

ORIGINALES

Impacto de la cirugía primaria en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario

M.E. Prada^a, R. Fernández-Martínez^b, I. Peláez^b, F.J. Ferrer^c y J.L. Solís^a

^aServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de Cabueñas. Gijón. Asturias.

^bSección de Oncología Médica. Hospital de Cabueñas. Gijón. Asturias. España.

^cServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Central. Oviedo. Asturias. España.

SUMMARY

Objective: To make a retrospective study of patients with epithelial ovarian cancer diagnosed in our Health Area (Cabueñas, Gijón) between 1991 and 2001.

Material and methods: We reviewed the patients, tumour and treatment characteristics to establish the role of primary surgical cytoreduction in the treatment of epithelial ovarian cancer and its possible impact on patient survival.

Results: During the period studied 123 cases of epithelial ovarian cancer were diagnosed. All the patients had primary surgery for cytoreduction followed by a platinum based chemotherapy regime. Following surgery the residual tumour was significantly related to the result of the «second look», global survival, and index of recurrence.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es la causa más frecuente de muerte entre las mujeres que desarrollan neoplasias ginecológicas y la quinta causa de muerte por cáncer femenino en EE.UU. En este país se diagnostican 23.100 casos nuevos y se producen 15.000 muertes cada año por esta enfermedad¹. La incidencia de cáncer de ovario en Asturias en el período 1982-1993 fue de 901 casos diagnosticados, de los que 204 correspondieron a nuestra área de salud².

El tipo histológico más habitual es el cáncer epitelial de ovario (CEO), que incluye los subtipos seroso, mucinoso, endometrioides y de células claras³. La edad media, en el momento del diagnóstico, se sitúa

entre los 50 y los 59 años, y el 75% de los casos se presenta en estadios avanzados, con una supervivencia global de sólo el 40%^{3,4}.

El tratamiento estándar del CEO es la combinación de cirugía y quimioterapia basada en platino. El volumen de la enfermedad residual que permanece después de la cirugía (tumor residual) se correlaciona inversamente con la respuesta a la quimioterapia, la posibilidad de una laparotomía de *second look* negativa, el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global⁵⁻⁸.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde la implantación en 1991 de una sección de oncología médica en nuestro hospital, las pacientes con CEO diagnosticadas en nuestra área fueron tratadas de acuerdo con un protocolo previamente establecido y consensuado por los servicios de ginecología y oncología médica. Para el estudio se revisaron las historias clínicas de las pacientes diagnosticadas entre 1991 y 2001. Se diseñó una hoja de recogida de datos donde se anotaron retrospectivamente las características de las pacientes, de la cirugía practicada, del tumor y de la quimioterapia empleada, así como los resultados obtenidos y el seguimiento a corto y a largo plazo.

La cirugía primaria fue realizada por el servicio de ginecología –con la colaboración de otros servicios quirúrgicos, fundamentalmente cirugía general y urología, cuando se consideró necesario– y se siguieron las recomendaciones del Grupo Cooperativo para Cáncer Ginecológico de la EORTC⁹.

Las pacientes recibieron distintas combinaciones de quimioterapia basadas en platino. La mediana del número de ciclos de quimioterapia administrados fue de 6, con un intervalo entre 1 y 9 ciclos. La laparotomía de *second look* se practicó de forma sistemática a todas las pacientes en respuesta completa clínica que aceptaron esta intervención entre 1992 y 1997. A raíz

Aceptado para su publicación el 14 de marzo de 2003.

de un análisis de los resultados realizado en esta última fecha, desde enero de 1998 se dejó de hacer laparotomía de *second look* a las pacientes con CEO en estadios I y II. Tampoco se practicó laparotomía de *second look* a las pacientes con enfermedad en estadio IV.

El seguimiento de las pacientes se hizo trimestralmente durante los dos primeros años después de la cirugía, cada 6 meses los siguientes 3 años y una vez al año después de los 5 años. Todas las pacientes fueron seguidas hasta la fecha de su fallecimiento o hasta el momento del análisis, en julio de 2001. No se ha perdido ninguna paciente durante el seguimiento.

RESULTADOS

Durante el período del estudio se diagnosticaron 123 casos de CEO que cumplieron los criterios de inclusión que se especifican en la tabla I. La mediana de edad de las pacientes fue de 60 años, con un intervalo entre 31 y 77. El 88% tenía buen estado general (*performance status* 0 o 1 según la escala de la OMS), y el 68% se diagnosticó en estadios avanzados. El 75% eran tumores papilares serosos, bien o moderadamente diferenciados en el 60% de los casos (tabla II).

El tratamiento inicial en todas las pacientes fue cirugía citorreductora seguida de quimioterapia. Se consiguió un tumor residual óptimo, definido como masas residuales de tamaño menor o igual a 1 cm, en el 52% de las pacientes (tabla III).

Se realizó laparotomía de *second look* a 70 pacientes con una exploración, un CA125 y una TAC normales al finalizar la quimioterapia. El resultado del *second look* fue negativo en 41 casos (58,6%) y positivo en 29 (41,4%). Veintinueve de los 41 casos con *second look* negativo (71%) habían tenido una citorreducción óptima, mientras que el 65,5% (19/29) de los casos con *second look* positivo eran pacientes mal citorreducidas. Además, el 89,5% de las pacientes sin tumor residual y el 60% de las pacientes con tumor residual menor de 1 cm tuvieron un *second look* negativo, frente a sólo el 38,7% de las pacientes con tumor residual subóptimo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0000$, tabla IV).

Tras finalizar el tratamiento, 91 de las 123 pacientes incluidas en el estudio (74%) quedaron libres de enfermedad. Entre estas pacientes se diagnosticaron 37 recurrencias (41%). La mediana del tiempo de la recurrencia fue de 12,8 (1,93-61,53) meses. Las recurrencias también fueron más frecuentes entre las pacientes con cirugía inicial no óptima. Hubo recurrencia en el 15% (6/33) de las pacientes sin tumor residual, frente al 58% (11/19) de las pacientes con

TABLA I. Criterios de selección de pacientes

1. Diagnóstico histológico de CEO realizado por primera vez en nuestra área de salud (Cabueñas, Gijón) entre 1991 y 2001
2. Estadio IA o IB de mal pronóstico (grado de diferenciación G3 o histología de células claras)
3. Estadio IC-IV con cualquier histología o grado de diferenciación
4. Edad menor o igual a 80 años
5. Estado general 0, 1 o 2 según la escala de la OMS
6. Tratamiento primario con cirugía y quimioterapia basada en platino
7. Funciones hepática (bilirrubina ≤ 2 mg/100 ml), medular (leucocitos $\geq 4.000/\text{mm}^3$, plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$) y renal (urea ≤ 55 mg/100 ml, creatinina $\leq 1,2$ mg/100 ml) adecuadas antes del inicio del tratamiento
8. Consentimiento informado y aceptación del plan de tratamiento por parte de la paciente

TABLA II. Características de las pacientes

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Edad (mediana)		
< 60	58	47,2
> 60	65	52,8
Estado general (OMS)		
0	44	35,8
1	64	52,0
2	15	12,2
Estadio		
I	29	23,6
II	10	8,1
III	79	64,2
IV	5	4,1
Histología		
Papilar seroso	92	74,8
Mucinoso	8	6,5
Endometrioide	10	8,1
Indiferenciado	4	3,3
Células claras	9	7,3
Grado de diferenciación		
Bien diferenciado	19	14,4
Moderadamente diferenciado	55	44,7
Poco diferenciado	49	39,8
Esquema de quimioterapia		
CDDP+ CTX	60	48,8
CBDCA+ CTX	4	3,3
CDDP+ TAX	19	15,4
CBDCA+ TAX	34	27,6
CBDCA	5	4,1
CBDCAip + TAX	1	0,8

CDDP: cisplatino; CTX: ciclofosfamida; CBDCA: carboplatino; TAX: taxol; CBDCAip: carboplatino intraperitoneal.

TABLA III. Tumor residual cirugía primaria

	FRECUENCIA	%
0 cm	39	31,7
< 1 cm	24	19,5
> 1 cm	60	48,8
Total	123	100

TABLA IV. Tumor residual y resultado SL

	SL NEGATIVO (%)	SL POSITIVO (%)
0 cm	17 (89)	2 (11)
< 1 cm	12 (60)	8 (40)
> 1 cm	12 (39)	19 (61)
Total	41	29

SL: *second look*; p = 0,0000.

TABLA V. Tumor residual y recurrencia

	RECURRENCIA (%)	NO RECURRENCIA (%)
0 cm	6 (15)	33 (85)
< 1 cm	11 (58)	8 (42)
> 1 cm	20 (61)	13 (39)
Total	37	54

p = 0,0000.

tumor residual menor o igual a 1 cm, y el 61% de las pacientes con tumor residual mayor de 1 cm en la cirugía primaria (20/33) (p = 0,0000, tabla V).

TABLA VI. Tumor residual y supervivencia

-	FALLOS/TOTAL	SM
0 cm	3/39	111,9
< 1 cm	10/24	73
> 1 cm	42/60	31,4

SM: supervivencia media; p = 0,0000.

La cirugía citorreductora primaria también influyó significativamente en la supervivencia de las pacientes. Hasta el momento del análisis han fallecido 55 pacientes (44,7%), y 68 permanecen vivas (55,3%). La media de supervivencia para todo el grupo de pacientes calculada por el método de Kaplan y Meier fue de 65,82 meses (IC del 95%, 55,13-76,50), y la mediana fue de 44,10 meses (IC del 95%, 20,46-67,74). Las pacientes con citorreducción completa alcanzaron una supervivencia media de 111,9 meses, frente a los 73 meses de las pacientes con tumor residual menor de 1 cm, y los 31,4 meses de las pacientes con citorreducción subóptima (p = 0,0000, tabla VI y figura 1).

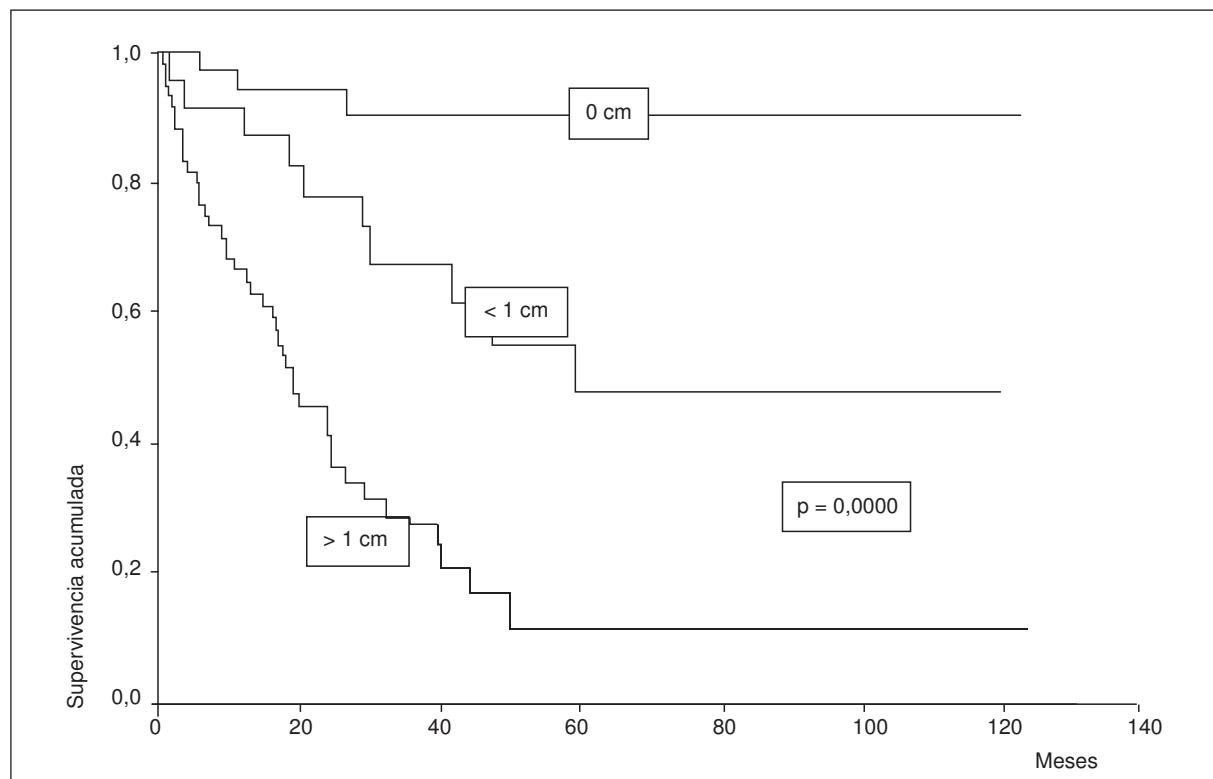


Fig. 1. Supervivencia global según tumor residual en la cirugía primaria.

DISCUSIÓN

El objetivo de la cirugía primaria en el CEO es confirmar el diagnóstico, valorar con exactitud la extensión de la enfermedad y conseguir una citorreducción óptima en los casos de enfermedad avanzada, dejando el mínimo tumor residual posible^{5,9-14}.

En 1975, Griffiths fue el primer investigador que relacionó el tumor residual después de la cirugía primaria con la supervivencia de las pacientes con CEO¹⁵. Desde el informe de Griffiths, varios estudios han relacionado el volumen de la enfermedad residual con la respuesta a la quimioterapia, el resultado del *second look*, el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global⁵⁻⁸.

No existe una definición clara sobre cuál es el tumor residual óptimo. Durante mucho tiempo se definió la cirugía primaria óptima como aquella en la que las masas residuales eran menores de 2 cm. Hoy, siguiendo los trabajos del Gynecologic Oncology Group (GOG) y de Le et al, entre otros, parece más apropiado definir la enfermedad residual óptima como la que no deja tumor o éste es menor de 1 cm^{14,16}.

Por otra parte, aunque son múltiples las observaciones que asocian un mejor pronóstico a una buena citorreducción, algunos autores especulan con la posibilidad de que el efecto no sea debido a la cirugía propiamente dicha, sino al hecho de que las pacientes con enfermedad residual mínima presenten tumores menos agresivos y, por tanto, menos extendidos, aun tratándose del mismo estadio, y más fácilmente operables. Así, Hunter et al, en un metaanálisis realizado sobre 6.962 pacientes con estadio III y IV encuentran que, si bien el grado de citorreducción obtenido tiene un impacto en la supervivencia de las pacientes, es mucho más importante el tratamiento con quimioterapia y la utilización o no de platino¹⁷.

En nuestra serie, el tumor residual influyó de manera significativa sobre el resultado de la laparotomía de *second look*, sobre las probabilidades de recidiva y sobre la supervivencia global de las pacientes.

Probablemente, igual que ha ocurrido con otras neoplasias, la agresividad de la cirugía esté menos justificada cuando aumenta la eficacia de otras terapéuticas como la quimioterapia.

CONCLUSIÓN

A la luz de los conocimientos actuales parece lógico realizar durante la cirugía primaria el máximo esfuerzo que la extensión de la enfermedad, las condiciones de la paciente y la habilidad del cirujano

permitan, sin olvidar el respeto a la calidad de vida posterior de las pacientes.

RESUMEN

Se realiza un estudio retrospectivo sobre las pacientes con cáncer epitelial de ovario diagnosticadas en el área de salud de Cabueñas (Gijón) entre 1991 y 2001. Revisamos las características de las pacientes, del tumor y del tratamiento realizado, con el fin de establecer el papel de la cirugía primaria citorreductora en el tratamiento del CEO y su posible impacto en la supervivencia de las pacientes.

Durante el período del estudio se diagnosticaron 123 casos de cáncer epitelial de ovario. Todas las pacientes fueron sometidas a cirugía primaria con intención citorreductora seguida de un esquema de quimioterapia basado en platino. El tumor residual después de la cirugía se relacionó significativamente con el resultado del *second look*, la supervivencia global y el índice de recurrencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines for referrals to a gynecologic oncologist: rationale and benefits. Society of Gynecologic Oncologists. Gynecol Oncol 2000;78:S1-13.
2. Cañada Martínez A, Rodríguez Suárez V (Dirección General de Salud Pública). Atlas de incidencia de cáncer en Asturias 1982-1993: mapas municipales y evolución temporal. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios y Servicio de Publicaciones del Principado de Asturias.
3. Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P, Creasman W, Shepherd J, Sideri M, et al. Carcinoma of the ovary. J Epidemiol Biostat 1998;3:75-102.
4. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. Results of a national ovarian cancer survey. Cancer 2000;89:2068-75.
5. Hoskins WJ. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. Gynecol Oncol 1994;55:S91-6.
6. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the gynecologic oncology group experience. J Clin Oncol 1991;9:1138-50.
7. Kapp KS, Kapp DS, Poschauko J, Stücklschweiger GF, Hackl A, Pickel H, et al. The prognostic significance of peritoneal seeding and size of postsurgical residual in patients with stage III epithelial ovarian cancer treated with surgery, chemotherapy, and high-dose radiotherapy. Gynecol Oncol 1999;74:400-7.
8. Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA, Chi DS, Hoskins WJ. Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. Obstet Gynecol 1999;93:21-4.

9. Mendiola C, Gómez H, Salmeán JM, Martín LF, Ojeda B. Cáncer de ovario. En: Cortés Funes H, Díaz Rubio E, García Conde J, Germá Lluch JR, Guillén Porta V, López López JJ, et al, editores. Oncología Médica. Madrid-Barcelona: Nova Sidonia Oncología, 1999; p. 821-64.
10. NIH Consensus Conference. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. *JAMA* 1995;273:491-7.
11. Del Campo JM, Felip E, Rubio D, Vidal R, Bermejo B, Colomer R, et al. Long-term survival in advanced ovarian cancer after cytoreduction and chemotherapy treatment. *Gynecol Oncol* 1994;53:27-32.
12. Morgan RJ, Copeland L, Gershenson D, Locker G, McIntosh D, Ozols R, et al. NCCN Ovarian Cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Huntington)* 1996;10:293.
13. Naik R, Nordin A, Cross PA, Hemming D, Lopes AB, Monaghan JM. Optimal cytoreductive surgery is an independent prognostic indicator in stage IV epithelial ovarian cancer with hepatic metastases. *Gynecol Oncol* 2000;78: 171-5.
14. Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, et al. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;82:532-7.
15. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1975;42:101-4.
16. Le T, Krepert GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 1997;67:208-14.
17. Hunter RW, Alexander NDE, Soutter WP. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: Is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:504-11.