

Laparotomía de *second look* en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario

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

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

^bSección de Oncología Médica. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias.

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

ABSTRACT

Objective: To carry out a retrospective study on patients with ovarian epithelial cancer (OEC), diagnose in our Health Area (Cabuenes, Gijón) from 1991 to 2001.

Material and methods: We review the patient's characteristics, tumor and treatment carried out, with the intention of establishing the role of second look laparotomy (SLL) in the treatment of OEC, and its possible impact on patients survival.

Results: During the period studied SLL was carried out on 70 patients who, following primary treatment with surgery and chemotherapy were apparently free of disease. Although the women with negative SLL had better survival rates than women with residual disease, no statistically significant differences in global survival or post-SLL were found, even when there was residual disease following this surgery. On completion of treatment, we found recurrence in 41% of patients had been disease free, a level very similar to the 39% found in the patients with negative SLL, which demonstrates the high index of false negatives in this type of surgery.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es la causa más frecuente de muerte entre las mujeres que desarrollan neoplasias ginecológicas, y es la quinta causa de muerte por cáncer femenino en los Estados Unidos. En este país se diagnostican 23.100 casos nuevos y se producen 15.000 muertes cada año por esta enfermedad¹.

El tipo histológico más frecuente es el cáncer epitelial de ovario (CEO), que incluye los subtipos serosos, mucinoso, endometriode y de células claras².

La supervivencia global a los 5 años tras un diagnóstico de CEO es casi del 90% para el estadio I, del 60% para el estadio II, del 33% para el estadio III y del 15% para el estadio IV^{2,3}.

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 primaria se correlaciona inversamente con la respuesta a la quimioterapia, la posibilidad de una laparotomía de *second look* (LSL) negativa, el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global⁴⁻⁸.

El papel de la LSL en el tratamiento del CEO no está claro. Esta técnica se lleva realizando desde los años sesenta y es el método más sensible y específico para determinar la respuesta a la quimioterapia, pero no parece aportar ventajas a la supervivencia de las pacientes y tiene un alto índice de falsos negativos, ya que hasta el 50% de las pacientes con LSL negativa desarrollan recurrencias^{7,9,10}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde la implantación en 1991 de un servicio de oncología médica, las pacientes diagnosticadas de CEO en nuestra área de salud se trataban íntegramente en nuestro centro, de acuerdo con un protocolo previamente establecido y consensuado por los servicios de ginecología y oncología.

Para este estudio se revisaron las historias clínicas de las pacientes diagnosticadas y tratadas por CEO en nuestra área 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 largo plazos.

Aceptado para su publicación el 14 de abril de 2004.

TABLA I. Características de las pacientes

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Edad, mediana (rango), 60 (31-77)		
< 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
Endometriode	10	8,1
Indiferenciado	4	3,3
Células claras	9	7,3
Grado de diferenciación		
Bien diferenciado	19	15,4
Moderadamente diferenciado	55	44,7
Poco diferenciado	49	39,8
Esquema de quimioterapia	60	48,8
CCDP + CTX	4	3,3
CBDCA + CTX	19	15,4
CDDP + TAX	34	27,6
CBDCA + TAX	5	4,1
CBDCA i.v.	1	0,8
CBDCA i.p. + TAX		

CBDCA: carboplatino; CBDCA i.p.: carboplatino intraperitoneal; CBDCA i.v.: carboplatino intravenoso; CDDP: cisplatino; CTX: ciclofosfamida; OMS: Organización Mundial de la Salud; TAX: paclitaxel.

Para su inclusión en el estudio, las pacientes tuvieron que cumplir los siguientes requisitos: *a)* diagnóstico histológico de CEO; *b)* estadio IA o IB de mal pronóstico (grado de diferenciación G3 o histología de células claras); *c)* cualquier estadio IC-IV; *d)* edad ≤ 80 años; *e)* estado general de 0, 1 o 2, según la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS); *f)* tratamiento primario con cirugía y quimioterapia basada en platino, y *g)* funciones hepática, medular y renal adecuadas antes del inicio del tratamiento.

La cirugía primaria fue realizada por el Servicio de Ginecología de nuestro centro 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 Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC)¹⁰.

Las pacientes recibieron distintas combinaciones de quimioterapia basada en platino (tabla I). La mediana del número de ciclos de quimioterapia adminis-

TABLA II. Recomendaciones para laparotomía de *second look* (LSL) en cáncer epitelial de ovario (CEO)¹⁰

1. Incisión media desde la sínfisis del pubis al apéndice xifoides
2. Lavados peritoneales en pelvis, goteras paracólicas y ambos hemidiafragmas
3. Inspección y palpación de toda la cavidad abdominal. Empezar por el abdomen superior, el espacio linfático retroperitoneal (paraaórtico, paracaval e interaortocava) y terminar en el abdomen inferior, pelvis, plica vesical, fondo de saco de Douglas y espacio linfático retroperitoneal, especialmente de la íliaca externa y primitiva
4. Biopsias de los pedículos infundibulopélvicos, fondo de saco de Douglas, cúpula vesical, paredes laterales de la pelvis, goteras paracólicas, hemidiafragmas y de cualquier superficie sospechosa de la cavidad abdominal o pélvica
5. Linfadenectomía pélvica íliaca externa, primitiva y paraaórtica, paracaval e interaortocava hasta los vasos renales, en caso de que no se hubiera realizado en la primera cirugía
6. Omentectomía de la curvatura mayor del estómago

trados fue de 6 con un intervalo entre 1 y 9 ciclos. La LSL se practicó de forma reglada (tabla II)² a todas las pacientes en respuesta completa clínica que aceptaron esta intervención entre los años 1992 y 1997. A raíz de un análisis de los resultados realizado en esta última fecha, desde enero de 1998 se dejó de practicar LSL a las pacientes con CEO en estadios iniciales (I y II). Tampoco se practicó LSL a las pacientes con enfermedad en estadio IV.

El seguimiento de las pacientes se hizo trimestralmente durante los primeros 2 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 se siguieron hasta la fecha de su fallecimiento o, en los casos en que éste no se produjo, hasta el momento del análisis, en julio de 2001. No se ha perdido a ninguna paciente durante el seguimiento.

RESULTADOS

Durante el período del estudio se diagnosticaron 123 casos de CEO, que cumplieron los criterios establecidos en el apartado de «material y métodos». Las características de estas pacientes se recogen en la tabla I.

El tratamiento inicial en todos los casos fue cirugía seguida de quimioterapia. Se consiguió un tumor residual óptimo, definido como masas residuales de tamaño ≤ 1 cm, en el 52% de las mujeres.

Se hizo LSL a 70 pacientes con una exploración, un CA 125 y una tomografía axial computarizada (TAC) normales al finalizar la quimioterapia. Las causas por las que no se realizó la LSL en las 53 pacientes restantes fueron: estadio inicial (diagnóstico pos-

TABLA III. Resultado de la laparotomía de *second look* (LSL) y distintas variables

	LSL NEGATIVA (%)	LSL POSITIVA (%)	χ^2	G.L.	P
Edad					
< 60	28 (62)	17 (38)	0,692	1	NS
≥ 60	13 (52)	12 (48)			
PS					
0	19 (68)	9 (32)	1,93	2	NS
1	20 (41)	19 (39)			
2	2 (67)	1 (33)			
Histología					
Papilar	31 (55)	25 (45)	1,192	1	NS
Otros	10 (71)	4 (29)			
Grado					
I	5 (50)	5 (50)	1,086	2	NS
II	20 (55)	16 (45)			
III	16 (67)	8 (33)			
Estadio					
I	13 (93)	1 (7)	11,743	2	0,003
II	3 (100)	0 (0)			
III	25 (47)	28 (53)			
Tumor residual					
0 cm	17 (89)	2 (11)	18,107	2	0,000
≤ 1 cm	12 (60)	8 (40)			
> 1 cm	12 (39)	19 (61)			
↓ CA 125					
1-3 ciclo	31 (70)	13 (30)	6,894	1	0,009
> 3 ciclo	10 (38)	16 (62)			

G.L.: grados de libertad; NS: no significativo; PS: *performance status*.

terior a 1998), 18 (34%); fallecimiento, 11 (20,7%); edad ≥ 69 años, 7 (13,2%); no alcanzar respuesta completa, 8 (15%); estadio IV, 5 (9,4%); rechazo de la paciente, 2 (3,8%); enfermedades intercurrentes, 2 (3,8%).

El resultado de la LSL fue negativo en 41 casos (58,6%) y positivo en 29 (41,4%). La relación existente entre el resultado de la LSL y diversas variables se recoge en la tabla III.

El estadio influyó en el resultado de la LSL. De las 70 pacientes a las que se realizó LSL, sólo una (7,1%) de 14 con estadio I y ninguna de las 3 pacientes con estadio II tuvieron una LSL positiva, frente a 28 (52,8%) de las 53 pacientes con estadio III ($p = 0,003$).

La cirugía citorreductora primaria también influyó en el resultado de la LSL. De 41 (71%) casos con LSL negativa, 29 habían tenido una citorreducción óptima, mientras que de 29 (65,5%) casos con LSL positiva, 19 eran pacientes con tumor residual macroscópico. Además, el 89,5% de las pacientes sin tumor residual y el 60% de las pacientes con tumor residual < 1 cm tuvieron una LSL negativa frente a sólo el 38,7% de las pacientes con tumor residual subóptimo, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,0000$).

TABLA IV. Supervivencia global y resultado de la laparotomía de *second look* (LSL)

	FALLOS/ TOTAL	Sm	Smed	LRT	G.L.	P	
Resultado LSL							
Negativo	9/32	98,08	NA	18,07	1	0,0000	Fig. 1
Positivo	19/10	42,47	29,53				

G.L.: grados de libertad; LRT: *log rank test*; NA: no alcanzada; Sm: supervivencia media; Smed: supervivencia mediana.

Otra variable que influyó significativamente en el resultado de la LSL fue la rapidez en la normalización del marcador CA 125. Las pacientes con una normalización precoz (primer a tercer ciclos de quimioterapia) tuvieron un porcentaje de LSL negativa (70%) significativamente más alto que aquellas con una normalización tardía (cuarto ciclo o posterior) (38%) ($p = 0,009$).

Por el contrario, otras variables dependientes de la paciente, como la edad o el estado general, o del tumor, como el patrón histológico o el grado de diferenciación, no tuvieron influencia significativa en el resultado de la LSL.

De las 29 pacientes con LSL positiva, 16 tuvieron enfermedad macroscópica. En estas mujeres se intentó una segunda citorreducción, que se consiguió en 10 casos. Tras la LSL, quedó tumor residual óptimo en 23 (79%) (microscópico en 19 y ≤ 1 cm en 4) y > 1 cm en 6 (21%).

Tras las distintas actuaciones (cirugía inicial, quimioterapia primaria, LSL y quimioterapia después de la LSL), 91 de las 123 pacientes incluidas en el estudio (74%) alcanzaron respuesta completa. Entre estas pacientes, se diagnosticaron 37 (41%) recurrencias. En las 41 pacientes con LSL negativa hubo 16 (39%) recurrencias.

La influencia de la citorreducción practicada en las pacientes con LSL positiva se valoró calculando la supervivencia global y la supervivencia post-LSL según el tumor residual después de esta cirugía. Aunque las mujeres con LSL negativa tuvieron mejor supervivencia que las pacientes con enfermedad residual en la LSL (tabla IV; fig. 1), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global y la supervivencia post-LSL en función del tumor residual después de la LSL (tabla V; figs. 2 y 3).

DISCUSIÓN

En mujeres con CEO, el término de LSL describe un procedimiento quirúrgico con 3 objetivos: conocer la respuesta histológica al tratamiento con quimioterapia

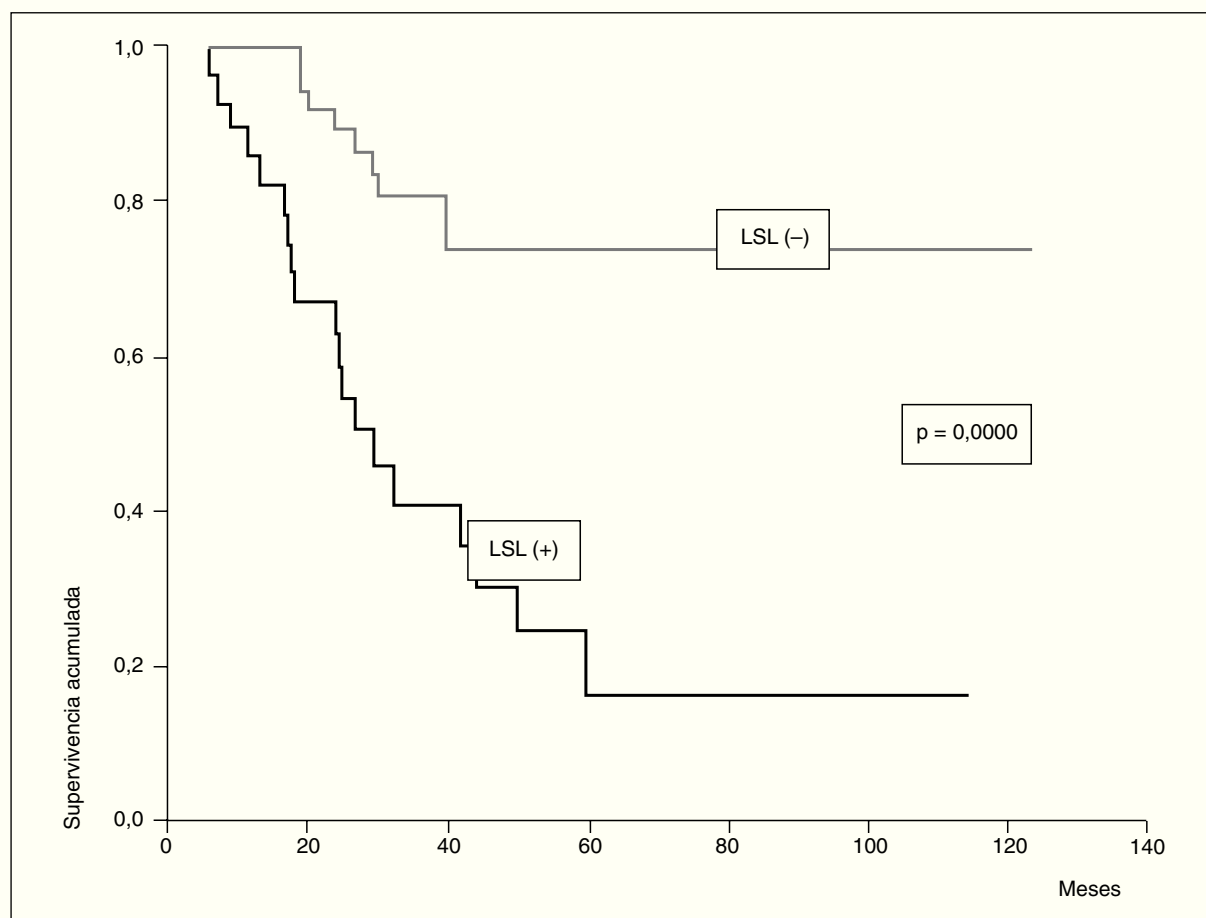


Fig. 1. Supervivencia global según resultado de laparotomía de *second look* (LSL).

en pacientes con respuesta clínica completa; realizar una citorreducción de la enfermedad residual, si la hubiere, para mejorar la respuesta a una posible quimioterapia posterior, y aliviar los síntomas de la enfermedad.

Este procedimiento se ideó inicialmente para cáncer de colon¹¹, pero donde adquirió más auge fue en el manejo del CEO por tratarse de un tumor usualmente confinado a la cavidad peritoneal, en el que las metástasis fuera del abdomen, incluso en las fases más avanzadas de la enfermedad, son raras, y en el que el resto de técnicas de diagnóstico disponibles, como TAC, resonancia nuclear magnética (RNM), CA 125, etc., carecen de la suficiente sensibilidad para diagnosticar el tumor residual.

La LSL continúa siendo el medio más preciso para documentar la respuesta a la quimioterapia, y para detectar las recidivas y la persistencia de la enfermedad

subclínica que no pueden diagnosticarse con otros métodos no invasivos, toda vez que tras esta intervención más del 50% de las mujeres con una respuesta clínica completa a la quimioterapia tendrán evidencia macro o microscópica de enfermedad persistente^{12,13}.

La LSL ha formado parte del tratamiento estándar del CEO en los últimos 20 años. Sin embargo, el uso rutinario de esta cirugía en el CEO es cuestionable, debido, sobre todo, a que no se ha demostrado su valor terapéutico sino exclusivamente como método diagnóstico de confirmación de respuesta al tratamiento primario en el CEO. Efectivamente, varios estudios han demostrado que no existen diferencias en la supervivencia de las pacientes sometidas a una LSL y las mujeres candidatas a las que no se realiza finalmente la cirugía. Además, aunque las pacientes con una LSL negativa presentan una mayor supervivencia

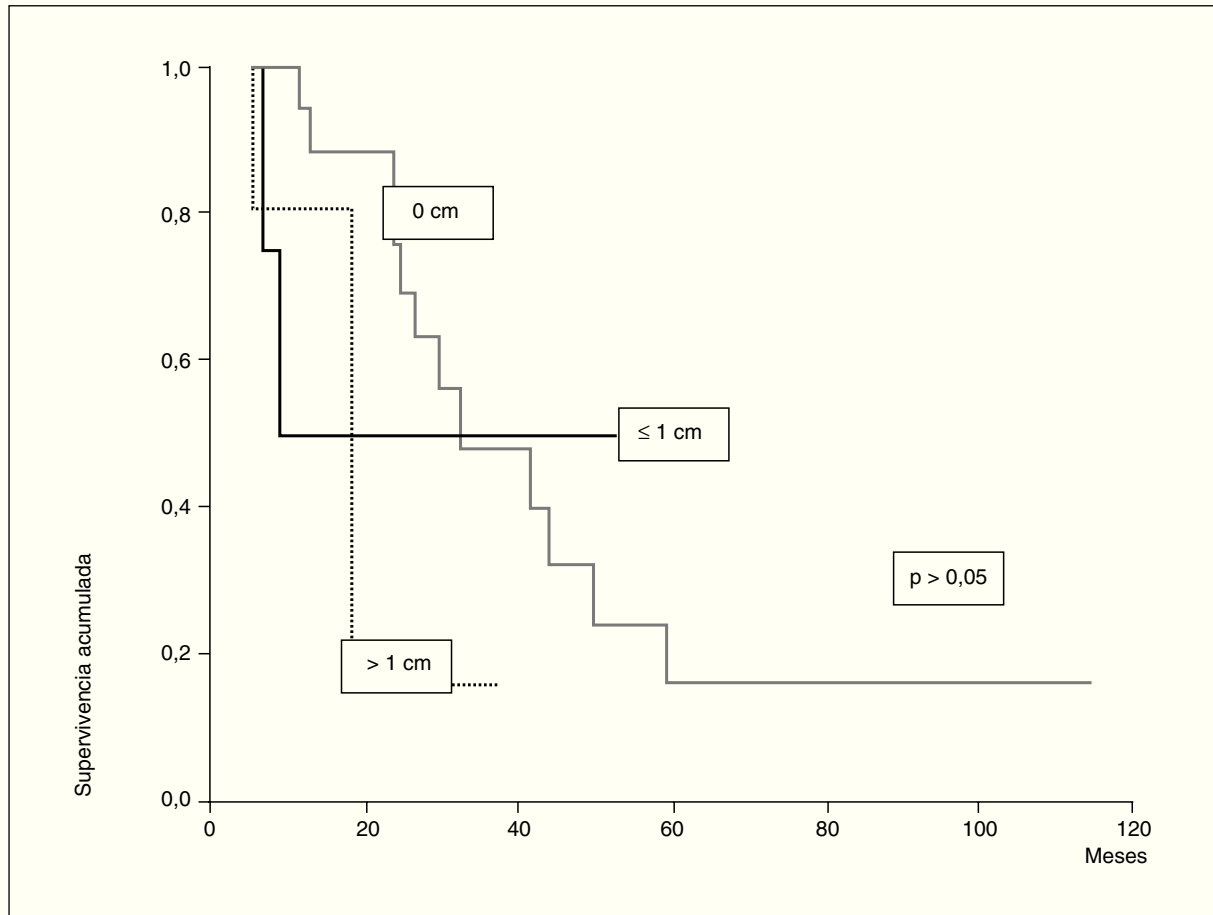


Fig. 2. Supervivencia global según tumor residual en laparotomía de *second look* (LSL).

que aquellas con enfermedad residual, no existen estudios prospectivos que demuestren que la citorreducción secundaria practicada durante esta cirugía ni el tratamiento posterior con quimioterapia de estas pacientes tengan un impacto positivo en su supervivencia^{5,9,13-15}.

Otra desventaja de la LSL es su alto índice de falsos negativos. En algunas series, se ha observado un índice de recurrencias de hasta el 60% tras una LSL negativa, con un 65% de mortalidad, debido a la enfermedad a largo plazo. La mayoría de las recurrencias se producen en los primeros 5 años después de la LSL, y son más frecuentes en pacientes con tumores de alto grado histológico, diagnosticados en estadios avanzados, con ascitis y que han recibido una citorreducción primaria subóptima^{4,5,7,9,12-17}.

TABLA V. Supervivencia global y supervivencia poslaparotomía *second look* (post-LSL) según tumor residual en LSL

	FALLOS/ TOTAL	Sm	Smed	LRT	G.L.	P	
Supervivencia global							
0 cm	12/19	46,45	32,27	3,44	2	NS	Fig. 2
≤ 1 cm	02/4	31,22	9,13				
> 1 cm	5/6	20,1	17,17				
Supervivencia post-LSL							
0 cm	12/19	40,77	27,33	4,15	2	NS	Fig. 3
≤ 1 cm	2/4	24,63	1,63				
> 1 cm	5/6	14,48	11,5				

G.L.: grados de libertad; LRT: *log rank test*; NS: no significativo; Sm: supervivencia media; Smed: supervivencia mediana.

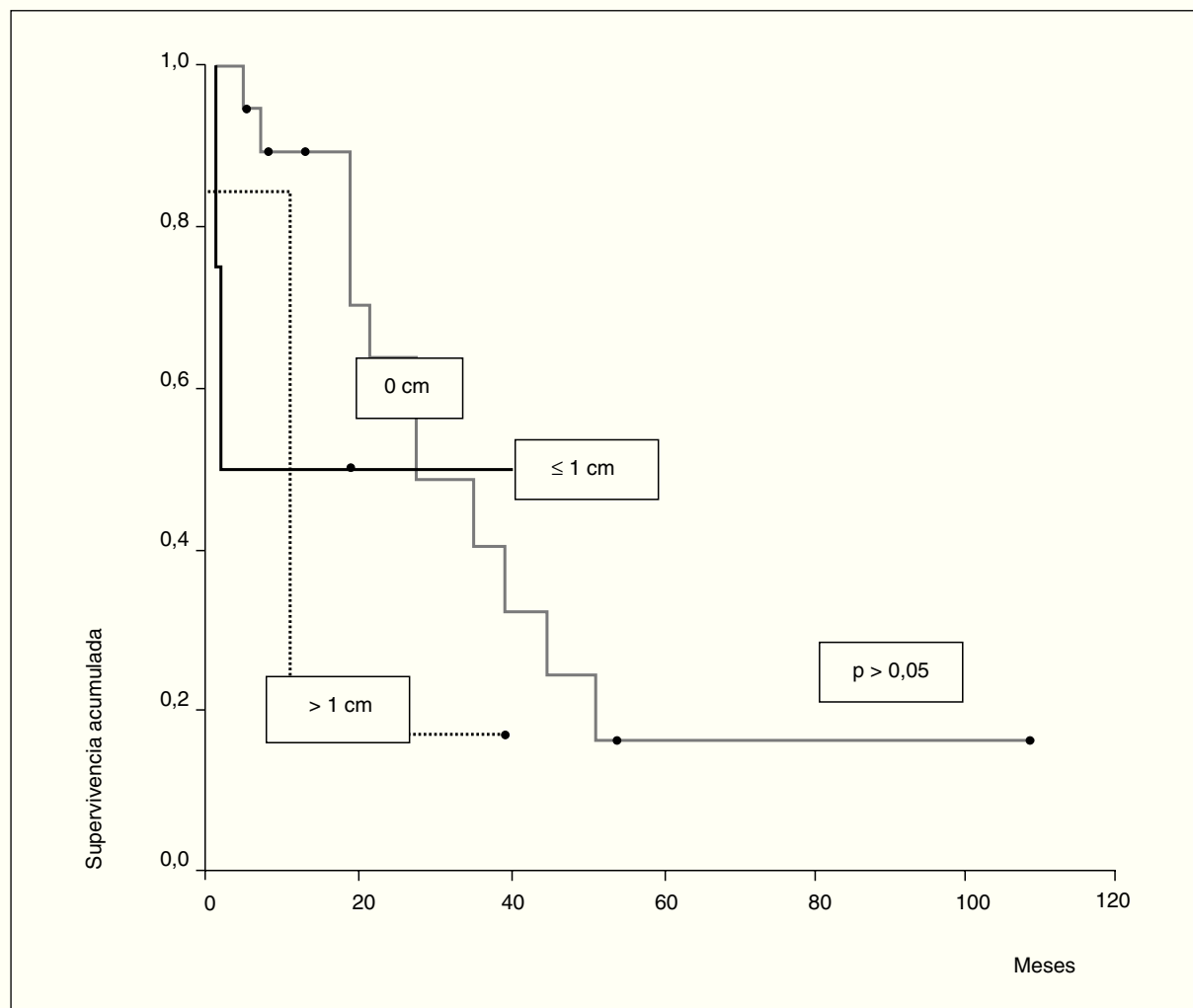


Fig. 3. Supervivencia poslaparotomía de *second look* (post-LSL) según tumor residual en LSL.

En nuestra serie, se demostró persistencia de la enfermedad en el 41,4% de las pacientes en respuesta completa. En los estadios iniciales, la positividad de la LSL fue baja (el 7,1% en estadio I y el 0% en estadio II). Resultados similares han llevado a Rubin et al a desaconsejar la realización de la LSL en estas pacientes⁷.

El alto porcentaje de LSL positiva (52,8%) observado en el estadio III parecería justificar la realización rutinaria de esta técnica. En contra de esto, existen 2 datos, por un lado la alta tasa de falsos negativos hallada, ya que el 39% de las mujeres con LSL negativa acabó desarrollando recurrencia, cifra que no di-

fiere del porcentaje de recurrencias (41%) alcanzado por el total de pacientes en respuesta completa, independientemente de la cirugía de LSL; por otro lado, la citorreducción practicada durante la LSL y el tratamiento posterior con quimioterapia deberían suponer una ventaja en la supervivencia de las pacientes, que en nuestra experiencia no se ha demostrado (tabla V; figs. 2 y 3), aunque nuestros resultados podrían estar influidos por el escaso número de pacientes.

Como muchas otras veces en oncología, la solución a esta cuestión sólo se obtendrá tras la realización de un ensayo clínico prospectivo que, quizá por su complejidad, nunca se llegue a realizar.

CONCLUSIONES

Debido al bajo índice de resultados positivos, la LSL no está indicada en estadios precoces (I y II) de CEO.

La tasa de resultados positivos de la LSL en las pacientes con estadio III fue alta (52,8% de los casos). A pesar de ello, no observamos ningún efecto positivo en la supervivencia de las pacientes a consecuencia de la citorreducción secundaria practicada.

Además, hubo un 39% de recurrencias en pacientes que habían presentado una LSL negativa, lo que hace que desaconsejemos la práctica rutinaria de esta cirugía.

RESUMEN

Objetivo: Realizar un estudio retrospectivo en las pacientes con cáncer epitelial de ovario (CEO) diagnosticadas en nuestra área de salud (Cabueñes, Gijón) entre 1991 y 2001.

Material y métodos: Revisamos las características de las pacientes, del tumor y del tratamiento realizado, con el fin de establecer el papel de la laparotomía de *second look* (LSL) en el tratamiento del CEO y su posible impacto en la supervivencia de las pacientes.

Resultados: Durante el período de estudio, se realizó LSL a 70 pacientes que, tras completar el tratamiento primario con cirugía y quimioterapia, se encontraban aparentemente libres de enfermedad. Aunque las mujeres con LSL negativa tuvieron mejor supervivencia que las pacientes con enfermedad residual, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global y la supervivencia post-LSL en función del tumor residual después de esta cirugía. Al finalizar el tratamiento, encontramos un 41% de recurrencias entre las pacientes que se encontraban libres de enfermedad, cifra muy similar al 39% hallado entre las pacientes con LSL negativa, lo que demuestra el alto índice de falsos negativos de esta cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Society of Gynecologic Oncologists. Guidelines for referrals to a gynecologic oncologist: rationale and benefits. *Gynecol Oncol* 2000;78:S1-13.
2. 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.
3. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990;322:1021-7.
4. Hoskins WJ. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. *Gynecol Oncol* 1994;55:S91-6.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Prada ME, Fernández R, Peláez I, Ferrer FJ, Solís JL. Impacto de la cirugía primaria en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario. *Clin Invest Gin Obst* 2003;30:152-6.
9. Creasman WT. Second-look laparotomy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;55:S122-7.
10. 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.
11. Wangsteen OH, Lewis FJ, Tonguen L. LSL in cancer surgery. *Lancet* 1951;71:303-7.
12. 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.
13. Podratz KC, Cliby WA. Second-look surgery in the management of epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;55:S128-33.
14. Ozols RF. Paclitaxel (taxol)/carboplatin combination chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000;27(Suppl 7):3-7.
15. Ozols RF. Management of advanced ovarian cancer consensus summary. *Semin Oncol* 2000;27(Suppl 7):47-9.
16. Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 1998;25:326-34.
17. Puls LE, Duniho T, Hunter JE, Kryscio R, Blackhurst D, Gallion H. The prognostic implication of ascites in advanced-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996;61:109-12.