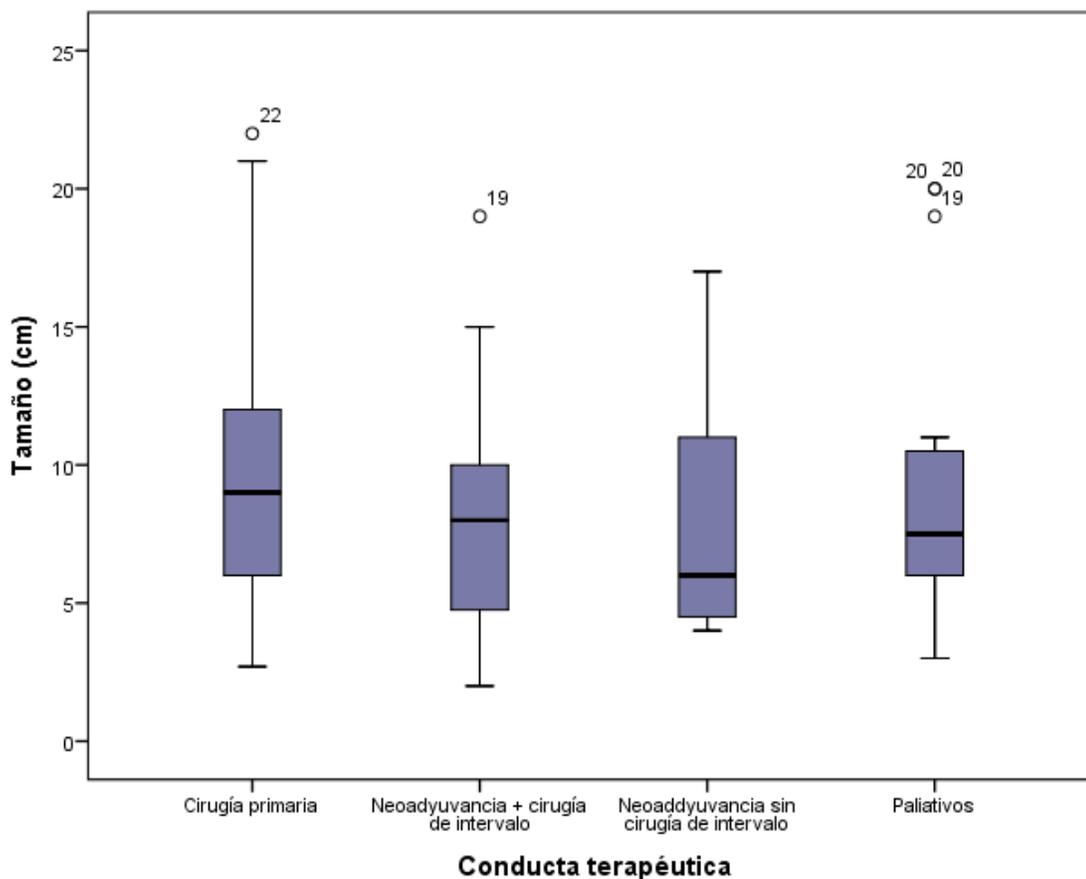


1.3.6 Presencia y tamaño tumoral pélvico

Se objetivó ausencia de tumoración pélvica u ovárica en 19 pacientes con cirugía primaria (18,8%), en 17 pacientes con cirugía de intervalo (31,5%), en 5 pacientes con quimioterapia exclusiva (20,0%) y 5 pacientes de paliativos (14,7%). Al comparar las proporciones entre grupos no hubo diferencias estadísticamente significativas.

El resto de pacientes en las que se distinguió tumor abdominal en técnicas de imagen o bien a través de cirugía, se objetivó que el tamaño tumoral medio fue de 9,88cm (RIC: 6-12), 8,18 cm (RIC: 4,63-10), 8,0cm (RIC: 4,25-12,0) y 9,05cm (RIC: 6,0-10,75) en los grupos de Cirugía Primaria, Cirugía de intervalo, Quimioterapia y Paliativos respectivamente. Sin diferencias estadísticamente significativas entre las medias.

Figura 30: Diagrama de caja representativo del tamaño tumoral según conducta terapéutica



1.3.7 Vía diagnóstica

Las frecuencias de las diversas vías diagnósticas se mostraron significativamente diferentes, con los siguientes resultados:

En el grupo de Cirugía primaria, 75 pacientes (74,3%) fueron sometidas a laparoscopia diagnóstica, 25 pacientes a laparotomía (24,8%) y tan solo una paciente fue diagnosticada mediante punción percutánea.

De los casos sometidos a Cirugía de Intervalo, 37 pacientes (68,5%) fueron diagnosticadas mediante laparoscopia, 15 pacientes (27,8) mediante punción percutánea y 2 pacientes mediante laparotomía (3,7%).

Entre las pacientes en las que se realizó quimioterapia sin cirugía, la vía diagnóstica principal fue también la laparoscopia con 16 pacientes (64,0%), seguida de punción percutánea con 7 pacientes (28,0%) y de laparotomía con 2 pacientes (8,0%).

En el grupo de paciente de cuidados paliativos, la laparoscopia volvió a ser la vía de diagnóstico principal con 17 pacientes (51,5%), seguida de la punción percutánea con 11 pacientes (33,3%) y de la laparotomía con 5 pacientes (15,2%).

Tabla 9: Frecuencias absolutas y porcentajes de la vía diagnóstica según la conducta terapéutica

	Total	CP		CI		QT		Paliativos		P
		Rec	%	Rec.	%	Rec.	%	Rec.	%	<.01
Laparoscopia	145	75	74,3	37	68,5	16	64,0	17	55,5	
Laparotomía	34	25	24,8	2	3,7	2	8	5	15,2	
Punción percutánea	34	1	1	15	27,8	7	28,0	11	33,3	
Total	213	101	100	54	100	25	100	33	100	

1.3.8 Anatomía patológica

El diagnóstico más frecuente tras el estudio anatomopatológico fue carcinoma seroso papilar de alto grado en todos los grupos con un 83,2% de las pacientes con Cirugía Primaria, un 88,9% de las pacientes con Cirugía de Intervalo, un 96% de pacientes con quimioterapia y un 79,4% de pacientes en cuidados paliativos. Al comparar las proporciones de los tipos histológicos de los grupos de tratamiento no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Tabla 10: Frecuencias absolutas y porcentajes del tipo histológico según la conducta terapéutica

	Total	CP	%	CI	%	QT	%	Paliativos	%	P
Papilar seroso alto grado	183	84	83,2	48	88,9	24	96	27	79,4	,405
Mucinoso	2	2	2,0	0	-	0	-	0	-	
Células claras	11	7	6,9	1	1,9	0	-	3	8,8	
endometriode	9	3	3,0	3	5,6	0	-	3	8,8	
Papilar seroso de bajo grado	7	5	5,0	1	1,9	1	4	0	-	
otros	2	-	-	1		-		1	2,9	
	214	101	100%	54	100%	25	100%	34	100%	

1.3.9 Grado histológico

El grupo de cirugía primaria el grado 3 resultó ser el más frecuente con 53 pacientes (54,4%), seguido del grado 2 con 27 casos (26,7%) y grado 1 con 12 casos (11,9%). En este grupo hubo 12 casos perdidos.

El grupo de cirugía de intervalo mostró el grado 3 como valor más frecuente, con 10 pacientes (18,5%). El grado 2 se registró en 2 paciente y ninguna paciente fue registrada como grado 0. Hubo 42 casos perdidos que representaba el 77,8% de la muestra.

El grupo de quimioterapia adyuvante sin llegar a cirugía de intervalo, el grado histológico más frecuente fue el grado 3, con 5 pacientes (20%), seguido del grado 2 con 5 casos (20%) y el grado 1 con dos casos (8%). 14 casos fueron perdidos representado el 56%.

El grado histológico dentro del grupo de cuidados paliativos no fue registrado en ningún caso.

El análisis de Chi cuadrado entre grupos mostraba no demostró diferencias significativas entre los registros (P 0,239).

Tabla 11: Frecuencias absolutas y porcentajes del grado histológico según la conducta terapéutica

Grado	Total		CCP		CI		Sólo QT		P
	Rec.	%	Rec.	%	Rec.	%	Rec.	%	
1	11	6,1	9	8,9	0	-	2	8	,239
2	33	18,3	27	26,7	2	3,7	4	16	
3	68	37,8	53	52,4	10	18,5	5	20	
Perdidos	68	37,8	12	11,9	42	77,8	14	56	
	180	100	101	100	54	100	25	100	

1.3.10 Estadio definitivo

En todas las pacientes hay evidencias registradas en historia clínica que las sitúan en una estadificación igual o mayor al estadio IIIC, sin embargo, no se llegó a concretar el estadio en 12 casos, los cuales se han dado como valores perdidos.

En el grupo de Cirugía de citorreducción Primaria, 89 casos tenían un estadio IIIC (91,8%), 1 caso constaba como estadio IVA (1%) y 7 casos (7,2%) fueron estadificados como IVB.

Entre las pacientes con Cirugía de Intervalo, 37 casos tenían un estadio IIIC (69,8%), en un caso se objetivó el estadio IVA (1,9%) y en 15 casos (28,3%) se estadificaron como IVB.

Del grupo de quimioterapia exclusiva, 15 pacientes (60,0%) se estadificaron como estadio IIIC, 3 como estadio IVA (12,0%) y 7 como IVB (28,0%).

En el grupo de pacientes en tratamiento paliativo, 19 casos (67,9%) fueron estadificados como estadio IIIC, 2 casos como estadio IVA (7,1%) y 7 casos como estadio IVB (25%)

Tabla 12: Frecuencias absolutas y porcentajes del estadio definitivo según la conducta terapéutica

	Total		CCP		CI		QT		Paliativos		P
	Rec	%	Rec	%	Rec	%	Rec.	%	Rec.	%	
IIIC	160	78,8	89	91,8	37	69,8	15	60	19	67,9%	<,01
IVA	7	3,4	1	1	1	1,9	3	12	2	7,1%	
IVB	36	17,7	7	7,2	15	28,3	7	28	7	25,0%	
Total	203	100	97	100	53	100,0	25	100,0	28	100	

Capítulo 2. Estudio de la operabilidad y la resecabilidad

2.1 Comparación de las pacientes subsidiarias de tratamiento curativo y paliativo

El grupo de pacientes sometidas a tratamiento con intención curativa tuvo una media de edad de 63 años (RIC: 54,25-72,0) mientras que el grupo de tratamiento paliativo contaba con una media de 78 años (RIC: 72-83).

El PS-ECOG desfavorable fue del 4% entre las pacientes con tratamiento curativo mientras que supuso un 28,1% de las pacientes con cuidados paliativos.

El estadio FIGO IV se encontró en el 19,4% de pacientes con tratamiento curativo y el 21,1% de las pacientes con cuidados paliativos.

Tabla 13: Comparación de las características clínicamente relevantes entre los grupos de pacientes de tratamiento con intención curativa versus cuidados paliativos

	Intención curativa	Paliativos	P
	N 183	N 33	
Edad (años) media/RIC	63 (54,25-72)	78 (72-83)	<,01
PS-ECOG ≥ 3 (%)	4,0	28,1	<,01
Estadio IV (%)	19,4	21,1	,10

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes con tratamiento de intención curativa y las pacientes con tratamiento paliativo para la edad y el PS-ECOG. No se hallaron diferencias entre la distribución de estadio FIGO IV entre ambos grupos de tratamiento.

2.2 Comparación de los grupos de pacientes subsidiarias de cirugía de citorreducción primaria versus quimioterapia neoadyuvante y análisis de los criterios de selección del tratamiento curativo.

2.2.1 Comparación de las características de las pacientes operables versus no operables

Las pacientes con cirugía de citorreducción primaria tuvieron una media de edad de 59,63 años (RIC: 51,0-69,5), mientras que las pacientes con quimioterapia neoadyuvante tenían una media de edad de 66,73 años (RIC: 61-75).

EL PS ECOG desfavorable se encontraba en un 3,1 % de las pacientes con cirugía primaria y en un 5,2% de pacientes con quimioterapia neoadyuvante.

Por último, el porcentaje de estadio FIGO IV fue del 8,2% en el grupo de pacientes con cirugía primaria y del 33,3% de la pacientes con quimioterapia de intervalo. (Tabla 14)

Tabla 14: Comparación de las características clínicamente relevantes para decisión de tratamiento quirúrgico inicial entre los grupos de Cirugía de citorreducción primaria versus quimioterapia neoadyuvante

	CCP N 104	QT neoadyuvante N 79	P
Edad (años) media/RIC	59,63 (51,0-69,5)	66,73 (61-75)	<0,01
PS-ECOG ≥3 (%)	3,1	5,2	NS
Estadio IV (%)	8,2	33,3	<0.01

El análisis estadístico concluyó que había diferencias estadísticamente significativas para los grupos de cirugía primaria y quimioterapia neoadyuvante para la edad y el estadio, sin mostrar diferencias en el PS-ECOG.

2.2.2 Análisis de los criterios de exclusión para cirugía de citorreducción primaria

La cirugía de citorreducción primaria fue descartada en 79 pacientes. En un 14,1% el criterio de irresecabilidad fue clínico, mientras que en un 38,5% el criterio de irresecabilidad fue radiológico. La laparoscopia determinó irresecabilidad en un 42,3% de los casos no tributarios de citorreducción primaria y la laparotomía exploradora determinó un 5,1% de los casos de irresecabilidad. Hubo dos pacientes que declinaron la opción de cirugía primaria tras ser informados de las potenciales complicaciones del tratamiento quirúrgico. (Tabla 15)

Tabla 15: Método diagnóstico de exclusión para la cirugía de citorreducción primaria

		Rec	%
Criterio Clínico		11	14,1
Criterio radiológico	TC tórax y abdomen	29	37,2
	RMN	1	1,3
Criterio quirúrgico	Laparoscopia	33	42,3
	Laparotomía	4	5,1
Total		78	100

Los criterios de irresecabilidad quirúrgicos para la cirugía primaria fueron la afectación de la raíz del mesenterio en un 22,7% de los casos, las metástasis pulmonares en el 14,7%, enfermedad intestinal extensa en el 13,3% y enfermedad en ganglios linfáticos no resecable en el 10,7% (Tabla 16)

Tabla 16: Criterio de irresecabilidad para la cirugía de citorreducción primaria

		Rec.	%
Criterios quirúrgicos	Afectación de la raíz del mesenterio	17	22,7
	Enfermedad intestinal extensa	10	13,3
	Estómago - duodeno	2	2,7
	Tronco celíaco, arteria gástrica izquierda o arteria hepática	1	1,3
	Metástasis hepáticas	5	6,7
	Metástasis en pulmón	11	14,7
	Ganglios linfáticos no resecables	8	10,7
	otros	21	28
TOTAL		75	100

2.3 Comparación y análisis de los grupos de pacientes subsidiarias de cirugía de intervalo versus quimioterapia sin cirugía de intervalo

2.3.1 Comparación de las características del grupo de pacientes con cirugía de intervalo versus sólo quimioterapia

El 68,3% de pacientes que iniciaron el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante fueron sometidas a cirugía de intervalo.

La edad media del grupo de pacientes con cirugía de intervalo fue de 64,6 años (RIC: 56,5-73,2) mientras que para el grupo de quimioterapia exclusiva fue 71,24 (61,0-75,0).

El PS-ECOG desfavorable representó el 1,9% de las pacientes con cirugía de intervalo y el 12% de las pacientes con sólo quimioterapia.

El estadio FIGO IV fue del 30,2% para las pacientes con cirugía de intervalo y del 40% para las pacientes con sólo quimioterapia.

Tabla 17: Comparación de las características clínicamente relevantes para decisión de tratamiento quirúrgico inicial entre los grupos de cirugía de intervalo versus sólo quimioterapia

	CI	Sólo QT	P
Edad (años) media/RIC	64,6 (56,5-73,2)	71,24 (61,0-75,0)	<,01
PS-ECOG >3 (%)	1,9	12	,98
Estadio IV (%)	30,2	40	,27

Las pacientes con cirugía de intervalo tenían una edad menor que las pacientes del grupo de tratamiento que recibieron sólo quimioterapia con diferencias estadísticamente significativas. También el porcentaje de estadio FIGO IV y PS-ECOG igual o mayor de tres fue inferior, sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

2.3.2 Análisis de los criterios de exclusión para cirugía de citorreducción de intervalo

Se descartó la cirugía de intervalo por motivos clínicos en un 14,1%, tras TC en un 37,2% y tras laparoscopia en un 42,3 %. En el 5.1 % de las pacientes excluidas para cirugía de intervalo, el criterio que contraindicaba la citorreducción se halló mediante laparotomía. (Tabla 18)

Tabla 18: Método diagnóstico del criterio de exclusión para la cirugía de citorreducción de intervalo

		Rec	%
Criterio clínico		10	14,1
Criterio radiológico	TC tórax y abdomen	6	37,2
Criterio quirúrgico	Laparoscopia	6	42,3
	Laparotomía	3	5,1
Total		25	100

Los criterios de irreseabilidad quirúrgicos para la cirugía de intervalo fueron la afectación de la raíz del mesenterio en un 22,7% de los casos y enfermedad intestinal extensa en el 13,3%. Se objetivó progresión de la enfermedad en el 14,7% de pacientes con quimioterapia neoadyuvante. (Tabla 19)

Tabla 19: Criterio de irreseabilidad en la cirugía de citorreducción de intervalo

		Rec.	%
Criterios de irreseabilidad	Afectación de la raíz del mesenterio	1	22,7
	Enfermedad intestinal extensa	4	13,3
	Progresión	8	14,7
	otros	2	28
TOTAL		15	100

Capítulo 3: Extensión y complejidad de la cirugía

3.1 Extensión de la cirugía

En 38 pacientes se realizó desperitonización de cúpula o stripping diafragmático: 29 casos en Cirugía de citorreducción primaria (27,9%) y 9 en cirugía de intervalo (16,98%), sin diferencias estadísticamente significativas entre proporciones. En 7 pacientes se realizaron esplenectomías perteneciendo todas ellas al grupo de Cirugía de citorreducción primaria ($p < 0.05$). En 35 pacientes se realizaron resecciones de tubo digestivo, de las cuales 25 sucedieron en la cirugía primaria (26,92%) y 7 en la Cirugía de Intervalo (13,21%). En 10 casos se requirieron dos o más resecciones intestinales, 6 en cirugía primaria (6%) y 4 en cirugía de intervalo (7,4%).

Tabla 20: Procedimientos quirúrgicos: Frecuencias absolutas y porcentajes

		Total N=155	CCP n=101 (%)	CI n=54 (%)	P
Peritonectomía de cúpula diafragmática		43 (27,9%)	30 (30,3%)	13 (24,5%)	,507
Pelviperitonectomía		62 (40,8%)	48 (48,5%)	14 (26,4%)	,008
Esplenectomías		8 (5,1%)	7 (6,73%)	1(1,9%)	,048
Resección hepática		2(1,3)	2(2%)	-	,298
Cirugía urológica		6 (95,4%)	4 (4%)	2 (6,7%)	,025
Resecciones de tubo de digestivo		32 (20.6%)	25 (26,92%)	7 (13,21%)	,036
● Número	1	22 (20,9)	19 (19%)	3 (5,7%)	,81
	≥2	10 (6,5%)	6 (6%)	4 (7,5%)	
● Localización	Intestino delgado	13 (8,6%)	9 (9,1%)	4 (7,5%)	,746
	Colon	13 (8,6%)	9 (9,1%)	4 (7,5%)	,746
	Recto-sigma	24 (15,8%)	20 (20,2%)	4 (7,5%)	,041

3.2 Surgical Complexity Score Index

Se pudo recoger el Surgical Complexity Score en 151 pacientes, de las cuales 11 obtuvieron una puntuación entre 1 y 3 (índice de 1), que corresponde a un 7,3% de la muestra, 115 obtuvieron una puntuación de 4 a 7 (índice de 2), que corresponde a un 76,2% de la muestra y 25 obtuvieron una puntuación de 8 a 17 (índice de 3), que corresponde a un 16,6%.

Entre las pacientes con cirugía de citorreducción primaria, 5 pacientes puntuaron para un índice de 1 (5,1%), 72 pacientes para un índice de 2 (73,5%) y 21 pacientes para un índice de 3 (21,4%). Mientras que las pacientes con cirugía de intervalo sumaron un índice de 1 en 6 casos (11,3%), un índice de 2 en 43 casos (81,1%) y un índice de 3 en 4 casos (7,5%).

Tabla 21: Complejidad quirúrgica (Surgical Complexity Score): Frecuencias absolutas y porcentajes

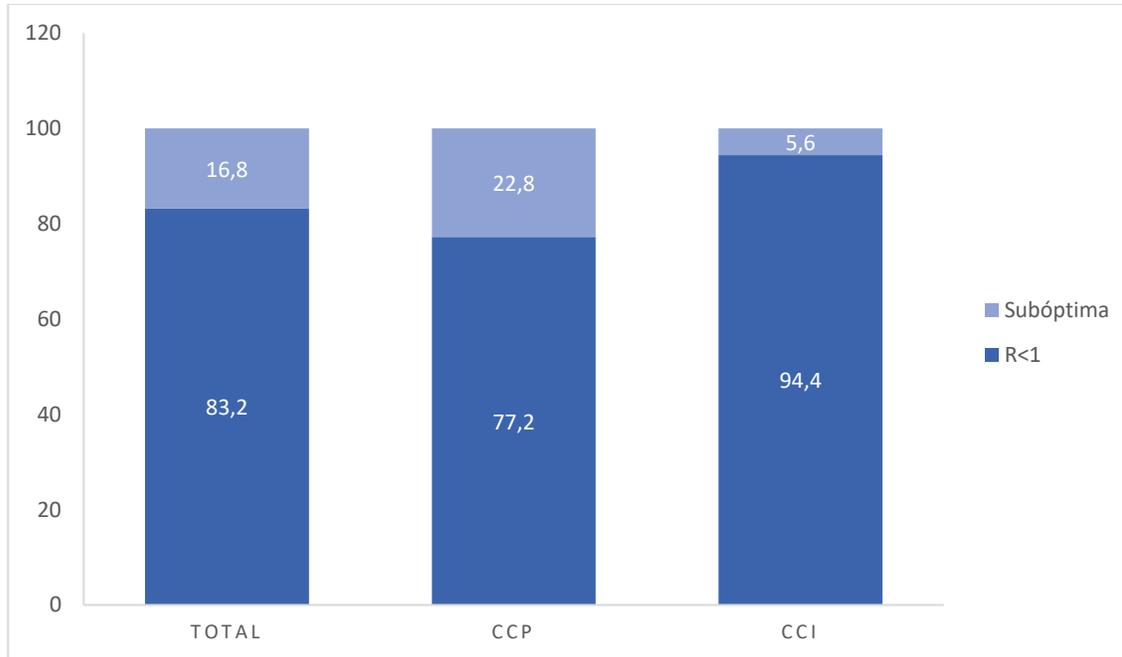
Score (puntos)	total		CCP		CI		p
	Rec	%	Rec	%	Rec	%	
1 (1-3)	11	7,3	5	5,1	6	11,3	,239
2 (4-7)	115	76,2	72	73,5	43	81,1	
3 (8-17)	25	16,6	21	21,4	4	7,5	
Total	151	100	98	100	53	100	

Capítulo 4: Tumor residual

4.1 Tasa de citorreducción óptima

El porcentaje de pacientes con citorreducción óptima entendida como residuo tumoral no macroscópico y macroscópico pero inferior a 1cm (R<1) fue del 83,2%. En el grupo de pacientes sometidas a citorreducción primaria se consiguió en 78 de los 101 casos (77,2%) y en las pacientes con cirugía de intervalo, en 51 de los 54 casos (94,4%). Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0,01$).

Figura 31: Diagrama de barras representativa de la tasa de citorreducción óptima



4.2 Residuo tumoral

La ausencia de residuo tumoral macroscópico (R0) se logró en el 88 casos (56,8%), fue macroscópico pero inferior a un centímetro (R1) en 41 casos (26,4%) y mayor a un centímetro (R2) en 26 casos (16,8%). La Cirugía de citorreducción primaria consiguió R0 en 52 casos (51,5%), R1 en 26 casos (25,8%) y R2 en 23 casos (22,8%) mientras que la cirugía de intervalo consiguió 36 resultados R0 (66,7%), 15 resultados R1 (27,8) y 3 resultados R2 (5,6%). Las diferencias en el test X^2 no demuestran diferencias estadísticamente significativas a pesar de que se acercan a la significación ($P=0.053$).

Figura 32: Diagrama de barras representativa de los porcentajes de residuo tumoral R0, R1 Y R2

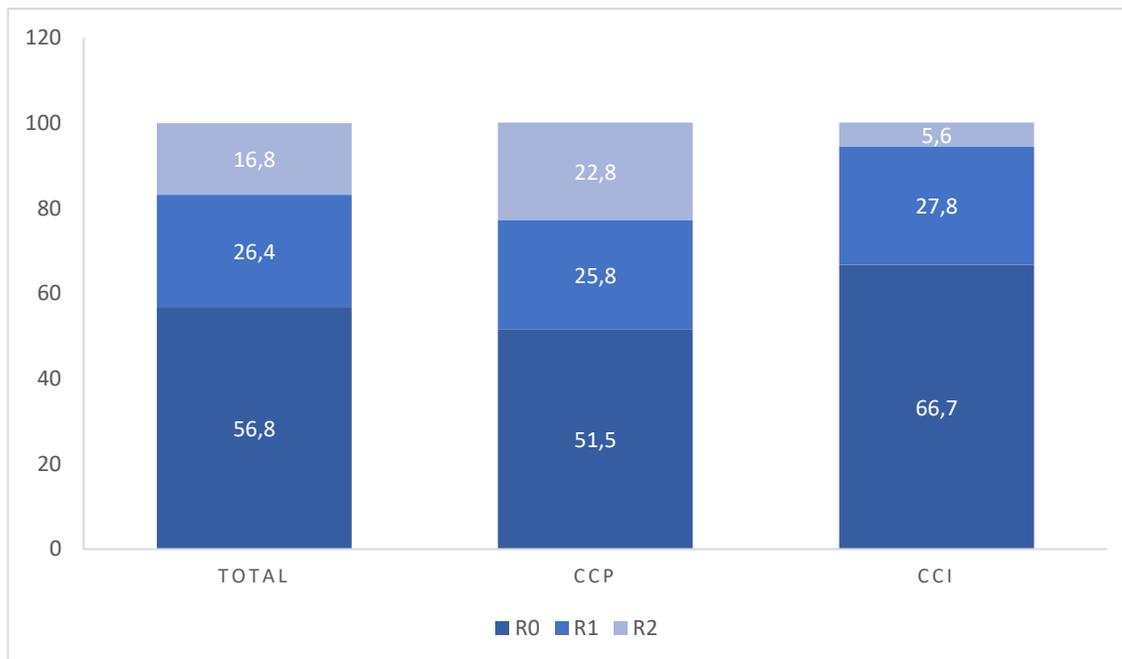


Tabla 22: Resultado de la cirugía en función del residuo tumoral

		Totales N=155 (%)	CCP n=101 (%)	CI n=54 (%)	P
Resultado de la cirugía	óptima	128 (83,2%)	78(77,2%)	51(94,4%)	<,01
	subóptima	26 (16,8%)	23 (22,8%)	3 (5,6%)	
Residuo tumoral	R 0	88 (56,8%)	52 (51,5%)	36 (66,7%)	,053
	R 1	41(26,4%)	26 (25,8%)	15 (27,8%)	
	R 2	26 (16,8%)	23 (22,8%)	3 (5,6%)	

Capítulo 5. Morbilidad del tratamiento quirúrgico y estancia media hospitalaria en cirugía de citorreducción primaria y cirugía de intervalo

5.1 Tasa de Complicaciones graves y mortalidad postoperatoria

Las complicaciones graves, definidas con una puntuación de la escala Clavien Dindo igual o mayor de 3, sucedieron en 14 pacientes (9,0% del total de cirugías). Se contabilizaron con 12 casos en el grupo de las pacientes con cirugía primaria (11,9%) y dos casos en el grupo de las pacientes con cirugía de intervalo (3,7%), el test de X^2 dio una significación asintótica de 0.91 y por tanto no pudo afirmarse que existieran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En el grupo de pacientes de cirugía de citorreducción primaria se recogieron dos casos de tromboembolismo venoso, una paciente con fístula pancreática, dos casos de insuficiencia postoperatoria de algún órgano y un caso de fallo multiorgánico que finalizó en exitus y se describe más adelante.

Del total de las pacientes sometidas a cirugía, 10 pacientes (6,4%) requirieron una reintervención, de las cuales 8 habían sido sometidas a cirugía de citorreducción primaria, representando un 7.9% del grupo, y 2 a cirugía de intervalo, representando un 3,7%. La vía de reintervención fue laparotómica para 5 pacientes con cirugía de citorreducción primaria (4,9%) y vaginal en dos pacientes (1,9%). Las reintervenciones en las pacientes con cirugía de intervalo requirieron vía laparotómica en un caso (1,8%) y vía vaginal en otro de los casos (1,8%).

Tabla 23: Complicaciones graves postquirúrgicas: frecuencias absolutas y porcentajes

Complicaciones graves		Total	CCP	CI
(Clavien Dindo ≥ 3)		(N 155)	(N 101)	(N 54)
Frecuencia absoluta (%)		14 (9,0%)	12 (11,9%)	2 (3,7%)
Complicaciones detalladas				
• Enfermedad tromboembólica		2	2	-
• Disfunción de un órgano		2	2	-
○ Fallo hepático		1	1	-
○ Fallo renal		1	1	-
• Fallo multiorgánico		2	2	-
• Fístula pancreática		1	1	-
Reintervenciones				
Frecuencias absolutas (%)		10 (6,4%)	8 (7,9%)	2 (3,7%)
• Relaparotomías	Hemoperitoneo	1	1	-
	Perforación intestinal	3	3	-
	Necrosis intestinal	1	1	-
	Absceso	1	-	1
• Cirugía vaginal	Cierre de dehiscencia de cúpula	1	1	-
	Drenaje de absceso pélvico	2	1	1
• Drenaje torácico	Pneumotórax-colocación de drenaje torácico	1	1	-
Éxito		1	1	-

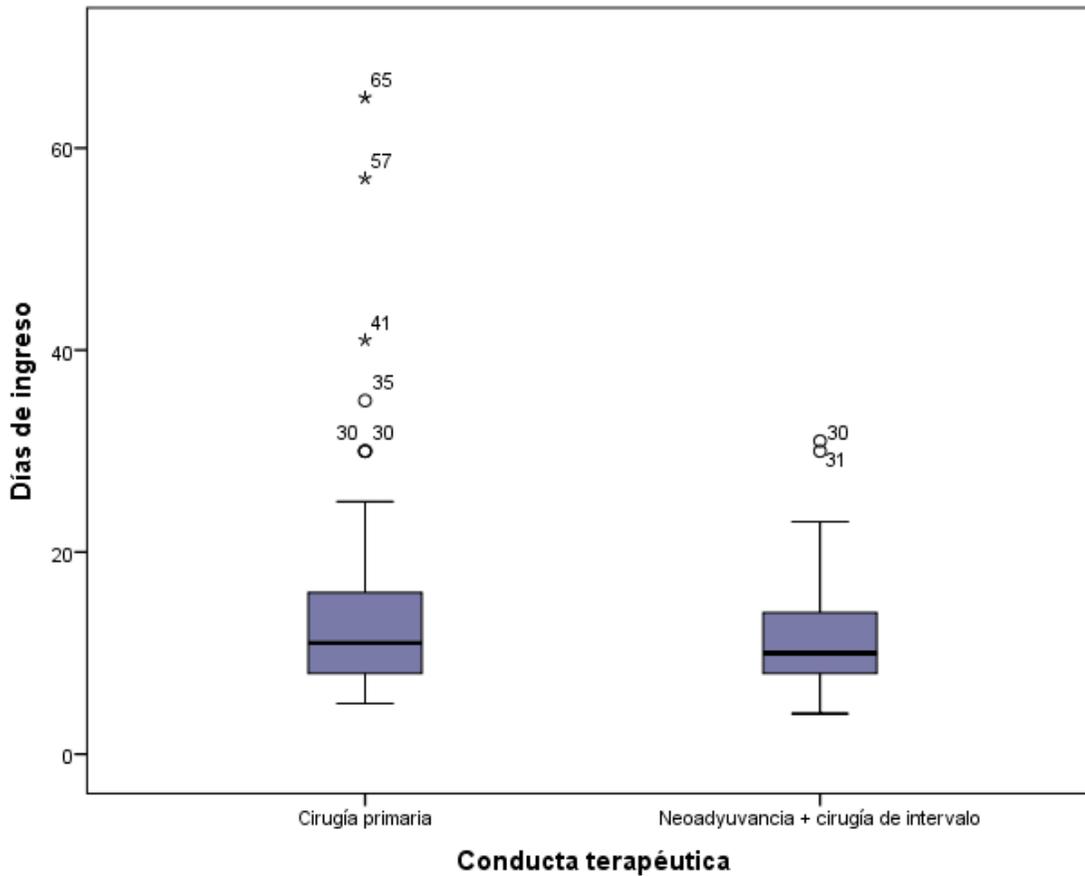
Exitus postoperatorio:

Sucedió un exitus postoperatorio en el grupo de Cirugía de citorreducción Primaria, tratándose de una paciente de 59 años, con índice PS-ECOG de 3 al diagnóstico y con un índice de comorbilidad desfavorable por cirrosis hepática micronodular con hipertensión portal y leucemia aguda mieloblástica, además de diabetes mellitus tipo 2. El diagnóstico anatomopatológico fue carcinoma de ovario papilar seroso grado 3. En la cirugía de citorreducción se realizó hysterectomía, doble anexectomía, linfadenectomías pélvica y paraórtica, omentectomía supra e inframesocólica y peritonectomía completa. Durante la cirugía se requirió hemostasia en vena cava con puntos de sutura. El resultado quirúrgico fue de R0. En el postoperatorio inmediato tuvo que ser reintervenida por hemoperitoneo. Se produjo una hemorragia masiva, que requirió politransfusión de hemoderivados, sucediendo una coagulación intravascular diseminada y shock hipovolémico. Durante su estancia en la Unidad de cuidados intensivos desarrolló un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, con fallo hepático y multiorgánico. El éxito sucedió en el día 11 del postoperatorio.

5.2 Estancia media hospitalaria

La estancia media hospitalaria de las pacientes con cáncer de ovario avanzado que se sometieron a cirugía fue de 13,08 días (RIC: 8,0-16,0), con una estancia mínima de 4 días y máxima de 65 días. En el grupo de Cirugía de citorreducción primaria la media de días de ingreso fue 13,61 días (RIC: 8-16 días) mientras que para el grupo de cirugía de intervalo la media de días de ingreso fue 12,09 (RIC: 8-15 días). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas medias.

Figura 33: Diagrama de cajas en representación de la estancia media hospitalaria



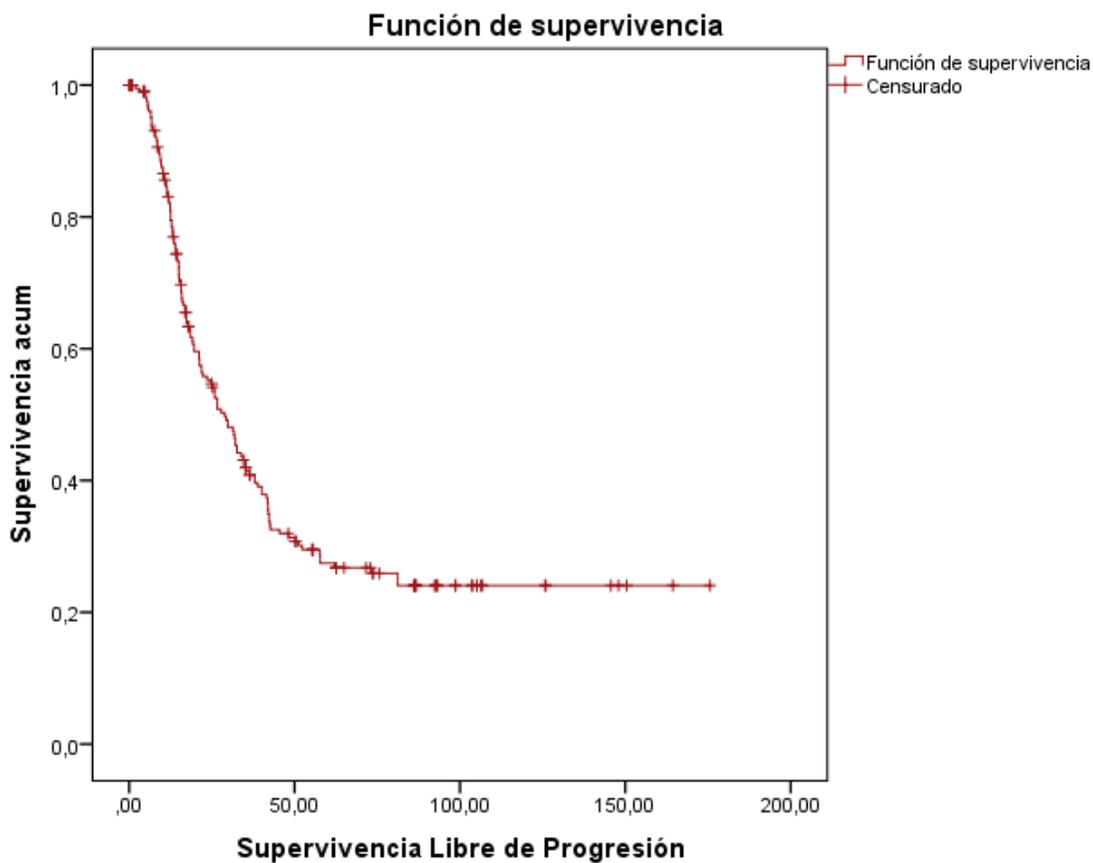
Capítulo 6. Supervivencia libre de progresión tras cirugía de citorreducción primaria y cirugía de intervalo

6.1 Supervivencia libre de progresión total de las pacientes quirúrgicas

La mediana de seguimiento de las pacientes quirúrgicas fue de 45,66 meses con un (15,03- 94,40; IC 95%). Hubo 5 pérdidas de seguimiento que supusieron un 3.33 % de la muestra de pacientes quirúrgicas.

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de las pacientes sometidas a cirugía fue de 27,83 meses (21,01-34,63, IC 95%). Las pacientes con enfermedad libre de progresión representaron un 17,76% a los 5 años y un 3,92% a los 10 años de seguimiento.

Figura 34: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en el grupo de pacientes quirúrgicas

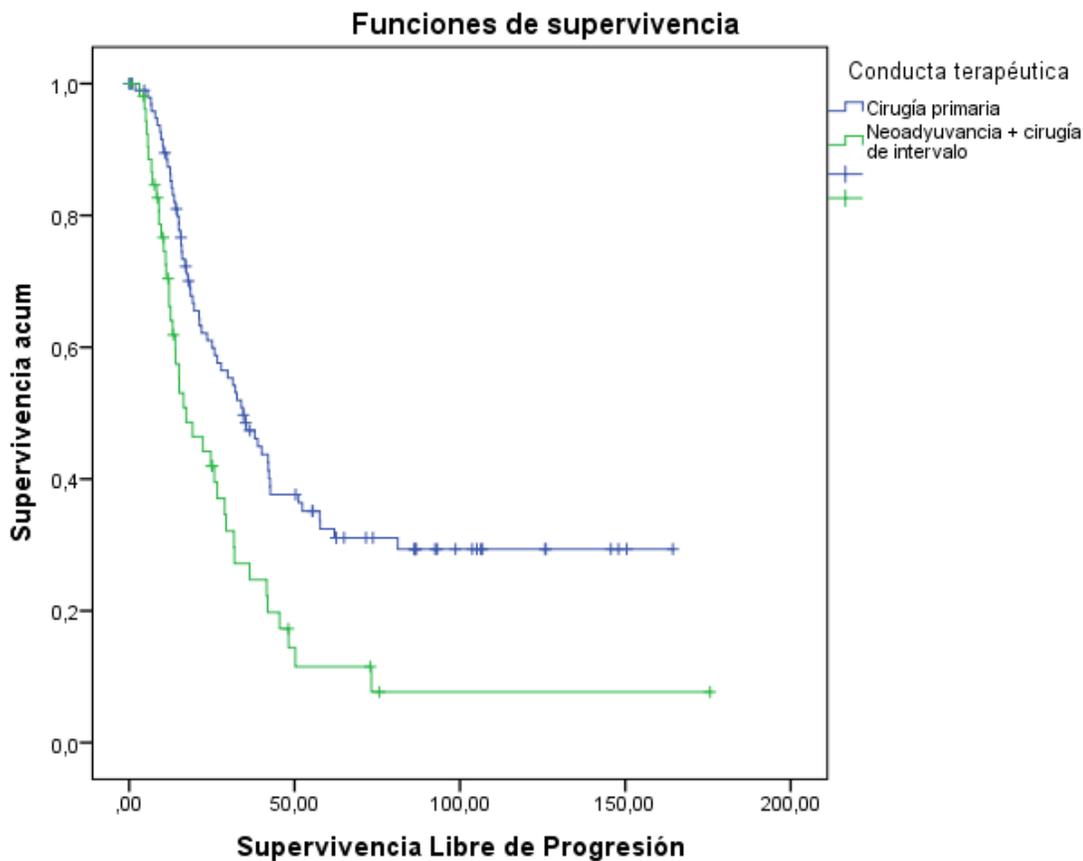


CCP+CI	153	36	11	3
--------	-----	----	----	---

6.2 Supervivencia libre de progresión según el tipo de cirugía

El grupo de pacientes de cirugía de citorreducción primaria obtuvo una SLP de 33,91 meses (23,91-43,90, IC 95%) mientras que la SLP de las pacientes con cirugía de intervalo fue de 17,25 meses (7,05-27,45, IC 95%), con Log-rank test que muestra diferencias estadísticas significativas ($p < 0,01$). La tasa de SLP a los 5 años fue de 23,8 % en la cirugía primaria y 7,4% en la cirugía de intervalo respectivamente.

Figura 35: Curva de Kaplan- Meier para la supervivencia libre de progresión según conducta terapéutica: cirugía primaria y cirugía de intervalo

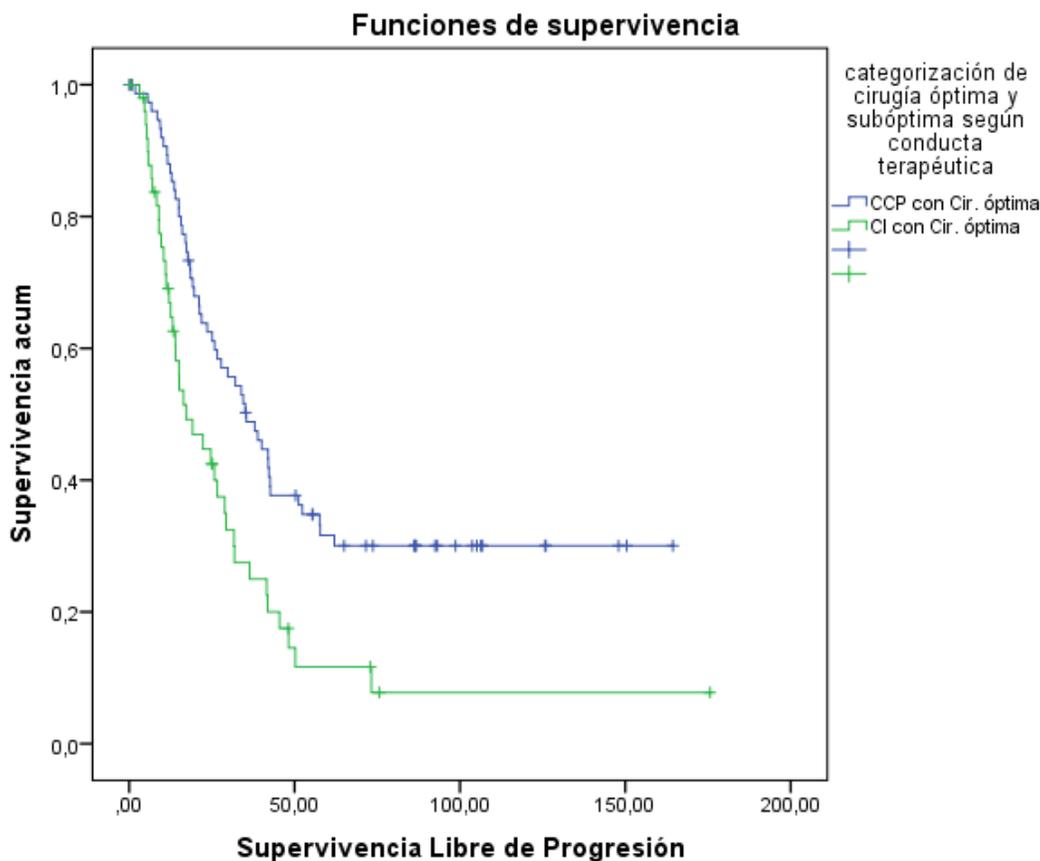


CCP	99	31	10	2
CI	54	4	1	1

6.3 Supervivencia libre de progresión según conducta terapéutica y residuo tumoral

Se comparó la SLP para aquellas pacientes en las que se obtuvo cirugía óptima entendida como residuo tumoral inferior a 1 centímetro ($R < 1$): la mediana de SLP de las pacientes con Cirugía de citorreducción primaria fue de 35,45 meses (IC 95%: 24,78-46,12) y en las pacientes con cirugía de intervalo fue de 17,25 meses (IC95%: 7,91-26,59). El Log-rang test volvió a mostrar diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

Figura 36: Curvas Kaplan-Meier para la SLP en función del resultado de la cirugía (Cirugía óptima vs subóptima)



CCP ($R < 1$)	78	26	9	2
CI ($R < 1$)	51	4	1	1

Durante el periodo de seguimiento del estudio, entre las pacientes con cirugía óptima, se contabilizaron 51 progresiones entre las pacientes con cirugía de citorreducción primaria y 40 progresiones de las pacientes con cirugía de intervalo. La tasa de supervivencia libre de progresión para las pacientes R<1 en el grupo de cirugía de citorreducción primaria fue de 25,6% a los 5 años versus el 9,8% de las pacientes con cirugía de intervalo. Al comparar la SLP, observamos que la mediana en las pacientes con citorreducción primaria es de 35,4 y 31,4 meses para los grupos de cirugía óptima y subóptima respectivamente, versus 17,25 meses en cirugía óptima y 12,06 meses en cirugía subóptima para las pacientes con cirugía de intervalo. El test Log Rank demostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tabla 24: Progresiones, mediana de supervivencia libre de progresión y tasa de supervivencia libre de progresión según conducta terapéutica y residuo tumoral

	N	Progresiones	Mediana	IC 95%		Tasa de SLP (%)		P*
				Límite inferior	Límite superior	5años	10años	
CCP y R<1	78	51	35,45	24,782	46,117	25,64	6,4	<0.01
CCP y R2	21	11	31,38	3,166	59,585	9,52	-	
CI y R<1	51	40	17,25	7,910	26,587	9,80	1,96	
CI y R2	2	0	12,06	-	-	-	-	
Global	152	102	27,83	21,01	34,63	17,76	3,92	

CCP: cirugía de citorreducción primaria; CI: cirugía de intervalo; R<1: residuo no macroscópico y macroscópico inferior a 1cm ó cirugía óptima; R2: residuo mayor a 1 cm ó cirugía subóptima

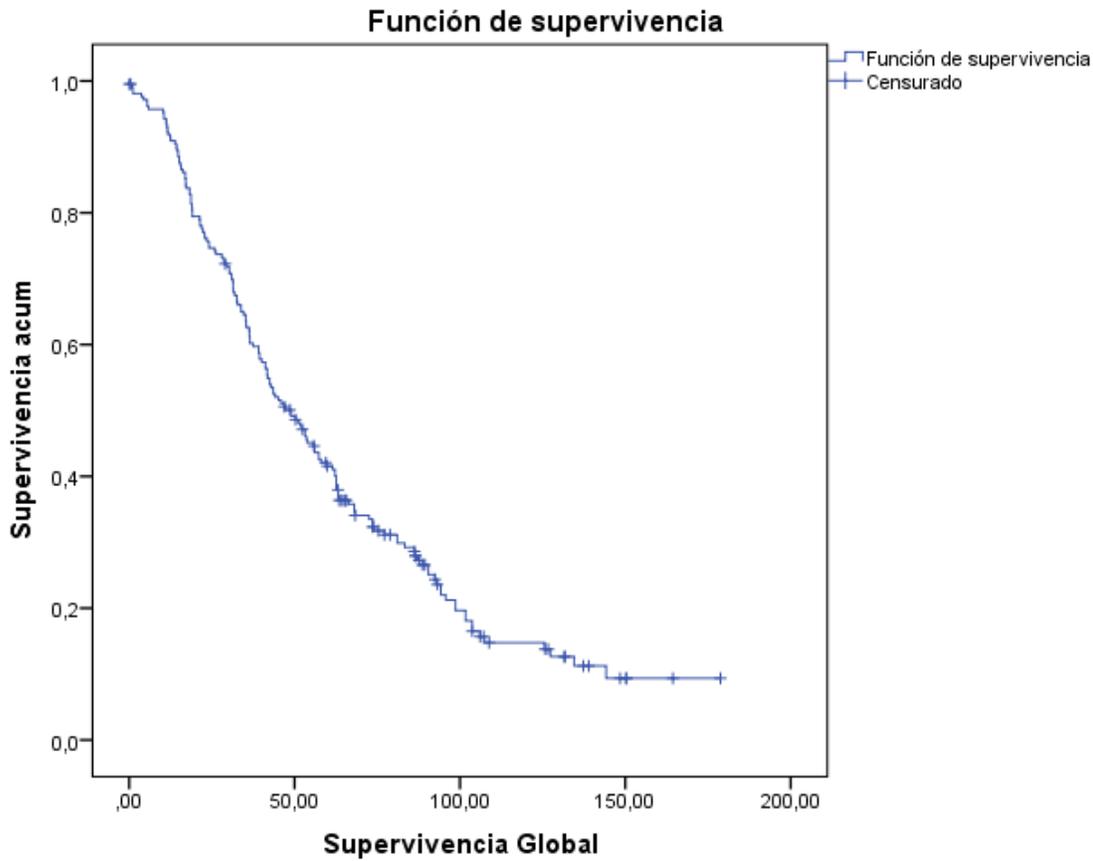
*log rank

Capítulo 7. Supervivencia global

7.1 Supervivencia global

La mediana de supervivencia global de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV fue de 33,81 meses (27,15-40,46; IC 95%). La tasa de supervivencia global a los 5 años y 10 años fuer 37,91% y 7,10% respectivamente.

Figura 37: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el grupo de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV



209	154	103	53
-----	-----	-----	----

7.2 Supervivencia Global según el grupo de tratamiento: Cirugía de citorreducción primaria, Cirugía de intervalo, Sólo quimioterapia y Paliativos.

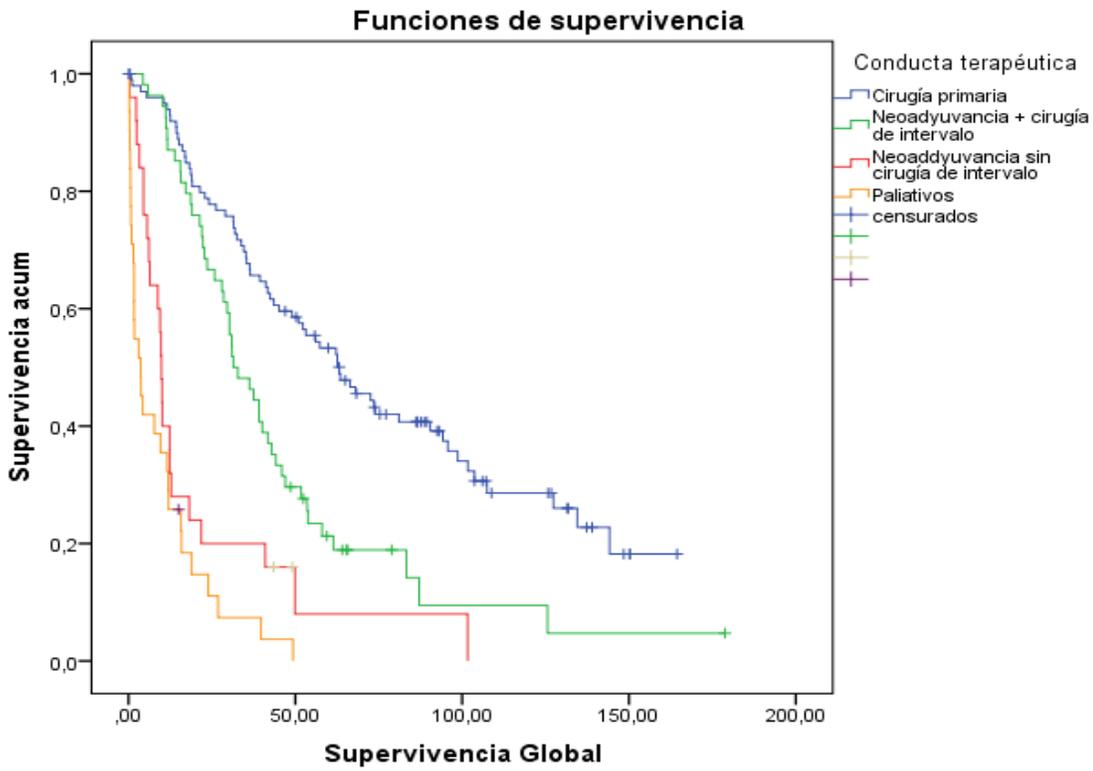
La mediana de supervivencia global del grupo de pacientes de cirugía de citorreducción primaria fue de 63,21 meses (31,44-134,5; IC 95%). Las tasas de supervivencia global a los 5 y 10 años fueron 48,51% y 18,87% respectivamente.

Para el grupo de pacientes con cirugía de intervalo, la mediana de supervivencia fue de 31,41 meses (21,35-53,78; IC 95%). Las tasas de supervivencia global a los 5 y 10 años fueron de 17,64% y 5,88% respectivamente.

Las pacientes que solo recibieron quimioterapia sin cirugía de intervalo, la mediana de supervivencia fue de 9,86 meses (18,20-5,55; IC 95%). Una paciente llegó a sobrevivir 5 años (Tasa de supervivencia a los 5 años del 4%).

Por último, en las pacientes en cuidados paliativos tuvieron una mediana de supervivencia global de 3,68 meses (0,72- 15,74; IC 95%).

Figura 29: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global según conducta terapéutica: cirugía primaria, cirugía de intervalo, sólo quimioterapia y cuidados paliativos

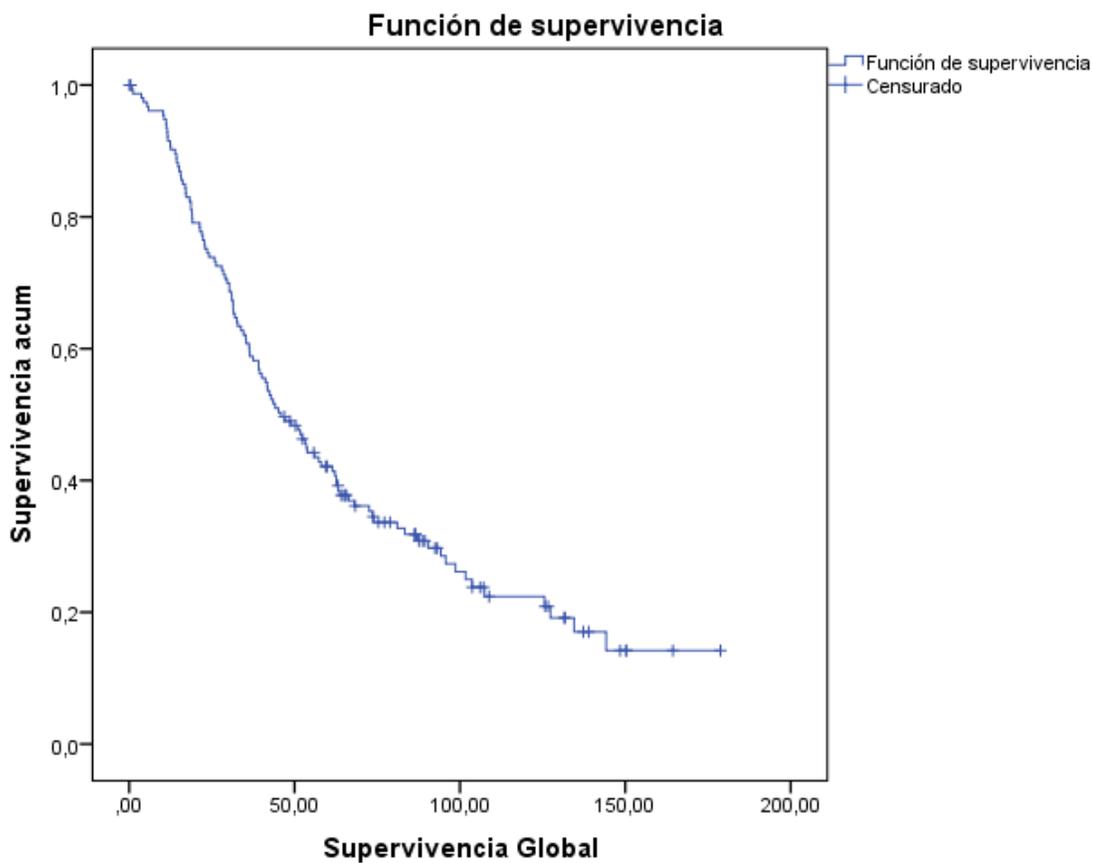


CCP	101	57	20	3
CI	54	15	2	1
QT	25	2	1	-
Paliat.	31	-	-	-

7.3 Supervivencia global del total de las pacientes quirúrgicas

La mediana de supervivencia global del grupo de pacientes quirúrgicas fue de 45,96 meses (35,93-55,99; IC: 95%), siendo la tasa de supervivencia del 38,16% a los 5 años y del 9,87% a los 10 años.

Figura 38: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el grupo de pacientes quirúrgicas



CCP+CI	152	72	22	6
--------	-----	----	----	---

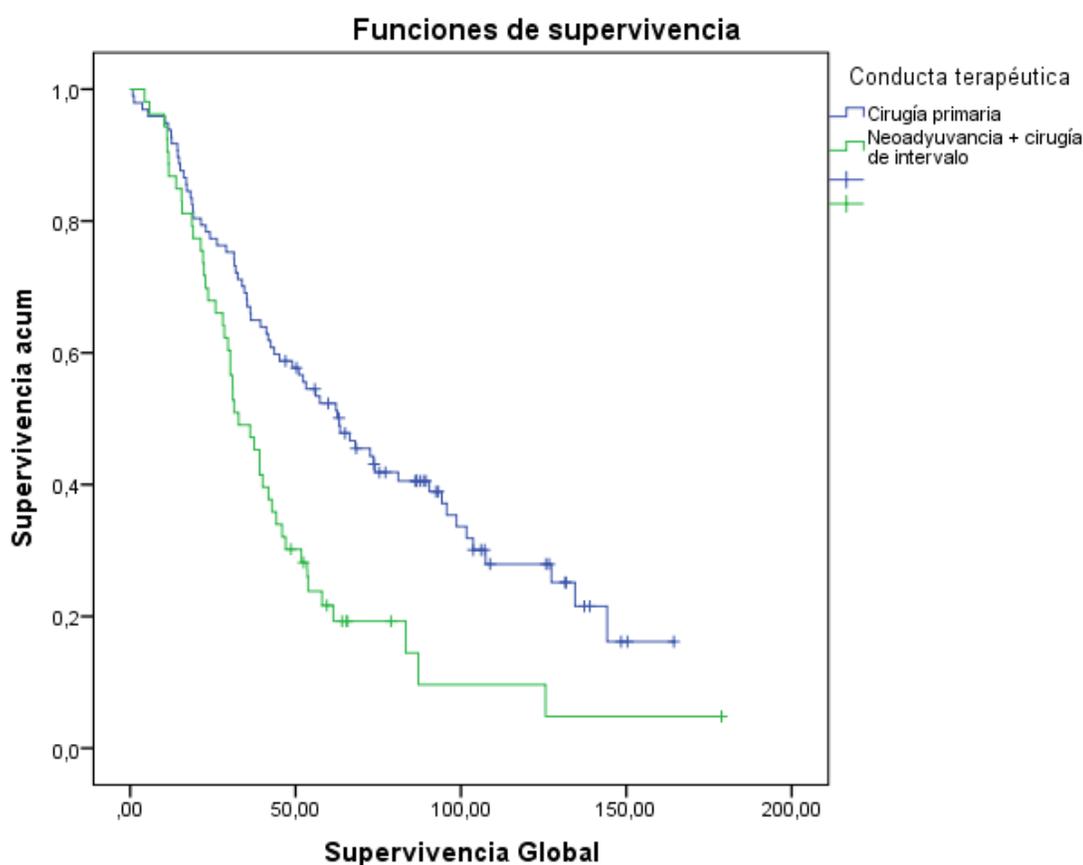
7.4 Supervivencia global de las pacientes quirúrgicas según grupo de tratamiento quirúrgico

Como hemos mencionado previamente, la mediana de supervivencia global del grupo de pacientes de cirugía de citorreducción primaria fue de 63,21 meses (31,44-134,5; IC 95%) y de 31,41 meses (21,35-53,78; IC 95%) para el grupo de cirugía de intervalo.

El log-rank test muestra diferencias estadísticamente significativas entre las dos conductas terapéuticas ($p < 0,01$).

La tasa de supervivencia a los 5 años fue de 48,5 % para la Cirugía de citorreducción primaria y del 17% para la cirugía de intervalo.

Figura 31: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global según la conducta terapéutica: cirugía primaria y cirugía de intervalo



CCP	99	57	20	3
CI	53	15	2	1
Total	152	72	22	6

Tabla 25: Mediana de supervivencia global y tasa de supervivencia para los grupos de Cirugía de citorreducción Primaria y Cirugía de Intervalo

	n	Muertes	Mediana de supervivencia (meses)	IC 95%		Tasa de SG (%)		P*
				Límite inferior	Límite superior	5 años	10 años	
CCP	99	67	63,21	45,77	80,64	48,51	12,87	<0.01
CI	53	45	31,41	22,69	40,12	16,67	3,70	
Total	152	113	45,96	35,93	55,99	38,16	9,87	
CCP: cirugía de citorreducción primaria; CI: cirugía de intervalo; *log rank								

7.5 Supervivencia global según la enfermedad residual

Durante el periodo de seguimiento del estudio, se contabilizaron 58 exitus entre las pacientes con R0, 41 exitus entre las pacientes R1 y 23 entre las pacientes R2. La tasa de supervivencia global para las pacientes R0 fue del 46,6% a los 5 años y del 19,3% a los 10 años, comparada con tasa de supervivencia global de las pacientes con R1 que fue de 31,7% a los 5 años y del 9,7% a los 10 años versus el 8,6% de las pacientes con R2 a los 5 años y 0% a los 10 años. Al comparar la supervivencia global, fue de 62,2 meses para las pacientes R0; de 45,1 meses en las pacientes R1 y de 18,7 meses en las pacientes R2.

Al comparar la SG en función del tumor residual observamos que la mediana de supervivencia varía según el residuo tumoral. En el Log rank test se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de residuo tumoral R0, R1 y R2.

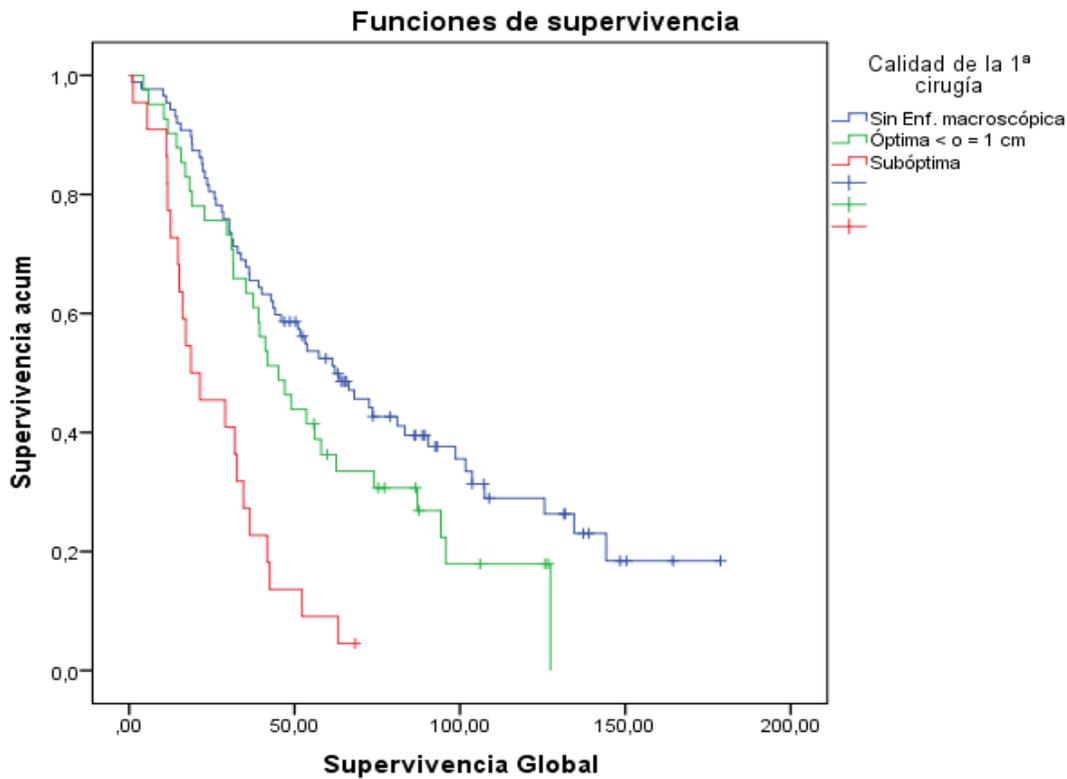
Tabla 26: Mediana de supervivencia global y tasa de supervivencia para los diferentes grupos según el tumor residual

	n	Muertes	Mediana (meses)	IC 95%		Tasa de supervivencia (%)		P*
				Mín.	Máy.	5 años	10 años	
R0	88	58	62,22	43,79	80,66	46,59	19,32	P<0,01
R1	41	32	45,14	33,06	57,22	31,70	9,75	
R2	23	21	18,69	3,85	33,53	8,60	-	
Global	152	111	45,14	35,21	55,07	17,76	3,92	

R0: no residuo macroscópico, R1: residuo inferior a 1cm; R2: residuo mayor a 1 cm

*log rank

Figura 39: Curva de Kaplan- Meier para la supervivencia global según el residuo tumoral: R0, R1 y R2



R0	88	49	17	3
R 1	41	18	4	-
R 2	23	3	-	-

7.6 Supervivencia global según el grupo de tratamiento y la enfermedad residual

Durante el periodo de seguimiento del estudio, se contabilizaron 47 exitus entre las pacientes con cirugía primaria óptima versus 51 exitus entre las pacientes de cirugía de intervalo óptima. Entre las pacientes con cirugía subóptima, hubo 21 exitus en las pacientes con citorreducción primaria y 2 entre las pacientes con cirugía de intervalo. En el grupo de pacientes con cirugía de citorreducción primaria óptima se obtuvo una tasa de supervivencia de 57,69% a los 5 años y del 14,10% a los 10años, mientras que, en el grupo de cirugía de intervalo óptima la tasa obtenida fue del 17,65% a los 5años, siendo 0 las supervivientes a 10años. En la cirugía de citorreducción primaria subóptima, la tasa de supervivencia fue del 15,0% a los 5 años y 0 a los 10años.

La mediana de supervivencia global fue de 90,4 meses (64,4-116,5; IC 95%) en las pacientes con citorreducción primaria óptima mientras que para las pacientes con cirugía de intervalo óptima la supervivencia global fue de 36,2 meses (28,1-44,5; IC 95%). Entre las pacientes con cirugía de citorreducción primaria subóptima, la supervivencia global fue de 28,6 meses (13,2-44,9; IC 95%).

El Log rank test mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes según conducta y resultado de la cirugía ($p < 0,01$).

El cálculo de la SG en pacientes con cirugía de intervalo subóptima no puede realizarse en esta muestra por contar tan sólo con dos casos, y por tanto no es posible comparar los resultados con los otros grupos.

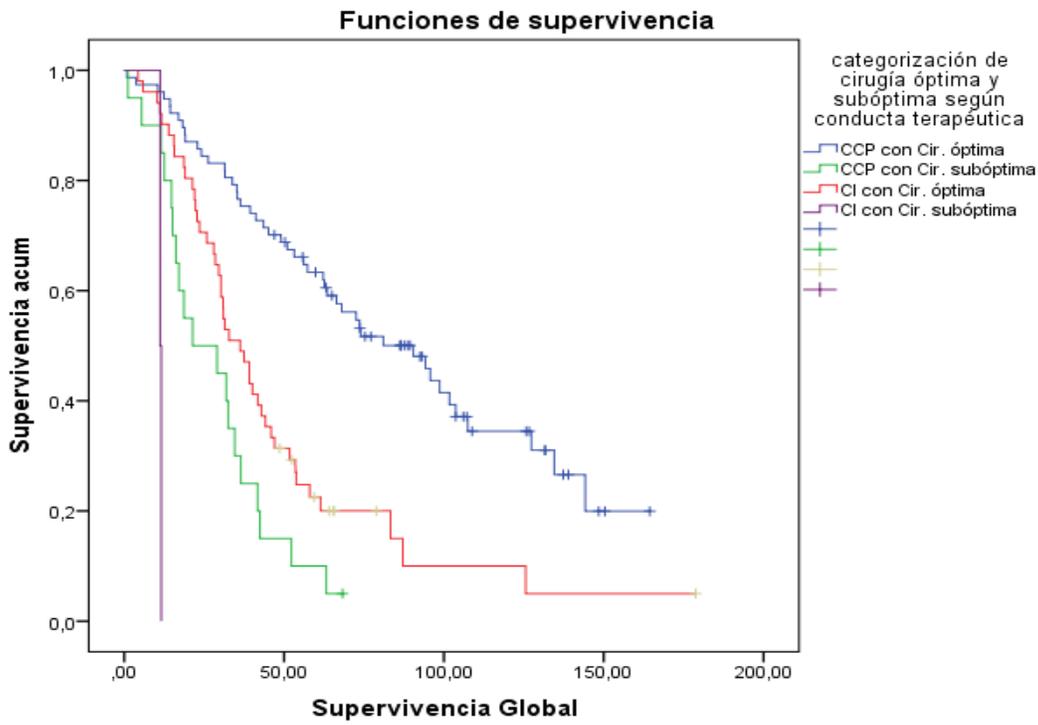
Tabla 27: Mediana de supervivencia global y tasa de supervivencia para los diferentes grupos de cirugía (CCP y CI) en función del resultado de la cirugía (óptima y subóptima)

		n	Muertes	Mediana de supervivencia (meses)	IC: 95%		Tasa de supervivencia (%)		p*
					Límite inferior	Límite superior	5 años	10 años	
CCP	R<1	78	47	90,45	64,37	116,52	57,69	14,10	<0,01
	R2	21	20	29,04	13,18	44,9	15,0	-	
CI	R<1	51	43	36,27	28,06	44,48	17,65	3,92	-
	R2	2	2	11,57	11,04	12,09	-	-	
Total		152	113	45,96	35,93	55,99	38,16	9,87	

CCP: cirugía de citorreducción primaria; CI: cirugía de intervalo; R<1: residuo no macroscópico y macroscópico inferior a 1cm ó cirugía óptima; R2: residuo mayor a 1 cm ó cirugía subóptima

*log rank

Figura 40: Curva de Kaplan- Meier para la supervivencia global según la conducta terapéutica (cirugía primaria vs cirugía de intervalo) y resultado quirúrgico (cirugía óptima (R<1) vs subóptima (R2))



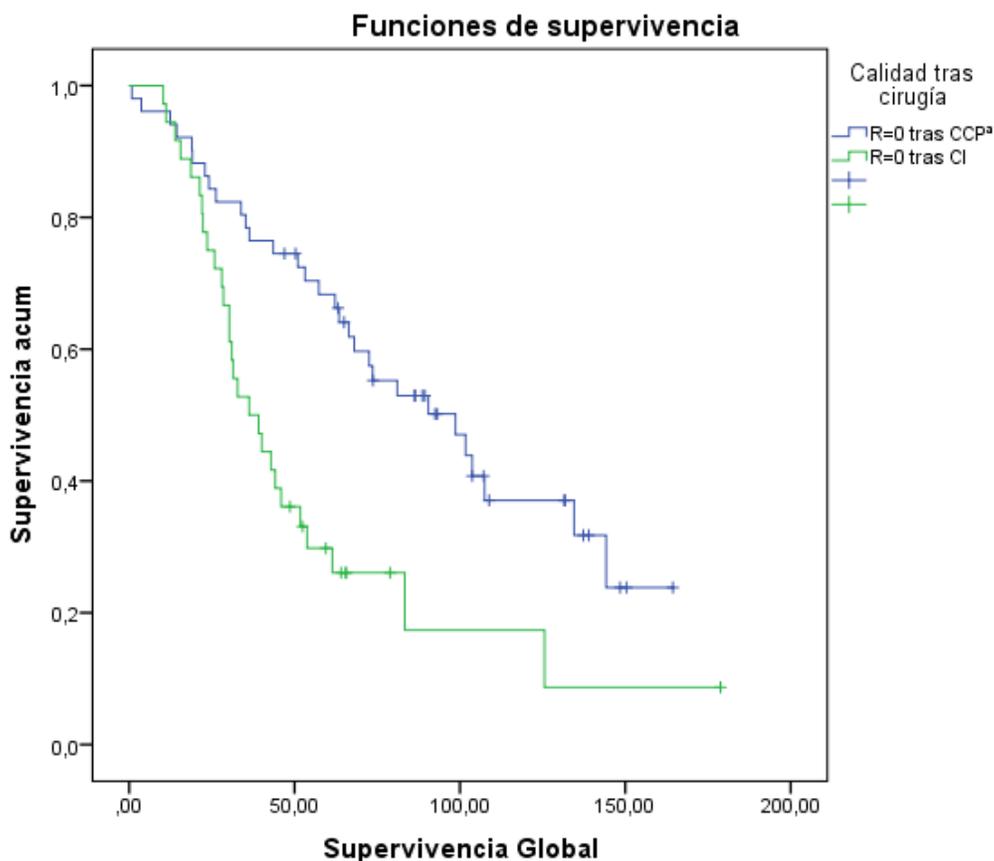
CCP y R<1	78	52	19	2
CCP y R2	21	3	-	-
CI y R<1	51	15	2	1
CI y R2	2	-	-	-

7.7 Supervivencia global en pacientes con residuo tumoral R0 y R01 según tipo de cirugía

7.7.1 Residuo R0 y cirugía de citorreducción primaria versus cirugía de intervalo

En el grupo de pacientes con cirugía de citorreducción primaria y R0 se obtuvo una tasa de supervivencia de 64,71% a los 5 años y de 17,65% a los 10 años, en contraste con el grupo de cirugía de intervalo y R0 donde la tasa obtenida fue del 22,22% a los 5 años y del 5,56% a los 10 años. La mediana de supervivencia global fue de 98,6 meses (62,1-135,1; IC 95%) para las pacientes con Citorreducción primaria y R0; mientras que las pacientes con cirugía de intervalo R0 obtuvieron una supervivencia global de 36,3 meses (23,5-49; IC 95%). El Log rank test mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes.

Figura 41: Curva de Kaplan- Meier para la supervivencia global en residuo R0 según la conducta terapéutica (cirugía primaria vs cirugía de intervalo)

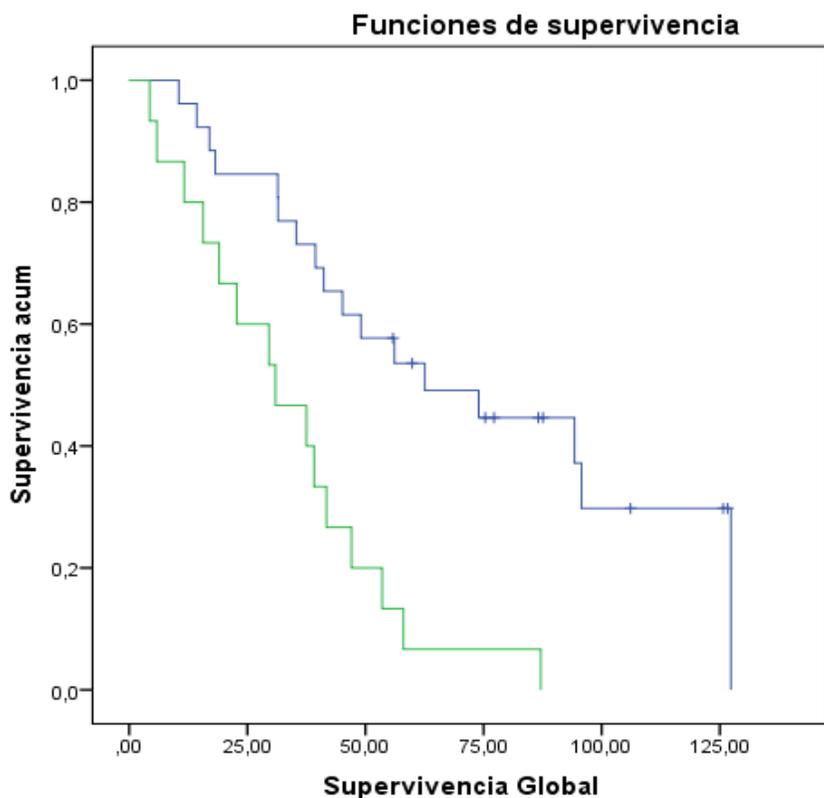


CCP R0	78	37	15	2
CI R0	21	3	-	-

7.7.2 Pacientes R1 y cirugía de citorreducción primaria versus cirugía de intervalo

En el grupo de pacientes con cirugía primaria y R1 se obtuvo una tasa de supervivencia de 46,15% a los 5 años y de 11,54 a los 10 años. El grupo de cirugía de intervalo y R1, la tasa de supervivencia global fue del 6,67% a los 5 años, sin supervivencia a los 10 años. La mediana de supervivencia global fue de 62,5 meses (25,19-99,9; IC 95%) para las pacientes con cirugía primaria y R1; mientras que las pacientes con cirugía de intervalo y R1 obtuvieron una supervivencia global de 30,9 meses (12,4-49,6; IC 95%). El Log rank test mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes.

Figura 42: Curva de Kaplan- Meier para la supervivencia global en cirugía óptima con residuo R1 según la conducta terapéutica (cirugía primaria vs cirugía de intervalo)



CCP y R1	26	15	4	3
CI y R1	15	3	-	-

Tabla 28: Mediana de supervivencia global y tasa de supervivencia para los grupos de CCP y CI en función del residuo tumoral

	n	Muertes	Mediana de supervivencia (meses)	IC 95%		Tasa de supervivencia (%)		p*
				Límite inferior	Límite superior	5 años	10 años	
CCP R0	51	30	98,63	62,15	135,11	64,71	17,65	<0,01
CI R0	36	28	36,27	23,52	49,02	22,22	5,56	
CCP R1	26	17	62,55	25,19	99,92	46,15	11,54	<0,01
CI R1	15	15	30,95	12,37	49,57	6,67	-	
Total	128	90	53,78	40,50	67,07	42,19	10,94	

CCP: cirugía de citorreducción primaria; CI: cirugía de intervalo; R0: no residuo macroscópico, R1: residuo macroscópico inferior a 1cm; R2: residuo mayor a 1 cm

*log rank

Capítulo 8. Análisis univariante y multivariante

8.1 Análisis univariante de factores pronósticos sobre la supervivencia global

Analizamos la Hazard ratio o razón de riesgo (RR) para el tipo de cirugía, así como distintos factores independientes que podrían tener impacto sobre la supervivencia global: residuo tumoral, tipo histológico, grado, edad, PS-ECOG, estadio, tamaño del tumor y CA 125.

El tipo de cirugía y el residuo tumoral demostraron tener impacto en la supervivencia con significación estadística ($p < 0,01$)

Entre los factores independientes destaca que la ausencia de tumor tiene una RR de 1,67 (IC 95%: 1,13-2,45) con significación estadística ($p < 0,01$)

Sin embargo, la edad, el estado general de las pacientes medido mediante la escala PS-ECOG, la carga tumoral representada con el nivel de CA 125, así como el tipo y grado histológico o el estadio de la enfermedad, no demostraron impacto en la RR del análisis univariante.

Tabla 29: Modelo de regresión de Cox. Análisis univariante para la supervivencia global

Variables	N	RR	IC 95%		P
			Mín.	Máx.	
Edad (Años)	150	1,015	0,998	1,032	0,091
PS-ECOG	150	1,114	0,979	1,267	0,101
Índice Charlson	142	1,161	0,780	1,728	0,461
Tamaño tumoral	110	0,954	0,905	1,006	0,081
CA 125(mgr/dL)	150	1,000	1,000	1,000	0,820
Tipo histológico	150	0,986	0,856	1,134	0,840
Grado	98	1,014	0,793	1,298	0,909
Estadio	145	1,082	0,828	1.415	0,562
Resección intestinal	144	1,100	0,792	1,527	0,569
Complexity score	142	1,009	0,746	1,363	0,955
Tipo de cirugía (CCP vs CI)	150	2,013	1,363	2,974	0,000
Tumor residual (R0,R1,R2)	150	1,393	1,181	1,642	0,000

8.2 Análisis multivariante de factores pronósticos sobre la supervivencia global

En el análisis multivariante se han utilizado todas las variables del estudio univariante a excepción de tres variables. Se han descartado las variables relacionadas con la tumoración pélvica (existencia de tumoración en pelvis y tamaño del tumor) por ausencia de relevancia clínica y estadística. A su vez se ha descartado la variable resección intestinal por aportar información clínica redundante al estar incluida en la variable “índice de complejidad quirúrgica” y por ausencia de significación estadística.

Al estudiar el efecto de los distintos factores sobre la supervivencia global con el análisis multivariante se observó que la cirugía de citorreducción primaria demostró un impacto positivo respecto a la cirugía de intervalo (RR=2,91; 95% IC, 1,70-5,00; P<0,01).

Así mismo, el único factor independiente que demostró afectar a la supervivencia fue el tumor residual tras la cirugía con beneficio del grupo de pacientes con resultado quirúrgico R0 con respecto a R2 (RR=1,65; 95% IC,1,04-2,63; P<0.01).

La edad, el estado general de las pacientes medido con la escala PS-ECOG, la carga tumoral registrada mediante el nivel de CA 125, así como el tipo y grado histológico, no demostraron impacto en la RR del análisis multivariante.

Tabla 30: Modelo de regresión de Cox. Análisis multivariante de la supervivencia global

Factor		N	RR	IC 95%		P
Variables	Categorías			Límite inferior	Límite superior	
		136				
Edad	Años	150	1,008	,975	1,041	,649
PS-ECOG	ECOG 0-2	101	Ref.			
	ECOG 3	26	4,485	1,487	13,528	,008
	ECOG ≥4	4	1,095	0,413	2,900	,856
Índice de Charlson	0-2	86	Ref.			,583
	≥3	51	,831	,429	1,609	
CA 125	Mgr/dL	150	1,000	1,000	1,000	,289
Anatomía Patológica	Tipo 1	122	Ref.			,351
	Tipo 2	15	1,395	,693	2,807	
Grado histológico	G1	8	Ref.			,934
	G2-G3	85	1,027	,540	1,955	
Estadio	IIIC	118	Ref.			,694
	IV	19	,617	,202	1,879	
Complexity score	1	9	Ref.			
	2	39	1,997	0,791	5,040	,143
	3	89	1,522	0,651	3,558	,333
Tipo de cirugía	CCP	92	Ref.			,000
	CI	45	2,91	1,696	4,997	
Tumor residual	R0	76	Ref.			
	R1	42	1,489	,914	2,425	,000
	R2	19	3,765	1,999	7,088	,004

DISCUSIÓN

1. Generalidades

El beneficio del tratamiento para el cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados basado en cirugía de citorreducción primaria y quimioterapia adyuvante con platino y taxol ha sido demostrado a lo largo de las últimas 4 décadas a través de múltiples estudios. (82,134,149,150) Así mismo, la quimioterapia neoadyuvante, desarrollada durante los años 90, ha objetivado múltiples ventajas en su implementación.(88) Posteriormente, los ensayos clínicos aleatorizados EORTC 55971 en 2011, CHORUS en 2015, JCOG0602 y SCORPION en 2020 han ido aportando nuevas evidencias sobre el beneficio de la cirugía de intervalo en comparación con la cirugía de citorreducción primaria, demostrando que la cirugía de intervalo logra una supervivencia global similar a la de la cirugía de citorreducción primaria en el estudio de no inferioridad, con una menor tasa de complicaciones postoperatorias y una mejor puntuación en los cuestionarios de calidad de vida durante el primer año tras el tratamiento. (143,144,152,153,156)

Dada la evidencia científica basada en ensayos clínicos aleatorizados, sería razonable cambiar el tratamiento estándar de tratamiento del cáncer epitelial de ovario avanzado, postulando la cirugía de intervalo como primera línea de tratamiento los estadios IIIC y IV del cáncer epitelial de ovario. Sin embargo, las conclusiones de los diferentes ensayos clínicos aleatorizados han sido cuestionadas siendo objeto de múltiples críticas. La supervivencia global encontrada en los estudios EORTC 55971 y CHORUS son claramente más bajas que las publicadas en los estudios de cohortes, especialmente entre las pacientes con cirugía de citorreducción primaria. (146,156) Uno de los mayores problemas de estos primeros ensayos aleatorizados radica en las tasas de citorreducción especialmente bajas. Este hecho puede atribuirse a un defecto metodológico en los centros reclutadores que podrían no cumplir estándares de calidad en el manejo de cáncer epitelial de ovario. Esta carencia parece subsanarse en los ensayos clínicos diseñados posteriormente como el estudio SCORPION y el estudio TRUST, que se encuentra actualmente en marcha. (153,154) En el caso del estudio SCORPION, la cirugía y tratamiento adyuvante se realizaron en un único centro, con alta especialización en cáncer de ovario y tasas de citorreducción con residuo tumoral inferior a un centímetro ($R < 1$) que representan el 95,6%. Así mismo, los casos reclutados cuentan con criterios de selección muy específicos como la alta carga tumoral mediante un índice de cuantificación de carcinomatosis peritoneal basado en la exploración laparoscópica prequirúrgica. El resultado del estudio SCORPION determinó la no inferioridad en supervivencia global para el grupo de pacientes con Cáncer epitelial de ovario avanzado y alta carga tumoral en cirugía de intervalo.(152,153) Habrá que esperar a los resultados del estudio TRUST, que tendrá en cuenta el datos del estado general de las pacientes, como el estado funcional y nutricional y las tasas de citorreducción, dado que los centros participantes han tenido que acreditar su experiencia y resultados en el manejo del cáncer de ovario avanzado, a pesar de que en este estudio no hay especial consideración para la carga tumoral en la selección de pacientes. (153,154)

Ante los hallazgos científicos relacionados con el alcance de la quimioterapia neoadyuvante y la controversia de sus indicaciones en el cáncer epitelial de ovario avanzado, los estudios observacionales como este, cobran importancia en la toma de decisiones. Es necesario tener en cuenta que la ausencia de aleatorización conlleva limitaciones en la interpretación de los

resultados. Sin embargo, los análisis de supervivencia por subgrupos determinados por variables como el tumor residual y el estudio de factores pronósticos independientes mediante el análisis multivariante, puede ayudarnos a entender los resultados relacionados con la supervivencia y su relación con la estrategia de tratamiento realizada.

2. Justificación del estudio

A pesar de las limitaciones, este estudio es de gran importancia para dar a conocer datos asistenciales contemporáneos a los ensayos clínicos aleatorizados publicados y que pueden significar puntos de inflexión en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario avanzado.

El Complejo Hospitalario de Navarra es el único hospital terciario del sistema público de salud de la Comunidad de Navarra. Se trata del centro de referencia para el manejo de las pacientes con cáncer ginecológico a nivel territorial, por lo tanto, esta cohorte contiene la gran mayoría de casos de cáncer epitelial de ovario en Navarra diagnosticados entre 2005 y 2016. Por este motivo, el presente estudio es de gran interés local, por su valor epidemiológico para la Comunidad de Navarra.

Este estudio de cohortes da a conocer los resultados del manejo del Cáncer epitelial de Ovario avanzado realizado por la Unidad Multidisciplinar del Comité de Cáncer Ginecológico de Navarra (UMDCG). La descripción de la supervivencia y morbilidad de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV, así como las tasas de citorreducción, toman gran importancia para evaluar la calidad asistencial y comparar los datos propios con los datos aportados por la literatura científica y por las diferentes sociedades implicadas en oncología ginecológica.

3. Características basales de la muestra

En este estudio de cohortes, la edad media al diagnóstico es de 63 años (RIC: 56–71). Este valor coincide con la edad media del cáncer epitelial de ovario en todos los estadios, en su debut en series tan extensas como la SEER data base. (3) Entre las 4 cohortes de tratamiento descritas (cirugía de citorreducción primaria, cirugía de intervalo, quimioterapia exclusiva y tratamiento paliativo) existen diferencias etarias que van en incremento en función de la intención de radicalidad del tipo de tratamiento. La media de edad fue menor en el grupo de pacientes de cirugía primaria, seguidas de las pacientes con cirugía de intervalo, posteriormente continúan las pacientes con sólo quimioterapia y, por último, las pacientes que fueron a cuidados paliativos.

El PS-ECOG es una variable importante para los ensayos clínicos aleatorizados sobre cáncer de ovario avanzado, donde generalmente se seleccionan solamente aquellas pacientes con PS-ECOG inferior o igual a 2. (143,144,152,153,156) De forma excepcional, el ensayo CHORUS incluyó un 1% de casos con PS-ECOG de 3 (72). En el Complejo Hospitalario de Navarra se incluyeron todos los casos, independientemente del estado general, de tal manera que 7,8% de las pacientes incluidas tenían un PS-ECOG de más de 2. En la comparación entre grupos de tratamiento de esta serie, se observa que las pacientes tratadas con cirugía tienen un mejor estado general al contar con PS-ECOG ≥ 3 en una proporción muy inferior a las pacientes con sólo quimioterapia y las pacientes con cuidados paliativos. El PS-ECOG ≥ 3 del grupo de pacientes con cirugía fue de 2,7% que, contrastado con los ensayos clínicos aleatorizados existentes, se puede deducir que el estado general de las pacientes de nuestra serie fue peor y, por tanto, podría tener alguna influencia en la toma de decisiones terapéuticas, así como en los resultados quirúrgicos y supervivencia global.

El índice de comorbilidad de Charlson se recogió solamente para los grupos de tratamiento con intención curativa. En esta serie, el índice de comorbilidad era ≥ 3 en el 43,3% de la muestra. Este es un porcentaje mayor que el observado en otras fuentes como en el caso del trabajo de Suidan et al. en el que estudian el valor predictivo del índice de Charlson y evidencian un 29% de puntuaciones ≥ 3 . (123) Al analizar la puntuación por grupos de tratamiento, las pacientes con cirugía de citorreducción primaria tenían un índice de alta comorbilidad menos frecuente que las pacientes con cirugía de intervalo. Y de forma esperable, la proporción de pacientes con un índice ≥ 3 fue mucho más frecuente en el grupo que sólo recibió tratamiento quimioterápico.

Los niveles de CA 125 tienen cierta correlación con la carga tumoral, especialmente en tumores de tipo seroso. (157) Al observar el valor de CA 125 en los diferentes estudios que tratan sobre cáncer epitelial avanzado, los valores de tendencia central suelen estar en torno a las 1000 UI/dL (144), similares a los de esta muestra, donde las pacientes quirúrgicas tenían un valor medio de 1328,4 (RIC: 172-1460). Destacan como valores extremos los estudios de Chi et al, que mostraba una media de 610 UI/dL (150) y el estudio SCORPION con 2368,4 UI/mL.(152) Este nivel elevado, del artículo de Fagotti et al puede justificarse por los altos índices de carcinomatosis que se requerían como criterio de inclusión. Al analizar el CA 125 de las

cohortes de este estudio, puede observarse que hay una tendencia creciente entre los grupos siendo más bajo el nivel de CA 125 en el grupo de pacientes con cirugía de citorreducción primaria, seguido de las pacientes con cirugía de intervalo y, por último, queda el grupo de quimioterapia sin cirugía. Esta tendencia ordinal es correlacionable con la intención radical de cada tratamiento, y probablemente es proporcional a la carga de tumor que podría ser progresivamente mayor al ordenar los grupos de esta forma. Esta tendencia se rompe en las pacientes con tratamiento paliativo, donde el CA 125 es menor. Probablemente se deba a que la decisión de realizar tratamiento paliativo no se basó principalmente en la localización o la carga tumoral, sino en factores de las pacientes como la edad, el estado general o funcional y las comorbilidades.

En relación al tipo histológico, los trabajos publicados muestran histologías tipo II representadas mayoritariamente por los carcinomas seroso-papilares, que se encuentran en proporciones entre el 40% y el 98% en las fuentes consultadas sobre cirugía de citorreducción. (143,144,152,153,156) En este caso, el porcentaje representa el 85,5 % de la cohorte de pacientes operadas, y es similar a la cohorte retrospectiva de Chi et al. con un 87%. (150) El porcentaje de pacientes con histologías tipo II es similar entre los diferentes grupos de tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativas. En esta serie de casos, la histología del tumor no parece haber marcado diferencias en las decisiones terapéuticas tomadas.

Los tumores de pobre diferenciación o de grado 3 son mayoritarios en todas las series de cáncer epitelial de ovario avanzado, descritos entre un 41 y un 96,5 % de los casos de pacientes sometidas a cirugía de citorreducción. (143,144,152,153,156) En nuestra serie de casos, el 91,1% eran de alto grado, dentro de los cuales, un 65% correspondían a G3. Al analizar los porcentajes de G3 por subgrupos, podría interpretarse que el G3 fue más frecuente en el grupo de cirugía de citorreducción primaria, sin embargo, las proporciones para esta variable son difícilmente interpretables debido al alto número de valores perdidos.

El porcentaje de casos en estadios IV es del 21,1%, y al seleccionar solamente aquellos casos sometidos a cirugía, este porcentaje se reduce al 16,3%. En general, esta proporción es similar al de otras fuentes retrospectivas como en el caso de Du Bois et al. (149) Sin embargo, en los ensayos clínicos consecutivos EORTC y CHORUS, el estadio IV fue más frecuente, con un 22,9 y del 25% respectivamente (144,146). El porcentaje de pacientes con estadio IV también muestra una tendencia ordinal en los grupos en función de su intención terapéutica radical, siendo menor en las pacientes con cirugía de citorreducción primaria, seguida de las pacientes con cirugía de intervalo y posteriormente, por las pacientes con sólo quimioterapia. La tendencia se rompe de nuevo en las pacientes con cuidados paliativos. Es cierto que la cohorte de pacientes con cuidados paliativos tiene una proporción similar de pacientes en estadio IV que las pacientes con quimioterapia adyuvante, con menor porcentaje de estadios IVB. Como en el caso del valor del CA 125, este hecho puede deberse a la decisión de limitar esfuerzo terapéutico al no administrar tratamiento onco-específico, que se tomó por múltiples factores, en los que la edad, el estado general o las comorbilidades cobran especial importancia en este grupo.

4. Extensión y complejidad de la cirugía

La cirugía de citorreducción comprende múltiples procedimientos donde la alta complejidad y la extensión a las diferentes regiones y órganos del abdomen condicionan una gran agresividad. En esta serie de casos, se realizaron de 27,9% de peritonectomías diafragmáticas, 1,3% de resecciones hepáticas y 5,1% de esplenectomías. La cirugía de abdomen superior es habitual en cáncer de ovario, llegando a describirse en un 70% de cirugías en el ensayo clínico SCORPION. (152) En el Complejo Hospitalario de Navarra, se reclutaron todas las pacientes con estadios IIIC y IV sin objetivar la cantidad de tumor intraperitoneal. Sin embargo, el estudio SCORPION incluyó solamente aquellas pacientes que presentaban un índice peritoneal de Fagotti intermedio – alto (entre 8 y 12 sobre 14). Entendemos así, que nuestro porcentaje de pacientes con cirugía de citorreducción en abdomen superior es inferior al del estudio SCORPION porque se incluyeron todas las pacientes independientemente de su carga tumoral.

En las cohortes de nuestro estudio donde se recogen los estadios avanzados IIIC y IV, las resecciones intestinales se realizaron en un 20,6% de los casos, requiriendo resecciones múltiples en el 6,5% de ellas. Estos datos son acordes a los de otras fuentes como el estudio de Takeda et al, donde se estima que el requerimiento de resección intestinal es del 16%. ((158)

Acorde a otros autores (96,152), en el Complejo Hospitalario de Navarra, el número de procedimientos en abdomen superior y de cirugía intestinal es inferior en las pacientes sometidas previamente a quimioterapia neoadyuvante, con diferencias estadísticamente significativas para la peritonectomía pélvica, la esplenectomía y las resecciones del tubo digestivo.

Existe poca literatura que analice el impacto de cada procedimiento quirúrgico en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario, sin embargo, la linfadenectomía ha sido un objeto específico de estudio. En 2019, Harter et al. publican el ensayo clínico LION, donde se evidenció que la linfadenectomía sistemática incrementa la morbilidad operatoria sin beneficio en el pronóstico de las pacientes con cáncer avanzado de ovario con cirugía completa sin adenopatías sospechosas. (159) En nuestra serie de casos la linfadenectomía sistemática se realiza de forma estandarizada en las pacientes con cirugía de citorreducción tanto primaria como en intervalo y comprendía territorios linfáticos pélvicos y para aórticos hasta la vena renal. Es probable que tras aplicar el protocolo propuesto por Harter et al, dónde sólo se indica la linfadenectomía en aquellos casos de cáncer de ovario avanzado con sospecha de ganglios patológicos, la cirugía de citorreducción hubiese rebajado la morbilidad postoperatoria de esta serie. (98)

El Surgical Complexity Score tiene un valor pronóstico para la morbilidad postoperatoria, así como para la probabilidad de dejar enfermedad residual. En nuestras cohortes se encontró una complejidad media (SCS 2) en el 73,5% de casos de cirugía de citorreducción primaria y el 81.1% en las pacientes con cirugía de intervalo. La complejidad alta (SCS 3) se recogió el 21,4 % de las pacientes con cirugía de citorreducción primaria y en el de cirugía de intervalo del 7,5%. Al considerar que la puntuación fue mayor en las pacientes con cirugía de citorreducción primaria, se objetiva la correlación con el mayor

porcentaje de enfermedad residual y de complicaciones de la cirugía de citorreducción primaria, tal y como describen Aletti et al. (135,136) En el estudio SCORPION el índice de complejidad alto se recoge en el 89.3% de las pacientes con cirugía de citorreducción primaria vs el 14.9% en las pacientes con cirugía de intervalo. De nuevo, la mayor complejidad descrita por Fagotti et al. puede deberse a la selección de aquellas pacientes con índices peritoneales altos.(152)

5. Tasa de citorreducción y enfermedad residual

El porcentaje de citorreducción completa es el primero de los conocidos como “quality indicators” que describe la ESGO para definir las buenas prácticas en el manejo de cáncer epitelial de ovario avanzado. Se define la resección quirúrgica abdominal completa como la ausencia de lesiones macroscópicas después de una cuidadosa exploración del abdomen tras la cirugía de citorreducción. El indicador de calidad se cumple si se operan con cirugía de citorreducción primaria al 50% de pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario en estadios FIGO III y IV que acceden a la unidad, consiguiendo cirugía completa en al menos el 50% de los casos. (160)

En el Complejo Hospitalario de Navarra, entre 2011 y 2016 fueron tratadas mediante cirugía de citorreducción primaria 104 de las 216 pacientes diagnosticadas con cáncer epitelial de ovario en estadios FIGO IIIC y IV. El porcentaje podría llegar a alcanzar el 50% requerido por ESGO si se añaden los casos con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIA y IIIB, que no están recogidos en esta serie. Respecto al segundo recuento del indicador de calidad, el Complejo Hospitalario de Navarra llegó a conseguir cirugía completa en el 56,8% del total de los casos entre el periodo 2011 y 2016.

Podemos concluir que según los criterios de ESGO, el Complejo Hospitalario de Navarra cumplió con el criterio de calidad de descrito para la cirugía de citorreducción del cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados y por tanto se realizaron los procedimientos adecuados para garantizar los resultados en materia de supervivencia de la cohorte a estudio.

Las tasas de citorreducción R0 y R<1 de la cirugía de citorreducción primaria de nuestra serie fueron de 51,5% y 77, % respectivamente, y por tanto inferiores a las tasas de citorreducción R0 y R<1 de la cirugía de intervalo que resultaron de 66,7% y de 98,4 con diferencias estadísticamente significativas. En líneas generales, estos resultados son acordes a los reportados por otros centros de alta especialización, donde las cirugías de citorreducción primaria obtienen peores resultados en las tasas de citorreducción. Los estudios EORTC 55971, CHORUS y JCOG0602 obtuvieron tasas de citorreducción más bajas que las reportadas en nuestro estudio. Este dato produjo gran controversia a la hora de interpretar los resultados de supervivencia de dichos trabajos. (144,161,162) Entre todas las tasas descritas en la revisión bibliográfica de este trabajo, llaman la atención los porcentajes de citorreducción del grupo Fagotti et al, donde describen su tasa de R0 en cirugía de citorreducción primaria del 47,6 y del 77% en la cirugía de intervalo, con una tasa R<1 del 92.8% para la cirugía primaria y del 98,6% en cirugía de intervalo. (152)

En resumen, puede decirse que en el Complejo Hospitalario de Navarra las tasas de citorreducción R0 y R<1 obtenidas son cifras que reflejan el alto rendimiento de la cirugía dado que cumple con los indicadores de calidad internacionales y se encuentran en los rangos de las tasas publicadas en la bibliografía. Además, acorde al resto de fuentes consultadas, la cirugía de citorreducción primaria obtienen peores resultados en las tasas de citorreducción que la cirugía de intervalo.

6. Estancia media hospitalaria, morbilidad y mortalidad posts operatorias

Tras la cirugía de citorreducción en el Complejo Hospitalario de Navarra el tiempo medio de hospitalización fue de 13 días. Este periodo de tiempo fue muy similar entre los grupos de cirugía de citorreducción primaria y cirugía de intervalo, sin diferencias estadísticamente significativas. En la cirugía de citorreducción primaria, la estancia media hospitalaria fue similar a la de otros trabajos publicados, sin embargo, en la cirugía de intervalo parece que la estancia media hospitalaria fue más prolongada que en las otras series como podemos Sun Joo et al, Kehoe et al o Fagotti et al. (144,148,152) Aunque la estancia media hospitalaria puede ser un reflejo de la morbilidad postoperatoria, el tiempo prolongado de ingreso postoperatorio en cirugía de intervalo parece explicarse más bien por el protocolo de cuidados postquirúrgicos aplicado en el Complejo Hospitalario de Navarra más que por la morbilidad inherente cirugía de intervalo.

La cirugía del cáncer de ovario avanzado comprende una serie de procedimientos quirúrgicos que comportan una morbimortalidad considerable durante el periodo intra y postoperatorio. En nuestra serie, La tasa de complicaciones postoperatorias graves de la cohorte total fue del 9%, (11,9% en Cirugía primaria y 2,3% en cirugía de intervalo), siendo significativamente inferior a la de otros estudios, como CHORUS o SCORPION, con 20% y 29,1% del total de cirugías, respectivamente. (144,152) El porcentaje de complicaciones de nuestra serie es similar a los aportados en los estudios con bajas tasas de citorreducción óptima como el ensayo EORTC 55971 con un 7,4% de complicaciones graves en cirugía de citorreducción primaria y un 4,1% en cirugía de intervalo, o del estudio JGOG 0604 con un 15% en cirugía primaria y un 4,6% en cirugía de intervalo. (146,163) La revisión Cochrane del 2021 estudia el porcentaje de efectos adversos en los diferentes tipos de cirugía, concluyendo que los efectos adversos graves post-operatorios fueron del 6% en el grupo de quimioterapia neoadyuvante versus el 29% en el grupo de cirugía de citorreducción primaria. (80)

Por tanto, al contrastar con las otras fuentes, podemos afirmar que el porcentaje de complicaciones de la cirugía de citorreducción en el cáncer de ovario avanzado en el Complejo Hospitalario de Navarra tiende a ser bajo, a pesar de que la proporción de pacientes con tasa de citorreducción óptima ($R < 1$) es elevado. Estos resultados pueden atribuirse a la ausencia de aleatorización de este trabajo y, por tanto, a la selección de las candidatas más aptas para la cirugía, tanto para la citorreducción primaria como para la cirugía de intervalo. Además, en el Complejo Hospitalario de Navarra, igual que en otros centros, las complicaciones asociadas a la cirugía de citorreducción primaria son mucho más frecuentes que las complicaciones en la cirugía de intervalo. Este hecho es atribuible al efecto de la quimioterapia neoadyuvante sobre la enfermedad abdominal, dado que la reducción de la carga tumoral implica una disminución de la complejidad de la cirugía y por tanto una morbilidad intraoperatoria menor.

En nuestra serie, el único caso de mortalidad intraoperatoria fue registrado en el grupo de pacientes con cirugía de citorreducción primaria. Esta experiencia se repite en los diferentes artículos publicados sobre cirugía de cáncer de ovario

avanzado, donde la mortalidad se registra en la cirugía de citorreducción primaria con mayor frecuencia. (152,164) De nuevo, la administración de quimioterapia neoadyuvante puede justificar una disminución de la carga de enfermedad y, por tanto, una intervención quirúrgica menos agresiva que conlleve una disminución en la mortalidad postoperatoria.

7. Supervivencia libre de progresión

La SLP de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados publicadas en estudios de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados son heterogéneas y oscilan entre los 12,1 y 18 meses. (8,9) En el presente trabajo se consiguieron supervivencias libres de progresión prolongadas, con 22,4 meses. Es muy probable que la elevada tasa de citorreducción óptima, entendida como tumor residual no macroscópico o inferior a un centímetro, pueda explicar los resultados prolongados de supervivencia libre de progresión en el Complejo Hospitalario de Navarra en comparación con otras series históricas.(148,149) En el estudio observacional prospectivo SCOTROC se analiza el impacto de la cirugía de citorreducción primaria y de intervalo en la supervivencia libre de progresión de las pacientes con cáncer de ovario en población inglesa y australiana. Las conclusiones de los autores en relación al tumor residual son similares a las de nuestro estudio, observando que la cirugía óptima se asoció con una mediana de supervivencia libre de progresión más prolongada y se comportó como un factor pronóstico independiente en análisis multivariante para la supervivencia libre de progresión. (165)

En los diferentes ensayos clínicos aleatorizados las supervivencias libres de progresión son similares entre los grupos de cirugía de citorreducción primaria y cirugía de intervalo (144,146,153), así como en el estudio de cohortes del Sun-Joo de 2005. (148) Sin embargo, en la serie de casos del Complejo Hospitalario de Navarra se obtienen una supervivencia libre de progresión de 33,9 meses para las pacientes con cirugía de citorreducción primaria, resultando llamativamente más alta que la SLP del grupo de pacientes con cirugía de intervalo con 17,2 meses. Esta última mediana de SLP es similar a la reportada en las diferentes fuentes consultadas (144,146,153). La prolongada SLP en la cirugía de citorreducción primaria podría explicarse por el sesgo de selección de las pacientes tributarias de dicho tratamiento, dado que entre ellas se encontraban los casos con más probabilidad de citorreducción óptima, presumiblemente con menor carga tumoral inicial que las pacientes de los ensayos clínicos aleatorizados, especialmente al comparar con la SLP del estudio SCORPION donde la selección de las pacientes se requería un índice peritoneal elevado. (152) Otro factor con influencia sobre el incremento de la SLP podría ser la aplicación del bevacizumab como tratamiento adyuvante de las pacientes con cirugía de citorreducción en el cáncer epitelial de ovario en Navarra, durante el periodo estudiado.

8. Supervivencia global

Supervivencia global de la cohorte completa

En estudios epidemiológicos extensos sobre cáncer de ovario avanzado (estadios II-IV de FIGO) la mediana de supervivencia global de las pacientes con que reciben quimioterapia basada en platino es de alrededor de 36 meses con una tasa de supervivencia a los 5 años del 49%. (3,166) En la cohorte de casos completa del Complejo Hospitalario de Navarra en los estadios más avanzados de la FIGO (IIIC y IV), la supervivencia global fue acorde a este dato, con 33,8 meses, con una tasa de supervivencia menor (37,91%) justificada por el reclutamiento de pacientes en estadios más avanzados.

Supervivencia global de las pacientes no tributarias de tratamiento quirúrgico

Existen pocos datos en la literatura que reflejen la supervivencia de las pacientes no tributarias de tratamiento curativo. En este estudio de cohortes del Complejo Hospitalario de Navarra, la supervivencia global de las pacientes que sólo recibieron cuidados paliativos fue de 3,7 meses, mientras que las pacientes que recibieron quimioterapia sin ser tributarias de cirugía de intervalo prácticamente triplicaron esta cifra, con 9,9 meses de supervivencia global. La diferencia entre la supervivencia de estos dos grupos puede deberse a que pertenecen a grupos pronósticos diferentes desde el diagnóstico, y en los resultados de las características basales se puede observar cómo pacientes que fueron destinadas a cuidados paliativos eran de mayor edad y partían de un peor estado general. La mejora de la supervivencia del grupo de sólo quimioterápicos es atribuible al efecto de los fármacos, a pesar de que en este grupo estarán las pacientes con resistencia a platino que contraindicó la opción de cirugía de intervalo. (89,101)

Supervivencia global de las pacientes con tratamiento quirúrgico

La supervivencia global de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados publicadas en estudios de cohortes y ensayos clínicos aleatorizados son heterogéneas y oscilan entre los 22,9 y 50 meses para las pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico. (148,153,156,167–169) En el presente trabajo se consiguieron supervivencias prolongadas con 40,1 meses en la cohorte completa de pacientes quirúrgicas. Probablemente la tasa de citorreducción óptima ($R < 1$) elevada pueda explicar los resultados favorables para esta variable.

La cirugía de citorreducción primaria obtuvo mejores resultados que la cirugía de intervalo con una supervivencia global de 52,5 meses. Este dato es similar a la de series con tasas de citorreducción $R < 1$ elevadas, como la de Chi et al. con 50 meses de

SG y tasa de citorreducción $R < 1$ en cirugía primaria del 71%. (150) Al comparar nuestros datos con los del estudio SCORPION (152,153), donde obtienen una SG fue de 41 meses para citorreducción primaria, observamos tiempo de SG más prolongado. La diferencia entre ambos grupos de cirugía de citorreducción primaria podría explicarse por la selección y aleatorización de las pacientes con elevada carga tumoral del estudio SCORPION. En nuestro estudio preoperatorio no consta dicha determinación, por tanto, asumimos que el grupo de pacientes con citorreducción primaria comprendía todo el rango de cargas tumorales (altas como medias y bajas) y, por lo tanto, se incluía una fracción de pacientes con mejor pronóstico que en el estudio SCORPION. Este hecho, es acorde al hallazgo evidenciado en el ensayo EORTC 55971 y en su estudio combinado con el ensayo CHORUS, donde el análisis por subgrupos determina que la Cirugía de citorreducción primaria tiene mayor supervivencia que la cirugía de intervalo en las pacientes con tamaño de tumor abdominal igual o inferior a 5 cm. (146,156) Por el contrario, el grupo de pacientes de cirugía de intervalo de nuestra serie obtuvo peores resultados en SG con 30,3 meses vs la SG de 43 meses del grupo SCORPION. Sin embargo, la supervivencia global del grupo de cirugía de intervalo del estudio EORTC 55971 fue similar a nuestra serie, con 31 meses.(146) Cabe destacar que los grupos de cirugía de intervalo de los diferentes ensayos clínicos son difícilmente comparables con las pacientes con cirugía de intervalo del Complejo Hospitalario de Navarra, dado que en nuestro estudio las pacientes seleccionadas para cirugía de citorreducción primaria son aquellas con criterios de irsecabilidad para la cirugía de citorreducción primaria y por tanto con peor pronóstico inicial.

En resumen, se puede considerar que los tres ensayos clínicos realizados hasta el momento (153,168), han demostrado la no inferioridad de la cirugía de intervalo versus la cirugía de citorreducción primaria para el resultado supervivencia global, sin embargo, las supervivencias más prolongadas para los estadios avanzados del cáncer de ovario se han reportado en pacientes con cirugía de citorreducción primaria dentro de estudios sin aleatorización como es el caso del estudio de Denis Chi en 2012 (3) o el de nuestra serie de casos en el Complejo Hospitalario de Navarra. Los resultados superiores de los estudios no aleatorizados en términos de supervivencia global, pueden interpretarse como el efecto de la individualización del tratamiento para cada caso. Dentro del tratamiento a medida de cada caso, la determinación de la carga tumoral puede tomar un papel indispensable para el manejo de la enfermedad y la mejora de los resultados postoperatorios.

Supervivencia Global en función del tratamiento quirúrgico y del residuo tumoral

Múltiples trabajos han demostrado que el tumor residual es un factor pronóstico independiente para la supervivencia global. (90,134,170,171)

En el trabajo de Bristow et al publicado en 2002 se objetiva que el residuo tumoral tras la cirugía que mide más de 2 centímetros no tiene impacto sobre la supervivencia global de la enfermedad. (134) Chiva et al en su revisión sistemática de 2016 objetivan que la cantidad de tumor residual tiene una relación inversamente proporcional a la supervivencia global en el cáncer epitelial de ovario.(90)

En este estudio de cohortes se ha objetivado como las pacientes sin residuo tumoral macroscópico (R0) tienen mejor pronóstico que las pacientes con residuo tumoral menor de un centímetro (R1), con una mediana de supervivencia global de 62,2 versus 45,1 meses, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Al comparar los grupos de cirugía de citorreducción primaria y de intervalo con R0, la mediana de supervivencia global de las pacientes con cirugía de citorreducción primaria es la más prolongada, con 90,5 meses comparada con las pacientes con cirugía de intervalo con 36,3 meses. Aunque esta diferencia es justificable por la selección de pacientes al diagnóstico y su pertinente categorización en grupos de pronóstico distinto, es remarcable que las medianas de supervivencia difieran tanto, cuando estamos comparando los dos grupos de mejor pronóstico: pacientes operables y con enfermedad resecable desde el inicio, que conforman la cohorte de cirugía de citorreducción primaria, versus aquellas pacientes con buena respuesta a quimioterapia neoadyuvante, que conforman la cohorte de cirugía de intervalo. El mismo fenómeno se repite para las pacientes con R1, con una supervivencia global para la cohorte de cirugía de citorreducción primaria de 62,5 meses para la cirugía de citorreducción primaria y 30,9 meses para la cirugía de intervalo. La diferencia entre la supervivencia de las pacientes con R0 y las pacientes con R1c es notoria, sin embargo, no existe gran diferencia entre la supervivencia de las pacientes con residuo R0 y R1 en la cirugía de intervalo. Así mismo, destacan los malos resultados en supervivencia de las pacientes con cirugía subóptima representados, casi por completo, por pacientes de la cohorte de citorreducción primaria. Los casos de cirugía de intervalo con tumor residual superior a 1 centímetro (R2) son infrecuentes, y por lo tanto no podemos establecer la comparación entre grupos con cirugía subóptima en citorreducción primaria y citorreducción de intervalo.

En resumen, podemos decir que la supervivencia global más prolongada se obtiene en los casos con cirugía de citorreducción R0. Entre las pacientes con cirugía de citorreducción óptima, tanto en el caso de pacientes con R0 como las pacientes con R1, se observan supervivencias más prolongadas que las descritas en los ensayos clínicos aleatorizados realizados hasta la fecha actual. (148,153,156,167–169) Sin embargo, en el grupo de cirugía de intervalo las supervivencias globales son más cortas que en las cirugías de citorreducción primaria a pesar de obtener el mismo resultado en términos de tumor residual. Los grupos R0 y R1 de la cohorte de cirugía de intervalo tienen supervivencias globales similares a las de los ensayos clínicos aleatorizados en cáncer de ovario avanzado. (146) Además, la comparación de las medianas de supervivencia global entre pacientes con cirugía de intervalo con citorreducción R0 y R1 son similares. El grupo de peor pronóstico corresponde a las pacientes con cirugía de citorreducción subóptima, representado prácticamente en su totalidad por pacientes con cirugía de citorreducción primaria.

Por tanto, podemos concluir que los resultados en la supervivencia global de las pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado son favorables para la citorreducción primaria y avalan la indicación de esta vía terapéutica. Los resultados de este estudio muestran que el grupo de peor pronóstico se compone de aquellas pacientes con cirugía de citorreducción primaria subóptima o R2 y, por tanto, se pone de manifiesto la importancia de la estrategia de selección de pacientes que van a ser sometidas a cirugía de citorreducción primaria. La cirugía primaria subóptima empeora el pronóstico de la enfermedad irresecable que podía haberse beneficiado de la quimioterapia neoadyuvante, de modo que es necesario el desarrollo de

estrategias para incrementar el valor predictivo positivo para la irresecabilidad prequirúrgica. En este campo, los índices de carga tumoral como el Índice Peritoneal de Fagotti o el Índice de Carcinomatosis Peritoneal de Sugarbaker podrían aportar un incremento del valor predictivo para la irresecabilidad y por tanto ser un criterio más, de cara a la selección de pacientes para cirugía de citorreducción primaria o quimioterapia neoadyuvante, mejorando los resultados en términos de complicaciones intra y postoperatorias e incluso la calidad de vida en el primer año de tratamiento primario.(127,130,131,172–174)

9. Análisis de factores pronósticos para la supervivencia global

Edad

En nuestro estudio observamos que la edad no parece tener un valor pronóstico en la supervivencia global tanto en el modelo univariante como en el multivariante dado que no hubo incremento de la RR estadísticamente significativo. Sin embargo, en series tan extensas como la de Dubois et al, la razón de riesgo mostró un discreto incremento del riesgo de muerte para la edad tratada como variable continua. (149) Es probable que la edad se comporte como un factor de riesgo para la mortalidad de las pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado con un impacto previsiblemente leve en su supervivencia y, por tanto, que se requieran tamaños muestrales muy superiores al de esta serie para demostrar la significación estadística.

Estado funcional de la paciente

El estado funcional estimado mediante la escala PS-ECOG se comportó como un factor de mal pronóstico para la categoría PS ECOG de 3. Sin embargo, la categoría PS-ECOG ≥ 4 no obtuvo dicho valor pronóstico, probablemente por el número reducido de pacientes dentro de esta categoría. Es complicado contrastar estos resultados con otros estudios que hablen de estado funcional y supervivencia puesto que no es habitual que se recluten pacientes con PS-ECOG superior a 2. Por otro lado, este resultado es acorde a las conclusiones de estudios que hablan sobre estado funcional o fragilidad y complicaciones postoperatorias, dónde parece que existe una relación de proporcionalidad entre dichas variables. (175)

Grado de comorbilidad

El índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad (ICAE) es una herramienta para medir la morbilidad y estimar el pronóstico individual para las pacientes. En nuestra serie de casos, el índice de comorbilidad no se comportó como un factor pronóstico de supervivencia global. Nuestros resultados contrastan con las conclusiones del artículo de Kahl et al. donde otorgan un papel predictivo al ICAE en la cirugía de citorreducción del cáncer de ovario. (176)

Marcadores de carga tumoral: Presencia y tamaño del tumor pélvico y CA 125

En algunas publicaciones, la carga tumoral elevada tiene un efecto negativo en la supervivencia global, sin embargo, puede ser un factor de confusión por reflejar una alta agresividad biológica del tumor o una evolución más prolongada de la enfermedad. (171,177,178)

Ni la presencia de tumor ni el tamaño del tumor pélvico demostraron comportarse como factores pronósticos en el análisis univariante. A pesar de la importancia pronóstica del diámetro máximo del tumor en cavidad abdominal, que se demuestra en los ensayos EORTC 59771 y CHORUS (144,146,156), la falta de relevancia estadística del estudio univariante de la presencia de tumor y de su tamaño en la pelvis, así como la falta de relevancia clínica por la ausencia de datos sobre el diámetro máximo del tumor a nivel abdominal extra-pélvico, condujeron a excluir este factor del análisis multivariante en el presente estudio.

El CA 125 es un marcador tumoral cuyos niveles muestran cierta proporcionalidad con la carga tumoral en muchos casos. (179) Los niveles de CA 125 fueron mayores en el grupo de cirugía de intervalo al diagnóstico, mostrando diferencias estadísticamente significativas en el test de comparación de medias entre cirugía de citorreducción primaria y de intervalo. Sin embargo, no mostró una variación en la razón de riesgo en el análisis univariante ni multivariante para la supervivencia global de las pacientes a estudio. Existen otros métodos de estimación de la carga de tumor preoperatoria que han objetivado un valor pronóstico para las pacientes con cáncer epitelial de ovario en diversos estudios, como son los índices peritoneales estimados mediante técnicas de imagen o de forma quirúrgica. (127,130,131,172–174) Es probable que el valor del CA 125 no pueda comportarse con dicha proporcionalidad a la carga tumoral y por este motivo no tenga la influencia esperada como factor pronóstico de supervivencia global de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados de esta serie.

Idealmente, la carga tumoral debe recogerse con índices numéricos diseñados para cuantificar la cantidad de tumor dentro de la cavidad abdominal como el índice de Carcinomatosis Peritoneal de Sugarbaker y el Índice Peritoneal de Fagotti (130,180). La recogida de estas medidas de carga tumoral se ha tenido en cuenta en la historia clínica de las pacientes con cáncer ginecológico del Complejo Hospitalario de Pamplona tras la realización del presente trabajo. Aunque no puede usarse para este estudio, quedará recogida para las siguientes investigaciones, así como para la individualización en la toma de decisiones en cada paciente.

Histología y grado tumoral

En el modelo de regresión de Cox de este estudio, el tipo histológico y el grado tumoral no se comportan como factores pronósticos para la supervivencia global. Sin embargo, en otros trabajos como el de Du Bois et al o Hu et al, el tipo histológico y el grado tumoral se comportaron como factores pronósticos de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global. (36,125) El número de individuos de esta cohorte y los valores perdidos de la variable grado tumoral pueden estar detrás de la ausencia de significación de la histología y del grado tumoral como factores pronósticos.

Estadio

El estudio de regresión de Cox, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, no demostraron impacto del estadio FIGO IV en la supervivencia global, en contra de lo que demuestran diferentes series prolongadas, como el metaanálisis de Bristow et al en 2006 o el estudio de Du Bois de 2009. (36,88) Los resultados de nuestra serie van en línea con el estudio multivariante realizado por Angeles et al. no hubo diferencias de supervivencia entre los pacientes con un estadio FIGO IIIC, IVA o IVB, donde sugiere que también se debe realizar un esfuerzo quirúrgico máximo en estos pacientes con estadios IV, con el objetivo de citorreducción completa. (171)

Cirugía intestinal y Surgical Complexity Score

La resección intestinal en el estudio univariante de regresión Cox y el Surgical Complexity Score (SCS) como método de medición de la extensión de la cirugía en los estudios uni y multivariante de regresión de Cox no demostraron un valor pronóstico en la supervivencia global. Si bien, es cierto que el SCS fue diseñado para predecir la morbilidad postoperatoria y la probabilidad de dejar enfermedad residual (135,136) , en nuestra serie de casos no hay evidencia de que la realización de resecciones intestinales o la mayor complejidad de la cirugía de citorreducción afecten al pronóstico de las pacientes en la supervivencia global. Este hecho va en la línea con lo que publican otros grupos de series retrospectivas, que demuestran que la alta complejidad quirúrgica no supone un detrimento en la supervivencia global o libre de progresión por sí misma. (171,177)

Tipo de cirugía

En estas cohortes, las pacientes con supervivencia global más prolongada son aquellas sometidas a la cirugía de citorreducción primaria. Al realizar el análisis univariante, el tipo de cirugía demostró comportarse como un factor de riesgo para la supervivencia global. Este resultado fue respaldado por el estudio multivariante donde se observó que la cirugía de citorreducción primaria tenía un impacto positivo en la supervivencia global respecto a la cirugía de intervalo. La interpretación de estos resultados se ve limitada por el sesgo de selección de las pacientes de este estudio y, por tanto, es controvertido afirmar que el tipo de cirugía se comporte como un factor pronóstico independiente de la supervivencia global, aunque se objetive que el grupo de pacientes con cirugía de intervalo tengan mayor riesgo de muerte en la razón de riesgo y que su supervivencia global es inferior a la de las pacientes con citorreducción primaria.

Tumor residual

El tumor residual demostró comportarse como un factor independiente en la supervivencia global en el análisis univariante. Tras el estudio multivariante, se observó que el grupo R>1 obtuvo claramente un peor pronóstico que el grupo R0. El grupo de pacientes con residuo tumoral R0-1cm obtuvo un pronóstico intermedio, rozando la significación estadística al contrastar la supervivencia con el grupo R0. Probablemente, se hubiese objetivado dicha significación con un incremento del tamaño muestral. Estos resultados que ordenan el pronóstico en función del residuo tumoral, es acorde al de múltiples estudios donde el tumor residual es el factor independiente más importante para la supervivencia global, por encima de la carga de tumor o la extensión y la radicalidad de la cirugía (82–84,86,144,158,162,175,176).

10. Limitaciones del estudio

Debido a la ausencia de algunos datos en la historia clínica, existen variables que no han podido recogerse a pesar del potencial interés pronóstico para las pacientes como son: el estado nutricional, el nivel de albúmina previo a la cirugía, variables relacionadas con el tratamiento quimioterápico, como en número de ciclos administrados o el tiempo entre la intervención y administración de quimioterapia, algunos datos de la cirugía como el tiempo operatorio o la recogida de índices de carga tumoral como el de Fagotti o el de Sugarbaker.

La entrevista directa con las pacientes para cumplimentar cuestionarios sobre la calidad de vida de las supervivientes no fue posible en este trabajo, de modo que ha quedado pendiente para futuros trabajos de investigación.

Por último, la limitación más importante de este estudio radica en la dificultad para comparar pacientes con cirugía de citorreducción primaria y las pacientes con cirugía de intervalo dado que las dos cohortes cuentan con pronósticos diferentes desde el inicio del tratamiento: las pacientes con cirugía de citorreducción primaria eran pacientes operables, con enfermedad presuntamente resecable; mientras que las pacientes con indicación de quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo tuvieron algún factor limitante inicial en la operabilidad o en la resecabilidad de la enfermedad. Además, las pacientes sometidas a cirugía de citorreducción primaria tenían una quimiosensibilidad desconocida y se compararon con pacientes de cirugía de intervalo, que contaban con una quimiosensibilidad probada. Por tanto, tenemos un sesgo de selección para cada cohorte, que condiciona los resultados del análisis comparativo entre la cohorte de cirugía de citorreducción primaria y la de intervalo.

CONCLUSIONES

Respecto a la cirugía del cáncer epitelial de ovario en estadios FIGO IIIC y IV:

1. La supervivencia global es más prolongada en el grupo de pacientes con cirugía de citorreducción primaria que en el grupo de pacientes con cirugía de intervalo.
2. El procedimiento quirúrgico es más extenso y más complejo en la cirugía de citorreducción primaria que en la cirugía de intervalo.
3. La morbilidad postoperatoria es mayor en el grupo de pacientes con cirugía de citorreducción primaria que en el grupo de pacientes con cirugía de intervalo.
4. La tasa de citorreducción óptima conseguida en las pacientes con cirugía de citorreducción primaria es menor que en el grupo de pacientes con cirugía de intervalo.
5. El residuo tumoral es el factor pronóstico independiente más importante para la supervivencia global.
6. El grupo de pacientes con cirugía de citorreducción primaria subóptima obtiene menor supervivencia global que las pacientes sometidas a cirugía de intervalo.
7. El cáncer de ovario avanzado es una enfermedad compleja de baja incidencia que requiere un manejo multidisciplinar que incluya equipos quirúrgicos expertos y, por tanto, es imprescindible su centralización para la concentración de casos en hospitales de referencia.
8. Es necesario el uso de criterios clínicos, radiológicos y laparoscópicos de resecabilidad para seleccionar a las pacientes susceptibles de citorreducción completa en la cirugía de citorreducción primaria y minimizar el número de pacientes con cirugía primaria subóptima.

ANEXOS

ANEXO 1. TIPOS HISTOLÓGICOS DE NEOPLASIAS DE OVARIO. CLASIFICACIÓN OMS(181)

Previous	New (2014)
Serous tumors	
Benign	
Cystadenoma	Cystadenoma
Papillary cystadenoma	Adenofibroma
Surface papilloma	Surface papilloma
Adenofibroma and cystadenofibroma	
Borderline (SBOT)	
Papillary cystic BOT	Serous BOT/atypical proliferating tumor
Papillary surface BOT	SBOT, micropapillary type/non-invasive, serous low-grade carcinoma
Adenofibromatous and cystadenofibromatous BOT	
Malignant	
Adenocarcinoma	Serous low-grade carcinoma
Papillary surface carcinoma	Serous high-grade carcinoma
Adenocarcinofibroma	
Mucinous tumors	
Benign	
Cystadenoma	Cystadenoma
Adenofibroma and cystadenofibroma	
Mucinous cystic tumor with mural nodules	
Mucinous cystic tumor with pseudomyxoma peritonei	
Borderline (MBOT)	
Intestinal type	Mucinous BOT/atypical proliferating mucinous tumor
Endocervical type	
Malignant	
Adenocarcinoma	Mucinous carcinoma
Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma)	
Endometrioid tumors	
Benign	
Cystadenoma	Endometriosis cyst
Adenofibroma and cystadenofibroma	Endometrioid cystadenoma
	Endometrioid cystadenofibroma
Borderline (EBOT)	
Cystic tumor	Endometrioid BOT/atypical proliferating endometrioid tumor
Adenofibroma and cystadenofibroma	
Malignant	
Adenocarcinoma NOS	Endometrioid carcinoma
Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma)	
Malignant Müllerian mixed tumor (carcinosarcoma)	
Adenosarcoma	
Endometrioid stromal sarcoma (low grade)	
Undifferentiated ovarian sarcoma	
Clear cell tumors	
Benign	
Cystadenoma	Cystadenoma
Adenofibroma and cystadenofibroma	Adenofibroma
Borderline (CBOT)	
Cystic tumor	CCBOT/atypical proliferating clear cell tumor
Adenofibroma and cystadenofibroma	

ANEXO 2. TIPOS HISTOLÓGICOS DE NEOPLASIAS DE OVARIO. CLASIFICACIÓN OMS (CONTINUACIÓN)

Previous	New (2014)
Malignant	
Adenocarcinoma	Clear cell carcinoma
Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma)	
Transitional cell tumors	Brenner tumors
Benign	
Brenner tumor	Brenner tumor
Metaplastic type	
Borderline	
Borderline Brenner tumor	Borderline Brenner-tumor/atypical proliferating Brenner tumor
Proliferating type	
Malignant	
Transitional cell carcinoma	
Malignant Brenner Tumor	Malignant Brenner tumor
	Seromucinous tumors
	Benign
	Seromucinous cystadenoma
	Seromucinous adenofibroma
	Borderline tumor
	Seromucinous borderline tumor/atypical proliferating seromucinous tumor
	Seromucinous carcinoma
Squamous epithelial tumors	
Mixed epithelial tumors	
Undifferentiated and unclassifiable tumors	Undifferentiated carcinoma

ANEXO 3. EQUIVALENCIAS FIGO Y TNM

Estadio FIGO	Definición FIGO	Equivalente TNM
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 hay tumor en la superficie ovárica o de la trompa de Falopio; no hay células malignas en ascitis o lavados peritoneales	T1a-N0-M0
IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o trompas de Falopio; no hay tumor en la superficie ovárica o de la trompa de Falopio; no hay células malignas en los ascitis o lavados peritoneales	T1b-N0-M0
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, con cualquiera de los siguientes:	T1b-N0-M0
IC1	Derrame quirúrgico	T1c1-N0-M0
IC2	Cápsula rota antes de la cirugía o tumor en superficie de la trompa	T1c2-N0-M0
IC3	Células malignas en la ascitis o lavados peritoneales	T1c3-N0-M0
II	El tumor involucra uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con extensión pélvica (debajo del ala pélvica) o cáncer peritoneal primario	T2-N0-M0
IIA	Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio y/o ovarios	T2a-N0-M0
IIB	Extensión a otros tejidos de la pelvis intraperitoneales	T2b-N0-M0
III	El tumor consiste en uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, o cáncer peritoneal primario, con diseminación citológica o histológicamente confirmada al peritoneo fuera de la pelvis y/o metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales	
IIIA1	Positivo sólo en ganglios linfáticos retroperitoneales (citológica o histológicamente probado)	
IIIA1(i)	Metástasis ganglionar de hasta 10 mm en la mayor dimensión	T1/T2-N1-M0
IIIA1(ii)	Metastasis ganglionar de más de 10 mm en la mayor dimensión	
IIIA2	Peritoneal microscópico extra pélvico (por encima del borde pélvico) implicación con o sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos	T3a2-N0/N1-M0
IIIB	Metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis hasta 2 cm en mayor dimensión, con o sin metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales	T3b-N0/N1-M0
IIIC	Metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis de más de 2 cm en la mayor dimensión, con o sin metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales (incluye extensión del tumor a cápsula del hígado y bazo sin afectación del parénquima de ninguno de los dos órganos)	T3c-N0/N1-M0
IV	Metástasis distante sin exclusión de metástasis peritoneales	Cualquier T, cualquier N, M1
IVA	Derrame pleural con citología positiva	
IVB	Metástasis en parénquima hepático y metástasis a órganos extraabdominales (incluyendo ganglios linfáticos inguinales o ganglios linfáticos fuera de la cavidad abdominal)	

ANEXO 4. PERFORMANCE STATUS EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ESCALA ECOG)

PUNTAJACIÓN	DESCRIPCIÓN
0	Completamente activo, capaz realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción
1	Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos, ej., trabajo en la casa liviano, trabajo de oficina
2	Capaz de caminar y de autocuidado pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más de 50% de las horas que está despierto
3	Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más de 50% de las horas que está despierto
4	Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla
5	Muerte

ANEXO 5. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel.gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un ulcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl, objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	

Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =

Comentarios:

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice > 5: (85%). En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad, tal como se explica en el artículo original (Charlson M, J Chron Dis 1987; 40: 373-83). Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc

ANEXO 6: CLASIFICACIÓN DE COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS CLAVIEN DINDO

Grado	Descripción
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y radiológicas. Los regímenes terapéuticos aceptables son los medicamentos como los antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos y electrolitos y la fisioterapia. Este grado también incluye las infecciones de la herida abierta en la cabecera del paciente
II	Requiere tratamiento farmacológico con medicamentos distintos de los autorizados para las complicaciones de grado I. También se incluyen las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total
III	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
IIIa	Intervención que no se da bajo anestesia general
IIIb	Intervención bajo anestesia general
IV	Complicación potencialmente mortal (incluidas las complicaciones del sistema nervioso central: hemorragia cerebral, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, pero con exclusión de los ataques isquémicos transitorios) que requiere de la gestión de la Unidad de Cuidados Intermedios/Intensivos
IVa	Disfunción de un solo órgano (incluyendo la diálisis)
Ivb	Disfunción multiorgánica
V	Muerte de un paciente
Sufijo «d»	Si el paciente padece una complicación en el momento del alta se añade el sufijo «d» (de discapacidad) al respectivo grado de complicación. Esta etiqueta indica la necesidad de seguimiento para evaluar la complicación al completo

ANEXO 7: INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña OLGA DÍAZ DE RADA PARDO, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra

CERTIFICA

Que este Comité, de conformidad con la Orden Ley 14/2007, de 4 de julio, de Investigación Biomédica, por la que se regulan los proyectos de investigación, y con el resto de la normativa aplicable, ha evaluado en sesión plenaria del día 24 de enero de 2018, la propuesta para la realización del estudio:

Pyto2017/53	Código: MICCADO
Medición del impacto de la cirugía de citorreducción en cáncer avanzado de ovario. Resultados quirúrgicos y calidad de vida. Proyecto MICCADO	
Protocolo v.2 HIP y CI v.1 de 17feb2017	
Investigador: Juan Carlos Muruzábal Torquemada	Centro: Complejo Hospitalario de Navarra

Procede emitir **INFORME FAVORABLE** para la realización de dicho proyecto, dado que el Comité ha considerado que se ajusta a las normas éticas esenciales y a los criterios deontológicos necesarios para el desarrollo del mismo.

El CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

Que a la fecha de aprobación de dicho ensayo, la composición del CEIC era la siguiente:

Presidente:	Jesús M ^a Arteaga Coloma	Nefrología
Vicepresidente:	Gonzalo Morales Blanquez	Neurofisiología
Secretaria:	Olga Díaz de Rada Pardo	Med. Prevent. y Salud Pública
Vocales:	Belén Sádaba Díaz de Rada	Farmacología Clínica
	Daniel Aliseda Pérez de Madrid	Oftalmología
	José Juan Rifón Roca	Hematología
	Victoria Gonzalez Toda	Asoc. Cons. Sta. M ^a la Real
	Ana Román Puerta	Derecho
	Isabel Gil Aldea	Farmacología Clínica
	Antonio Viúdez Berral	Oncología Médica
	Raquel Astiz Lizarraga	Farmacia
	Eduardo Castañón Álvarez	Oncología Médica

Y para que así conste, expido el presente certificado en Pamplona, a 25 de enero de 2018

Fdo.:



Nafarroako Gobernua
Gobierno de Navarra
Batzorde Etikako Batzordea
Comité Ético de Investigación Clínica

29 ENE 2018

Intera zik.: 44

Salida N.º:

Little Clinical Relevance of Ca125, Cea and Ca125/Cea Ratio for the Differential Diagnosis of Ovarian and Non- Ovarian Carcinomatosis

Carmen Manuela Tauste Rubio

Gynecology and Obstetrics in the Navarre Health System – Osasunbidea, university of Barcelona, Spain.

Corresponding author: Carmen Manuela Tauste Rubio, Gynecology and Obstetrics in the Navarre Health System – Osasunbidea, university of Barcelona, Spain

Received date: May 12, 2021; **Accepted date:** May 28, 2021; **Published date:** June 17, 2021

Citation: Carmen Manuela Tauste Rubio (2021) Little Clinical Relevance of Ca125, Cea and Ca125/Cea Ratio for the Differential Diagnosis of Ovarian and Non- Ovarian Carcinomatosis. *J. Women Health Care and Issue.* 4(6); **DOI:** 10.31579/2642-9756/064

Copyright: © 2021 Carmen Manuela Tauste Rubio, This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract:

Background: In women, peritoneal cancer is commonly associated to epithelial ovarian cancer. Ovarian peritoneal carcinomatosis patient survival appears to be better in comparison to other peritoneal Malignancies, e.g., colorectal neoplasms or mesotheliomas. Here, we aim to analyze the value of CA125, CEA, CA125/CEA ratio (CCR) tumor markers as preoperative tools for the diagnosis ovarian cancer.

Material and methods: From 2005-2008, we recruit prospectively patients admitted to the Navarre Hospital Complex Gynecological service with peritoneal carcinomatosis and suspicion of ovarian cancer origins. The final diagnosis of ovarian cancer carcinomatosis or other malignancies was obtained through Biopsy or cytology. CA 125, CEA and CCR were determined from preoperative venous blood Samples. We compared the tumor markers values between groups of ovarian cancer carcinomatosis and non-ovarian cancer carcinomatosis and calculate the receiver operating curves (ROC) for CA 125, CEA and CCR.

Results: From 250 patients with suspicion of having ovarian peritoneal carcinomatosis, only 86.4% of the Cases were finally diagnosis of ovarian cancer. Sensitivities of CA125 > 35 mg/dL, CEA < 5 ngr/mL, and CCR > 25 were 95.5%, 91.9%, and 93.6% with specificities of 4.6%, 40.9% and 40.0%, respectively. ROC displayed poor performance for CA125 and CEA for detecting ovarian peritoneal carcinomatosis patients (area under the curve (AUC): 0.69 and 0.63, respectively) while ROC analysis of CCR showed better results (AUC: 0.74).

Conclusions: CCR is somehow useful to differentiate between ovarian and non-ovarian peritoneal carcinomatosis patients in comparison with CA125 and CEA alone, although without sufficient specificity for improving the differential diagnosis.

Keywords: ca125; cea; carcinomatosis; ovarian mass; ovarian tumor; ovarian cancer

Introduction

Epithelial ovarian cancer (EOC) represents 95% of all ovarian malignancies with the majority of patients in advanced-stage of the disease at presentation.[1] EOC encompasses the epithelial malignancies of ovaries, fallopian tubes and peritoneal primary site, due to their common pathogenic mechanisms. [2, 3] Peritoneal carcinomatosis (PC) is a late-stage manifestation of ovarian cancer, as well as of other malignancies such as colorectal or gastric cancers with different prognosis and treatment. [4, 5] To date, a confirmatory biopsy is mandatory for a definitive diagnosis of ovarian carcinomatosis.

Serum biomarkers may be useful to predict EOC diagnosis. Cancer antigen 125 (CA125) and the carcinoembryonic antigen (CEA) are routinely used in patients suspected of having ovarian cancer.[6] Although much research has been devoted to investigate these biomarkers, the reports usually refer to ovarian cancer in general with no differentiation between stages.

Serum CA125 glycoprotein level is the most widely studied biochemical screening method for ovarian cancer. The standard threshold is 35 mg/dL.

Ovarian cancer raises CA125 50% in stages I and II and up to 90% in stages III and IV [7]. Frequently, its concentration may rise in certain gynecological conditions, e.g., endometriosis, leiomyomas and pelvic inflammatory disease, as well as in other non-gynecological disorders, such as hepatic cirrhosis and heart failure. Furthermore, CA125 values may be elevated in 1% of the normal population [8]. In 2000, Meyer et al. showed that 82% of subjects with ovarian cancer and 28% of patients with non-gynecological cancers (including pancreatic, breast, and colon cancers) have increased CA125 levels. [8]

The CEA is normally produced in fetal tissue; however, it may also be synthesized in certain type of carcinomas. Serum concentrations exceeding 5 ng/ml are often found in patients with colorectal, gastric, breast or lung cancer, as well as in certain types of gynecological tumors. Furthermore, elevated CEA concentrations may associate with infection, pancreatitis, hepatic cirrhosis and some benign tumors. In colorectal cancer, CEA values above 20 ng/ml have clinical relevance because of the relationship with metastasis [8]. Serum CEA is elevated in approximately 35% of all ovarian cancer patients and occurs more often in mucinous tumors (88%) than in serous ones (19%) [9].

Tests with CA125/CEA ratio (CCR) have been carried out aiming to differentiate ovarian cancers from non-ovarian cancers in pelvic masses. [9] However, no special consideration was given to tumor stage or load. In 1990, Buamah et al published a study with 155 patients who had elevated CA125 concentrations from which 47 patients had been diagnosed ovarian cancer, 38 colorectal cancer, 24 cervical cancer, 17 gastric cancer, and 9 pancreatic cancer. [10] The authors report that a CA125/CEA ratio above 25 may be used as a tool to differentiate ovarian cancer from the other diagnoses. Yedema et al in 1992 studied the CCR in 47 cases of advanced EOC and 24 cases of colorectal cancer. A CA125/CEA ratio over 25 showed 91% sensitivity and 100% specificity for detecting CCR ovarian cancer. [11] In 2011, Sorensen et al. published a trial with 640 patients (ovarian laboratory investigation). In this population, malignant diagnosis was confirmed in 355 subjects: 248 ovarian tumors and 107 non-ovarian tumors. The outcomes improved with CCR in comparison with CA125 or CEA alone, achieving a specificity of 86% when the cut-off value was increased from 25 to 100. [12] It is remarkably that EORTC-55971 trial in 2011, led by Ignace Vergote, used CCR higher than 25 as one of the criteria for patient recruitment.

In the present study, we aim to analyze the value of our routine tumor markers CA125 and CEA and the CCR as preoperative tools to differentiate between ovarian and non-ovarian primary cancer in patients with carcinomatosis.

Material and Methods:

Between January 2005 and December 2016, we recruited 250 patients who were admitted to the Navarre Hospital Complex (Spain) Department of Gynecologic Oncology with suspicion of ovarian carcinomatosis. We prospectively identified and registered all of these women in a database designed specially to assess the diagnostic process. Recruitment criteria were radiological suspicion of peritoneal surface malignancy through computed tomography scans [13] or surgical procedure and final pathological diagnosis. As the recruitment was prospective, the EOC

patients without carcinomatosis were not included. In all suspicious patient we requested the serum tumor markers prior the main treatment per protocol.[6] After pathologic or cytologic study, the diagnostic of non- malignant disease of peritoneum was the single exclusion criteria.

Tumor marker blood tests were performed during the diagnostic procedure. Age, Main Symptom and Performance status (PS) data as the ECOG-PS scale were collected at the beginning of the diagnosis. [14]

We generated descriptive statistics for all the measurements: means, ranges, and standard deviations for continuous variables, and frequencies and proportions for categorical data. Continuous variables were compared using Student's t-test and categorical variables using the Chi-squared. Patient survival was calculated applying the Kaplan Meier method using the date of the diagnosis until a known date of follow-up evaluation or date of death. Receiver operating characteristics (ROC) analysis was used to estimate specificity and sensitivity. The resulting area under the curve (AUC) indicates the average sensitivity of a marker over the entire ROC curve for ovarian PC versus non-ovarian PC. ROC analysis was plotted to examine optimal cut-off values that maximized the sum of sensitivity and 1-specificity. A p value < 0.05 was considered a statistically significant difference. Statistical analysis was performed with the SPSS statistical software package, version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

From the 250 patients admitted to the hospital suspected of having carcinomatosis, the final diagnostic technique was biopsy in 93.6% and cytology in 6.4% of the cases. We diagnosed 216 (86.4%) epithelial ovarian, tube or peritoneal cancers, 33 (13.2%) non-ovarian carcinomatosis and one peritoneal tuberculosis (0.4%) which were excluded from the study. Non-ovarian carcinomatosis had a wide diversity of origins: uterus in six patients, appendix in six, mesothelioma in four, pancreas in four, colon and rectum in three, small bowel in two, gastric in two, lungs in two, and miscellaneous in the remaining six patients (Figure 1).

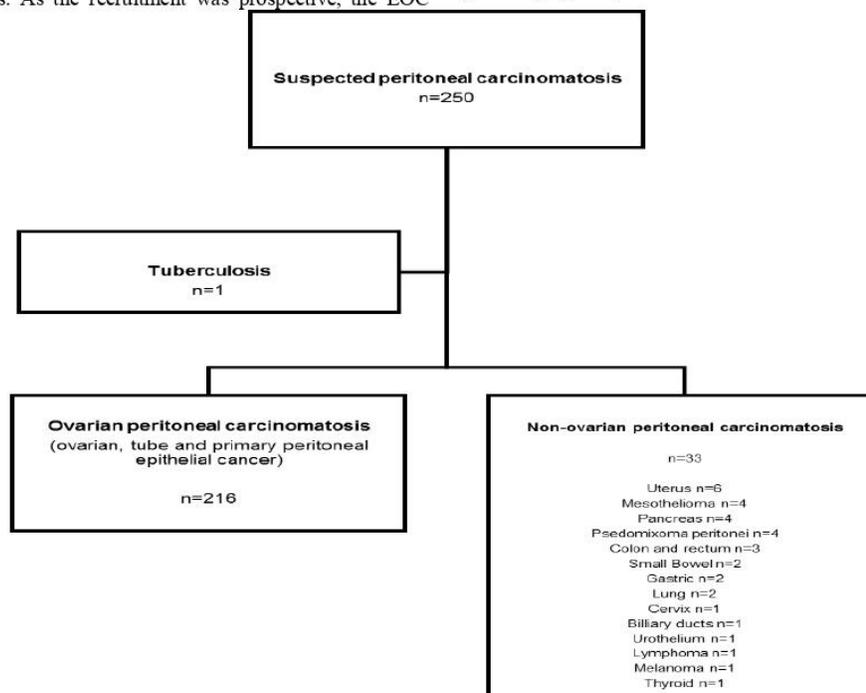


Figure 1: Flow-chart of patients suspected of having ovarian peritoneal carcinomatosis

Patients in advanced stages of the ovarian cancer showed longer survival (OS 32 months CI 95% 25.79 - 39.72) than carcinomatosis of other origins (OS 5.52 months CI 95% (0.00 - 11.2)) (Figure 2). The demographic and clinical characteristics of the patients with ovarian

and non-ovarian PC was similar, showing no significant differences regarding age and main baseline symptoms. However, the performance status (PS) measured using the ECOG-PS scale showed significant differences with better PS in ovarian PC patients (Table 1).

		Ovarian carcinomatosis	Non-ovarian carcinomatosis	p-value
N		216	33	
Age		64.66 (+/- 12.06)	64.31 (+/- 14.7)	n.s.
ECO-PS (%)	0-2	88.02	72.73	P<0.05
	3-4	11.98	27.27	
Main symptom (%)	Abdominal pain	37.26	25.0	n.s.
	Abdominal distension	16.50	28.12	
	Asymptomatic	15.56	25.0	
	Intestinal occlusion	3.30	9.30	
	other	27.38	12.58	

Table 1: Epidemiological and clinical characteristics of subjects with ovarian and non-ovarian carcinomatosis (data are presented as means ±SD or % when stated)

CA125 concentrations were significantly higher in patients with ovarian PC (mean value 1,434.34 mg/dL) in comparison to non-ovarian PC patients (mean value 340.30 mg/dL) (mean difference 1,094.04 mg/dL, CI 312.14-1875.93, p < 0.05). Contrarily, CEA levels were lower for the ovarian PC group (mean value 3.9 ng/mL) in comparison to the non-

ovarian PC group (mean value 29.57 ng/mL) (mean difference 25.64 ng/mL, CI 12.88-38.42, p < 0.05). Thus, CCR was higher in patients with ovarian PC with a mean value of 2,299.19, while non-ovarian PC patients showed a mean value of 265.57 (mean difference 2,033.61, CI = 1,086.70 - 2,980.51 p < 0.05) (Table 2. Figure 2).

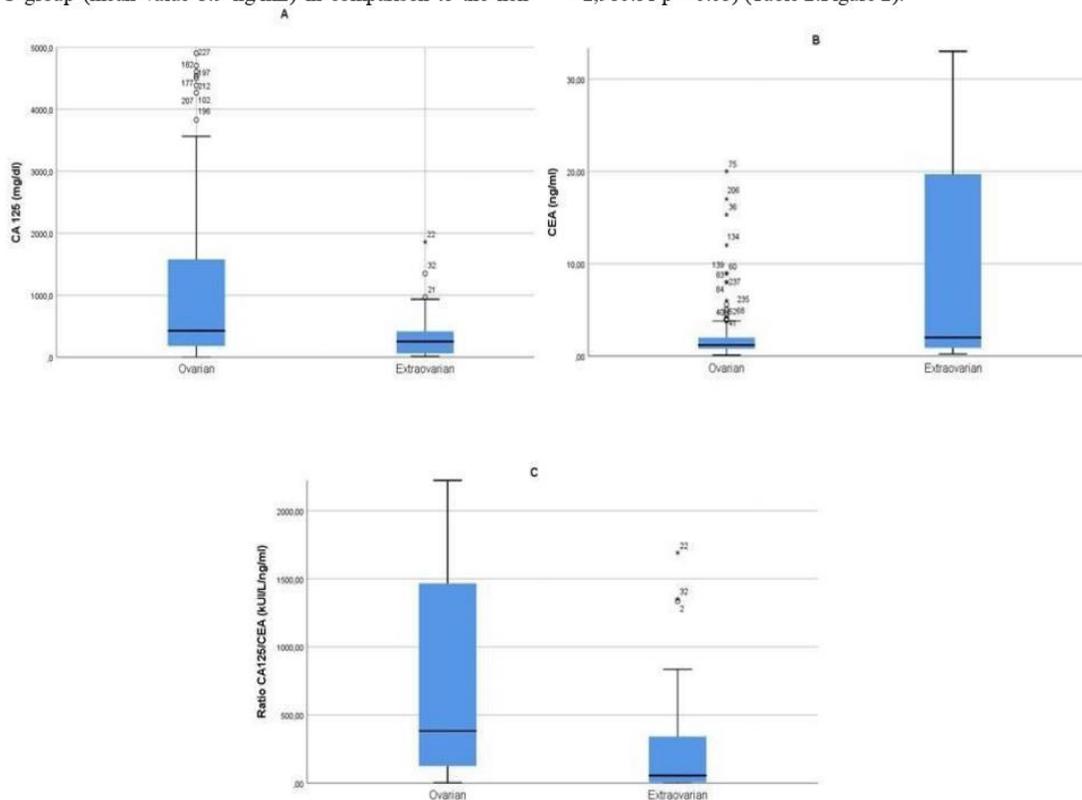


Figure 2: ROC curves and AUC for ROC curves and AUC for A) CA125, B) CEA and C) CCR

The conventional > 35 mg/dL threshold value for CA-125 was obtained in 95.5% of ovarian malignancies and 59.1% of non-ovarian malignancies. CEA levels < 5 ng/ml were found in 91.9% of ovarian malignancies and 59.1% of non-ovarian malignancies. In the search to increase the specificity of ovarian PC and 60.0% of non-ovarian PC. In the search to increase the specificity of ovarian PC, CEA < 1 ng/ml and CCR > 250 with a decline in sensitivity (53.4%)

	Ovarian carcinomatosis	Non-ovarian carcinomatosis
CA125 (mg/dL)	1,434.34	340.30
CEA (ng/mL)	3.9	29.57
CA125/CEA ratio	2,299.19	265.57

^a Student's t-test

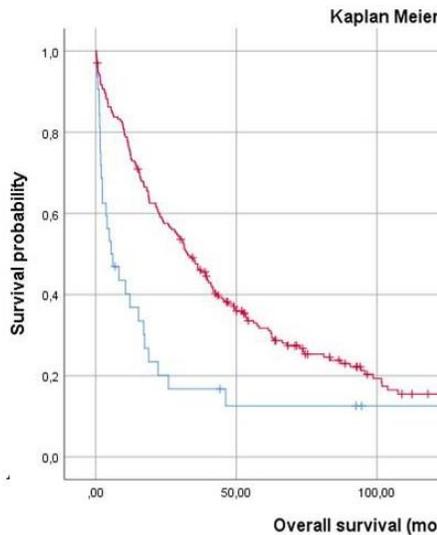
Table 2: Serum tumor markers CA125 and CEA, CA125/CEA ratio

	Ovarian n=216	Non-ovarian n=33	Significance
CA125 > 35 mg/dL [†]	153	21	95.5%
CA125 > 360 mg/dL [†]	86	6	59.1%
CEA < 5 ng/mL [‡]	137	13	91.9%
CEA < 1 ng/mL [‡]	45	5	30.3%
CCR > 25 [‡]	189	18	91.9%
CCR > 250 [‡]	82	6	59.1%

CCR = CA125/CEA ratio; CI = 95% confidence interval
[†] Data on 183 patients
[‡] Data on 171 patients

Table 3: Conventional values and suggested new cut-offs for CA125, CEA, CCR

We assessed tumor marker performance in the identification of ovarian cancer. CA125, CEA and CCR showed AUC of 0.65, 0.63 and 0.74 respectively. (Figure 3)



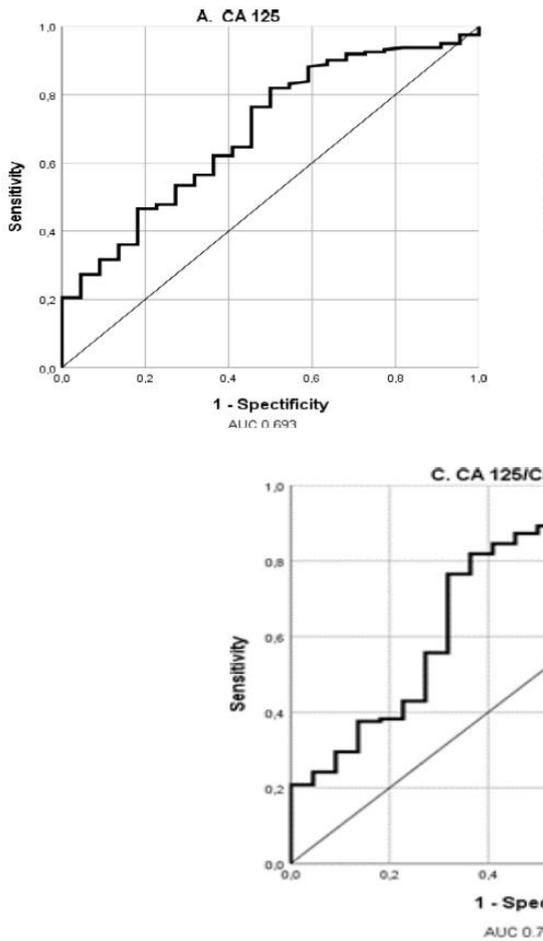


Figure 4: ROC curves and AUC for CA125

Discussion:

Preoperative differentiation between ovarian and non-ovarian primary site PC is extremely important for a quality management. Despite the interest of a reliable and quick test in PC, CA 125, CEA and CCR showed poor performance to diagnose EOC.

Initially, the increase of CA125 with low CEA and the presence of an ovarian mass seemed suitable tools for predicting the origin of the PC. In fact, in the EORTC-55971 trial carried out by Ignace Vergote among the recruitment criteria was a fine-needle aspirate showing an adenocarcinoma and presence of a pelvic (ovarian) mass or a cancer antigen 125 (CA-125, KU/mL) to carcinoembryonic antigen (CEA, ng/mL) ratio greater than 25 [14]. Despite these common criteria for suspecting ovarian PC, our clinical data are discouraging in this sense.

As other studies [10, 15], CA125 levels shows for ovarian PC are higher than in non-ovarian PC, although CA125 has not demonstrated preoperative with the classic cut-off > 35 mg/dL. The increase in CA 125 threshold did not show better performance due to the consequent detriment of sensitivity. In addition, the ROC analysis represented a poor

mc
Fig
Ac
no:
in
< :
Al
cor
(Fi
CC
dis
Bu
Mc
lov
me
pat
dis
acc
me

modified the cut-off value in order to enhance the specificity, as was done by Sorensen et al. [12] in our case, we had to raise the threshold to 250 to achieve a specificity of 72.5%, which caused an important decrease in the sensitivity (55%). Considering these results, CCR is not an advantage for the routine management of patients suspected of having ovarian carcinomatosis in our environment. (Figure 3.C)

The importance of this study lies in clarifying which is the real diagnostic role of CA 125, CEA and CCR in the diagnostic of non-ovarian carcinomatosis. Some studies talk about the utility of this serum markers and its ratio referred to the ovarian tumor but not about the relevance of them in peritoneal carcinomatosis. [12, 17] In other studies, the CCR seems to be capital to diagnose non-ovarian peritoneal carcinomatosis [9–11]. In our series the relevance of CA 125, CEA or CCR are not as important to be diagnostic. The limitations of this study are in relation with the selection bias due to, as a gynecological service, we only admitted the patients with high suspicion of gynecological peritoneal malignancy. Maybe, the behavior of these tests could be different among the patients with peritoneal carcinomatosis in digestive service or internal medicine.

Because of the poor predictive value of our standard tumor markers or their ratio and the absence of prediction of ovarian tumor presence or its size, alternative tests should be considered in PC patients. Human epididymis protein (HE4) is highly sensitive for the diagnosis of ovarian cancer and higher specificity in comparison to the CA125. [18, 19]. Additional studies should be carried out to analyze the behavior of HE4 in non-ovarian tumors. Other novel techniques as differential scanning calorimetry (DSC), could become an excellent tool for diagnosis in PC. [20]

Conclusions:

The clinical origin of ovarian and non-ovarian PC is very similar. Our standard tumor markers CA125 and CEA and their ratio show statistically significant differences between ovarian and non-ovarian PC. However, due to their low specificity, they have little clinical relevance to diagnose ovarian PC. Other preoperative tests may have better performance to predict the origin of PC.

Conflicts Of Interest:

Carmen M. Tauste, Jesús Zabaleta, Sara Aguirre, Antonio Lluca and Juan Carlos Muruzábal declare that they have no conflict of interest.

Ethical Approval:

This study was not supported by grant funding. All procedures performed in studies involving human participants followed the ethical standards of the institutional research committee and the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed Consent

Informed consent was not obtained for this retrospective study.

References:

1. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet* [Internet]. 2019 Mar 23 [cited 2019 Jun 30];393(10177):1240–1253
2. Kurman RJ, Shih L-M. The Origin and Pathogenesis. *Am J Surgery*, 2011; 34(3):433–443.
3. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol* [Internet]. 2018; 80:11–27
4. Chua TC, Liauw W, Saxena A, Al-Mohaimed K, Fransi S, Zhao J, et al. Evolution of locoregional treatment for peritoneal

- carcinomatosis: Single-center experience of 308 procedures of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Am J Surg*. 2011;
5. Implementación y desarrollo de un programa de tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en Cataluña. Indicaciones y resultados clínicos con la técnica de Sugarbaker. 2009;
6. Querlue D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D. Ovarian Cancer Surgery Pocket Guidelines. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(7):1534–1542.
7. Høgdall EVS, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer J, Kjaerby-Thygesen A, Gayther S, et al. CA125 expression pattern, prognosis and correlation with serum CA125 in ovarian tumor patients. From The Danish "MALOVA" Ovarian Cancer Study. *Gynecol Oncol*. 2007;104 (3):508–515.
8. Meyer T, Rustin G. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2000; 82(9):1535–1538.
9. 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;
10. Buamah P k. Serum CA 12-5 Concentrations and CA 12.5/CEA Ratios in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *J Surg Oncol*. 1990; 44:97–99.
11. Yedema C. A. Use of Serum Tumor Markers in the Differential Diagnosis between Ovarian and Colorectal Adenocarcinomas. *Tumor Biol*. 1992; 13 (18–26).
12. Sorensen SS, Mosgaard BJ. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. *Dan Med Bull* [Internet]. 2011;58(11):A4331.
13. Laifer-Narin SL, Genestine WF, Okechukwu NC, Hecht EM, Newhouse JH. The Role of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Gynecologic Oncology. *PETClin* [Internet]. 2018 Apr; 13(2):127–141.
14. Oken MM, Creech RH, Tomney DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 1982 Dec;5(6):649–655.
15. Choi JH, Sohn GS, Chay DB, Cho HB, Kim J-H. Preoperative serum levels of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen ratio can improve differentiation between mucinous ovarian carcinoma and other epithelial ovarian carcinomas. *Obstet Gynecol Sci*. 2018; 61(3):344.
16. Høgdall EVS, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer J, Jarle Christensen I, Gayther S, et al. Protein expression levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in Danish ovarian cancer patients: from the Danish "MALOVA" ovarian cancer study. *Pathology* [Internet]. 2008;40(5):487–492.
17. Moro F, Pasciuto T, Djokovic D, Di Legge A, Granato V, Moruzzi MC, et al. Role of CA125/CEA ratio and ultrasound parameters in identifying metastases to the ovaries in patients with multilocular and multilocular-solid ovarian masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Jan 2;53(1):116–123.
18. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):40–46.
19. Scaletta G, Plotti F, Luvero D, Capriglione S, Montera R, Miranda A, et al. The role of novel biomarker HE4 in the diagnosis, prognosis and follow-up of ovarian cancer: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(9):827–839.
20. Garbett NC, Mekmaysy CS, Helm CW, Chaires JB. Differential scanning calorimetry of blood plasma for clinical diagnosis and monitoring. *Exp Mol Pathol* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2019 Jul 8];86(3):186–191.



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 License

To Submit Your Article Click Here: [Submit Manuscript](#)

DOI: [10.31579/2642-9756/064](https://doi.org/10.31579/2642-9756/064)

Ready to submit your research? Choose Auctores and benefit from:

- ❖ fast, convenient online submission
- ❖ rigorous peer review by experienced research in your field
- ❖ rapid publication on acceptance
- ❖ authors retain copyrights
- ❖ unique DOI for all articles
- ❖ immediate, unrestricted online access

At Auctores, research is always in progress.

Learn more www.auctoresonline.org/journals/women-health-care-and-issues

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020. Cancer Today [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 14]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
2. Sociedad Española de Oncología Médica. LAS CIFRAS DEL CANCER EN ESPANA 2022 [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 14]. Available from: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
3. SEER Database: Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 14]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
4. Prat J. FIGO ' s staging classification for cancer of the ovary , fallopian tube , and peritoneum : abridged republication. 2015;26(2):87–9.
5. Campo JM del. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 14]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/ovario?start=7>
6. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S BU. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. [Internet]. 2006. 161–192 p. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(06\)60033-7](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(06)60033-7)
7. Programa Ariadna: registro nacional de mortalidad por cáncer del Instituto Carlos III [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 14]. Available from: <http://ariadna.cne.isciii.es/MapaP/>
8. Sopik V, Iqbal J, Rosen B, Narod SA. Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part I. Incidence. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015 Sep;138(3):741–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825815300391>
9. Sopik V, Iqbal J, Rosen B, Narod SA. Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part II. Case-fatality. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015 Sep;138(3):750–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009082581530038X>
10. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk Factors for Epithelial Ovarian Cancer by Histologic Subtype. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2010 Jan 1;171(1):45–53. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwp314>
11. Berry MP. Genetic / Familial High-Risk Assessment : Breast and Ovarian. 2019;
12. Pahisa Fàbregas J, Torné Bladé A. Cursos Clínic de Formació Continuada en Obstetricia y Ginecología. *Ginecología Oncológica*. 2014. 309–322 p.
13. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* [Internet]. 2009 Feb;75(2):141–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-0004.2008.01125.x>
14. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, et al. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer*

- [Internet]. 1995 Jul 15;76(2):284–90. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1002/1097-0142%2819950715%2976%3A2%3C284%3A%3AAID-CNCR2820760219%3E3.0.CO%3B2-5>
15. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel A v., et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: An analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(24):2888–98.
 16. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1436–42.
 17. Rossing MA1, Tang MT, Flagg EW, Weiss LK WKG. A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am J Epidemiol*. 2004;
 18. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R RG. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;
 19. Unit CE, Building RD. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: Individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *The Lancet*. 2015;385(9980):1835–42.
 20. Ness RB, Grisso JA, Cottreau C, Klapper J, Vergona R, Wheeler JE, et al. Factors Related to Inflammation of the Ovarian Epithelium and Risk of Ovarian Cancer. *Epidemiology* [Internet]. 2000 Mar;11(2):111–7. Available from: <http://journals.lww.com/00001648-200003000-00006>
 21. Leitzmann MF, Koebnick C, Danforth KN, Brinton LA, Moore SC, Hollenbeck AR, et al. Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer*. 2009;115(4):812–22.
 22. Camargo MC, Stayner LT, Straif K, Reina M, Al-Alem U, Demers PA, et al. Occupational Exposure to Asbestos and Ovarian Cancer: A Meta-analysis. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2011 Sep;119(9):1211–7. Available from: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1003283>
 23. Penninkilampi R, Eslick GD. Perineal Talc Use and Ovarian Cancer. *Epidemiology* [Internet]. 2018 Jan;29(1):41–9. Available from: <http://journals.lww.com/00001648-201801000-00006>
 24. Kurman RJ. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.; 2014.
 25. Meinhold-Heerlein I, Hauptmann S. The heterogeneity of ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2014 Feb 10;289(2):237–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-013-3114-3>

26. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol* [Internet]. 2018;80:11–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.06.018>
27. Prat J. Ovarian carcinomas: Five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Archiv*. 2012;460(3):237–49.
28. Singh N, Gopinath P. Pathology of Malignant and Borderline Ovarian Tumors. In: *Textbook of Gynaecological Oncology*. Golden Edi. 2017. p. 693–8.
29. Fathalla F. Incessant ovulation-a factor in ovarian neoplasm? *Lancet*. 1971;
30. Stadel B. The etiology and prevention of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;
31. Kurman R, Shih I. The Origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer-a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2010;34(3):433–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2841791/>
32. Shih IM, Kurman RJ. Ovarian Tumorigenesis A Proposed Model Based on Morphological and Molecular Genetic Analysis.
33. Ayhan A, Kurman RJ, Yemelyanova A, Vang R, Logani S, Seidman JD, et al. Defining the Cut Point Between Low-grade and High-grade Ovarian Serous Carcinomas. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2009 Aug;33(8):1220–4. Available from: <http://journals.lww.com/00000478-200908000-00014>
34. Köbel M, Kalloger SE, Boyd N, McKinney S, Mehl E, Palmer C, et al. Ovarian Carcinoma Subtypes Are Different Diseases: Implications for Biomarker Studies. Narod S, editor. *PLoS Med* [Internet]. 2008 Dec 2;5(12):e232. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0050232>
35. Crispens MA. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2016;2:16062. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201662>
36. 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. *Cancer* [Internet]. 2009;115(6):1234–44. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.24149>
37. Prats J. *Pathology of the ovary*. Saunders, editor. Philadelphia; 2004.
38. Powless CA, Aletti GD, Bakkum-Gamez JN, Cliby WA. Risk factors for lymph node metastasis in apparent early-stage epithelial ovarian cancer: Implications for surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2011;122(3):536–40.
39. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: A randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(8):560–6.

40. Cybulska P, Hayes SA, Spirtos A, Rafizadeh MJ, Filippova OT, Leitao M, et al. Prognostic significance of supraclavicular lymphadenopathy in patients with high-grade serous ovarian cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer* [Internet]. 2019 Nov;29(9):1377–80. Available from: <http://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ijgc-2019-000829>
41. Deng K, Yang C, Tan Q, Song W, Lu M, Zhao W, et al. Sites of distant metastases and overall survival in ovarian cancer: A study of 1481 patients. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2018 Sep;150(3):460–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825818310047>
42. Gardner AB, Charo LM, Mann AK, Kapp DS, Eskander RN, Chan JK. Ovarian, uterine, and cervical cancer patients with distant metastases at diagnosis: most common locations and outcomes. *Clin Exp Metastasis* [Internet]. 2020 Feb 22;37(1):107–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10585-019-10007-0>
43. Amin M, Edge S, Greene F, Byrd D. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. 2017. 689–698 p.
44. Prat J, Committee F. *International Journal of Gynecology and Obstetrics Staging classification for cancer of the ovary , fallopian tube , and peritoneum* ☆. 2014;124:1–5.
45. Pahisa Fàbregas J, Torné Bladé A. *Ginecología Oncológica*. Ergon; 2014.
46. Chen L, Berek JS, Goff B. 6/1/2016 Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Clinical features and diagnosis Official reprint from UpToDate[®] www.uptodate.com ©2016 UpToDate[®]. 2016;(image 1):1–29.
47. Foundation GC. Ovarian cancer symptoms consensus statement [Internet]. Available from: <https://www.foundationforwomenscancer.org/>
48. Chen L, Berek JS, Goff B. 6/1/2016 Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Clinical features and diagnosis Official reprint from UpToDate[®] www.uptodate.com ©2016 UpToDate[®]. 2016;(image 1):1–29.
49. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Dec 21;343(25):1846–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11117976>
50. Schnatz PF, Guile M, O’Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2006 Mar;107(3):701–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507944>
51. Shanbhogue AKP, Shanbhogue DKP, Prasad SR, Surabhi VR, Fasih N, Menias CO. Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: a comprehensive review. *Radiographics* [Internet]. 30(4):903–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20631359>
52. Querlue D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D. Ovarian Cancer Surgery Pocket Guidelines. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2017;27(7):1534–42.

53. Tejerizo García A, Mancebo Moreno, Gemma Sánchez Iglesias, José Luis Rubio Pérez MJ, Lago Leal V, Domingo , Santiago Alonso D, Hernández H, González Martín A. Cáncer de Ovario. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Oncoguías SEGO. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP).; 2022.
54. Xun L, Zhai L, Xu H. Comparison of conventional, doppler and contrast-enhanced ultrasonography in differential diagnosis of ovarian masses: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021 Dec 24;11(12):e052830.
55. International Ovarian Tumours Analysis - IOTA group. The simple rules risk calculation. 2016.
56. International Ovarian Tumours Analysis - IOTA group. The original Simple Rules [Internet]. 2008. Available from: <https://www.iotagroup.org/iota-models-software/iota-simple-rules-and-srrisk-calculator-diagnose-ovarian-cancer>
57. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: Prospective validation by IOTA group. *Bmj*. 2011;342(7788):94.
58. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, Savelli L, Fischerova D, Froyman W, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Apr;214(4):424–37.
59. Dirrichs T, Bauerschlag D, Maass N, Kuhl CK, Schrading S. Impact of Multiparametric MRI (mMRI) on the Therapeutic Management of Adnexal Masses Detected with Transvaginal Ultrasound (TVUS): An Interdisciplinary Management Approach. *Acad Radiol*. 2022;29(2):183–97.
60. Fischerova D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: A review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;38(3):246–66.
61. De Blasis I, Moruzzi MC, Moro F, Mascilini F, Cianci S, Gueli Alletti S, et al. Role of ultrasound in advanced peritoneal malignancies. *Minerva Med*. 2019 Jul;110(4).
62. Fischerova D, Pinto P, Burgetova A, Masek M, Slama J, Kocian R, et al. Preoperative staging of ovarian cancer: comparison between ultrasound, <sc>CT</sc> and whole-body diffusion-weighted <sc>MRI</sc> (<sc>ISAAC</sc> study). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2022 Feb;59(2):248–62.
63. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *The Lancet* [Internet]. 2017 Oct;374(9698):1371–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609613386>
64. Raptopoulos V, Gourtsoyiannis N. Peritoneal carcinomatosis. *Eur Radiol*. 2001 Nov 28;11(11):2195–206.

65. Woodward PJ, Hosseinzadeh K, Saenger JS. Radiologic Staging of Ovarian Carcinoma with Pathologic Correlation¹. *RadioGraphics*. 2004 Jan;24(1):225–46.
66. Cotte E. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J Gastrointest Oncol*. 2010;2(1):31.
67. Tanaka YO, Okada S, Satoh T, Matsumoto K, Oki A, Saida T, et al. Differentiation of epithelial ovarian cancer subtypes by use of imaging and clinical data: a detailed analysis. *Cancer Imaging*. 2016 Dec 12;16(1):3.
68. Rivard JD, Temple WJ, McConnell YJ, Sultan H, Mack LA. Preoperative computed tomography does not predict resectability in peritoneal carcinomatosis. *The American Journal of Surgery*. 2014 May;207(5):760–5.
69. González-Moreno S, González-Bayón L, Ortega-Pérez G, González-Hernando C. Imaging of Peritoneal Carcinomatosis. *The Cancer Journal*. 2009 May;15(3):184–9.
70. Redondo A, Guerra E, Manso L, Martín-Lorente C, Martínez-García J, Pérez-Fidalgo JA, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clinical and Translational Oncology*. 2021 May 30;23(5):961–8.
71. Alonso D, Hernández H, Universitario H, Domingo S, Univer H. *S e g o*. 2022.
72. Michielsen K, Dresen R, Vanslebrouck R, De Keyzer F, Amant F, Mussen E, et al. Diagnostic value of whole body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2017 Sep;83:88–98.
73. Rizzo S, De Piano F, Buscarino V, Pagan E, Bagnardi V, Zanagnolo V, et al. Pre-operative evaluation of epithelial ovarian cancer patients: Role of whole body diffusion weighted imaging MR and CT scans in the selection of patients suitable for primary debulking surgery. A single-centre study. *Eur J Radiol*. 2020 Feb;123:108786.
74. Lopez-Lopez V, Cascales-Campos PA, Gil J, Frutos L, Andrade RJ, Fuster-Quiñonero M, et al. Use of 18 F-FDG PET/CT in the preoperative evaluation of patients diagnosed with peritoneal carcinomatosis of ovarian origin, candidates to cytoreduction and hipec. A pending issue. *Eur J Radiol*. 2016 Oct;85(10):1824–8.
75. Lee YJ, Kim YM, Jung PS, Lee JJ, Kim JK, Kim YT, et al. Diagnostic value of integrated 18 F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in recurrent epithelial ovarian cancer: accuracy of patient selection for secondary cytoreduction in 134 patients. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(3).
76. Virarkar M, Ganeshan D, Gulati AT, Palmquist S, Iyer R, Bhosale P. Diagnostic performance of PET/CT and PET/MR in the management of ovarian carcinoma— a literature review. *Abdominal Radiology*. 2021;46(6):2323–49.
77. Skírnisdóttir I, Garmo H, Holmberg L. Non-genital tract metastases to the ovaries presented as ovarian tumors in Sweden 1990-2003: Occurrence, origin and survival compared to ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;105(1):166–71.

78. Tauste Rubio CM. Little Clinical Relevance of Ca125, Cea and Ca125/Cea Ratio for the Differential Diagnosis of Ovarian and Non- Ovarian Carcinomatosis. *Women Health Care Issues*. 2021;4(5):01–7.
79. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Gynecologic Oncology Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed , advanced ovarian cancer : Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline ☆. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2016;1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.022>
80. Coleridge SL, Bryant A, Kehoe S, Morrison J. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. Morrison J, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2021 Jul 30;2021(7). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005343.pub6>
81. Colombo N, Sessa C, Bois A du, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2019;29(4):728–60.
82. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* [Internet]. 1975 Oct;42:101–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1234624>
83. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang Y v., Husain A, Blank S v. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015 Oct;139(1):10–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825815300986>
84. Sehouli J, Fotopoulou C, Pfisterer J, Harter P, du Bois A. Debulking surgery in advanced ovarian cancer. In: *Textbook of Gynaecological Oncology Golden edition*. 2017. p. 795–8.
85. Meigs JV. *Tumors of the female pelvic organs*. New York: MacMillan; 1934.
86. Schorge JO, Bregar AJ, Durfee J, Berkowitz RS. Meigs to modern times: The evolution of debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2018 Jun;149(3):447–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825818301422>
87. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. 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* [Internet]. 1992 Nov;47(2):159–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/009082589290100W>

88. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2006;103(3):1070–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16875720>
89. Gadducci A, Guerrieri maria elena. Systemic chemotherapy in epithelial ovarian cancer: Pro. In: *Textbook of Gynaecological Oncology*. 2017.
90. Chiva LM, Castellanos T, Alonso S, Gonzalez-Martin A. Minimal Macroscopic Residual Disease (0.1–1 cm). Is It Still a Surgical Goal in Advanced Ovarian Cancer? *International Journal of Gynecologic Cancer* [Internet]. 2016 Jun 1;26(5):906–11. Available from: <http://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1097/IGC.0000000000000690>
91. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO). ESGO Ovarian Surgery Course [Internet]. 2020. Available from: https://eacademy.esgo.org/esgo/2018/ovarian-cancer-surgery-course/257202/course.faculty.advanced.course.in.ovarian.cancer.surgery.html?f=menu%3D6%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D23%2Ace_id%3D1331
92. Minig L, Zorrero C, Iserte PP, Poveda A. Selecting the best strategy of treatment in newly diagnosed advanced-stage ovarian cancer patients. *World J Methodol* [Internet]. 2015;5(4):196–202. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4686416&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
93. Shah MM, Leath C a, Daily LR, McGwin G, Estes JM, Alvarez RD, et al. Does a standardized preoperative algorithm of clinical data improve outcomes in patients with ovarian cancer? A quality improvement project. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2015;25(5):798–801. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25950127>
94. Chelsia Gillis, Chao Li, Lawrence Lee, Rashami Awasthi, Berson Augustin, Ann Gamsa, A Sender Liberman, Barry Stein, Patrick Charlebois, Liane S Feldman FC. Prehabilitation Versus Rehabilitation: A Randomized Control Trial in Patients Undergoing Colorectal Resection for Cancer. *Anesthesiology*. 2014;
95. Mclsaac DI, Saunders C, Hladkowicz E, Bryson GL, Forster AJ, Gagne S, et al. PREHAB study: a protocol for a prospective randomised clinical trial of exercise therapy for people living with frailty having cancer surgery. *BMJ Open* [Internet]. 2018 Jun 22;8(6):e022057. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2018-022057>
96. Aletti G d., William a C. Primary cytoreduction: factors impacting operability and the extent of surgery. In: *Textbook of Gynaecological Oncology Golden Edition*. 2017. p. 786–94.
97. Harter P, Sehoul J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(9):822–32.
98. Harter P, Heitz F, Ataseven B, Schneider S, Baert T, Prader S, et al. How to manage lymph nodes in ovarian cancer. *Cancer*. 2019;125(S24):4573–7.

99. Juretzka MM, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Downey RJ, Flores RM, Park BJ, et al. The impact of video-assisted thoracic surgery (VATS) in patients with suspected advanced ovarian malignancies and pleural effusions. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2007 Mar;104(3):670–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825806008080>
100. Klar M, Farthmann J, Bossart M, Stremmel C, Gitsch G, Passlick B, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) evaluation of intrathoracic disease in patients with FIGO III and IV stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2012 Sep;126(3):397–402. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825812003629>
101. Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JPA. Survival Benefits With Diverse Chemotherapy Regimens for Ovarian Cancer: Meta-analysis of Multiple Treatments. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2006 Nov 15;98(22):1655–63. Available from: <http://academic.oup.com/jnci/article/98/22/1655/2521894/Survival-Benefits-With-Diverse-Chemotherapy>
102. Aghajanian C, Blank S v., Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2012 Jun 10;30(17):2039–45. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.42.0505>
103. Fujiwara K, Katsumata N, Onda T. Dose-Dense Chemotherapy and Neoadjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* [Internet]. 2012 Jun;(32):349–54. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.14694/EdBook_AM.2012.32.6
104. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, de Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Apr;15(4):396–405. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147020451470049X>
105. Jaaback K. ovarian cancer View article information Main results Authors ' conclusions. 2020;(Iv).
106. Aletti GD, Nordquist D, Hartmann L, Gallenberg M, Long HJ, Cliby WA. From randomized trial to practice: single institution experience using the GOG 172 i.p. chemotherapy regimen for ovarian cancer. *Annals of Oncology*. 2010 Sep;21(9):1772–8.
107. Chen H, Fang F, Liu GJ, Xie HY, Zou J, Feng D. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013 Jun 29; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007414.pub3>
108. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, Monk B, Copeland LJ, Alvarez RD, et al. Phase III Randomized Trial of 12 Versus 3 Months of Maintenance Paclitaxel in Patients With

- Advanced Ovarian Cancer After Complete Response to Platinum and Paclitaxel-Based Chemotherapy: A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 Jul 1;21(13):2460–5.
109. EMA - European Medicines Agency. Ficha técnica o resumen de las características de Avastin-bevacizumab [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171246002/FT_1171246002.html
 110. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Aug;16(8):928–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115797>
 111. 218 G. A Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Plus Placebo Versus Carboplatin and Paclitaxel Plus Concurrent Bevacizumab (NSC # 704865) Followed by Placebo, Versus Carboplatin and Paclitaxel Plus Concurrent and Extended Bevacizumab, in Women With Newly [Internet]. 2013. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00262847>
 112. Bamias A, Gibbs E, Khoon Lee C, Davies L, Dimopoulos M, Zagouri F, et al. Bevacizumab with or after chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: exploratory analyses of the AURELIA trial. *Annals of Oncology* [Internet]. 2017 Aug;28(8):1842–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419321593>
 113. Moroney JW, Coleman RL. Novel biologic therapies in the treatment of epithelial ovarian cancer. In: *Textbook of Gynaecological Oncology*. 2017.
 114. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Dec 27;379(26):2495–505. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1810858>
 115. EMA - European Medicines Agency. Ficha técnica o resumen de las características de Lynzarpa-Olaparib.
 116. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Dec 19;381(25):2416–28. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911361>
 117. Técnica F, Las ORDE, Del C. Anexo i ficha técnica o resumen de las características del producto 1.
 118. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Dec 19;381(25):2391–402.

119. Tew WP. Ovarian cancer in the older woman. *J Geriatr Oncol* [Internet]. 2016 Sep;7(5):354–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879406816300972>
120. Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, Jones RS. Surgical Risk Factors, Morbidity, and Mortality in Elderly Patients. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2006 Dec;203(6):865–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S107275150601369X>
121. Fotopoulou C, Savvatis K, Steinhagen-Thiessen E, Bahra M, Lichtenegger W, Sehouli J. Primary Radical Surgery in Elderly Patients With Epithelial Ovarian Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* [Internet]. 2010 Jan;20(1):34–40. Available from: <https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1111/IGC.0b013e3181c10c04>
122. Ataseven B, du Bois A, Reinthaller A, Traut A, Heitz F, Aust S, et al. Pre-operative serum albumin is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015;138(3):560–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.07.005>
123. Suidan RS, Leitao MM, Zivanovic O, Gardner GJ, Long Roche KC, Sonoda Y, et al. Predictive value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index on perioperative complications and survival in patients undergoing primary debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2015;138(2):246–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.034>
124. Kahl A, du Bois A, Harter P, Prader S, Schneider S, Heitz F, et al. Prognostic Value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) on Short- and Long-Term Outcome in Patients with Advanced Primary Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2017 Nov 5;24(12):3692–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-017-6079-9>
125. Hu J, Jiao X, Zhu L, Guo H, Wu Y. Establishment and Verification of the Nomogram That Predicts the 3-year Recurrence Risk of Epithelial Ovarian Carcinoma. 2020;1–9.
126. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A Laparoscopy-Based Score To Predict Surgical Outcome in Patients With Advanced Ovarian Carcinoma: A Pilot Study. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2006 Aug 21;13(8):1156–61. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1245/ASO.2006.08.021>
127. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 Dec;199(6):642.e1-642.e6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937808006832>
128. Vizzielli G, Costantini B, Tortorella L, Pitruzzella I, Gallotta V, Fanfani F, et al. A laparoscopic risk-adjusted model to predict major complications after primary debulking surgery in ovarian cancer: A single-institution assessment. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2016;142(1):19–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.04.020>

129. Implementación y desarrollo de un programa de tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en Cataluña . Indicaciones y resultados clínicos con la técnica de Sugarbaker. 2009;
130. Lluca A, Escrig J, MUAPOS working group (Multidisciplinary Unit of Abdominal Pelvic Oncology Surgery). Prognostic value of peritoneal cancer index in primary advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2018;44(1):163—169. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.11.003>
131. Lluca A, Serra A, Rivadulla I, Gomez L, Escrig J, Játiva-Porcar R, et al. Prediction of suboptimal cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer based on preoperative and intraoperative determination of the peritoneal carcinomatosis index. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):1–7.
132. PAULSEN T, KJAERHEIM K, KAERN J, TRETLI S, TROPÉ C. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *International Journal of Gynecological Cancer* [Internet]. 2006 Feb;16(S1):11–7. Available from: <https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1111/j.1525-1438.2006.00319.x>
133. Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: A systematic review. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2007 Jun;105(3):801–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825807001448>
134. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2002 Mar 1;20(5):1248–59. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2002.20.5.1248>
135. ALETTI G, SANTILLAN A, EISENHAEUER E, HU J, ALETTI G, PODRATZ K, 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 Oct;107(1):99–106.
136. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Dec;197(6):676.e1-676.e7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937807011994>
137. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2011 Jan;120(1):23–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825810006906>
138. Givanni D A, William A C. Primary cytoreduction: factors impacting operability and the extent of surgery.
139. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. 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* [Internet]. 1992

- Nov;47(2):159–66. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009082589290100W>
140. 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* [Internet]. 1994 Apr;170(4):974–80. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937894700907>
 141. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;2011(8).
 142. Stuart GCE, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Statement on Clinical Trials in Ovarian Cancer: Report From the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *International Journal of Gynecologic Cancer* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2022 Oct 3];21(4):750–5. Available from:
<https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1097/IGC.0b013e31821b2568>
 143. Vergote I, Leunen K, Amant F. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer: What is the value of comparing apples with oranges? *Gynecol Oncol* [Internet]. 2012 Jan;124(1):1–2. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825811009267>
 144. 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. *The Lancet* [Internet]. 2015;386(9990):249–57. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62223-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62223-6)
 145. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 Jan 9; Available from:
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006014.pub7>
 146. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2011 Sep;47:S88–92. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804911701526>
 147. Y.M. Chan, T Y Ng, Hextan, Y S Ngan LCW. Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective longitudinal study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2003; Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12504620/>
 148. Lee SJ, Kim BG, Lee JW, Park CS, Lee JH, Bae DS. Preliminary results of neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin in patients with advanced epithelial ovarian cancer who are inadequate for optimum primary surgery. *Journal of Obstetrics and*

- Gynaecology Research [Internet]. 2006 Feb;32(1):99–106. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1447-0756.2006.00359.x>
149. Bois A du, 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 arbeitgemeinschaft gynaekologische onkologie studien-gruppe ovarialkarzin. *Cancer*. 2009;115(6):1234–44.
 150. Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM, 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 PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* [Internet]. 2012 Jan;124(1):10–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825811006998>
 151. ONDA T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Takehara K, et al. Comparison of survival between upfront primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomized trial: JCOG0602. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2018 May 20;36(15_suppl):5500–5500. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5500
 152. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. ScienceDirect 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* [Internet]. 2016;59:22–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.01.017>
 153. Fagotti A, Vizzielli G, Ferrandina G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Survival analyses from a randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer with high tumor load (SCORPION trial). *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2018 May 20;36(15_suppl):5516–5516. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5516
 154. Reuss A, du Bois A, Harter P, Fotopoulou C, Sehouli J, Aletti G, et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *International Journal of Gynecological Cancer*. 2019;29(8):1327–31.
 155. Sociedades Científicas P, organizador metodología Eduardo Gonzalez Bosquet C, Mancebo Moreno G, Cusidó Gimferrer M. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. *Sarcomas Uterinos. Oncoguía SEGO*. 2014;
 156. Vergote I, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MKB, Ehlen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1680–7.

157. Choi JH, Sohn GS, Chay DB, Cho HB, Kim JH. Preoperative serum levels of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen ratio can improve differentiation between mucinous ovarian carcinoma and other epithelial ovarian carcinomas. *Obstet Gynecol Sci* [Internet]. 2018;61(3):344. Available from: <http://ogscience.org/journal/view.php?doi=10.5468/ogs.2018.61.3.344>
158. Takeda T, Hayashi S, Kobayashi Y, Tsuji K, Nagai S, Tominaga E, et al. Evaluation of preoperative prediction of intestinal invasion in patients with ovarian cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2021 Jun 22;153(3):398–404. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.13492>
159. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Feb 28;380(9):822–32. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1808424>
160. 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. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2016;26(7):1354–63.
161. 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. *New England Journal of Medicine*. 2010;
162. 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 Gr. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016 Sep;64:22–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804916321487>
163. Onda T, Satoh T, Saito T. ScienceDirect 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 C. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016;64(April):22–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.017>
164. Si C, Bryant A, Kehoe S, Morrison J, Si C, Bryant A, et al. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer (Review). 2021;
165. Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis JA, Kaye SB. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(34):8802–11.
166. Högborg T, Glimelius B, Nygren P. A Systematic Overview of Chemotherapy Effects in Ovarian Cancer. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2001 Mar 1;40(2):340–60. Available

from: <http://www.catchword.com/cgi-bin/cgi?body=linker&ini=xref&reqdoi=10.1080/02841860151116420>

167. 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 Gr. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016;64(May):22–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.017>
168. 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. *The Lancet* [Internet]. 2015;386(9990):249–57. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62223-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62223-6)
169. Chiofalo B, Bruni S, Certelli C, Sperduti I, Baiocco E, Vizza E. Primary debulking surgery vs. interval debulking surgery for advanced ovarian cancer: review of the literature and meta-analysis. *Minerva Med* [Internet]. 2019 Jul;110(4). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R10Y2019N04A0330>
170. Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1642–8.
171. Angeles MA, Rychlik A, Cabarro B, Spagnolo E, Guyon F, Pérez-Benavente A, et al. A multivariate analysis of the prognostic impact of tumor burden, surgical timing and complexity after complete cytoreduction for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2020;158(3):614–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.06.495>
172. Fotopoulou C, Richter R, Braicu EI, Schmidt SC, Lichtenegger W, Sehouli J. Can complete tumor resection be predicted in advanced primary epithelial ovarian cancer? A systematic evaluation of 360 consecutive patients. *European Journal of Surgical Oncology*. 2010;36(12):1202–10.
173. Fagotti A, Perelli F, Pedone L, Scambia G. Current Recommendations for Minimally Invasive Surgical Staging in Ovarian Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;
174. Climent MT, Serra A, Gilabert-estellés J, Gilabert-aguilar J, Lluca A. Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods in predicting resectability and prognosis in gynecologic malignancies. *J Clin Med*. 2021;10(12).
175. Beggs T, Sepehri A, Szwajcer A, Tangri N, Arora RC. Frailty and perioperative outcomes: a narrative review. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d’anesthésie* [Internet]. 2015 Feb 25;62(2):143–57. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12630-014-0273-z>
176. Kahl A, du Bois A, Harter P, Prader S, Schneider S, Heitz F, et al. Prognostic Value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) on Short- and Long-Term Outcome in

- Patients with Advanced Primary Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(12):3692–9.
177. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, et al. Does Aggressive Surgery Improve Outcomes? Interaction Between Preoperative Disease Burden and Complex Surgery in Patients With Advanced-Stage Ovarian Cancer: An Analysis of GOG 182. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2015 Mar 10;33(8):937–43. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.56.3106>
 178. Zivanovic O, Sima CS, Iasonos A, Hoskins WJ, Pingle PR, Leitao MMM, et al. The effect of primary cytoreduction on outcomes of patients with FIGO stage IIIC ovarian cancer stratified by the initial tumor burden in the upper abdomen cephalad to the greater omentum. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2010 Mar;116(3):351–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825809009639>
 179. Molina R, Filella X, Augé JM, Escudero JM. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. III. 2011.
 180. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A Laparoscopy-Based Score To Predict Surgical Outcome in Patients With Advanced Ovarian Carcinoma : A Pilot Study. 2006;13(8):1156–61.
 181. Duska LR, Kohn EC. The new classifications of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and their clinical implications. *Annals of Oncology*. 2017;28:viii8–12.

+