



# Universidad de Navarra

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

**RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO PRIMARIO DEL CÁNCER  
EPITELIAL DE OVARIO AVANZADO EN LA CLÍNICA UNIVERSIDAD DE  
NAVARRA**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA  
POR LA UNIVERSIDAD DE NAVARRA**

**2021**

Autor: Irina Esteves Krasteva.

Director de Tesis: Dr. Juan Luis Alcázar Zambrano.

Codirector de Tesis: Dr. Álvaro Ruiz Zambrana.



Dr. Juan Luis Alcázar Zambrano, como director de la Tesis Doctoral y Profesor del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra, así como el Dr. Álvaro Ruiz Zambrana del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra.

CERTIFICAN:

Que **D.ª Irina Esteves Krasteva** ha realizado el trabajo “Resultados del tratamiento quirúrgico primario del cáncer epitelial de ovario avanzado en la Clínica Universidad de Navarra”, bajo su dirección y codirección.

Que consideran que dicho trabajo reúne todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante Tribunal, con el fin de optar al Grado de Doctor.

Y para que así conste, a efectos oportunos, se firma el presente certificado, a 25 de Noviembre de 2021.

Dr. Juan Luis Alcázar Zambrano

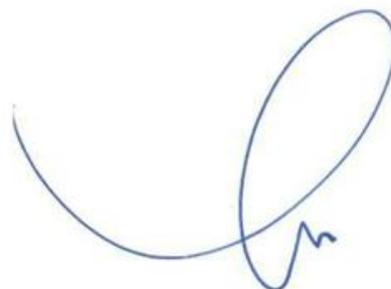
Dr. Álvaro Ruiz Zambrana

Director de Tesis

Codirector de Tesis

Firma:

Firma:





Dedico esta tesis a mi marido Javi y a mis hijos Yana y Mark

Dedicada in memoriam a mi padre

*“Me pregunto si las estrellas se iluminan con el fin de que algún día,*

*cada uno pueda encontrar la suya”.*

*El principito. Antoine De Saint-Exupéry*

*Nada en la vida es para ser temido,*

*es sólo para ser comprendido.*

*Ahora es el momento de entender más,*

*de modo que podamos temer menos.*

*Marie Curie (1867-1934)*



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a la Universidad de Navarra por brindarme la oportunidad de realizar el trabajo de tesis doctoral. En especial al Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Clínica Universidad de Navarra, donde he podido desarrollar este trabajo de investigación.

Agradezco al Dr. Juan Luis Alcázar, mi director de tesis, por su paciencia y disponibilidad; así como saber orientarme en los momentos de dificultad. Siempre encontró las palabras claves para poder ayudarme a superar las adversidades, y motivándome en todo momento para continuar adelante con mi trabajo.

Estoy especialmente agradecida al Dr. Matías Jurado por la confianza depositada para llevar a cabo esta carrera de fondo, ofreciéndome sabios consejos. Maestro incansable en la transmisión de su pasión por la oncología y docencia. Ha sido un verdadero privilegio haber podido estar también bajo su tutela.

A mi subdirector de tesis, Dr. Álvaro Ruiz Zambrana, por su disponibilidad y ayuda prestada, y sobre todo por la energía transmitida durante el trabajo de investigación.

A Silvia Ruiz, quien en los primeros años fue mi compañera en la recopilación de los datos, con la cual he pasado tardes estupendas de trabajo y compañerismo.

Gracias a mi marido, por ser mi mejor amigo y compañero, en este periodo ha soportado todas mis noches en vela sin protestar, siempre con palabras de cariño y ánimos para continuar. Sin su apoyo este trabajo no hubiera sido posible.

Gracias a mi familia, por haber cuidado de mis hijos en mi ausencia, dándoles todo el cariño y generando en los peques recuerdos inolvidables.

Tras una pausa en este camino, y mirando a todos los años en los cuales he tenido su cariño, sólo tengo agradecimiento por tener unos padres maravillosos que me han dado la mejor de las infancias, ayudado a aprender de mis errores, y enseñarme a luchar por las cosas importantes.

En mi memoria siempre están ellas, mis hermanas, Yana y Tania, que son mis mejores amigas, y como unas musas griegas han sido y son fuente de inspiración para mí. Gracias por estar siempre conmigo.

Gracias a todos mis amigos por hacerme reír y darme una visión más humana de la vida.



## 1 Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Área bajo la curva
BV	Bevacizumab
CA 125	Antígeno carbohidrato 125
CA 19,9	Antígeno carbohidrato 19,9
CAE	Antígeno carcinoembrionario
CCC	Carcinoma de células claras
CEO	Cáncer epitelial de ovario
CHORUS	Medical Research Council Chemotherapy Or Upfront Surgery
CI	Cirugía de intervalo
CO	Cáncer de ovario
ECA	El ensayo clínico aleatorizado
ECOG	Grupo de Oncología Cooperativa del Este de Estados Unidos
EIP	Enfermedad inflamatoria pélvica
EORTC	Organización Europea, para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer
ER	Enfermedad residual
ERMM	Enfermedad residual mínima macroscópica
ESGO	Sociedad Europea de Oncología Ginecológica
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
FDA	Food and Drug Administration

---

FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
GOG	Grupo de ginecología oncológica
HGSC	High grade serous carcinoma
HIPEC	Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica
HNPCC	Cáncer hereditario colorrectal no polipósico
ICP	Índice de carcinomatosis peritoneal
IF	Índice de fragilidad
IMC	Índice de masa corporal
IOTA	The International Tumor Analysis Group
IP	Intraperitoneal
IPL	Intervalo libre de platino
IR	Insuficiencia renal
IRM	Índice riesgo de malignidad
ITU	Infección del tracto urinario
IV	Intravenosa
LGSC	Low grade serous carcinoma
LION	Linfadenectomía en Neoplasia Ovárica
LNS	linfadenectomía no sistémica
LS	Linfadenectomía sistémica
OMI	Mapeo Intraoperatorio de Cáncer de Ovario
OR	Odds ratio
PARP	Poli ADP ribosa polimerasa
PARPi	Inhibidores de PARP

---

PET-TC	Tomografía por emisión de positrones
PIV	Valor del índice predictivo
QT	Quimioterapia
QT IP	Quimioterapia Intraperitoneal
QTNA	Quimioterapia neoadyuvante
RATS	Toracoscopia asistida por robot
RC	Respuesta completa
RNM	Resonancia Nuclear Magnética
RP	Respuesta parcial
RR	Riesgo relativo
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
S-LPS	Laparoscopia de estadificación
SNC	Sistema nervioso central
SOP	Síndrome de ovarios poliquísticos
SR	Reglas Simples
TAC	Tomografía axial computarizada
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VATS	Toroscópica asistida por video
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo



## 2 Índice

1	Abreviaturas .....	1
2	Índice .....	5
3	Introducción .....	9
3.1	Aspectos Epidemiológicos .....	9
3.1.1	Incidencia, mortalidad y supervivencia .....	9
3.1.2	Epidemiología Genética .....	10
3.1.3	Factores de riesgo y factores preventivos .....	11
3.2	Historia Natural de la Enfermedad: Oncogénesis del cáncer de ovario .....	13
3.2.1	Histología .....	13
3.2.2	Implicación del tipo histológico en pronóstico y tratamiento .....	17
3.3	Valoración Diagnóstica .....	18
3.3.1	Síntomas .....	18
3.3.2	Exploración física .....	19
3.3.3	Ecografía transvaginal .....	19
3.4	Estudio de extensión y diagnóstico de certeza .....	21
3.4.1	Ecografía .....	21
3.4.2	Tomografía axial computarizada (TAC) .....	23
3.4.3	Resonancia Nuclear Magnética (RNM) y Tomografía por emisión de positrones (PET-TC) .....	25
3.4.4	Intervención Quirúrgica .....	28
3.5	Tratamiento quirúrgico .....	40
3.5.1	Citorreducción primaria .....	40
3.5.2	Citorreducción de intervalo o diferida .....	51
3.5.3	Patrones de recurrencia .....	57
3.6	Tratamiento Médico: quimioterapia .....	59

3.6.1	Quimioterapia Adyuvante .....	59
3.6.2	Quimioterapia Neoadyuvante (QTNA) .....	63
3.6.3	Quimioterapia Intraperitoneal .....	64
4	Planteamiento del problema .....	71
4.1	Hipótesis de Trabajo .....	72
4.2	Objetivos .....	72
4.2.1	Objetivo Principal .....	72
4.2.2	Objetivos Secundarios .....	72
5	Material y Métodos .....	73
5.1	Diseño del estudio .....	73
5.2	Pacientes elegibles .....	73
5.2.1	Criterios de inclusión .....	73
5.2.2	Criterios de exclusión .....	74
5.3	Variables del estudio .....	74
5.3.1	Variables Preoperatorias .....	74
5.3.2	Variables Intraoperatorias .....	75
5.3.3	Variables Postoperatorias .....	77
5.4	Valoración preoperatoria y cuidados perioperatorios .....	78
5.5	Procedimiento quirúrgico .....	78
5.5.1	Laparotomía .....	79
5.5.2	Laparoscopia exploradora .....	80
5.5.3	Cirugía multivisceral .....	80
5.5.4	Criterios de radicalidad .....	81
5.6	Quimioterapia .....	81
5.7	Definición de citorreducción y supervivencia .....	82
5.7.1	Citorreducción .....	82
5.7.2	Supervivencia .....	82
5.8	Metodología estadística .....	83

Índice	7
6 Resultados .....	85
6.1 Características generales.....	85
6.2 Análisis de los resultados del tratamiento quirúrgico.....	88
6.2.1 Descripción de hallazgos quirúrgicos .....	90
6.2.2 Tratamiento con quimioterapia durante el periodo de estudio .....	97
6.2.3 Recurrencia .....	99
6.3 Supervivencia global y supervivencia libre de progresión .....	101
6.4 Análisis de riesgo de muerte y progresión .....	108
6.4.1 Análisis de riesgo de muerte .....	108
6.4.2 Análisis de riesgo de progresión.....	108
6.4.3 Análisis multivariante de riesgo de muerte .....	109
6.4.4 Análisis multivariante de riesgo de progresión.....	109
6.5 Análisis en el subgrupo de pacientes con citorreducción óptima.....	110
6.5.1 Análisis de riesgo de muerte .....	110
6.5.2 Análisis de riesgo de progresión.....	110
6.5.3 Análisis multivariante riesgo de muerte y riesgo de progresión.....	111
6.6 Complicaciones quirúrgicas mayores (Clavien-Dindo >3) .....	112
7 Discusión .....	117
8 Conclusiones.....	127
9 Bibliografía .....	129
10 Anexo.....	147



## 3 Introducción

### 3.1 Aspectos Epidemiológicos

#### 3.1.1 Incidencia, mortalidad y supervivencia

El cáncer de ovario (CO) es el sexto cáncer más frecuente en las mujeres y la tercera causa de muerte de los cánceres ginecológicos, después del cáncer de mama y endometrio. En el mundo se diagnostican 239.000 casos nuevos cada año, con una incidencia de 6,6 casos/100.000 mujeres/año, siendo más elevada en las regiones con mayor desarrollo económico (1). Las tasas más bajas se observan en África y Asia (<3 casos/100.000 mujeres/año). La migración de personas de países con bajas tasas, hacia aquellos con tasas más altas, aumenta del riesgo de desarrollo de la enfermedad y subraya la importancia de factores no genéticos para la progresión de la enfermedad (2).

En España, el cáncer de ovario es el quinto cáncer más frecuente en las mujeres, se diagnostican 3.659 nuevos casos al año, presentando una incidencia estimada de 13,5/100.000 mujeres/año. Es responsable de 2.106 muertes al año, con una prevalencia de la enfermedad a los 5 años de 10.236 pacientes en 2020 (3).

El diagnóstico precoz del cáncer de ovario es difícil, y actualmente no existen programas de cribado poblacionales (4), lo que genera que la mayoría de los carcinomas serosos presenten una evolución agresiva, siendo diagnosticados en fase III en un 51% y en fase IV en un 29%. En esas fases, la supervivencia a los 5 años es del 42% y 26% respectivamente; mientras que en las fases iniciales presenta una supervivencia a 5 años del diagnóstico incluso del 90% (5).

Los datos sobre los cánceres de ovario metastásicos son limitados. En el caso de origen genital, el cáncer de endometrio es el más frecuente (20%), siendo el principal tipo histológico el endometrioides y serosos. Para el cáncer de mama, el más frecuente es el carcinoma ductal invasivo (6). Uno de los estudios más grandes al respecto (4.284 pacientes) presentó una tasa de 4,1% de CO metastásico excluyendo los de origen uterino. La distribución de los tumores originales fueron: colorrectal (43%), carcinoma gástrico (29%), apéndice, mama y páncreas del 8%, 6% y 4% respectivamente (7). Todos estos datos, coinciden con estudios previos que además reportan metástasis de páncreas del 5,1%, vesícula y la vejiga del 1,7% (8). Además, los tumores extra abdominales como el cáncer de pulmón representan el 2-4% (9), el melanoma maligno metastásico de ovario es extremadamente infrecuente (10).

### 3.1.2 Epidemiología Genética

Aproximadamente el 15% de los casos de CO se producen en portadores de mutaciones genéticas. Sujetos que tienen un familiar de primer grado afectado, muestran un riesgo de padecer un CO entre 3-7 veces superior que la población general a lo largo de su vida (11, 12). Los diferentes histotipos del cáncer de ovario se asocian con diversas susceptibilidades genéticas, que junto al estilo de vida dan lugar a una enfermedad heterogénea en cuanto a su biología, clínica y sensibilidad terapéutica.

En grupos familiares afectados, se han detectado genes raros pero altamente penetrantes como BRCA1 y BRCA2 (encargados de codificar proteínas integradas en la reparación del ADN) localizados en cromosomas 17q y 13q; genes con penetrancia más moderada (BRIP1, RAD51C / D, MSH6), y otros de más baja penetrancia (13). Se estima que aproximadamente 1 de cada 300 a 800 individuos presentan estas mutaciones y los portadores de BRCA1 y BRCA2 muestran una supervivencia más favorable que los no portadores (36%), siendo mejor en BRCA2 (52%) (14). La prevalencia de estas mutaciones puede variar dependiendo de las diferentes poblaciones. Ejemplo de ello son los judíos asquenazis con un riesgo acumulado del 39% para mutación BRCA1 y del 11% para BRCA2 (12, 15).

#### 3.1.2.1 *Otros factores hereditarios y síndromes involucrados en el desarrollo del cáncer de ovario*

##### 3.1.2.1.1 Síndrome de Lynch (SL)

El síndrome de Lynch o cáncer hereditario colorrectal no polipósico (HNPCC), presenta una predisposición al cáncer causado por mutaciones que afectan los genes MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, con una transmisión autosómica dominante. Se estima que esta mutación se encuentra presente en una de cada 660 personas, y es causante del 1 al 3% de todos los cánceres colorrectales. Este síndrome se asocia a un riesgo del 60% de cáncer de endometrio y del 4 al 12% de cáncer de ovario (16). El riesgo de desarrollo de cáncer de ovario es menor que en otras mutaciones (BRCA1 Y BRCA2) y en la mayoría de los casos se diagnostican en fases precoces. Mayor riesgo de cáncer de ovario se dan en mutaciones MLH1 y MSH2 (17) con los tipos histológicos asociados de tipo endometriode (23%), seroso (21%) y células claras (11%) (18).

### 3.1.2.1.2 Síndrome de Peutz-Jeghers

Este síndrome en la mayoría de los casos presentan mutaciones en el gen STK1 y las tumoraciones ováricas son de tipo disgerminoma y tumores de la granulosa, Brenner y de Sertoli (19).

### 3.1.3 Factores de riesgo y factores preventivos

#### 3.1.3.1 Factores reproductivos

Las mujeres con mayor número de ciclos ovulatorios acumulados a lo largo de la vida, tienen un mayor riesgo de cáncer de ovario de subtipos serosos, endometrioides y de células claras, no siendo así para los tipos mucinosos. La paridad es un factor de protección para los tumores tipo I, sobre todo a partir de 3 gestaciones (20, 21). El grupo de Investigación prospectiva europea sobre el cáncer y la nutrición, presenta una asociación inversa entre el embarazo a término y los tumores tipo I (RR: 0,47), sin encontrar asociación con tumores borderline o cánceres de ovario tipo II (22).

#### 3.1.3.2 Lactancia materna

La lactancia materna es un factor de protección, mediante la supresión de la secreción de gonadotropinas hipofisarias, produciendo periodos de anovulación, sobre todo en los primeros meses tras el parto. Muestra un 30% menos de riesgo de CO al comparar con mujeres que nunca han amamantado; siendo este efecto mayor en los primeros 6 meses de lactancia (RR: 0,85) (23).

#### 3.1.3.3 Terapia hormonal

La utilización de anticonceptivos orales hormonales, reducen el riesgo de desarrollo de CO y el efecto protector es mayor al aumentar el tiempo de exposición, entorno al 20% por cada 5 años de uso. Esta terapia hormonal previene unos 30.000 nuevos casos al año, evitando unos 200.000 casos de cáncer de ovario y 100.000 muertes en los últimos 50 años (24). La reducción de riesgo es similar para mutaciones BRCA1 y BRCA2 (25). Por otro lado, las mujeres con menopausia usuarias de terapia hormonal con al menos 5 años, pueden presentar un riesgo mayor de sufrir cáncer de ovario (RR: 1,52) en comparación con aquellas sin tratamiento (RR: 1,41) (26). El riesgo puede incluso aumentar en usuarias de menos de 5 años (RR 1,43), sobre todo para los tipos seroso y endometrioide (27).

### 3.1.3.4 *Enfermedad Inflamatoria Pélvica (EIP)*

Los estudios epidemiológicos entre EIP y CO no son concluyentes. Un estudio canadiense de casos y controles informó de un mayor riesgo de CO entre las mujeres con un episodio EIP, en comparación con aquellas pacientes que nunca habían presentado EIP (OR 1.5) (28). Este riesgo es mayor cuando EIP se presenta de manera recurrente, en pacientes nulíparas, con historia de infertilidad y cuando EIP es antes de los 20 años. Otro amplio estudio danés informa de relación entre EIP con tumores borderline de subtipo seroso, no siendo así en otros subtipos histológicos (29).

### 3.1.3.5 *Endometriosis*

La endometriosis es una de las alteraciones ginecológicas más frecuentes, ya que afecta al 10-15% de las mujeres en edad reproductiva. Su incidencia puede llegar al 40% - 60% en pacientes con dismenorrea y entre un 20% - 30% en afectadas por subfertilidad (2). Se ha encontrado relación entre la endometriosis y los subtipos histológicos del CO variante células claras (OR de 3,05), endometrioides (OR de 2,04) y seroso de bajo grado (OR de 2,11) (30). Un reciente estudio holandés (131.450 mujeres) describe tasa de CO en los casos de endometriosis del 4,79%. En muchos de esos casos, se dio un diagnóstico conjunto de CO y endometriosis, lo que sugiere que el riesgo de cáncer persiste incluso cuando el cuadro clínico de endometriosis no está presente (31).

### 3.1.3.6 *Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)*

El SOP es el trastorno endocrino más frecuente entre las mujeres, prevalencia del 6% al 10% según los criterios del Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos. Enfermedad multifactorial, se caracteriza por obesidad, hirsutismo, infertilidad y alteraciones menstruales (ciclos oligo-anovulatorios). Los datos en la literatura son limitados para la relación entre el SOP y CO. Actualmente no se respalda la conclusión de que las mujeres con SOP tengan un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de ovario (32).

### 3.1.3.7 *Otros factores de riesgo*

La relación entre la obesidad y diferentes tipos histológicos se ha intentado demostrar en numerosos estudios, encontrando un mayor riesgo en los tumores serosos tipo borderline y algo menor para los tumores de células claras, mucinosos, endometrioides y tumores serosos de bajo grado (OR = 1,13 por 5 kg / m<sup>2</sup>) (33).

Otro posible factor se refiere a la utilización de talco perineal a largo plazo (más de 10 años), en un metaanálisis del 2018, advierten que cualquier utilización de talco perineal aumenta el riesgo de CO (OR: 1,31), y que este riesgo es mayor cuando las aplicaciones superan las 3.600 dosis a lo largo de la vida (34).

### 3.2 Historia Natural de la Enfermedad: Oncogénesis del cáncer de ovario

La comprensión sobre el origen del cáncer de ovario ha variado en los últimos años. Anteriormente se consideraba que el desarrollo del CO se debía a las lesiones sufridas en la superficie epitelial, como resultado a las ovulaciones experimentadas a lo largo de la vida. El daño epitelial podría desarrollar lesiones en el ADN, que conllevaría a la proliferación celular y desarrollo del cáncer, a esta teoría que se le llamo “ovulación incesante” (35).

En la década del 2000, diferentes grupos de estudios de la oncogénesis del cáncer de ovario se basaron en datos histológicos y de biología molecular para reconocer que el cáncer de ovario se compone de diversos tipos de tumores que se diferencian en la clínica, factores epidemiológicos y patrones de supervivencia, englobando una enfermedad muy heterogénea (36). Kurman y col. propusieron el modelo dualista de carcinogénesis, agrupando los diferentes tipos de cánceres en dos grandes grupos: Tumores tipo I y tipo II. Los tumores de tipo I son neoplasias de bajo grado, que pueden desarrollarse de manera escalonada a partir de lesiones precursoras bien reconocidas como tumoraciones borderline o de quistes inclusión cortical, presentando un crecimiento lento. Los tumores tipo II son neoplasias de alto grado, con un comportamiento agresivo y diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad. Es característico la mutación en la proteína p53, lo que se traduce en tumoraciones genéticamente más inestables ya que implica la suspensión de la apoptosis, favoreciendo la proliferación celular (37).

#### 3.2.1 Histología

En 2014 la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), dada la evidencia acumulada de que los tumores serosos de alto y bajo grado presentan unas características morfológicas, moleculares y genéticas diferentes, define una nueva clasificación del cáncer epitelial de ovario que comprende cinco tipos histológicos principales (38):

- Carcinoma seroso de alto grado
- Carcinoma seroso de bajo grado
- Carcinoma endometrioide

- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma de células claras

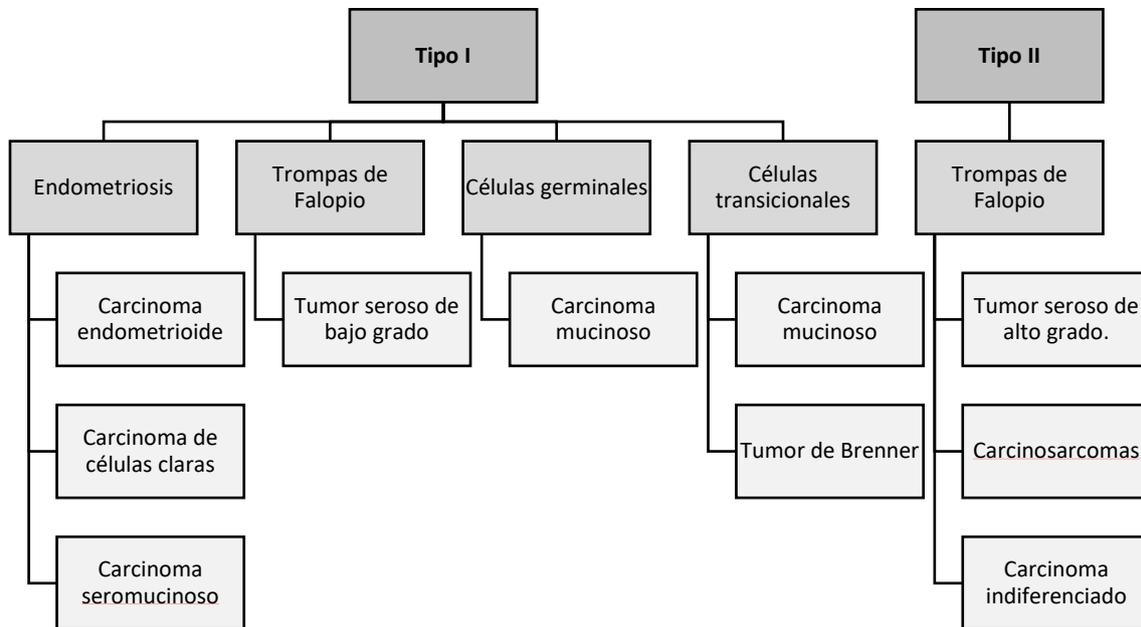


Figura 1: Modelo dualista de la carcinogénesis ovárica (38). Kurman y col. *The American journal of pathology*

Se sabe que los diferentes tipos de tumores presentan diversos perfiles moleculares y genéticos como lo resalta el proyecto The Cancer Genome Atlas (TCGA) en el 2011 (39). En los últimos años, se utilizan diferentes marcadores inmunohistoquímicos que permiten una clasificación más refinada del cáncer de ovario en subgrupos moleculares, remarcando las diferencias entre tumoraciones de bajo y alto grado (40, 41).

### 3.2.1.1 Tumores serosos de alto grado

Los tumores serosos de alto grado (HGSC por sus siglas en inglés), es el tipo histológico más frecuente (70-80%) de todas las neoplasias malignas. Presenta un crecimiento más agresivo, diagnosticándose con frecuencia en fases más avanzadas. Las pacientes en los que el cáncer seroso se delimita en uno de los ovarios son bajas (<10%). La edad de aparición es en torno a los 45 a 65 años (2). Los estudios morfológicos y genéticos remarcan la lesión precursora en las trompas de Falopio (carcinoma intraepitelial tubárico seroso), que es la lesión histológica más temprana reconocible en la patogénesis del carcinoma de alto grado (42). Morfológicamente puede variar desde pequeñas lesiones anexiales hasta tumoraciones de 20 cm. La superficie tumoral puede ser lisa o papilar y la cavidad suele ser multitabizada con excrescencias hacia la

luz de la tumoración. El contenido tumoral es variado, desde líquido con aspecto seroso, hasta sanguinolento o mucinoso, presentando áreas de necrosis. Microscópicamente se encuentran cuerpos de Psamomma en el 30% de los casos (43).

Casi todos los tumores HGSC presentan mutación para TP53 (96%), también con frecuentes ganancias y pérdidas de ADN, debido al defecto en la ruta de reparación de ADN de recombinación homóloga, lo que aporta una mayor inestabilidad cromosómica y una potencial adquisición de quimio resistencia adquirida al platino. Las deficiencias en la recombinación homóloga proporciona una base para la exploración en el tratamiento con los inhibidores de la polimerasa (PARP) (44). Las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 pueden estar presentes hasta el 22% de los tumores y otras de las mutaciones descritas somáticas son los genes RB1, NF1 y CDK12 (39).

### 3.2.1.2 *Tumores serosos de bajo grado*

Los tumores serosos de bajo grado (LGSC por sus siglas en inglés) son menos frecuentes del 5%-10%. Típicamente se diagnostican a edades más tempranas, con una media de 46 años. Presenta mejor supervivencia comparando con los tumores de alto grado (99 meses frente a 57 meses) y se caracteriza por una menor sensibilidad hacia la quimioterapia (2).

Histológicamente representan una población uniforme de células con atipia leve, poca actividad mitótica y presencia de cuerpos de Psamomma (43). Se diferencian de los tumores de *borderline* por la presencia de invasión del estroma. Las lesiones precursoras son el cistoadenoma / adenofibroma que posteriormente progresan hacia tumoraciones serosas con atipia (tumor *borderline* seroso), tumor micropapilar no invasivo (de bajo grado), tumor *borderline* seroso micropapilar y luego hacia carcinoma seroso invasivo de bajo grado. Se considera un proceso paso a paso relativamente lento, aunque también se han descrito mutaciones de Novo (42). Presenta expresión de mutaciones KRAS o BRAF, CK, WT1 y PAX8, así como la presencia de receptores de estrógeno y progesterona positivos. Con menor frecuencia mutaciones de P53 y BRCA1/BRCA2 (45).

### 3.2.1.3 *Carcinoma Endometrioide*

Representa el 10%-15% de los tumores de ovarios. La edad media de aparición es de 56 años y hasta en un 42% se asocian con historia clínica de endometriosis pélvica y ovárica (2). En un 15%-20% de los casos pueden coexistir con adenocarcinoma de endometrio pudiendo ser sincrónico o metacrónico (46). La mayoría de ellos son tumoraciones sólidas, con áreas focales micro

glandulares y presentan zonas de necrosis y hemorragias (43). Es el histotipo más frecuente asociado con síndrome de Lynch (mutaciones MSH2 y MSH6), siendo el riesgo de desarrollar cáncer de ovario a lo largo de la vida del 8% (47). Se han encontrado mutaciones KRAS Y BRAF en un 10% de los tumores y mutaciones en tumores supresores como PTEN (20%), inestabilidad en el microsatélite (hasta un 20%) (38).

#### 3.2.1.4 *Carcinoma mucinoso*

Los adenocarcinomas mucinosos, en su morfología epitelial pueden mostrar diferenciación en dos tipos: intestinal (más frecuente) y el tipo endocervical (48). La incidencia exacta es difícil de determinar dada la dificultad en su diagnóstico. Se presentan en mujeres más jóvenes que otros subtipos histológicos (entre 40 y 50 años). Frecuentemente en el momento del diagnóstico se encuentran en fases más tempranas (I-II) y a menudo son de bajo grado. Se puede presentar como tumoración unilateral de 8 a 20 cm (incluso de mayor tamaño), de aspecto quístico o sólido, y superficie lisa. Presentan con menor frecuencia mutación para p53, siendo más característica la presencia de mutación KRAS (75%) (49).

#### 3.2.1.5 *Carcinoma de células claras (CCC)*

Presenta una notable diferencia en cuanto a frecuencia en distintas poblaciones, para los países occidentales es del 5%, mientras que en países asiáticos del 30% (50). Se caracteriza por complicaciones como accidentes tromboembólicos tipo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, que a su vez se consideran como un factor pronóstico independiente. Los CCC se han asociado con la endometriosis y el riesgo de cáncer es mayor cuando el diagnóstico de endometriosis es entorno a los 50 años (51).

Inmunohistoquímicamente el CCC se caracteriza por un perfil de CK7 positivo, aunque puede ser focal en el 10% de los casos. Presentan también expresión para PAX8 y proteína napsina A (NAPSA) y HNF-1b (hematocito factor nuclear 1 beta), también se han informado mutaciones en KRAS, PTEN y PIK3CA, ARID1A (52).

TIPO I				TIPO II	
CE	CM	LGSC	CCC	HGSC	
ARID1A	KRAS	KRAS	ARID1A	TP53	
PIK3CA	Ampliación HER	BRAF	PIK3CA	BRCA	
PTEN		MEK	PTEN	NF1	
PP2R $\alpha$ 1		ERRB2	CTNNB1	Genes implicados HDR	
			PP2R $\alpha$ 1	NF1	

Tabla 1: Clasificación inmunohistoquímica de los tipos de tumores de ovario. Kurman y col. *J The American journal of pathology*

### 3.2.2 Implicación del tipo histológico en pronóstico y tratamiento

La etapa de la enfermedad en el momento del diagnóstico depende mucho del tipo histológico. Los carcinomas serosos se diagnostican con mayor frecuencia en fase III (51%) o IV (29%), lo que refleja la naturaleza más agresiva. En la siguiente tabla se refleja la supervivencia a 5 años dependiendo del tipo histológico (5).

Fases FIGO	Todos los subtipos epiteliales	Seroso	Endometriode	Mucinoso	Células claras
I	89%	86%	95%	92%	85%
II	71%	71%	84%	69%	71%
III	41%	42%	59%	30%	35%
IV	20%	26%	29%	13%	16%

Tabla 2: Supervivencia de causa específica a los cinco años del diagnóstico (%) para cáncer de ovario. Torre et al. *CA Cancer J Clin.* 2018

El entendimiento de los diferentes tipos histológicos y patrones genéticos, proporcionan la oportunidad de identificar aquellos factores etiológicos relacionados con el pronóstico de la enfermedad y valoración de nuevas estrategias de tratamiento, mediante la adecuada selección de pacientes. En base a esto, algunos autores informan que las pacientes con subtipos proliferativos y mesenquimales presentan un mayor beneficio de bevacizumab (BV), sobre todo en la SLP (53), lo que ha llevado a la FDA a aprobar su utilización en casos de enfermedad fase III-IV para el tratamiento quimioterapéutico de pacientes con CO primario en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de BV como agente único, tras el tratamiento de citorreducción primaria (54).

Otras nuevas estrategias de tratamiento como la inmunoterapia, tiene como base que los microambientes inmunosupresores que pueden afectar al crecimiento tumoral, incluso en aquellos casos con metástasis resistentes al tratamiento inicial. La combinación de estos agentes junto con los inhibidores PARP y / o en combinación con los factores de crecimiento endotelial

vascular (VEGF: bevacizumab, Cediranib) puede ser alentadores en algunos casos. La utilización de los agentes debe de ser en pacientes seleccionados, con tipos histológicos y perfiles moleculares específicos. Actualmente existen varios ensayos en curso que evalúan las posibles nuevas estrategias terapéuticas (55, 56).

### 3.3 Valoración Diagnóstica

Anteriormente se creía que el cáncer de ovario era una enfermedad silente y los síntomas se presentaban en fases avanzadas. Hoy se sabe que en las fases iniciales de la enfermedad el promedio de tiempo asintomático es de 4,3 años y para las fases avanzadas es en torno a los 8 meses. Durante la mayor parte del periodo oculto, los cánceres serosos presentan un diámetro de menos de 1 cm, el diámetro medio de cáncer seroso cuando progresa a fases avanzadas es en torno a los 3 cm (57). En este periodo ventana, la presentación clínica es variable y poco específica, y generalmente se manifiesta meses antes del diagnóstico.

#### 3.3.1 Síntomas

La mayoría de las pacientes presentan síntomas incluso antes del diagnóstico de cáncer de ovario; así lo demuestra un meta-análisis que incluyó 21 estudios, la mayoría retrospectivos, donde la proporción de pacientes que se informaron como asintomáticas en los diferentes cuestionarios fue del 7,2% al 22,6% (58). Los síntomas que con mayor frecuencia se presentaron en consultas de atención primaria fueron el dolor pélvico (41%), dolor abdominal (50%), distensión abdominal (64%) y síntomas del tracto urinario (55%) (59).

Se ha desarrollado un índice de síntomas con objetivo de identificar a aquellas mujeres de alto riesgo para CO. Se considera positivo ante la presencia de 6 síntomas, durante 1 año y recurrencia de más de 12 veces por mes. Este índice para mayores de 50 años presenta una sensibilidad del 66,7% y especificidad del 90% y para <50 años, la sensibilidad fue del 86,7% con una especificidad del 86,7%. Aquellas pacientes que presenten un índice positivo, sería necesario la utilización de pruebas complementarias (60). Sin embargo, se ha calculado que la tasa de procedimientos quirúrgicos innecesarios, asociados a unos resultados positivos de las pruebas complementarias ante un índice de síntomas positivos es muy alta, por lo que la baja sensibilidad de detección de casos de CO, utilizando como único planteamiento los síntomas de CO, no sería correcto (61).

Síntomas	¿Ha presentado estos síntomas?		Días por mes experimentados los síntomas			¿Cuánto tiempo duraron los síntomas (meses)?			
			<1-5	5-12	>13	<1	1-6	6-12	>12
Dolor pélvico	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8
Dolor abdominal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8
Distensión abdominal	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8
Síntomas urinarios	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8
Saciedad precoz	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8
Indigestión	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8

Tabla 3: Cuestionario del Índice de Síntomas. Tabla adaptada de Goff et al. J Jama

### 3.3.2 Exploración física

Las pacientes que presentan síntomas sugestivos de cáncer de ovario deben ser valoradas mediante examen físico por un oncólogo ginecólogo que lleve a cabo una exploración abdominal, pélvica, vaginal, recto-vaginal, ganglios linfáticos de las áreas supraclaviculares e inguinales. El rendimiento diagnóstico de la exploración pélvica en condiciones ideales para la detección de masas anexiales es mejor para aquellas pacientes delgadas con un tamaño uterino normal y que no presenten cicatrices abdominales, hallazgos de ascitis, tumoraciones de más de 10 cm, o presencia de nodularidades en fondo de saco de Douglas. Existiendo una subestimación del tamaño anexial sobre todo del lado derecho (62).

Lateralidad	Sensibilidad	Especificidad	VPP
Lado izquierdo	0,33 ( 0,20 - 0,46)	0,88 (0,79- 0,94)	0,64 (0,45- 0,83)
Lado derecho	0,21 (0,10 - 0,39)	0,79 (0,69 -0,86)	0,26 (0,12, 0,47)

Tabla 4: Detección de las masas anexiales dependiendo de la exploración. Padilla et al. J Obstetrics

En caso de recurrencia, la exploración física presenta una baja sensibilidad, entorno al 34,9%, y en la mayoría de los casos se presentan con una elevación previa del CA 125 (rango de 0-23 meses). La presencia de recurrencia en forma de nódulo en vagina, podría favorecer la detección de recurrencia en el examen físico, no siendo así para otras localizaciones (63, 64).

### 3.3.3 Ecografía transvaginal

Es la técnica diagnóstica por imagen más utilizada y de primera línea para la valoración de las masas anexiales, permitiendo exploración del tamaño, morfología y composición de estas. Aquellos elementos destacados de la anamnesis, así como el estado de menopausia y exploración física, contribuyen a una mejor interpretación de los hallazgos ecográficos. Las ventajas de la ecografía frente a otras técnicas, es su amplia disponibilidad, correcta tolerancia,

facilidad en su ejecución y bajo coste. La ecografía transvaginal comparada con otras pruebas de imagen como tomografía axial computarizada (TAC), resonancia nuclear magnética (RNM), tomografía por emisión de positrones (PET), ha demostrado superioridad suficiente para justificar su utilización como examen rutinario en la valoración de las masas anexiales (65).

El rendimiento diagnóstico de la ecografía depende de manera trascendental de la experiencia del examinador, dado que la precisión o aproximación diagnóstica, se basa en una impresión subjetiva, que a su vez se encuentra determinada por el nivel de habilidad y grado de experiencia del explorador (66). Para los exploradores con mayor experiencia se estima que la sensibilidad para procesos malignos puede llegar en torno al 80-89% y la especificidad del 79-91%, con un diagnóstico histológico específico correcto en torno al 69-77% de los casos. Los operadores menos experimentados generalmente presentan resultados más pobres (sensibilidad del 70-86% y especificidad del 59-89%) (67). El diagnóstico histológico de tumores borderline, fibromas y cistoadenomas generan una mayor confusión. Sin embargo, incluso en estos casos, utilizando los modelos de regresión logística, Índice Riesgo de Malignidad (IRM) y CA 125 para predecir malignidad, el rendimiento diagnóstico es pobre y no es superior a la evaluación subjetiva del examinador experimentado (68).

Es importante clasificar los hallazgos ecográficos mediante un sistema de puntuación para una mejor discriminación entre tumoraciones malignas y benignas. Se destaca el trabajo de Alcázar y col. que desarrollaron y validaron de manera cruzada un nuevo sistema de puntuación ecográfica donde todas las exploraciones fueron realizadas por un ecografista experto mediante un protocolo de exploración. En el análisis de regresión logística multivariante, se detectaron aquellos parámetros independientes de malignidad: proyecciones papilares gruesas, áreas sólidas, flujo central en el Doppler y en la velocimetría la presencia de alta velocidad y baja resistencia. Los resultados del análisis presentaron un mejor rendimiento diagnóstico tal y como se presenta en la siguiente tabla (69).

Zona explorada	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	VPP (95% IC)	VPN (95% IC)	AUC (95% IC)
Carcinomatosis pélvica	81,4	97	97,4	79,5	0,892
Infiltración rectosigmoidea	83,1	96,6	94,3	83,3	0,898
Infiltración omental	67,3	93,6	93,2	68,7	0,804
G.L. inguinales	100	99,7	88,9	100	0,99
G.L. retroperitoneales.	34,5	99	90,9	84,2	0,668

Tabla 5: Rendimiento diagnóstico de los sistemas de puntuación. Alcázar et al. *Am. J Obstet Gynecol* 2003

En cuanto a la concordancia entre el diagnóstico ecográfico e histopatológico según los diferentes estudios es alrededor del 60,3%, siendo la precisión diagnóstica para los quistes más

prevalentes alta: dermoides del 87%; quistes simples 81% y endometriósicos 84%; y aún más alta para los fibromas (99%) y pseudo quistes (98%) (70).

### 3.3.3.1 Estudio Doppler

Herramienta utilizada para el reconocimiento de las características de la vascularización de la tumoración (Doppler color o power Doppler) basada en la detección de la neoangiogénesis. Los vasos neoformados se caracterizan por casi la ausencia de la capa muscular media, lo que conlleva una menor resistencia vascular y mayor velocidad del flujo. Las diferentes anastomosis entre las diversas estructuras vasculares, favorecen la aparición de *shunts* representados por flujos turbulentos (71). La ecografía Doppler inicialmente se propuso como un recurso para mejorar los resultados de la ecografía mediante el estudio del índice de pulsatilidad (IP) e índice de resistencia (IR) (72). Sin embargo, posteriores análisis han reflejado una baja especificidad de la técnica y un valor diagnóstico limitado, por lo que actualmente se encuentra en desuso (73).

Otro de los datos estudiados es la localización del flujo. Cuando la señal del Doppler se presenta a lo largo de la pared, en proyecciones papilares y dentro de la masa tumoral tipo “central” apunta hacia patología maligna (74). Se sugiere la utilización del Doppler junto a la ecografía convencional para disminuir los falsos positivos del modo B (75). Este punto fue analizado en un estudio colaborativo entre los Departamentos de Obstetricia y Ginecología de Cagliari y la Clínica Universidad de Navarra donde compararon la precisión diagnóstica de la ecografía convencional con y sin estudio Doppler para el diagnóstico de cáncer. La utilización de ambas técnicas aumenta la precisión del estudio mejorando la especificidad del 89% al 94%, ( $p=0,001$ ) y la sensibilidad del 95% al 98% ( $p=0,44$ ), aumentando la probabilidad del diagnóstico en un 82% (76).

## 3.4 Estudio de extensión y diagnóstico de certeza

Para poder considerar el tipo de tumoración y su resecabilidad completa, es transcendental el estudio de extensión preoperatorio mediante diferentes pruebas de imagen, que contribuyan al asesoramiento correcto de la paciente.

### 3.4.1 Ecografía

En los últimos años, se ha puesto en consideración la utilización de la ecografía como herramienta para la detección de enfermedad intraabdominal en el CEO avanzado, mediante la presencia de nódulos hipoeoicos sólidos desprovistos de movimientos peristálticos, hebras

hipoecoicas gruesas que atrapan las asas intestinales, presencia de ascitis y epiplón engrosado (77). En base a estos hallazgos, Testa y col. presentaron un trabajo de carácter prospectivo, sobre el rendimiento diagnóstico de la ecografía para la detección de la metástasis en el epiplón con una sensibilidad del 95%, especificidad del 87,7%, VPN del 92,7%, y VPP 91,3%. Los casos falsos negativos estaban relacionados con nódulos <1 cm y carcinomatosis miliar (78).

Para facilitar la descripción de las características ecográficas y estadificación, Fischerova y col. desarrollaron una secuencia metodológica para la exploración vaginal, rectal y abdominal. La exploración en la región abdominal se inicia en los órganos viscerales en la parte superior del abdomen, seguido por la valoración del peritoneo parietal, visceral, mesentérico y epiplón, para finalizar con los ganglios inguinales y retroperitoneales (79).

Weinberger y col. presentaron un estudio sobre la precisión de la ecografía transvaginal en la detección de la carcinomatosis pélvica. Todas las pacientes se sometieron a un examen ecográfico dentro de los primeros 14 días previos a la cirugía. Los autores presentaron un rendimiento diagnóstico de la ecografía para la carcinomatosis pélvica muy buenos (sensibilidad 84%, especificidad 96%, VPP 96%, VPN 83%) y concluyeron que factores como la edad, índice de masa corporal, ascitis o histotipo no influyeron en la precisión de la ecografía para la evaluación de la carcinomatosis pélvica (80).

Uno de los ensayos prospectivos más grandes publicados hasta el momento, sobre el rendimiento diagnóstico de la ecografía para la estadificación de pacientes con cáncer epitelial de ovario (CEO), fue presentado por Fischerova y col. Los hallazgos ecográficos se compararon con los hallazgos intraoperatorios e histológicos. La asignación de las pacientes fue según la escala de la FIGO. La ecografía presentó una alta sensibilidad para la fase I (90,7%) y especificidad más alta para la fase IV (99,7%). Para la precisión en los diferentes compartimientos anatómicos, se detallan en la Tabla 6, siendo mejores los resultados para carcinomatosis pélvica, infiltración rectosigmoidea, ganglios linfáticos inguinales. A pesar de los buenos resultados, se observa una sensibilidad relativamente baja para el retroperitoneo, lo cual refuerza el papel de la cirugía como método necesario para la estadificación y exploración en pacientes con CEO (81).

Zona explorada	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	VPP (95% IC)	VPN (95% IC)	AUC (95% IC)
Carcinomatosis pélvica	81,4	97	97,4	79,5	0,892
Infiltración rectosigmoidea	83,1	96,6	94,3	83,3	0,898
Infiltración omental	67,3	93,6	93,2	68,7	0,804
G.L. inguinales	100	99,7	88,9	100	0,99
G.L. retroperitoneales.	34,5	99	90,9	84,2	0,668

Tabla 6: Poder predictivo de la ecografía para hallazgos ecográficos. Tabla adaptada Fischerova y col. 2017

Estudio	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Testa y col.	95	87	91,3	92,7
Weinberger y col.	84	96	96	83
Fischerova y col.	81,4	97	97,4	79,5

Tabla 7: Resumen los resultados de los diferentes estudios para la detección de la carcinomatosis pélvica.

Algunos autores han intentado utilizar la ecografía para la predicción de citorreducción subóptima, mediante la creación de un sistema de puntuación calculado tras la valoración del abdomen. Para un punto de corte de 5 puntos, la sensibilidad fue del 31% y la especificidad del 92%. Lamentablemente no se pudieron validar estos resultados en estudios prospectivos, y su aplicación se encuentra limitada por diferentes tasas de citorreducción en los diversos centros oncológicos (82, 83).

El rendimiento diagnóstico de la ecografía comparado con otras técnicas como el TAC, sobre la detección de enfermedad a nivel de pelvis y abdomen, fue analizado por Alcázar y col. Ellos presentaron un estudio de cohorte prospectivo, donde todas las pacientes se sometieron a exploración ecográfica vaginal / transrectal y transabdominal por un examinador experto bajo un protocolo sistemático de acuerdo con la metodología descrita por Fischerova y col. (79). El estudio TAC fue parte de la valoración preoperatoria. El estándar de referencia fueron los hallazgos quirúrgicos e histológicos. En el análisis de resultados, la sensibilidad general para detectar la enfermedad de la ecografía fue del 70,3% y del TAC del 60,1%, con una especificidad del 97,8% y del 93,7%, respectivamente. La precisión general para determinar la fase del tumor fue del 71% para la ecografía y del 75% para el TAC. La concordancia entre la fase radiológica y la quirúrgica (índice kappa) fue bueno para ambas técnicas (ecografía: 0,69 y TAC: 0,70) (84).

Estos buenos resultados ponen de manifiesto que la ecografía en manos expertas ofrece una precisión diagnóstica similar a la obtenida en el TAC para pacientes con CEO, mostrando una buena sensibilidad y especificidad, para la detección de carcinomatosis peritoneal, pared rectosigmoidea, epiplón, presencia de ascitis y metástasis hepáticas. Las dos técnicas también coincidieron en la baja sensibilidad para la detección de enfermedad en ganglios linfáticos pélvicos, aórticos y raíz del mesenterio (83).

#### 3.4.2 Tomografía axial computarizada (TAC)

El TAC con contraste es la modalidad de imagen más utilizada para el estudio preoperatorio, permitiendo la estadificación mediante una valoración que abarca desde la base del tórax hasta la región inguinal. La información obtenida ayuda al diseño de una estrategia terapéutica óptima

para cada caso (85). En la estadificación inicial del cáncer de ovario, la Escuela Americana de Radiología, en su última revisión, recomienda la utilización del TAC como estudio preoperatorio y de predicción para una citorreducción exitosa (86).

La precisión general en la estadificación del TAC, según la escala de FIGO es en torno al 77% (87). La mayoría de los investigadores presentan gran variabilidad en cuanto al rendimiento diagnóstico del TAC dependiendo de las áreas del abdomen, los mejores resultados corresponden a la pelvis (80%) y el epigastrio (88,9%) (88). Las lesiones metastásicas se identifican como lesiones nodulares, en forma de placas o infiltración de tejidos blandos en la superficie o grasa peritoneal. Cuando se valora el rendimiento diagnóstico del TAC con los hallazgos quirúrgicos, se obtiene mejores resultados cuando las lesiones son >1cm, presentando una sensibilidad 81,2% y precisión del 94,3% (89). Por el contrario, cuando las lesiones presentan un diámetro  $\leq 1$  cm, la sensibilidad para las detección de lesiones es significativamente menor del 25%-50% (90).

Cuando la exploración se realiza por un explorador experimentado, el rendimiento diagnóstico es mayor, llegando a sensibilidad del 87% y una especificidad del 99% para lesiones intrahepáticas y mejores resultados para lesiones perihepáticas (sensibilidad del 82% y especificidad del 100%) (91).

Los primeros análisis que informan sobre la capacidad de predicción de citorreducción del TAC, presentaron una sensibilidad del 92,3% y una especificidad del 79,3% (92). Más adelante, Bristow y col. propusieron un modelo predictivo de citorreducción, considerando 13 características radiológicas, cada una de ellas con un valor numérico basado en la fuerza de asociación estadística. El puntaje del índice predictivo  $>4$ , tuvo una mayor precisión general del 92,7%, y pudo identificar pacientes con cirugía subóptima con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 85% (93). En una revisión sistemática de la literatura se identificaron 11 estudios con diferentes modelos predictivos de citorreducción, ninguno de ellos valoró el impacto de los resultados en el paciente o en la toma de decisiones clínicas. Sólo cuatro modelos fueron validados externamente, pero ninguno de ellos presentaron buenos rendimientos (94).

Actualmente en la literatura no existe un acuerdo sobre el valor predictivo de los hallazgos del TAC sobre la predicción de citorreducción subóptima. El metaanálisis publicado en 2018 por el grupo chino de Ting Wen Yi Hu y col analizaron un total de 10 artículos (n=1.614 pacientes) publicados entre el 2005-2016, de los cuales 3 eran prospectivos y 7 retrospectivos, e intentaron validar los ocho hallazgos más característicos utilizados para la predicción de citorreducción subóptima en el CEO. La proporción de pacientes en fase IV en los diferentes estudios varió del

7% al 33% y la tasa de citorreducción subóptima del 8% al 60%. La descripción detallada de los hallazgos se presenta en la Tabla 8, donde se demuestra una capacidad limitada del TAC para la predicción de una cirugía de citorreducción subóptima. El VPP de todas las variables fue entre 1,3 a 2; el VPN entre el 0,61 a 0,9; y la razón de probabilidad de diagnóstico (OR) de 2 a 3. Posiblemente la falta de rendimiento predictivo se puede explicar debido a la gran heterogeneidad en el diseño de los estudios, en algunos casos las imágenes fueron valoradas por un solo explorador, las técnicas quirúrgicas y la definición de citorreducción subóptima vs óptima fue subjetivo y analizado sólo por el cirujano, dado que en muchos casos no se realizó con un estudio TAC postoperatorio. También se debe tener en cuenta la diferencia en cuanto a la definición de cirugía óptima y subóptima a lo largo de los años de estudio. Sin embargo, actualmente el estudio TAC juntos con otros estudios preoperatorios, debe ser considerado en la toma de decisiones para el tratamiento del CEO primario avanzado (95).

Variable	Nº de estudios	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	OR
Afectación peritoneal	6	0,63	0,60	1,6	0,61	3
Ascitis de gran volumen	7	0,64	0,49	1,3	0,73	2
Afectación diafragmática o pulmonar	9	0,22	0,88	1,9	0,89	2
Derrame pleural	6	0,31	0,84	2,0	0,82	2
Afectación hepática	6	0,21	0,88	1,7	0,90	2
Afectación ganglios linfáticos,	8	0,23	0,89	2,0	0,87	2
Mesenterio del intestino grueso	6	0,45	0,77	2,0	0,72	2
Mesenterio del intestino delgado	6	0,24	0,88	2,0	0,86	2

*Tabla 8:* Resumen de los hallazgos TAC para la predicción de citorreducción y valor del rendimiento diagnóstico. Ting Wen Yi Hu y col. Cancer Management and Research.

La Sociedad Europea de Radiología Urogenital, considera que los siguientes hallazgos probablemente se relacionen con enfermedad no citorreducible: afectación de la parte superior del abdomen con enfermedad voluminosa (>2cm), diseminación en hígado y bazo, compromiso de mesenterio y afectación de los ganglios linfáticos más allá del hilio renal (96).

### 3.4.3 Resonancia Nuclear Magnética (RNM) y Tomografía por emisión de positrones (PET-TC)

La resonancia magnética presenta ciertas ventajas frente al TAC, como son un mayor contraste con los tejidos blandos y ausencia de radiación. Se puede considerar técnica de segunda línea al TAC, en caso de resolución de problemas, especialmente en aquellos con sospecha de afectación de la pared pélvica y presencia alergia al contraste (96). La RNM generalmente mejora la detección de lesiones a nivel abdominal tras la utilización de contraste con gadolinio, presentando la ventaja frente al TAC en la detección de pequeños implantes (<2cm) en la superficie peritoneal (97).

Mediante la utilización de nuevas técnicas de contraste dinámico combinado con difusión (DW-RNM), se mejora el rendimiento diagnóstico en el abdomen medio y pelvis, favoreciendo la capacidad de detección incluso en pequeños depósitos malignos ( $\leq 1\text{cm}$ ) de la superficie peritoneal (98). También mejora la detección de afectación del mesenterio y serosa de un 73% al 77%, compromiso ganglionar de un 17% al 21%, y es útil para explorar los estados de recurrencia (99). Sin embargo, es necesario tener en cuenta diferentes circunstancias, ya que se pueden producir falsos positivos, como la presencia de abscesos y procesos infecciosos así como falsos negativos por lesiones quísticas, necróticas y neoplasias bien diferenciadas (100).

Las principales limitaciones para la utilización de RNM como técnica de primera línea son varios: tiempo prolongado del propio examen, sensibilidad ante los movimientos del paciente y peristaltismo, alto coste de la técnica y una disponibilidad limitada. (81, 85).

La tomografía por emisión de positrones junto con un radiofármaco (en la mayoría publicaciones el 18 Flúor-Desoxi-Glucosa), permite la captación de la actividad metabólica, facilitando la identificación de metástasis a distancia y su estadificación (101). Estas técnicas de imagen añadidas a la prueba inicial de TAC pueden mejorar la selección del tratamiento.

Se considera que PET/TC es una herramienta útil en la estadificación y evaluación preoperatoria como una prueba complementaria al TAC abdominal, para determinar la posibilidad de resección ante una carga tumoral determinada, disminuyendo los falsos negativos del estudio TAC. Sin embargo, presenta limitaciones en la detección dependiendo del área anatómica y tamaño de la lesión. Para aquellas lesiones  $>5\text{mm}$ , presentan una sensibilidad del 79% y especificidad del 68% y para aquellas lesiones menores de 5mm, un resultado falso negativo en torno al 29% (102).

En el estudio prospectivo de Hynninen y col, en el que se compararon el PET/TC con el TAC para la detección de la afectación peritoneal en el cáncer de ovario, el PET/TC fue superior para la detección de carcinomatosis peritoneal en las superficies del mesenterio, abdomen superior, sobre todo en las áreas subdiafragmáticas (sensibilidad del 74% frente al 47% para TAC). Para la identificación de ganglios linfáticos regionales y metástasis a distancia presentan una sensibilidad del 69% con una precisión del 94% en comparación con el TAC (37%). Sin embargo, la sensibilidad para la detección de lesiones en el intestino delgado es insuficiente tanto para el PET/TC como para el TAC (64% frente al 27%), misma situación en la localización de lesiones en el abdomen superior derecho (65% frente al 55%) (103).

En un estudio de precisión diagnóstica publicado por la Cochrane en 2018, que aborda la precisión del PET-TC y la RNM en la valoración de la resecabilidad y viabilidad de la cirugía de citorreducción primara en mujeres con CEO avanzado como remplazo al estudio TAC, los autores incluyeron cinco estudios en el análisis (n=544), dos de ellos abordaron la precisión del PET-TC (n=366) y tres la precisión de la RNM (n=178). Para el PET-TC los estudios para la evaluación de una citorreducción incompleta, la sensibilidad fue del 1,0 y 0,66; la especificidad de 1,0 y 0,88. El primer estudio para la RNM define la citorreducción incompleta como enfermedad residual (ER) de cualquier tamaño, presenta una sensibilidad de 0,94 y especificidad de 0,98. El segundo estudio valoró la citorreducción incompleta como ER>1 cm e informó de una sensibilidad 0,75 y especificidad de 0,96. En el tercer estudio, la citorreducción incompleta se consideró cuando la ER>2 cm con una sensibilidad del 0,91 y especificidad de 0,97. Los detalles de los resultados se exponen en la Tabla 9. En resumen, se puede decir que la certeza de la evidencia fue muy baja a moderada para utilizar estas pruebas como herramientas de predicción de citorreducción incompleta, debido principalmente al pequeño tamaño de las muestras, evidente heterogeneidad metodológica entre los estudios, y una amplia diferencia en cuanto a la prevalencia de la citorreducción incompleta (entre 22% al 63%), posiblemente debido al cambio en los objetivos de citorreducción dependiendo de la ER en los últimos años. Actualmente no se han podido identificar patrones radiológicos predictivos de citorreducción incompleta, ni tampoco unos índices predictivos que presenten una validación externa (104)

La determinación de la resecabilidad del tumor sigue siendo una decisión compleja y heterogénea, ya que la viabilidad de la cirugía depende no solo de los resultados de las imágenes (que capturan el patrón de diseminación), sino también de la experiencia y grado de especialización del cirujano, las políticas institucionales, la condición física de la paciente, y sus preferencias personales (por ejemplo, disposición a arriesgarse a una colostomía).

Test	Ojetivo citorreducción	Nº de mujeres (estudios)	Prevalencia	Sensibilidad IC del 95%	Especificidad IC del 95%	VPP por 1000 testados	VPN por 1000 testados	Exactitud de la prueba certeza (calidad)
PET-TC	ER > 0 cm	23/343 (2)	26%/65%	1,0 (0,54 a 1,0) y 0,66 (0,60 a 0,73)	1,0 (0,8 a 1,0) y 0,88 (0,80 a 0,93)	211	46	baja/moderada
DW-RNM	ER > 0 cm	94 (1)	53%	0,94 (0,83 a 0,99)	0,98 (0,88 a 1,0)	37	8	baja/moderada
DW- RNM	ER > 1 cm	34 (1)	23,50%	0,75 (0,35 a 0,97)	0,96 (0,80 a 1,0)	59	31	muy baja /muy baja
Convencional RNM	ER > 2 cm	50 (1)	22%	0,91 (0,59 a 1,0)	0,97 (0,87 a 1,0)	20	23	muy baja /muy baja
TAC	ER > 0 cm	94 (1)	53%	0,66 (0,52 a 0,78)	0,77 (0,63 a 0,87)	211	87	baja/baja

Tabla 9. Adaptada. Precisión diagnóstica PET - TAC y MRI para la evaluación de la resecabilidad en tumores de cáncer de ovario epitelial avanzado. Joseline F. Roze y col. Cochrane library.

#### 3.4.4 Intervención Quirúrgica

La cirugía permite obtener tejido para la confirmación histológica, obteniéndose el diagnóstico de certeza; exploración exhaustiva de la cavidad abdominal informando de la extensión y estadificación. Aquellas tumoraciones consideradas como de alto riesgo de malignidad, requieren tratamientos específicos y protocolos establecidos en las unidades de Ginecología Oncológica, conjuntamente con equipos multidisciplinarios (105). Se ha demostrado que la resección completa de toda la enfermedad macroscópica es el factor pronóstico independiente más importante, por lo que la evaluación minuciosa preoperatoria y un planteamiento cuidadoso de la cirugía son esenciales (106).

##### 3.4.4.1 Laparotomía

La laparotomía abierta se considera el enfoque estándar en fases avanzadas. Se recomienda incisión en línea media vertical, desde el apéndice xifoides hasta pubis, ya que proporciona una exposición amplia de la pelvis y el abdomen permitiendo procedimientos de citorreducción primaria de máximo esfuerzo. El procedimiento estándar requiere completar los siguientes pasos: (107)

- Recogida de líquido ascítico o lavado peritoneal previa manipulación.
- Exploración pélvica, abdominal sistemática incluyendo los órganos del retroperitoneo.
- Procedimiento de estadificación quirúrgica: histerectomía total, salpingooforectomía bilateral, extirpación de todas las zonas sospechosas de afectación, omentectomía y linfadenectomía pélvica y paraaórtica.

Como parte de los procedimientos de estadificación quirúrgica, es necesaria la realización de biopsias aleatorias de la superficie peritoneal (estadificación óptima). La importancia de este procedimiento se pudo apreciar en un estudio observacional de pacientes inscritos previamente al ensayo ACTION de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC). Aquellos pacientes a las que se realizaron todos los pasos de estadificación incluyendo linfadenectomía pélvica, aórtica y biopsias peritoneales (grupo A) presentaron mejores resultados de supervivencia global (SG) a los 5 años, en comparación con aquellas pacientes que no se les realizó linfadenectomía pélvica o paraaórtica (grupo B), o pacientes a las que sólo se les realizaron biopsias peritoneales (grupo C). También tuvo efecto en cuanto a la tasa de recurrencia: grupo A del 14,6%; grupo B del 34,8%; y grupo C del 35,7% (108).

#### 3.4.4.1.1 Mapeo intraoperatorio del cáncer de ovario

Es necesario que en el informe quirúrgico queden reflejados los hallazgos de las zonas afectadas en pelvis, abdomen medio y superior, así mismo los tipos de procedimientos que han sido necesarios para lograr la citorreducción, cantidad de ER y área en la que se encuentra (107).

Para valoración del patrón de diseminación tumoral intraperitoneal se ha descrito el sistema de Mapeo Intraoperatorio de Cáncer de Ovario (OMI), que dividen la cavidad abdominal en tres niveles: abdomen inferior (nivel 1), medio (nivel 2) y superior (nivel 3). Cada nivel se subdivide en tres cuadrantes (total 9 campos), proporcionando una documentación más precisa y detallada (109). El sistema de puntuación se pudo validar en un estudio prospectivo, mono céntrico del Reino Unido donde todas las cirugías se realizaron vía laparotomía, por un equipo multidisciplinario. La mayoría de los pacientes (84,7%), presentaron afectación tumoral en más de 7 campos OMI, siendo el nivel 1 la zona de compromiso más común (97,5%). Los sitios más frecuentes de enfermedad residual tras cirugía de citorreducción completa fueron el abdomen medio (10,2%) y superior (9,3%) en comparación al 1,7% de enfermedad residual en la pelvis. La presencia de afectación de más de 4 campos IMO, se consideró un factor predictivo negativo intraoperatorio para la resección tumoral completa (OR: 3,3;  $p = 0,002$ ) (110).

#### 3.4.4.1.2 Estadificación del Cáncer Epitelial de Ovario

Definido como el grado de extensión y afectación de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Para el cáncer de ovario la estadificación es quirúrgica y se realiza de acuerdo con los criterios de la FIGO y los equivalentes dentro de la clasificación TMN (111).

En el comité de la FIGO del 2013 introdujeron varias modificaciones en la clasificación anterior para mejorar su utilidad, reproducibilidad y aclarar el pronóstico de las pacientes. La correcta clasificación del CO, permite un estándar en la terminología, que a su vez, facilita la comparación entre los diferentes centros, pudiendo ofrecer a las pacientes un tratamiento específico y estandarizado (112).

La clasificación actualmente vigente se expone en la Tabla 10, presentando especial relevancia la afectación ganglionar, ya que se ha demostrado en los diferentes estudios, que la supervivencia es mayor en las pacientes que solo presentan ganglios retroperitoneales afectados, en comparación con aquellas que también presentan carcinomatosis peritoneal (113).

En nuestro estudio, dado el periodo de desarrollo entre enero del año 2000 a diciembre del 2014 en la Clínica Universidad de Navarra, se desarrolló con la clasificación anterior.

Categoría T	Fase FIGO	Criterio T
Tx		No se puede evaluar el tumor primario.
T0		No evidencia de tumor primario
T1	I	Tumor limitado a ovarios (uno o ambos) o trompas de Falopio
T1a	IA	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompas de Falopio, sin tumor en la superficie de ovario trompas; sin células malignas en ascitis o lavados peritoneales.
T1b	IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o trompas de Falopio; sin tumor en la superficie; sin células malignas en ascitis o lavados peritoneales.
T1c	IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, con cualquiera de los siguientes:
T1c1	IC1	Derrame quirúrgico
T1C2	IC2	Cápsula rota antes del procedimiento quirúrgico
T1C3	IC3	Células malignas en ascitis o lavados peritoneales.
T2	II	El tumor involucra uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con extensión pélvica debajo del borde pélvico o cáncer peritoneal primario.
T2a	IIA	Extensión y / o implantes en el útero y / o las trompas de Falopio y / u ovarios
T2b	IIB	Extensión y / o implantes en otros tejidos pélvicos.
T3	III	El tumor involucra uno o ambos ovarios, con metástasis peritoneal confirmada microscópicamente fuera de la pelvis y / o metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales (pélvicos y / o paraaórticos).
T3a	IIIA	Compromiso peritoneal microscópico extrapélvico con o sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos.
N1a	IIIA1 (i)	Metástasis de menos de 10 mm en su mayor dimensión.
N2b	IIIA1 (ii)	Metástasis mayores de 10 mm en su mayor dimensión.
T3b	IIIB	Compromiso peritoneal extrapélvico macroscópico (>2 cm) con o sin metástasis de ganglio.
T3c	IIIC	Metástasis peritoneales macroscópicas más allá de la pelvis más de 2 cm en su mayor dimensión con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales (incluye la extensión del tumor a la cápsula del hígado y el bazo sin afectación parenquimatosa de ninguno de los órganos)
M1	IV	Metástasis a distancia, incluyendo derrame pleural con citología positiva; metástasis del parénquima hepático o esplénico; metástasis a órganos extraabdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y ganglios fuera de la cavidad abdominal); y afectación transmural del intestino.
M1a	IVa	Derrame pleural con citología positiva.
M1b	IVb	Metástasis hepático o esplénica; metástasis a órganos extraabdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los ganglios linfáticos fuera de la cavidad abdominal); afectación transmural del intestino

Tabla 10: Estadificación FIGO 2018. *Int. Journal of Gynecology and Obstetrics.*

#### 3.4.4.1.3 Linfadenectomía

La realización de la linfadenectomía pélvica y paraaórtica, es un procedimiento quirúrgico necesario para el estudio y estadificación, en caso de afectación se clasifica de enfermedad fase III. Su realización requiere habilidades quirúrgicas concretas, por los que se recomienda ser ejecutada por oncólogos ginecólogos con experiencia en este campo. La morbilidad descrita incluye el linfocele, lesiones de vasos y nervios, que requieren aumento de los tiempos quirúrgicos y mayor índice de transfusiones. A pesar de estas complicaciones, son varios los

estudios que recomiendan su procedimiento, teniendo en cuenta los factores de riesgo para la afectación ganglionar en fases iniciales como lesión primaria bilateral, lavados citológicos positivos, histología serosa de alto grado y niveles CA 125 > 35 U/ml (114).

La incidencia de la afectación ganglionar en pacientes con CO en fases supuestamente iniciales es considerable. Esto se pudo analizar en un metaanálisis que incluyeron pacientes con CO fase I-II, donde el compromiso ganglionar tras el estudio anatomopatológico fue del 14,2% en total, de los cuales un 7,1% eran en la región paraaórtica; 2,9% en región pélvica y 4,3% en ambas regiones. La incidencia fue mayor en los subtipos serosos y no se mencionaron metástasis en los tumores mucinosos. Los autores concluyeron que con estos datos la no ejecución de la linfadenectomía, sólo se podría justificar en los subtipos mucinosos (115).

La afectación de los ganglios dependiendo de la fase inicial para la fase I es del 20%, fase II del 40% y fase III un 55%, con una afectación con mayor frecuencia en la cadena aórtica (40%) frente a la pélvica (30%), siendo la cadena más comprometida la paraaórtica izquierda por encima del nivel de la arteria mesentérica (63%) (116). Estos hallazgos tienen importancia dado que actualmente no existe ninguna herramienta intraoperatoria capaz de predecir el estado ganglionar, lo que significa que la linfadenectomía pélvica y paraaórtica, es un paso necesario para el estudio y clasificación del CO (108, 117, 118).

A pesar de lo expuesto, continúa siendo controvertido el papel terapéutico que juega la linfadenectomía sistémica (LS) en casos de ganglios linfáticos clínicamente normales en el CO avanzado. Esto viene señalado por los diferentes objetivos: en las fases iniciales, el objetivo es la exclusión de enfermedad microscópica mediante el muestreo ganglionar, mientras que en fases avanzadas el objetivo debe ser la citorreducción de máximo esfuerzo sin enfermedad residual. En este segundo caso, no quedan claros los beneficios de una LS en cuanto a los resultados de SG y supervivencia libre de progresión (SLP). Algunos expertos recomiendan la realización selectiva sólo de aquellos ganglios sospechosos y/o voluminosos (107). Sin embargo, los resultados de los diferentes estudios no son concluyentes, y el apoyo mediante ensayos clínicos aleatorizados han sido limitados. Algunos han intentado dar respuesta a este planteamiento:

- Panici y col. presentaron en el 2005 un ensayo clínico aleatorizado prospectivo en pacientes con CEO en fase IIIB-C y IV, que posteriormente fueron asignadas al azar para someterse a LS pélvica y paraaórtica o resección de los nódulos voluminosos. La LS, en comparación con la resección selectiva de ganglios presentó tiempos quirúrgicos más prolongados (300 vs 210 minutos), mayor pérdida hemática y tasas de transfusiones

más altas (12%). No demostraron diferencias significativas en la supervivencia a los 5 años (49% vs 48%), tampoco en la SG, pero sí beneficios en términos de SLP (29 vs 22 meses;  $p=0,02$ ) (119).

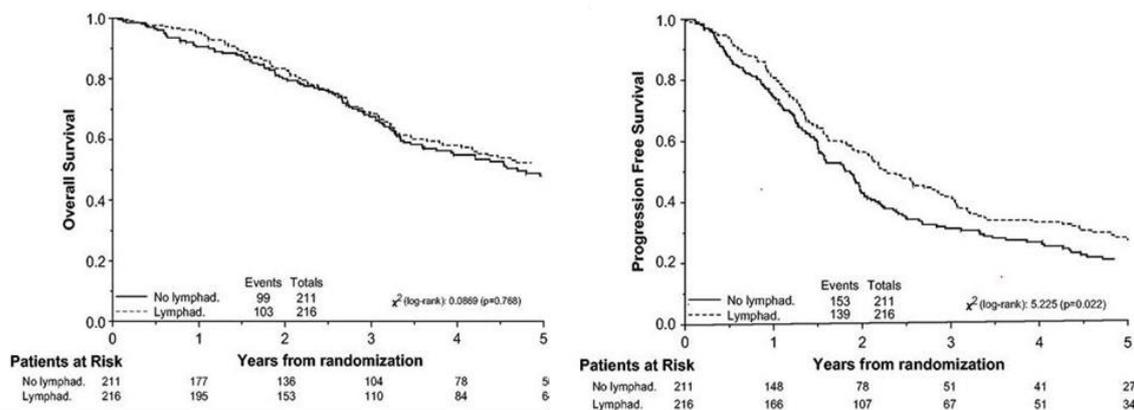


Figura 2 Supervivencia global y libre de progresión en pacientes con cáncer de ovario avanzado con reducción óptima que se someten sistemáticamente a Linfadenectomía aórtica y pélvica (Linfa.) versus resección de ganglios voluminosos solamente (Sin linfa.) Benedetti-Panici y col. J Journal of the National Cancer Institute

- Otro metaanálisis que tenía como objetivo valorar los beneficios en cuanto a la SG entre la LS y la linfadenectomía no sistémica (LNS) en el CO, en el análisis del subgrupo del CO avanzado mostraron resultados controvertidos: uno de los estudios analizados, no pudo demostrar diferencias en la SG entre la LS y LNS (HR: 0,91), mientras que en otros, esta diferencia sí que estaba presente con un aumento en la SG (HR: 0,70) (120).
- Para intentar contribuir al esclarecimiento de la verdadera repercusión de la linfadenectomía en la SG, en 2019 se publicaron los resultados del ensayo multicéntrico, prospectivo, aleatorizado de la Linfadenectomía en Neoplasia Ovárica (LION), que incluyeron 647 mujeres con CO en fase IIB a IV que presentaron en los estudios preoperatorios estado ganglionar dentro de la normalidad. Todas ellas se sometieron a tratamiento quirúrgico primario de citorreducción completa y se asignaron al azar para someterse o no a una linfadenectomía. Entre los pacientes que se sometieron a una linfadenectomía, el número medio de ganglios extraídos fue de 57 (35 ganglios pélvicos y 22 paraaórticos). En el grupo de LNS, presentaron mejores resultados en la SG (69,2 meses vs 65,5 meses), no siendo así para SLP (25,5 meses en ambos grupos). La linfadenectomía se relacionó con mayores tiempos quirúrgicos (340 vs 280 minutos), mayor pérdida hemática (650 vs 500 ml) y mayores tasas de transfusión con una diferencia estadísticamente significativa. Las complicaciones postoperatorias graves ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de LS, mayor incidencia de infecciones tratadas con antibióticos y linfoceles. La razón principal para la relaparotomía en ambos

grupos fue la fuga o fístula intestinal. No se encontraron diferencias en la calidad de vida. Los autores del ensayo concluyeron que no se presentaron beneficios en el grupo de la LS, al contrario; aumenta la carga de tratamiento y daño a las pacientes (121).

- Recientemente se ha publicado un metaanálisis que incluyeron 3 ECA y 12 estudios observacionales. Los ECA mostraron la LS en los CO avanzados no mejora la SLP, mientras que tres estudios observacionales sí demostraron un aumento en la SLP. Estas discrepancias pueden ser resultado en la diferencia entre el diseño de la investigación, pudiendo los estudios observacionales haber presentado sesgo de selección. En cuanto a los ECA, ponen en valor el ensayo LION por su largo periodo de seguimiento y mayor número de casos. Finalmente el resultado combinado indica que la LS no mejora la SLP en mujeres con CO fases avanzados (122). Actualmente se encuentra en marcha el ensayo francés CARACO, multicéntrico y prospectivo, que tiene por objetivo la valoración en el impacto en la supervivencia en pacientes tratadas con linfadenectomía en el CO avanzado. Se espera su finalización en 2022 (123).

#### 3.4.4.1.4 Cirugía del abdomen superior

El pronóstico del cáncer de ovario avanzado mejora significativamente con procedimientos quirúrgicos más agresivos, pudiendo compensar la biología del tumor, reportando mejores resultados en cuanto a su supervivencia con morbilidades aceptables. Para lograr una mayor radicalidad, en algunos casos son necesarios procedimientos quirúrgicos que se extienden hacia el abdomen superior: peritonectomía diafragmática, esplenectomía, pancreatometomía distal, colecistectomía, resección hepática y cirugía sobre porta hepatis.

Ejemplo de ello, es el estudio de Chi que analizaron los cambios del paradigma quirúrgico y los beneficios en cuanto a la SG y SLP. Para ello, compararon dos grupos homogéneos entre ellos: Primer grupo, paciente que se habían operado entre 1996 y 1999, y el segundo grupo entre 2001 y 2004 (total 168 pacientes). Los pacientes del grupo 2 presentaron procedimientos extensos sobre el abdomen superior (38% vs 0%), logrando una citorreducción con enfermedad residual  $\leq 1$  cm (80% vs 46%;  $p < 0,01$ ). En cuanto a los resultados de supervivencia destacaron mejoría en el segundo grupo para la SLP a 5 años del 31% vs 14% y SG a 5 años del 47% vs 35%. Los procedimientos radicales se asociaron a tiempos quirúrgicos más largos, mayor pérdida hemática, transfusiones y mayor morbilidad. Por el contrario, no se demostraron mayores tasas de mortalidad (124).

Varios estudios han demostrado que los pacientes con carga tumoral inicial en el abdomen superior representan un subgrupo de pacientes donde el comportamiento biológico del tumor es más agresivo, remarcando el beneficio potencial de la cirugía citorreductora de máximo esfuerzo mejorando el pronóstico de la enfermedad.

En consecuencia, el estudio del GOG comparó los resultados de las pacientes dependiendo de la distribución de la enfermedad en CEO fase III, tras el tratamiento quirúrgico de citorreducción completa seguido de tratamiento adyuvante. En este análisis, las pacientes fueron separadas en tres grupos: enfermedad mínima (pelvis y metástasis retroperitoneal); enfermedad peritoneo/abdominal (pelvis, retroperitoneo, abdomen interior y omento); enfermedad en abdomen superior (diafragma, bazo, hígado o el páncreas). Las pacientes con afectación del abdomen superior presentaron un peor pronóstico con una supervivencia a los 5 años del 45%, frente a los 67% y 63% (125).

Anteriormente se había considerado la afectación del abdomen superior como enfermedad no candidata a citorreducción. Una de las explicaciones para esta consideración, es que su tratamiento requiere habilidades quirúrgicas que no forman parte de los procedimientos habituales para los oncólogos ginecólogos. Por lo tanto, es necesaria la participación de equipos multidisciplinares con experiencia en oncología para el éxito del tratamiento. El aumento de la morbilidad asociada a estos procedimientos es en torno al 22%, con una mortalidad del 1,4%. La principal de las complicaciones son los derrames pleurales sintomáticos que requieren drenaje percutáneo e íleo paralítico (126).

Los estudios destacan la ventaja en cuanto la SG en comparación con pacientes con cirugías de citorreducción subóptima. En esta línea, Eisenhauer y col. revisaron los registros de pacientes con cáncer de ovario fase III-IV que se sometieron a cirugía primaria y los dividieron en tres grupos: grupo 1, pacientes que requirieron cirugía en el abdomen superior; grupo 2, pacientes con citorreducción óptima; grupo 3, pacientes con citorreducción subóptima. Los procedimientos más frecuentes realizados en el abdomen superior fueron la peritonectomía diafragmática, seguido de la esplenectomía sola o en combinación con la pancreatectomía distal. La tasa de complicaciones quirúrgicas mayores no fue significativamente diferente entre los tres grupos, presentando un curso postoperatorio parecido. La mediana de SLP para los grupos 1, 2 y 3 fue de 24, 23 y 11 meses respectivamente, no presentando diferencia significativa entre los grupos 1 y 2, pero sí más larga con respecto al grupo 3 ( $p < 0,001$ ). La mediana para la SG presentó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 2 y 3 (84 vs 38 meses) y similar entre los grupos 1 y 2. En el análisis multivariado presentaron una asociación independiente

para la supervivencia la resección subóptima (HR=2,99), enfermedad fase IV (HR=2,4) y ascitis >1000 ml. (HR=1,52) (127).

#### 3.4.4.2 *Laparoscopia diagnóstica*

En los apartados anteriores, se ha tratado acerca de la evaluación preoperatoria mediante técnicas de imagen (TAC, RM, PET-TC) y el papel que desempeñan. Sin embargo, hasta la fecha no se ha podido demostrar que los modelos por imagen de predicción ofrezcan una precisión suficientemente alta para pronosticar una reducción de volumen subóptima. Posiblemente relacionado con una subestimación en la afectación del mesenterio y diseminación miliar (86, 94). Actualmente se considera que la exploración quirúrgica es el estándar de oro para evaluar la extensión de la enfermedad y su resecabilidad. El abordaje mediante una valoración laparoscópica, permite mejorar un enfoque personalizado en pacientes con CO avanzado y una selección adecuada del tratamiento primario (128).

La cirugía mínimamente invasiva, es un procedimiento seguro y presenta ventajas como estudio complementario como la exploración minuciosa de toda la cavidad abdominal, biopsias de zonas sospechosas, realización de linfadenectomía pélvica y aortocava. Algunas sociedades científicas avalan su utilización para la evaluación de la enfermedad y capacidad de lograr una citorreducción óptima en pacientes con enfermedad avanzada o recurrente de reciente diagnóstico, siempre y cuando se trate de casos seleccionados y realizado por un cirujano con experiencia en la evaluación laparoscópica del cáncer (107).

Las limitaciones de la laparoscopia para algunos autores se relacionan con los pequeños depósitos tumorales localizados en los pliegues peritoneales y espacio subdiafragmático que podrían pasar desapercibidos por la restricción del sentido táctil. También destacan la exploración más dificultosa en regiones abdominales como zona retrohepática, unión hepatofrénica y porta hepatis (129).

Se ha desarrollado una herramienta para evaluar y cuantificar objetivamente la carga tumoral como es el índice de carcinomatosis peritoneal (ICP), inicialmente descrito por Sugarbaker (130), que permite determinar la viabilidad de resección tumoral. Consiste en una evaluación cuantitativa del grado de extensión de la carcinomatosis peritoneal, valorando dos puntos: distribución del cáncer en las diferentes regiones abdomino-pélvicas y tamaño de los implantes en todo el abdomen. Inicialmente la cavidad peritoneal se divide en 13 regiones anatómicas, y a su vez el tamaño de los implantes se clasifica en la cavidad peritoneal en 4 tipos (LS-0 a LS-3). Donde LS-0 significa que no existen implantes y, LS-1 implantes inferiores a 0,5 cm de diámetro,

LS-2 implantes mayores de 0,5cm, pero menores de 5 cm y LS-3 implantes superiores a 5 cm o múltiples implantes que convergen.

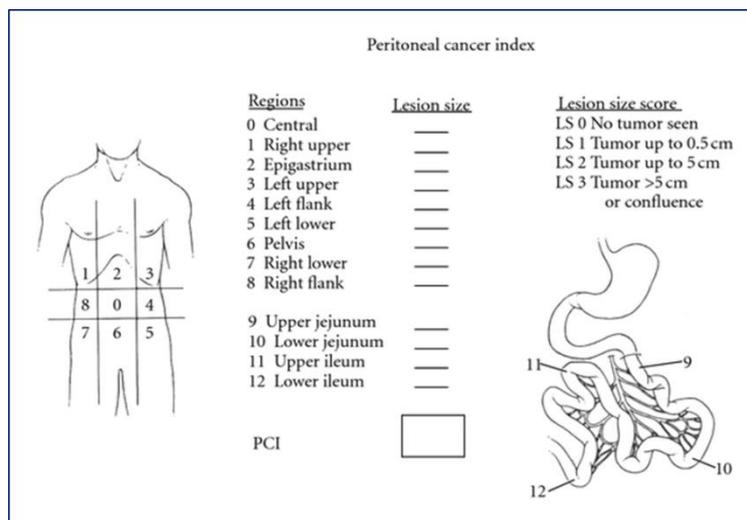


Figura 3 Representación gráfica del Índice de Carcinomatosis Peritoneal de Sugarbaker.

Unos de los modelos predictivos para citorreducción óptima fue presentado por el grupo de Fagotti y col. mediante el valor del índice predictivo (PIV) (131). Ellos propusieron diferentes características laparoscópicas como posibles indicadores del resultado quirúrgico, que en su presencia reciben una puntuación de 2 y en caso de ausencia un valor de 0. Los mejores resultados de predicción se dieron entre el rango de PIV 2-8 con una tasa de precisión del 75%. El porcentaje de casos correctamente identificados como cirugía subóptima (sensibilidad) aumentó con el nivel de corte de PIV, con una puntuación >8 la sensibilidad fue de un 30%, especificidad 100%. El mismo grupo presentó un estudio de validación del valor del índice predictivo (PIV), la tasa de precisión general del procedimiento laparoscópico osciló entre 77,3% y 100%, cuando el PIV es superior a 8, la probabilidad de resección óptima de la enfermedad en la laparotomía es igual a 0 (VPP del 100%), con este valor, la tasa de laparotomía exploratoria innecesaria es del 40,5% (132).

Parámetros	Descripción
<b>Tumor y sitio de distribución</b>	<b>Score=2</b>
<i>Carcinomatosis peritoneal</i>	Compromiso peritoneal masivo no resecable o patrón de distribución miliar
<i>Enfermedad diafragmática</i>	Carcinomatosis infiltrante generalizada o nódulos confluentes a la mayor parte de la superficie diafragmática.
<i>Enfermedad mesentérica</i>	Nódulos infiltrantes grandes o compromiso de la raíz del mesenterio asumido en base a movimientos limitados de varios segmentos intestinales
<i>Afectación omental</i>	Diseminación tumoral hasta la curvatura mayor del estómago
<i>Infiltración intestinal</i>	Requiere resección intestinal amplia o carcinomatosis miliar en la unión mesentérica
<i>Afectación gástrica</i>	Evidente compromiso neoplásico de la pared gástrica
<i>Metástasis hepática</i>	Cualquier lesión superficial.

Tabla 11: Sistema de puntuación basado en la laparoscopia para predecir el resultado quirúrgico. Fagotti et al. American journal of obstetrics.

Basándose en los resultados anteriores, el grupo de Fagotti y col. desarrollaron un modelo predictivo actualizado tras la introducción de técnicas quirúrgicas sobre el abdomen superior, para la predicción de citorreducción incompleta ( $R>0$ ). En su estudio incluyeron 234 pacientes, la mayoría de ellas en fase IIIC de la FIGO. Se puntuaron seis parámetros: presencia de afectación del epiplón (tarta omental), carcinomatosis peritoneal, carcinomatosis diafragmática, infiltración intestinal, afectación gástrica y metástasis hepáticas. Tras la laparotomía se logró una resección completa en 57,7% de los casos, mientras que en un 23% presentaron una enfermedad residual  $\leq 1$  cm. Entre las pacientes con resección completa, en un 53,3% requirieron técnicas en el abdomen superior. El mayor acuerdo entre la laparoscopia y la laparotomía se obtuvo en la infiltración intestinal y la carcinomatosis peritoneal. Los autores destacan que en aquellas exploraciones laparoscópicas que presenten una PIV  $>10$  el riesgo de no lograr una cirugía primaria de citorreducción completa incluso utilizando técnicas del abdomen superior es del 33,2% (133).

El metaanálisis de Van de Vrie y col., en un intento de resolver si la exploración laparoscópica diagnóstica es precisa para predecir la reseabilidad en pacientes con CEO avanzado, valoraron 18 estudios ( $n= 1.563$  mujeres), de ellas 1.104 pacientes tras la valoración laparoscópica se les remitió a cirugía primaria de citorreducción. La valoración laparoscópica fue adecuada para la predicción de cirugía completa del 54% al 96%, y en cirugía óptima del 69% al 100% de mujeres. La laparoscopia presentó una sensibilidad en torno del 71% al 95%, y aquellas pacientes que se sometieron a citorreducción primaria con un resultado subóptimo ( $ER>1\text{cm}$ ) fueron del 0 al 31%, en este grupo de pacientes se hubiera podido evitar una cirugía inútil. La amplia heterogeneidad, no permitió a los autores aportar valores agrupados. A pesar de ello, los autores concluyen que la laparoscopia diagnóstica fue útil como prueba diagnóstica para la valoración de la extensión de la enfermedad, y esto se reflejó en menos mujeres sometidas a una citorreducción sin éxito (134).

Finalmente, se considera que la laparoscopia de estadificación (S-LPS) con el valor de índice predictivo de Fagotti, es útil para clasificar mejor a las pacientes en diferentes enfoques de tratamiento. El estudio multicéntrico prospectivo Olympia-MITO13, diseñado para informar sobre la precisión diagnóstica de la laparoscopia y su reproducibilidad, donde todas las pacientes fueron sometidas a S-LPS reportaron una mayor sensibilidad para la infiltración gástrica (96,1%), afectación del epiplón (94%), menor para la carcinomatosis peritoneal (75,8%) e infiltración intestinal (82,4%). Los autores pudieron afirmar que la S-LPS permite objetivar el grado de infiltración intraperitoneal y facilitar la selección adecuada de aquellos casos con alto riesgo de citorreducción subóptima (135). De los diferentes modelos predictivos laparoscópicos, el

modelo propuesto por Fagotti y col. mostró mejores resultados para clasificar de manera más óptima las pacientes con diferentes enfoques de tratamiento (136).

La laparoscopia favorece un enfoque personalizado, mejorando incluso las tasas de citorreducción completa como lo demuestra Fleming y col. En su estudio, las pacientes con PIV>8 fueron dirigidas a QTNA / CI y aquellas con  $\leq 8$  a cirugía primaria. La valoración fue realizada por dos cirujanos expertos, presentando altas tasas de concordancia, consiguiendo una concordancia exacta en el 58% de los casos y en el 94% un acuerdo cualitativo; tan solo en 5% de los casos por falta de acuerdo se tuvo que llamar a un tercer cirujano. Se consiguieron tasas de citorreducción completa en el 88% de las pacientes en el grupo de cirugía primaria y 74% en el de neoadyuvancia (128).

Se han comparado los rendimientos diagnósticos entre TAC y laparoscopia para la predicción del índice de carcinomatosis peritoneal (ICP), y valoración de la resecabilidad del CEO. Algunos autores no han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las dos modalidades de estudio presentando una sensibilidad para el TAC y la laparoscopia del 94,9% vs 98,3%, especificidad del 86,7% vs 80,4%, VPP del 97,9% vs 96,8%, VPN del 72,2% vs 88,8% y precisión del 93,8% vs 95,7% respectivamente. El TAC presentó un menor rendimiento diagnóstico para la valoración de depósitos peritoneales en zonas como pelvis e intestino delgado (137).

En base a estos resultados, algunos autores han sugerido que una revisión detallada y sistemática de las imágenes preoperatorias por parte del cirujano, podría suplantar la valoración laparoscópica. Es por ello, que Fleming y col. plantearon la comparación del rendimiento diagnóstico del TAC con la puntuación laparoscópica utilizando en ambos casos el algoritmo propuesto por Fagotti, a la vez que se valoraron el rango de acuerdo entre cirujanos con diferente grado de experiencia. Ellos obtuvieron una baja correlación entre la valoración laparoscópica y radiológica por parte del cirujano, independientemente de la experiencia, y concluyen que sería inadecuado plantear tan solo una valoración radiológica como estudio de extensión, dado que se podrían arriesgar a una exploración laparotómica inútil (138).

Recientemente el grupo chino de Tang y col. presentaron un estudio sobre la correlación de la puntuación laparoscópica con la supervivencia. Todas las pacientes fueron estudiadas con TAC preoperatorio y posteriormente una laparoscopia utilizando los criterios de Fagotti para la exploración abdominal. Según su modelo, el AUC predictivo de la laparoscopia fue de 0,955 con respecto al 0,755 del TAC preoperatorio, lo que indica un mayor rendimiento diagnóstico de la laparoscopia. Este grupo presentó un nomograma para predecir la SG y SLP, tomando como referencia aquellas variables que fueron factores de supervivencia independientes (edad,

enfermedad residual, índice laparoscópico dividido en  $\leq 4$ ,  $\leq 8$ ,  $> 8$ , puntuación FIGO). El índice del nomograma para la predicción de la SLP y SG fue de 0,861 y 0,801 respectivamente y las curvas de calibración mostraron una buena correlación entre la supervivencia real y la prevista. Concluyen que el nomograma podría ser utilizado como herramienta diagnóstica para la predicción de supervivencia en el cáncer de ovario de manera personalizada (139).

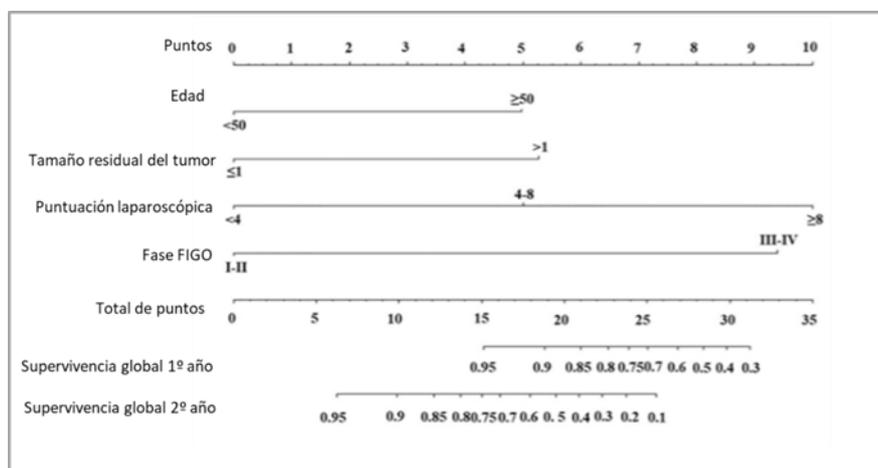


Figura 4: Nomograma de predicción de la SG (A) y SLP (B) en el cáncer de ovario. Xiaoyan Tang y col. *European Journal of Obstetrics*

### 3.4.4.3 Toracoscopia

Los primeros informes sobre los posibles beneficios de la toracoscopia en pacientes con cáncer de CEO fueron los de Eisenkop en el 2002, considerando que podría ser un método factible para cuantificar la enfermedad intratorácica no detectable con otras técnicas, y a su vez, favoreciendo la valoración de una citorreducción completa (140). La cirugía torascópica asistida por video (VATS) y la cirugía asistida por robot (RATS), presentan múltiples ventajas: menores incisiones, reducción de las tasas de complicaciones y mortalidad, menor dolor post operatorio, menor estancia hospitalaria y una rehabilitación más rápida (141). Las contraindicaciones para VATS y RATS son la incapacidad para lograr un espacio de trabajo adecuado, o la intolerancia a la ventilación con un solo pulmón (142). Recientemente se ha presentado un análisis retrospectivo de una única institución de pacientes con CEO avanzado, sometidas a VATS desde 2001 al 2019 (N=100). En aquellas pacientes con derrames pleurales moderado severo, se utilizó VATS para predecir la extensión de la enfermedad, ajustando la decisión terapéutica entre cirugía primaria y de intervalo. La SG para toda la corte fue de 44,5 meses, siendo la supervivencia más larga para el grupo de cirugía primaria respecto al grupo de cirugía de intervalo (45,8 versus 37,4 meses  $p=0,016$ ). Los mejores resultados de supervivencia

(87,8 meses) se observaron en las pacientes sin enfermedad macroscópica tras VATS y dirigidas al tratamiento de citorreducción primaria (143).

### 3.5 Tratamiento quirúrgico

El tratamiento estándar en la enfermedad avanzada consiste en citorreducción primaria seguida de quimioterapia con platino y paclitaxel. En algunos casos de CEO se admite alternativa de administración de quimioterapia neoadyuvante (QTNA) basada en platino, seguido de citorreducción de intervalo (CI) e idéntica quimioterapia adyuvante posterior. Sin embargo, el grado de enfermedad residual posterior a una cirugía de citorreducción se ha asociado con la respuesta a la quimioterapia y la supervivencia. Es por ello, que la cirugía es un complemento vital para el efecto curativo de la quimioterapia, siendo el objetivo primordial de la cirugía la eliminación de toda enfermedad macroscópica (106, 144, 145).

Se debe seleccionar correctamente a las pacientes al abordar el tratamiento inicial, teniendo en cuenta que el marco clínico para tratar la enfermedad será diferente dependiendo del tipo de tumor, grado de afectación, edad de la paciente, estado general y comorbilidades.

#### 3.5.1 Citorreducción primaria

La mayoría de las pacientes en el momento del diagnóstico se encontrarán en fase avanzada de la enfermedad (III/IV). La citorreducción primaria seguida de quimioterapia basada en platino y taxanos, proporciona la mejor supervivencia hasta el momento cuando el resultado final es la resección completa de la enfermedad. Hay evidencia de que la reducción de la enfermedad macroscópica a 1 cm o menos se asocia con algún beneficio. El término de citorreducción óptima debe reservarse para aquellos sin enfermedad residual (ER) macroscópica. La cantidad de ER tras la cirugía de citorreducción, es el principal factor de supervivencia, y por lo tanto, el reto principal es lograr la resección completa (146).

En el pasado, algunos autores como Meigs habían recomendado el esfuerzo quirúrgico máximo durante la intervención de pacientes con CEO. Griffiths y col. en 1975, pudieron cuantificar estos beneficios y demostraron mejores resultados en términos de supervivencia en aquellas pacientes que se pudo lograr una citorreducción óptima (147). Posteriormente, han sido múltiples los estudios que han analizado la relación entre la citorreducción primaria y el diámetro máximo de la enfermedad residual, seguida de quimioterapia basada en platino y taxanos y su relación con la supervivencia. Los primeros estudios fueron los realizados por

Hoskins y col. en una valoración retrospectiva del grupo GOG (protocolo 52 y 97) confirmando que la supervivencia se ve incrementada a medida que la ER disminuye (148, 149).

Por otro lado, Eisenkop y col en 1998 consideran que el objetivo de la cirugía del CEO avanzado debería ser la citorreducción completa en vez de la citorreducción óptima. Para conseguir este objetivo, en la serie de pacientes operadas tuvieron que realizar resecciones multiviscerales. La citorreducción completa se logró en 85,3% de las pacientes, 13,5% presentaron enfermedad residual  $\leq 1$  cm y un 1,2% tuvieron enfermedad voluminosa no resecada. Las pacientes en las que se consiguió la citorreducción completa alcanzaron una mediana de supervivencia del 62,1 meses comparada con los 20 meses en las que había quedado algún residuo de tumor ( $p=0,001$ ). Los autores concluyen que los factores independientes que influyen en la supervivencia fueron edad ( $\leq 61$  vs  $> 61$  años,  $p = 0,003$ ), volumen de ascitis ( $\leq 1$  litro vs  $> 1$  litro,  $p = 0,01$ ), fase FIGO (IIIc vs IV;  $p = 0,04$ ), histología (células claras y mucinosas versus todas las demás;  $p = 0,03$ ), y la integridad de la cirugía citorreductora (completa vs incompleta,  $P = 0,02$ ) (150).

En el 2002 Bristow y col. publicaron un metaanálisis en el que participaron 6.885 pacientes con CEO en fase III o IV correspondientes a 53 estudios de cohortes retrospectivas y prospectivas aleatorizadas durante la era del platino. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la citorreducción máxima y otros factores pronósticos de supervivencia, demostrando una correlación positiva estadísticamente significativa entre el porcentaje de citorreducción máxima y el tiempo de supervivencia medio logarítmico. Esta correlación se mantuvo significativa después de controlar todas las demás variables ( $p < 0,001$ ), anunciando que por cada 10% de incremento en la citorreducción óptima se asocia a un 5,5% de incremento en la mediana de supervivencia (106).

La importancia de la citorreducción completa y la demostración que el esfuerzo quirúrgico debe de estar dirigido a conseguir la reducción tumoral óptima, fue analizado por Du Bois y col. Analizaron un total de 3.126 pacientes procedentes de tres ensayos prospectivos aleatorizados realizados por la AGO-OVAR 3, 5 y 7. Las pacientes se dividieron en tres subgrupos dependiendo de los resultados quirúrgicos: Grupo A, no presencia de enfermedad residual en 33,5% pacientes ( $n=1046$ ); grupo B, enfermedad residual entre 1-10 mm 31,2% ( $n=975$ ); y grupo C,  $>10$  mm 33,3% ( $n=1105$ ). Las pacientes en las que se consiguió citorreducción completa tuvieron una mediana de supervivencia de 99 meses, en aquellos con ER de  $\leq 1$  cm fue de 36 meses y en los pacientes con ER de  $>1$  cm fue de 29 meses ( $p < 0,0001$ ). Cuando los resultados se analizan dependiendo de la fase de enfermedad FIGO entre los que presentan una citorreducción completa vs

cualquier ER, se puede apreciar un aumento de la supervivencia a favor de la citorreducción óptima en 60 meses para FIGO IIIB, 46 meses para FIGO IIIC y 30 meses en fase IV (144).

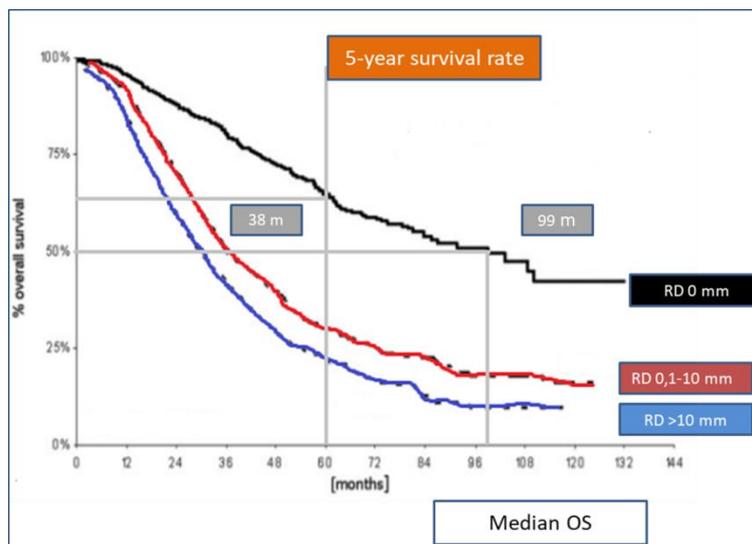


Figura 5: Impacto de la enfermedad residual. en la supervivencia global. Andreas du Bois y col. American Cancer Society journals.

Otro estudio que revela la importancia de la citorreducción es el de Winter y col., estudio retrospectivo de pacientes con CEO fase III, tratados con cirugía de citorreducción primaria y quimioterapia basada en platino y paclitaxel, provenientes de 6 ensayos clínicos prospectivos aleatorizados de los protocolos GOG 111, 114, 132, 152, 158 y 172, con una n=1.895. La tasa de SG para toda la serie fue de 45,3 meses y SLP de 17,1 meses. El análisis multivariante para los factores pronósticos independientes y utilizando la enfermedad microscópica como referencia, se pudo detectar que la razón de riesgo para progresión en pacientes con ER de 0-1 cm de HR: 1,96 y para ER >1 cm de HR 2,36. La SG también se vio reducida dependiendo de la ER: 71,9 meses para R0; R1 de 42,9 meses y R2 de 35 meses. Para los autores, el grado de tumor y la raza no presentaron relación independiente para el resultado clínico. Por lo tanto, el objetivo final es la citorreducción completa, aunque también se ha demostrado que existe beneficio en términos de supervivencia cuando la enfermedad residual es  $\leq 1$  cm (151).

En la literatura de los últimos 30 años se puede encontrar diferentes definiciones de radicalidad quirúrgica, lo que puede darnos una idea de la evolución constante de este concepto. Actualmente se recomienda considerar como citorreducción óptima, aquella en la cual no queda enfermedad residual visible tras la cirugía (R0). En los casos con algún tumor visible, se clasifica de acuerdo con el diámetro más grande de la tumoración restante, calificando de enfermedad residual de 0,1-1 cm como R1 y enfermedad residual de > 1 cm como R2 (146, 152).

El metaanálisis de Chang y col. publicado en 2013, se seleccionaron 18 estudios con un total de 13.257 pacientes. El objetivo del análisis fue cuantificar el impacto del grado de citorreducción tumoral sobre la supervivencia global, en pacientes con CEO avanzado tratadas con quimioterapia basada en platino y taxanos. El análisis de regresión lineal simple pudo demostrar que la ER, fase IV y la utilización de quimioterapia intraperitoneal se asociaron de manera significativa con una mejora en la mediana del tiempo de supervivencia. Por cada aumento del 10% en la proporción de pacientes sometidos a resección macroscópica completa, se asoció con un 28% de mejora continua en la mediana de supervivencia esperada de 2,3 meses en comparación con la proporción de pacientes en las que quedó residuo tumoral  $\leq 1$  cm siendo de 1,8 meses ( $p=0,004$ ) (153).

Cuando no sea posible una citorreducción completa, el objetivo quirúrgico debe ser la enfermedad residual óptima ( $\leq 1$  cm). Esto se demostró en la revisión sistemática de Elattar y col, donde analizaron un total de 11 estudios que incluyeron a 4.735 mujeres (3.844 en fase III y 891 en fase IV). Los resultados mostraron la importancia de la citorreducción completa en la prolongación de la SG y SLP. Cuando se compararon los grupos de citorreducción subóptimo ( $> 1$ cm) versus óptimo ( $\leq 1$  cm), las diferencias en la supervivencia pierden fuerza estadística, pero se mantiene estadísticamente significativo a favor de la enfermedad de menor volumen (154).

Chiva y col. en una revisión retrospectiva de la literatura desde el 2007 al 2014, en la que incluyó a 13 publicaciones (total de 11.999 pacientes en fase III-IV), con el objetivo principal de buscar el beneficio en términos de supervivencia en aquellas pacientes con CEO avanzado tras una citorreducción primaria correspondiente con el grupo de enfermedad residual macroscópica mínima (enfermedad residual mínima macroscópica ERMM; 0,1-1 cm) y el beneficio adicional del grupo de pacientes con ER entre 0,1-0,5 cm. El grupo mayoritario fue el de ERMM, representando el 42%, aquellos con resección completa ( $R=0$ ) el 25% y los de citorreducción subóptima el 33%. La mediana de SG en el grupo de ERMM fue de 40 meses y SLP de 16 meses. Este grupo presentó una ventaja de 10 meses en la SG y de 4 meses en la SLP en comparación con el grupo de citorreducción subóptima con un resultado estadísticamente significativo ( $p<0,001$ ). En comparación con el grupo de citorreducción completa, los pacientes con ERMM mostraron una SG menor en 30 meses y con la SLP esta diferencia fue de 14 meses (SG, 70 vs 40 m; SLP, 30 vs 16 m), siendo los hallazgos estadísticamente significativos ( $p<0,001$ ). Cuando se divide en dos grupos: de 0,1-0,5 cm y 0,5 a 1 cm, las del primer grupo presentan una SG de 53 meses, mientras que las pacientes del grupo de 0,5 -10 mm, presentaron una SG de 44 meses, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ). Es considerable que las pacientes con ERMM presenten una supervivencia de 10 meses superior con respecto a aquellas con

resección subóptima y más notable entre el grupo de ER entre 0,1 – 0,5 cm con una mejoría significativa de 53 meses (155).

El enfoque quirúrgico en nuestro estudio se orientó mediante una política de cirugía de máximo esfuerzo o multivisceral que incluyó todos los procedimientos quirúrgicos necesarios para obtener un nivel razonable de citorreducción (óptimo  $\leq 1$  cm de ER) en un proceso de decisión caso por caso.

Recientemente se ha publicado un estudio en los Estados Unidos, que emplea la base de datos del Instituto Nacional del Cáncer desde el 2004-2015, con intención de comprender mejor los resultados de la supervivencia, morbilidad y mortalidad de las pacientes con CEO. En total fueron analizadas 36.602 pacientes con CEO avanzado. Un total de 26.717 pacientes que se sometieron a cirugía citorreductora primaria y 9.885 pacientes que se sometieron a quimioterapia neoadyuvante como tratamiento de primera línea. Las pacientes que recibieron QTNA eran más mayores, con más comorbilidades y tuvieron una tasa más alta de enfermedad residual en comparación con el grupo de cirugía citorreductora primaria. Cuando analizaron los datos de supervivencia dependiendo de la ER tras la cirugía, aquellas pacientes que se sometieron a cirugía citorreductora primaria con R0, tuvieron la supervivencia más larga de 62,6 meses. En cambio, las pacientes con QTNA, que presentaron enfermedad macroscópica tras la cirugía (R1) tuvieron la supervivencia más pobre con una mediana de 29,5 meses. Aquellas pacientes que se sometieron a cirugía citorreductora primaria con enfermedad residual macroscópica (ER1) y aquellas que se sometieron a quimioterapia neoadyuvante con R0 tras la cirugía, tuvieron curvas de supervivencia superponibles (156).

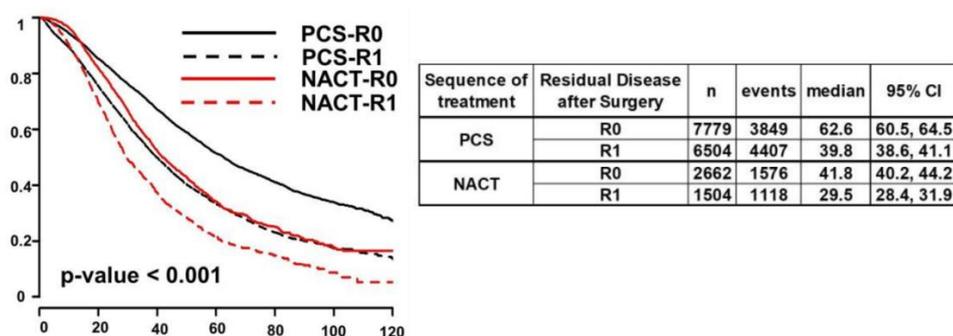


Figura 6.: Análisis de supervivencia dependiendo del tipo de tratamiento y presencia de enfermedad residual. Lyons y col. *International Journal of Gynecologic Cancer*.

### 3.5.1.1 Cambio en el paradigma quirúrgico:

En la búsqueda constante de mejora continua de los resultados quirúrgicos del CEO avanzado, se llevaron a cabo múltiples avances en el enfoque quirúrgico de la cirugía citorreductora, que

condujeron a la aplicación de cirugías extensas que abarcan técnicas en el abdomen superior y resecciones intestinales. Este cambio en el paradigma quirúrgico ha requerido un adiestramiento de equipos quirúrgicos especializados en el tratamiento del cáncer de ovario y estandarización de los procedimientos, que finalmente impactan en la supervivencia de las pacientes. Ejemplo de ello, han sido los múltiples reportes de series retrospectivas que, demuestran una fuerte asociación positiva en la supervivencia tras la implantación de cambios en la atención quirúrgica de las pacientes.

Para el grupo de Aletti y col. tras el cambio en el paradigma quirúrgico presentaron un aumento en la tasa de citorreducción completa del 31% al 43%, y para citorreducción óptima ( $\leq 1$  cm) del 77% al 85%. Se utilizaron procedimientos más radicales con mayor frecuencia (63% versus 79%;  $p=0,028$ ), y no se observaron diferencias significativas en los tiempos quirúrgicos medios (227 minutos versus 235 minutos,  $p=0,487$ ), tasa de complicaciones (20% versus 21,2%) ni tampoco en la mortalidad a los 3 meses (5,7% versus 8,1%). La tasa de morbilidad perioperatoria fue mayor en el grupo de mayor esfuerzo quirúrgico, no siendo la diferencia estadísticamente significativa (157). El mismo grupo de estudio, informó de los factores predictores más fuertes para la morbilidad a los 30 días: nivel de albúmina sérica  $<3,5$ g/dl ( $p=0,001$ ), la complejidad de la cirugía ( $p=0,001$ ) y el score ASA de 3-4 ( $p=0,008$ ). Edad de la paciente  $> 75$  años ( $p=0,002$ ) y el ASA ( $p=0,001$ ). Estos parámetros se asociaron de manera independiente con la mortalidad (158).

Otros autores como Harter y col. también informan de los beneficios tras la aplicación de programas de calidad, señalando aspectos importantes como la formación de equipos quirúrgicos especializados y dedicados a la cirugía del cáncer de ovario. Observaron un aumento en la tasa de citorreducción completa del 33% al 62%, mejorando la SG de 26 meses a 45 meses ( $p<0,003$ ) (159).

Wallace y col. también recopilaron los datos retrospectivos entre pacientes con CEO avanzado entre el 2003 y 2011, dividiendo la población en dos grupos según la introducción de los cambios quirúrgicos, antes y después del 2006. En total participaron 447 pacientes y no encontraron diferencias significativas en el estado funcional de las mismas. A lo largo del periodo de estudio, la tasa de citorreducción completa (RO) aumento del 32,7% al 54,3%. Esta mejora en la cirugía se acompañó de un aumento en la complejidad quirúrgica del 24,3% al 41,2% ( $p<0,001$ ). No se observaron diferencias significativas en la morbilidad post operatoria (18,8% vs 20,8%,  $p=0,60$ ), tampoco en la mortalidad a 30 días (4,5% vs 1,2%,  $p=0,035$ ), ni cuando el periodo de mortalidad

se extendió a los siguientes 90 días (9,5 % vs.6,1%;  $p=0,18$ ) a pesar del aumento de la complejidad quirúrgica (160).

Variable	Aletti N=237			Wallace N=447		
	Grupo 1 (2000-2003)	Grupo 2 (2006-2007)	p	Grupo 1 (2003-2006)	Grupo 2 (2007-2011)	p
Citorreducción completa	31%	43%		32,7%	54,3%	
Tiempo quirúrgico	227 min	235 min	0,487			
Tasa complicaciones	20%	21,2%		18,8%	20,8%	
Mortalidad 3 meses	5,7%	8,1%	0,475	9,5%	6,1%	0,18
Complejidad quirúrgica alta	21,2%	49,5%		24,3%	41,2%	0,60

Tabla 12: Resumen de los estudios de Aletti y Wallace en el cambio de paradigma quirúrgico.

Finalmente, el equipo de Chi y col. presentaron en el 2018 los datos de supervivencia en todas las pacientes con CEO avanzado tratados en el Memorial Sloan Kettering ( $n=978$ ), con una edad media de las pacientes de 61 años. El cronograma de estudio se dividió en 3 periodos en función de la implementación de cambios en el paradigma quirúrgico. En el primer grupo (2001-2005) incorporaron procedimientos en el abdomen superior, en el segundo grupo (2006-2009) siendo el objetivo de la cirugía primaria pasar de una citorreducción óptima a completa o ER lo más mínimo posible. En el grupo 3 (>2010) se adoptaron cambios que comprendían resección de ganglios cardiorfrénicos, criterios de selección de QTNA y tiempo de inicio operatorios más temprano. Las tasas de R0 mejoró del 29,2% al 40,3% y se pudo observar una mejora en la SG (de 49, 53 y 68 meses) y en la SLP (17, 17 y 21 meses) (161).

Durante el periodo de estudio del presente trabajo, se llevaron a cabo procedimientos quirúrgicos necesarios para lograr una citorreducción completa, mediante la implementación de técnicas quirúrgicas más complejas que implicaron un cambio en el paradigma quirúrgico. Estos cambios que se refleja en los periodos de intervención previos y posteriores al 2005.

### 3.5.1.2 Papel de los centros especializados

Se ha demostrado que los procedimientos radicales citorreductores son altamente efectivos con beneficio en la supervivencia, presentando una morbilidad y mortalidad aceptables, sobre todo si se realiza en centros especializados, altamente experimentados con equipos multidisciplinares (124). En esta línea, el estudio piloto de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, en su afán por promover la excelencia en la atención del cáncer y la mejora en la calidad de la atención a los pacientes, mediante el programa Iniciativa Práctica en la Calidad Oncológica, proporciona una herramienta, la cual permite la medición objetiva de la calidad de atención a los pacientes, favoreciendo la comparación entre las diferentes prácticas a lo largo del tiempo y la medición en la concordancia entre las guías publicadas, de tal manera que facilita las autoevaluaciones de los centros mejorando su calidad de atención (162).

La asociación entre el volumen hospitalario y su correlación con los resultados en supervivencia fue valorada por Bristow y col., los cuales clasificaron los hospitales dependiendo del volumen de casos de cáncer de ovario al año: Hospitales de bajo volumen (<9), intermedio (9-20), alto (21-35) y muy alto (>35). Los autores destacan que aquellas pacientes tratadas en hospitales de alto volumen, tenían más probabilidades de recibir tratamiento estándar del CEO, mientras que en centros de bajo volumen, la probabilidad de recibir quimioterapia neoadyuvante (OR: 0,33) o cirugía sola era mayor (OR:0,77) (163).

Más recientemente Wright y col. basados en anteriores trabajos, dividieron los hospitales en 5 categorías dependiendo del volumen: hospitales de volumen bajo volumen  $\leq 2$  casos al año, intermedio bajo 2-5 casos, intermedio alto 5-9 casos, alto-intermedio entre 9-20 casos y alto volumen >20 casos. También se establecieron criterios de calidad como la disección de ganglios linfáticos, omentectomía, tasas de citorreducción, utilización de quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y omisión de quimioterapia para mujeres con tumores de bajo riesgo en fases tempranas de la enfermedad. Para cada uno de los criterios se determinaron la tasa de cumplimiento al nivel hospitalario, permitiendo dividirlos en centros con calidad baja, media, media alta y alta. En total participaron 100.725 pacientes de 1.268 centros. El acatamiento de los criterios de calidad aumentó con el volumen hospitalario, siendo la calidad global en el 64,2% y para los centros de alto volumen del 82,2%. Se observaron diferencias en la supervivencia a cinco años aumentando con cada categoría de volumen del 39,3% en los centros de bajo volumen al 51% en los hospitales de alto volumen ( $p < 0,001$ ). La tasa de supervivencia también cambio dependiendo del grado de adherencia a los criterios de calidad, la supervivencia a dos años en los hospitales de volumen intermedio con la mayor adherencia a las métricas de calidad (75,7%) fue similar a la supervivencia en los hospitales de gran volumen con menor adherencia a las métricas de calidad (75,5%). Resultados similares se obtuvieron con la supervivencia a los 5 años (164).

El Hospital Clínica Universidad de Navarra, tomando como referencia los datos previamente comentados, durante el periodo de este estudio se pudo clasificar como hospital de volumen intermedio según Wright y col.

La relación entre la probabilidad de conseguir una citorreducción completa y las características del centro de atención fue descrita por Gregg y col. Ellos compararon tres centros de referencia terciarios para oncología ginecológica y cuatro centros de referencia no oncológicos de Italia. En el análisis multivariante, la categoría de los centros fue la variable predictora más potente para citorreducción quirúrgica completa, seguida por el índice de carcinomatosis intraperitoneal,

puntuación ASA y valor preoperatorio de CA 125. La tasa de citorreducción completa en centros de referencia oncológica fue del 60% frente a un 24,6% ( $p<0,001$ ) en centros no oncológicos. La proporción de procedimientos quirúrgicos adicionales para completar la citorreducción fue mayor en los centros especializados (81,4% vs 50,8%;  $p=0,001$ ), sin embargo no se encontraron diferencias significativas en los resultados perioperatorios entre los dos grupos (165).

Finalmente en el metaanálisis de Woo y col. en el que se incluyeron 5 estudios retrospectivos con una media de seguimiento de 913 días, la SG en aquellas pacientes que recibieron tratamiento en centros especializados fue significativamente superior a las pacientes tratadas en hospitales generales (166). Hoy en día se sabe que presentan mejores resultados en cuanto a tasas de citorreducción completa u óptima, supervivencia y menos complicaciones secundarias de la intervención aquellos casos de CEO tratados en centros especializados en Oncología Ginecológica, ya que cuentan con cirujanos con mayor experiencia (167, 168).

### 3.5.1.3 *Complicaciones y complejidad quirúrgica:*

El cambio en el paradigma quirúrgico fue motivo de procedimientos quirúrgicos más agresivos, los cuales, no han dejado claro hasta qué punto está agresividad quirúrgica y su grado de citorreducción, pueden impactar en la alta carga tumoral y mejorar los resultados de supervivencia. Horowitz y col. presentaron un amplio estudio al respecto de pacientes procedentes del estudio 182 del GOG, (total 2.655 pacientes) clasificadas según la carga tumoral: baja (diseminación pélvica y retroperitoneal), moderada (con extensión hacia el abdomen respetando la parte superior) y alta (afectación de todo el abdomen incluyendo parte superior). Utilizando la puntuación para la complejidad quirúrgica previamente publicado (151) se clasificaron como baja, moderada y alta complejidad. Las pacientes con una mayor complejidad quirúrgica presentaron un peor estado funcional, enfermedad avanzada y ascitis, además fueron más mayores, con estados funcionales más deficientes. También revelaron peores resultados en la mediana SLP (15,1 versus 23 o 34 meses;  $p<0,01$ ) y SG (40 versus 71 o 86 meses;  $p<0,01$ ). De las pacientes con carga tumoral alta, se obtuvo citorreducción completa en el 12%, y en este subgrupo de ER=0, los resultados en la SLP fueron diferentes dependiendo de la carga tumoral inicial (alta, 18 vs moderada/baja, 33 meses;  $p<0,001$ ) y SG (alta, 50 vs moderada/baja, 83 meses;  $p<0,001$ ) El análisis multivariable que incluyeron la carga tumoral y la enfermedad residual fueron predictores estadísticamente significativos para la SLP y SG. La complejidad quirúrgica en las pacientes con carga tumoral alta fue un indicador pronóstico independiente, presentando un efecto de manera indirecta, mediante la reducción de la carga tumoral inicial, justificando intervenciones más agresivas con el objetivo de conseguir una ER=0. Los

procedimientos quirúrgicos agresivos deben limitarse a aquellas pacientes con una carga tumoral significativa en las que se pueda lograr una resección completa (169).

Para la valoración de la complejidad quirúrgica, muchos grupos utilizan el sistema de puntuación de Aletti basado en los procedimientos quirúrgicos realizados durante la intervención. Cada procedimiento cuenta con una puntuación del 1 al 3 en función de su dificultad. La puntuación obtenida se clasifica en tres grupos de complejidad quirúrgica: Cirugía simple ( $\leq 3$  puntos), grado intermedio (4 - 7 puntos) y cirugía compleja o de alto grado ( $\geq 8$  puntos) (170).

Para valorar el efecto de las complicaciones quirúrgicas, se ha utilizado la clasificación del sistema de Clavien-Dindo modificada, que incluyen la discapacidad crónica, resección de órganos y la muerte. Aquellas complicaciones grado III están directamente relacionadas con las complicaciones quirúrgicas como fuga anastomótica, infección intraabdominal o absceso, hematoma y hemorragia (171).

Grado	Definición
<b>Grado I</b>	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas o radiológicas. Infecciones de heridas abiertas. Regímenes terapéuticos: medicamentos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia.
<b>Grado II</b>	Requerir tratamiento farmacológico con medicamentos distintos a los permitidos para complicaciones de grado I. Transfusiones de sangre y nutrición parenteral total. Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
<b>Grado III</b>	
<b>Grado IIIa</b>	Intervenciones que no requieren anestesia
<b>Grado IIIb</b>	Intervenciones que requieren anestesia
<b>Grado IV</b>	
<b>Grado Iva</b>	Complicación potencialmente mortal (incluidas del SNC) que requiere el manejo de ICU. Disfunción de un solo órgano, diálisis.
<b>Grado Ivb</b>	Disfunción multiorgánica.
<b>Sufijo "d"</b>	Discapacidad "d" se agrega al grado respectivo de complicación. Indica la necesidad de seguimiento para evaluar completamente la complicación.

Tabla 13: Clasificación de las complicaciones quirúrgicas de Clavien-Dindo. *Annals of surgical oncology*.

La selección adecuada de pacientes y predicción de aquellos casos que posiblemente presenten complicaciones grado 3, deben tenerse en cuenta ante la elección de cirugía citorrreductora. En este sentido, Kumar y col. consideraron que los factores predictores de complicaciones grado 3 y la probabilidad de morir en los siguientes 90 días tras la intervención quirúrgica fueron la edad,  $IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$ ,  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ , puntuación  $ASA \geq 3$ , fase FIGO IV y alta complejidad quirúrgica versus intermedia (OR: 2,32) (172). Los mismos autores propusieron el índice de fragilidad (IF) que incluyeron 30 elementos para cada paciente. Los pacientes frágiles presentan más probabilidades de tener una complicación grado 3 y más probabilidades de morir en 90 días por la cirugía (173).

Recientemente se ha publicado un estudio sobre los factores que contribuyen a la prolongación de la estancia hospitalaria en aquellas pacientes que se someten a cirugía de cáncer de ovario. En el análisis multivariable, se consideraron factores preoperatorios no modificables asociados con una estancia más prolongada: la edad avanzada (64 frente a 60); ASA 3 (OR: 1,71); ASA 4 (OR: 1,88); presencia de ascitis (OR: 1,88); fase FIGO III-IV (OR: 1,28); pérdida de peso reciente secundario al consumo del proceso neoplásico; transfusión de sangre preoperatoria, hematocrito  $\leq 38\%$  y trombocitosis (OR: 1,74). Las variables intraoperatorias fueron la transfusión de sangre dentro de las 72 horas posteriores a la incisión (OR: 2,04) y el tiempo operatorio  $>180$  min (OR: 2,78). Los autores destacan que un período de estancia hospitalaria más prolongada puede aumentar la morbilidad de las pacientes, así como los costes generales (174).

Uno de los mayores desafíos que plantea la citorreducción más agresiva es el control de sus complicaciones, entre ellas presenta especial relevancia la fuga anastomótica que compromete el estado de la paciente, y en consecuencia el inicio de la quimioterapia. Para determinar aquellos factores de riesgo preoperatorios e intraoperatorios relacionados con la fuga anastomótica, Lago y col. (175) presentaron un estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo, de ocho centros oncológicos en tres países europeos (N=457). Se consideraron las variables relacionadas de manera independiente con la fuga anastomótica la edad en la cirugía (OR: 1,046). Por cada año en la edad de la paciente, se presenta un aumento de 1,046 en la probabilidad de fuga anastomótica. Otras variables de riesgo de fuga anastomótica son: albúmina sérica, presencia de más de una resección, anastomosis con sutura manual (aumenta el riesgo de fuga en 8,36 veces) y la distancia de la anastomosis del margen anal.

Cuando la cirugía se realiza en un entorno de equipos multidisciplinares, debidamente entrenados y con infraestructuras adecuadas, se puede lograr un mayor número de casos de citorreducción óptima con una morbilidad y mortalidad aceptable como se demuestra en el estudio de Fotopoulou y col. (110) en un análisis prospectivo monocéntrico (N=118 pacientes) con CEO avanzado y una media de edad de 63 años. La puntuación mediana de complejidad quirúrgica fue de 10 (rango 5-15). La tasa de citorreducción completa fue del 89% y la tasa de complicaciones quirúrgicas mayores fue del 18,6% (n = 22), con una mortalidad a 28 días del 1,7% y para 3 meses de 3,4%. Las complicaciones post operatorias fueron aceptables con tasas de fuga anastomótica del 0,8%; fístula o perforación intestinal 3,4%; tromboembolismo 3,4% y reintervenciones del 4,2%.

En el 2019, la Clínica Mayo propuso un algoritmo que permite de manera individualizada la identificación de aquellas mujeres con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad tras la cirugía y clasificaron a las pacientes de mayor y menor riesgo. Aquellas pacientes con mayor riesgo se les propusieron tratamiento alternativo de QTNA. Para ellas, la presencia de cualquiera de los siguientes puntos presenta un alto riesgo de morbilidad y mortalidad: Albumina < 3,5 gr/dl; edad superior a los 80 años; edad entre 75-79 años con uno de los siguientes factores: ASA  $\geq$ 3, FIGO IV y alta complejidad quirúrgica. Con este algoritmo reportaron una reducción de la mortalidad a los 90 días del 8,9% al 2,6% (176).

En conclusión, un entorno multidisciplinar bien entrenado en la cirugía citorreductora de máximo esfuerzo para el CEO avanzado es la clave para el éxito terapéutico. Los grupos experimentados presentan una morbilidad aceptable con tasas bajas de estomas intestinales, y sin retrasos clínicamente relevantes en el inicio de la quimioterapia.

### 3.5.2 Citorreducción de intervalo o diferida

Este apartado se encuentra altamente relacionado con lo expuesto en los apartados 3.5.1 (citorreducción primaria) y 3.6.2 (quimioterapia neoadyuvante).

Para el CEO avanzado, se considera que el estándar de tratamiento es la cirugía primaria de citorreducción de máximo esfuerzo seguido de quimioterapia (144, 150). Para evaluar la utilidad de la quimioterapia neoadyuvante con posterior cirugía de intervalo (QTNA/CI), se realizaron al menos seis estudios aleatorizados de fase III para comparar prospectivamente los dos tratamientos; de ellos, dos informaron de sus resultados. Los ensayos EORTC y CHORUS, reportaron sobre el enfoque alternativo para aquellos pacientes que no son candidatos a la cirugía primaria, para lo cual, la QTNA/CI fue una opción válida. En sus análisis, se demostró la no inferioridad en la supervivencia con quimioterapia neoadyuvante en comparación con la cirugía de citorreducción inicial. No se encontraron diferencias en el brazo de la cirugía primaria y el brazo de QTNA/CI para la SLP y la SG (177, 178).

En el ensayo de la Organización Europea, para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), participaron un total de 718 pacientes con CEO en fase FIGO IIIC o IV que fueron asignadas aleatoriamente a una cirugía de reducción de volumen primaria, seguida de al menos seis ciclos de quimioterapia basada en platino, o a tres ciclos de QTNA a base de platino, seguida de una cirugía de reducción de intervalo, continuando al menos con tres cursos de quimioterapia basada en platino. Las características basales de las pacientes estaban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La citorreducción óptima ( $ER \leq 1$  cm) se logró en 41,6% de las

pacientes en el brazo de la cirugía primaria y en brazo de cirugía de intervalo en el 80,6%. La SG y SLP fue similar en los dos grupos. La mediana de SG fue de 29 meses en el grupo de cirugía primaria y 30 meses en el grupo de QTNA, y la mediana de SLP en ambos grupos fue de 12 meses (179).

El ensayo CHORUS (aleatorizado, controlado, fase 3) de no inferioridad para la quimioterapia, fue publicado en el 2015. Participaron 87 hospitales del Reino Unido y Nueva Zelanda (n=552) con CEO en fase III-IV. Las participantes fueron asignadas al azar (1:1) al grupo de cirugía primaria seguida de seis ciclos de quimioterapia, o al grupo de QTNA/CI, seguida de tres ciclos más de quimioterapia complementaria. En el análisis estadístico, para mostrar la no inferioridad, el límite superior del IC unilateral del 90% para la razón de riesgo (HR) tenía que ser inferior a 1,18. La supervivencia a los 3 años fue similar en ambos grupos, 32% en el grupo de cirugía primaria versus el 34% con quimioterapia primaria, y la mediana de SG fue de 22,6 meses y 24,1 meses respectivamente. La HR para la mortalidad en la población por intención de tratar fue 0,87 a favor de las pacientes con QTNA, límite superior del 90% IC 0,98 (IC del 95%; 0,72–1,05), excluyendo el límite asignado para la no inferioridad predeterminado en 1,18. Por lo tanto, los autores concluyen que la QTNA no es inferior a la cirugía primaria (177).

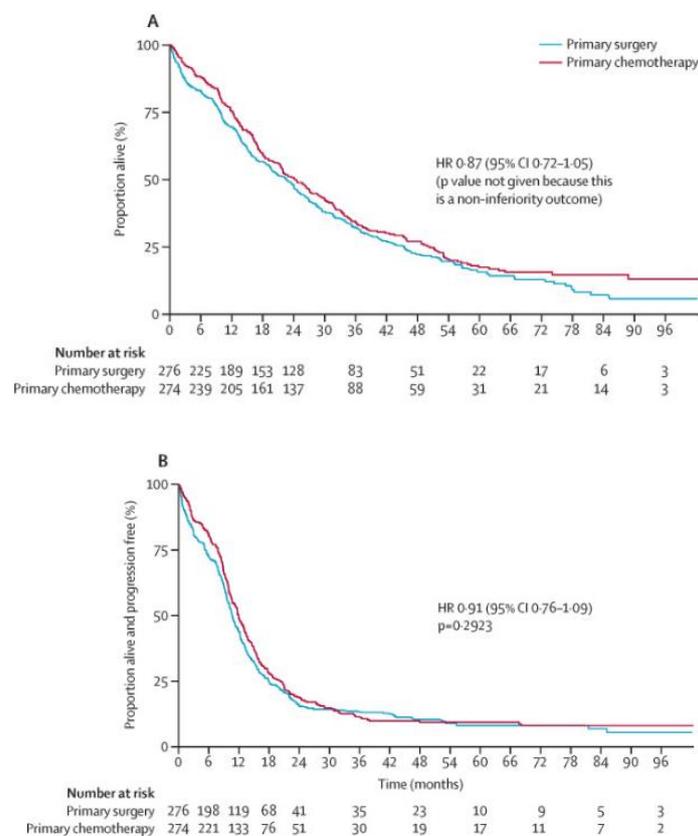


Figura 7: Curvas de supervivencia global de Kaplan-Meier (A) y para supervivencia libre de progresión. Kehoe et al. The Lancet.

Estos resultados fueron criticados por el grupo de Chi y col. por sus bajas tasas de SG y SLP, lo que los llevo a revisar sus datos a través de análisis retrospectivos de una única institución, seleccionando a la población de estudio de manera similar al ensayo EORTC, durante un periodo de tiempo idéntico. Incluyeron 285 pacientes, de las cuales un 10% fueron seleccionadas para QTNA/CI. Las pacientes en CP presentaron mediana de SLP para toda la serie de 17 meses y la mediana de SG de 50 meses. Dependiendo del grado de citorreducción: óptima (47% de los pacientes) una SLP 24 meses y SG 78 meses; citorreducción completa (24% de los pacientes), la SLP fue de 17 meses y SG de 50 meses; ER>1cm la SG fue de 36 meses y SLP de 13 meses. En el grupo de QTNA/CI presentaron mejores tasas de citorreducción completa (54%) y óptima (86%); sin embargo, las medianas de SLP y SG fueron más bajas (13 y 37 meses respectivamente). Los resultados de supervivencia fueron mejores que en el ensayo EORTC. La mejora de la supervivencia pudo alcanzarse en parte a la mayor tasa de citorreducción (71% vs 42%), pero también a la experiencia quirúrgica, selección de pacientes y la resistencia a los medicamentos cuando la quimioterapia se inicia con una mayor carga tumoral. En conclusión, los autores se reafirman en el enfoque de la citorreducción primaria con máximo esfuerzo quirúrgico. Sin embargo, la vía de la neoadyuvancia se asocia a una menor morbilidad quirúrgica, presentando una SG comparable a la de las pacientes con citorreducción subóptima en el intento de citorreducción primaria (180).

En el 2018, el grupo de Vergote y col. (178) informaron sobre el análisis agrupado de los dos protocolos (EORTC y CHORUS), y su valoración a largo plazo, así como el análisis de subgrupos sobre el tamaño del tumor más grande antes de la cirugía (<5mm, ≥5 a ≤10mm, >10mm a ≤20mm, y > 20mm), y fase clínico FIGO. La SG y la SLP para toda la población fueron similares con la cirugía primaria y QTNA/CI: SG media de 26,9 meses y 27,6 meses, SLP de 11,1 meses y 11,6 meses respectivamente. En aquellos pacientes fase IV, presentaron mejores resultados en la rama de QTNA/CI. La mediana de SG 24,3 meses vs 21,2 meses y SLP con mediana 10,6 meses frente a 9,7 meses. Por lo que los autores sugieren que la quimioterapia neoadyuvante tendría que ser el tratamiento de elección para este tipo de paciente. En el grupo de pacientes con fase IIIC y metástasis extrapélvicas menores de 5cm, presentaron una supervivencia libre de progresión mejor con la CP que con La QTNA (mediana 12,2 meses vs 11,7 meses (p = 0,017)).

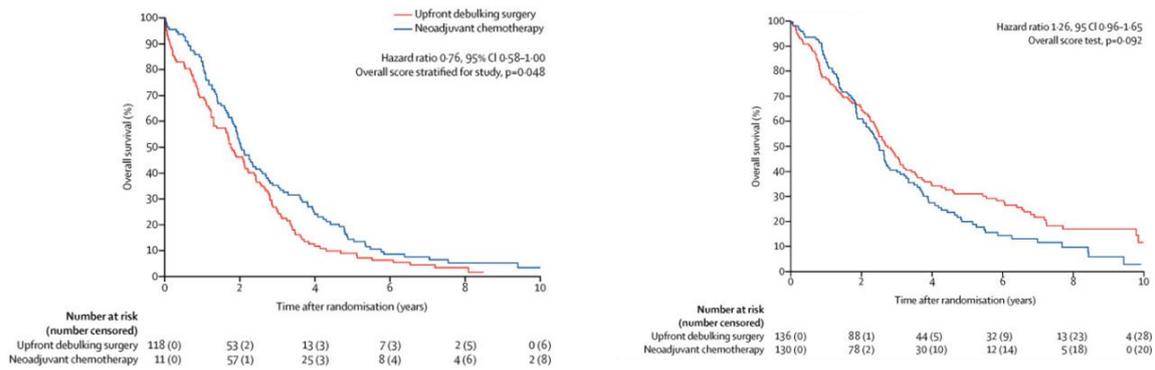


Figura 8: Supervivencia general en pacientes con enfermedad de FIGO en fase IV, SG en pacientes con enfermedad FIGO fase IIIC y tumoración metastásica <5 cm. Vergote y col. *The Lancet Oncology* 2018.

Otros dos estudios que comparan la citorreducción primaria y QTNA-cirugía de intervalo son el estudio del Grupo de Oncología Clínica de Japón (JCOG0602, estudio aleatorizado de fase III) diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento con QTNA/CI. El objetivo fue demostrar la no inferioridad de la QTNA y la disminución de los efectos adversos producidos por el tratamiento quirúrgico primario. En sus resultados la SG fue de 49 meses en el brazo de cirugía primaria y 44,3 meses en el grupo de QTNA, con un HR de 1,052 para la no inferioridad ( $P = 0,24$ ). En conclusión, no se confirmó la no inferioridad de QTNA en comparación con cirugía primaria de citorreducción con respecto a la supervivencia global. (181)

El estudio del grupo italiano sobre las complicaciones quirúrgicas relacionadas con el citorreducción primaria o de intervalo en la neoplasia ovárica (SCORPION) investigó si la QTNA/CI es superior a la citorreducción primaria en términos de resultados clínicos y morbilidad perioperatoria. Las pacientes consideradas preoperatoriamente elegibles fueron sometidas a laparoscopia para evaluar el índice predictivo (IP) de carga tumoral. Se incluyeron todas las mujeres CEO con IP entre 8-12 asignadas aleatoriamente (proporción 1:1) para someterse a cirugía primaria o a QTNA/CI. En los resultados finales, la SLP para la cirugía primaria y QTNA (15 meses vs 14 meses) y la SG de 41 meses para la cirugía primaria vs QTNA de 47 meses, no se pudo demostrar la superioridad de la neoadyuvancia. Sin embargo, en estos últimos estudios se demostró una disminución en las complicaciones postoperatorias en los grupos sometidos a quimioterapia neoadyuvante (182).

Nombre del estudio	EORTC		CHORUS		JCO0260		SCORPION	
	PDS (336)	NAC (334)	PDS (276)	NAC (274)	PDS (149)	NAC (152)	PDS (84)	NAC (74)
Tiempo intervención	165	180	120	120	240	302	451	275
Tasa resección óptima	42%	81%	41%	73%	37%	82%	91%	90%
Tasa resección completa	19%	51%	17%	39%	12%	64%	46%	58%
SLP (meses)	12	12	10,7	12	15	16	15	14
SG (meses)	29	30	22,6	24,1	49	44	41	47
HR para neopayuvancia	0,98 (90% IC, 0,84–1,13)		0,87 (IC 95%, 0,72–1,05)		1,05 (90.8% IC, 0,83–1,33)		1,12 (IC 95%, 0,76–1,66)	
Umbral de no inferioridad	1,25		1,18		1,161		0,6	

Tabla 14: Comparación de los diferentes estudios entre la cirugía primaria de citorreducción y la QTNA-Cirugía de intervalo. Nishio et al. Japanese Journal of Clinical Oncology.

A pesar de estos datos, el tipo de tratamiento sigue siendo controvertido. La evaluación cuidadosa de las pacientes antes de la cirugía es esencial para la elección más adecuada en cuanto la estrategia terapéutica. En una encuesta realizada a los miembros de la Sociedad Europea de Oncología Ginecológica (ESGO), con una participación del 40%, un 70% de los encuestados consideró que había suficiente evidencia para utilizar la QTNA/CI en pacientes con CEO fase IIIC-IV. Sólo el 5,3% de los encuestados nunca utilizó QTNA, y el 30% de que los que utilizaron QTNA fue en menos del 10% de sus pacientes. En general se informó sobre el cambio en la estrategia de tratamiento en las pacientes con CEO fase IIIC-IV a favor de la QTNA/CI (183). Más recientemente, el grupo holandés de Timmermans y col. presentaron una encuesta dirigida a ginecólogos oncólogos y oncólogos médicos, con una tasa de participación similar (49%). El 33% de los ginecólogos y el 62% de los oncólogos médicos prefirieron la QTNA/CI a la cirugía primaria como tratamiento de primera línea ( $p=0,001$ ). Sin embargo, la selección de los pacientes para QTNA es difícil y preferible ante fase IV de FIGO o metástasis en porta hepatis. Los autores destacan que una mejor selección de las pacientes es esencial para un correcto tratamiento. (184)

Para poder comparar el impacto en términos de supervivencia después de la CP y CI en paciente con CEO fase III-IV, Chiva y col. presentaron un metaanálisis de 24 publicaciones ( $n=14.182$ ) con CEO avanzado. Las pacientes del grupo de cirugía primaria presentaron una edad media de 59 años, el tipo histológico más frecuente fue el seroso G3, y el porcentaje de pacientes en fase IV fue del 20%. En el caso de la cirugía de intervalo, la edad media fue algo mayor (62 años) y la enfermedad en fase IV fue del 29%. Las pacientes que se sometieron a una cirugía primaria fueron del 83,7% y aquellas con cirugía de intervalo representaron un 16,3%. La tasa de citorreducción completa para aquellas pacientes con cirugía primaria fue menor a la obtenida en la cirugía de intervalo (27% versus un 59%). La SG y la SLP para las pacientes en cirugía primaria fueron de 43 y 17 meses, mientras que para las pacientes en neoadyuvancia la SG fue de 33 meses y la SLP de 14 meses. No obstante, la mediana de supervivencia en aquellas

pacientes en las que se logró la citorreducción completa en CP fue de 23 meses superior a las del grupo de pacientes con CI. Los resultados en cuanto al periodo libre de enfermedad también fueron mejores para el grupo de cirugía primaria, siendo 11 meses más que en el grupo de cirugía de intervalo. Los autores concluyen que en aquellas pacientes con fase IV, la cirugía primaria podría ser una buena opción en algunos casos seleccionados en los que se podría conseguir una citorreducción abdominal completa (185).

El comité de expertos de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y la Sociedad Europea de Oncología Ginecológica (ESGO) en la reunión del 2017 (186) establecen recomendaciones de no reseccabilidad a las pacientes que presenten las siguientes afecciones:

- Infiltración profunda difusa de la raíz del mesenterio del intestino delgado.
- Carcinomatosis difusa del intestino delgado que involucra partes tan grandes que la resección conduciría a un síndrome del intestino corto (intestino restante <1.5 m).
- Participación difusa o infiltración profunda del estómago, duodeno, participación de la cabeza del páncreas o de su parte media.
- Compromiso del tronco celíaco, arterias hepáticas, arteria gástrica izquierda.
- Metástasis hepáticas parenquimatosas centrales o multisegmentales.
- Metástasis pulmonares parenquimatosas múltiples.
- Afectación ganglionar considerada.
- Metástasis cerebrales.

Los ensayos de EORTC y CHORUS fueron criticados por su bajo resultado en las pacientes con cirugía de citorreducción completa en la cirugía primaria del 19% y 17%, y sus bajos tiempos operatorios de 2-3 horas que han sugerido que probablemente no se hiciera el esfuerzo quirúrgico máximo en la citorreducción. Actualmente el Grupo de Trabajo de Oncología Ginecológica en Alemania trabaja en el estudio TRUST (187), un ensayo multicéntrico internacional abierto, controlado de fase III, aleatorizado, en el que participan 772 mujeres con CEO fase IIIC-IV, en el que se propone la hipótesis de que la cirugía primaria de citorreducción es superior a la QTNA/CI en términos de supervivencia global. Para demostrarlo, se centran en pacientes a las que se les ha realizado una cirugía de citorreducción completa y que son tratadas en centros altamente cualificados. Para poder garantizar una adecuada calidad quirúrgica, y eliminar posibles sesgos de selección, los centros participantes deben cumplir con requisitos específicos de garantías de calidad, como por ejemplo presentar más de 50% de cirugía de citorreducción primaria en pacientes con FIGO IIIB-IV, más de 36 cirugías por año y aceptar auditorías independientes por parte de los delegados del comité de calidad de TRUST. Las

pacientes son asignadas de manera aleatoria 1:1 en los grupos de cirugía primaria o QTNA/CI. El reclutamiento de las pacientes se ha completado en 2019, y se confía que este estudio pueda responder a las preguntas actualmente abiertas respecto al momento óptimo de la cirugía de reducción de volumen y el papel de la QTNA.

Por otro lado, el Grupo de Oncología Ginecológica de Shanghai está realizando un estudio controlado de fase III (NCT02859038), llamado SUNNY, que también intenta confirmar que la cirugía primaria mejora la supervivencia en comparación con la QTNA/CI en pacientes fase IIIC-IV. Se espera que los resultados finales se presente entre el 2022 - 2023 (188, 189).

Por último, la posición actual en el último consenso de la ESMO y ESGO, considera que cuando la situación de propagación de la enfermedad, así como el estado general de la paciente lo permitan, se debe ofrecer la cirugía de citorreducción primaria. Para alcanzar el beneficio de la citorreducción completa es necesario un esfuerzo quirúrgico máximo, siendo la quimioterapia neoadyuvante con cirugía de intervalo la que pueda ofrecerse en aquellos casos en las que no sea factible conseguir una citorreducción óptima (190).

### 3.5.3 Patrones de recurrencia

La mayoría de las pacientes presentarán recurrencia en los dos primeros años del diagnóstico, incluso en situaciones de respuesta completa tras el tratamiento estándar, convirtiéndose en enfermedad crónica. Los intervalos libres de tratamiento serán cada vez más cortos, hasta que se produzca el fallecimiento. El objetivo del tratamiento en aquellas pacientes que presentan recurrencia es prolongar los periodos libres de tratamiento con una buena calidad de vida, y con ello, una prolongación de la supervivencia (191).

El patrón de la recurrencia es muy variado, desde focos de enfermedad peritoneal aislada, afectación ganglionar exclusiva, carcinomatosis peritoneal o con una menor frecuencia la presencia de focos extra abdominales. Se estima que un 70% de las pacientes con enfermedad avanzada sufrirán recaída del cáncer de ovario, y el 20-25% de las pacientes en fase I-II presentarán recurrencia con un tiempo medio de 18 a 24 meses (192).

Tras el tratamiento del CEO, será necesaria la vigilancia para identificar recurrencia de la enfermedad, con el objetivo de intervenciones terapéuticas oportunas que mejoren los resultados finales. Las recomendaciones para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad recurrente se basan en signos y síntomas clínicos de recurrencia (dolor pélvico, saciedad precoz, alteración del ritmo intestinal, pérdida de peso o astenia), examen físico, marcadores bioquímicos y estudios por imagen (TAC, RM, PET-TC) (193).

La información acerca del tipo de patrón en recurrencia y su historia natural tras recibir las diferentes estrategias del tratamiento, cirugía citorreductora primaria versus quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de citorreducción es limitada. Se considera que el factor más relevante para la enfermedad recurrente es la duración entre el intervalo de finalización de la quimioterapia primaria y la primera recurrencia (intervalo libre de platino, ILP) (194). También se ha resaltado el valor de la enfermedad residual o mayor carga tumoral en el momento de inicio de la quimioterapia, debido a que podría favorecer al desarrollo de mutaciones tumorales con aparición de líneas tumorales quimioresistentes (195).

Uno de los primeros estudios que comparó el patrón de presentación de la enfermedad recurrente entre pacientes con CEO avanzado sometidas a las dos estrategias de tratamiento, fue el planteado por Petrillo y col. En su análisis retrospectivo de 175 casos, presentaron una citorreducción completa tras la cirugía primaria (40 pacientes) o de intervalo (135 pacientes). Durante el periodo de estudio (mediana de seguimiento de 31 meses), se pudo observar una recurrencia del 70,3% de la población, con una mayor proporción entre las pacientes con cirugía de intervalo (76,3%), frente a las pacientes en cirugía primaria (50%), con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ). El periodo más corto de ILP, se presentó en el grupo de cirugía de intervalo (13 versus 21 meses;  $p=0,014$ ). También se dieron diferencias en cuanto a la resistencia al platino en la enfermedad recurrente, siendo superior en pacientes con QTNA/CI (35,9% vs 5%;  $p=0,006$ ). En cuanto al patrón de presentación en recurrencia, en todos los casos se presentaron nódulos peritoneales. Sin embargo, se presentó una mayor carga tumoral en mujeres tratadas con QTNA/CI(196).

Otros estudios encontraron que la tasa de recurrencia es en torno al 80% (197), siendo para aquellos casos con CP con citorreducción completa del 73% versus 87,1% en QTNA/CI en respuesta completa ( $P=0,01$ ). Las tasas más altas se pudieron observar en los primeros 6 meses tras el tratamiento (3,1% vs 11,3%;  $p=0,01$ ), permaneciendo esta tendencia los siguientes 6-12 meses (19,9% vs 30,6%) respectivamente. Estos resultados también se vieron reflejados en las tasas de supervivencia, siendo a los 2, 5 y 7 años en las pacientes con CP del 96,4%, 69,3% y 50,4% versus aquellos con QTNA/CI completa del 87,1%, 41,8% y 32,6% respectivamente ( $p=0,001$ ) (198).

En definitiva, fueron más favorables los indicadores de recurrencia en cirugía primaria completa, destacando los periodos más prolongados de ILP con un patrón de presentación de la enfermedad recurrente más favorable.

Finalmente, Bristow y col. en un metaanálisis para la valoración de variables de pronóstico en pacientes con enfermedad recurrente o metástasis peritoneal, demostraron que cada 10% de pacientes sometidos a una cirugía de citorreducción completa, aumenta el tiempo medio de supervivencia de la cohorte en 3 meses. Esto destaca aún más la importancia de la citorreducción también en CI, de la misma forma que en la CP, donde el objetivo debe ser la citorreducción óptima (199).

### 3.6 Tratamiento Médico: quimioterapia

La quimioterapia basada en platino es el tratamiento más recomendado y consiste en una combinación de carboplatino y paclitaxel administrados una vez cada tres semanas (200). Este régimen de tratamiento surgió tras los resultados de ensayos clínicos realizados en enfermedad avanzada, que demostraron que la combinación de cisplatino y paclitaxel era superior al cisplatino y ciclofosfamida (201), así como el mejor índice terapéutico del carboplatino en comparación con el cisplatino (202). De igual manera el metaanálisis de Kyrgiou y col. que incluyó 60 ensayos con más de 15.500 mujeres con CEO, encontrando que la combinación de platino/taxano mejoró la supervivencia en comparación con cualquiera de los esquemas de monoterapia con platino (197, 203).

#### 3.6.1 Quimioterapia Adyuvante

El tratamiento debe comenzar lo antes posible, generalmente entre las dos y cuatro semanas posteriores a la cirugía (204). Para las pacientes con citorreducción óptima ( $ER \leq 1$  cm), se pueden aplicar dos opciones principalmente: quimioterapia intravenosa (IV) sola o una combinación de quimioterapia IV e intraperitoneal (IP) (terapia IV / IP).

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal, que se dirige a todas las isoformas de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), siendo activo para el tratamiento de CEO (205). La seguridad y eficacia del bevacizumab en CEO sensible al platino fue valorado en los ensayos fase III OCEANS y GOG-213, confirmando que la anexión del bevacizumab a la quimioterapia estándar, seguida de terapia de mantenimiento hasta la progresión, mejora la supervivencia general en pacientes con cáncer de ovario recurrente sensibles al platino (206, 207). Por otro lado, el ensayo fase III AURELIA, publicado en 2014, combinó el tratamiento de bevacizumab con quimioterapia para el cáncer de ovario recurrente resistente al platino. En los resultados finales, demostraron que al agregar bevacizumab a la quimioterapia estándar se mejoró la mediana de SLP de 3,4 meses con quimioterapia sola a 6,7 meses con bevacizumab (208).

El estudio aleatorizado fase III ICON 7, describe el beneficio en términos de SG y SLP al agregar el Bevacizumab cada 3 semanas a la quimioterapia de primera línea basada en platino, en pacientes con CEO fase III con pronóstico desfavorable, como es el caso de la enfermedad residual de más de 1cm, fase IV o enfermedad inoperable (209, 210).

El ensayo de GOG-0218 fase III, doble ciego, controlado con placebo, evaluó la eficacia de la combinación de quimioterapia de primera línea con bevacizumab como tratamiento en el CEO de reciente diagnóstico con resección incompleta. Las pacientes fueron asignadas de manera aleatoria en relación 1:1:1 a quimioterapia estándar (brazo 1 de control), quimioterapia combinada con bevacizumab sin mantenimiento (brazo 2), y tratamiento completo (brazo 3), que incluían pacientes con quimioterapia combinada con bevacizumab de mantenimiento durante 16 semanas (211). Los resultados de supervivencia finales fueron publicados en el 2019 tras una media de seguimiento de 103 meses, siendo las pacientes con enfermedad en fase IV el 25% de la cohorte en cada brazo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los tres brazos en la mediana de SG y SLP. La supervivencia post progresión tampoco presentó resultados estadísticamente significativos, siendo en pacientes fase IV para el brazo 1 de 20,1 meses, brazo 2 de 22,3 meses y brazo 3 de 23,7 meses (212).

GOG-0218 también intenta dar una nueva visión para las ventajas del tratamiento con bevacizumab, dependiendo del estado de portación de mutación BRCA1-2, siendo asociadas estas mutaciones a una supervivencia más prolongada, con un efecto importante para las mutaciones BRCA2 con una ventaja de supervivencia media de 33 meses en comparación con aquellas sin mutaciones (213). También se pudo observar un beneficio clínico del tratamiento con bevacizumab en la SG y SLP para aquellas pacientes con densidad de los microvasos alta (por encima de la mediana), y más moderado para aquellos con densidad de los microvasos baja (214).

Otro estudio más reciente sugiere que la presencia de la citosina inflamatoria IL6 podría predecir un beneficio terapéutico del bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel. Aquellas pacientes con niveles medios altos de IL6 tratados con bevacizumab presentaron una SLP más prolongada, de 14,2 vs 8,7 meses y SG de 39,6 vs 33,1 meses en comparación con el placebo (215).

Actualmente se dispone de los datos de estudio de cuatro ensayos fase III, que respaldan la utilización de los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARPi) de mantenimiento, en pacientes con diagnóstico inicial de cáncer de ovario. Se considera que son más eficaces en

subpoblaciones de cáncer de ovario que presentan mutaciones de BRCA y deficiencia de la recombinación homóloga. Los estudios se revisan brevemente a continuación.

### 3.6.1.1 *SOLO-1/GOG-3004*

Los beneficios del tratamiento con olaparib como terapia de mantenimiento en el CEO avanzado de reciente diagnóstico con intención curativa, fueron descritos en el ensayo SOLO-1. Estudio fase III internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Aborda el impacto del mantenimiento de PARPi con olaparib sobre la SLP. En el estudio participaron 391 pacientes con mutación BRCA1-2 en línea germinal o tumoral, posterior a la citorreducción primaria o de intervalo, en respuesta completa (RC) o parcial (RP) tras el tratamiento basado en platino. Las pacientes fueron aleatorizadas en proporción 2:1 para tratamiento de olaparib a dosis 300mg dos veces al día o placebo. El tratamiento se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad, o hasta 2 años en los casos sin evidencia de enfermedad. La media de seguimiento fue de 40,7 meses en el grupo de olaparib. La tasa de SLP fue mejor en el grupo de olaparib que en el placebo al año (88% vs 51%), a los 2 años (74% vs 35%), a los 3 años (60% frente a 27%) y a los 4 años (53% vs 11%). La tasa de ausencia de muerte a los tres años fue del 84% en el grupo de olaparib frente al 80% en el grupo placebo. Los efectos grado 3 se presentaron en el 21% de los pacientes, siendo la anemia el efecto adverso más frecuente (22%) y la neutropenia (9%) (216).

Finalmente en diciembre del 2018 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó la utilización de bevacizumab y olaparib en la terapia de mantenimiento en el cáncer de ovario de reciente diagnóstico en base a los estudios GOG-0128 Y SOLO1 (188).

### 3.6.1.2 *PRIMA/ENGOT-OV26/GOG 3012*

Estudio fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que compara la eficacia de niraparib como terapia de mantenimiento de primera línea en pacientes con CEO primario con alto riesgo de recaída tras una RC y RP a la quimioterapia de primera línea basada en platino. El niraparib es un inhibidor oral de PARP1 y PARP2 que ha sido aprobado como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario recurrente que han respondido a la quimioterapia basada en platino, demostrando su eficacia en pacientes BRCA con y sin mutaciones (217).

En total fueron aleatorizadas 733 pacientes, asignadas al azar en una proporción de 2:1 para recibir niraparib oral o placebo una vez al día durante 36 meses o hasta la progresión de la

enfermedad. Los criterios de inclusión fueron pacientes con alto riesgo de enfermedad progresiva como resultado de cáncer de ovario en fase III con enfermedad residual tras cirugía citorreductora primaria, recibir quimioterapia neoadyuvante, cáncer de ovario fase IV o una respuesta parcial a la quimioterapia basada en platino de primera línea. Cabe destacar que las pacientes con citorreducción óptima sin enfermedad residual no fueron seleccionadas. Sin embargo, aquellas con QTNA/CI independientemente de la enfermedad residual fueron incluidas. La dosis de niraparib durante el periodo de estudio se tuvieron que ajustar en base al peso del paciente o al recuento plaquetario, siendo la dosis inicial individualizada de 200mg cada 24 horas. El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP para las pacientes asignadas al azar a niraparib en comparación con placebo en la población general, y deficiente en la mutación de la recombinación homóloga. La SLP en pacientes con deficiencia en la recombinación homóloga fue de 21,9 meses con niraparib y 10,4 meses con placebo ( $p < 0,001$ ), en la población general, la mediana de SLP fue de 13,8 meses con niraparib y de 8,2 meses con placebo ( $p < 0,001$ ) (218).

El niraparib fue aprobado por la FDA como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario avanzado primario que se encuentran en RC o RP tras quimioterapia de primera línea basada en platino en abril del 2020 (219).

### 3.6.1.3 VELIA/GOG -3005

El veliparib es un inhibidor de PARP oral que ha demostrado actividad como agente único en ensayos previos, y se ha valorado que la tasa de pacientes que responden al tratamiento es del 26%, siendo superior en las pacientes que previamente habían demostrado sensibilidad al platino (220).

El estudio VELIA se caracteriza por permitir la inclusión de pacientes que no hayan estado necesariamente en tratamiento con quimioterapia de primera línea, lo que favoreció la incorporación de pacientes resistentes al platino, repercutiendo en el beneficio observado (221). VELIA es un ensayo internacional, fase III controlado con placebo que valora la eficacia del veliparib agregado a la quimioterapia de inducción de primera línea con carboplatino y paclitaxel, posteriormente continuado en monoterapia de mantenimiento en pacientes con CEO de alto grado en fase III o IV que no habían sido tratadas previamente. En total, participaron 1.140 pacientes que fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir quimioterapia más placebo seguido de mantenimiento con placebo (grupo control), quimioterapia más veliparib seguido de mantenimiento con placebo (solo combinación de veliparib) o quimioterapia más veliparib seguido de mantenimiento con veliparib (veliparib completo). Con

el objetivo de minimizar los efectos secundarios de la quimioterapia, la pauta de veliparib fue de manera ascendente. La mediana de la SLP fue más prolongada en aquellos pacientes con terapia de mantenimiento con veliparib que con placebo de 23,5 meses y 17,3 meses respectivamente ( $p < 0,001$ ). Para la cohorte de mutación BRCA la SPL fue más prolongada en el grupo con veliparib pauta continua de 34,7 meses comparando con el grupo control de 22 meses. Beneficios similares se observaron en la cohorte de paciente con déficit de recombinación homóloga. Los efectos tóxicos más comunes fueron la neutropenia (58%), anemia (38%), trombocitopenia (28%) y leucopenia (18%) (222).

#### 3.6.1.4 PAOLA-1/ENGOT OV 25

Estudio fase III internacional, aleatorizado, doble ciego, que compara olaparib más bevacizumab versus bevacizumab como tratamiento único de mantenimiento de primera línea en pacientes con CEO fase III-IV, con RP o RC a la quimioterapia estándar basada en platino-taxanos más bevacizumab. En total se incluyeron 806 pacientes con CEO avanzado independientemente de los resultados quirúrgicos o mutación de BRCA. La asignación al azar fue de 2:1 para tratamiento con olaparib más bevacizumab cada 3 semanas durante un máximo de 15 semanas versus bevacizumab solo de mantenimiento. El beneficio en la población general para la mediana de SLP fue de 22,1 meses versus 16,6 meses para aquellas pacientes tratadas sólo con bevacizumab. El beneficio fue mayor en pacientes con alteración en el BRCA y aquellas con mutación en la recombinación homóloga (223).

El 8 de mayo del 2020, la FDA amplía en sus indicaciones la combinación de olaparib más bevacizumab para el tratamiento de mantenimiento de primera línea de pacientes con CEO avanzado, que se encuentran en respuesta completa o parcial tras quimioterapia basada en platino de primera línea y cuyo cáncer está asociado a un estado positivo para mutación de la recombinación homóloga y BRCA (224).

#### 3.6.2 Quimioterapia Neoadyuvante (QTNA)

La Quimioterapia neoadyuvante con cirugía de citorreducción de intervalo (CI), debe considerarse para pacientes con fase avanzada de CEO que no son buenas candidatas para cirugía de citorreducción primaria debido a edad avanzada, fragilidad, mal estado funcional, comorbilidades o enfermedad neoplásica, o con pocas probabilidades citorreducción óptima. El beneficio anticipado de la QTNA sería permitir una mejora médica y/o respuesta clínica, que aumentaría la probabilidad de citorreducción óptima en CI (107).

En la mayoría de los casos, se reciben tres ciclos de quimioterapia basado en carboplatino y taxol, en régimen similar al del tratamiento adyuvante. Siempre que haya evidencia de respuesta, se les ofrece cirugía de citorreducción de intervalo, seguida de otros tres ciclos adicionales de la misma quimioterapia. Este enfoque terapéutico ha sido respaldado por dos ensayos clínicos, EORTC y CHORUS, que no encontraron diferencias en la SLP o la SG en ambos brazos, pero sí encontró menos morbilidad asociada en pacientes con QTNA (177, 179). Sin embargo, ambos ensayos han sido criticados porque la mediana de SG, el tiempo operatorio promedio y las tasas de citorreducción óptima fueron bajas. En la actualidad, la elección entre cirugía citorreductora primaria y la QTNA sigue siendo controvertida (225).

Diferentes sociedades científicas publicaron recientemente un documento de posición sobre el uso de QTNA en el cáncer de ovario avanzado. Concluyeron que la QTNA es la opción de tratamiento preferida para las mujeres con CEO avanzado cuando sea poco probable que en la cirugía primaria pueda conseguir la enfermedad  $\leq 1$  cm, y siempre que la paciente haya sido evaluada por un especialista en cirugía ginecológica oncológica (226). Similar posición se ha producido por parte del grupo europeo de expertos en el tratamiento del CEO (227).

Recientemente el grupo holandés de Timmerman y col. en una revisión sistemática de la literatura, incluyeron 11 trabajos ( $n=2.178$ ), y analizaron el valor pronóstico de la cantidad de enfermedad residual sobre la SG tras la cirugía de intervalo. La mediana en la SG fue de 41 meses en pacientes sin enfermedad residual, aquellos que presentaron ER=0,1-1 cm fue de 27 meses y en aquellos casos con ER > 1cm de 21 meses. Concluyeron que las pacientes con citorreducción óptima tras QTNA presentan una supervivencia más prolongada que aquellas con resultados subóptimos. Los estudios analizados presentaron resultados variables, aunque con una tendencia a la mejora de la mediana en la SG a favor de la citorreducción óptima vs subóptima (228).

Finalmente, se espera que los resultados del estudio chino SUNNI y el estudio alemán TRUST den una mejor respuesta sobre el papel de la QTNA. Se esperan resultados en torno al 2024, y que puedan esclarecer el debate con respecto a la QTNA (187, 189).

### 3.6.3 Quimioterapia Intraperitoneal

La cavidad peritoneal es la principal ruta de diseminación del cáncer de ovario, siendo esta característica ideal para el tratamiento intraperitoneal. La aplicación de la quimioterapia directamente sobre la cavidad abdominal, permite el aumento de la dosis del agente citotóxico a nivel local en comparación con la vía sistémica, permitiendo aumentar su eficacia, teniendo

especial valor en los casos que tras la citorreducción de máximo esfuerzo se presenta enfermedad residual mínima o microscópica (229).

### 3.6.3.1 *Quimioterapia intraperitoneal normotérmica postoperatoria*

La descripción de la quimioterapia intraperitoneal (IP) inicialmente fue utilizada para el control de la ascitis maligna en la década de 1950 por Weinberger y col. En las últimas tres décadas, se estudia como estrategia terapéutica para la reducción de la enfermedad recurrente y mejorar los resultados de supervivencia. El primer ensayo clínico conocido sobre la quimioterapia intraperitoneal fue publicado por Zylberberg en 1986. En este estudio se aleatorizaron 20 pacientes en fase III de CEO, para recibir quimioterapia intravenosa o una combinación de tratamiento intravenoso más intraperitoneal. El estudio reportó aumento estadísticamente significativo en el número de mujeres vivas y libres de enfermedad en el grupo de tratamiento IP ( $p < 0,05$ ) y no se proporcionaron estadísticas adicionales (230).

Posteriormente se han publicado varias series de estudios aleatorizados fase III, que demostraron una mejora de la supervivencia para la combinación de administración de regímenes IV/IP sobre la administración intravenosa sola. A pesar de ello, la utilización de quimioterapia IP no se encuentra exenta de polémica, siendo las principales controversias: la interpretación de los datos de los ensayos, la validez de las conclusiones extraídas, poco poder estadístico, desigualdad de la intensidad de las dosis entre los diferentes brazos de tratamiento, sin dejar de lado la mayor toxicidad y mayores costos adicionales que se presentan en este tipo de régimen (231).

El ensayo GOG-114, publicado en 2001, un estudio aleatorizado de fase III que compara el cisplatino y paclitaxel intravenosos versus carboplatino intravenoso seguido de taxol intravenoso y cisplatino IP en pacientes con CEO en fase III. El régimen de estudio intraperitoneal experimentó una mejoría estadísticamente significativa en la SPL (28 vs 22 meses,  $p = 0,01$ ) y una mejora límite en la supervivencia general (63 vs 52 meses,  $p=0,05$ ). Sin embargo los autores concluyeron que la quimioterapia IP fue tan tóxica que no se recomendó la utilización de quimioterapia IP rutinaria salvo en entornos de ensayos clínicos (232).

Posteriormente se publicó el ensayo GOG 172, en el que se analizaron 429 pacientes con CEO fase III que se asignaron al azar para recibir paclitaxel intravenoso seguido de cisplatino IV o cisplatino IP y paclitaxel IP (grupo de terapia intraperitoneal). El tratamiento se administró cada tres semanas durante seis ciclos, y se evaluó la calidad de vida en el grupo de terapia intraperitoneal. En el estudio se presentó una alta tasa de abandono del tratamiento IP y solo el

42 % en la rama IP completaron seis ciclos de la terapia asignada, siendo la calidad de vida peor entre los ciclos 4 y 6. La SLP en los grupos de terapia intravenosa y terapia IP fue de 18,3 y 23,8 meses respectivamente ( $p=0,05$ ), y la mediana de SG fue de 49,7 meses y 65,6 meses respectivamente ( $p=0,03$ ). Las diferencias en cuanto a la calidad de vida no se observaron un año después de suspender el tratamiento. En cuanto a las complicaciones descritas fueron las relacionadas con el catéter de administración de la quimioterapia intraperitoneal, destacando el bloqueo del catéter y las infecciones relacionadas con el mismo (233).

En la Revisión de Cochrane del 2016, se realizó un análisis de la quimioterapia intraperitoneal en pacientes con tratamiento previo de cirugía citorrreductora primaria, que incluyó datos de 8 estudios aleatorizados con un total de 2.026 mujeres. Los análisis muestran una mejora significativa en el grupo de intervención IP para la SG (HR: 0,81) y SLP (HR: 0,78). Los efectos adversos graves fueron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento IP. No se presentaron diferencias significativas entre el tipo de régimen de tratamiento para las alteraciones hematológicas como anemia, trombocitopenia y leucopenia. Hubo heterogeneidad en cuanto a las alteraciones renales, neurológicas y pulmonares, que no se pudieron explicar con las diferencias de los subgrupos (234).

Para determinar la supervivencia a largo plazo y los factores pronósticos asociados a la quimioterapia intraperitoneal, Tewari y col. realizaron un estudio retrospectivo de los datos obtenidos en los protocolos 114 y 172 de GOG ( $n=876$ ), con una mediana de seguimiento de 10,7 años. La mediana de supervivencia con terapia IP fue de 61,8 meses, en comparación con los 51,4 meses para terapia intravenosa. La quimioterapia intraperitoneal se asoció con una disminución de riesgo de progresión del 21 % (RH: 0,79) y 23% de disminución del riesgo de muerte con una HR de 0,77. Los factores asociados con una peor supervivencia a largo plazo después de la terapia IP fueron la histología de células claras y mucinosa versus serosa, enfermedad residual  $\leq 1$  cm versus enfermedad no visible, y menos ciclos de quimioterapia intraperitoneal. Se pudo observar una mejora en el grupo de QT IP para la supervivencia en aquellas pacientes con enfermedad residual macroscópica. Los pacientes más jóvenes tenían más probabilidades de completar el régimen de terapia IP. Más específicamente, las probabilidades de completar la terapia IP disminuyeron aproximadamente un 5% por cada año de edad al momento de la inscripción (235).

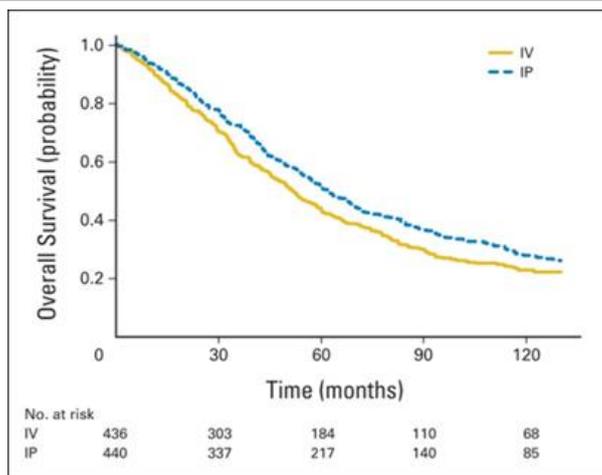


Figura 9: SG a largo plazo de pacientes tratados con quimioterapia intravenosa (IV) versus IP. Tewari y col. *Journal of Clinical Oncology*

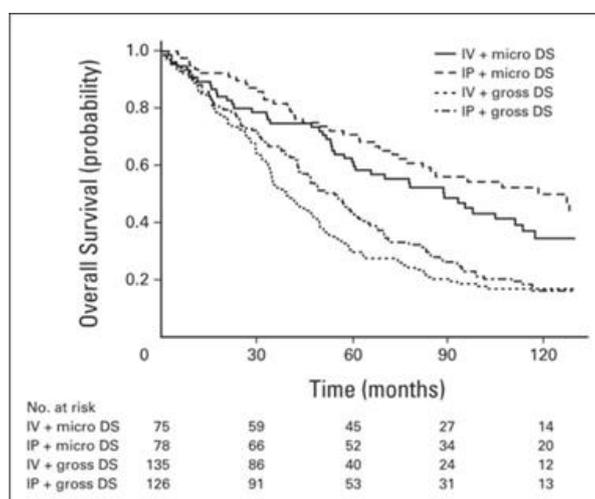


Figura 10: SG a largo plazo de pacientes tratadas con quimioterapia intravenosa (IV) versus quimioterapia intraperitoneal (IP) según el grado de enfermedad residual. Tewari y col. *Journal of Clinical Oncology*

Hasta el momento no se ha llegado a un acuerdo sobre el régimen óptimo de quimioterapia intraperitoneal/intravenosa que fuese capaz de equilibrar eficacia con toxicidad y calidad de vida.

Recientemente se ha publicado el estudio de GOG 252, que es el ensayo más grande hasta la fecha realizado con QT IP, con una n=1.560 pacientes y un seguimiento de 84,8 meses, diseñado para abordar las dificultades del ensayo GOG 172, siendo el primer ensayo que comparó la administración IP e IV de dosis similares de quimioterapia en pacientes con CEO fase II-IV de reciente diagnóstico. Doce semanas después tras la cirugía las pacientes fueron asignadas a tres grupos de manera aleatoria: Grupo 1, con seis ciclos de paclitaxel IV más una vez por semana carboplatino IV (grupo control); Grupo 2, paclitaxel IV una vez por semana con carboplatino IP;

y Grupo 3, paclitaxel IV, cisplatino IP y paclitaxel IP día 8 (cisplatino IP). Todas las participantes recibieron bevacizumab cada 3 semanas en los ciclos 2 a 22. La mediana de SLP los grupos fueron de 25; 27 y 26 meses respectivamente. En el subgrupo de pacientes con  $ER \leq 1$  cm, la mediana de SLP en el mismo orden fueron mejores: 27; 29 y 28 meses respectivamente. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre el régimen IV y cualquiera de las pautas IP en este subgrupo. Se analizaron también subgrupo de pacientes con resección completa presentando una SLP de 36, 39 y 36 meses respectivamente sin ser esta diferencia significativa.

La SG para todos los participantes fue de 76 meses (carboplatino IV), 79 meses en el grupo de carboplatino IP y 73 meses en el grupo de Cisplatino IP. En el análisis de subgrupo de pacientes con cirugía óptima ( $ER \leq 1$  cm), se pudo observar una mejoría en la supervivencia de 80, 85 y 76 meses respectivamente. Para el subgrupo de pacientes con citorreducción completa este beneficio en disminución de la enfermedad residual se pudo traducir en un aumento de la SG en 99 meses para carboplatino IV, 105 meses para carboplatino IP, y no se alcanzó para Cisplatino IP. Se puede afirmar, en base a estos resultados, que existe una mejora en la supervivencia en aquellas pacientes con citorreducción completa. En el caso de la SLP no se observó esta diferencia de manera significativa En los regímenes de tratamiento intraperitoneal el carboplatino fue mejor tolerado que el cisplatino (236).

Para GOG 252 los resultados de la SLP fueron más bajos en comparación con GOG 172. Las causas no son muy claras, pero podría deberse a la variación de la dosificación del cisplatino IP o la velocidad de transfusión entre otros. Sin embargo, GOG 252 siendo el estudio más grande y mejor realizado sobre quimioterapia IP, concluye que la SLP no aumenta de manera significativa en ninguno de los regímenes intraperitoneales. En comparación con la mayoría de los regímenes intravenosos actuales no se ofrece ninguna ventaja en la supervivencia (237). Actualmente la Sociedad Europea de Oncología Médica y la Sociedad Europea de Oncología Ginecológica, consideran que la quimioterapia IP no es un estándar de atención como tratamiento de primera línea del CEO (190).

### 3.6.3.2 Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC)

La introducción de la quimioterapia intraperitoneal, y más recientemente la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica inmediatamente después de la cirugía de citorreducción, reduce los teóricos residuos microscópicos, mejorando el control local de la enfermedad. Esto se consigue mediante varios mecanismos (238, 239):

1. Potenciación del efecto citotóxico de los fármacos mediante la hipertermia y aumento de la sensibilidad del cáncer a la quimioterapia.
2. El fármaco citotóxico se encuentra en concentraciones en la cavidad peritoneal aproximadamente 20 veces más altas que las alcanzadas con la administración de fármacos sistémicos. El aclaramiento del fármaco desde la cavidad peritoneal es significativamente más lento, comparando con la vía endovenosa, lo que da como resultado una exposición más prolongada al fármaco.
3. La utilización de la hipertermia aumenta la penetración de la quimioterapia mediante cambio en permeabilidad celular, favoreciendo la absorción del fármaco hasta una profundidad de 3-5 mm. A su vez, aumenta el efecto citotóxico del cisplatino, favorecido por la acumulación intracelular del fármaco, alterando los procesos de reparación del ADN, promoviendo la desnaturalización de las proteínas e inhibición de la angiogénesis y facilitando la apoptosis celular.
4. La aplicación de HIPEC en un momento post operatorio inmediato en la que no se han formado adherencias extensas, favorece la distribución uniforme mejorando la eficacia de la droga.

El primer ensayo para HIPEC aleatorizado en pacientes con cáncer de ovario recurrente en fase III-IV tras tratamiento quirúrgico y quimioterapia, fue publicado en el 2015, reportando una máxima eficacia de HIPEC en aquellos grupos con una citorreducción completa (240). Sin embargo, este estudio presentó múltiples debilidades y fue ampliamente criticado por la comunidad científica, basado en aspectos metodológicos como el cálculo del tamaño de muestra, proceso de aleatorización y análisis estadísticos. Tampoco fueron reportados datos postoperatorios de morbilidad y mortalidad, lo que dificulta la detección del beneficio potencial de HIPEC (241).

En 2018 el grupo de van Driel y col. presentaron un estudio multicéntrico en fase III (OVHIPEC) en los que participaron 245 pacientes con CEO en fase III, que se sometieron a QTNA/CI con posterior HIPEC con cisplatino de 100 mg/m<sup>2</sup> durante 90 minutos (brazo experimental) o sin HIPEC en el momento de la cirugía de intervalo. Las pacientes se asignaron de manera aleatoria tras la intervención de citorreducción y se sometieron a tres ciclos adicionales con carboplatino y paclitaxel. Los autores informaron de los beneficios tanto en la SLP en el grupo HIPEC (SLP de 14,2 frente a 10,7 meses en el grupo de sólo cirugía; P=0,003) como en la SG (45,7 frente a 33,9 meses; p=0,02) (242).

Este estudio fue criticado por la comunidad científica por su pequeño tamaño de muestra, por aspectos metodológicos, por el momento de asignación al azar previo a la cirugía y por no informar sobre la calificación de los cirujanos. Tampoco se tomaron en cuenta factores pronósticos importantes como es el estado BRCA, ni los efectos adversos fueron reportados al completo, ya que presentaron tasas bajas de anemia, trombocitopenia y alopecia (237).

Actualmente, la comunidad científica considera que no existen estudios aleatorizados adecuados que establezcan la utilización de HIPEC dentro del estándar de atención a pacientes con cáncer de ovario recurrente, tampoco los datos para el tratamiento de cáncer de ovario de primera línea son convincentes. Se necesitan nuevas investigaciones clínicas para que HIPEC pueda considerarse como una estrategia de tratamiento (243).

En conclusión, el estándar de tratamiento sigue siendo la cirugía de citorreducción de máximo esfuerzo seguido de quimioterapia endovenosa para todas las pacientes. Actualmente se puede valorar la utilización de HIPEC en el marco de ensayos clínicos prospectivos bien diseñados. Estas recomendaciones se recogen en la última reunión de ESMO y ESGO para el tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario (190).

En enero del 2020 se ha puesto en marcha el ensayo internacional fase III OVHIPEC-2, que pretende aleatorizar al azar (1:1) a 538 pacientes con cáncer de ovario primario fase III tras la citorreducción primaria completa o casi completa (enfermedad residual  $\leq 2,5$  mm), para recibir o no recibir HIPEC. Los primeros análisis se esperan para 2026 (244).

## 4 Planteamiento del problema

El cáncer de ovario presenta ciertas diferencias en el tratamiento con respecto a otros tipos de tumoraciones malignas ginecológicas, especialmente el tratamiento quirúrgico influye directamente en la supervivencia de las pacientes con fases avanzadas de enfermedad.

Actualmente se considera que el tratamiento estándar para el cáncer de ovarios primario avanzado, es la combinación de la cirugía de citorreducción primaria óptima, seguida de quimioterapia adyuvante con carboplatino y paclitaxel, ya que esta combinación ha presentado una mejor supervivencia hasta el momento (144, 150).

Los trabajos de Eisenkop y col en 1998, sugieren que el objetivo de la cirugía del CEO avanzado debería ser la citorreducción completa, mejor que la óptima, y que el esfuerzo quirúrgico del cirujano es fundamental para lograr una mejora en la supervivencia de las pacientes (150). En aquellos casos con una afectación en la cavidad abdominal extensa, es necesaria la incorporación de varios procedimientos quirúrgicos-intraperitoneales y extraperitoneales (146, 153, 154).

En algunas situaciones, la afectación tumoral es muy extensa y es poco probable que se pueda obtener una citorreducción completa durante la cirugía de citorreducción primaria. En estos casos, la quimioterapia neoadyuvante, seguida de una cirugía de intervalo, es una alternativa de tratamiento (245). Aun así, en estos casos se debe intentar conseguir una citorreducción óptima como objetivo principal en la reducción tumoral, como en los casos de las citorreducciones primarias (228).

Para lograr los objetivos quirúrgicos planteados, varios estudios han puesto de manifiesto que el resultado oncológico en términos de supervivencia es superior para aquellas mujeres que han sido tratadas en centros de alto volumen con cirujanos expertos, recomendando la estandarización de los procedimientos quirúrgicos y participación de equipos quirúrgicos multidisciplinares. Otros estudios han sugerido que los resultados son buenos y comparables cuando el tratamiento se produce en hospitales de bajo volumen, con experiencia en oncología ginecológica, bajo un riguroso control de pautas de tratamiento basadas en la evidencia sobre el cáncer de ovario (246).

El presente estudio muestra los resultados oncológicos de pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario avanzado primario, que fueron tratadas en la Clínica Universidad de Navarra, bajo la supervisión de un equipo multidisciplinar con amplia experiencia en oncología

ginecológica, en el periodo de tiempo que se introdujeron nuevos conceptos quirúrgicos y de quimioterapia. De acuerdo con lo expuesto, se propusieron las diferentes hipótesis y objetivos.

#### 4.1 Hipótesis de Trabajo

El grado de citorreducción tumoral en la cirugía primaria del CEO avanzado (fase III-IV) tiene un impacto en la supervivencia de las pacientes. A mayor grado de citorreducción mejor supervivencia.

#### 4.2 Objetivos

##### 4.2.1 Objetivo Principal

1. Analizar el impacto de la cirugía de citorreducción primaria en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado en un centro de volumen intermedio como la Clínica Universidad de Navarra.

##### 4.2.2 Objetivos Secundarios

1. Analizar el impacto de la supervivencia global del tratamiento quirúrgico primario en las pacientes con cáncer epitelial de ovario en un centro de volumen intermedio desde enero del 2000 a diciembre del 2014 en la Clínica Universidad de Navarra.
2. Identificar factores pronósticos que influyen en la supervivencia global (clínico, anatomopatológicos y quirúrgicos).
3. Identificar factores predictivos de citorreducción óptima.
4. Analizar la supervivencia libre de progresión.
5. Analizar la morbilidad y mortalidad de la cirugía.

## 5 Material y Métodos

### 5.1 Diseño del estudio

Estudio de corte retrospectivo observacional con pacientes diagnosticadas de cáncer epitelial de ovario primario en fase avanzada FIGO (III-IV) y sometidas a cirugía de citorreducción primaria.

El estudio se realizó en la Clínica Universidad de Navarra de Pamplona. El periodo de inclusión de las pacientes fue desde enero del año 2000 a diciembre del 2014.

### 5.2 Pacientes elegibles

Durante el periodo de estudio, unas 400 pacientes acudieron a la consulta de Oncología Médica y Ginecología Oncológica en busca de tratamiento o segunda opinión sobre el tratamiento recibido en otros centros. Para la obtención de datos se revisaron los registros clínicos y quirúrgicos de estas pacientes, que se recopilaron de la historia clínica de la base de datos del hospital.

Las pacientes elegibles fueron incluidas en el estudio y remitidas a consultas de Ginecología Oncológica por tres vías:

1. Pacientes remitidas a las consultas por tumoración anexial sospechosa por clínica y pruebas complementarias como marcadores tumorales, ecografía ginecológica y TAC.
2. Pacientes cuyo resultado del estudio del líquido ascítico dio positivo para cáncer de ovario y/o imagen compatible con carcinoma epitelial de ovario.
3. Pacientes que fueron sometidas a cirugía previa en otros centros y que tras hallazgos anatomopatológicos de cáncer epitelial de ovario solicitan una segunda opinión.

#### 5.2.1 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Pacientes tratadas mediante cirugía de citorreducción primaria o cirugía de intervalo tras neoadyuvancia por cáncer epitelial de ovario avanzado, trompas o peritoneal primario en la Clínica Universidad de Navarra desde enero del 2000 a diciembre del 2014.

2. Que hayan recibido al menos 6 ciclos de quimioterapia endovenosa basada en platino y taxanos.

### 5.2.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes que fueron sometidas a tratamiento quirúrgico primario en otros centros diferentes a la Clínica Universitaria de Navarra.
2. Pacientes en las que la cirugía primaria únicamente se realizó exploración y biopsia.
3. Pacientes cuya quimioterapia no incluyó al menos platino y taxanos.
4. Pacientes que no recibieron al menos 6 ciclos de tratamiento endovenoso.
5. Pacientes con tumor de extirpe histológica diferente al epitelial.
6. Pacientes fallecidas por otras causas diferentes al cáncer de ovario.

Finalmente, 127 de las pacientes cumplieron los criterios de selección para el estudio, de 239 pacientes que se analizaron, con un seguimiento de al menos dos años desde el final del tratamiento. De las cuales 97 pacientes (76,4%) se sometieron a cirugía primaria inicial y 30 (23,6%) comenzaron con QTNA seguido de cirugía de citorreducción de intervalo.

Todas las pacientes que se incluyeron en el estudio actual fueron informadas de la sospecha diagnóstica de malignidad y de aquellos procedimientos que se realizarían en el acto quirúrgico. El equipo quirúrgico multidisciplinar encargado de la citorreducción durante el estudio fue el mismo, constituido por ginecólogos oncológicos y cirujanos gastrointestinales o hepatobiliares altamente cualificados y experimentados. El proceso de la toma de decisiones se realizó caso por caso, bajo la supervisión de la Junta de Tumores en una revisión institucional. Todas las participantes firmaron el consentimiento informado anestésico y quirúrgico.

## 5.3 Variables del estudio

Las variables se recogieron de manera retrospectiva para cada una de las pacientes que fueron incluidas en el estudio. Posteriormente los datos se utilizaron para el análisis y las variables fueron:

### 5.3.1 Variables Preoperatorias

- Datos de filiación: Número de historia clínica de las pacientes, fecha de nacimiento y edad.
- Valores antropométricos: Talla, peso, índice de masa corporal (IMC).
- Datos clínicos:

1. Tiempo de inicio de la sintomatología, tipo de clínica, exploración física.
  2. Valoración de la calidad de vida mediante escala diseñada por el Grupo de Oncología Cooperativa del Este de Estados Unidos (ECOG) y Karnofsky (247, 248).
  3. Estado de portador de mutación para BRCA1, BRCA2 u otras mutaciones.
- Datos de pruebas complementarias:
    1. Ecografía transvaginal previa, tiempo transcurrido desde la última exploración ecográfica al diagnóstico de cáncer de ovario.
    2. Tomografía axial computarizada abdomino pélvica.
    3. Resonancia magnética.
    4. Tomografía por emisión de positrones.
    5. Marcadores tumorales séricos: antígeno carbohidrato 125 (CA 125), antígeno carbohidrato 19,9 (CA 19,9), antígeno carcinoembrionario (CAE).
    6. Otras pruebas complementarias a las anteriores como pleuroscopia, estudio citológico del líquido pleural.
    4. Estudio preanestésico, estableciendo el índice de riesgo anestésico ASA según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología, que situó a los pacientes en tres grupos I-III.
    5. Estudio citológico del líquido ascítico.
    7. Fase FIGO clínico al momento del diagnóstico. La clasificación de la paciente fue realizada según la fase obtenida tras el análisis de las pruebas complementarias.

### 5.3.2 Variables Intraoperatorias

- Datos del tratamiento quirúrgico: Fecha de ingreso, fecha de intervención quirúrgica, tiempo de estancia postoperatoria, tipo de la cirugía practicada, procedimientos quirúrgicos realizados.
- Equipo quirúrgico y tiempo operatorio:

Los equipos quirúrgicos fueron formados por ginecólogos oncólogos en colaboración con equipos quirúrgicos multidisciplinares.

El tiempo operatorio se estableció como el periodo de tiempo situado entre la incisión cutánea y la colocación del último punto de la piel tras el cierre de la pared abdominal.
- Descripción de los hallazgos:

Tras la laparotomía se estableció la presencia de ascitis y el origen de la tumoración primaria (ovárica, trompas de Falopio, peritoneo). Localización de volumen de

enfermedad en la cavidad abdominal mediante la presencia de implantes en diferentes áreas anatómicas:

1. Enfermedad en la pelvis.
  2. Enfermedad en el cuadrante superior derecho del abdomen: diafragma, hígado, vesícula, colon hepático, ligamento gastro-hepático, espacio de Morrison y/o porta hepatis.
  3. Enfermedad en el cuadrante superior izquierdo del abdomen: diafragma, hígado izquierdo, bazo, colon esplénico, estómago, páncreas y/o ligamento gastroesplénico.
  4. Enfermedad en el epiplón mayor, ligamento gastro-cólico, intestino delgado, colon y/o parietocólicos.
  5. La definición de implantes peritoneales múltiples se estableció como aquellos casos con más de 20 implantes y presencia de ascitis > 200-300 ml de líquido peritoneal libre.
  6. Afectación del retroperitoneo: duodeno, riñones, uréteres, vasos ováricos, transcavidad epiplones y/o bursa omental.
  7. Afectación ganglionar retroperitoneal en pelvis, aorta y/o por encima de los vasos renales.
- Grado de citorreducción:  
Tras la citorreducción, se tuvo en cuenta el diámetro máximo de la tumoración restante, permitiendo clasificarse en cuatro grupos dependiendo de la enfermedad residual: 0 cm; 0<1 cm; 1-2 cm; >2 cm y no especificado.
  - Complejidad quirúrgica: Valoración mediante la escala de Aletti para la complejidad quirúrgica, dividida en tres grupos; bajo, intermedio y alto (170).
  - Necesidades transfusionales durante la cirugía:  
Se ha especificado la necesidad de transfusión intraoperatoria o dentro de las primeras 24 horas del postoperatorio inmediato de al menos un concentrado de hematíes.
  - Periodo de tiempo en el que se practicó la cirugía, dividido en aquellas operadas antes 2005 (<2005) y a partir del 2005 (≥2005). Esta variable se introduce debido a que a partir del 2006 se introdujeron nuevas técnicas quirúrgicas sobre el abdomen superior.

### 5.3.3 Variables Postoperatorias

- Estancia postoperatoria y necesidad de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI): Valoración en días desde la fecha de la intervención a la fecha del alta hospitalaria. Se tuvo en cuenta la necesidad y el tiempo de estancia en UCI.
- Complicaciones postoperatorias: Se tuvieron en cuenta las complicaciones acontecidas dentro de los primeros 30 días tras la intervención. En caso de complicaciones secundarias a la intervención, se utilizó la clasificación de Clavien-Dindo para las complicaciones quirúrgicas (249).
- Anatomía patológica de las muestras resecaadas:
  1. Tipo histológico, se tuvieron en cuenta los diferentes tipos histológicos entre ellos: serosos, endometrioides, mucinoso, células claras, mixto o indiferenciado.
  2. Grado de diferenciación tumoral: se definieron como bien diferenciado, moderado, pobremente diferenciado o no especificado.
  3. Presencia de adenopatías patológicas: se consideraron como adenopatías positivas para metástasis tumoral, aquellas propias de las vías de diseminación del cáncer de ovario obtenidas tras la linfadenectomía.

- Seguimiento de la enfermedad:

Se mantuvo un seguimiento estricto de las pacientes, en los primeros dos años con un control cada 3 meses, en los siguientes tres años cada 6 meses, y luego anualmente o según la valoración del médico de referencia. Este esquema de seguimiento se realizó hasta la recurrencia o muerte de la paciente. Para ello, en cada control se ejecutó una anamnesis dirigida, examen físico, evaluación de laboratorio bioquímica y hematológica de rutina incluido CA-125. Los exámenes de imagen (TAC, RNM o PET-TC), se solicitaron dependiendo de la sintomatología o de los hallazgos físicos descritos.

Se utilizó la laparoscopia de “second look” para definir la respuesta patológica, hasta la primera mitad del tiempo de estudio. Tras este periodo se abandonó esta técnica de evaluación. En los casos en los que la evaluación postratamiento fue normal, el paciente se consideró en respuesta clínica completa.

- Recurrencia de la enfermedad:

El diagnóstico de recurrencia se realizó mediante la determinación del marcador CA 125 y pruebas complementarias de imagen solas o en combinación con estudio anatomopatológico para la confirmación de la recurrencia. En base a estos datos se plantearon las siguientes variables:

1. Localización de la recurrencia, clasificándose en peritoneal pélvico, abdominal, ganglionar (pélvico, abdominal, inguinales), y/o afectación visceral (hígado, páncreas, SNC, vejiga, bazo).
2. Supervivencia libre de progresión (SLP), definido como el periodo de tiempo comprendido entre la intervención quirúrgica o el comienzo de la QTNA hasta la aparición de la recurrencia de la enfermedad o fallecimiento.

#### 5.4 Valoración preoperatoria y cuidados perioperatorios

Todas las pacientes antes de la intervención quirúrgica fueron sometidas a un examen físico exhaustivo, control de laboratorio que incluyó análisis hematológico completo y bioquímico, incluyendo CA 125, CA 19,9 y CAE. Los controles por imagen comprendieron ecografía pélvica y abdominal por equipos expertos en valoración ecográfica en ginecología oncológica, TAC abdominopélvico y/o PET-TC, radiografía de tórax o TAC y en algunos casos pleuroscopia.

El día previo a la intervención, la mayoría de las pacientes recibieron preparación intestinal mediante lavado con polietilenglicol o Fleets fosfosoda.

La profilaxis antibiótica durante la cirugía consistió en una combinación de unas cefalosporinas de segunda o tercera generación o amoxicilina /ácido clavulánico más metronidazol. En aquellas pacientes que presentaron contaminación fecal intraoperatoria, la cobertura antibiótica se amplió durante 72 horas tras la intervención.

En los cuidados postoperatorios, la dieta se reanudó tan pronto como fue posible, dependiendo de la tolerancia de la paciente. La mayoría de las pacientes, en torno al 3º o 4º día post intervención, seguían una dieta regular.

Se tuvieron en cuenta la profilaxis de la enfermedad tromboembólica, mediante la colocación de dispositivo de medias de compresión neumática intermitentes y aplicación de heparina a bajo peso molecular (HPDM) de 3.500 Ui cada 24 horas, durante las primeras 4 semanas tras la intervención.

#### 5.5 Procedimiento quirúrgico

A continuación, se describen los diferentes procedimientos quirúrgicos utilizados en la serie de pacientes incluidas en la presente tesis doctoral. El abordaje quirúrgico tuvo como objetivo una política de máximo esfuerzo, e incluyó todos los procedimientos necesarios para obtener una

citoreducción óptima, considerada como enfermedad residual  $\leq 1$  cm, en un proceso de decisión caso por caso.

Se consideraron contraindicaciones relativas para la intervención:

- Puntuación ASA  $> 4$  de la paciente.
- Amplia afectación tumoral que excluye una resección óptima definida como enfermedad residual  $\leq 1$  cm.
- Tumoración con extensa infiltración en la raíz mesentérica del intestino delgado.
- Implantes extensos de serosa del intestino delgado.
- Afectación ganglionar del eje celíaco.
- Afectación irresecable de la porta hepática.
- Metástasis extra abdominales irresecables de gran volumen ( $> 1$  cm).

#### 5.5.1 Laparotomía

Cuando los informes de las pruebas complementarias en el estudio prequirúrgico fueron favorables para una citoreducción óptima, la elección de la vía quirúrgica fue el abordaje clásico mediante la laparotomía. El procedimiento quirúrgico inicial fue una amplia laparotomía media desde pubis hasta el apéndice xifoides, facilitando una amplia exposición de la cavidad abdominal, permitiendo valorar de manera metódica y meticulosa la extensión de la enfermedad, favoreciendo el tipo de abordaje quirúrgico para conseguir una citoreducción óptima.

En todas las pacientes se siguió la misma sistemática quirúrgica, iniciando la estadificación quirúrgica que incluye los siguientes puntos:

- Toma de muestra de líquido ascítico o en su ausencia, lavado peritoneal del fondo de saco de Douglas, ambos espacios subdiafragmáticos y de ambas goteras paracólicas.
- Exploración de la cavidad peritoneal y grado de afectación tumoral, valoración de la afectación de estructuras viscerales, valorando el grado de resecabilidad.
- Histerectomía salpingooforectomía bilateral (en caso de que estos no hubieran sido extirpados previamente).
- Biopsias peritoneales de diferentes zonas de la cavidad peritoneal, incluyendo áreas subdiafragmáticas.
- Resección de cualquier zona sospechosa de implantes tumorales.
- Omentectomía subcólica.

- Linfadenectomía pélvica y paraaórtica.
- La realización de apendicetomía se realizó en aquellos casos con tumores de ovario tipo mucinosos.

En aquellos casos en los que, tras la realización de una laparotomía, se observa enfermedad extensa y la imposibilidad de realizar una citorreducción óptima, se realizaron una exploración meticulosa de la cavidad abdominal con toma de biopsias para una correcta estadificación. Los hallazgos fueron descritos detalladamente en la hoja operatoria, permitiendo una clasificación FIGO post cirugía y la comparación de estos resultados con los estudios preoperatorios. Estas pacientes fueron asignadas a quimioterapia neoadyuvante con cirugía de citorreducción de intervalo.

#### 5.5.2 Laparoscopia exploradora

Utilizada como método para mejorar nuestra capacidad diagnóstica e identificar a aquellas pacientes con mayor probabilidad de lograr una cirugía citorreductora óptima.

La evaluación laparoscópica se realizó en la mayoría de los casos. Durante el procedimiento se siguió el mismo ordenamiento que en la laparotomía diagnóstica, determinando el grado de afectación peritoneal y obtención del material necesario para el análisis histológico.

#### 5.5.3 Cirugía multivisceral

En aquellas pacientes en las que la extensión de la enfermedad presentaba afectación de otras estructuras intraperitoneales, se requirieron colaboración de equipos quirúrgicos multidisciplinares, para la realización de los siguientes procedimientos, necesarios en la obtención de citorreducción primaria de máximo esfuerzo:

- Ante la afectación del rectosigma, se procedió a su resección en bloque, con reconstrucción de tránsito mediante anastomosis colorrectal mecánica o manual. En aquellos casos con anastomosis colorrectales en el tercio inferior del recto se decidió la realización de ostomías de protección.
- Resección de cualquier segmento del colon exceptuando el rectosigma.
- Resección de cualquier segmento del intestino delgado.
- Cistectomía, ureterectomía.
- Esplenectomía.
- Hepatectomía parcial.
- Pancreatectomía.

- Gastrectomía parcial.
- PelviperitECTomía.
- PeritECTomía diafragmática.

Se consideraron cirugía sobre el abdomen superior todos aquellos procedimientos que incluyeron: resección de diafragma, vesícula biliar, hilio hepático, hígado, bazo, páncreas o estómago.

#### 5.5.4 Criterios de radicalidad

La radicalidad quirúrgica se definió como simple y radical:

- Se catalogó como simple aquellos casos con procedimientos quirúrgicos que incluían histerectomía, salpingooforectomía, omentectomía subcólica, linfadenectomía de pelvis o aorta, resección simple del intestino delgado.
- Cirugía radical ante la realización de exenteración pélvica o radical, omentectomía total, más de una resección intestinal, resección del diafragma, resección del hígado, estómago o páncreas y esplenectomía.

## 5.6 Quimioterapia

Durante los años de estudio se mantuvo la posición de inicio del tratamiento quimioterapéutico lo antes posible. Por lo general, en las siguientes dos a cuatro semanas tras la cirugía. Para el inicio del tratamiento adyuvante, se tuvieron en cuenta el tipo de intervención, sobre todo aquellas que requirieron cirugía intestinal con anastomosis, así como el estado funcional de la paciente. El enfoque estándar de tratamiento para mujeres que requería quimioterapia de primera línea fue la utilización de un agente de platino con un taxano.

Durante el estudio se aplicaron dos opciones de tratamiento:

1. Quimioterapia intravenosa (IV) sola.
2. Combinación de quimioterapia IV y quimioterapia intraperitoneal (IP) (terapia IV/IP).

Los detalles de la quimioterapia IV se exponen en la siguiente tabla.

Fármacos		Posología
Carboplatino 5-6 AUC	Paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup>	cada 3 semanas
Carboplatino 6 AUC	Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup>	días 1, 8, 15 y 21
Carboplatino 2 AUC	Paclitaxel 60mg/m <sup>2</sup>	cada semana

*Tabla 15: Combinaciones en tratamiento de la quimioterapia intravenosa.*

En la terapia IV/IP se utilizaron dos posibles combinaciones:

1. Paclitaxel IV a dosis 135 mg/m<sup>2</sup> y cisplatino IP 100 mg/m<sup>2</sup> D1
2. Paclitaxel IP 60 mg/m<sup>2</sup> D8 y D21.

Normalmente se administraron un máximo de seis ciclos.

Para aquellas pacientes que cumplieron los criterios de quimioterapia intraperitoneal (IP) principalmente aquellos con citorreducción óptima, el dispositivo de cateterismo Port-a-cat, se implantó por vía subcutánea sobre el tórax anterior izquierdo, 2-3 cm por debajo del surco mamario.

En aquellos casos de mujeres que se consideraron pobres candidatas para soportar una citorreducción quirúrgica inicial agresiva y situaciones con enfermedad extensa, que no permitía una citorreducción óptima inicial, se les ofertaba estrategia de tratamiento alternativo mediante programas de quimioterapia neoadyuvante. Posteriormente se procedió a intervención de citorreducción óptima en la cirugía de intervalo, teniendo en cuenta el mismo esfuerzo quirúrgico que en la cirugía primaria.

## 5.7 Definición de citorreducción y supervivencia

### 5.7.1 Citorreducción

Tras la cirugía se definió el grado de citorreducción conseguida, que permitió separar a las pacientes en tres grupos dependiendo de la enfermedad residual:

- R0: Definida como ninguna enfermedad residual macroscópica.
- R1: Citorreducción óptima, enfermedad residual macroscópica menor o igual a 1 cm.
- R2: Citorreducción subóptima con enfermedad macroscópica superior a 1 cm.

Se obtuvieron datos de otros dos grupos adicionales: Aquellos donde no se especificaba en la hoja operatoria el grado de citorreducción o enfermedad residual, y pacientes con enfermedad miliar.

### 5.7.2 Supervivencia

Análisis de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión:

- Supervivencia global (SG): Tiempo medido en meses a partir de la fecha de la cirugía o de la quimioterapia neoadyuvante, hasta el momento del fallecimiento o la última cita de seguimiento.
- Supervivencia libre de progresión (SLP): Se definió como el tiempo transcurrido en meses desde la fecha de la cirugía o el comienzo de la quimioterapia neoadyuvante, hasta el momento de progresión de la enfermedad.

## 5.8 Metodología estadística

Todos los datos fueron incluidos de forma retrospectiva de la base de datos de historias clínicas del servicio de Ginecología de la Clínica Universidad de Navarra. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico de ciencias sociales (SPSS) para Windows 10 (SPSS Inc. Chicago, IL, EE. UU.).

Se realizó la estadística descriptiva de cada una de las variables, utilizándose para las variables continuas la mediana más/menos la desviación estándar o rango. Los datos categóricos se presentan como el número de casos y porcentajes. Los datos categóricos se compararon utilizando la prueba exacta de Fisher de dos colas en los casos necesarios.

Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para comparar dos o más muestras independientes de tamaños de muestras iguales o diferentes. Los datos continuos fueron comparados utilizando la prueba U de Mann-Whitney cuando la distribución de datos no era normal y el método de análisis de la varianza cuando la distribución era normal. Razones impares con un 95% de los intervalos de confianza (IC) para predecir la morbilidad se calcularon para varios factores pronósticos, utilizando un análisis de regresión logística binaria, eligiendo un modelo progresivo.

El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de estimación de Kaplan-Meier, con un análisis de las curvas de supervivencia mediante la prueba de Log-Rank o con la prueba de Breslow. Se realizó un análisis del cociente de riesgos instantáneos (HR) de Cox univariado y multivariado. Identificando factores pronósticos potenciales eligiendo un procedimiento modelo progresivo.

En todas las pruebas, se consideró asociación estadísticamente significativa, cuando el valor de la p resultó ser inferior a 0,05.



## 6 Resultados

### 6.1 Características generales

En el estudio se analizaron un total de 239 pacientes, de las cuales 127 pacientes presentaron diagnóstico de CEO avanzado que cumplieron los criterios de inclusión. La edad media de las pacientes estudiadas en el momento de la primera cirugía fue de 57 años con un rango entre los 28 y 82 años, tal y como se muestra en la siguiente figura.

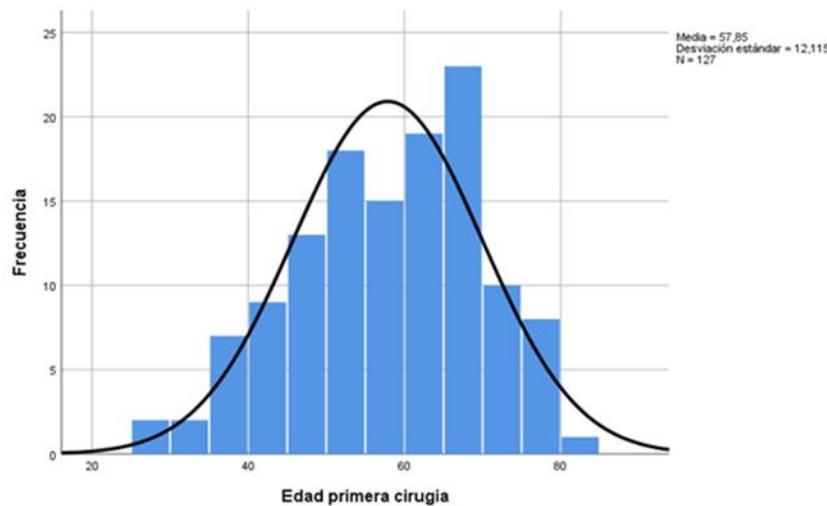


Figura 11: Representación gráfica de la edad de las pacientes en la primera cirugía.

El IMC presentado en la población de estudio en el momento del diagnóstico fue de 23,57 con una DE del 5,3.

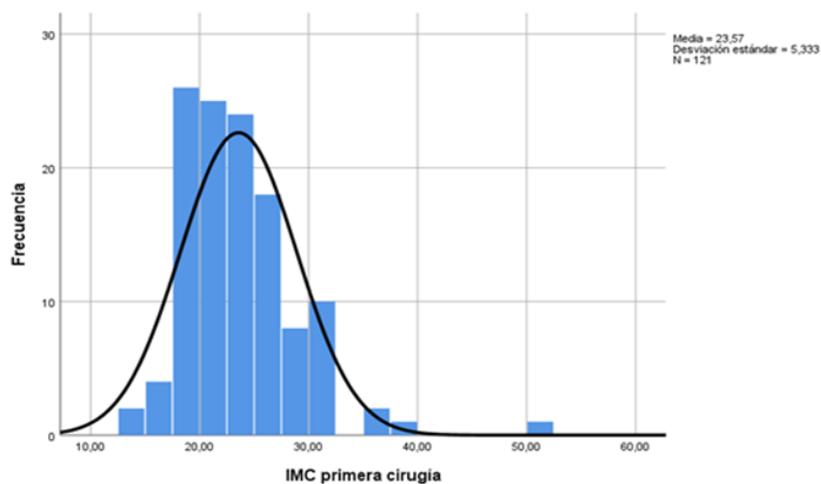


Figura 12: IMC en la población de estudio en el momento del diagnóstico.

En la mayoría de los casos acudieron a consulta en un buen estado general. Dato reflejado en la puntuación ASA con una media del 2,17 en el 67,7% de la población estudiada.

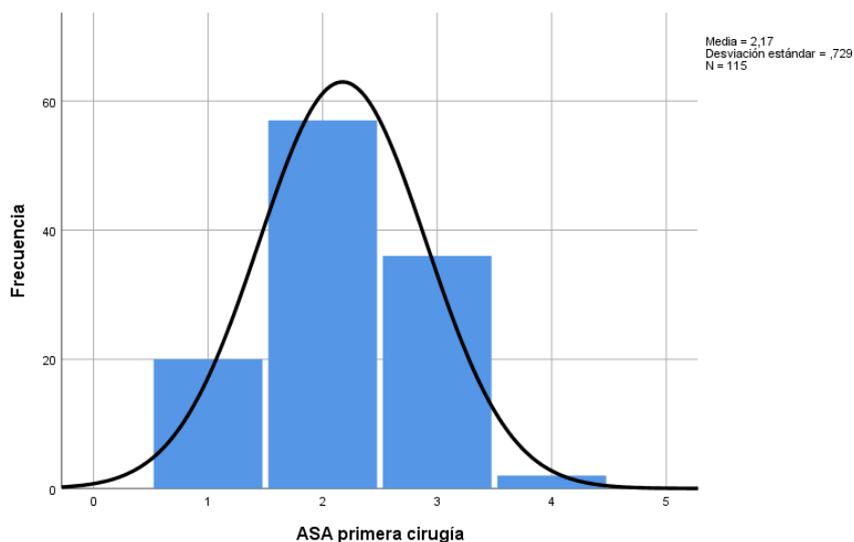


Figura 13: Puntuación ASA en la primera cirugía.

El 87,5% de las pacientes estudiadas presentaron algún síntoma relacionado con fases avanzadas del CEO, siendo el más común la sensación de distensión abdominal (42,3%) y el dolor abdominal (30,6%). El 12,5% de las pacientes estaban asintomáticas en el momento del diagnóstico. En la siguiente gráfica se detallan los motivos de la consulta más frecuentes:



Figura 14: Distribución de frecuencia de sintomatología.

La mayoría de las pacientes presentaron una fase FIGO IIIB-C, englobando al 82,7% de la población de estudio. De ellas, la afectación peritoneal fue la más frecuente (58,3%), seguido de la afectación ganglionar aórtica (10,2%). La fase FIGO IV, representa un 17,3% de nuestra población. De todas las pacientes, un 76,4% se sometieron a cirugía primaria, y un 23,6% se seleccionaron para quimioterapia neoadyuvante con posterior cirugía de citorreducción de intervalo. Las pacientes excluidas del estudio por presentar cáncer de ovario en fase inicial (FIGO I-II) fueron en total 68.

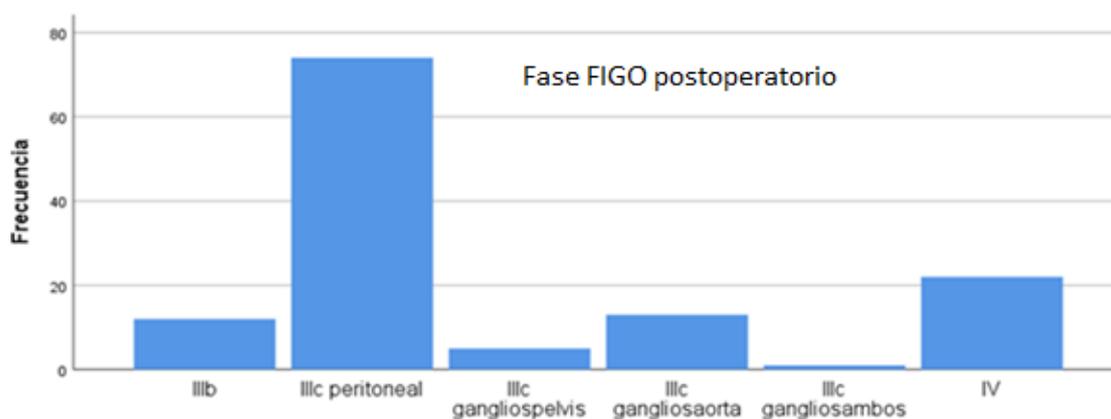


Figura 15: Representación de las fases FIGO en postoperatorio.

El diagnóstico de certeza de la enfermedad para el plan de tratamiento se realizó mediante exploración quirúrgica a través de la vía laparotómica, laparoscópica o ambas en un 70,9% de los casos. Para el resto de las pacientes de la serie, el diagnóstico se realizó mediante la combinación de estudio por imagen (ecografía, TAC, RNM) con biopsias dirigidas y marcador tumoral CA 125.

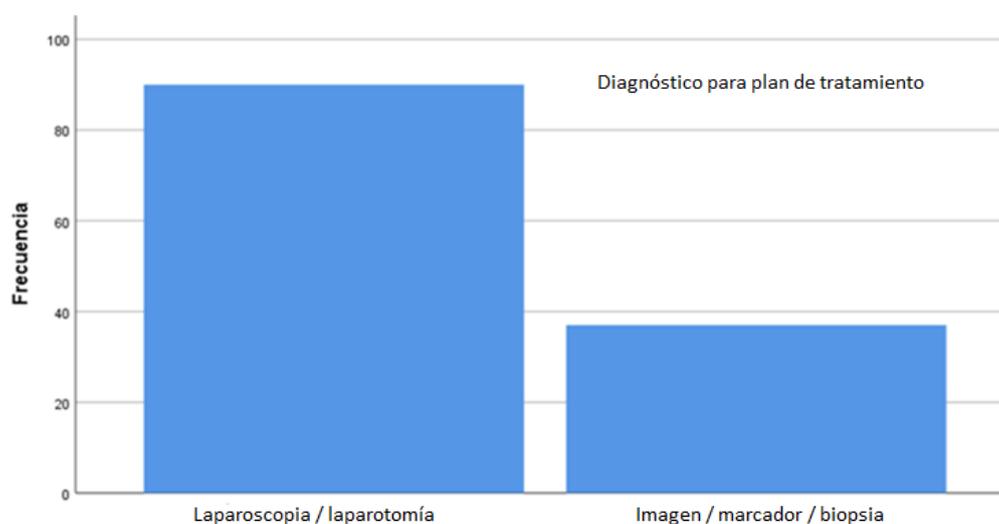


Figura 16: Diagnóstico para el plan de tratamiento.

El tipo tumoral más frecuente detectado fue el seroso de alto grado (79,3%), siendo en su mayoría pobremente diferenciados G3 en 86 pacientes (76,1%), G1 y G2 en 27 pacientes (23,9%). La mediana de CA 125 al diagnóstico fue de 1,590 U/ml (DE  $\pm$  2818).

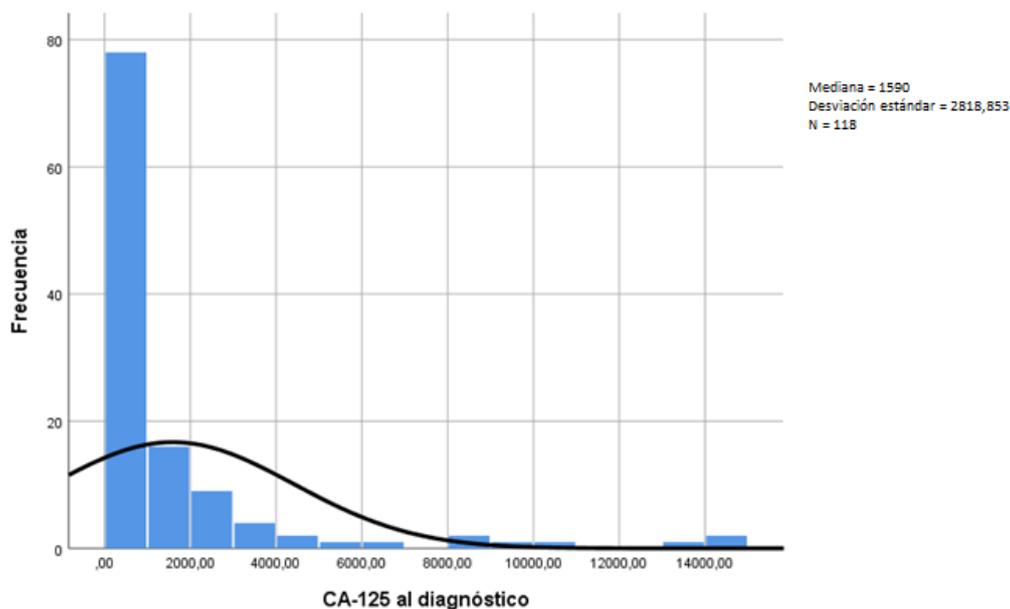


Figura 17: Valores de CA 125 en el momento del diagnóstico.

## 6.2 Análisis de los resultados del tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico realizado durante los años de estudio incluye una variedad de procedimientos coherentes con el concepto de cirugía de máximo esfuerzo. En un 71% la vía de elección fue la laparotomía, mientras que en el 21,3% la elección fue una vía combinada entre laparoscopia/laparotomía. Se realizó una cirugía citorreductora primaria en 97 pacientes (76,4%), y en 30 pacientes (23,6%) se optó por quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo.

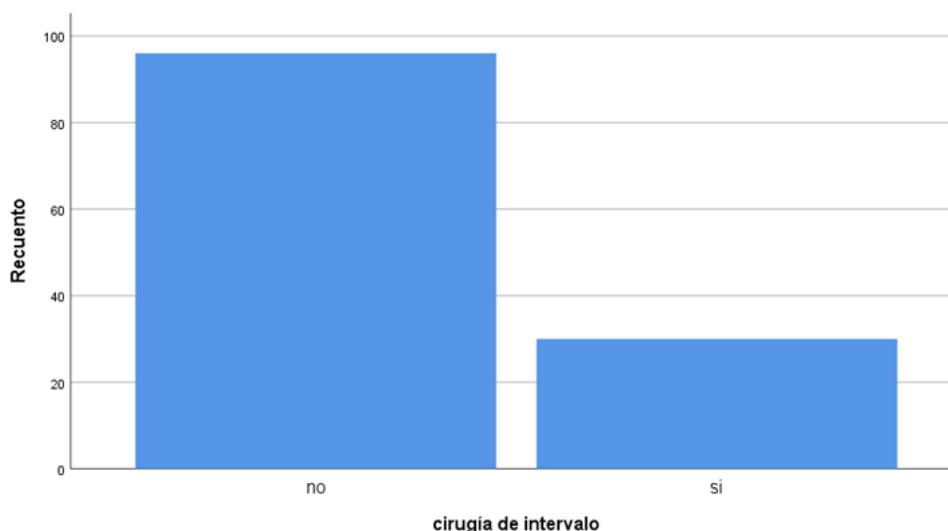


Figura 18: Gráfico de barras en cirugía primaria y de intervalo.

El grado de citorreducción óptima ( $\leq 1$  cm) en el total de las intervenciones fue alcanzado en las 107 pacientes (84,3%). de las cuales 81/97 (83,5%) en cirugía primaria y un 26/30 (86,6%) en intervalo. Por otro lado, la citorreducción subóptima se realizó en 20 pacientes (15,7%) del total de la serie.

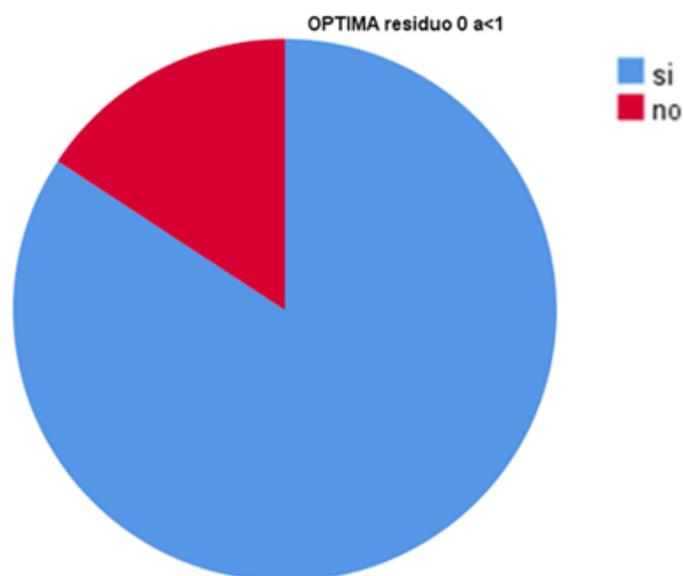


Figura 19: Representación por sectores de la citorreducción óptima en toda la serie.

Cuando se dividen, dependiendo de la enfermedad residual, la cirugía de citorreducción completa (ER=0) se logró en 63 de las 107 pacientes (49,6%). De ellas 50/97 (51,5%) se consiguió en cirugía primaria y un 13/30 (43,3%) en cirugía de intervalo. La  $ER \leq 1$  cm se logró en 44 pacientes, 31/97 (31,9%) en cirugía primaria y 13/30 (43,3%) en cirugía de intervalo.

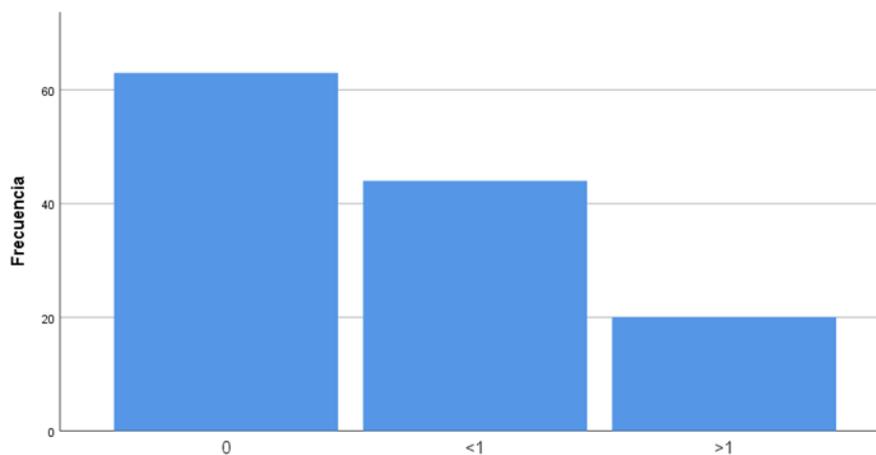


Figura 20: Representación gráfica de la enfermedad residual tras tratamiento quirúrgico.

### 6.2.1 Descripción de hallazgos quirúrgicos

Durante la intervención se detectó que un 70% de las pacientes presentaron múltiples implantes peritoneales, en el resto de las pacientes los implantes fueron aislados o ausentes. Mientras que la presencia de ascitis se dio en el 57,5% de las pacientes, de ellas con más de 500 ml. fue del 39,4%.

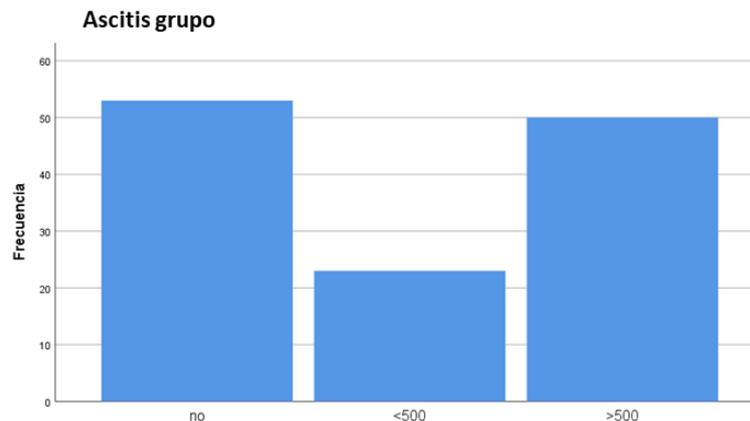


Figura 21: Representación de ascitis según volumen para toda la serie.

La zona anatómica de mayor afectación fue la pelvis en combinación con la zona central del abdomen en un 37% de los casos, seguido de afectación combinada entre el cuadrante superior derecho del abdomen (CSD), cuadrante superior izquierdo (CSI) y parte central del abdomen (33,9%).

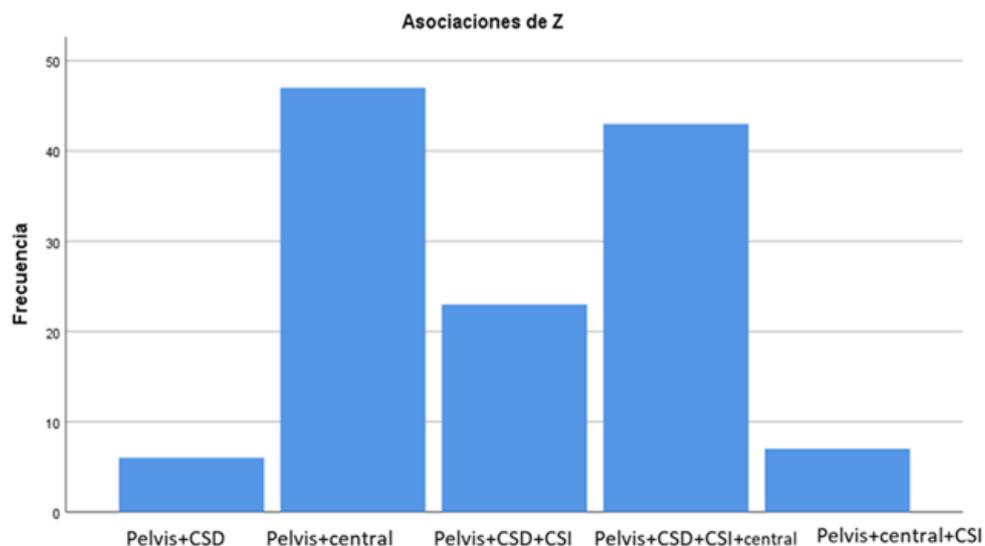


Figura 22: Gráfica de afectación abdominal por zonas y sus combinaciones

Las características generales presentadas se definen en la siguiente tabla:

Características generales	
N=127	N (%)
Edad (rango)	57,8 (28-82%)
IMC (rango)	23,6 (13-52%)
<b>ASA</b>	
1-2	86 (67,7%)
≥3	41 (32,3%)
<b>Fase FIGO</b>	
III b-c	105 (82,57%)
IV	22 (17,3%)
<b>Histología N (%)</b>	
Seroso	111 (87,4%)
Alto grado	88 (79,3%)
Bajo grado	23 (20,7%)
Endometriode	6 (4,7%)
Mucinoso	4 (3,1%)
Células claras	4 (3,1%)
Mixto y otros	2 (1,6%)
<b>Grado N(%)</b>	
G1	6 (5,3%)
G2	21 (18,6%)
G3	86 (76,1%)
<b>Herramienta de diagnóstico</b>	
Laparoscopia/Laparotomía	90 (70,9%)
Imagen + Ca 125 + estudio AP	37 (29,1%)
<b>Tipo de cirugía</b>	
Primaria	97 (76,4%)
Intervalo	30 (23,6%)
<b>Hallazgos quirúrgicos</b>	
Ascitis ml. N(%)	
<500	23 (18,1%)
≥500	50 (39,4%)
Carcinomatosis (> 20 implantes)	
Si	89 (70,1%)
No	39 (29,9%)
Zonas afectadas	
Pelvis + Abd. Sup. Derecho	6 (4,7%)
Pelvis + Central	47 (37%)
Pelvis + Abd. Sup. Derecho e izquierdo	23 (18,1%)
Pelvis + Abd. Sup. Derecho e izq. + central	43 (33,9%)
Pelvis + Abd. Sup. Izquierdo + central	7 (5,5%)
<b>Grado de citorreducción</b>	
Completa	63 (49,6%)
Óptima (>0 a ≤10 mm)	107 (84,3%)
Subóptima	20 (15,7%)
<b>Enfermedad residual</b>	
No visible	63 (49,6%)
1-10 mm	44 (34,6%)
> 10 mm	20 (15,7%)

Tabla 16. Características generales de la población de estudio

La media del tiempo operatorio fue de 3,87 horas (rango entre 1,10 – 9,6 horas). Para la cirugía primaria (CP) fue de 3,9 horas y para las intervenciones de intervalo (CI) de 3,4 horas ( $p=0,37$ ). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a las técnicas quirúrgicas realizadas entre la cirugía primaria y de intervalo. Las diferencias más relevantes se dieron entre la histerectomía y linfadenectomía. En el 93,3% de las histerectomías se realizaron en la cirugía primaria, mientras que cirugía de intervalo fueron del 76,7%. Las anexectomías se realizaron al 100% de las pacientes asignadas tanto en la cirugía primaria como en la de intervalo.

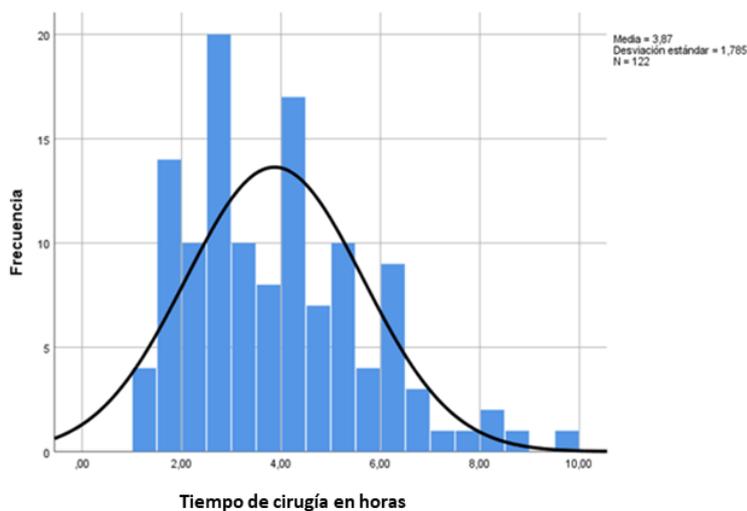


Figura 23: Histograma del tiempo quirúrgico.

La mediana de días de hospitalización fue de 9,51 con una desviación estándar de 4,4 días.

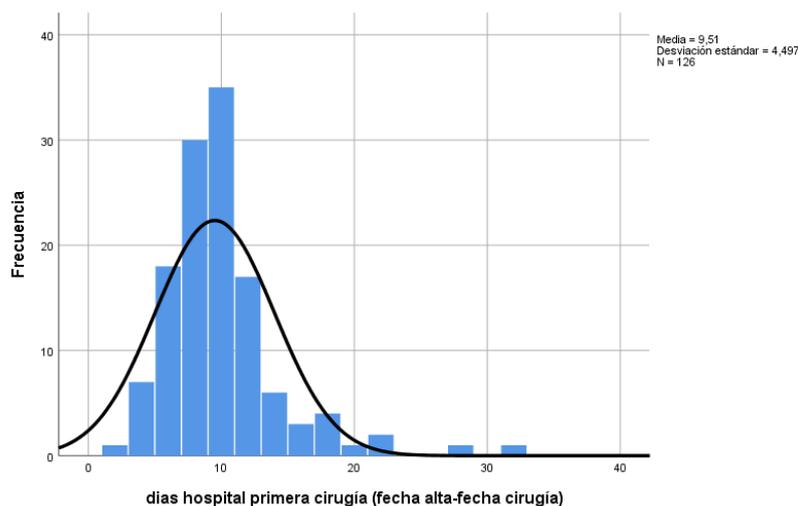


Figura 24: Días de Hospitalización tras la cirugía

Las linfadenectomías se realizaron a un total de 49 pacientes (39,8%). El procedimiento se completó con mayor frecuencia entre las pacientes con cirugía primaria 46,4% que en la de

intervalo con un 18,7% ( $p=0,005$ ). La media de extracción de ganglios mediante la linfadenectomía en ambas zonas (aórtica y pélvica) durante la intervención fue de 10,63 (DE 6,823).

Linfadenectomía	Cirugía primaria		Cirugía intervalo		Total	
	N	%	N	%	N	%
No	51	53,7	23	82,1	74	60,2
Pélvica	9	9,5	2	7,1	11	8,9
Aórtica	7	7,4	0	0	7	5,7
Ambas	28	29,5	3	10,7	31	25,2
Total	95	100	28	100	123	100

Tabla 17: Características quirúrgicas de la linfadenectomía.

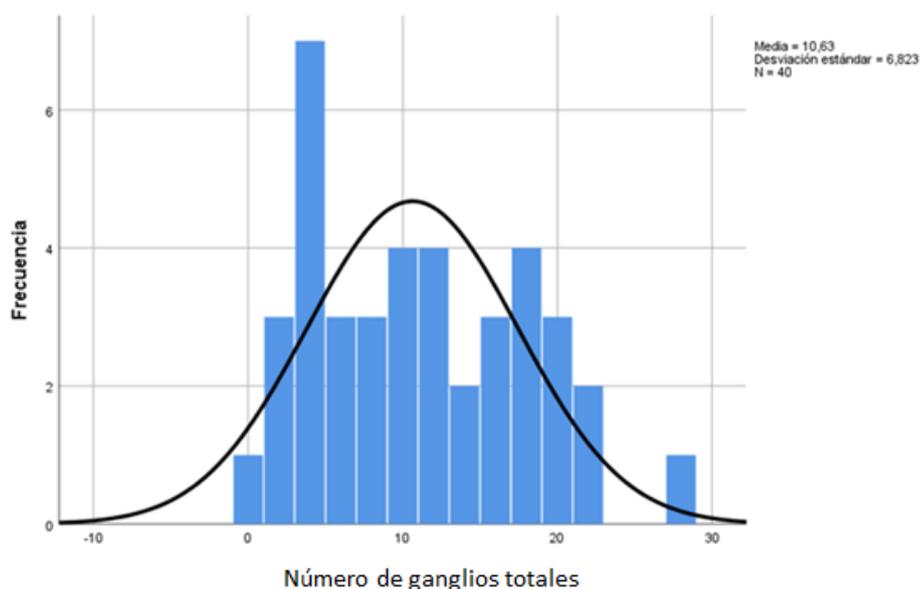


Figura 25: Linfadenectomía aórtica y pélvica.

La omentectomía subcólica fue la modalidad más frecuente, siendo realizada en 108 pacientes (84,5% en CP y 86,7% en CI). La omentectomía total se realizó en 19 pacientes; 15,5% en CP y 13,3% en CI.

Los procedimientos de cirugía en el intestino delgado fueron necesarios en 10 pacientes de toda la serie, representando un 7,9% del total de los procedimientos quirúrgicos, de estos casos 6 pacientes en CP y 4 en CI. La cirugía del intestino grueso se realizó en un total de 15 pacientes (11,8%), la mayoría en CP (10 paciente), mientras que las realizadas en CI fueron 5 pacientes. El total de pacientes que requirieron resección sobre el rectosigma fueron 31 pacientes (24,6%), de ellas un 27,1% en cirugía primaria y un 16,7% en intervalo.

En la siguiente tabla se resumen las características quirúrgicas dependiendo de su realización en cirugía primaria o de intervalo.

Procedimiento	Todos N=127 (%)	Primaria N=97 (%)	Intervalo N=30 (%)	p
<b>Vía quirúrgica</b>				
Laparotomía	91 (71,7)	83 (85,6)	8 (26,7)	0,001
Laparoscopia	9 (7,1)	4 (4,1)	5 (16,7)	
Ambos	27 (21,3)	10 (10,3)	17 (56,7)	
<b>Tipo de procedimiento</b>				
Histerectomía	119 (9,7)	83 (93,3)	23 (76,7)	0,01
Anexectomía	126 (99,0)	96 (98,9)	30 (100)	0,98
Ooforectomía radical	22 (17,3)	18 (18,6)	4 (1,3)	0,59
Linfadenectomía	50 (39,4)	45 (46,4)	5 (16,7)	0,005
Omentectomía				
Subcólica	108 (85,0)	82 (84,5)	26 (86,7)	0,77
Total	19 (15,0)	15 (15,5)	4 (13,3)	
<b>Resección intestinal</b>				
Delgado	10 (7,9)	6 (6,2)	4 (13,3)	0,24
Grueso	15 (11,8)	10 (10,3)	5 (16,7)	0,34
Rectosigma	31 (24,6)	26 (27,1)	5 (16,7)	0,33
<b>Otras</b>				
Apendicectomía	31 (24,4)	25 (25,8)	6 (20,0)	0,24
Esplenectomía	7 (5,5)	5 (5,2)	2 (6,7)	n.a.
Hepatectomía parcial	4 (3,1)	4 (4,1)	-	
Pancreatectomía parcial	1 (0,78)	1 (1,0)	-	
Colecistectomía	7 (5,5)	5 (5,2)	2 (6,7)	n.a.
Ureterectomía/cistectomía	3 (2,4)	3 (3,1)	-	
<b>Peritonectomía</b>				
Pélvica	61 (48,0)	49 (50,5)	12 (40,0)	0,4
Abdomen	29 (23,0)	23 (23,7)	6 (20,7)	0,8
Diafragma (+/-resección)	11 (8,7)	11 (11,5)	-	n.a.
<b>Radicalidad</b>				
Simple	90 (70,9)	70 (72,2)	20 (66,7)	0,64
Radical	37 (29,1)	27 (27,8)	10 (33,3)	
<b>Duración (h) media (rango)</b>	3,8 (1,10-9,6)	3,9 (1,2-9,8)	3,4 (1,3-6,0)	0,37

Tabla 18. Resumen de las características quirúrgicas para toda la serie

Durante el periodo de estudio, se llevaron a cabo procedimientos quirúrgicos necesarios para lograr una citorreducción completa. El cambio en el paradigma quirúrgico se inició tras el 2005, por lo que aquellos procedimientos quirúrgicos se analizaron en dos periodos, antes del 2005 (<2005) y a partir del 2005 (≥2005).

Las anastomosis realizadas tras la resección intestinal fueron necesarias en 40 pacientes, la mayoría de ellas (38,2 %) fueron realizadas en el grupo de cirugía después del 2005 (≥2005), mientras que en el grupo previo al año 2005 (<2005) fueron del 24,6%.

Las técnicas quirúrgicas sobre el abdomen superior (diafragma, hígado, páncreas, bazo, porta hepatis), se consiguieron 20/127 de las pacientes (15,7%), de ellas, en la cirugía primaria un

15,5% y un 13,3% en cirugía de intervalo. La esplenectomía se logró en un total de 7 pacientes (5,5%), de ellas, la mayoría en cirugía primaria (5 pacientes), mientras que únicamente 2 pacientes en cirugía de intervalo. La pancreatectomía se efectuó en una paciente en cirugía primaria en el grupo de pacientes operadas posteriormente al año 2005 ( $\geq 2005$ ). Se realizaron en total tres hepatectomías parciales (3,1%), todas ellas en cirugía primaria, dos de las cuales en el grupo posterior al año 2005 ( $\geq 2005$ ).

Cuando se comparan los grupos de intervención, los procedimientos sobre el abdomen superior aumentan del 5,3% al 24,3% (aumento del 19% con una  $p=0,01$ ) en el grupo posterior al 2005 ( $\geq 2005$ ). El resumen de las intervenciones se expone en la siguiente tabla.

<b>Procedimientos quirúrgicos dependiendo del año de intervención</b>		
	<b>Sí=N (% dentro de año grupo)</b>	
<b>Anastomosis cirugía intestinal N=40</b>		
	<2005	14 (24,6)
	$\geq 2005$	26 (38,2)
<b>Cirugía abdomen superior N=20</b>		
	<2005	3 (5,3)
	$\geq 2005$	17 (24,3)
<b>Pancreatectomía N=1</b>		
	<2005	0 (0)
	$\geq 2005$	1 (1,4)
<b>Hepatectomía parcial N=3</b>		
	<2005	1 (1,8)
	$\geq 2005$	2 (2,9)

*Tabla 19: Resumen de procedimientos quirúrgicos dependiendo del año de intervención*

La dificultad quirúrgica se midió mediante la puntuación de Aletti (250), presentando una puntuación alta en un 27,6% de las pacientes operadas. De ellas, la mayoría fueron en cirugía primaria (74,3%), mientras que la cirugía de intervalo la puntuación de Aletti alto, se dio en un 25,7%.

Aletti alto		No	Si	Total
Cirugía primaria	Recuento	71	26	97
	% cirugía primaria	73,2%	26,8%	100,0%
	% dentro de Aletti alto	77,2%	74,3%	76,4%
Cirugía de intervalo	Recuento	21	9	30
	% cirugía de intervalo	70,0%	30,0%	100,0%
	% dentro de Aletti alto	22,8%	25,7%	23,6%
Total	Recuento	92	35	127
	% dentro del total de cirugía	72,4%	27,6%	100,0%
	% dentro de total Aletti alto	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 20: Pacientes con puntuación Aletti alto durante el periodo de estudio.

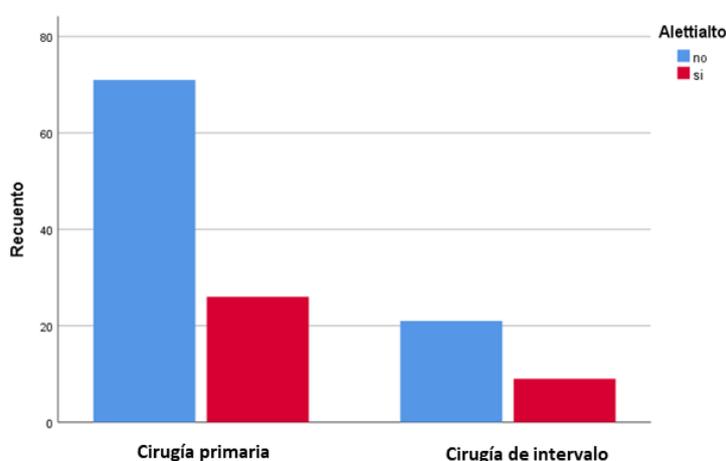


Figura 26: Puntuación de Aletti en cirugía primaria y de intervalo.

En todos estos procedimientos quirúrgicos que requieren un máximo esfuerzo, se pudo observar un aumento en el porcentaje de la resección completa, pasando del 36,8% a un 60% en el grupo de pacientes operadas después del 2005 ( $\geq 2005$ ).

Enfermedad residual		ER=0	ER $\leq$ 1	ER>1	Total
<2005	Recuento	21	24	12	57
	% dentro del año	36,8%	42,1%	21,1%	100,0%
$\geq 2005$	Recuento	42	20	8	70
	% dentro del año	60,0%	28,6%	11,4%	100,0%
Total	Recuento	63	44	20	127
	% dentro del año	49,6%	34,6%	15,7%	100,0%
	% dentro de enfermedad residual	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 21: Enfermedad residual separada por años de intervención.

### 6.2.2 Tratamiento con quimioterapia durante el periodo de estudio

El tratamiento con quimioterapia adyuvante se basó en la combinación de taxanos y platinos, en tres posibles regímenes: cisplatino + taxol, carboplatino + taxol, carboplatino + taxotere. La combinación más utilizada durante todo el periodo de estudio fue carboplatino y taxanos (taxotere y taxol) en un 78% de las pacientes, siendo la opción dominante en los diferentes periodos de estudio: 83% previo al 2005 y 79,7% en los últimos años del estudio. La segunda combinación más utilizada fue de cisplatino + taxol en el 18,1% de los casos. Esta tendencia también se mantuvo en los diferentes años de seguimiento.

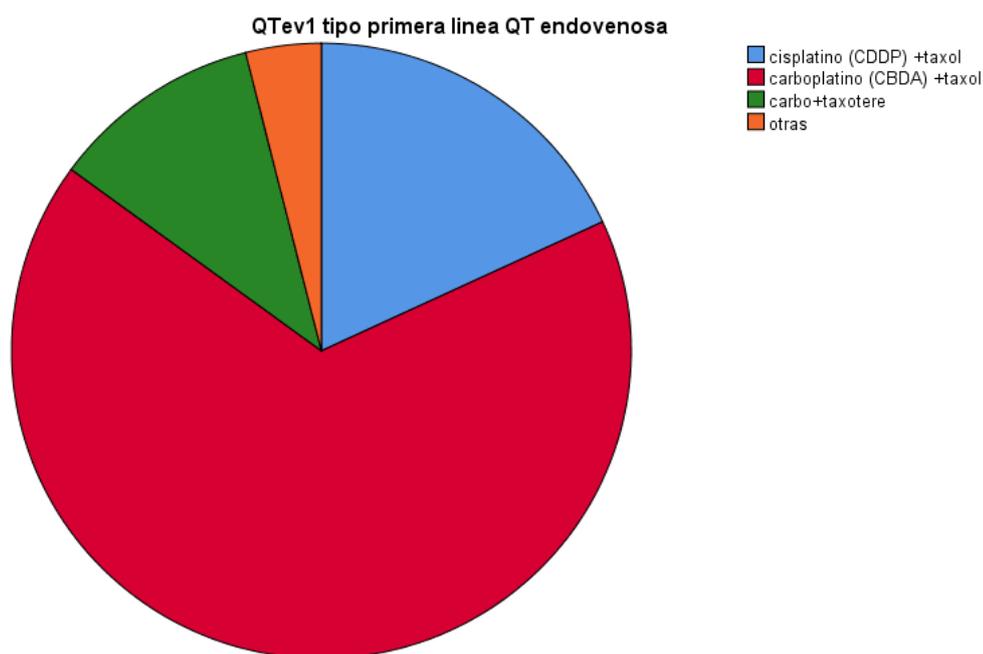


Figura 27: Representación por sectores sobre el tipo de quimioterapia endovenosa de primera línea durante el estudio.

En el caso de la quimioterapia neoadyuvante la combinación más utilizada también fue carboplatino + taxanos en 24 pacientes (85,7%), manteniendo esta tendencia en los dos periodos de estudio, llegando a ser después del año 2005 el periodo de máxima prescripción (78,9% dentro de la QTNA). La siguiente combinación más utilizada fue la de cisplatino + taxol en un 14,3%.

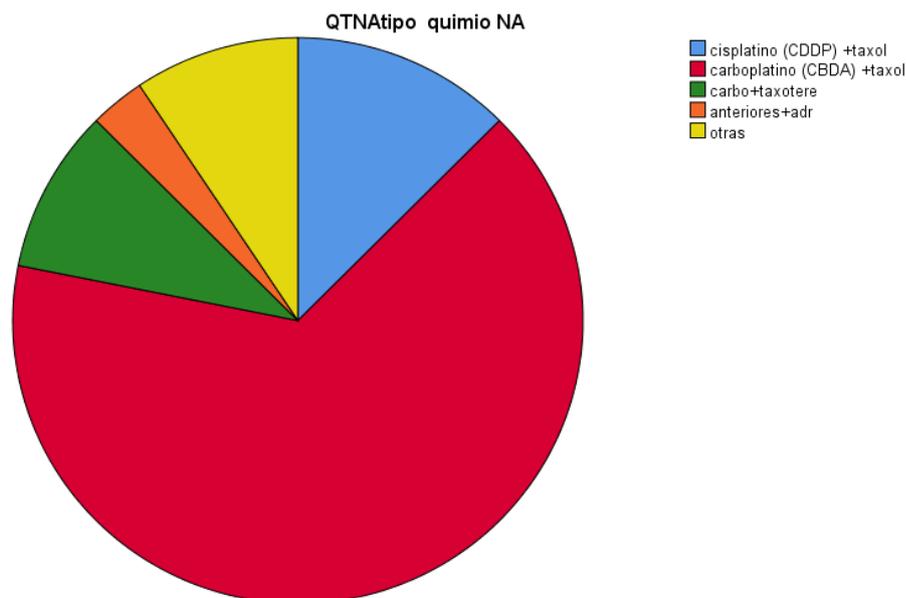


Figura 28: Representación por sectores sobre el tipo de quimioterapia neoadyuvante.

De las pacientes con quimioterapia adyuvante, el 93% de los casos completaron una media de 6 ciclos de tratamiento, mientras que, para la quimioterapia neoadyuvante, se cumplieron la media de 4 ciclos previa a la cirugía de intervalo, y posteriormente de 2 a 3 ciclos más tras la cirugía.

No contamos con los datos sobre aquellas pacientes que por motivo de toxicidad no pudieron completar la pauta de tratamiento de 6 ciclos, ni aquellas que cumplieron el tratamiento en otros centros (en total 44 pacientes). Sí se ha podido recuperar los datos de 12 pacientes que presentaron resistencia al platino con una recurrencia en los primeros 30 días del inicio de la quimioterapia, pero tampoco cumplieron los criterios de inclusión en el estudio.

La quimioterapia intraperitoneal se aplicó en 42 pacientes (33%), la mayoría en recurrencia (88,2%), mediante combinación de QT IP/IV principalmente de platino y taxol (50%) con una media de 5 ciclos.

Por último, el bevacizumab se administró a 27 pacientes (21,4%), la mayoría en recurrencia (90%) y el 77,8% de los casos fueron en el grupo posterior al año 2005 ( $\geq 2005$ ).

El tiempo medio de inicio de la quimioterapia tras la cirugía fue de 20 días (DE 16,58).

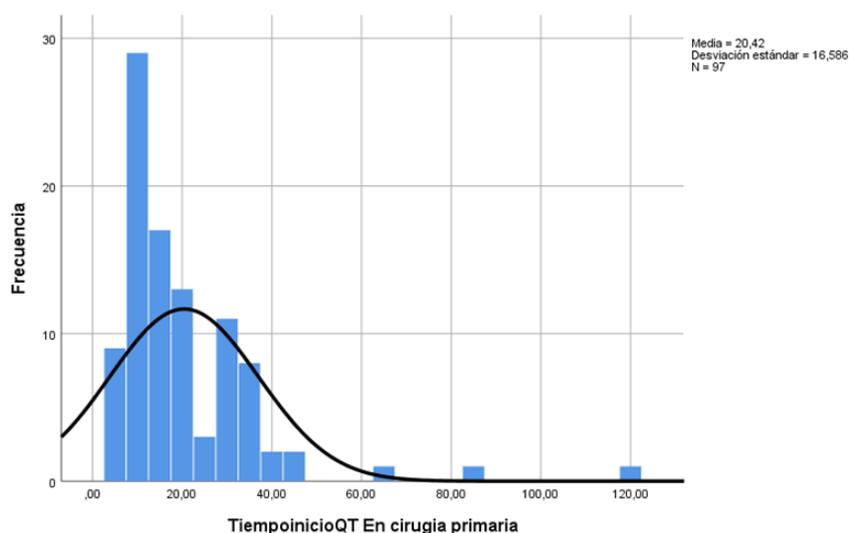


Figura 29: Representación del tiempo de inicio de quimioterapia tras la cirugía primaria.

El resumen de los datos de quimioterapia se presenta en la siguiente tabla.

Quimioterapia	N (%)
<b>Adyuvante</b>	
Carbo + Taxanos	99 (77,9%)
Cisplatino + Taxol	23 (18,1%)
Otras combinaciones	5 (3,9%)
Número ciclos (rango)	6,2 (5 - 10%)
<b>Neoadyuvante</b>	
Carbo + Taxanos	24 (85,7%)
Cisplatino + Taxol	4 (14,3%)
Otras combinaciones	2 (6,7%)
<b>Quimioterapia IP/IV</b>	
Carbo + Taxol	20 (50,0%)
Cisplatino + Taxol	16 (40,0%)
Carboplatin	5 (10,0%)
Número ciclos (rango)	5 (1-10%)
<b>Bevacizumab</b>	
Si	27 (21,4%)
No	99 (78,6%)

Tabla 22: Resumen de quimioterapia durante el periodo de estudio

### 6.2.3 Recurrencia

En el análisis del patrón de recurrencia, la afectación peritoneal fue la zona más frecuente implicada independiente del grado de citorreducción.

La afectación ganglionar es el segundo sitio de afectación en recurrencia, seguido del visceral. El compromiso de combinación de zonas (ganglionar, peritoneal y visceral) ocupa el tercer lugar en frecuencia. Sólo la recurrencia peritoneal es significativamente más frecuente ( $p=0,042$ ) cuando quedó enfermedad residual macroscópica de cualquier tamaño.

Las vías de diseminación más frecuentes fueron las peritoneales, seguido de la linfática y, por último, la hematogena.

Lugar afectación	Grado de citorreducción					
	Citorreducción completa ER=0	%	Citorreducción óptima ER≤1	%	Citorreducción subóptima ER>1	%
Peritoneal	16	34,78%	22	59,46%	9	50%
Ganglionar	13	28,26%	4	10,81%	5	27,78%
Visceral	6	13,04%	2	5,41%	0	0%
Combinaciones	9	19,57%	6	16,22%	3	16,67%
SNC	1	2,17%	1	3%	0	0%
Otras	1	2,17%	2	5,41%	1	5,56%
Total de diseminación	46	45,54%	37	36,63%	18	17,82%

Tabla 23: Patrón de recurrencia según enfermedad residual

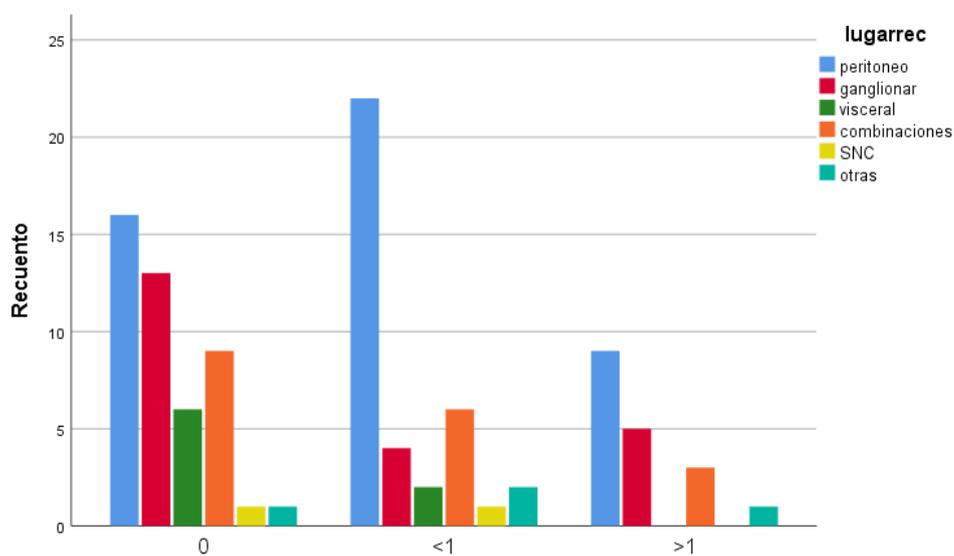


Figura 30: Lugar de recurrencia dependiendo de la enfermedad residual

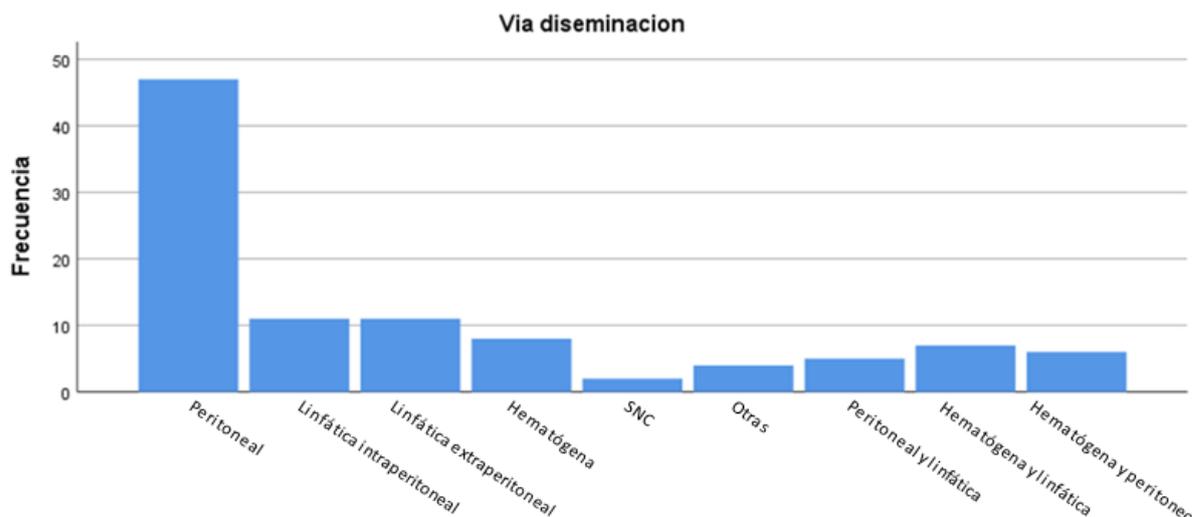


Figura 31: Vías de diseminación del cáncer de ovario.

### 6.3 Supervivencia global y supervivencia libre de progresión

Tras una mediana de seguimiento de 56,2 meses (rango intercuartílico de 71,7), se pudo observar una supervivencia global del 53,7%, con una mediana de 63,5 meses (IC del 95% de 47,2-79,8).

Cuando se divide entre cirugía primaria e intervalo, se puede analizar una supervivencia más corta en el grupo de intervalo, con una mediana de 44,8 meses (IC del 95%: 32,7-56,9), mientras que para la cirugía primaria fue de 73,7 meses (IC del 95%: 43,5-104,0; p=0,003).

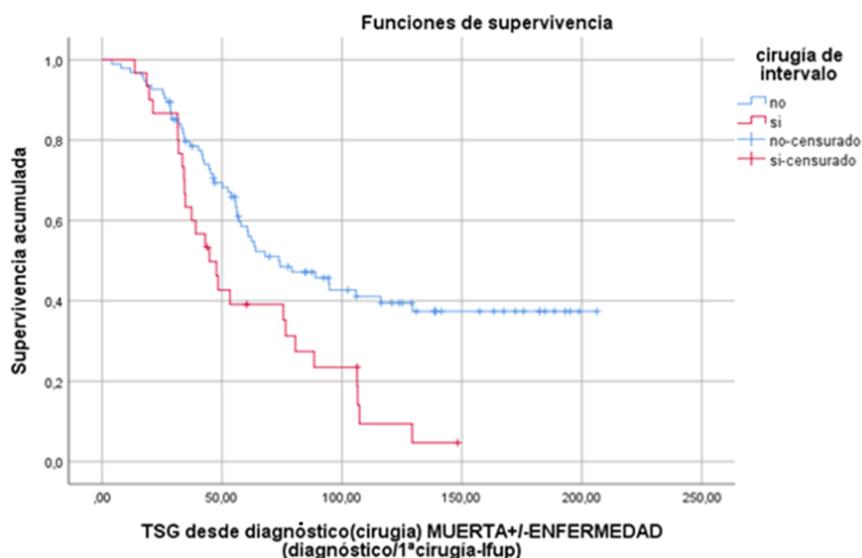


Figura 32: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global desde el diagnóstico hasta la fecha de último seguimiento o muerte en pacientes con cirugía primaria e intervalo.

La supervivencia libre de progresión (SLP) fue del 20,9%, con una mediana de 21,8 meses (IC 95%: 18,3-25,2) para el conjunto de la serie. También se pudo observar resultados más pobres en la cirugía de intervalo con una mediana de 16,9 meses (IC del 95%:12,2-21,6), mientras que la SLP para la cirugía primaria fue de 23,3 meses (IC del 95%: 19,6-27) ( $p=0,001$ ).

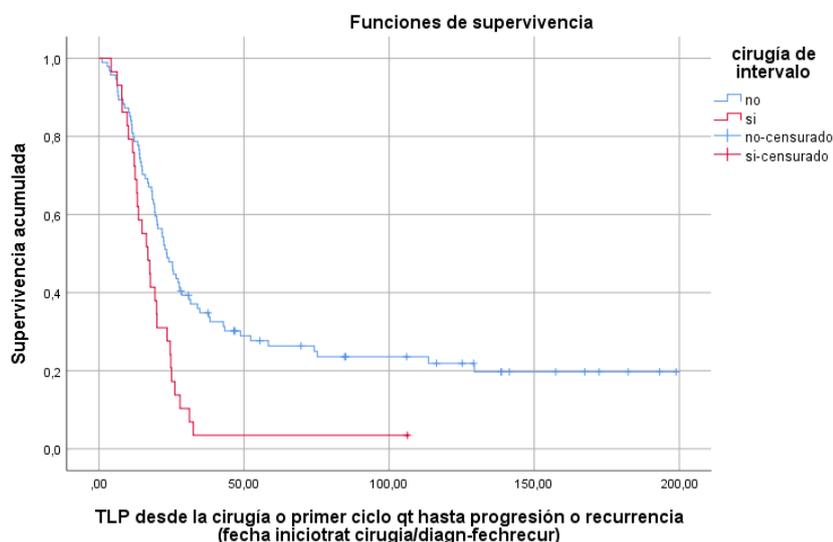


Figura 33: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión desde el diagnóstico hasta la fecha de último seguimiento o muerte en pacientes con cirugía primaria e intervalo.

Tabla de SG y SLP		Meses	IC del 95%	P
Supervivencia global	CP	73,7	43,5-104	0,003
	CI	44,8	32,7-56,9	
	Toda la serie	63,5	47,2-79,8	
SLP	CP	23,3	19,6-27	0,001
	CI	16,9	12,2-21,6	
	Toda la serie	21,8	18,3-25,2	

Tabla 24: Supervivencia global y supervivencia libre de progresión para toda la serie, cirugía primaria e intervalo.

Cuando el análisis de supervivencia se divide dependiendo de la enfermedad residual, se pudo observar que en aquellos casos con ER óptima ( $R1 \leq 10\text{mm}$ ) muestra una mediana de supervivencia 60,6 meses (95% IC: 51,2-70,1). Cuando la cirugía consigue resección completa (R0) la supervivencia fue de 94,8 meses (IC 95%: 56,5-133,0) ( $p=0,01$ ).

Entre R0 y R1 hubo diferencia significativa ( $p=0,05$ ), mientras que entre R1y R2 hubo sólo una tendencia estadística ( $p=0,09$ ).

Enfermedad residual	Meses	IC del 95%	p
0	94,8	56,5-133	0,05
≤1	60,6	51,2-70,1	
>1	34,4	28,8-39,9	0,09
Global	63,5	47,2-79,8	

Tabla 25: Supervivencia global dependiendo de la enfermedad residual

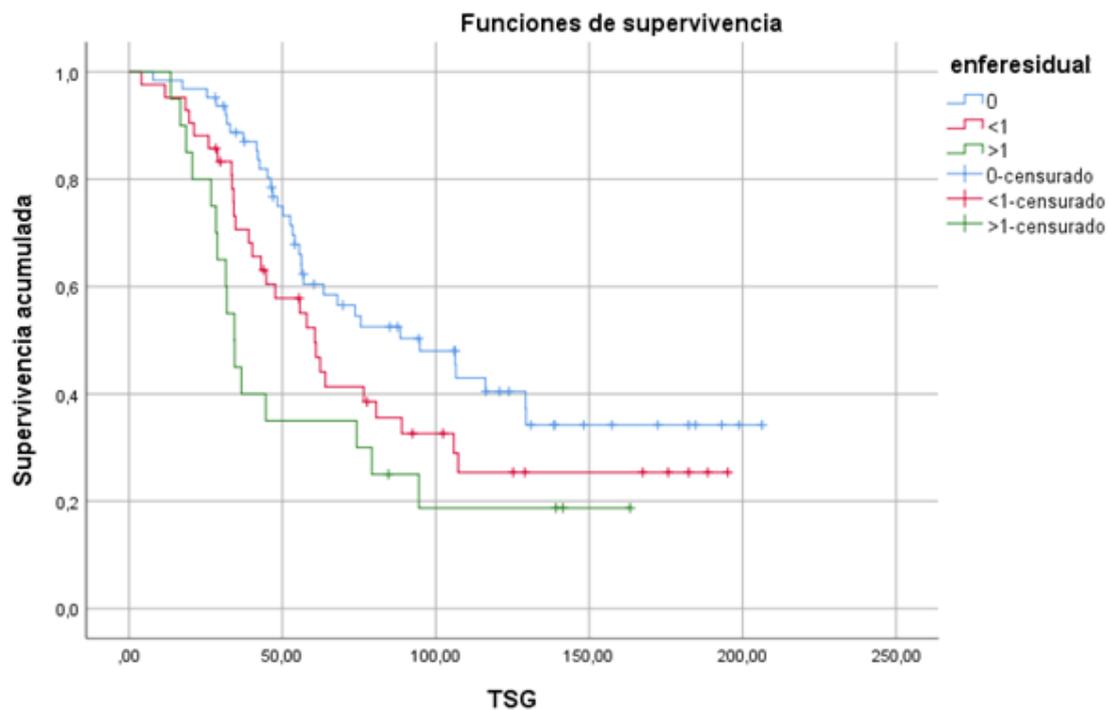


Figura 34: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en función del grado de enfermedad residual.

Para la SPL en la cirugía óptima ( $R1 \leq 10$  mm) presentó una mediana de 20 meses (IC del 95%: 16,4-23,6) y R0 una mediana de 25,3 meses (IC del 95%: 21,3-29,3) ( $p = 0,02$ ).

Enfermedad residual	Meses	IC del 95%	p
0	25,3	21,3-29,3	0,02
≤1	20	16,4-23,6	
>1	13,2	9,5-19,6	
Global	21,8	18,3-25,2	

Tabla 26: SLP dependiendo de la enfermedad residual.

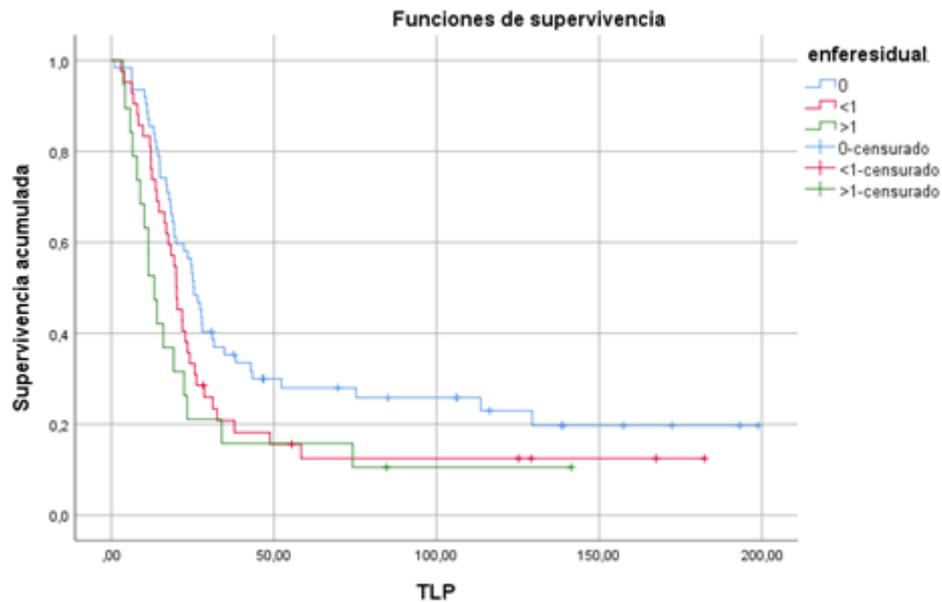


Figura 35: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en función de la enfermedad residual.

Las pacientes que presentaron múltiples implantes peritoneales (mayor carga de enfermedad) revelaron un tiempo más corto en la SG y SLP en comparación con aquellas participantes que no presentaron implantes o estos se encontraban de manera aislada. La SG en pacientes con implantes múltiples fue de 56,3 meses en comparación con pacientes con bajo volumen de enfermedad (no alcanzado) ( $p=0,013$ ).

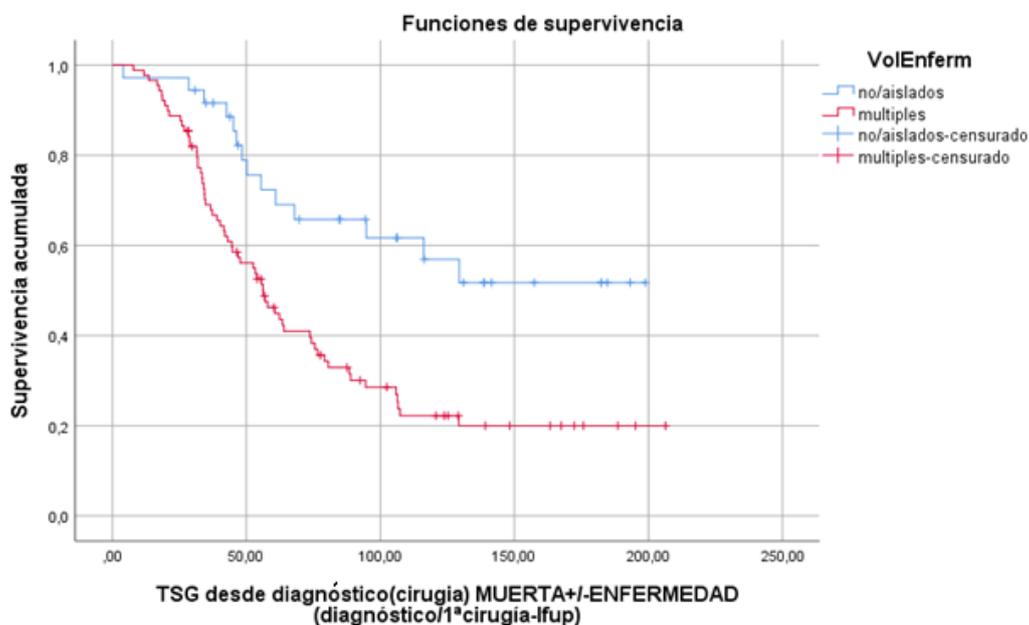


Figura 36: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en función del grado de afectación intraabdominal mediante la presentación de implantes múltiples y aislados.

Los periodos más cortos en la SLP también se observaron en las pacientes con mayor volumen de enfermedad, siendo para los implantes múltiples de 19,3 frente a 75,2 meses para los implantes aislados ( $p=0,000$ ).

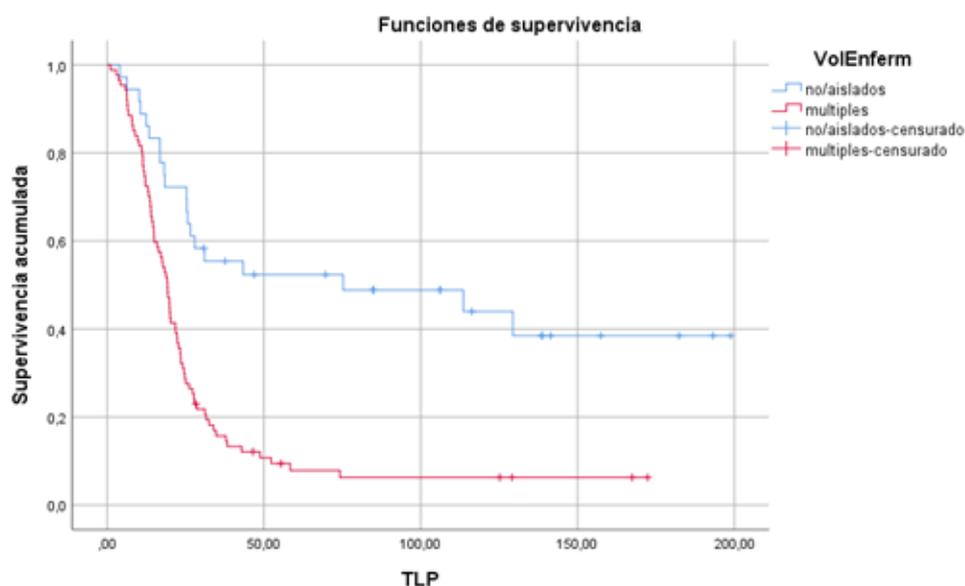


Figura 37: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en función de afectación intraabdominal mediante la presencia de implantes múltiples y aislados.

Implantes peritoneales		Meses	IC del 95%	P
SG	No / aislados			
	Múltiples	56,3	44-68,6	0,013
	Global	63,5	47,2-79,8	
SLP	No / aislados	75,3	0,0-195,8	
	Múltiples	19,3	16,8-21,7	0,000
	Global	21,6	18,3-25,2	

Tabla 27: Resumen de la supervivencia global y supervivencia libre de progresión dependiendo de la carga de enfermedad.

La incorporación de la quimioterapia intraperitoneal al tratamiento de primera línea no mejoró los resultados en la supervivencia global de manera significativa, siendo de 79,2 meses en aquellos casos en los que se administró QT IP, frente a los 63,5 meses en las pacientes que sólo recibieron regímenes intravenosos. Se pudo observar una ventaja de 16 meses en QT IP/IV sobre QT convencional, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,74$ ).

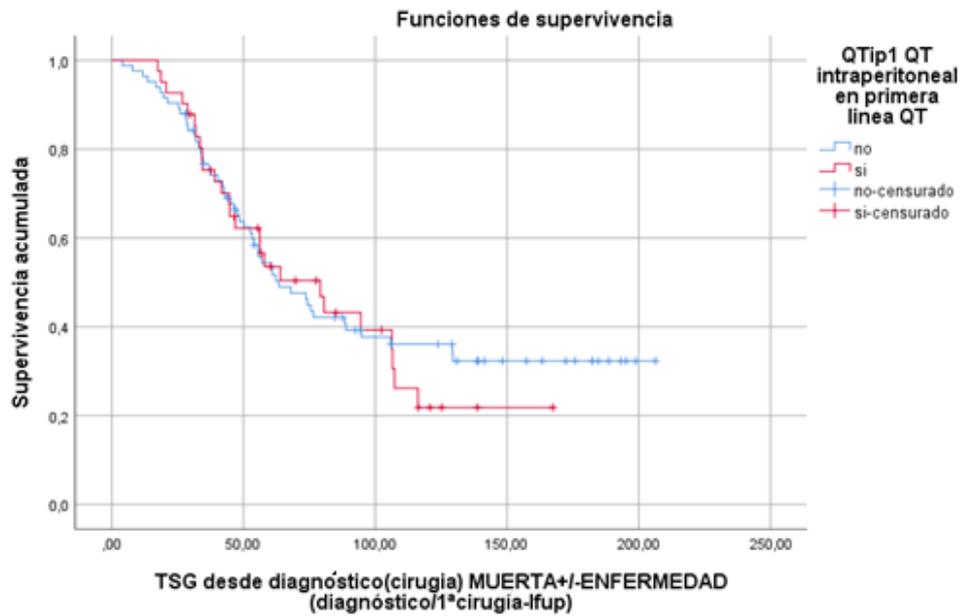


Figura 38: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en pacientes con tratamiento de quimioterapia de primera línea con y sin QT IP

Para la SLP tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo de 22,4 meses para las pacientes con QT IP añadido al régimen estándar, frente a los 20,1 meses en la línea de sólo quimioterapia endovenosa ( $p=0,632$ ).

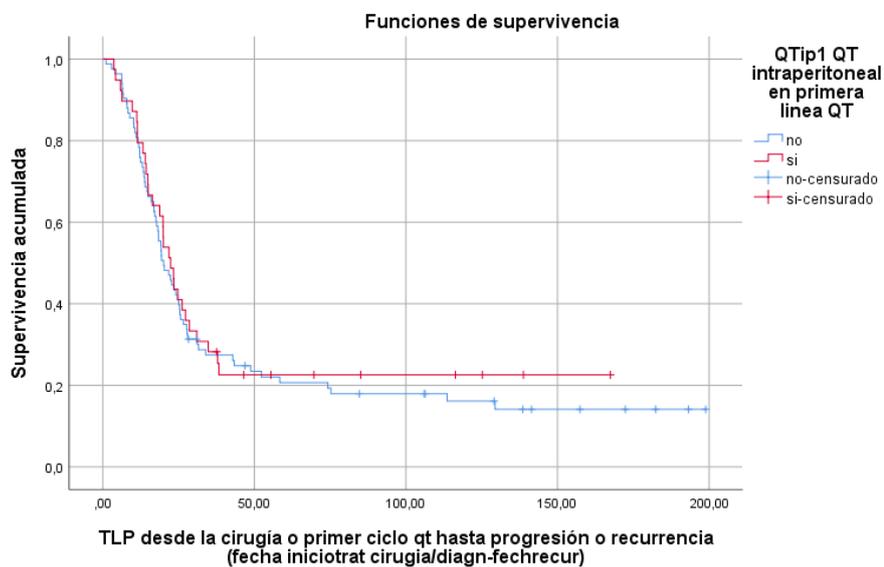


Figura 39: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en pacientes con tratamiento de primera línea de quimioterapia con y sin QT IP

Qtíp en primera línea QT		Meses	IC del 95%	p
SG	No	63,5	44,4-82,5	0,74
	Si	79,2	49,3-109,1	
	Global	64	46,8-81,2	
SLP	No	20,1	15,8-24,4	0,632
	Si	22,4	18,0-26,7	
	Global	20,3	17,0-23,5	

Tabla 28 Resumen de la supervivencia global y supervivencia libre de progresión con y sin quimioterapia intraperitoneal (QT IP).

Cuando se compara la supervivencia global entre los diferentes años de estudio, se obtiene una mejoría de 17 meses (73,7 frente a 56,3 meses)  $p=0,06$ , posiblemente relacionado con la mejora en las técnicas quirúrgicas adoptadas en los últimos años.

SG dependiendo del año de estudio			
Año	Meses	IC del 95%	P
<2005	56,3	32,1-80,5	0,06
≥2005	73,7	38,3-109,2	
Global	63,5	47,2-79,8	

Tabla 29: Tabla de supervivencia global dependiendo de los años de estudio.

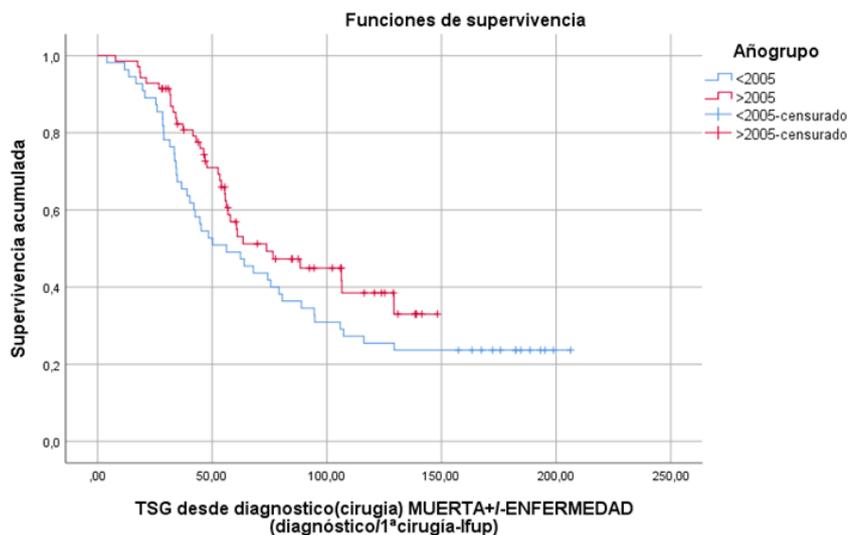


Figura 40: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en función de los años de estudio.

## 6.4 Análisis de riesgo de muerte y progresión

### 6.4.1 Análisis de riesgo de muerte

En relación con la evaluación de riesgo de muerte y progresión, se desarrollaron análisis univariante y múltiples, para posteriormente desarrollar modelos de riesgos proporcionales de Cox, con el objetivo de identificar aquellas variables predictoras que explicarían mejor la variación en la supervivencia o valoración de la función de riesgos, en presencia de dichas interacciones, respetando los criterios de proporcionalidad exigido por dicho modelo.

En el análisis, el riesgo de muerte (HR) se incrementa en pacientes con edad superior a los 70 años (HR: 1,5); mayor grado histológico G3 (HR: 4,7); tumores serosos de alto grado (HR: 1,0); fase FIGO IV (HR: 1,5); presencia de ascitis > 500 ml (HR: 1,9); derrame pleural moderado – severo en el momento del diagnóstico, sobre todo con células positivas para malignidad en el estudio citológico (HR: 2,7); alto volumen de enfermedad peritoneal (HR: 2,6); cirugía de intervalo (HR: 2,0); especialmente en aquellos casos cuando en la cirugía de intervalo la citorreducción es subóptima (HR: 3,6).

La disminución de riesgo de muerte se pudo observar en las variables de radicalidad quirúrgica, valorado mediante score de la complejidad quirúrgica de Aletti (170) siendo HR: 0,5. La utilización de bevacizumab también se relaciona con una disminución de riesgo de muerte en un 50% para toda la serie (HR: 0,5; IC del 95% de 0,3-0,8),  $p=0,01$ .

### 6.4.2 Análisis de riesgo de progresión

Para el análisis de riesgo de progresión para toda la serie (HR), el riesgo se encuentra incrementado en pacientes con múltiples implantes (HR: 3,1); aquellos casos que se someten a cirugía de intervalo vs cirugía primaria (HR: 2,1); enfermedad residual tras la cirugía superior a 1 cm (HR: 1,7); y aquellos casos en los que la presencia de CA 125 en el momento del diagnóstico fue superior a 500 UI/ml (HR: 1).

Se pudo observar una disminución del riesgo de progresión en aquellas pacientes que mantuvieron tratamiento con bevacizumab (HR: 0,7; IC del 95% de 0,4-1,1;  $p=0,13$ ) y en las que se logró una radicalidad quirúrgica (HR: 0,7; IC del 95% de 0,4-1,1;  $p=0,14$ ).

En la siguiente tabla se presentan los análisis del riesgo de muerte y riesgo de progresión.

Variantes	Riesgo de muerte (HR)	IC del 95%	P	Riesgo progresión (HR)	IC del 95%	P
Edad >70 años	1,5	0,9-2,7	0,10	1,1	0,7-1,8	0,68
ASA >3	1,5	0,9-2,4	0,06	1,1	0,7-1,7	0,51
Obesidad (IMC>30)	1,3	0,9-1,0	0,98	1	0,9-1,0	0,76
Estadio FIGO						
<b>IIIB-IIIC</b>	1,2	0,7-2,1	0,41	1,2	0,7-2,0	0,44
<b>IV</b>	1,5	0,9-2,7	0,12	1,3	0,8-2,1	0,29
<b>Seroso alto grado</b>	1,0	0,8-2,9	0,15	1,2	0,7-2,1	0,4
Ascitis ≥500	1,9	1,1-3,4	0,02			
Derrame pleural	2,0	1,1-3,6	0,02			
Citología pleural positiva	2,7	0,8-8,5	0,09			
<b>Implantes múltiples</b>	2,6	1,4-4,6	0,01	3,1	1,8-5,1	0
Ca-125 >500 UI/mL	1,5	0,9-2,4	0,06	1,6	1,0-2,4	0,02
C. intervalo vs c. primaria	2,0	1,2-3,2	0,00	2,1	1,4-3,3	0,001
C intervalo con ER >1 cm	3,6	1,5-8,7	0,01			
Tiempo quirúrgico	1,1	0,9-1,3	0,11			
Cirugía radical	0,5	0,3-0,9	0,02	0,7	0,4-1,1	0,14
Enfermedad residual						
0≤1 cm	1,5	0,9-2,5	0,11			
0>1 cm	2,2	1,2-4,1	0,01	1,7	1,1-2,6	0,023
QTip1 QT + QTev vs QT ev. sola	1,1	0,7-1,7	0,77	0,9	0,6-1,3	0,62
QT mantenimiento	1,8	0,9-3,6	0,11			
<b>Bevacizumab</b>	0,5	0,3-0,8	0,01	0,7	0,4-1,1	0,13

Tabla 30: Análisis univariado del riesgo de muerte y progresión para toda la serie.

#### 6.4.3 Análisis multivariante de riesgo de muerte

En el análisis multivariante para el riesgo de muerte en toda la serie, se mostraron como variables independientes de manera significativa los siguientes factores pronóstico: múltiples implantes peritoneales (HR: 2,2); enfermedad residual >1 cm (HR: 2,3); y la cirugía de intervalo (HR: 1,9).

En aquellas pacientes tratadas con bevacizumab se mantiene la disminución del riesgo de muerte en el 50% (HR: 0,5; IC del 95% de 0,3-0,9).

#### 6.4.4 Análisis multivariante de riesgo de progresión

En el análisis multivariante del riesgo de progresión fueron similares a los de riesgo de muerte, aquellos factores que pueden influir en el incremento de riesgo de la enfermedad, siendo estadísticamente significativos la presencia de implante múltiples (HR: 3,1); cirugía de intervalo y enfermedad residual >1 cm.

Análisis multivariante para riesgo de muerte y progresión						
Variables	Riesgo de muerte (HR)	IC del 95%	P	Riesgo progresión de (HR)	IC del 95%	P
Implantes múltiples	2,2	1,2-4,0	0,008	3,1	1,8-5,2	0
Cirugía de intervalo	1,9	1,0-2,8	0,009	1,7	1,1-2,7	0,03
ER (0 VS >1cm)	2,3	1,2-4,4	0,008	1,8	1,0-3,2	0,04

Tabla 31. Análisis multivariante para el riesgo de muerte y riesgo de progresión en toda la serie.

## 6.5 Análisis en el subgrupo de pacientes con citorreducción óptima

### 6.5.1 Análisis de riesgo de muerte

Se ha analizado los resultados de las pacientes con citorreducción óptima ( $ER \leq 1\text{cm}$ ), y se pudo observar un mayor riesgo de mortalidad estadísticamente significativa en edad superior a los 70 años (HR: 2,2), hallazgo en la primera cirugía de ascitis > 500 ml. (HR: 3,4), presencia de múltiples implantes (HR: 2,4), derrame pleural (HR: 2,2) y cirugía de intervalo superior a cirugía primaria (HR: 2,1;  $p=0,004$ ).

Sin embargo, el mayor riesgo se pudo observar en el volumen de enfermedad residual tras la cirugía de intervalo (HR: 3,0). Debido al escaso número de pacientes en cirugía de intervalo, no se ha podido hacer el mismo análisis de todo el grupo, citorreducción completa o por año de intervención. Aun así, se confirma que la citorreducción completa en cirugía de intervalo es un factor de pronóstico.

Aquellas pacientes con combinación de quimioterapia IP/IV, presentaron una disminución de riesgo (HR de 0,7), no siendo el resultado significativo ( $p=0,224$ ). La quimioterapia completa no se ha tenido en cuenta debido al escaso número de pacientes y a la variabilidad de pautas de tratamiento.

### 6.5.2 Análisis de riesgo de progresión

Para el riesgo de progresión en el subgrupo de pacientes con citorreducción óptima, las variables con mayor relación de riesgo con resultado significativo fueron la presencia de ascitis > 500 ml (HR: 2,2), presencia de múltiples implantes en el momento del diagnóstico en primera cirugía (HR: 2,7) y cirugía de intervalo versus primaria (HR: 2,2). Sobre todo, un mayor riesgo de progresión en presencia de múltiples implantes en cirugía de intervalo (HR: 5,4)

Variable	Riesgo de muerte (HR)	IC del 95%	p	Riesgo de progresión (HR)	IC del 95%	p
<b>Edad &gt; 70 años</b>	2,2	1,2-4,0	0,009	1,3	0,7-2,2	0,40
<b>ASA ≥3</b>	1,3	0,7-2,3	0,363	1,0	0,6-1,7	0,96
<b>IMC</b>	1,0	0,9-1,0	0,817	1,0	1,0-1,0	0,84
<b>Fase FIGO</b>						
<b>IIIB-IIIC</b>	1,1	0,5-2,1	0,831	1,3	0,7-2,4	0,40
<b>IV</b>	1,6	0,8-3,2	0,219	1,9	1,1-3,5	0,03
<b>Seroso alto grado</b>	2,3	1,1-4,9	0,028	1,4	0,8-2,6	0,23
<b>C. Intervalo vs primaria</b>	2,1	1,3-3,6	0,004	2,2	1,4-3,6	0,00
<b>Ascitis primera cirugía</b>	2,5	1,5-4,4	0,001	1,8	1,2-2,8	0,01
<b>Ascitis &lt;500 ml</b>	1,7	0,8-3,4	0,157	1,3	0,7-2,4	0,33
<b>Ascitis ≥ 500 ml</b>	3,4	1,9-6,1	0,000	2,2	1,4-3,6	0,00
<b>Derrame pleural</b>	2,2	1,0-4,6	0,043	1,5	0,8-3,1	0,23
<b>QTip + QT ev. vs QT ev. 1º primera línea.</b>	0,7	0,4-1,2	0,224			
<b>Qtip con ER =0</b>	0,8	0,3-2,3	0,743			
<b>Implantes múltiples</b>	2,4	1,3-4,3	0,005	2,7	1,6-4,6	0,00
<b>ER tras C. Intervalo</b>	3,0	1,1-8,4	0,032	5,4	1,9-15,4	0,00
<b>Cirugía Radical</b>	0,4	0,2-0,7	0,001	0,6	0,4-0,9	0,04
<b>Ca 125 &gt;500 U/mL</b>				1,5	1,0-2,4	0,07

Tabla 32: Análisis del riesgo de muerte y riesgo de progresión para los pacientes con citorreducción óptima ( $\leq 1$ cm).

### 6.5.3 Análisis multivariante riesgo de muerte y riesgo de progresión.

En el análisis multivariante para el riesgo de muerte excluyendo CA 125, ascitis y fase FIGO III, se observa un riesgo considerable en aquellas pacientes mayores de 70 años (HR: 2,5  $p=0,005$ ), presentando nuevamente el bevacizumab una disminución de riesgo de muerte de 0,4 siendo estadísticamente significativo.

En el análisis multivariante para el riesgo de progresión tras la exclusión de ascitis, CA 125 y FIGO III, la presencia de implantes múltiples presenta mayor riesgo que la cirugía de intervalo (HR de 2,5 y 1,9 respectivamente).

Análisis multivariante para riesgo de muerte y progresión						
Variables	Riesgo de muerte (HR)	IC del 95%	P	Riesgo de progresión (HR)	IC del 95%	P
Edad >70 años	2,5	1,3-4,6	0,005			
Implantes múltiples				2,5	1,5-4,3	0,001
Cirugía de intervalo	1,9	1,1-3,2	0,02	1,9	1,1-3,1	0,012
Cirugía radical	2,2	1,2-3,9	0,008			
Bevacizumab	0,4	0,2-0,8	0,01			

Tabla 33: Análisis multivariante de riesgo de muerte y progresión en citorreducción óptima ( $\leq 1$  cm) excluyendo CA 125, ascitis y fase FIGO III.

## 6.6 Complicaciones quirúrgicas mayores (Clavien-Dindo >3)

En general, la tasa de complicaciones mayores valoradas mediante la escala de Clavien-Dindo (170) superior a 3 fue del 35% para toda la serie. En las cirugías primarias de citorreducción la tasa fue de 13,3% y en las cirugías de intervalo del 16,7%, no habiendo una diferencia estadísticamente significativa ( $P=0,52$ ).

Los días de ingreso hospitalario presentaron una mediana de 9,51 días con una estancia en UCI de menos de un día.

Las complicaciones intraoperatorias ocurrieron en 11 pacientes (9,5%), nueve de ellas en cirugía primaria y dos en cirugía de intervalo: hígado (1), bazo (1), uréter (1), vejiga (1), superficie del bazo (2), arteria epigástrica (1), arteria ilíaca externa (1), vena cava (1) y dos en el diafragma.

Las complicaciones mayores postoperatorias más frecuentes fueron la fiebre superior a 38°C; el derrame pleural moderado-severo en 9 mujeres (7,1%), todas ellas relacionadas con resección diafragmática; fístula intestinal 2 (1,5%); absceso abdominal 3 (2,3%); evisceración 1 (0,78%); tromboembolismo pulmonar (TEP) 3 (2,3%); insuficiencia renal grave 1 (0,78%) y relaparotomía por sangrado 5 (3,9%).

La probabilidad de riesgo de complicaciones mayores fue menor para la cirugía de intervalo (OR: 0,6 IC del 95% de 0,20-2,0) aunque no alcanzó significación estadística ( $p = 0,44$ ). Hubo dos reingresos, uno por íleo prolongado y otro por sangrado vaginal, ambos se manejaron de forma conservadora. No se presentó ningún caso de mortalidad a los 30 días de intervención.

Complicaciones postoperatorias	
Variable	N (%)
Fiebre	14 (11%)
Neumonía	1 (0,78%)
Íleo (>7 días)	10 (7,8%)
ITU	3 (2,3%)
Derrame pleural	9 (7%)
Fístula intestinal	2 (1,5%)
Absceso abdominal	3 (2,3%)
Infección herida	3 (2,3%)
Eventración	1 (0,78%)
TEP	3 (2,3%)
IR severa	1 (0,78%)
Relaparotomía (sangrado)	5 (3,9%)
Reingresos	2 (1,5%)
Mortalidad 30 días	0 (0%)

Tabla 34: Descripción de las complicaciones postoperatorias. ITU: Infección del tracto urinario. IR: Insuficiencia renal

Dentro del análisis univariado, se estableció una relación estadísticamente significativa entre diferentes variables para el riesgo de morbilidad perioperatoria, como es el caso de más de dos resecciones intestinales (OR: 3,4); resección intestino grueso (OR: 3,4), resección intestino delgado (OR: 3); resección diafragmática (OR: 4,9); derrame pleural postoperatorio (OR: 7,7); cirugía del abdomen superior (OR: 4,1) y tiempo quirúrgico prolongado más de 5 horas (OR: 6,7).

En el estudio multivariante, se tuvieron en cuenta variantes como las intervenciones sobre el intestino delgado, colon, más de dos resecciones intestinales, pero sólo el derrame pleural mantuvo importancia estadística. Los detalles de morbilidad se presentan en la siguiente tabla.

<b>Regresión logística sobre el riesgo de morbilidad Clavien-Dindo &gt;3</b>			
<b>Variables</b>	<b>OR</b>	<b>IC del 95%</b>	<b>P</b>
Edad >70 años	1,4	0,3-7,7	0,64
ASA ≥3	1,5	0,4-5,9	0,52
IMC >30	1,1	0,2-5,4	0,90
Implantes múltiples	1,9	0,65-7,2	0,30
Ascitis	2,4	0,7-7,1	0,14
ER > 1cm	2,0	0,7-6,0	0,18
Resección I. delgado	3,0	0,8-11,0	0,09
Resección I. grueso	3,4	0,72-14,7	0,10
Resecciones GI >2	3,4	0,9-13,3	0,07
Derrame pleural (postoperatorio)	7,7	1,6-24,0	0,008
Resección diafragma	4,9	1,2-19	0,02
Fiebre (>38°C)	11,0	3,0-30	0,0
Tiempo quirúrgico 3 horas	4,2	0,9-19,7	0,07
Tiempo quirúrgico 5 horas	6,7	2,0-21,8	0,002
Quimioterapia IP	1,3	0,4-3,5	0,72
Cirugía intervalo	0,6	0,2-2,0	0,44
Cirugía radical	2,8	0,9-8,2	0,05
Cirugía abdomen superior	4,1	1,3-13,2	0,01
Transfusión de CH	1,4	1,1-1,6	0,002
<b>Análisis multivariante</b>			
Resecciones GI >2	1,4	0,1-17,6	0,81
Resección I. delgado	2,0	0,2-20,1	0,57
Resecciones I. grueso	2,0	0,3-12,4	0,45
Derrame pleural	4,8	1,2-18,9	0,02

Tabla 35: Regresión logística y análisis multivariable sobre el riesgo de morbilidad Clavien-Dindo >3.

El tiempo quirúrgico superior a 5 horas se ve asociado a procedimientos quirúrgicos más radicales y complejos, lo cual aumenta el riesgo de morbilidad perioperatoria. Ejemplo de ello, son los tiempos quirúrgicos más prolongados en las resecciones del intestino grueso donde el 73% se realizaron en un tiempo superior a las 5 horas. Misma situación se observa en la

ooforectomía radical con un 67,6% de cirugía  $\geq 5$  horas y cuando se tuvieron que realizar resecciones diafragmáticas relacionadas con cirugía del abdomen superior, el 100% presentaron tiempos quirúrgicos  $\geq 5$  horas.

Intervención	Tiempo	N (%)
Resección I. Grueso		
	<5 horas	4 (26,7%)
	$\geq 5$ horas	11 (73,3%)
Resección radical		
	<5 horas	12 (32,4%)
	$\geq 5$ horas	25 (67,7%)
Diafragma		
	<5 horas	0 (0%)
	$\geq 5$ horas	11 (100%)

Tabla 36: Tiempos quirúrgicos dependiendo de intervención.

Para la valoración de la probabilidad de citorreducción óptima, se utilizaron modelos de regresión logística, mediante el análisis de variables que presentaron mayor significación de manera independiente.

La probabilidad de citorreducción tumoral óptima se ve disminuida significativamente cuando las condiciones generales de la paciente no son buenas, tal y como lo representa la puntuación de ASA  $\geq 3$  con un OR de 3,9 (IC del 95% de 1,6-9,6). Las pacientes con enfermedad diseminada, sobre todo ante la presencia de implantes múltiples presentan una OR de 6,6 para no conseguir una citorreducción óptima con una  $p=0,01$ . Resultados similares se producen cuando se analiza a las pacientes con fase FIGO IV (OR de 6,0),  $p= 0,001$ .

Tras el estudio multivariable sólo la fase IV y los implantes peritoneales múltiples mantiene su poder estadístico.

<b>Probabilidad de citorreducción óptima</b>			
Variable	Odds Ratio (OR)	IC del 95%	P
Implantes múltiples	<b>6,6</b>	<b>1,4-29,0</b>	<b>0,009</b>
ASA ≥3	<b>3,9</b>	<b>1,6-9,6</b>	<b>0,003</b>
Derrame pleural	<b>2,4</b>	<b>0,8-7,2</b>	<b>0,110</b>
Fase FIGO IV	<b>6,0</b>	<b>2,2-16</b>	<b>0,001</b>
<b>Análisis multivariante</b>			
Implante múltiples	<b>7,9</b>	<b>2,5-24</b>	<b>0,001</b>
Fase FIGO IV	<b>9,0</b>	<b>1,8-44</b>	<b>0,007</b>

*Tabla 37: Análisis de probabilidad (OR) de citorreducción óptima*



## 7 Discusión

El cáncer epitelial de ovario representa la tercera causa de muerte dentro de las neoplasias ginecológicas (1) con una supervivencia en torno al 40% a los 5 años (251). Más de dos tercios de las pacientes se diagnostican en fases avanzadas.

El tratamiento estándar en la enfermedad avanzada, que actualmente consiste en cirugía de citorreducción primaria seguida de quimioterapia con platino y taxanos (144, 150). En casos seleccionados, para algunas pacientes se admite alternativa de administración de quimioterapia neoadyuvante (QTNA) basada en platino, seguido de citorreducción de intervalo e idéntica quimioterapia adyuvante posterior (106, 144, 145). En nuestro estudio, del total de 127 pacientes, 97 pacientes fueron asignadas a cirugía de citorreducción primaria y 30 a QTNA / cirugía de intervalo. El abordaje mediante laparotomía permitió una exposición amplia de la pelvis y abdomen, facilitando procedimientos de estadificación y citorreducción de máximo esfuerzo con objetivo de citorreducción óptima(107).

Desde que Griffiths en 1975 (147) desarrollara el concepto de citorreducción primaria, basado en la relación encontrada entre la supervivencia y la enfermedad residual, otros autores como Hoskins y Eisenkop iniciaron la introducción sobre la comprensión del beneficio de la citorreducción completa como principal factor pronóstico de supervivencia (150). Posteriormente, Bristow y col. en un gran metaanálisis de pacientes con fase III tratado durante la era del platino, demostraron que por cada 10% de incremento en la citorreducción se asocia a un 5,5% de incremento en la media de supervivencia, revelando la importancia de la citorreducción y que el objetivo debe ser la citorreducción óptima (199). Varios estudios prospectivos y metaanálisis demuestran que aquellas pacientes sin enfermedad residual macroscópica tras la citorreducción primaria, presentan los mejores resultados de supervivencia (144, 153, 154).

Sin embargo, se ha podido demostrar el beneficio en términos de supervivencia en aquellos casos con ER  $\leq 1$  cm, presentando una ventaja frente aquellas pacientes con enfermedad residual  $>1$  cm, así lo demuestra el metaanálisis de Chiva y col. Tras una revisión retrospectiva de la literatura, donde encontraron una tasa de resección completa del 25% presentaron una SG de 70 meses y SLP de 40 meses. Aquellas pacientes con ER macroscópica mínima presentaron beneficios en términos de supervivencia siendo para la SG de 10 meses y de 4 meses en SLP comparando con los pacientes con citorreducción subóptima ( $p < 0,001$ ). La SG para la citorreducción óptima en el rango de 0,1-0,5 cm fue de 40 meses y SLP de 16 meses, mientras

que para ER > 1cm la SG y SLP fue de 30 meses y 12 meses respectivamente. Estos hallazgos destacan con mayor claridad la importancia de citorreducción con máximo esfuerzo quirúrgico, siendo el objetivo principal la citorreducción completa (155).

Para conseguir el objetivo de citorreducción máxima, la cirugía debe incluir al menos la salpingooforectomía bilateral, histerectomía y omentectomía; pero puede incluir también procedimientos adicionales como cirugía intestinal, abdomen superior, así como linfadenectomía, dependiendo del patrón de diseminación de la enfermedad (144).

El papel de la linfadenectomía sistémica continúa siendo controvertido en pacientes con cáncer de ovario avanzado que presentan ganglios clínicamente normales. El estudio reciente de LION concluye que no se observan beneficios de la linfadenectomía sistémica traducidos en la mejora de la supervivencia libre de progresión. Actualmente, se encuentra en marcha el estudio CARACO, que valora el impacto en la supervivencia en pacientes sometidas a linfadenectomía con CEO avanzado y se esperan sus datos para el 2022 (121, 123).

La complejidad de la cirugía para alcanzar el objetivo de citorreducción completa, depende de la extensión, localización de la enfermedad, experiencia del cirujano, el tipo de centro, condiciones de la paciente y presencia de comorbilidades (246). La alta complejidad de estas intervenciones ha requerido un cambio en el paradigma quirúrgico, para lo cual fueron necesarios programas con enfoques quirúrgicos más extensos con programas de formación, adiestramiento y capacitación de equipos quirúrgicos dedicados al tratamiento del cáncer de ovario mejorando la tasa de citorreducción y supervivencia (159, 164). En este sentido, varios autores compararon los diferentes periodos de tiempo previos y tras el cambio en el paradigma quirúrgico observando una mejora en la tasa de citorreducción óptima (77% al 85%; 46% al 86% y 65% al 86%), también mejoras en la SG y SLP a los 5 años del 35% al 47% y 24% al 36% respectivamente. Se pudo observar mayores tasas de complicaciones perioperatorias como fuga de anastomosis, morbilidad gastrointestinal, infecciones y alteraciones hemáticas. Sin embargo, la mortalidad perioperatoria se mantuvo estable en el tiempo (124, 157, 159).

La relación entre el volumen de pacientes tratados con la supervivencia fue demostrada por Bristow y col. declarando que aquellos pacientes tratados en hospitales de alto volumen (>20 por año), presentaban más posibilidades de regímenes estándar y mejores resultados de supervivencia (163). Más adelante Wrigh y col. estableciendo criterios de calidad y su grado de adherencia, clasificaron los tipos de hospitales, afirmando que aquellos hospitales de volumen intermedio, cuando la adherencia a los criterios de calidad es mayor, presentan tasa de supervivencia similares a hospitales de mayor volumen con menor adherencia (164).

El Hospital Clínica Universidad de Navarra, durante el periodo de estudio, puede ser considerado un centro de volumen intermedio y confirman una asociación significativa entre la supervivencia y la enfermedad residual tras una citorreducción primaria o de intervalo, siendo significativo incluso después de resección a enfermedad mínima con ER  $\leq$  1cm. Se pudo observar, que la tasa de citorreducción completa entre los grupos de pacientes tratados entre los periodos 2000 a <2005 y  $\geq$ 2005 a 2014, aumentó de 36,8% a un 60%. Estos resultados pueden atribuirse a la implementación de procedimientos quirúrgicos más extensos y cambio en el enfoque quirúrgico a partir del 2006, presentando mayor tasa de procedimientos quirúrgicos más radicales sobre todo a nivel intestinal de un 24,6% a un 38,2% (13,6%)  $p=0,01$ , y en abdomen superior pasando de un 5,3% a un 24,3% (19%)  $p=0,12$ . Partiendo de la mejora en las técnicas quirúrgicas implantadas en los últimos años, se pudo observar un aumento en la supervivencia media de 17 meses (56,3 a 73,7 meses)  $p=0,06$  en la serie total.

De igual modo, se pudo observar una mayor supervivencia según la enfermedad residual. Para aquellas pacientes con cirugía completa presentaron una ventaja en la supervivencia de 30 meses, para la cirugía óptima de 20 meses, mientras las pacientes con citorreducción subóptima se mantuvo estable. Para la SLP presentó una diferencia de 5,3 meses de ventaja entre las pacientes sin enfermedad residual comparadas con aquellas que presentaron ER $\leq$ 1cm ( $p=0,02$ ).

Existe controversia sobre si la complejidad quirúrgica puede eliminar el impacto negativo de la carga tumoral inicial sobre la supervivencia, mediante la eliminación total de la enfermedad, superando de esta manera la biología tumoral. Horowitz y col. analizaron pacientes procedentes del estudio GOG 182 y demostraron una asociación entre el volumen inicial de la enfermedad como factor predictivo negativo de la supervivencia, manteniéndose presente a pesar de una citorreducción completa (R=0) o citorreducción óptima, poniendo de manifiesto la justificación de procedimientos quirúrgicos complejos en aquellas situaciones donde es posible lograr una citorreducción completa (169).

Los resultados expuestos en este estudio estimaron que la SG en pacientes con citorreducción completa era menor cuando la carga de la enfermedad era alta (presencia de implantes múltiples) en comparación con aquellas pacientes que presentaron una menor carga tumoral inicial (no presencia/aislados) (56,9 vs No alcanzado meses)  $p=0,013$ . La misma tendencia se pudo observar en el análisis de SLP, en aquellas pacientes con implantes múltiples fue de 19,3 versus 75,2 meses para los implantes aislados ( $p=0,000$ ). Cuando se analizaron los resultados dependiendo de la enfermedad residual  $\leq$ 1cm y  $>$ 1cm, la SG varía de 60 a 34 meses respectivamente. Cuando se consigue la citorreducción completa la supervivencia llega a 94,8

meses. Misma tendencia se pudo observar con SLP dependiendo de ER ( $\leq 1$  cm vs  $> 1$  cm) de 20 a 13 meses respectivamente, en los casos de R=0 la SLP fue de 25 meses. Estos resultados se hallan en concordancia con otros autores, demostrando que la resección completa de la enfermedad macroscópica supera la carga tumoral inicial, teniendo en cuenta que la selección de pacientes para procedimientos quirúrgicos complejos tiene que ser la adecuada (144). En el análisis Cox multivariable, el riesgo de muerte para toda la serie se mostraron como variables independientes: el volumen de enfermedad inicial (HR: 3,4); enfermedad residual  $> 1$  cm (HR: 3); y cirugía de intervalo (HR: 1,9). Estos datos se encuentran en línea con estudios anteriores, que indican que el objetivo es la eliminación completa de la enfermedad mediante la citorreducción primaria (106, 144, 146, 250, 252).

La quimioterapia neoadyuvante, se puede considerar como un enfoque alternativo para aquellas pacientes que no cumplen criterios de citorreducción primaria. Los diferentes estudios avalan la utilización como mínimo de tres ciclos de quimioterapia adyuvante, y en caso de evidencia de respuesta clínica se ofrece cirugía de citorreducción de intervalo, seguida de quimioterapia adicional. En el estudio de EORTC la SG y SLP fueron similares entre los grupos de cirugía primaria y neoadyuvancia (SG de 29 y 30 meses respectivamente, SLP en ambos grupos de 12 meses) (179). Para el estudio CHORUS de no inferioridad para la quimioterapia, la mediana de SG de 22,6 meses y 24,1 meses a favor de la quimioterapia adyuvante (177). En los análisis agrupados de ambos estudios, las pacientes en fase IV presentaron mejores resultados en la rama de QTNA-cirugía de intervalo, mientras que aquellas con metástasis extrapélvicas  $\leq 5$  cm, presentaron mejores resultados de SLP en la rama de citorreducción inicial (178).

Actualmente diferentes sociedades como la Sociedades Americanas de Oncología Clínica y la Sociedad de Oncología Ginecológica, así como un grupo representativo de expertos europeos en este campo, en recientes documentos de posición sobre el uso de QTNA en el cáncer de ovario avanzado, concluyeron que la QTNA es la opción más acertada en aquellos casos de CEO avanzado y en los que sea poco probable que la cirugía primaria consiga reducir la enfermedad a menos de 1cm. siempre y cuando la valoración sea realizada por un especialista en ginecología oncológica. Recomendando la cirugía primaria sobre la QTNA en pacientes donde la citorreducción óptima, e idealmente la enfermedad residual no visible es factible, a condición de que el estado funcional de la paciente lo permita (226, 227).

En las pacientes sometidas a QTNA / cirugía de intervalo, los resultados quirúrgicos de radicalidad son decisivos para la supervivencia. Las pacientes con citorreducción completa tienen los mejores resultados de supervivencia, de manera similar a la cirugía citorreductora

primaria. Así lo ha demostrado recientemente Timmermans y col. en una revisión sistemática, donde la pacientes tras la cirugía de intervalo con citorreducción completa presentaron una SG de 41 meses (rango 33-54 meses), en la citorreducción óptima de 27 meses (rango 19-38 meses) y en la subóptima de 21 meses (rango 14 -27 meses) (253). Sin embargo, los resultados en términos de supervivencia continúan siendo más favorables para el grupo de cirugía primaria, así lo confirma el grupo de Chiva y col. en una revisión de 24 publicaciones, donde describen unas diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia presentando una ventaja de 10 meses en el grupo de cirugía primaria frente a la de intervalo. En el análisis del subgrupo de pacientes con enfermedad residual microscópica ( $ER \leq 1$  cm), encontraron una diferencia también estadísticamente significativa en términos de SG de 23 meses y 11 meses para la SLP a favor de la cirugía primaria (185).

En el presente estudio, la QTNA seguida de cirugía de intervalo durante el periodo de estudio se realizó en 30 pacientes (23,6%). De ellas, lograron una citorreducción óptima ( $\leq 1$  cm) en 13/30 pacientes (43,3%) y citorreducción completa en 13/30 pacientes (43,3%). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a las técnicas quirúrgicas realizadas entre la cirugía primaria y de intervalo, salvo por la histerectomía y linfadenectomía, que en su mayoría fueron realizadas en cirugía primaria (93,3% y 76,7% respectivamente). Las técnicas quirúrgicas sobre el abdomen superior se consiguieron en 20 pacientes, siendo similar la distribución entre cirugía primaria e intervalo (15,5% y 13,3% respectivamente). La mediana de la supervivencia global para toda la serie fue de 63,5 meses, sin embargo, se pudo observar una supervivencia más corta en la cirugía de intervalo casi de 30 meses con respecto a la cirugía primaria (44,8 meses vs 73,7 meses). También se pudieron observar resultados más pobres en cuanto a la SLP en la cirugía de intervalo con una media de 16,7 meses frente a 23,3 meses en la cirugía primaria. Se esperan que los resultados del ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado fase III TRUST puedan esclarecer los beneficios de la QTNA (187).

El papel de la quimioterapia intraperitoneal (QT IP) como tratamiento en el CEO avanzado de reciente diagnóstico y su beneficio en términos de supervivencia cuando se asocia y combina IP / IV frente a la IV sola, se ha intentado demostrar en tres grandes ensayos clínicos fase III (GOG 104, 114 y 172) (232, 233). Estos estudios presentaron una mediana de supervivencia con terapia IP de 61,8 meses frente 51,4 meses en los casos con terapia intravenosa sola. La quimioterapia intraperitoneal se asocia con una disminución del riesgo de progresión del 21% ( $p=0,003$ ) y de un 23% en la disminución del riesgo de muerte ( $p = 0,002$ ). La terapia IP mejoró la supervivencia en aquellas pacientes con resultados de citorreducción subóptimos (235). Sin embargo, la implantación de este tratamiento ha sido un tema polémico en los últimos años, así

como su introducción al estándar de atención ha sido escaso en Estados Unidos y Europa (190). En nuestro estudio, la QT IP se aplicó a 42 pacientes, la mayoría en estado de recurrencia (88,2%), en una combinación de QT IP/IV principalmente de platino y taxol con una media de 5 ciclos. La incorporación de QT IP/IV al tratamiento de primera línea permitió observar una ventaja de 16 meses a favor de QT IP/IV (79,2 meses versus 63,5 meses en QT sola), no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,74$ ). Tampoco se encontraron beneficios estadísticamente significativos en la SLP siendo de 22,4 meses para QT IP /IV y 20,1 meses en el régimen estándar ( $p=0,632$ ). Tampoco se pudo observar una disminución de riesgo de muerte (HR 1,1;  $p=0,77$ ).

Si bien algunos estudios sugieren que el subgrupo de pacientes con citorreducción óptima ( $\leq 1\text{cm}$ ), para aquellas pacientes tratadas posteriormente con QT IP/IV, la SG se prolonga de manera significativa incluso cuando han sido tratadas al menos con 1 ciclo de QT IP/IV (mediana para la SG de 65,1 meses vs 40,6 meses;  $p=0,002$ ). No se obtuvieron resultados significativos para la SLP (254). Esto podría sugerir que la QT IP/IV debería considerarse especialmente en el subgrupo de pacientes con resultado óptimo tras la cirugía de citorreducción primaria.

Más recientemente, el primer ensayo que compara la administración de QTIP/ IV a dosis similares y donde los tres brazos de estudio incluyeron bevacizumab 15 mg/kg IV (GOG 252), el beneficio de la administración de los regímenes de QT IP en términos de SLP no fue estadísticamente significativo en todo el grupo de estudio, tampoco en el subgrupo de pacientes con resección óptima. Sí respaldan la selección de carboplatino IV con paclitaxel IV con bevacizumab por su mejor tolerancia y menor toxicidad sin que la SLP y SG se vean comprometidos (236).

El bevacizumab ha obtenido la aprobación como tratamiento de primera línea en el CEO en combinación con carboplatino y paclitaxel debido a su capacidad de neutralizar la actividad biológica del VEGF y reducción de la vascularización y crecimiento de los tumores. El ensayo internacional fase III (ICON 7) demostró un beneficio en términos de supervivencia global y periodo libre de progresión en fases avanzadas de la enfermedad, independientemente de la enfermedad residual y este beneficio se puede observar incluso en situaciones de  $R>1\text{ cm}$  (210). El ensayo GOG 0218 en mujeres con cáncer de ovario en fase avanzada, las cuales tras tratamiento quirúrgico primario presentaron resección incompleta y posteriormente asignadas al azar para tratamiento con bevacizumab (1:1:1) a 6 ciclos de 21 días con carboplatino y paclitaxel versus quimioterapia más bevacizumab de 2 a 6 ciclos versus bevacizumab de mantenimiento. No se observaron diferencias significativas en el análisis de supervivencia en

pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con quimioterapia sola. Tras un intento de definir el subconjunto de pacientes que se podría beneficiar de este tratamiento en primera línea, sugieren que las mutaciones BRCA1 y BRCA2 se asociaron con una supervivencia más prolongada, con un efecto importante para las mutaciones BRCA2 con una ventaja de supervivencia media de 33 meses en comparación con aquellas sin mutaciones (212, 213).

En nuestro estudio, el bevacizumab se administró a 20 pacientes, la mayoría en situación de recurrencia y a partir del año 2005. Nuestros datos muestran que la incorporación del bevacizumab a la quimioterapia interviene de manera positiva en la supervivencia, observando una disminución del riesgo de progresión en aquellas pacientes que mantuvieron tratamiento con bevacizumab, aunque el resultado no fue estadísticamente significativo (HR: 0,7; 95% CI, 0,4-1,1;  $p=0,13$ ).

La tasa de complicaciones mayores secundarias a la cirugía (Clavien-Dindo >3) fue de 35%, no encontrándose diferencias entre la cirugía primaria y de intervalo (13,3% vs 16,7% respectivamente). La probabilidad de riesgo de complicaciones mayores fue menor para la cirugía de intervalo presentándose tan solo en dos pacientes. No se produjo ninguna mortalidad en los siguientes 2 meses posteriores a la intervención. Por consiguiente, nuestro análisis coincide con los de otros autores, apoyando la opción de QTNA en aquellas pacientes consideradas malas candidatas a la cirugía primaria y en casos en que la enfermedad se considere irresecable (228, 254).

La tasa de morbilidad perioperatoria tras la implementación de técnicas quirúrgicas de mayor radicalidad, según los datos aportados por la literatura, no se ve aumentada (160). Sin embargo, aquellos factores que pueden influir en un aumento en la estancia hospitalaria deben ser tenidos en cuenta. Se consideran factores no modificables y asociados al aumento de la estancia hospitalaria: la edad avanzada, estado funcional afectado, presencia de ascitis, fase FIGO avanzada y síndrome constitucional secundario al proceso neoplásico (174). Por lo tanto, en pacientes capaces de tolerar cirugías complejas y cuando es probable la resección con resultado de enfermedad residual mínima, la cirugía primaria seguida de quimioterapia basada en platino sigue siendo el tratamiento estándar en el cáncer de ovario (159). La tasa de complicaciones que se presentan en este estudio fueron similares a otros estudios (180), y sin diferencias estadísticamente significativas entre citorreducción primaria y de intervalo (13 y 16% respectivamente). La probabilidad de complicaciones mayores fue menor en cirugía de intervalo, sin embargo, este riesgo no fue estadísticamente significativo OR: 0,64 (IC del 95%, 0,2-2,0) ( $p = 0,44$ ). Las complicaciones más frecuentes en cirugía primaria fueron derrame

pleural moderado-severo (7,1%), 2/3 de los cuales coincidieron con la resección del diafragma y la relaparotomía por sangrado (3,9%). Las complicaciones intraoperatorias ocurrieron en 9,5% de las pacientes, la mayoría se presentaron en cirugía primaria. No se produjo ninguna mortalidad en los siguientes 90 días posteriores a la intervención.

El riesgo de muerte fue especialmente significativo cuando el resultado de la cirugía de intervalo fue subóptimo (HR: 3,6), siendo la enfermedad residual un factor independientemente de la SG al igual que ocurre en la cirugía de citorreducción primaria, lo que confirma que la resección de toda la enfermedad en CI es un factor predictor independiente de supervivencia. En resumen, a pesar de la implementación de nuevas técnicas quirúrgicas, la tasa de morbilidad perioperatoria no aumentó en nuestro estudio y por lo tanto, cuando es probable la resección óptima de la enfermedad, la cirugía primaria seguida de quimioterapia sigue siendo el tratamiento preferido. Si bien, la evaluación objetiva del riesgo quirúrgico debe ser parte del estándar de atención, la aplicación de cualquiera de las estrategias de tratamiento tiene que valorar los factores de riesgo individuales y la complejidad quirúrgica.

La información sobre los patrones de recurrencia o historia natural de recurrencia, tras un tratamiento inicial del cáncer de ovario es limitada y escasa. En muchas ocasiones en el momento del diagnóstico de CEO, la enfermedad ya se encuentra en estado avanzado. En aquellas pacientes que presentan recurrencia, se estima que uno de los factores más importantes es el intervalo de tiempo tras la finalización de la quimioterapia (tiempo libre de platino) e inicio de la recurrencia (194), extensión de la enfermedad (número de metástasis), sitio de recurrencia y patrón de propagación (255) o estado de mutación BRCA entre otros (14). Con todo, aquellos factores capaces de predecir o pronosticar una posible recurrencia. En este estudio, los hallazgos relacionados con la recurrencia apoyan que el patrón es mayoritariamente mixto, o diseminación a lo largo del peritoneo independientemente del grado de citorreducción. La afectación ganglionar es el segundo sitio de diseminación seguido de la visceral. En los casos de enfermedad residual macroscópica de cualquier tamaño, la afectación peritoneal es significativamente más frecuente ( $p=0,042$ ). El riesgo de progresión en el subgrupo de pacientes con citorreducción óptima, dentro de las variables con mayor riesgo fueron la cirugía de intervalo versus cirugía primaria (HR: 2,2; 95% IC del 1,4-3,6). Sin embargo, la probabilidad de citorreducción óptima se ve disminuida significativamente en presencia de implantes múltiples y fase IV.

La mayoría de las pacientes incluidas en el estudio presentaron recurrencia en los tres siguientes años al diagnóstico, y el fallecimiento se encontró relacionado con la propia enfermedad. No se registraron fallecimientos por otros motivos.

Las limitaciones de este estudio incluyen la esencia retrospectiva del análisis, con los sesgos inherentes del mismo, así como el bajo número de pacientes reclutadas. Incluso el bajo número de pacientes en QTNA podría afectar al resultado, aunque la distribución de estos pacientes entre los diferentes periodos de estudio fue similar (21% versus 25%). No se encontraron diferencias significativas entre características tales como edad, estado funcional, puntuación ASA, IMC, presencia de ascitis y fase IIIB, IIIC o IV de FIGO. Si bien, la ausencia de diferencia de estas variables contradice la posibilidad de que una pequeña fracción de pacientes en QTNA pudiera afectar a los resultados finales.

El diseño de este estudio se realizó por análisis de protocolo, pudiendo haber desviado los resultados de supervivencia de toda la serie de forma positiva, al no haber incluido a aquellas pacientes fallecidas por otras causas diferentes al cáncer de ovario, ni a aquellas que no pudieron completar los 6 ciclos de quimioterapia por diferentes causas como resistencia primaria, refractaria a la quimioterapia, o toxicidad relacionada al tratamiento. Nos hemos centrado en el análisis de pacientes que pudieron cumplir con el estándar de tratamiento primario para el CEO primario avanzado, consistente en cirugía primaria de máxima citorreducción y quimioterapia basada en platino y taxanos.

La introducción de Bevacizumab después del periodo del 2005 presentó una disminución del riesgo de progresión y riesgo de muerte, sobre todo en aquellas pacientes en las que se consiguió una radicalidad quirúrgica con técnicas quirúrgicas sobre el abdomen superior. No obstante, los resultados de la influencia del Bevacizumab no fueron concluyentes, posiblemente debidos al escaso número de pacientes.

La fortaleza del estudio incluye el enfoque multidisciplinario con la participación del mismo equipo de oncología quirúrgica y médica, así como la disponibilidad y el uso de técnicas de imagen, medios sistemáticos de laparoscopia exploradora, como herramienta para la toma de decisiones para el tratamiento, permitiendo la implementación progresiva de nuevas técnicas quirúrgicas de alta complejidad y tratamiento quimioterapia basada en la evidencia científica. Todo esto dio como resultado unos programas de tratamientos altamente cualificados y competitivos en un hospital de volumen intermedio.

---

Finalmente, se puede afirmar que, con la disminución de la enfermedad residual, se incrementa la supervivencia global, tanto tras cirugía de citorreducción primaria como de intervalo. No obstante, el mayor aumento en la supervivencia se pudo observar en la resección completa, no pudiendo obviar la clara ventaja en la supervivencia cuando la enfermedad residual es  $\leq 1$  cm.

Basándonos en nuestros hallazgos y en los publicados en la literatura científica, es posible asegurar que mediante la implantación de nuevas técnicas quirúrgicas que permitan mayor agresividad y su estandarización, permiten un aumento en las tasas de citorreducción primaria sin que la morbilidad se vea afectada. Las tasas de citorreducción es posible mejorarlas sin aumentar las tasas de morbilidad, sobre todo cuando se realizan por equipos quirúrgicos debidamente entrenados en oncología ginecológica, con un riguroso cumplimiento de las pautas de tratamiento y alto compromiso institucional por la calidad, incluso cuando los tratamientos son realizados en hospitales de bajo volumen. A pesar de que la cirugía más agresiva no puede anular del todo la biología del tumor, una citorreducción radical junto con nuevas líneas de quimioterapia, ofrecen una mejora en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario avanzado.

## 8 Conclusiones

1. La cirugía de citorreducción primaria tiene impacto en la supervivencia en el cáncer epitelial de ovario en centros de volumen intermedio.
2. La implementación de la cirugía en el abdomen superior tiene un impacto en la supervivencia de las pacientes.
3. El principal factor pronóstico que influye en la supervivencia global fue la enfermedad residual, seguidos de la cirugía primaria, citorreducción completa y de una menor carga tumoral.
4. Los factores predictivos para la no citorreducción óptima fueron una puntuación ASA  $\geq$  3, presencia de implantes múltiples y enfermedad en fase IV. Tras el análisis multivariable, mantuvieron su significado estadístico la presencia de implantes múltiples y fase IV de la enfermedad.
5. La cirugía primaria tiene influencia en la supervivencia libre de progresión. También en este caso, el impacto es mayor en cirugía primaria que en intervalo, y depende de la citorreducción completa.
6. La tasa de morbilidad evaluada fue del 35% similar a otras series, no habiéndose registrado muertes perioperatorias.



## 9 Bibliografía

1. Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rajesh Dikshit, Sultan Eser, Colin Mathers, Marise Rebelo, Donald Maxwell Parkin, David Forman, Freddie Bray. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-E86.
2. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *J Cancer biology*. 2017;14(1):9.
3. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2021. [www.seom.org](http://www.seom.org).
4. América R. Arias Antón CPG, Inmaculada Güerri. El cacer de ovario en España 2013. Antares Consulting. 2013.
5. Lindsey A. Torre, Britton Trabert, Carol E. DeSantis, Kimberly D. Miller, Goli Samimi, Carolyn D. Runowicz, Mia M. Gaudet, Ahmedin Jemal, Rebecca L. Siegel. Ovarian cancer statistics, 2018. *J CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(4):284-96.
6. De Waal YR, Thomas CM, Oei AL, Sweep FC, Massuger LF. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. *J International Journal of Gynecologic Cancer*. 2009;19(7):1160-5--5.
7. Kajiyama H, Suzuki S, Utsumi F, Nishino K, Niimi K, Mizuno M, et al. Epidemiological overview of metastatic ovarian carcinoma: long-term experience of TOTSG database. *J Nagoya Journal of Medical Science*. 2019;81(2):193-198.
8. Moore RG, Chung M, Granai CO, Gajewski W, Steinhoff MM. Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract primary tumors. *J Gynecologic oncology*. 2004;93(1):87-91.
9. Irving JA, Young RH. Lung carcinoma metastatic to the ovary: a clinicopathologic study of 32 cases emphasizing their morphologic spectrum and problems in differential diagnosis. *J The American journal of surgical pathology*. 2005;29(8):997-1006.
10. Gupta D, Deavers MT, Silva EG, Malpica A. Malignant melanoma involving the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 23 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(6):771-80.
11. Negri E, Pelucchi C, Franceschi S, Montella M, Conti E, Dal Maso L, et al. Family history of cancer and risk of ovarian cancer. *J European Journal of Cancer* 2003;39(4):505-10.
12. King M-C, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Science*. 2003;302(5645):643-6.
13. Paul A, Paul S. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers. *J Frontiers in bioscience* 2014;19:605.
14. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *J Jama*. 2012;307(4):382-9.
15. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *J The American Journal of Human Genetics*. 2003;72(5):1117-30.
16. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch syndrome. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle. 12 Apr 2018. PMID: 20301390.
17. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *J Jama*. 2011;305(22):2304-10.
18. Helder-Woolderink J, Blok E, Vasen H, Hollema H, Mourits M, De Bock G. Ovarian cancer in Lynch syndrome; a systematic review. *J European Journal of Cancer*. 2016;55:65-73.

19. Van Lier M, Wagner A, Mathus-Vliegen E, Kuipers E, Steyerberg E, Van Leerdam M. High cancer risk in Peutz–Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *J American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(6):1258-64.
20. Merritt M, De Pari M, Vitonis A, Titus L, Cramer D, Terry K. Reproductive characteristics in relation to ovarian cancer risk by histologic pathways. *J Human reproduction*. 2013;28(5):1406-17.
21. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *J American journal of epidemiology*. 2010;171(1):45-53.
22. Fortner RT, Ose J, Merritt MA, Schock H, Tjønneland A, Hansen L, et al. Reproductive and hormone-related risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic pathways, invasiveness and histologic subtypes: results from the EPIC cohort. *J International journal of cancer*. 2015;137(5):1196-208.
23. Da-Peng Li, Chen Du, Zuo-Ming Zhang, Guang-Xiao Li, Zhi-Fu Yu, Xin Wang, Peng-Fei Li, Cheng Cheng, Yu-Peng Liu, Ya-Shuang Zhao. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *J Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(12):4829-37.
24. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *J The Lancet*. 2008;371(9609):303-14.
25. S. Iodice, M. Barile, N. Rotmensz, I. Feroce, B. Bonanni, P. Radice, L. Bernard, P. Maisonneuve, S. Gandini. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *J European journal of cancer*. 2010;46(12):2275-84.
26. Danforth K, Tworoger S, Hecht J, Rosner B, Colditz G, Hankinson S. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *J British journal of cancer*. 2007;96(1):151-6.
27. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *J The Lancet*. 2015;385(9980):1835-42.
28. Risch HA, Howe GR. Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Cancer Epidemiology*. 1995;4(5):447-51.
29. Rasmussen CB, Jensen A, Albieri V, Andersen KK, Kjaer SK. Increased risk of borderline ovarian tumors in women with a history of pelvic inflammatory disease: A nationwide population-based cohort study. *J Gynecologic oncology*. 2016;143(2):346-51.
30. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case–control studies. *J The lancet oncology*. 2012;13(4):385-94.
31. M Hermens, A van Altena, B Nieboer, D Schoot, H van Vliet, B Siebers, R Bekkers. EP1270 Risk of ovarian cancer in women with histological proven endometriosis. The ENOCA a population-based cohort study. *BMJ Specialist Journals*; 2019.
32. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women’s health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *J Fertility*. 2012;97(1):28-38. e25.
33. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, Ness R, Pearce CL, Pike MC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *J Endocrine-related cancer*. 2013;20(2):251-62.
34. Penninkilampi R, Eslick GDJE. Perineal Talc Use and Ovarian Cancer. *J Epidemiology* 2018;29(1):41-9.
35. Fleming JS, Beaugié CR, Haviv I, Chenevix-Trench G, Tan OL. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. *J Molecular cellular endocrinology*. 2006;247(1-2):4-21.
36. Eble JN, Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. (2003) WHO, editor: Iarc; 2003.

37. Kurman RJ, Visvanathan K, Roden R, Wu TC, Shih I-M. Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease based on a new model of carcinogenesis. *J American journal of obstetrics gynecology*. 2008;198(4):351-6.
38. Kurman RJ, Shih I-M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. *J The American journal of pathology*. 2016;186(4):733-47.
39. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *J Nature*. 2011;474(7353):609.
40. Kommos S, Gilks CB, du Bois A, Kommos F. Ovarian carcinoma diagnosis: the clinical impact of 15 years of change. *J British journal of cancer*. 2016;115(8):993-9.
41. Köbel M, Rahimi K, Rambau PF, Naugler C, Le Page C, Meunier L, et al. An immunohistochemical algorithm for ovarian carcinoma typing. *J International Journal of Gynecological Pathology*. 2016;35(5):430.
42. Vang R, Shih IM, Kurman RJ. Fallopian tube precursors of ovarian low-and high-grade serous neoplasms. *J Histopathology*. 2013;62(1):44-58.
43. Bristow RE, Karlan BY, Chi DS. Surgery for ovarian cancer: principles and practice. Informa Healthcare, editor2010. <https://doi.org/10.3109/9781841847825>.
44. Bowtell DD, Böhm S, Ahmed AA, Aspuria P-J, Bast Jr RC, Beral V, et al. Rethinking ovarian cancer II: reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. *J Nature reviews Cancer*. 2015;15(11):668-79.
45. Diaz-Padilla I, Malpica AL, Minig L, Chiva LM, Gershenson DM, Gonzalez-Martin A. Ovarian low-grade serous carcinoma: a comprehensive update. *J Gynecologic oncology*. 2012;126(2):279-85.
46. Dawn J. Storey, Robert Rush, Moira Stewart, Tzyvia Rye, Awatif Al-Nafussi, Alistair R. Williams, John F. Smyth, Hani Gabra. Endometrioid epithelial ovarian cancer: 20 years of prospectively collected data from a single center. *J Cancer*. 2008;112(10):2211-20.
47. Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *J Familial cancer*. 2013;12(2):273-7.
48. Kurman RJ CM, Herrington CS, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th Edition ed. World Health Organization, editor2014. ISBN 13: 978-92-832-2435-8.
49. Maria B. Schiavone, Thomas J. Herzog, Sharyn N. Lewin, Israel Deutsch, Xuming Sun, William M. Burke, Jason D. Wright. Natural history and outcome of mucinous carcinoma of the ovary. *J American journal of obstetrics*. 2011;205(5):480. e1-. e8.
50. Hiroko Machida, Koji Matsuo, Wataru Yamagami, Yasuhiko Ebina, Yoichi Kobayashi, Tsutomu Tabata, Masanori Kanauchi, Satoru Nagase, Takayuki Enomoto, Mikio Mikami. Trends and characteristics of epithelial ovarian cancer in Japan between 2002 and 2015: A JSGO–JSOG joint study. *J Gynecologic oncology*. 2019;153(3):589-96.
51. Fujiwara K, Shintani D, Nishikawa T. Clear-cell carcinoma of the ovary. *J Annals of oncology*. 2016;27(suppl\_1):i50-i2.
52. Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, Matsumura N, Nomura H, Itamochi H, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *J International Journal of Gynecologic Cancer*. 2014;24(Suppl 3):S20-S5.
53. Kommos S, Winterhoff B, Oberg AL, Konecny GE, Wang C, Riska SM, et al. Bevacizumab may differentially improve ovarian cancer outcome in patients with proliferative and mesenchymal molecular subtypes. *J Clinical Cancer Research*. 2017;23(14):3794-801.
54. FDA approves bevacizumab in combination with chemotherapy for ovarian cancer [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-bevacizumab-combination-chemotherapy-ovarian-cancer>].
55. Doherty JA, Peres LC, Wang C, Way GP, Greene CS, Schildkraut JM. Challenges and opportunities in studying the epidemiology of ovarian cancer subtypes. *J Current epidemiology reports*. 2017;4(3):211-20.

56. Wiggins AJ, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *J Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(5).
57. Brown PO, Palmer C. The preclinical natural history of serous ovarian cancer: defining the target for early detection. *J PLoS medicine*. 2009;6(7): e1000114.
58. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *J BJOG: An International Journal of Obstetrics*. 2005;112(7):857-65.
59. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *J Jama*. 2004;291(22):2705-12.
60. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, Patras J, Mahony BS, Andersen MR. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *J Cancer*. 2007;109(2):221-7.
61. Andersen MR, Lowe KA, Goff BA. Value of symptom-triggered diagnostic evaluation for ovarian cancer. *J Obstetrics*. 2014;123(1):73.
62. Padilla LA, Radosevich DM, Milad MP. Accuracy of the pelvic examination in detecting adnexal masses. *J Obstetrics*. 2000;96(4):593-8.
63. Chan K, Tam K, Tse K, Ngan H. The role of regular physical examination in the detection of ovarian cancer recurrence. *J Gynecologic oncology*. 2008;110(2):158-61.
64. Menczer J, Chetrit A, Sadetzki S, Golan A, Levy T. Follow-up of ovarian and primary peritoneal carcinoma: the value of physical examination in patients with pretreatment elevated CA125 levels. *J Gynecologic oncology*. 2006;103(1):137-40.
65. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology in collaboration with Ramez Eskander MMB, MD; and Lisa Keder, MD. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):e210-e26.
66. Van Holsbeke C, Daemen A, Yazbek J, Holland T, Bourne T, Mesens T, et al. Ultrasound methods to distinguish between malignant and benign adnexal masses in the hands of examiners with different levels of experience. *J Ultrasound in Obstetrics Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics Gynecology*. 2009;34(4):454-61.
67. Van Holsbeke C, Daemen A, Yazbek J, Holland TK, Bourne T, Mesens T, et al. Ultrasound experience substantially impacts on diagnostic performance and confidence when adnexal masses are classified using pattern recognition. *J Gynecologic obstetric investigation*. 2010;69(3):160-8.
68. L. Valentin, L. Ameye, L. Savelli, R. Fruscio, F. P. G. Leone, A. Czekierdowski, A. A. Lissoni, D. Fischerova, S. Guerriero, C. Van Holsbeke, S. Van Huffel, D. Timmerman. Adnexal masses difficult to classify as benign or malignant using subjective assessment of gray-scale and Doppler ultrasound findings: logistic regression models do not help. *J Ultrasound in obstetrics gynecology*. 2011;38(4):456-65.
69. Alcázar JL, Mercé LT, Laparte C, Jurado M, López-García G. A new scoring system to differentiate benign from malignant adnexal masses. *J American journal of obstetrics gynecology*. 2003;188(3):685-92.
70. De Kroon C, Van der Sandt H, Van Houwelingen J, Jansen F. Sonographic assessment of non-malignant ovarian cysts: does sonohistology exist? *J Human reproduction*. 2004;19(9):2138-43.
71. Hata K, Miyazaki K. Color Doppler imaging and angiogenesis in ovarian tumors. *J Medical Electron Microscopy*. 2003;36(3):127-30.
72. Bourne T, Campbell S, Steer C, Whitehead MI, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *J BMj*. 1989;299(6712):1367-70.
73. van Nagell Jr JR, Ueland FR. Ultrasound evaluation of pelvic masses: predictors of malignancy for the general gynecologist. *J Current Opinion in Obstetrics Gynecology*. 1999;11(1):45-9.

74. S. Guerriero, S. Ajossa, A. Risalvato, M. P. Lai, V. Mais, M. Angiolucci, G. B. Melis. Diagnosis of adnexal malignancies by using color Doppler energy imaging as a secondary test in persistent masses. *J Ultrasound in Obstetrics Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics Gynecology*. 1998;11(4):277-82.
75. S. Guerriero, J.L. Alcázar, S. Ajossa, M.P. Lai, T. Errasti, G. Mallarini, G.B. Melis. Comparison of conventional color Doppler imaging and power Doppler imaging for the diagnosis of ovarian cancer: results of a European study. *J Gynecologic oncology*. 2001;83(2):299-304.
76. Guerriero S, Alcazar JL, Ajossa S, Galvan R, Laparte C, García-Manero M, Lopez-Garcia G, Melis GB. Transvaginal color Doppler imaging in the detection of ovarian cancer in a large study population. *J International Journal of Gynecologic Cancer*. 2010;20(5):781-6.
77. L. Savelli, P. De Iaco, M. Ceccaroni, T. Ghi, M. Ceccarini, R. Seracchioli, B. Cacciatore. Transvaginal sonographic features of peritoneal carcinomatosis. *J Ultrasound in Obstetrics Gynecology*. 2005;26(5):552-7.
78. A. C. Testa, M. Ludovisi, L. Savelli, E. Fruscella, T. Ghi, A. Fagotti, G. Scambia, G. Ferrandina. Ultrasound and color power Doppler in the detection of metastatic omentum: a prospective study. *J Ultrasound in Obstetrics Gynecology*. 2006;27(1):65-70.
79. Fischerova D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. *J Ultrasound in obstetrics gynecology*. 2011;38(3):246-66.
80. Vit Weinberger, Daniela Fischerova, Ivana Semeradova, Jiri Slama, Pavel Dundr, Ladislav Dusek, David Cibula, Michal Zikan. Prospective evaluation of ultrasound accuracy in the detection of pelvic carcinomatosis in patients with ovarian cancer. *J Ultrasound in medicine biology*. 2016;42(9):2196-202.
81. D. Fischerova, M. Zikan, I. Semeradova, J. Slama, R. Kocian, P. Dundr, K. Nemejcova, A. Burgetova, L. Dusek, D. Cibula. Ultrasound in preoperative assessment of pelvic and abdominal spread in patients with ovarian cancer: a prospective study. *J Ultrasound in Obstetrics Gynecology*. 2017;49(2):263-74.
82. A. C. Testa, M. Ludovisi, F. Mascilini, A. Di Legge, M. Malaggesi, A. Fagotti, F. Fanfani, M. G. Salerno, A. Ercoli, G. Scambia, G. Ferrandina. Ultrasound evaluation of intra-abdominal sites of disease to predict likelihood of suboptimal cytoreduction in advanced ovarian cancer: a prospective study. *J Ultrasound in obstetrics gynecology*. 2012;39(1):99-105.
83. Ilaria De Blasis, Maria C. Moruzzi, Francesca Moro, Floriana Mascilini, Stefano Cianci, Salvatore Gueli Alletti, Luigi C. Turco, Giorgia Garganese, Giovanni Scambia, Antonia C. Testa. Role of ultrasound in advanced peritoneal malignancies. *J Minerva medica*. 2019;110(4):292-300.
84. Alcázar JL, Caparros M, Arraiza M, Mínguez JÁ, Guerriero S, Chiva L, Jurado M. Pre-operative assessment of intra-abdominal disease spread in epithelial ovarian cancer: a comparative study between ultrasound and computed tomography. *J International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019;29(2):227-33.
85. Forstner R, Sala E, Kinkel K, Spencer JA. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *J European radiology*. 2010;20(12):2773-80.
86. Kang SK, Reinhold C, Atri M, Benson CB, Bhosale PR, Jhingran A, et al. ACR appropriateness criteria® staging and follow-up of ovarian cancer. *J Journal of the American College of Radiology*. 2018;15(5):S198-S207.
87. Forstner R, Hricak H, Occhipinti KA, Powell C, Frankel SD, Stern JL. Ovarian cancer: staging with CT and MR imaging. *J Radiology*. 1995;197(3):619-26.
88. Chandrashekhara S, Thulkar S, Srivastava D, Kumar L, Hariprasad R, Kumar S, Sharma MC. Pre-operative evaluation of peritoneal deposits using multidetector computed tomography in ovarian cancer. *J The British journal of radiology*. 2011;84(997):38-43.
89. Metser U, Jones C, Jacks LM, Bernardini MQ, Ferguson S. Identification and quantification of peritoneal metastases in patients with ovarian cancer with multidetector computed tomography: correlation with surgery and surgical outcome. *J International Journal of Gynecologic Cancer*. 2011;21(8):1391-8.

90. Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, Pothuri B, Venkatraman E, Chi D, Bergman A, Hricak H. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *J Radiology*. 2002;223(2):495-9.
91. Akin O, Sala E, Moskowitz CS, Ishill N, Soslow RA, Chi DS, Hricak H. Perihepatic metastases from ovarian cancer: sensitivity and specificity of CT for the detection of metastases with and those without liver parenchymal invasion. *J Radiology*. 2008;248(2):511-7.
92. Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Journal of clinical oncology*. 1993;11(1):166-72.
93. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, Fishman EK, O'Neill MJ, Trimble EL, Montz FJ. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *J Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2000;89(7):1532-40.
94. Rutten MJ, Van De Vrie R, Bruining A, Spijkerboer AM, Mol BW, Kenter GG, Buist MR. Predicting surgical outcome in patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics stage III or IV ovarian cancer using computed tomography: a systematic review of prediction models. *J International Journal of Gynecologic Cancer*. 2015;25(3):407-15.
95. Hu TWY, Nie D, Gou JH, Li ZY. Predictive significance of preoperative CT findings for suboptimal cytoreduction in advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer management and research*. 2018;10:2019-30.
96. Forstner R, Meissnitzer M, Cunha TM. Update on imaging of ovarian cancer. *J Current radiology reports*. 2016;4(6):31.
97. Tempany CM, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB, McNeil BJ. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities—report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *J Radiology*. 2000;215(3):761-7.
98. Low RN, Sebrechts CP, Barone RM, Muller W. Diffusion-weighted MRI of peritoneal tumors: comparison with conventional MRI and surgical and histopathologic findings—a feasibility study. *J American Journal of Roentgenology*. 2009;193(2):461-70.
99. Kyriazi S, Collins DJ, Morgan VA, Giles SL, deSouza NM. Diffusion-weighted imaging of peritoneal disease for noninvasive staging of advanced ovarian cancer. *J Radiographics*. 2010;30(5):1269-85.
100. García-Figueiras R, Baleato-González S, Padhani AR, Luna-Alcalá A, Vallejo-Casas JA, Sala E, Vilanova JC, Dow-Mu Koh, Herranz-Carnero M, Vargas HA. How clinical imaging can assess cancer biology. *J Insights into imaging*. 2019;10(1):28.
101. Musto A, Grassetto G, Marzola MC, Rampin L, Chondrogiannis S, Maffione AM, Colletti PM, Perkins AC, Fagioli G, Rubello D. Management of epithelial ovarian cancer from diagnosis to restaging: An overview of the role of imaging techniques with particular regard to the contribution of 18F-FDG PET/CT. *J Nuclear medicine communications*. 2014;35(6):588-97.
102. De Iaco P, Musto A, Orazi L, Zamagni C, Rosati M, Allegri V, Cacciari N, Al-Nahhas A, Rubello D, Venturoli S, Fanti S. FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: value and pitfalls in detecting lesions in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy. *J European journal of radiology*. 2011;80(2):e98-e103.
103. Hynninen J, Kempainen J, Lavonius M, Virtanen J, Matomäki J, Oksa S, Carpén O, Grénman S, Seppänen M, Auranen A. A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. *J Gynecologic oncology*. 2013;131(2):389-94.
104. Roze JF, Hoogendam JP, van de Wetering FT, Spijker R, Verleye L, Vlayen J, Veldhuis WB, Scholten R, Zweemer RP. Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for assessing tumour resectability in advanced epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer. *J Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(10).

105. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) SEdOMS, Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP). Cancer Epitelial de ovario, trompa y peritoneo 2014. J Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario Publicaciones SEGO. 2014.
106. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz F. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Journal of clinical oncology*. 2002;20(5):1248-59.
107. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. NCCN Guidelines Insights: Ovarian Cancer, Version 1.2019: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019;17(8):896-909.
108. Timmers PJ, Zwinderman K, Coens C, Vergote I, Trimbos JB. Lymph node sampling and taking of blind biopsies are important elements of the surgical staging of early ovarian cancer. *J International Journal of Gynecologic Cancer*. 2010;20(7).
109. Sehouli J, Könsgen D, Mustea A, Oskay-Özcelik G, Katsares I, Weidemann H, et al. „IMO“-Intraoperatives Mapping des Ovarialkarzinoms. *J Zentralblatt für Gynäkologie*. 2003;125(03/04):129-35.
110. Fotopoulou C, Jones BP, Savvatis K, Campbell J, Kyrgiou M, Farthing A, Brett S, Roux R, Hall M, Rustin G, Gabra H, Jiao L, Stümpfle R. Maximal effort cytoreductive surgery for disseminated ovarian cancer in a UK setting: challenges and possibilities. *J Archives of gynecology obstetrics*. 2016;294(3):607-14.
111. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *J International Journal of Gynecology Obstetrics*. 2018;143:59-78.
112. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *J International journal of gynaecology obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology Obstetrics*. 2014;124(1):1.
113. Berek JS. Lymph node-positive stage IIIC ovarian cancer: a separate entity? *J International Journal of Gynecologic Cancer*. 2009;19(Suppl 2). S18 to S20.
114. 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. *J Gynecologic oncology*. 2011;122(3):536-40.
115. Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, Slangen B, Kruse AJ, Kruitwagen R. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. *J Gynecologic oncology*. 2011;123(3):610-4.
116. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, Pomel C, Lhommé C, Duvillard P, Castaigne D. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Journal of the American College of Surgeons*. 2003;197(2):198-205.
117. Harter P, Gnauert K, Hils R, Lehmann T, Fisseler-Eckhoff A, Traut A, A. Du Bois. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *J International Journal of Gynecologic Cancer*. 2007;17(6).
118. Bogani G, Tagliabue E, Ditto A, Signorelli M, Martinelli F, Casarin J, et al. Assessing the risk of pelvic and para-aortic nodal involvement in apparent early-stage ovarian cancer: a predictors-and nomogram-based analyses. *J Gynecologic Oncology*. 2017;147(1):61-5.
119. 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 Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(8):560-6.
120. Hee Seung Kim, Woong Ju, Byung Chul Jee, Yong Beom Kim, Noh Hyun Park, Yong Sang Song, Seung Cheol Kim, Soon-Beom Kang, Jae Weon Kim. Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *J International Journal of Gynecologic Cancer*. 2010;20(4): 520 to 528.

121. 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. *J New England Journal of Medicine*. 2019;380(9):822-32.
122. Xu D, Xue J, Rozan R, Li L. The Role Systematic Lymphadenectomy Plays in Determining the Survival Outcome for Advanced Ovarian Cancer Patients: A Meta-Analysis. *J Annals of palliative medicine*. 2020;9(3):912-20.
123. Classe J, Cerato E, Boursier C, Dauplat J, Pomel C, Villet R, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy and survival of patients treated for an advanced ovarian cancer: The CARACO trial. *J Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2011;40(3):201-4.
124. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, Guile MW, Bristow RE, Aghajanian C, Barakat RR. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *J Gynecologic oncology*. 2009;114(1):26-31.
125. A. Hamilton, Austin Miller, Caela Miller, Thomas C. Krivak, John H. Farley, Mildred R. Chernofsky, Michael P. Stany, G. Scott Rose, Maurie Markman, Robert F. Ozols, Deborah K. Armstrong, G. Larry Maxwell. The impact of disease distribution on survival in patients with stage III epithelial ovarian cancer cytoreduced to microscopic residual: a Gynecologic Oncology Group study. *J Gynecologic oncology*. 2011;122(3):521-6.
126. Dennis S. Chi, Oliver Zivanovic, Kimberly L. Levinson, Valentin Kolev, Jae Huh, Joseph Dottino, Ginger J. Gardner, Mario M. Leitao, Douglas A. Levine, Yukio Sonoda, Nadeem R. Abu-Rustum, Carol L. Brown, Richard R. Barakat. The incidence of major complications after the performance of extensive upper abdominal surgical procedures during primary cytoreduction of advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinomas. *J Gynecologic oncology*. 2010;119(1):38-42.
127. Eric L. Eisenhauer, Nadeem R. Abu-Rustum, Yukio Sonoda, Douglas A. Levine, Elizabeth A. Poynor, Carol Aghajanian, William R. Jarnagin, Ronald P. DeMatteo, Michael I. D'Angelica, Richard R. Barakat, Dennis S. Chi. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC–IV epithelial ovarian cancer. *J Gynecologic oncology*. 2006;103(3):1083-90.
128. Nicole D. Fleming, Alpa M. Nick, Robert L. Coleman, Shannon N. Westin, Pedro T. Ramirez, Pamela T. Soliman, Bryan Fellman, Larissa A. Meyer, Kathleen M. Schmeler, Karen H. Lu, Anil K. Sood. Laparoscopic surgical algorithm to triage the timing of tumor reductive surgery in advanced ovarian cancer. *J Obstetrics gynecology*. 2018;132(3):545.
129. Koo Y-J, Kim J-E, Kim Y-H, Hahn H-S, Lee I-H, Kim T-J, Lee K-H, Shim J-U, Limet K-T. Comparison of laparoscopy and laparotomy for the management of early-stage ovarian cancer: surgical and oncological outcomes. *J Journal of gynecologic oncology*. 2014;25(2):111-7.
130. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Seminars in Surgical Oncology*. 1998;14(3):254-61.
131. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, Scambia G. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *J Annals of surgical oncology*. 2006;13(8):1156-61.
132. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, Salerno MG, Scambia G. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *American journal of obstetrics*. 2008;199(6):642.e1- e6.
133. Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Cosentino F, Chiantera V, Legge F, Carbone V, Scambia G, Fagottiet A. Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: proof of a concept. *J Gynecologic oncology*. 2015;139(1):5-9.

134. Van De Vrie R, Rutten MJ, Asseler JD, Leeflang MM, Kenter GG, Mol BWJ, Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in women with advanced ovarian cancer. *J Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(3).
135. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, Surico D, Buda A, Mandato VD, et al. A multicentric trial (Olympia–MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *J American journal of obstetrics gynecology*. 2013;209(5):462. e1-. e11.
136. Feng Z, Wen H, Jiang Z, Liu S, Ju X, Chen X, Xia L, Xu J, Bi R, Wuet X. A triage strategy in advanced ovarian cancer management based on multiple predictive models for R0 resection: a prospective cohort study. *J Journal of gynecologic oncology*. 2018;29(5).
137. Ahmed SA, Abou-Taleb H, Yehia A, Abd El Malek NA, Siefeldein GS, Badary DM, Jabir MA. The accuracy of multi-detector computed tomography and laparoscopy in the prediction of peritoneal carcinomatosis index score in primary ovarian cancer. *J Academic radiology*. 2019;26(12):1650-8.
138. Fleming ND, Westin SN, Meyer LA, Shafer A, Rauh-Hain JA, Onstad M, et al. Correlation of surgeon radiology assessment with laparoscopic disease site scoring in patients with advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):92-7.
139. Tang X, Zhang X, Liu X, Zheng T, Hua K, Qiu J. A novel laparoscopy-based model for the prediction of optimal cytoreduction and prognosis of epithelial ovarian cancer in a Chinese population. *J European Journal of Obstetrics Gynecology Reproductive Biology*. 256:256-62.
140. Eisenkop SM. Thoracoscopy for the management of advanced epithelial ovarian cancer—a preliminary report. *J Gynecologic oncology*. 2002;84(2):315-20.
141. Demmy T, Dexter E, Friedberg J, Collins K. Overview of minimally invasive thoracic surgery. *J UpToDate*. 2018;28. Available from <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-minimallyinvasive-thoracic-surgery>, accessed on October, 2018, vol. 28.
142. Demmy TL, Yendamuri S, D'Amico TA, Burfeind WR. Oncologic equivalence of minimally invasive lobectomy: the scientific and practical arguments. *J The Annals of thoracic surgery*. 2018;106(2):609-17.
143. Boerner T, Filippova OT, Chi AJ, Iasonos A, Zhou QC, Long Roche K, Zivanovic O, Park BJ, Huang J, Jones DR, Nadeem R, Rustum A, Gardner G, Sonoda Y, Chi DS. Video-assisted thoracic surgery in the primary management of advanced ovarian carcinoma with moderate to large pleural effusions: A Memorial Sloan Kettering Cancer Center Team Ovary Study. *Gynecol Oncol*. 2020;159(1):66-71.
144. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *J Cancer*. 2009;115(6):1234-44.
145. Vergote I, du Bois A, Amant F, Heitz F, Leunen K, Harter P. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: on what do we agree and disagree? *J Gynecologic oncology*. 2013;128(1):6-11.
146. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, Marth C, Thigpen T, Trimble E. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer. *J Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):750-5.
147. Griffiths CT. Surgical Resection of Tumor Bulk in the Primary Treatment of Ovarian Carcinoma1 C. Thomas Griffiths 2 SUMMARY—The effect of tumor bulk resection on survival was studied in 102 patients with stages II and III ovarian cancer. A multiple linear regression equation provided both simultane. *National Cancer Institute monograph*. 1975(42):101.
148. 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. *J Gynecologic oncology*. 1992;47(2):159-66.

149. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *J American journal of obstetrics*. 1994;170(4):974-80.
150. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang H. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *J Gynecologic oncology*. 1998;69(2):103-8.
151. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, Markman M, Armstrong DK, Muggia F, McGuire WP. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(24):3621-7.
152. Chang S-J, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease. *J Gynecologic oncology*. 2012;125(2):483-92.
153. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2013;130(3):493-8.
154. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(8):CD007565.
155. 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? *J International Journal of Gynecologic Cancer*. 2016;26(5):906-11.
156. Lyons YA, Reyes HD, McDonald ME, Newton A, Devor E, Bender DP, Goodheart MJ, Gonzalez Bosquet J. Interval debulking surgery is not worth the wait: a National Cancer Database study comparing primary cytoreductive surgery versus neoadjuvant chemotherapy. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2020;30(6).
157. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope RC, Wilson TO, Podratz KC, Cliby WA. Quality improvement in the surgical approach to advanced ovarian cancer: the Mayo Clinic experience. *J Journal of the American College of Surgeons*. 2009;208(4):614-20.
158. Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, Hu J, Aletti G, Podratz KC, Bristow R, Chi D, Cliby W. 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. *Gynecologic oncology*. 2007;107(1):99-106.
159. Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C, Lorenz D, Kaub C, Hils R, Kommos S, Heitz F, Traut A, du Bois A. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;121(3):615-9.
160. Wallace S, Kumar A, Mc Gree M, Weaver A, Mariani A, Langstraat C, Dowdy S, Bakkum-Gamez J, Clibbey W. Efforts at maximal cytoreduction improve survival in ovarian cancer patients, even when complete gross resection is not feasible. *Gynecol Oncol*. 2017;145(1):21-6.
161. Tseng JH, Cowan RA, Zhou Q, Iasonos A, Byrne M, Polcino T, Polen-De C, Gardner GJ, Sonoda Y, Zivanovic O, Abu-Rustum NR, Long Roche K, Chi DS. Continuous improvement in primary debulking surgery for advanced ovarian cancer: do increased complete gross resection rates independently lead to increased progression-free and overall survival? *J Gynecologic oncology*. 2018;151(1):24-31.
162. Neuss MN, Desch CE, McNiff KK, Eisenberg PD, Gesme DH, Jacobson JO, Jahanzeb M, Padberg JJ, Rainey JM, Guo JJ, Simone JV. A process for measuring the quality of cancer care: The Quality Oncology Practice Initiative. *J Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(25):6233-9.
163. Bristow RE, Palis BE, Chi DS, Cliby WA. The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. *J Gynecologic oncology*. 2010;118(3):262-7.

164. Wright JD, Chen L, Hou JY, Burke WM, Tergas AI, Ananth CV, Neugut AI, Dawn L, Hershman DL. Association Between Hospital Volume and Quality of Care With Survival for Ovarian Cancer. *J Obstetrics gynecology*. 2017;130(3):545.
165. Greggi S, Falcone F, Carputo R, Raspagliesi F, Scaffa C, Laurelli G, Giorda G, Di Vagno G, Petruzzelli F, Cormio G, Marinaccio M, Sandro Pignata S. Primary surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer: An outcome analysis within the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. *J Gynecologic Oncology*. 2016;140(3):425-9.
166. Woo YL, Kyrgiou M, Bryant A, Everett T, Dickinson HO. Centralisation of services for gynaecological cancers—a Cochrane systematic review. *J Gynecologic oncology*. 2012;126(2):286-90.
167. 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. *J Gynecologic oncology*. 2007;105(3):801-12.
168. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Randall LM, Anton-Culver H. High-volume ovarian cancer care: survival impact and disparities in access for advanced-stage disease. *J Gynecologic oncology*. 2014;132(2):403-10.
169. Horowitz NS, Miller A, Bunja Rungruang SDR, Rodriguez N, Bookman MA, Hamilton CA, Krivak TC, Maxwell GL. 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. *J Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(8):937.
170. 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*. 2007;197(6):676 e1-7.
171. Strong VE, Selby LV, Sovel M, Disa JJ, Hoskins W, Dematteo R, Scardino P, Jaques DP. Development and assessment of Memorial Sloan Kettering Cancer Center's surgical secondary events grading system. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(4):1061-7.
172. Kumar A, Janco JM, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Langstraat CL, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA. Risk-prediction model of severe postoperative complications after primary debulking surgery for advanced ovarian cancer. *J Gynecologic oncology*. 2016;140(1):15-21.
173. Kumar A, Langstraat CL, DeJong SR, McGree ME, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, LeBrasseur NK, Cliby WA. Functional not chronologic age: frailty index predicts outcomes in advanced ovarian cancer. *J Gynecologic oncology*. 2017;147(1):104-9.
174. Smith CG, Davenport DL, Gorski J, McDowell A, Burgess BT, Fredericks TI, et al. Clinical factors associated with longer hospital stay following ovarian cancer surgery. *Healthcare*. 2019;7(3):85.
175. Lago V, Fotopoulou C, Chiantera V, Minig L, Gil-Moreno A, Cascales-Campos PA, Jurado M, Tejerizo A, Padilla-Iserte P, Malune ME, Di Donna MC. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection in ovarian cancer surgery: A multi-centre study. *Gynecol Oncol*. 2019;153(3):549-54.
176. Narasimhulu DM, Kumar A, Weaver AL, McGree ME, Langstraat CL, Cliby WA. Using an evidence-based triage algorithm to reduce 90-day mortality after primary debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *J Gynecologic oncology*. 2019;155(1):58-62.
177. 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*. 2015;386(9990):249-57.
178. Vergote I, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MK, 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. *The Lancet Oncology*. 2018;19(12):1680-7.

179. 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. *J New England Journal of Medicine*. 2010;363(10):943-53.
180. Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM, Levine DA, Gardner GJ, Abu-Rustum NR, Barakat RR. 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). *J Gynecologic oncology*. 2012;124(1):10-4.
181. Onda T, Matsumoto K, Shibata T, Sato A, Fukuda H, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H. Phase III trial of upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *J Japanese journal of clinical oncology*. 2008;38(1):74-7.
182. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *J European journal of cancer*. 2016;59:22-33.
183. Cornelis S, Van Calster B, Amant F, Leunen K, van der Zee AGJ, Vergote I. Role of neoadjuvant chemotherapy in the management of stage IIIC–IV ovarian cancer: survey results from the members of the European Society of Gynecological Oncology. *J International Journal of Gynecologic Cancer*. 2012;22(3).
184. Timmermans M, Sonke G, van Driel W, Lalisang R, Ottevanger P, de Kroon C, Van de Vijver KK, van der Aa MA, Kruitwagen RF. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in FIGO IIIC and IV patients; results from a survey study in the Netherlands. *J European Journal of Obstetrics*. 2018;223:98-102.
185. Chiva L, Lapuente F, Castellanos T, Alonso S, Gonzalez-Martin A. What should we expect after a complete cytoreduction at the time of interval or primary debulking surgery in advanced ovarian cancer? *J Annals of surgical oncology*. 2016;23(5):1666-73.
186. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for ovarian cancer surgery. *J International Journal of Gynecologic Cancer*. 2017;27(7).
187. Mahner S, Heitz F, Burges A, Reuss A, Kraemer B, Schmalfeldt B, Sehoul J, Lampe B, Schnelzer A, Wimberger P, Fotopoulou C, Guyon F, Lecuru F, Querleu D, Gregg S, Colombo N, Aletti GD, Harter P, Du Bois A. TRUST: Trial of radical upfront surgical therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35(15): TPS5602 to TPS5602.
188. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-olaparib-plus-bevacizumab-maintenance-treatment-ovarian-fallopian-tube-or-primary>.
189. Nishio S, Ushijima K. Clinical significance of primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy-interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *J Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020;50(4):379-86.
190. Colombo N, Sessa C, Bois AD, 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. *Int J Gynecol Cancer*. 2019; 29(4):728-760.
191. Giornelli GH. Management of relapsed ovarian cancer: a review. *J Springerplus*. 2016;5(1):1197.
192. Le T, Kennedy E, Dodge J, Elit L. Follow-up of patients who are clinically disease-free after primary treatment for fallopian tube, primary peritoneal, or epithelial ovarian cancer: a Program in Evidence-Based Care guideline adaptation. *J Current Oncology*. 2016;23(5):343.
193. Morgan RJ, Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Behbakht K, Chen L-m, et al. Ovarian cancer, version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016;14(9):1134-63.

194. Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, Almadrones I, Lewis JL. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol*. 1991;9(3):389-93.
195. Goldie J, Coldman A. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *J Cancer treatment reports*. 1979;63(11-12):1727.
196. Petrillo M, Ferrandina G, Fagotti A, Vizzielli G, Margariti P, Pedone AL, Nero C, Fanfani F, Scambia G. Timing and pattern of recurrence in ovarian cancer patients with high tumor dissemination treated with primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy. *J Annals of surgical oncology*. 2013;20(12):3955-60.
197. Webber K, Friedlander M. Chemotherapy for epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. *J Best Practice Research Clinical Obstetrics Gynaecology*. 2017;41:126-38.
198. Gadducci A, Cosio S, Zizioli V, Notaro S, Tana R, Panattoni A, Sartori E. Patterns of recurrence and clinical outcome of patients with stage IIIC to stage IV epithelial ovarian cancer in complete response after primary debulking surgery plus chemotherapy or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery: an Italian multicenter retrospective study. *J International Journal of Gynecologic Cancer*. 2017;27(1).
199. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *J Gynecologic oncology*. 2009;112(1):265-74.
200. The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *J The Lancet*. 2002;360(9332):505-15.
201. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *J New England Journal of Medicine*. 1996;334(1):1-6.
202. Alberts DS, Green S, Hannigan EV, O'Toole R, Stock-Novack D, Anderson P, Anderson P, Surwit EA, Malvlya VK, Nahhas WA, Jolles CJ. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. *J Journal of clinical oncology*. 1992;10(5):706-17.
203. Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JP. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(22):1655-63.
204. Timmermans M, van der Aa M, Lalisang R, Witteveen P, Van de Vijver K, Kruitwagen R, Sonke GS. Interval between debulking surgery and adjuvant chemotherapy is associated with overall survival in patients with advanced ovarian cancer. *J Gynecologic oncology*. 2018;150(3):446-50.
205. Santin A, Hermonat P, Ravaggi A, Cannon M, Pecorelli S, Parham GJEjogo. Secretion of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer. *J European Journal of Gynaecological Oncology*. 1999;20(3):177-81.
206. Aghajanian C, Blank SV, 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. *J Journal of clinical oncology*. 2012;30(17):2039.
207. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *J The Lancet Oncology*. 2017;18(6):779-91.

208. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote I, Witteveen P, Bamias A, Pereira D, Wimberger P, Oaknin A, Mirza M, Mansoor R, Follana P, Bollag D, Ray-Coquard I. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Obstetrical Gynecological Survey*. 2014;69(7):402-4.
209. 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. *J The Lancet Oncology*. 2015;16(8):928-36.
210. Martín AG, Oza AM, Embleton AC, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Exploratory outcome analyses according to stage and/or residual disease in the ICON7 trial of carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer. *J Gynecologic oncology*. 2019;152(1):53-60.
211. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *J New England Journal of Medicine*. 2011;365(26):2473-83.
212. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(26):2317-28.
213. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, Bernards S, Casadei S, Burger RA, Davidson SA, Mannel RS, DiSilvestro PA, Lankes H, Ramirez N, King MC, Birrer MJ, Swisher EM. Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: an NRG oncology/gynecologic oncology group study. *J Clinical Cancer Research*. 2018;24(4):777-83.
214. Bais C, Mueller B, Brady MF, Mannel RS, Burger RA, Wei W, Koen MM, Kockx MM, Husain A, Birrer MJ, NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group. Tumor microvessel density as a potential predictive marker for bevacizumab benefit: GOG-0218 biomarker analyses. *Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(11).
215. Secord AA, Burdett KB, Owzar K, Trichtler D, Sibley AB, Liu Y, et al. Predictive Blood-Based Biomarkers in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Treated with Carboplatin and Paclitaxel with or without Bevacizumab: Results from GOG-0218. *J Clinical Cancer Research*. 2020;26(6):1288-96.
216. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *J New England Journal of Medicine*. 2018;379(26):2495-505.
217. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *J New England Journal of Medicine*. 2016;375(22):2154-64.
218. 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. *J New England Journal of Medicine*. 2019;381(25):2391-402.
219. FDA approves niraparib for first-line maintenance of advanced ovarian cancer [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-niraparib-first-line-maintenance-advanced-ovarian-cancer>].
220. Coleman RL, Sill MW, Bell-McGuinn K, Aghajanian C, Gray HJ, Tewari KS, Rubin SC, Rutherford TJ, Chan JK, Chen A, Swisher EM. A phase II evaluation of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA1 or BRCA2 mutation—an NRG oncology/gynecologic oncology group study. *J Gynecologic oncology*. 2015;137(3):386-91.

221. Pothuri B, O'Cearbhaill R, Eskander R, Armstrong D. Frontline PARP inhibitor maintenance therapy in ovarian cancer: A Society of Gynecologic Oncology practice statement. *J Gynecologic Oncology*. 2020; 159(8): 8-12.
222. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *J New England Journal of Medicine*. 2019;381(25):2403-15.
223. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al for the PAOLA-1 Investigators. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *J New England Journal of Medicine*. 2019;381(25):2416-28.
224. FDA approves olaparib plus bevacizumab as maintenance treatment for ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancers [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-olaparib-plus-bevacizumab-maintenance-treatment-ovarian-fallopian-tube-or-primary>].
225. Meyer LA, Cronin AM, Sun CC, Bixel K, Bookman MA, Cristea MC, Griggs JJ, Levenback CF, Burger RA, Mantia-Smaldone G, Matulonis UA, Niland JC, O'Malley DM, Wright AA. Use and Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(32):3854-63.
226. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, Kash JJ, Meyer LA, Moore KN, Olawaiye AB, Oldham J, Salani R, Sparacio D, Tew WP, Vergote I, Edelson MI. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(28):3460-73.
227. Fotopoulou C, Sehouli J, Aletti G, Harter P, Mahner S, Querleu D, Chiva L, Gabra H, Colombo N, du Bois A et al. Value of neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed advanced ovarian cancer: a European perspective. *J Clin Oncol*. 2017;35(6):587-90.
228. Timmermans M, van der Hel O, Sonke G, Van de Vijver K, van der Aa M, Kruitwagen R. The prognostic value of residual disease after neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer; A systematic review. *J Gynecologic oncology*. 2019;153(2): 445 to 51.
229. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease. *J Expert Review of Anticancer Therapy*. 2001;1(1):142-8.
230. Zylberberg B, Ravina J, Salat-Baroux J, Dormont D, Lipp B, Guillet J. Polychemotherapy of ovarian cancer via combined intravenous and intraperitoneal routes. Technic and preliminary results. *J Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 1986;15(5):671-6.
231. Gourley C, Walker JL, Mackay H. Update on intraperitoneal chemotherapy for the treatment of epithelial ovarian cancer. *J American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2016;36:143-51.
232. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, Wadler S, SICKEL J. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology*. 2001;19(4):1001-7.
233. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *J New England Journal of Medicine*. 2006;354(1):34-43.
234. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *J Cochrane database of systematic reviews*. 2016(1).
235. Tewari D, Java JJ, Salani R, Armstrong DK, Markman M, Herzog T, Monk BJ, Chan JK. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(13):1460.

236. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming GF, Huang HQ, DiSilvestro PA, et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(16):1380-1390.
237. Vergote I, Harter P, Chiva L. Is There a Role for Intraperitoneal Chemotherapy, Including HIPEC, in the Management of Ovarian Cancer? *J Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(27):2420-3.
238. Hodeib M, Eskander R, Bristow R. New paradigms in the surgical and adjuvant treatment of ovarian cancer. *J Minerva ginecologica*. 2014;66(2):179-92.
239. Van de Vaart P, Van der Vange N, Zoetmulder F, Van Goethem A, Van Tellingen O, ten Bokkel Huinink W, Beijnen JH, Bartelink H, Begg AC. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin–DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *J European journal of cancer*. 1998;34(1):148-54.
240. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, Giassas S. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *J Annals of surgical oncology*. 2015;22(5):1570-5.
241. Harter P, Reuss A, Sehouli J, Chiva L, du Bois A. Brief report about the role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a prospective randomized phase 3 study in recurrent ovarian cancer from Spiliotis et al. *J International Journal of Gynecologic Cancer*. 2017;27(2): 246-247.
242. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HW, Hermans RH, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *J New England Journal of Medicine*. 2018;378(3):230-40.
243. Spriggs DR, Zivanovic O. Ovarian cancer treatment—are we getting warmer? *New England Journal of Medicine*. 2018;378(3):293 to 4.
244. Koole S, van Stein R, Sikorska K, Barton D, Perrin L, Brennan D, et al. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. *J International Journal of Gynecologic Cancer*. 2020;30(6):888-892.
245. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *J Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(8).
246. Wright JD, Huang Y, Melamed A, Tergas AI, Clair CMS, Hou JY, Khoury-Collado F, Ananth CV, Neugut AI, Hershman DL. Potential consequences of minimum-volume standards for hospitals treating women with ovarian cancer. *J Obstetrics Gynecology*. 2019;133(6):1109-19.
247. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-56.
248. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *J Cancer*. 1948;1(4):634-56.
249. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery*. 2004;240(2):205-13.
250. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, Podratz KC, Cliby WA. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):77-85.
251. Cancer REdRd. Estimaciones de la Incidencia del Cáncer en España 2019 [Available from: <http://redecana.org/es/page.cfm?id=210&title=estimaciones-de-la-incidenciadel-cancer-en-espana,-2019>].

- 
252. Chi D, Eisenhauer E, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum N, Sonoda Y, Levine DA, Hensley M, Barakat RR. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *J Gynecologic oncology*. 2006;103(2):559-64.
253. Timmermans M, van der Hel O, Sonke G, Van de Vijver K, van der Aa M, Kruitwagen R. The prognostic value of residual disease after neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer; a systematic review. *J Gynecologic oncology*. 2019;153(2):445-51.
254. Sioulas VD, Schiavone MB, Kadouri D, Zivanovic O, Roche KL, O'Cearbhaill R, Abu-Rustum NR, Levine DA, Sonoda Y, Gardner GJ, Leitao M, Chi DS. Optimal primary management of bulky stage IIIC ovarian, fallopian tube and peritoneal carcinoma: Are the only options complete gross resection at primary debulking surgery or neoadjuvant chemotherapy? *J Gynecologic oncology*. 2017;145(1):15-20.
255. E Sun Paik, Yoo-Young Lee, Minhee Shim, Hyun Jin Choi, Tae-Joong Kim, Chel Hun Choi, Jeong-Won Lee, Byoung-Gie Kim, Duk-Soo Bae. Timing and patterns of recurrence in epithelial ovarian cancer patients with no gross residual disease after primary debulking surgery. *J Australian New Zealand Journal of Obstetrics Gynaecology*. 2016;56(6):639-47.



## 10 Anexo

EJGO European Journal of  
Gynaecological Oncology

## Original Research

Complete cytoreductive surgery, the key factor for survival  
in advanced ovarian cancer. Experience of an  
intermediate volume hospitalIrina Esteves-Krasteva<sup>1</sup>, José Ángel Minguez<sup>2</sup>, José María Aramendia<sup>3</sup>, Marta Santisteban<sup>3,5</sup>,  
Fernando Martínez-Regueira<sup>4</sup>, Gabriel Zozaya-Larequi<sup>4</sup>, Juan Luis Alcázar<sup>2</sup>, Matías Jurado<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital de Estella, Estella, Navarra, Spain<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain<sup>3</sup>Department of Medical Oncology, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain<sup>4</sup>Department of Surgery, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain<sup>5</sup>IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain

## Summary

**Introduction:** We aimed to analyze the outcome in a series of women with primary advanced ovarian cancer in an Intermediate Volume Hospital where new surgical and chemotherapy treatments were implemented over a period of 14 years. **Material and Methods:** One hundred and twenty-seven women with stage IIIB-IV disease underwent primary (76.4%) or interval debulking surgery (23.6%). Fifty-seven were operated on from 2000 to 2005 (Group 1) and 70 from 2006 to 2014 (Group 2). **Results:** No gross residual disease was achieved in 51.5% and 43.3% of women who underwent primary and interval surgery, respectively. For no gross and < 1cm residual disease, median overall and progression-free survival were 94.7 vs. 60.6 months ( $p = 0.001$ ) and 25.3 vs. 20.0 months, respectively ( $p = 0.02$ ). The rate of no gross residual (36.8 to 60.0%) and 5-yr median overall survival (56.3 to 73.7 months) increased between 2000-2005 (Group 1) and from 2006 to 2014 (Group 2). On multivariate analysis, interval surgery, multiple peritoneal implants and residual disease were predictive of overall and progression-free survival. **Conclusions:** Survival after primary and interval debulking surgery progressively correlates with decrease in residual disease. Increasing rates of successful primary surgery are possible through standardization and adoption of best practices without increasing morbidity.

**Key words:** Ovarian cancer; Cytoreduction; Neoadjuvant chemotherapy; Bevacizumab; Hospital volume.

## Introduction

Optimal cytoreduction after primary debulking surgery (PDS) followed by adjuvant chemotherapy (CT) with Carboplatin and Paclitaxel is currently considered the standard treatment for primary epithelial advanced ovarian cancer (AOC) [1-4]. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by interval debulking surgery (IDS) with optimal cytoreduction is an alternative for those women in whom complete cytoreduction is not expected to be attained during PDS [5, 6]. Many studies have found that oncological outcome is better for women treated by high-volume surgeons and centers.

However, other studies have found that results are equally good when treatment is provided by experts in gynecologic oncology and treatment guidelines are rigorously adhered to in Intermediate-volume hospitals [7].

The aim of this study is to analyze our oncological results in a series of women with primary epithelial AOC who were treated in our institution for this malignancy over a period of 14 years comparing two timeline periods.

## Material and Methods

Four hundred and ten women with epithelial ovarian cancer visited our Gynecologic Oncology unit during the study period (January 2000 to December 2014). After Institutional Review Board approval was obtained, we reviewed clinical and surgical records from 127 women that met the selection criteria. These inclusion criteria were as follows:

1. Having undergone either PDS or IDS surgery followed by a combination of Platinum derivatives and Taxanes in our hospital (Bevacizumab (BV) or intraperitoneal CT (IP) was administered based on a case-by-case decision),
2. A follow-up of at least two years from the end of treatment.

Fifty-seven patients were operated on from 2000 to 2005 (Group 1) and 70 from 2006 to 2014 (Group 2).

Radical surgical was defined as *Simple* if surgical procedures included hysterectomy, salpingo-oophorectomy, subcolic omentectomy, pelvic and/or aortic lymphadenectomy and/or single small bowel resection or *Radical* in the case of pelvic exenteration, total omentectomy, two or more

bowel resections, diaphragm resection, partial liver, gastric or pancreas resection and/or splenectomy [8]. In addition to preoperative imaging by CT scan, a laparoscopic evaluation of intraperitoneal disease was performed in most cases. All patients were operated on by the same team (Gynecologic oncologists: MJ, JLA and JAM; and surgical oncologists: FMR and GZL), throughout the study period.

Relative contraindications to PDS included an ASA score > 4, tumor distribution precluding an attempt at optimal resection (extensive tumor infiltration of the small bowel mesenteric root, extensive small bowel serosa implants, celiac axis nodal involvement, unresectable involvement of the porta hepatis, large volume ( $\geq 1$  cm) unresectable extra-abdominal metastasis (e.g., lung), and/or multiple unresectable parenchyma liver metastases).

Multiple peritoneal implants was defined as > 20 implants, and ascites was defined as > 500 mL of free peritoneal fluid. Both parameters were recorded from the surgical report.

Complications occurring during the first 30 days after surgery were registered and graded according to the Clavien-Dindo scale [9].

Follow-up consisted of history and physical examination, routine biochemical and hematologic laboratory assessment including CA-125. Computed tomography or PET-CT scan were also utilized.

Overall survival (OS) was measured in months from the date of primary surgery or diagnosis to the time of death or last follow-up appointment and progression-free survival (PFS) was measured from the date of surgery or the beginning of NACT to the time of the first failure or death.

#### Statistical analysis

Statistical analysis was performed with the statistical package for the social sciences (SPSS) for Windows 20 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Continuous data are presented as means with standard deviation and ranges or medians with interquartile range (IQR) depending on data distribution. Categorical data are presented as the number of cases and percentages. Categorical data were compared using two-tailed Fisher's exact test where appropriate. The Kruskal-Wallis test was used for comparing two or more independent samples of equal or different sample sizes. Continuous data were compared using the Mann-Whitney U test when data distribution was not normal and one-way analysis of variance when distribution was normal.

Odd ratios with 95% confidence intervals (CIs) for predicting morbidity were calculated for several prognostic factors by using a binary logistic regression analysis, choosing a forward stepping model procedure.

Survival analysis was performed with the Kaplan-Meier method, compared by the long-rank and the Breslow statistical method. Univariate and multivariate Cox proportional hazard ratio (HR) analyses were performed to identify potential prognostic factors choosing a forward stepping model procedure.

A *p* value of less than 0.05 was considered statistically

significant for all tests. Neither Confidence Interval or *p* values are shown in the text when results are given in tables.

#### Results

Demographic data for the subjects are summarized in Table 1. Patients' median age was 57.8 years (range 28 to 82 years). Most women had high-grade serous histology (*n* = 88, 69.3%) and ASA = 1-2 (*n* = 86, 67.7%). Ninety-seven patients (76.4%) underwent PDS and 30 (23.6%) NACT followed by IDS. NACT consisted of 3 cycles before IDS followed by at least three more cycles.

Optimal debulking surgery ( $\leq 1$  cm residual disease (RD)) was achieved in 84.3% of cases (83.5% in PDS and 86.0% in IDS group). Indeed, complete resection was achieved in 49.6% of patients (51.5% and 43.3% in the case of PDS and IDS, respectively).

Adjuvant CT with a combination of Platinum and Taxol was administered to 122 women (96%). Forty-two women (33%) received IP/IV CT, whereas 80 women received only IV CT. The proportion of women who received adjuvant IP/IV CT was similar in the PDS and IDS groups (32.0% vs. 36.7%) (*p* = 0.61), and in Group 1 and Group 2 (28.1% vs. 37.2%) (*p* = 0.35). Most patients who received adjuvant IP/IV had complete or optimal resection (79%). Patients who received IP/IV CT had similar characteristics to those who only received IV CT (data not shown).

Bevacizumab (BV) was administered in 10.5% and in 30.4% of women in these Groups (*p* = 0.008). Twelve women (9.4%) received maintenance CT with cyclophosphamide (CPM)  $\pm$  BV, more frequently in Group 2 than in Group 1 (14.3% vs. 3.5%) (*p* = 0.06), and at a similar rate in PDS and IDS (8.3% and 13.3%, respectively (*p* = 0.47)).

The surgical procedures performed are shown in Table 2. There was no significant difference between the PDS and IDS groups, except for lymphadenectomies and hysterectomies that were more frequently performed in patients who underwent PDS. Upper abdominal surgery was performed in 15.7% of women (18.6% in PDS and 6.7% in IDS), and increased from 5.3% (*p* = 0.01). Intestinal surgical procedures also increased from 24.3% in Group 1 to 38.5% in Group 2. The rate of no gross residual disease (NGR) increased from 36.8% in Group 1 to 60.0% in Group 2.

After a median follow-up of 56.2 months (IQR: 71.7), OS and PFS for the whole series was 53.7% and 20.9%, respectively. Median overall survival (mOS) and median progression-free survival (mPFS) were 63.4 and 21.8 months, respectively.

According to residual disease status (NGR, RD < 1 cm, RD  $\geq 1$  cm), mOS was 94.7, 60.6, and 34.3 months, respectively. In contrast, mPFS was 25.3, 20.0 and 13.2 months, respectively. Survival in IDS was shorter than in PDS (mOS 44.8 and 73.7 months respectively). However, it was similar (88.5 vs. 94.6 months) (*p* = 0.22) when NGR was achieved. Median five-year PFS in PDS was 23.3 months while in IDS it was 16.7 months at three years.

Table 1. — General Characteristics of the patients.

N = 127	N (%)
Age, mean (range)	57.8 (28-82)
BMI, mean (range)	23.6 (13-52)
ASA%	
1-2	86 (67.7)
> 3	41 (32.3)
FIGO Stage	
III b-c	105 (82.7)
IV	22 (17.3)
Histology n (%)	
Serous	111 (87.4)
High grade	88 (79.3)
Low grade	23 (20.7)
Endometrioid	6 (4.7)
Mucinous	4 (3.1)
Clear Cell	4 (3.1)
Mixed/Other	2 (1.6)
Grade n (%)	
1	6 (5.3)
2	21 (18.6)
3	86 (76.1)
Diagnosis Tool	
Image + Ca-125 + pathology*	37 (29.1)
Laparoscopy/Laparotomy	90 (70.9)
Surgery	
Primary	97 (76.4)
Interval	30 (23.6)
CA-125 × 10 <sup>3</sup> , mean (SD)	1.4 (2.7)
Log Ca-125, mean (SD)	6.2 (1.6)
Ascites n (%), mL	
< 500	23 (18.1)
> 500	50 (39.3)
Carcinomatosis	
No (or < 20 implants)	39 (29.9)
Yes	89 (70.1)
Degree of Cytoreduction	
Optimal (0 to < 1 cm)	107 (84.3)
Complete	63 (49.6)
Residual disease	
No visible	63 (49.6)
1-10 mm	44 (34.6)
> 10 mm	20 (15.7)
Adjuvant CT, n (%)	
Carbo-Taxol	99 (78.0)
Cisplatin-Taxol	23 (18.1)
Other	5 (3.9)
Cycles, mean (range)	6.2 (5-10)
Bevacizumab	
Yes	27 (21.4)
No	99 (78.6)
Neoadjuvant CT	30 (23.6)
Carbo-Taxol	24 (85.7)
Cisplatin-Taxol	4 (14.3)
Other	2 (6.7)
Cycles, mean (range)	4 (3-6)
Primary IV/IP	42 (33.0)
Carbo-Taxol	20 (50.0)
Cisplatin-Taxol	16 (40.0)
Carboplatin	5 (10.0)
Cycles, median (range)	5 (1-10)

\*FNB = fine needle biopsy or Cytology.

Women with multiple peritoneal implants (MPI) had shorter mOS and mPFS compared to No/isolated peritoneal implants (56.3 months vs. not reached,  $p = 0.01$ ; and 19.3 vs. 75.2 months ( $p = 0.001$ ), respectively). Although NGR was achieved in the MPI group, OS and PFS remained similar (58.8 and 19.3 months, respectively). Group 2 showed an improvement in mOS over Group 1 (73.7 vs. 56.3) (Figure 1).

Intraperitoneal CT did not improve either OS (64.2 vs. 63.4 months) ( $p = 0.740$ ) or PFS (22.4 vs. 20.1) ( $p = 0.632$ ) compared with the IV regimen alone. Nevertheless, in the case of NGR, IP CT provided a crude advantage of 31 months of mOS (106 vs. 75 months), although this was not statistically significant ( $p = 0.352$ ). In RD < 1 cm there was a 25-month advantage of mOS (55 vs. 80 months).

Table 3 shows the overall results of the regression analysis. Risk of death (overall survival) was increased in MPI, IDS, and RD ≥ 1 cm, while more radical surgery and use of BV decreased that risk. In multivariate analysis, independent variables were MPI, IDS and RD ≥ 1 cm. The risk of PFS was increased in MPI, IDS, RD ≥ 1 cm, CA-125 > 500 IU/mL. In the multivariate analysis, only MPI, IDS and RD remained significant.

In women treated with BV, the HR for death decreased by a 50% (HR: 0.5). After controlling for NGR, any RD, or MPI, the HR for death was 0.3 (CI, 0.12-0.58) ( $p = 0.001$ ), 0.7 (CI, 0.35-1.6) ( $p = 0.49$ ) and 0.6 (CI, 0.32-1.0) ( $p = 0.06$ ) respectively.

Overall, rate of major complications (Clavien-Dindo ≥ 3) was 35%. Major complications occurred in 13.3% and 16.7% of cases in the PDS and IDS groups respectively ( $p = 0.52$ ). Specifically, such major complications were: moderate-severe pleural effusion in nine women (7.1%, all in PDS and seven of these related to diaphragmatic resection); bowel fistula in two women (1.5%); abdominal abscess in three women (2.3%); evisceration in one woman (0.78%); pulmonary embolism in three women (2.3%); severe renal failure in one woman (0.78%); and relaparotomy for bleeding in five women (3.9%).

The probability of major complications was lower for IDS (OR: 0.6) although it did not reach statistical significance ( $p = 0.44$ ). The implementation of more radical procedures did not increase morbidity.

In the multivariate analysis, only pleural effusion remained statistically significant (Table 4).

There were two readmissions, one for prolonged ileus and the other for vaginal bleeding, both of which were managed conservatively. Intraoperative complications occurred in 11 (9.5%) women: Liver injury (n = 1), Spleen injury (n = 1), Ureter injury (n = 1), Bladder injury (n = 1), small bowel injury (n = 2), epigastric artery lesion (n = 1), external iliac artery lesion (n = 1), vena cava lesion (n = 1), and two diaphragmatic lesions. No ninety-day mortalities occurred.

Table 2. — Characteristics of surgical procedures.

Procedure	All (n = 127)	PDS (n = 97)	IDS (n = 30)	p
Total Hysterectomy	119 (93.7)	83 (93.3)	23 (76.7)	0.019
Adnexectomy	126 (99.0)	96 (98.9)	30 (100)	0.98
Radical Oophorectomy	22 (17.3)	18 (18.6)	4 (1.3)	0.59
Lymphadenectomy any	50 (39.4)	45 (46.4)	5 (16.7)	0.005
Omentectomy				
Subcolic	108 (85.0)	82 (84.5)	26 (86.7)	0.77
Total	19 (15.2)	15 (15.5)	4 (13.3)	
Intestinal Resection				
Small Bowel any	10 (7.9)	6 (6.2)	4 (13.3)	0.24
Large Bowel any	39 (30.7)	32 (33.0)	7 (23.3)	0.23
Colostomy	0			
Ileostomy	0			
Others				
Appendectomy	31 (24.4)	25 (25.8)	6 (20.0)	0.24
Splenectomy	7 (5.5)	5 (5.1)	2 (6.7)	NA
Partial Hepatectomy	4 (3.1)	4 (4.1)	-	
Distal Pancreatectomy	1 (0.78)	1 (1.0)	-	
Cholecystectomy	7 (5.5)	5 (5.2)	2 (6.7)	NA
Ureterectomy/cystectomy	3 (2.4)	3 (3.1)	-	
Peritonectomies				
Pelvic	61 (48.0)	49 (50.5)	12 (40.0)	0.4
Abdomen	29 (23.0)	23 (23.7)	6 (20.7)	0.8
Diaphragm (+/-resection)	11 (8.7)	11 (11.5)	-	NA
Surgical Radicality				
Simple	90 (70.9)	70 (72.2)	20 (66.7)	0.64
Radical	37 (29.1)	27 (27.8)	10 (33.3)	
Surgery Time, hours, mean (range)	3.8 (1.10-9.6)	3.9 (1.2-9.8)	3.4 (1.3-6.0)	0.37

\*Median (range) of Lymph Nodes retrieved.

‡ includes Radical Oophorectomy.

Table 3. — Overall OUTCOME (Univariate and Multivariate Cox Regression.)

	OS	HR	95% CI	p	PFS	HR	95% CI	p
<b>Univariate</b>								
Age > 70 y		1.5	0.9-2.7	0.1		1.1	0.7-1.8	0.68
BMI		1	0.9-1.0	0.98		1	0.9-1.0	0.76
ASA ≥ 3		1.5	0.9-2.4	0.06		1.1	0.7-1.7	0.51
FIGO III b-C		1.2	0.7-2.1	0.41		1.2	0.7-2.0	0.44
FIGO IV		1.5	0.9-2.7	0.12		1.3	0.8-2.1	0.29
HG serous		1	0.8-2.9	0.15		1.2	0.7-2.1	0.4
Multiple implants		2.6	1.4-4.6	0.001		3.1	1.8-5.1	0
IDS vs. PDS		2	1.2-3.2	0.003		2.1	1.4-3.3	0.001
Surgical Radicality		0.5	0.3-0.9	0.02		0.7	0.4-1.1	0.14
RD 0 vs. > 1 cm		2.2	1.2-4.1	0.007		1.7	1.1-2.6	0.023
I.V/IP vs. IV		1	0.7-1.7	0.7		-0.9	0.6-1.3	0.62
CA-125 > 500 IU/mL		1.5	0.9-2.4	0.06		1.6	1.0-2.4	0.02
Bevacizumab		0.5	0.3-0.8	0.01		0.7	0.4-1.1	0.13
<b>Multivariate*</b>								
Multiple implants		2.2	1.2-4.0	0.008		3.1	1.8-5.2	0
IDS		1.9	1.0-2.8	0.009		1.7	1.1-2.7	0.03
RD 0 vs. > 1 cm		2.3	1.2-4.4	0.008		1.8	1.0-3.2	0.04

\*Variables with p ≤ 0.10.

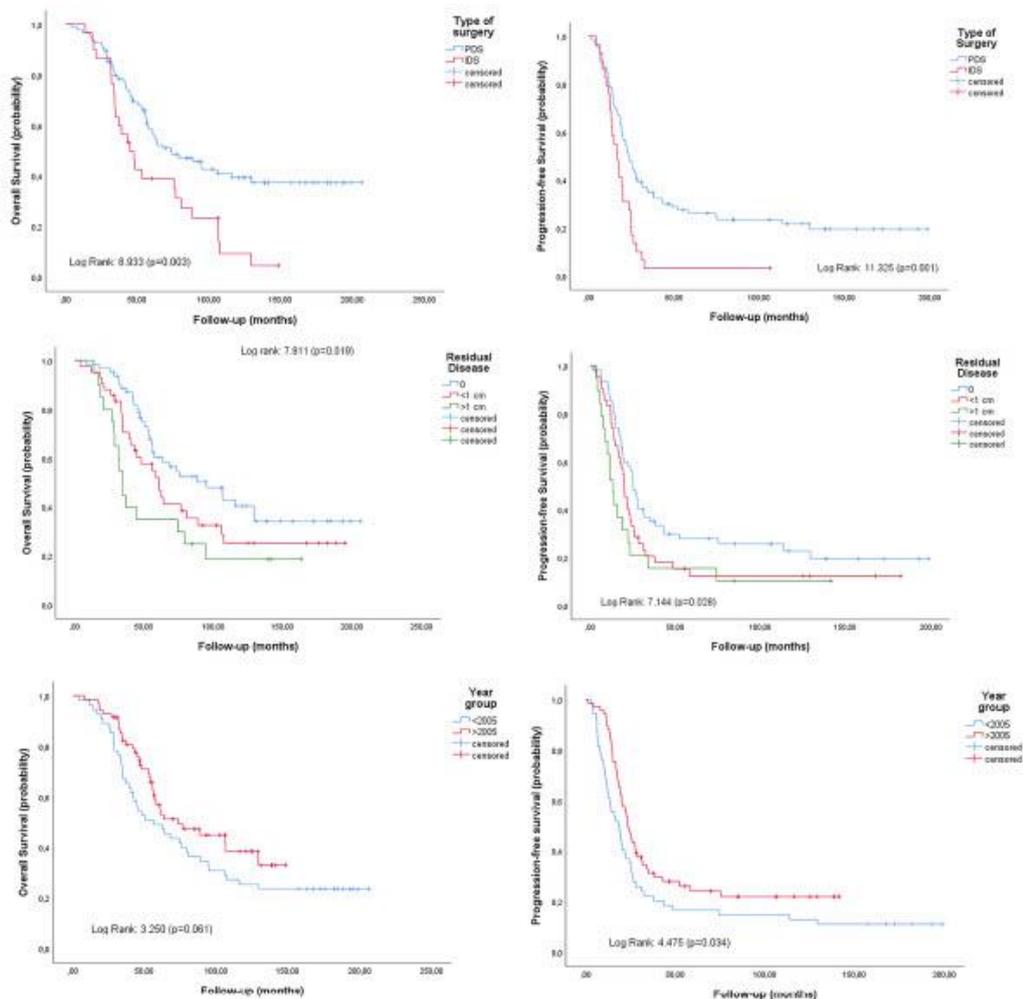


Figure 1. — Overall and Progression Free Survival according to Type of Surgery (A); Residual disease (B) and period of treatment (C).

**Discussion**

Several studies have demonstrated that women without any visible macroscopic disease after primary cytoreduction have the best survival [10]. Nevertheless, women left with gross but  $\leq 1$  cm RD still have a significant survival advantage over those left with  $> 1$  cm. Chiva *et al.* found a weighted rate of complete resection of 25%, with an mOS and mPFS of 70 and 30 months respectively [11]. For the group of 1-10 mm RD it was 42% with mOS and mPFS of 40 and 16 months, and for suboptimal surgery ( $> 1$  cm) mOS and mPFS were 30 and 12 months respectively [11].

Training of dedicated surgical teams for surgery for

ovarian cancer is paramount and results in better optimal debulking rates and survival [12-19] According to the definition of Wright *et al.* [11] and Bristow *et al.* [16] with a cutoff of 20 new cases treated per year, our Department can be considered an Intermediate volume center during the period of study. Our study confirms a significant association between survival and RD after PDS and IDS in AOC that is also significant after resection to RD  $\leq 1$  cm in PDS. This improvement could be attributed to the implementation of more extensive surgical approaches from 2006 onwards, mainly due to a higher rate of upper abdominal and intestinal surgery procedures as other authors have found [17]. Despite the implementation of new surgical techniques, the

Table 4. — Risk of Morbidity (Clavien-Dindo  $\geq 3$ ) (Logistic regression).

Univariate	ORs	95% CI	p
Age > 70 year	1.4	0.33-6.7	0.64
ASA > 3	1.5	0.40-5.9	0.52
IMC > 30	1.1	0.2-5.4	0.9
Carcinomatosis	1.9	0.65-7.2	0.3
Residual Disease > 1 cm	2	0.7-6.0	0.18
Small bowel resection, any	3.4	0.72-14.7	0.1
Large bowel resection, any	3	0.8-11.0	0.09
Multiple GI resections $\geq 2$	3.4	0.9-13.3	0.07
Pleural Effusion (postoperative)	7.7	1.6-24.0	0.008
Diaphragm resection	4.9	1.2-19.0	0.02
Fever (> 38 °C > 2 days)	11	3.0-30	0
Total N° of BU*	1.4	1.1-1.6	0.002
Surgery length hr. (continuous)	1.7	1.2-2.4	0.001
Ascites	2.4	0.7-7.1	0.14
IP chemotherapy	1.3	0.4-3.5	0.72
Interval Surgery	0.6	0.2-2.0	0.44
Radical surgery	2.8	0.97-8.2	0.05
Upper-abdomen surgery	4.1	1.3-13.2	0.01
Year-group	1.2	0.4-3.6	0.66
<b>Multivariate</b>			
Pleural Effusion	6.7	1.6-34	0.02

\*Intra + postoperative.

perioperative morbidity rate did not increase in our study and therefore, when resection to minimal RD is likely, PDS followed by CT remains the preferred treatment [4, 17].

A question that remains controversial concerns the negative prognostic impact of initial disease volume despite optimal cytoreduction. Horowitz *et al.* found that initial disease volume was predictive of survival despite NGR or optimal cytoreduction thus casting doubt on the role of surgical complexity to overcome tumor biology [18]. Although our study found that NGR had the best outcome, it seems that complete resection of gross disease did not overcome tumor load as mentioned above. Nevertheless, complete removal of gross disease should continue to be the goal of primary cytoreduction [1, 10, 15, 19, 20, 21].

The review by Timmermans *et al.* of the value of residual disease after NACT (6) showed that mOS was 41, 27 and 21 months for patients with no NGR, 0.1-1 cm, and > 1 cm RD, respectively. Despite this evidence there is still much controversy regarding NACT [20, 22]. In our study, mOS was 30 months shorter, and all women had suffered relapse during the three first years of follow-up. Nevertheless, in women with NGR, survival was similar to PDS which confirms that resection of all macroscopic disease at IDS is also the strongest independent predictor [6, 23]. Results from the TRUST study are expected to give a better view of the role of NACT [24].

The benefit of intraperitoneal (IV/IP) over IV CT in AOC with low volume has been already demonstrated [25-

27]. Our results agree with these findings since there was an advantage of 16 months in favor of IP/IV but the decrease in risk of death was irrelevant (HR: 0.93;  $p = 0.78$ ). Although mature results are still expected, the phase III trial GOG 252 in optimally resected ( $\leq 1$  cm) tumors has reported negative results [27].

As increased angiogenesis has been linked with the progression of ovarian cancer, BV has gained approval for the front-line treatment of AOC in combination with carboplatin and paclitaxel. The ICON 7 study found that HR for PFS improved irrespectively of FIGO stage or RD and that front-line BV-containing treatment is beneficial when there is NGR [28]. The GOG-0218 trial of BV in women with primary AOC if only RD remained after PDS found no survival differences for women who received BV compared with chemotherapy alone [29]. Our data show that the addition of BV to CT seems to play a positive role in survival but not in the risk of progression after complete resection.

Limitations of this study include the retrospective nature of the analysis with its inherent biases, and the low number of women recruited. Inclusion of women treated with NACT could affect outcomes although its use over the periods of study is similar (21% vs. 25%) and there were no significant differences between general features.

Strengths of the study include the same surgical and medical oncology team throughout the period of study in a high Complexity Center, and the progressive implementation of new surgical techniques and chemotherapeutic treatments that made our treatment a qualified competitive program.

## Conclusions

In conclusion, OS after PDS and IDS for AOC progressively correlates with gradual decrease in RD and that increasing rates of successful PDS are possible through standardization and adoption of best practices without increasing morbidity, when treatment is provided by experts in gynecologic oncology, with a rigorous adherence to treatment guidelines and an institutional commitment to quality.

## Ethics approval and consent to participate

All subjects gave their informed consent for inclusion before they participated in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Ethics Committee of Clínica Universidad de Navarra (approval number: 2018.001).

## Acknowledgments

Thanks to all the peer reviewers and editors for their opinions and suggestions.

## Conflict of Interest

All the authors declare no conflict of interest.

912

Irina Esteves-Krasteva, José Ángel Mínguez, José María Aramendía, Marta Santisteban...

Submitted: March 13, 2020  
 Accepted: April 26, 2020  
 Published: December 15, 2020

## References

- [1] du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I and 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*, 2009, *115*, 1234-1244.
- [2] Elattar A, Bryant A, Winter-Roach B.A., Hatem M., Naik R.: "Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer". *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011, *2011*, CD007565.
- [3] Chang S., Hodeib M., Chang J., Bristow R.E.: "Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis". *Gynecol. Oncol.*, 2013, *130*, 493-498.
- [4] Wallace S., Kumar A., Mc Gree M., Weaver A., Mariani A., Langstraat C., et al.: "Efforts at maximal cytoreduction improve survival in ovarian cancer patients, even when complete gross resection is not feasible". *Gynecol. Oncol.*, 2017, *145*, 21-26.
- [5] Morrison J., Haldar K., Kehoe S., Lawrie T.A.: "Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer". *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012, *8*, CD005343
- [6] Timmermans M., van der Hel O., Sonke G.S., Van de Vijver K.K., van der Aa M.A., Kruitwagen R.F.: "The prognostic value of residual disease after neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: a systematic review". *Gynecol. Oncol.*, 2019, *153*, 445-451.
- [7] Wright J.D., Huang Y., Melamed A., Tergas A.I., St. Clair C.M., Hou J.Y., et al.: "Potential consequences of minimum-volume standards for hospitals treating women with ovarian cancer". *Obstet. Gynecol.*, 2019, *133*, 1109-1119.
- [8] Chang S., Bristow R.E., Ryu H.: "Impact of complete cytoreduction leaving no gross residual disease associated with radical cytoreductive surgical procedures on survival in advanced ovarian cancer". *Ann. Surg. Oncol.*, 2012, *19*, 4059-4067.
- [9] Dindo D., Demartines N., Clavien P.: "Classification of surgical complications". *Ann. Surg.*, 2004, *240*, 205-213.
- [10] Winter W.E., Maxwell G.L., Tian C., Carlson J.W., Ozols R.F., Rose P.G., et al.: "Prognostic factors for stage iii epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study". *J. Clin. Oncol.*, 2007, *25*, 3621-3627.
- [11] Chiva L. M., 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?". *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2016, *26*, 906-911.
- [12] Wright J.D., Chen L., Hou J.Y., Burke W.M., Tergas A.I., Ananth C.V., et al.: "Association of hospital volume and quality of care with survival for ovarian cancer". *Obstet. Gynecol.*, 2017, *130*, 545-553.
- [13] Harter P., Muallem Z.M., Buhrmann C., Lorenz D., Kaub C., Hils R., et al.: "Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer". *Gynecol. Oncol.*, 2011, *121*, 615-619.
- [14] Chi D.S., Eisenhauer E.L., Zivanovic O., Sonoda Y., Abu-Rustum N.R., Levine D.A., et al.: "Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm". *Gynecol. Oncol.*, 2009, *114*, 26-31.
- [15] du Bois A., Rochon J., Pfisterer J., Hoskins W. J.: "Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: A systematic review". *Gynecol. Oncol.*, 2009, *112*, 422-436.
- [16] Bristow R.E., Palis B.E., Chi D.S., Cliby W.A.: "The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm". *Gynecol. Oncol.*, 2010, *118*, 262-267.
- [17] Eisenhauer E.L., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y., Levine D.A., Poyner E.A., Aghajanian C., et al.: "The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer". *Gynecol. Oncol.*, 2006, *103*, 1083-1090.
- [18] Horowitz N. S., Miller A., Rungtuan B., Richard S. D., Rodriguez N., Bookman M. A., 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". *J. Clin. Oncol.*, 2015, *33*, 937-943.
- [19] Aletti G.D., Dowdy S.C., Gostout B.S., Jones M.B., Stanhope C.R., Wilson T.O., et al.: "Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer". *Obstet. Gynecol.*, 2006, *107*, 77-85.
- [20] Fotopoulou C., Sehouli J., Aletti G., Harter P., Mahner S., Querleu D., et al.: "Value of neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed advanced ovarian cancer: a european perspective". *J. Clin. Oncol.*, 2017, *35*, 587-590.
- [21] Chiva L., Lapuente F., Castellanos T., Alonso S., Gonzalez-Martin A.: "What Should We Expect After a Complete Cytoreduction at the Time of Interval or Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer?". *Ann. Surg. Oncol.*, 2016, *23*, 1666-1673.
- [22] Wright A.A., Bohilke K., Armstrong D.K., Bookman M.A., Cliby W.A., Coleman R.L., et al.: "Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: society of gynecologic oncology and american society of clinical oncology clinical practice guideline". *J. Clin. Oncol.*, 2016, *34*, 3460-3473.
- [23] Chi D.S., Musa F., Dao F., Zivanovic O., Sonoda Y., Leitaio M.M., 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.*, 2012, *124*, 10-14.
- [24] Reuss A., du Bois A., Harter P., Fotopoulou C., Sehouli J., Aletti G., et al.: "TRUST: Trial of Radical Upright Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT 0v33/AGO-OVAR OP7)". *J. Gynecol. Oncol.*, 2019, *29*, 1327-1331.
- [25] Tewari D., Java J.J., Salani R., Armstrong D.K., Markman M., Herzog T., et al.: "Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study". *J. Clin. Oncol.*, 2015, *33*, 1460-1466.
- [26] Jaaback K., Johnson N., Lawrie T.A.: "Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer". *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011, *2011*, CD005340.
- [27] Walker J.L., Brady M.F., Wenzel L., Fleming G.F., Huang H.Q., DiSilvestro P.A., et al.: "Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study". *J. Clin. Oncol.*, 2019, *37*, 1380-1390.
- [28] González Martín A., Oza A.M., Embleton A.C., Pfisterer J., Ledermann J.A., Pujade-Lauraine E., et al.: "Exploratory outcome analyses according to stage and/or residual disease in the ICON7 trial of carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer". *Gynecol. Oncol.*, 2019, *152*, 53-60.
- [29] Tewari K.S., Burger R.A., Enserro D., Norquist B.M., Swisher E.M., Brady M.F., et al.: "Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer". *J Clin Oncol*, 2019, *37*, 2317-2328.

## Corresponding Author:

JUAN LUIS ALCÁZAR, M.D., Ph.D.  
 Department of Gynecology and Obstetrics,  
 Clínica Universidad de Navarra. Avenida. Pio XII,  
 36 31080 Pamplona, Spain  
 e-mail: jlalcazar@unav.es