



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Validación del Escore de Severidad de Enfermedad  
de Superficie Peritoneal (PSDSS) tras la  
Citorreducción y Quimioterapia Intraperitoneal  
Hipertérmica en Carcinomatosis Ovárica Peritoneal**

**D. Álvaro Jesús Gómez Ruiz**

**2021**





# UNIVERSIDAD DE MURCIA

## ESCUELA INTERNACIONAL DEL DOCTORADO

Validación del score de severidad de enfermedad  
de superficie peritoneal (PSDSS) tras la  
citorreducción y quimioterapia intraperitoneal  
hipertérmica en carcinomatosis ovárica peritoneal

Director: Dr. D. Pedro Antonio Cascales Campos

Tutor: Dr. D. Pablo Ramírez Romero

**D. Álvaro Jesús Gómez Ruiz**

**2021**







*“Cuando los sentidos están adormecidos,  
hay que hablarles con un lenguaje de rayos y truenos;  
la voz de la belleza habla en un tono bajo y dulce,  
pues sólo se insinúa a las almas despiertas.”*

***Así habló Zaratustra, Friedrich W. Nietzsche***







## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **ACOG:** *American College of Obstetricians and Gynecologists* o Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos.
- **AGO:** *Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie* o Sociedad Alemana de Oncología Ginecológica.
- **AINEs:** Anti-Inflamatorios No Esteroides.
- **AJCC:** *American Joint Committee on Cancer*
- **ASA:** *American Society of Anesthesiologists*.
- **ASCO:** *American Society of Clinical Oncology*.
- **AUC:** *Area Under the Curve* o área bajo la curva.
- **BRCA:** Gen supresor de tumor *Breast Cancer* o cáncer de mama.
- **CA:** *Cancer Antigen* o antígeno de cáncer.
- **CCC:** Clear cell carcinoma o carcinoma de células claras.
- **CCS:** *Completeness Cytoreductive Score* o puntuación de compleción de la citorreducción.
- **CEA:** *CarcinoEmbryonic Antigen* o antígeno carcinoembrionario.
- **CP:** Carcinomatosis peritoneal.
- **CRS:** *Cytoreductive surgery* o cirugía citorreductora.
- **DESKTOP- OVAR:** *Descriptive Evaluation of preoperative Selection KriTeria for OPerability in recurrent OVARian cancer* o evaluación descriptiva de los criterios de selección preoperatorios para la operabilidad en el cáncer de ovario recurrente.
- **DM:** Diabetes mellitus.
- **DLP:** Dislipemia.

- **E:** especificidad.
- **EC:** *Endometrioid carcinoma* o carcinoma endometrioide.
- **ECOG:** *Eastern Cooperative Oncologic Group*.
- **EOC:** *Epithelial ovarian cancer* o cáncer epitelial de ovario.
- **EORTC:** *European Organization for Research and Treatment of Cancer*
- **FIGO:** Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.
- **GOG:** *Gynaecologic Oncology Group* o Grupo de Oncología Ginecológica.
- **HE 4:** *Human Epididymis Protein 4* o proteína 4 del epidídimo humano.
- **HIPEC:** *Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy* o quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica.
- **HPF:** *High-Power Field* o campo de alta potencia
- **HTA:** Hipertensión arterial.
- **HGSC:** *High grade serous carcinoma* o carcinoma seroso de alto grado.
- **HR:** *Hazard Ratio* o cociente de riesgo.
- **IC:** Intervalo de confianza.
- **IV:** Intravenoso.
- **IP:** intraperitoneal.
- **LGSC:** *Low grade serous carcinoma* o carcinoma seroso de bajo grado.
- **LS:** *Lesion size* o tamaño tumoral.
- **MC:** *Mucinous carcinoma* o carcinoma mucinoso.
- **NACT:** *Neoadjuvan chemotherapy* o quimioterapia neoadyuvante.
- **NCCN:** *National Comprehensive Cancer Network* o Red Nacional Integral del  
Cáncer.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.

- **OR:** *Odds Ratio* o cociente de riesgos.
- **ORa:** *Odds Ratio* ajustado.
- **PCI:** *Peritoneal Cancer Index* o índice de carcinomatosis peritoneal.
- **PET:** *Positron emission tomography* o tomografía por emisión de positrones.
- **PSDSS:** Peritoneal Surface Disease Severity Score o puntuación de severidad de la enfermedad de la superficie peritoneal.
- **QT:** Quimioterapia.
- **RMN:** Resonancia Magnética Nuclear.
- **RVP:** Razón de Verosimilitud Positiva.
- **S:** Sensibilidad.
- **SG:** Supervivencia Global.
- **SLE:** Supervivencia Libre de Enfermedad.
- **STIC:** *Serous tubal intraepithelial carcinoma* o carcinoma seroso intraepitelial de trompas.
- **STIL:** *Benign serous tubal intraepithelial lesions* o lesiones tubáricas benignas intraepiteliales.
- **STIL-US:** *Serous tubal intraepithelial lesions of uncertain significance* o lesiones serosas intraepiteliales tubáricas de significado incierto.
- **TC:** Tomografía computarizada.
- **VPN:** Valor Predictivo Negativo.
- **VPP:** Valor Predictivo Positivo.

# RESUMEN

## INTRODUCCIÓN

El cáncer epitelial de ovario (EOC o *Epithelial Ovarian Cancer*) es la segunda neoplasia ginecológica en orden de incidencia y la primera en mortalidad. Más del 75% de los cánceres ováricos son diagnosticados en estadios avanzados, presentando frecuentemente carcinomatosis peritoneal. El tratamiento más establecido para el cáncer de ovario avanzado es la cirugía de citorreducción asociado a la quimioterapia sistémica basada en platinos. La adición de HIPEC (*Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy*) a este esquema de tratamiento ha propiciado una mejoría en las tasas de supervivencia de las enfermas con EOC. La morbimortalidad asociada a los procedimientos anteriores hace imprescindible una adecuada selección de aquellas pacientes que puedan beneficiarse de ellos. El desarrollo de distintas puntuaciones como el PSDSS (*Peritoneal Surface Disease Severity Score*) ha permitido una mejor clasificación de las pacientes en función a su pronóstico posibilitando la aplicación de un algoritmo terapéutico individualizado a las mismas.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis fue que la aplicación preoperatoria del PSDSS a pacientes intervenidas por EOC permitió establecer subgrupos de enfermas con distinta supervivencia libre de enfermedad (SLE) y probabilidad de citorreducción completa. El objetivo principal fue evaluar la aplicabilidad de esta puntuación a pacientes con EOC sometidas a cirugía de citorreducción y HIPEC en el establecimiento de grupos con distinta SLE. Fueron objetivos secundarios establecer la relación entre el PSDSS y el logro de una citorreducción completa en este subgrupo de pacientes y determinar la aplicabilidad del empleo del PSDSS en combinación con otras escalas pronósticas validadas para el establecimiento de subgrupos pronósticos en las pacientes con recurrencia de EOC.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Fue realizado un estudio retrospectivo de 179 pacientes con EOC (115 primarios y 64 recurrencias) sometidas a procedimientos de citorreducción y HIPEC entre enero de 2008 y diciembre de 2016. Todas las pacientes fueron intervenidas por la Unidad de Carcinomatosis Peritoneal del Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Entre las variables recogidas se incluyeron aquellas necesarias para el cálculo de la puntuación PSDSS, AGO y Tian.

## **RESULTADOS**

Durante el seguimiento, el 58,1% de las pacientes presentaron recidiva de la enfermedad. La mediana de SLE fue de 23 meses (IC 95%: 17,4 – 28,6 meses) con una tasa de 70,3%, 40,0% y 30,6% a 1, 3 y 5 años, respectivamente. Tras el análisis multivariante, las variables asociadas de forma independiente con la SLE en las pacientes de la serie fueron el PCI radiológico (PCI 10-20: HR 1,928, IC 95% = 1,222-3,043,  $p = 0,005$ ; PCI > 20: HR = 3,314; IC 95% = 1,750-6,276;  $p < 0,001$ ), el tipo histológico (Tipo B: HR 1,469, IC 95% = 1,205-2,385,  $p = 0,019$ ), la administración de quimioterapia previa (HR 2,519, IC 95% = 1,287-4,930,  $p = 0,007$ ) y la puntuación PSDSS (PSDSS III,IV: HR 2,989, IC 95% = 1,742-5,128,  $p < 0,001$ ); en las pacientes con tumor primario, fueron el PCI radiológico y el PSDSS; en las pacientes con recurrencia de la enfermedad, únicamente se relacionaron el PSDSS y el subgrupo de “muy bajo riesgo”, resultante de la combinación de pacientes con PSDSS I - II y Tian de bajo riesgo. En todos los casos, la variable que presentó más influencia en el pronóstico fue el PSDSS (dividido en dos estadios de riesgo). Aquellas pacientes con PSDSS bajos presentaron con mayor frecuencia una citorreducción completa.

## **CONCLUSIONES**

La aplicación del PSDSS a pacientes con cáncer de ovario avanzado y recurrente sometidas a procedimientos de citorreducción y HIPEC permite establecer diferentes grupos pronósticos en base a la SLE y probabilidad de citorreducción completa. Por otro lado, la combinación de PSDSS bajo y Tian de bajo riesgo posibilita la detección de un subgrupo de pacientes con especial buen pronóstico.

# **ABSTRACT**

## **INTRODUCTION**

Epithelial ovarian cancer (EOC) is the second gynecological neoplasm in order of incidence and the first one in mortality. More than 75% of ovarian cancers are diagnosed in advanced stages, frequently presenting peritoneal carcinomatosis. The most established treatment for advanced ovarian cancer is cytoreductive surgery associated with platinum-based systemic chemotherapy. The addition of HIPEC (Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy) to this treatment increase survival rates in patients with EOC. The morbimortality associated with the above procedures makes an adequate selection of those patients who can benefit from them. The development of different scores such as the PSDSS (*Peritoneal Surface Disease Severity Score*) allows a better classification of patients according to their prognosis, making it possible to apply an individualized therapeutic algorithm to them.

## **HYPOTHESIS AND OBJECTIVES**

The main hypothesis was that the preoperative application of the PSDSS to patients operated for EOC allowed the establishment of subgroups of patients with different disease-free survival (DFS). The main objective was to evaluate the applicability of this score to patients with EOC undergoing cytoreduction surgery and HIPEC in the establishment of groups with different DFS. Secondary objectives were to establish the relationship between PSDSS and the achievement of complete cytoreduction in this subgroup of patients and to determine the applicability of using PSDSS in combination with other validated prognostic scales for the establishment of prognostic subgroups in patients with recurrence of EOC.

## **MATERIAL AND METHOD**

A retrospective study was performed with prospectively collected data from 179 patients with EOC (115 primary and 64 recurrences) undergoing cytoreduction and HIPEC procedures between January 2008 and December 2016. All patients were operated on by the Peritoneal Carcinomatosis Unit of the General Surgery Service of the Hospital

Universitario Virgen de la Arrixaca. Variables collected included those necessary for the calculation of the PSDSS, AGO and Tian score.

## **RESULTS**

During the follow-up, 58.1% of the patients presented recurrence of the disease. The median DFS was 23 months (95% CI: 17.4 - 28.6 months) with a rate of 70.3%, 40.0% and 30.6% at 1, 3 and 5 years, respectively. After multivariate analysis, the variables independently associated with DFS in patients in the series were radiological PCI (PCI 10-20: HR 1.928, 95% CI=1.222-3.043,  $p=0.005$ ; PCI >20: HR 3.314, 95% CI=1.750-6.276,  $p <0.001$ ), histological type (Type B: HR 1.469, 95% CI=1.205-2.385,  $p=0.019$ ), neoadjuvant chemotherapy (HR 2.519, 95% CI=1.287-4.930,  $p=0.007$ ) and PSDSS score (PSDSS III,IV: HR 2.989, 95% CI = 1.742-5.128,  $p <0.001$ ); in patients with primary tumor, it was radiological PCI and PSDSS; in patients with disease recurrence, only PSDSS and the "very low risk" subgroup, resulting from the combination of patients with PSDSS I - II and low-risk Tian, were related. In all cases, the variable with the greatest influence on prognosis was PSDSS (divided into two risk stages). Among the variables included in the PSDSS, symptomatology and radiological detection of lymph node involvement were not related to the risk of recurrence. Those patients with low PSDSS presented more frequently a complete cytoreduction.

## **CONCLUSIONS**

The application of PSDSS to patients with advanced and recurrent ovarian cancer undergoing cytoreduction and HIPEC procedures allows us to establish groups with different DFS and probability of complete cytoreduction. On the other hand, the combination of low PSDSS and low-risk Tian makes it possible to detect a subgroup of patients with a particularly good prognosis.



# ÍNDICE



<b>1. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS</b> .....	<b>1</b>
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	7
2.1. CÁNCER DE OVARIO .....	9
2.1.1. <i>EPIDEMIOLOGÍA</i> .....	11
2.1.2. <i>CLASIFICACIÓN</i> .....	12
2.1.3. <i>ETIOPATOGENIA</i> .....	21
2.1.4. <i>CLÍNICA</i> .....	31
2.1.5. <i>DIAGNÓSTICO</i> .....	32
2.1.6. <i>TRATAMIENTO</i> .....	37
2.2. CARCINOMATOSIS PERITONEAL.....	61
2.2.1. <i>DEFINICIONES Y ETIOLOGÍA</i> . .....	63
2.2.2. <i>MECANISMOS DE DISEMINACIÓN PERITONEAL</i> .....	63
2.2.3. <i>DIAGNÓSTICO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL</i> .....	64
2.2.4. <i>CUANTIFICACIÓN DEL GRADO DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL</i> .....	69
2.2.5. <i>CIRUGÍA DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL</i> .....	72
2.2.6. <i>QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL PERIOPERATORIA</i> .....	75
2.2.7. <i>MORBIMORTALIDAD TRAS CITORREDUCCIÓN Y HIPEC</i> .....	78
2.2.8. <i>FACTORES PRONÓSTICOS TRAS CIRUGÍA Y HIPEC EN CÁNCER DE OVARIO</i> . .....	80
2.2.9. <i>ESCALAS PRONÓSTICAS EN EL CÁNCER DE OVARIO</i> .....	87
<b>3. PACIENTES Y MÉTODO</b> .....	<b>103</b>
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	105
3.2. PACIENTES.....	109
3.2.1. <i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i> .....	111
3.2.2. <i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i> .....	112
3.3. METODOLOGÍA .....	113
3.3.1. <i>VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO</i> .....	114
3.3.2. <i>PREPARACIÓN PREOPERATORIA</i> .....	123
3.3.3. <i>CIRUGÍA</i> .....	123
3.3.4. <i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i> .....	127
<b>3. RESULTADOS</b> .....	<b>129</b>
4.1. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE .....	131
4.1.1. <i>CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS</i> .....	133
4.1.2. <i>VARIABLES PREOPERATORIAS</i> .....	134
4.1.3. <i>VARIABLES OPERATORIAS</i> .....	141

4.1.4. VARIABLES POSTOPERATORIAS.....	144
4.1.5. ESCALAS PRONÓSTICAS.....	151
4.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE .....	153
4.2.1. SERIE GLOBAL.....	155
4.2.2. CÁNCER DE OVARIO PRIMARIO.....	162
4.2.3. CÁNCER DE OVARIO RECURRENTE.....	168
4.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....	177
4.3.1. SERIE GLOBAL.....	179
4.3.2. CÁNCER DE OVARIO PRIMARIO.....	180
4.3.3. CÁNCER DE OVARIO RECURRENTE.....	182
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>183</b>
5.1. IMPORTANCIA DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CÁNCER DE OVARIO .....	185
5.1.1. OTROS FACTORES PRONÓSTICOS EN EL EOC .....	191
5.2. ESCALAS PRONÓSTICAS EN EL CÁNCER DE OVARIO .....	199
5.3. PSDSS EN EL CÁNCER DE OVARIO .....	205
5.3.1. PSDSS en el EOC primario.....	212
5.3.2. PSDSS, puntuación AGO y modelo de Tian en el EOC recurrente .....	212
5.4. CONSIDERACIONES CON RESPECTO A LOS RESULTADOS .....	219
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>225</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>229</b>
<b>8. ANEXOS .....</b>	<b>269</b>





# **1. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

## HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

## HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Los importantes avances acontecidos en los últimos años en el manejo de pacientes oncológicos han permitido obtener unas mejoras espectaculares en la supervivencia de los enfermos. Dicho progreso posibilita el tratamiento eficaz de tumores en estadios cada vez más avanzados. No obstante, esta mejoría en el pronóstico se encuentra íntimamente relacionada con el empleo de unas técnicas más agresivas que permiten eliminar con mayor eficacia la enfermedad tumoral.

El cáncer de ovario presenta ciertas características que le diferencian de otros procesos oncológicos.

En primer lugar, dentro de las neoplasias ginecológicas, el cáncer de ovario es el tumor con mayor mortalidad y el segundo en incidencia. Su elevada prevalencia y agresividad hacen de esta neoplasia un problema destacado en la salud pública.

En segundo lugar, el encuadre de la diseminación tumoral peritoneal del cáncer ovárico como una afectación local, y no a distancia, ha transformado el modo de afrontar la neoplasia, posibilitando un mayor esfuerzo quirúrgico en aras de eliminar toda la enfermedad posible con la cirugía de citorreducción.

Por último, es notorio que la mayoría de las pacientes con cáncer de ovario presentarán recurrencia de la enfermedad aun habiendo recibido un tratamiento inicial óptimo. Se considera la enfermedad microscópica residual como la responsable de las recidivas acontecidas en las pacientes con cáncer ovárico sin evidencia macroscópica de tumor residual.

El tratamiento más aceptado para el cáncer de ovario es la cirugía de citorreducción (CRS) en combinación con la quimioterapia sistémica basada en platinos. Los mayores beneficios en cuanto a supervivencia se dan en aquellas pacientes con residuo tumoral macroscópico mínimo o nulo. Con el objetivo de tratar el remanente tumoral microscópico, la adición de HIPEC (*Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy*) al algoritmo terapéutico clásico del cáncer de ovario se ha mostrado eficaz en la disminución de las tasas de recurrencia de las enfermas.

No obstante, de la propia cirugía de citorreducción y HIPEC se deriva una sustancial morbimortalidad. Debido a ello, no todas las pacientes con cáncer de ovario pueden beneficiarse en términos de supervivencia y calidad de vida de estos procedimientos agresivos. Numerosos factores influyen en la probabilidad de recidiva de la enfermedad en las pacientes intervenidas. Se ha descrito que algunas características

## HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

como la edad avanzada, el estadio FIGO, la situación basal, el *Peritoneal Cáncer Index* (PCI), la histología tumoral, el grado de citorreducción logrado y otros, influyen en la supervivencia de las enfermas.

Una herramienta que permita establecer grupos de riesgo que diferencien a aquellas pacientes que pueden beneficiarse de tratamientos agresivos de otras cuyo mejor manejo es la quimioterapia sistémica, será particularmente útil en la toma de decisiones terapéuticas. Estos modelos pronósticos van encaminados principalmente a evitar la morbilidad derivada de la intervención en aquellas pacientes que no se puedan beneficiar de ella. Una de estas puntuaciones es el *Peritoneal Surface Disease Severity Score* (PSDSS), un modelo de cálculo preoperatorio, basado en valores fácilmente identificables, que ha demostrado su utilidad en la estratificación pronóstica de pacientes con diferentes tipos de neoplasias malignas de la superficie peritoneal. Existen otras puntuaciones usadas en las recurrencias del cáncer de ovario, como la desarrollada por la AGO (*Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie score* o Sociedad Alemana de Oncología) y el modelo propuesto por Tian et al.

Bajo las anteriores premisas nos planteamos la siguiente hipótesis de trabajo:

### **Hipótesis principal**

La puntuación PSDSS permite establecer de forma preoperatoria subgrupos de pacientes con SLE y probabilidad de logro de una CC-0 entre las pacientes con cáncer de ovario avanzado y recurrente, sometidas a procedimientos de citorreducción y HIPEC. En las pacientes con EOC recurrente sometidas a CRS y HIPEC, la capacidad de predicción de la SLE y la probabilidad de CC-0 de la puntuación PSDSS es mayor cuando ésta se combina con las puntuaciones de AGO y de Tian.

Para contrastar estas hipótesis, se han establecido los siguientes objetivos:

### **Objetivo principal**

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la aplicabilidad de la puntuación PSDSS en la estratificación pronóstica de grupos con diferente supervivencia libre de enfermedad entre las pacientes con cáncer de ovario avanzado y recurrente sometidas a procedimientos de citorreducción y HIPEC

### **Objetivos secundarios**

Demostrar la relación entre la puntuación PSDSS con la consecución de una citorreducción completa tras la cirugía de citorreducción en las pacientes con cáncer de ovario avanzado y recurrente.

Analizar la utilidad del PSDSS en combinación con la puntuación de AGO y de Tian en la predicción de la SLE o en la probabilidad de alcanzar una CC-0 en las pacientes con cáncer de ovario recurrente sometidas a CRS y HIPEC.



## **2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**



## **2.1. CÁNCER DE OVARIO**



### 2.1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de ovario epitelial (EOC, *Epithelial Ovarian Cancer*) es segunda neoplasia ginecológica más común en los países desarrollados. Presenta una incidencia global de 11,4 por 100.000 mujeres y una tasa de mortalidad de 7,0 por 100.000<sup>1</sup>. En los Estados Unidos, el EOC presenta una incidencia de 22,530 casos nuevos y 13,980 muertes anuales, lo que la convierte en la quinta causa de muerte por cáncer más frecuente en mujeres, y continúa siendo la causa más frecuente de muertes relacionadas con el cáncer ginecológico en EEUU y Europa<sup>2,3</sup>, con unas tasas de supervivencia a 5 años de entre el 46 y 49,7%.

El EOC se da típicamente en mujeres postmenopáusicas, con una edad media al diagnóstico de 63 años<sup>1</sup>. El carcinoma epitelial es el tipo histológico más frecuente de cáncer de ovario (95 por ciento) y dentro de los epiteliales, el subtipo más común es el seroso (75 por ciento de ellos)<sup>4</sup>.

La mayoría de los cánceres de ovario se diagnostican en una etapa avanzada: el 15% de ellos se diagnostican confinados al sitio primario; el 21% presentan afectación de los ganglios linfáticos regionales; el 59% de ellos se encuentran diseminados; y hasta el 6% se han reportado sin un adecuado estadiaje. Las tasas de supervivencia a 5 años según el estadio son de 92,4%, 75,2%, 29,2% y 24,3%, respectivamente<sup>1</sup>.

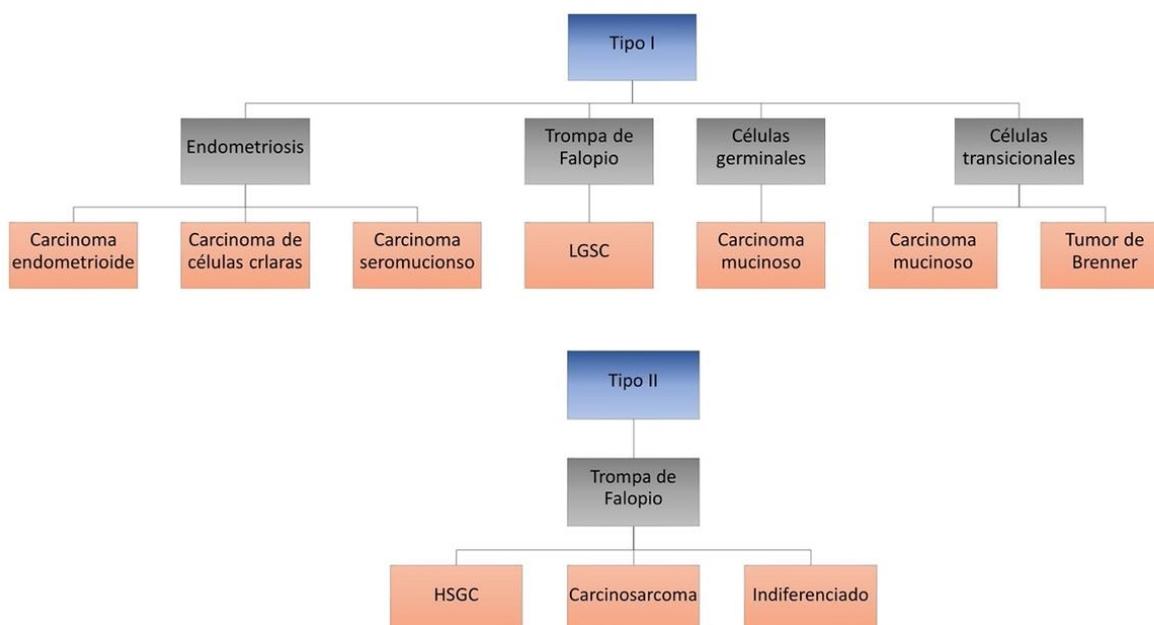
## 2.1.2. CLASIFICACIÓN

### 2.1.2.1. Clasificación histológica del cáncer de ovario

Aunque el cáncer de ovario se ha tratado tradicionalmente como una entidad única, actualmente se considera como un grupo heterogéneo de neoplasias con múltiples subtipos histológicos<sup>5</sup>. El tratamiento de estos tumores depende en su mayoría del estadio tumoral, La importancia de la subclasificación de estas neoplasias radica en el distinto comportamiento biológico, factores de riesgo, lesiones precursoras, patrones de diseminación y respuesta a ciertos tratamientos de cada una de tipo<sup>6</sup>.

El diagnóstico del cáncer epitelial de ovario es histológico, que se realiza después de la exéresis del ovario, la trompa de Falopio y/o el peritoneo. Más raramente el diagnóstico se obtiene de muestras obtenidas por paracentesis, toracocentesis o biopsia guiada por imagen.

El cáncer de ovario se ha dividido clásicamente en dos grupos, en función del origen epitelial o no epitelial de la neoplasia. Sin embargo, recientemente, los cánceres ováricos epiteliales se han subdividido en diferentes grupos de acuerdo con una combinación de características morfológicas y clínicas



**Figura 1.** Clasificación del cáncer epitelial de ovario basada en dos tipos moleculares<sup>7</sup>. Adaptado de Kurman y Shih, 2016.

Tradicionalmente el carcinoma epitelial de ovario se ha clasificado en 6 variantes basadas en sus características histológicas, dividiéndose en aquellos de tipo seroso, tipo mucinoso, células claras, endometrioides, células de transición y células escamosas<sup>8</sup>.

En la actualidad, gracias al desarrollo de la genética molecular y la inmunohistoquímica, ha cambiado el modo de clasificación del cáncer de ovario y se ha desarrollado un nuevo paradigma en la carcinogénesis ovárica, dividiendo al cáncer epitelial de ovario en dos grandes categorías<sup>9</sup>.

Este modelo, basado en marcadores moleculares, tiene en cuenta las lesiones precursoras de todos los subtipos de EOC.

Divide al cáncer de ovario en dos grupos, los tipo I y los tipo II, que engloban 5 grandes subtipos. Estos subtipos son el carcinoma seroso de alto grado (HGSC; 70%), los carcinomas endometrioides (EC; 10%), carcinomas de células claras (CCC, 10%), carcinomas mucinosos (MC; 3%), y tumores serosos de bajo grado (LGSC <5%). Estos tumores representan el 98% de los carcinomas de ovario.

Se distinguen dos grandes tipos de EOC<sup>7</sup>, los tipo I y tipo II. Cada grupo histológico tiene diferentes vías moleculares que influyen en la quimiosensibilidad, el patrón de metástasis y la probabilidad de supervivencia.

Los cinco subtipos principales de carcinomas epiteliales de ovario, trompa de Falopio y peritoneal y sus proporciones relativas son<sup>5</sup>:

- Carcinoma seroso de alto grado (HGSC; 70 a 80 por ciento).
- Carcinoma endometrioides (10 por ciento).
- Carcinomas de células claras (10 por ciento).
- Carcinoma mucinoso (3 por ciento).
- Carcinoma seroso de bajo grado (LGSC; <5 por ciento).

### **2.1.2.1.1. Tumores tipo I**

Los EOC de tipo I se desarrollan a partir de lesiones extraováricas benignas que se implantan en el ovario y que posteriormente pueden sufrir una transformación maligna. En esta clasificación se incluyen aquellos cánceres de ovario relacionados con la endometriosis (carcinomas endometrioides, de células claras y seromucinosos),

carcinomas serosos de bajo grado, carcinomas mucinosos y tumores malignos de Brenner. Estos tumores suelen ser de bajo grado y seguir un curso clínico más indolente, presentándose como grandes masas quísticas unilaterales.

El carcinoma seroso de bajo grado (LGSC). Representa menos del 5% de los carcinomas ováricos<sup>10</sup>. Son neoplasias de crecimiento lento como mala sensibilidad para la quimioterapia basada en platino<sup>11</sup>. Se encuentra frecuentemente junto con un componente seroso no invasivo, representando probablemente la progresión de una neoplasia limítrofe, de las cuales se diferencian porque el LGSC presenta una invasión destructiva del estroma. Se distingue del HGSC por sus características citológicas, principalmente por la presencia de cuerpos de Psammoma, la uniformidad del tamaño nuclear y su menor actividad mitótica (< 12 mitosis por 10 HPF)<sup>12</sup>. Expresan con frecuencia WT-1 (*Wilms Tumor-1*), receptor de estrógenos, receptor de progesterona. Molecularmente, con frecuencia presentan mutaciones en BRAF y KRAS, en lugar de en p53 o BRCA1 / 2, como en HGSC<sup>13</sup>.

El carcinoma mucinoso, representa del 3 al 4% de los cánceres de ovario primarios<sup>14</sup>. Suele presentarse en etapas precoces como una neoplasia de gran tamaño, típicamente quística, unilateral y confinada al ovario, siendo rara la afectación de la superficie. La mayoría de los tumores mucinosos dentro del ovario son metástasis, frecuentemente del tracto gastrointestinal<sup>15</sup>. Del mismo modo, es muy poco frecuente su presentación como pseudomixoma peritoneal, el cual aparece generalmente por metástasis ováricas de tumores gastrointestinales, generalmente del apéndice<sup>16</sup>. Es frecuente encontrarlo junto a neoplasias limítrofes mucinosas en el mismo tumor. No presentan buena respuesta a la quimioterapia de primera línea basada en platinos.

El carcinoma endometrioide de ovario representa alrededor del 10% de los EOC. Se denomina así por su semejanza histológica e inmunofenotípica al carcinoma de endometrio de bajo grado. Suelen ser diagnosticados en etapas tempranas y tienen mejor pronóstico que los serosos<sup>17</sup>. Suelen ser unilaterales y un 15 – 20% de los casos se asocian a una neoplasia sincrónica en el endometrio. Se asocian a endometriosis y no es infrecuente ver un espectro de lesiones que van desde la endometriosis pasando por la

endometriosis atípica, neoplasia limítrofe y carcinoma endometriode. Es frecuente la detección de inestabilidad de microsatélites, y es el subtipo de carcinoma de ovario más frecuentemente asociado al síndrome de Lynch<sup>18</sup>.

El carcinoma de células claras (CCC) del ovario, al igual que el carcinoma endometriode, se presenta frecuentemente en etapas precoces (Estadio I y II) y aunque raramente origina metástasis a distancia, sí que son frecuentes las recurrencias. No obstante, cuando se presenta en estadios avanzados el pronóstico es más sombrío que el seroso o endometriode debido a que presenta menos quimiosensibilidad a los platinos que los anteriores<sup>19</sup>. Se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo pulmonar e hipercalcemia paraneoplásica<sup>20</sup>. Suele presentarse como grandes masas, mayores de 15 cm. Inmunofenotípicamente, es típica la ausencia de receptores de estrógenos y de WT-1, así como la expresión frecuente de I factor nuclear de hepatocitos 1-beta (HNF-1 beta). Al igual que el carcinoma endometriode, también se asocia al síndrome de Lynch, presentando con relativa frecuencia inestabilidad de microsatélites<sup>21</sup>. También se han identificado mutaciones en ARID1A, similares a las observadas en el carcinoma endometriode<sup>22</sup>.

El carcinoma transicional tradicionalmente se ha definido como un conjunto de tumores que incluyen a aquellas neoplasias que asemejan a los elementos uroteliales, e incluía los tumores de Brenner. Actualmente se ha observado similares mutaciones e inmunofenotipo en los carcinomas transicionales que en los HGSC por lo que se clasifican como un subconjunto de HGSC cuyo epitelio es similar al urotelio maligno<sup>23</sup>.

Los tumores ováricos limítrofes o borderline fueron descritos como aquellos tumores que, a pesar de no mostrar características invasivas, ocasionalmente presentaban diseminación peritoneal<sup>24</sup>. Aunque inicialmente solo las neoplasias serosas incluían una categoría de borderline, se ha descubierto recientemente que también presentan este estadio las neoplasias mucinosas, endometrioides y de células claras. El más frecuente de los tumores borderline es el seroso (65% de los casos), y su pronóstico es mejor que el del carcinoma seroso, aunque presenta afectación linfática hasta en el 35% de los casos<sup>25</sup>.

### 2.1.2.1.2. Tumores tipo II

Los tumores tipo II se desarrollan a partir de carcinomas intraepiteliales en las trompas de Falopio y, como resultado, se diseminan como carcinomas que afectan los ovarios y los sitios extraováricos, lo que probablemente explica su comportamiento clínicamente agresivo. En el tipo II se incluyen los carcinomas serosos de alto grado y otros menos frecuentes como el carcinosarcoma o el carcinoma indiferenciado. Estos tumores suelen presentar un volumen menor que los tipo I, son invariablemente de alto grado, presentan un curso clínico agresivo y suelen involucrar a ambos ovarios. El volumen de la enfermedad extraovárica es generalmente mucho mayor que en los tumores tipo I, a menudo con enfermedad masiva en el epiplón y el mesenterio. Suelen presentarse en estadios avanzados en más del 75% de los casos y representan más del 90% de las muertes por cáncer de ovario.

El carcinoma seroso de alto grado (HGSC) representa el tipo más común de cáncer de ovario (70-80%)<sup>26</sup> y presenta un pronóstico sombrío, ya que menos del 10% de los casos están limitados al ovario en el momento del diagnóstico<sup>27</sup>. Suele presentarse de forma bilateral, y en la citología muestran gran atipia y una elevada tasa mitótica ( $\geq 12$  figuras mitóticas por 10 campos de alta potencia (HPF))<sup>28</sup> Inmunofenotípicamente, expresa de manera intensa p53, p16, WT-1, receptor de estrógenos y PAX-8. Así como un alto índice proliferativo Ki67. Se ha asociado a mutaciones de BRCA 1 y 2. Estos tumores responden a la quimioterapia convencional y menos a menudo a la manipulación hormonal<sup>29</sup>.

El carcinosarcoma, también conocido como tumor de Müller mixto maligno (MMMT), mezcla elementos epiteliales y estromales malignos. Suelen presentar un gran tamaño al diagnóstico, con abundante hemorragia y necrosis, y aparecen en edades avanzadas. Puede incluir elementos heterogéneos como tejidos cartilaginosos, óseos y musculares<sup>24</sup>. Estas neoplasias son altamente agresivas y se comportan de manera similar al HGSC, tanto en el patrón de diseminación, la respuesta a la quimioterapia basada en platino como en el pronóstico<sup>30</sup>.

El carcinoma de ovario indiferenciado es un tumor raro que se define como aquel que presenta poca o ninguna diferenciación histológica. Se sugiere que el origen radique en HGSC dado que presentan similitudes genéticas e inmunohistoquímicas<sup>31</sup>.

El carcinoma seroso peritoneal primario se trata de aquel desarrollado primariamente en el peritoneo, y presenta una similitud al HGSC de ovario en síntomas, apariencia microscópica, patrón de diseminación, tratamiento y pronóstico. Este tumor ha sido definido por el *Gynaecologic Oncology Group* (GOG) según los siguientes criterios: la existencia de un tamaño normal del ovario (4,0 cm de diámetro mayor o mayor si patología benigna acompañante), el componente tumoral extraovárico predominante, la histología predominantemente serosa y una profundidad de invasión de la enfermedad en el ovario menor de 5 milímetros.

Debido a sus concordancias en la patogenia, así como su comportamiento y tratamiento compartidos, el cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, el de trompas de Falopio y el carcinoma peritoneal primario se consideran como una entidad clínica única. Por este motivo, nos referiremos a las tres entidades juntas como carcinoma epitelial de ovario (EOC). A pesar de ello, se recomienda designar el sitio primario como parte de la estadificación. Sin embargo, el tratamiento es el mismo para los tres<sup>32,33</sup>.

### **2.1.2.2. Grado histológico del cáncer de ovario**

La determinación del grado histológico de los tumores de ovario ha representado tradicionalmente una fuente de debate debido a la variabilidad de los criterios usados, las diferencias interobservador y los distintos sistemas de clasificación usados, basándose unas veces en criterios arquitectónicos, otras en citológicos o moleculares, y en la mayoría de las series, encontrándose totalmente sin especificar.

Los sistemas de clasificación del carcinoma epitelial de ovario más frecuentemente utilizados son los de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia<sup>34</sup> (FIGO) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>8</sup>. El sistema de la FIGO se basa en características arquitectónicas, y el grado depende de la proporción de estructuras glandulares o papilares del tumor. En este sistema, el grado 1 (G1) es

equivalente a un crecimiento de tumor sólido <5%, el grado 2 (G2) representa un crecimiento sólido de 5 a 50%, y los tumores de grado 3 son >50% de sólidos. En el sistema de la OMS, por otro lado, el grado es asignado en función de las características arquitectónicas y citológicas que presenta la neoplasia, sin estar definido de forma cuantitativa por lo que se encuentra sujeto a más diferencias interobservador. Como respuesta a estas deficiencias, Silverberg publicó en el 2000 un sistema de clasificación aplicable a todos los tipos histológicos de cáncer epitelial de ovario, basado en determinaciones aplicadas previamente por los patólogos en otros tumores y válida desde el punto de vista pronóstico en las distintas etapas de cáncer de ovario<sup>35</sup>. Esta clasificación se basa en el patrón arquitectónico predominante del tumor, en el grado de atipia citológica y en el número de mitosis por campo de gran aumento. Establece una puntuación de 0 a 9 y permite establecer 3 grados histológicos, G1, G2 y G3. En este trabajo ha sido empleado el modelo de Silverberg para clasificación del grado histológico del EOC. Su aplicación se detalla en el apartado *pacientes y método*.

### **2.1.2.3. Clasificación clínica del cáncer de ovario**

El cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneo se estadifica quirúrgicamente. Estos tres tipos de cáncer se engloban en un sistema único de estadiaje desarrollado por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y AJCC, 8ª edición<sup>36</sup>. Los diferentes tipos histológicos de carcinoma ovárico, tubárico y peritoneal ya no se consideran como una entidad única, sino como un conjunto de tumores que difieren en su patogénesis, histología y comportamiento clínico. Los cinco tipos histológicos principales son el seroso de alto grado, endometriode, de células claras, mucinoso y seroso de bajo grado. Los carcinomas serosos de alto grado comprenden el 70 por ciento de estos tumores<sup>37</sup>.

En la clasificación, se debe registrar el origen y grado histológico de cada tumor. Histológicamente, los carcinomas pueden ser serosos de grado alto o bajo, y los carcinomas endometrioides de grado 3 del ovario, las trompas de Falopio o el peritoneo se consideran biológicamente similares a los carcinomas serosos de grado alto. Según esta clasificación, no se contempla un carcinoma peritoneal primario en estadio I.

Con respecto al origen, se debe señalar si se trata de un tumor ovárico, tubárico o peritoneal siempre que sea posible. Si no es posible determinar el origen, debe clasificarse como “indeterminado”<sup>38</sup>.

Los criterios que recoge el Grupo de Oncología Ginecológica para la determinación del sitio primario de los carcinomas son:

- Primario tubárico si hay neoplasia intraepitelial e invasiva de la trompa de Falopio, independientemente de la enfermedad en otros sitios;
- Primario ovárico si no hay neoplasia intraepitelial en la trompa de Falopio y si hay carcinoma de al menos 0,5 cm dentro del parénquima ovárico.
- Primario peritoneal si no se aplica ninguno de los criterios anteriores<sup>39</sup>.

**Tabla 1.** Clasificación FIGO del cáncer de ovario actualizada en 2017<sup>36</sup>.

ESTADIO					
<b>I</b>	Tumor limitado a los ovarios o trompas de Falopio.				
	IA	El tumor se limita a un ovario o trompa. La cápsula está intacta. No hay tumor en la superficie externa. No hay células malignas en la ascitis o el lavado peritoneal.			
	IB	El tumor se limita a ambos ovarios o trompas. La cápsula está intacta. No hay tumor en la superficie externa. No hay células malignas en la ascitis o el lavado peritoneal.			
	IC	Tumor limitado a 1 o 2 ovarios o trompas, con alguna de las siguientes condiciones:	IC1	Rotura intraoperatoria (derrame quirúrgico).	
			IC2	Rotura de la cápsula antes de la cirugía, o presencia de tumor en la superficie ovárica o tubárica.	
			IC3	Células malignas en ascitis o lavado peritoneal.	
<b>II</b>	El tumor compromete a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con extensión pélvica, o carcinoma peritoneal primario.				
	IIA	Extensión y/o metástasis al útero y/o trompas de Falopio y/u ovarios			
	IIB	Extensión y/o metástasis a otros tejidos pélvicos.			
<b>III</b>	El tumor compromete a uno o ambos ovarios o trompas, o carcinoma peritoneal primario, con implante peritoneal confirmado histológicamente fuera de la pelvis o metástasis ganglionares retroperitoneales (ganglios pélvicos o paraaórticos).				
	IIIA	IIIA1	Diseminación ganglionar retroperitoneal sin afectación extrapélvica	IIIA1i	Metástasis menores de 1cm en su diámetro mayor.
				IIIA1ii	Metástasis mayores de 1cm en su diámetro mayor.
		IIIA2	Enfermedad microscópica extrapélvica con o sin afectación ganglionar retroperitoneal.		
	IIIB	Metástasis peritoneales macroscópicas más allá de la pelvis de 2 cm o menos de diámetro mayor, con o sin metástasis ganglionares retroperitoneales retroperitoneales			
	IIIC	Metástasis peritoneal más allá de la pelvis de más de 2 cm de diámetro con o sin afectación ganglionar retroperitoneal (incluye extensión del tumor a capsula esplénica o hepática, pero sin afectación del parénquima de estos órganos).			
<b>IV</b>	Presencia de metástasis a distancia	IV A	Derrame pleural con citología positiva.		
		IV B	Metástasis parenquimatosas hepáticas, esplénicas; metástasis a órganos extraabdominales (incluidos ganglios linfáticos inguinales o ganglios fuera de la cavidad abdominal); afectación transmural del intestino.		

### 2.1.3. ETIOPATOGENIA

#### 2.1.3.1. Carcinogénesis ovárica

El origen y desarrollo del EOC ha sido objeto de debate durante años. La visión clásica de la carcinogénesis ovárica se centra en el la hipótesis de un origen mesotelial del EOC, según la cual células del epitelio ovárico sufren cambios metaplásicos que conducen al desarrollo de distintos tipos celulares (seroso, endometriode, células claras, mucinoso y de células de transición-Brenner) que se asemejan morfológicamente a los epitelios de la trompa de Falopio, endometrio, tracto gastrointestinal o endocérvix y urinarios de vejiga respectivamente<sup>40</sup>.

De esta manera, se han postulado dos hipótesis principales para dar explicación al origen de este tumor:

- **La teoría de la ovulación incesante:** postula que el número de ciclos ovulatorios aumenta la tasa de división celular, promoviendo la reparación del epitelio superficial tras el traumatismo ocasionado en éste tras cada ovulación, lo cual aumentaría el número de mutaciones espontáneas. Se ha comprobado una correlación directa entre el número de ovulaciones y el mayor riesgo de desarrollo de cáncer de ovario<sup>41,42</sup>. El apoyo a esta hipótesis se basa en la observación de una menor incidencia de EOC en aquellas mujeres con supresiones periódicas de la ovulación como resultado del uso de anticonceptivos orales, el embarazo o la lactancia<sup>43</sup>.
- **La teoría de la exposición persistente a gonadotropinas y concentraciones elevadas de estradiol:** se basa en que, experimentalmente, las concentraciones elevadas de hormona luteinizante (LH) y hormona estimuladora de folículos (FSH) estimulan la proliferación del epitelio ovárico, con las mutaciones genéticas que propicia este hecho. Esta hipótesis es respaldada por la presencia de receptores de gonadotropinas en tumores de ovario inducidos en condiciones experimentales. No obstante, no se ha establecido relación entre los niveles de LH y el riesgo del cáncer de ovario. Además, la gestación múltiple se ha asociado a un menor riesgo de padecer EOC<sup>44-46</sup>.

Actualmente cada vez se encuentra más cuestionado el hecho de que el ovario sea el único órgano responsable del cáncer de ovario. Según estas teorías el origen del tumor

radicaría en otros órganos además del ovario existiendo una invasión secundaria del mismo. Según esta concepción, el término de carcinoma epitelial de ovario (EOC) agruparía a un conjunto de tumores malignos que se presentan como una masa ovárica y que pueden diseminarse dentro de la cavidad peritoneal.

Actualmente se asume la existencia de distintas vías en el desarrollo de carcinoma de ovario, trompa de Falopio y peritoneo (EOC). Cada una de estas vías se asocia en mayor o menor medida con el tipo histológico del tumor, presentando unos patrones distintos para los EOC serosos de alto grado, serosos de bajo grado, endometrioides, células claras y mucinosos.

### **2.1.3.1.1. Carcinoma seroso de alto grado (HGSC)**

La gran mayoría de HGSC ováricos se presentan como grandes masas ováricas con enfermedad diseminada al momento del diagnóstico, por lo que se asumía que el origen del tumor era primariamente el ovario<sup>47</sup>.

Fue con el desarrollo de la salpingooforectomía bilateral realizada en pacientes como alto riesgo de cáncer de ovario hereditario cuando se descubrió de forma incidental una gran tasa de carcinomas aislados de las trompas de Falopio<sup>48,49</sup>.

Ante estos hallazgos, se desarrollaron protocolos para el examen detallado de las trompas, lo cual condujo a la detección de más casos de carcinoma aislado de trompas de Falopio en estos pacientes<sup>50</sup>. La presencia de carcinoma de trompa de Falopio en ausencia de carcinoma de ovario resultó en un cambio de paradigma en la teoría de la carcinogénesis ovárica de tal manera que, actualmente, se señala la trompa de Falopio, y no el epitelio ovárico, como el principal origen del cáncer de ovario primario<sup>51,52</sup>.

### **Orígenes tubáricos del HGSC**

Los carcinomas serosos de alto grado expresan proteínas típicas de las células secretoras de las trompas de Falopio (PAX8) y contienen mutaciones en el gen supresor de tumores TP53<sup>53</sup>

En muchos casos, se ha demostrado en el HGSC la presencia de cambios en las células no ciliadas del epitelio de las trompas de Falopio que comparten algunas

características aquellas tumorales, específicamente mutaciones en p53 , que están presentes en el 96 por ciento de HGSC<sup>54</sup>.

El principal precursor tubárico del HGSC es el carcinoma intraepitelial tubárico seroso (STIC). Esta entidad constituye una lesión intraepitelial de las trompas de Falopio con alteraciones como atipia morfológica, aumento del índice proliferativo y mutaciones detectadas por inmunohistoquímica en p53, similar al carcinoma intraepitelial seroso observado en el útero. La mayoría de STIC se localiza el tercio distal de la trompa de Falopio (78 por ciento o más) <sup>55</sup>. Además, el hallazgo de STIC y HGSC en el mismo paciente con mutaciones TP53 idénticas, orientan hacia un origen común<sup>56</sup>.

La evidencia que respalda el STIC como el sitio de origen en la patogénesis del HGSC no uterino incluye el HGSC temprano descubierto incidentalmente, que se localiza en la mayoría de los casos en la trompa, ya sea en mujeres con mutaciones del BRCA <sup>57</sup> en pacientes sin riesgo genético<sup>58</sup>

Existen alteraciones previas al STIC que se han establecido como precursores de éste en una secuencia que va desde las firmas de p53 (mutaciones clonales de TP53 pero con un cambio citológico mínimo) hasta el HGSC, pasando por estadios intermedios como las lesiones intraepiteliales tubáricas serias de importancia incierta (atipia citológica mayor que una firma p53 pero no cumple con las características de diagnóstico que caracterizan a la STIC) y las STIC<sup>59</sup>.

No obstante, no se ha establecido la probabilidad de que el STIC se convierta en un carcinoma tubárico invasivo o se extienda a la superficie ovárica o al peritoneo pélvico, aunque se estima del 5 al 10 por ciento en el STIC aislado descubierto accidentalmente<sup>59,60</sup> en un periodo mínimo de cinco a siete años

No obstante, no todos los HGSC provienen de STIC, como lo demuestra el hecho del hallazgo de trompas de Falopio intactas en casos de enfermedad pélvica avanzada. Esto se puede explicar por el hecho de que otras lesiones precursoras originadas en la trompa se desprendan de ésta y se produzca en la pelvis su transformación maligna<sup>61</sup>.

### **Orígenes no tubáricos del HGSC**

Se ha propuesto otros orígenes no tubáricos de HGSC, como la malignización de quistes de inclusión de Müller o endosalpingiosis tras una migración retrógrada a la cavidad peritoneal<sup>62</sup>.

La teoría de la ovulación incesante respalda la hipótesis de la transformación maligna de los quistes de inclusión tras un proceso de estrés ocasionado por los traumatismos repetidos sobre la corteza ovárica<sup>42</sup>.

Otra teoría es la progresión de un carcinoma seroso de bajo grado. Esta teoría se basa en el hallazgo de áreas con histología de alto y de bajo grado en el seno de un carcinoma seroso, con evidencia inmunohistoquímica ocasional de mutaciones de p53 en el componente de alto grado<sup>63</sup>.

#### **2.1.3.1.2. Carcinoma seroso de bajo grado (LGSC)**

Los carcinomas serosos de ovario de bajo grado presentan unas características histológicas más similares al epitelio no neoplásico que los de alto grado, con un índice proliferativo más bajo y ausencia de mutaciones de p53, no habiéndose descrito precursores en las trompas de Falopio.

Su origen se ha hipotetizado en los quistes de inclusión de Müller y posiblemente en la endosalpingiosis<sup>64</sup>. A diferencia de los carcinomas de alto grado, las células muestran diferenciación ciliada. Esta capacidad de cilogénesis hace creer que el origen de este tumor son células somáticas maduras que se someten a un espectro gradual de cambios que incluyen desde quistes de inclusión hasta cistoadenomas, para llegar al carcinoma seroso de bajo grado que, en el proceso de carcinogénesis, adquieren ciertas mutaciones, como las de los genes KRAS o BRAF, raramente presentes en el HGSC<sup>65</sup>

Se cree que están implicados los genes reguladores homeobox (HOX) en la transformación maligna del epitelio ectópico de Müller, pues se ha descubierto la expresión ectópica de éstos en neoplasias epiteliales serosas, endometrioides y mucinosas<sup>66</sup>.

### **2.1.3.1.3. Carcinoma endometriode y carcinoma de células claras**

La endometriosis tiene una conexión bien establecida con el desarrollo de carcinomas de ovario de células claras y endometrioides. Se ha postulado que la endometriosis puede implicar al ovario por mecanismos de menstruación retrograda<sup>67</sup>. Del mismo modo, se han demostrado mutaciones comunes en ARID1A en pacientes con endometriosis y en aquellas con carcinoma endometriode o de células claras asociados a endometriosis<sup>22</sup>.

### **2.1.3.1.4. Carcinoma mucinoso**

El origen de los tumores mucinosos primarios de ovario no está claro, aunque se sugiere que puede radicar en los quistes de inclusión de Müller y la endometriosis. Su patogenia se basa en la exclusión de otros tumores mucinosos intestinales y la caracterización de las mutaciones genéticas más frecuentemente halladas en este tipo de tumores<sup>68</sup>.

## **2.1.3.2. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de ovario**

### **2.1.3.2.1. Factores genéticos**

El 5 – 10% de los cánceres de ovario corresponden a las formas hereditarias. Las pacientes que han padecido cáncer de mama y aquellas con antecedentes familiares presentan un riesgo mayor de desarrollar un cáncer de ovario. Además, existe predisposición al desarrollo de EOC en pacientes con mutaciones del BRCA o con síndrome de Lynch<sup>69</sup>.

#### **- Antígeno del cáncer de mama (BRCA 1 y 2)**

Las mutaciones en los genes supresores de tumor BRCA 1 (17q21) y BRCA2 (13q14) aumentan la probabilidad de padecer cáncer de ovario en las mujeres portadoras de la mutación en un 10-63%. El EOC que aparece en estas pacientes tiende a ser más precoz que en los casos esporádicos, aunque es raro su desarrollo antes de los 40 años.

Debido al escaso rendimiento de las pruebas de imagen en el seguimiento, se recomienda la realización de una anexectomía profiláctica antes de los 40 años en estas pacientes, en la cual se descubren hasta un 5% de cánceres ocultos<sup>70-72</sup>.

#### - **Síndrome de Lynch tipo II**

El síndrome de Lynch tipo II o cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (*Hereditary nonpolyposis colon cancer*, HNPCC) implica al 2% de los cánceres de ovario. Se asocia a mutaciones del sistema MisMatch Repair (MMR, incluye los genes hMLH1 (homólogo de MutL humano 1), hMSH2, hMSH6). Este síndrome atañe a formas familiares de cáncer de colon asociado a otros tumores como los de endometrio, ovario o tracto urogenital.

El Síndrome de Lynch está definido por los criterios de *Ámsterdam II* de 1999<sup>73</sup>, los cuales deben ser cumplidos en su totalidad para identificar las familias con HNPCC: Al menos tres familiares con un cáncer asociado a HNPCC (colon, recto, endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal) y demostrados desde el punto de vista histológico; uno debe ser pariente de primer grado de los otro dos; al menos 2 generaciones sucesivas deberían verse afectadas; al menos uno debe diagnosticarse antes de los 50 años.

En los pacientes en los que se descubre mutación del sistema MMR la actitud abarca desde una vigilancia estrecha con pruebas de imagen y analíticas hasta la histerectomía profiláctica en pacientes con deseo de procrear realizado, aunque estas decisiones requieren una evaluación individualizada en un consejo multidisciplinar

#### **2.1.3.2.2. Vida reproductiva, hormonal y ginecológica**

##### - **Menarquia y menopausia**

Debido al carácter multifactorial de la carcinogénesis ovárica, es difícil establecer una relación directa entre la vida fértil de la mujer y el desarrollo del cáncer de ovario. Clásicamente ha sido considerado que la menarquía precoz (primera regla antes de los 12 años) y la menopausia tardía (después de los 50 años) son factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de ovario<sup>74,75</sup>.

**- Paridad**

El embarazo se considera un factor protector para el EOC. Cada embarazo supone una disminución del riesgo relativo de padecer cáncer de ovario del 0,4 al 0,6 con respecto a aquellas nulíparas. El beneficio aumenta con cada nacimiento<sup>76,77</sup>. El beneficio es más evidente en embarazos tardíos, lo su puede explicarse por una posible regresión de las lesiones preneoplásicas del parénquima ovárico tras un periodo de cese de las ovulaciones<sup>78</sup>.

**- Lactancia**

La lactancia prolongada (mayor de 18 meses) es un factor protector demostrado en los tumores serosos y endometrioides debido a la disminución del número de ovulaciones y de los niveles de gonadotropinas circulantes asociados a este periodo<sup>79,80</sup>.

**- Infertilidad e inductores de la ovulación**

La infertilidad es un factor de riesgo por sí mismo <sup>81</sup> debido, como se ha visto previamente, a que estas mujeres presentan un mayor número de ovulaciones y cambios hormonales favorables para el desarrollo del EOC. En referencia a los inductores de la ovulación, clásicamente se han considerado factores de riesgo para el desarrollo tumoral, sin embargo, los estudios realizados en este campo han presentado abundantes sesgos.

**- Anticoncepción mediante estrógenos y progestágenos**

El efecto protector de los estrógenos y progestágenos se debe al descenso del número de ovulaciones y del efecto mutagénico de las proliferaciones celulares generadas, el descenso de los niveles circulantes de las gonadotropinas, factor de riesgo sobre todo perimenopáusico, y el papel favorable de la progesterona en la prevención tumoral. El efecto protector solo es patente sobre los tumores epiteliales no mucinosos.

En las mujeres no portadoras de mutaciones BRCA, el riesgo relativo es del 0,4-0,6% tras 5 años de consumo, con una disminución del riesgo del 6% por cada año adicional <sup>82,83</sup>.

En pacientes con mutación del BRCA también parece observarse una disminución del riesgo de cáncer de ovario<sup>84</sup>.

- **Síndrome del ovario poliquístico**

No existe una evidencia clara de asociación entre el síndrome de ovario poliquístico como factor de riesgo independiente para el cáncer de ovario<sup>85</sup>. En los estudios pueden existir sesgos como la obesidad o el efecto de inductores de la ovulación, etc.

- **Terapia hormonal sustitutiva.**

Existe un aumento de riesgo de padecer cáncer de ovario en aquellas pacientes postmenopáusicas sometidas a tratamiento hormonal sustitutivo. Así lo señalan distintos estudios como el de *Women's Health Initiative* (WHI) de 2003<sup>86</sup>, *Nurse Health Study* (NHS)<sup>87</sup> y *Million Women Study* (MWS)<sup>88</sup>

Además, el riesgo de cáncer ovárico fue mayor en aquellas mujeres que recibieron estrógenos solos que en las que recibieron estrógenos y progestágenos. El riesgo con relación a los tumores serosos o endometrioides fue mayor, en comparación con las otras formas histológicas. La duración del tratamiento con THM aumenta tanto el riesgo de aparición del cáncer como de su mortalidad.

- **Endometriosis**

Se ha demostrado relación entre la presencia de endometriosis y la aparición de un cáncer de ovario, principalmente de tipo endometriode y de células claras<sup>89</sup>. El riesgo se relaciona con el tamaño de los endometriomas y la edad de las pacientes<sup>67</sup>. El pronóstico del cáncer es mejor en estas pacientes

- **Histerectomía y ligadura de las trompas**

Muchas de estas situaciones clínicas se relacionan con la repercusión sobre el número de ovulaciones. La ligadura tubárica disminuye el riesgo de cáncer ovárico en el 32-39%, con independencia del efecto favorable del embarazo, de la lactancia y de la anticoncepción con estrógenos y progestágenos. La histerectomía sin anexectomía actuaría del mismo modo, disminuyendo el riesgo en un 36%<sup>90,91</sup>

### 2.1.3.2.3. Factores generales y farmacológicos

#### - **Edad**

La edad avanzada es un factor de riesgo para la aparición de EOC. La edad media al diagnóstico es de 60 años. Sin embargo, no afecta exclusivamente a mujeres postmenopáusicas (22-29% afecta a mujeres en edad fértil<sup>92-94</sup>).

#### - **Raza**

Aunque se ha propuesto que la raza blanca en los países desarrollados es un factor de riesgo para el desarrollo de EOC, es posible que este hecho no sea sino una consecuencia de otros factores como la obesidad, antecedentes familiares, ligadura de trompas y número de embarazos<sup>95</sup>. El peor pronóstico de este tumor en pacientes afroamericanas puede ser consecuencia de la dificultad para el acceso a la asistencia sanitaria en esta población <sup>96</sup>.

#### - **Morfología**

Con respecto a la altura, se ha descrito un aumento de incidencia de EOC en mujeres con una estatura superior a 175 cm, comparadas con las que miden menos de 160 cm (RR de 2,2)<sup>97</sup>. La obesidad influye en el riesgo de padecer EOC en las mujeres postmenopausicas (RR de la 1,2-1,3 en las mujeres cuyo índice de masa corporal (IMC) es superior a 30, comparadas con las que tienen un IMC inferior a 25). No ha sido reportadas diferencias en las mujeres premenopáusicas<sup>98</sup>. En las mujeres postmenopausicas con obesidad que recibieron terapia hormonal sustitutiva (THS), este tratamiento mostró ser un factor reductor de riesgo. Además, el aumento de peso solo elevó el riesgo de EOC en mujeres que no recibieron THS, por motivos no bien explicados<sup>99</sup>.

#### - **Actividad física y dietética**

Otros factores como la actividad física regular o una dieta rica en fibra se han propuesto como protectores frente al EOC, no obstante los estudios parecen sometidos a abundantes sesgos<sup>100,101</sup>.

**- Diabetes**

La hiperglucemia se ha establecido como un factor de riesgo tumoral. El descubrimiento de la influencia de las vías de la insulina/insulin growth factor (IGF) en la tumorigénesis ovárica se han propuesto como parte del manejo de estos tumores<sup>102</sup>. La regulación de la glucemia de las mujeres diabéticas permite disminuir el riesgo de padecer cáncer de ovario<sup>103</sup>. Además, el tratamiento con metformina se ha propuesto como beneficioso al inhibir el crecimiento de las líneas celulares de cáncer de ovario y potencia el cisplatino<sup>104</sup>.

**- Inflamación y antiinflamatorios**

Una de las causas relacionadas con el desarrollo del cáncer de ovario es la inflamación crónica de la pelvis originada por las infecciones del tracto genital alto, que pueden ejercer un efecto mutagénico sobre el epitelio de la superficie ovárica<sup>81</sup>. Se ha postulado el potencial beneficio del tratamiento con AINEs como prevención del cáncer de ovario con resultados dudosos<sup>105</sup>.

**- Paracetamol**

Se ha atribuido al paracetamol un efecto protector hacia el cáncer de ovario aunque se desconoce el mecanismo exacto de actuación. Un meta-análisis realizado en 2006 atribuyó a este fármaco un riesgo relativo de 0,7 contra el cáncer de ovario en pacientes que lo consumían de forma regular. No obstante, hay que tomar estos resultados con cautela debido a la falta de concreción del consumo del fármaco y la variabilidad de los datos recogidos<sup>106</sup>.

**2.1.3.2.4. Factores ambientales y tóxicos****- Exposición solar y vitamina D**

Se ha postulado la vitamina D como factor protector del cáncer de ovario al regular la apoptosis de las células cancerosas<sup>107</sup>. Las pacientes afectas presentan niveles menores de vitamina D al diagnóstico que la población no afecta<sup>108</sup>.

### - Profesión

La exposición ambiental o profesional a ciertas sustancias como los herbicidas, las aminas aromáticas, los hidrocarburos aromáticos y alifáticos, el asbesto y el talco parecen aumentar el riesgo de cáncer de ovario. Los dos últimos actuarían mediante la inflamación crónica provocada por su presencia en el tracto genital superior<sup>109</sup>.

### - Tabaco

El consumo de tabaco se ha relacionado con el desarrollo de tumores mucinosos<sup>100</sup>.

## 2.1.4. CLÍNICA

El cáncer de ovario ha sido considerado clásicamente una entidad asintomática en sus estadios iniciales, con un debut clínico una vez que la enferma se encontraba en un estadio avanzado de la enfermedad.

No obstante, incluso en etapas iniciales, las pacientes pueden presentar síntomas como la hinchazón abdominal, dolor abdominal, saciedad precoz y clínica urinaria como la urgencia o el aumento de frecuencia miccional, que deben hacer sospechar patología ginecológica maligna. La distensión abdominal asociada al cáncer de ovario puede ser debida a un cuadro oclusivo o suboclusivo, a la presencia de una masa pélvica o debida a la ascitis. Cuando la enfermedad debuta como masa anexial, suele ir asociada a estadios avanzados de la enfermedad. Ésta puede asociarse a molestias abdominales o ser hallada de forma incidental durante un examen físico o de imagen de rutina. Del mismo modo, se ha descrito el diagnóstico tras el estudio de una linfadenopatía periférica o como hallazgo quirúrgico incidental<sup>110</sup>.

Otros síntomas más inespecíficos incluyen la fatiga, dispepsia, lumbalgia, dispareunia, estreñimiento e irregularidades menstruales<sup>111</sup>.

El cáncer de ovario también puede presentarse de forma aguda. Esta clínica se da con más frecuencia en pacientes con enfermedad en estadios avanzados y requiere una evaluación urgente. Una de las formas de presentación aguda puede la oclusión intestinal por la misma masa extraluminal, de forma más o menos aguda, y cuya etiología puede

ser determinada mediante pruebas de imagen. El derrame pleural maligno es otra de las presentaciones frecuentes del cáncer de ovario. Las pacientes que lo presentan precisan de la realización de una toracocentesis para determinar la presencia de células de Müller malignas. En este caso es obligada la evaluación de la paciente mediante pruebas de imagen de pelvis y abdomen.

La enfermedad también puede debutar de forma aguda como un tromboembolismo venoso. En raras ocasiones, las mujeres con cáncer de ovario pueden desarrollar síndromes paraneoplásicos entre los que se han descrito la degeneración cerebelosa, polineuritis, dermatomiositis, anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada, acantosis o síndrome nefrótico<sup>112</sup>.

### **2.1.5. DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico del cáncer epitelial de ovario es quirúrgico. Esto se debe a que, en fases iniciales, las enfermas se benefician de la exéresis tumoral intacta, pues la ruptura e la masa puede afectar adversamente al pronóstico. Por tanto, no se realiza biopsia aislada de la masa ovárica. Las excepciones al diagnóstico quirúrgico se dan en aquellas enfermas que no son candidatas a una citorreducción primaria por mal estado general o por sospecha de enfermedad irreseccable (sospecha de metástasis hepáticas o pulmonares, enfermedad portal o ascitis masiva), así como la presencia de metástasis de otro tumor primario o neoplasia maligna sincrónica. Este último grupo puede beneficiarse de otros procedimientos como la evaluación por imagen, toracocentesis, paracentesis o biopsia guiada, pudiendo ser candidatas a quimioterapia neoadyuvante.

El signo más importante de sospecha de cáncer de ovario es el hallazgo de una masa pélvica en las pruebas de imagen. La sospecha clínica se complementa con la presencia de síntomas asociados al cáncer de ovario, marcadores tumorales elevados o hallazgos sugestivos de carcinomatosis peritoneal de forma preoperatoria.

El objeto de esta evaluación inicial es determinar el grado de sospecha clínica de cáncer de ovario para derivar a la enferma a un cirujano en el caso de alta sospecha de malignidad. Según las guías ACOG, han de ser derivada a un especialista aquellas mujeres premenopáusicas que presenten elevación de CA 125, ascitis o evidencia de metástasis abdominales o a distancia, así como aquellas postmenopáusicas con elevación

de CA 125, ascitis, masa pélvica nodular o fija (ausente en los carcinomas peritoneales primarios) o evidencia de metástasis abdominales o a distancia <sup>113</sup>. La presencia de los anteriores es indicación de una evaluación quirúrgica de la enfermedad<sup>36</sup>.

Aunque la laparotomía es el procedimiento más aceptado para estadificación del cáncer de ovario quirúrgico-patológica, eventualmente puede ser usado el acceso laparoscópico para la ello. Del mismo modo, existen pacientes con enfermedad avanzada o contraindicaciones médicas para el tratamiento quirúrgico en las cuales el diagnóstico se ha realizado mediante una citología de ascitis o derrame pleural que demuestra un carcinoma típico, combinado con estudios de imágenes que demuestran ovarios agrandados / trompas de Falopio, y / o afectación peritoneal. Tales pacientes se consideran generalmente sin estadificar (Tx), aunque la citología positiva de un derrame pleural o un ganglio linfático supraclavicular ocasionalmente permite la clasificación de la enfermedad como estadio IV. La presencia de ascitis no afecta la estadificación a menos que haya células malignas presentes.

#### **2.1.5.1. Pruebas de imagen**

La ecografía es la mejor exploración para la investigación inicial de una masa pélvica. Puede detectar la presencia de ascitis, masas retroperitoneales o intraperitoneales y lesiones hepáticas o esplénicas <sup>114</sup>. Esta prueba es más útil cuando se combina con otras como los marcadores tumorales, especialmente en pacientes con riesgo de padecer cáncer de ovario. No obstante, para evaluar la extensión de la enfermedad y determinar la operabilidad de las pacientes se requieren otras exploraciones como la TC, RMN, PET y PETTC.

La principal prueba de imagen a realizar es la TC abdominal y pélvica, que ayuda a caracterizar la masa ovárica y evaluar la presencia de ascitis y extensión intraabdominal. Presenta una sensibilidad del 85-93% para la estadificación del EOC. No obstante, su sensibilidad es mucho menor (25-50%) en la detección de nódulos menores de 1cm<sup>115</sup>.

La RMN es tan precisa como la TC en la estadificación del EOC. A pesar de ser más costosa y más exigente para los pacientes, su realización es útil en los casos de enfermas con insuficiencia renal o alergia al contraste yodado<sup>116</sup>.

La PET, usada en combinación con la TC o la RMN, es de gran valor para el rastreo de metástasis abdominales y en la detección de metástasis en ganglios linfáticos que no se encuentren aumentados de tamaño<sup>117</sup>. La radiografía de tórax puede ser útil para la evaluación de derramen pleural, metástasis pulmonares y adenopatías mediastínicas.

### **Exploraciones complementarias en función del estadiaje**

En la categoría clínica T1, la enfermedad se limita a los ovarios; La RMN pélvica o la ecografía pueden ser útiles para detectar la masa anexial maligna. La TC con contraste es útil para evaluar la enfermedad peritoneal. La enfermedad limitada a la pelvis se encuadra en la categoría clínica T2. La categoría T3a/b incluye metástasis de ganglios linfáticos retroperitoneales. Se recomienda el uso de PET-TC para evaluar la afectación linfática, pues presenta para ello una mayor especificidad que la TC o la RMN con contraste. La categoría T3c incluye la afectación de la superficie del hígado y el bazo sin metástasis parenquimatosas, que pueden evaluarse mediante TC con contraste. La PET / TC, si está disponible, puede usarse como una modalidad única para evaluar tanto la enfermedad peritoneal como la afectación parenquimatosa pulmonar en pacientes con cáncer avanzado

Los criterios de imagen utilizados para evaluar las metástasis en los ganglios linfáticos se basan en el tamaño de los ganglios. Se considera patológico el hallazgo de ganglios linfáticos con un diámetro transversal mayor de 1 cm en los cortes transversales. Las imágenes de CT y RMN muestran un rendimiento similar en la evaluación de las adenopatías. Sin embargo, la PET-TC se considera de elección al permitir diferenciar las adenopatías metastásicas de aquellas secundarias a patología benigna.

#### **2.1.5.2. Marcadores tumorales**

Se debe extraer un CA 125 de referencia antes de la cirugía. Este marcador, que se expresa en los tejidos derivados del epitelio celómico (pleura, pericardio y peritoneo,) y en los tejidos derivados del epitelio Mülleriano (endometrio, endocérvix y trompas de Falopio) se encuentra elevado hasta en un 80% de las pacientes con cáncer de ovario<sup>118</sup>. No obstante, también puede verse incrementado en el 26% de las pacientes con tumores

ováricos benignos y en el 66% de mujeres con estados no neoplásicos como el primer trimestre del embarazo, cirrosis hepática, endometriosis, menstruación o procesos inflamatorios benignos de la pleura, peritoneo o pericardio.

Este marcador es especialmente útil para el diagnóstico de cáncer de ovario cuando sus concentraciones séricas son mayores 35 U/ml en mujeres postmenopáusicas con una ecografía sugestiva, mostrando una especificidad mayor del 95% en estas condiciones. El CA 125 tras el tratamiento es útil para determinar la respuesta al tratamiento y sospechar recurrencia<sup>33</sup>. Aunque no existe consenso acerca de su uso, una disminución mayor del 50% de su concentración sérica tras el tratamiento es indicador de una buena respuesta. Del mismo modo, una elevación de sus niveles ocurrida tras el tratamiento, normalmente después de un descenso inicial, debe hacer sospechar progresión o recurrencia de la enfermedad, requiriendo una confirmación definitiva por imagen y/o biopsia.

En casos en los que no se encuentre elevación del CA 125 puede ser útil la determinación de la proteína 4 del epidídimo humano (*Human Epididymis Protein 4*, HE4). Se trata de una proteína que se expresa en el carcinoma epitelial de ovario y no en condiciones benignas. Este marcador se ve sobreexpresado en el carcinoma de ovario seroso y endometriode. Además niveles elevados de HE4 pueden tener implicaciones pronósticas<sup>119</sup>

Del mismo modo, los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) y de CA 19.9 pueden verse incrementados en pacientes con pseudomixoma peritoneal y tumores mucinoso del ovario.

### **2.1.5.3. Otras exploraciones**

Otras pruebas a realizar en pacientes con duda diagnóstica o en aquellas en las que se plantee quimioterapia neoadyuvante incluyen la citología mediante paracentesis (en pacientes con ascitis) o toracocentesis (ante la presencia de derrame pleural) y la biopsia guiada por TC o ecografía (en pacientes con carcinomatosis peritoneal<sup>120</sup>). La biopsia de la masa ovárica guiada por pruebas de imagen se limita a aquellas mujeres no candidatas a evaluación quirúrgica y sin evidencia de enfermedad intraabdominal<sup>121</sup>. Del mismo

modo, es importante excluir otras causas de masa anexial. El cáncer de endometrio puede mostrar hallazgos clínicos similares al EOC. Ha de sospecharse esta etiología ante una masa o un sangrado uterino anormal. Del mismo modo, pueden existir no son infrecuentes las metástasis ováricas de cánceres gastrointestinales (colon, estómago y apéndice) o de mama, por lo que la evaluación debe incluir una minuciosa anamnesis y exploración abdominal y mamaria<sup>122,123</sup>.

### **2.1.5.4. Exclusión de otros tumores**

La evaluación inicial obliga a excluir otro cáncer primario sincrónico, principalmente el de endometrio. Se diagnostica cáncer de endometrio en aproximadamente el 10 por ciento de las mujeres con cáncer de ovario, y cáncer de ovario en el 5 por ciento de las mujeres con cáncer de endometrio<sup>124</sup>. Las mujeres con mayor riesgo son aquellas con síndrome de Lynch y aquellas con un tumor secretor de estrógenos. En las pacientes con cáncer de ovario se deba determinar un historial de otras neoplasias malignas pues la presencia de un síndrome familiar puede cambiar la actitud diagnóstica o terapéutica. Otros factores de riesgo para la presentación de neoplasias sincrónicas están relacionados con el influjo hormonal, y son una edad joven al diagnóstico, la obesidad, el estado premenopáusico y la nuliparidad<sup>125</sup>.

### **2.1.5.5. Evaluación quirúrgica.**

El objetivo de la cirugía es confirmar si hay neoplasia maligna y, de ser así, proceder con la estadificación y la citorreducción.

## **2.1.6. TRATAMIENTO**

El tratamiento estándar del cáncer de ovario es la cirugía citorreductora primaria, con el objetivo de eliminar la totalidad de la enfermedad macroscópica, seguida de quimioterapia sistémica basada en una combinación de platinos y taxanos. Si la citorreducción es completa, se debe ofrecer a la paciente la administración combinada de quimioterapia intraperitoneal e intravenosa. La quimioterapia neoadyuvante es una opción en aquellas pacientes no candidatas a cirugía citorreductora.

### **2.1.6.1. Tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario**

#### **2.1.6.1.1. Cirugía primaria del cáncer de ovario**

El procedimiento de estadificación y tratamiento quirúrgico estándar del carcinoma de ovario, trompas de Falopio y peritoneal es la histerectomía total con doble anexectomía, exéresis del omento mayor, apendicectomía y biopsia de las áreas dudosas.

El acceso suele ser abierto mediante laparotomía media supraumbilical aunque es factible el abordaje laparoscópico o asistido por robot.

En muchos casos, la diseminación peritoneal del cáncer de ovario es descubierta durante la primera cirugía. Las áreas abdominales más frecuentemente afectadas son aquellas involucradas en la circulación y reabsorción del líquido ascítico (epiplón mayor y peritoneo diafragmático), aquellos segmentos del intestino con menor movilidad (antropíloro, inicio del yeyuno, íleon terminal y sigma), así como las áreas declives como la pelvis<sup>126</sup>.

Para lograr una citorreducción completa con frecuencia es necesario realizar resecciones adicionales de otras estructuras como el intestino, bazo, estómago, vejiga, hígado, etc.

La cirugía conservadora de la fertilidad con conservación del útero y un ovario contralateral no afectado se puede utilizar en raras ocasiones en pacientes en estadio IA.

La histerectomía con salpingooforectomía bilateral se lleva a cabo en todos los casos, con el objetivo de eliminar posibles metástasis ocultas en el ovario contralateral,

anejos o útero, o un cáncer endometrial primario sincrónico. Además, la histerectomía facilita el uso de la terapia hormonal postmenopáusica.

La omentectomía, especialmente en los casos en los que existen metástasis evidentes, se realiza incluso cuando no es posible una citorreducción óptima para disminuir el volumen del tumor y la formación de ascitis postoperatoria.

Con respecto a la linfadenectomía pélvica y paraaórtica, se ha de llevar a cabo la exéresis únicamente de las adenopatías sospechosas. La evidencia acumulada, particularmente el ensayo de linfadenectomía en neoplasias ováricas (LION)<sup>127</sup>, ha demostrado que la linfadenectomía pélvica y paraaórtica sistemática no mejora la supervivencia en pacientes con cáncer de ovario y se asocia con una mayor morbilidad perioperatoria.

En los tumores mucinosos, dada su escasa diseminación linfática, no se indica la linfadenectomía<sup>128</sup>. Se ha de realizar apendicetomía sistemática en las pacientes con cáncer de ovario en estadios avanzados <sup>129</sup> y en los tumores mucinosos de ovario (para descartar un tumor apendicular mucinoso primario que haya originado metástasis ováricas<sup>130</sup>).

#### **2.1.6.1.2. Cirugía citorreductora en el EOC primario**

El tratamiento del cáncer de ovario se basa en la extirpación de la mayor cantidad de enfermedad tumoral visible.

El beneficio de lograr una citorreducción completa en el cáncer de ovario en estadio avanzado es debido a que la baja carga tumoral se asocia a una mejor respuesta a la quimioterapia y una reducción de la sintomatología, con la consecuente mejoría en la calidad de vida de las pacientes. Del mismo modo, se sugiere que esta eliminación de volumen tumoral puede traducirse en una restauración de la inmunidad del paciente al ser menor la producción de citocinas inmunosupresoras<sup>131,132</sup>.

El volumen tumoral remanente después de la cirugía se correlaciona inversamente con la supervivencia de las pacientes sometidas a cirugía citorreductora<sup>133-138</sup>.

Se define cirugía citorreductora como aquella cuyo objetivo es la extracción del mayor volumen tumoral posible. La indicación de realizar o no una cirugía citorreductora

es individualizada, y depende de la resecabilidad del tumor y el estado clínico del paciente, que le permita aguantar la cirugía<sup>139</sup>. El tamaño del tumor residual es uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de ovario avanzado<sup>133</sup>.

El beneficio en la supervivencia global y libre de enfermedad en las pacientes en las que son posibles citorreducciones más extensas se explica por el mayor efecto que poseen los agentes quimioterápicos intravenosos sobre tumores de escaso volumen y bien perfundidos con respecto a aquellos de mayor tamaño, en los cuales además aumenta el riesgo de aparición de clones resistentes<sup>140</sup>.

El objetivo con respecto al tamaño óptimo del tumor remanente tras la cirugía ha variado con el tiempo desde  $\leq 2$  cm hasta la eliminación de toda la enfermedad macroscópica<sup>133,134,137,141-143</sup>

De este modo, el resultado de la cirugía se determina según la cantidad de residuo tumoral postoperatorio. La terminología actual con respecto a la extensión de la citorreducción quirúrgica<sup>133,141</sup> define como citorreducción completa a la ausencia de restos tumorales macroscópicamente visibles. Si tras la cirugía permanecen restos tumorales, éstos se clasifican de acuerdo con su diámetro mayor.

Con el objetivo de definir el residuo tumoral óptimo tras la cirugía, Sugarbaker describió la escala Completeness of Cytoreduction Score<sup>144</sup>. En esta escala, una puntuación CC-0 indica la ausencia completa de residuo tumoral macroscópico. Una puntuación CC-1 indica que los nódulos tumorales que persisten después de la citorreducción tienen menos de 2.5 mm de diámetro. Este es el tamaño de nódulo que se cree que es penetrable por quimioterapia intraperitoneal y, por lo tanto, se designaría como una citorreducción completa. Una puntuación CC-2 indica nódulos tumorales entre 2.5 mm y 2.5 cm de diámetro. Una puntuación CC-3 indica nódulos tumorales mayores de 2.5 cm de diámetro o una confluencia de nódulos tumorales no resecables en cualquier sitio dentro del abdomen o la pelvis. Las citorreducciones CC-2 y CC-3 se consideran incompletas

Después de intervenciones primarias o secundarias, la citorreducción completa ha mostrado mejoría en la SG y SLE<sup>145</sup>. Esta mejora en las cifras de supervivencia se ha hecho patente incluso en pacientes con estadios FIGO avanzados<sup>146</sup>.

Algunas series retrospectivas ya han sugerido que el papel de la resección macroscópica completa después de la NACT podría no ser tan beneficioso en la supervivencia de las pacientes como la cirugía citorreductora primaria<sup>147-149</sup>.

De manera similar, la mayoría de los trabajos de cirugía citorreductora para el cáncer de ovario recurrente informaron la resección completa como un factor pronóstico independiente para mejorar la supervivencia después de la cirugía<sup>150-154</sup>.

Por tanto, el objetivo de la cirugía es lograr una citorreducción completa en todas las pacientes en las que sea posible. Ante la imposibilidad de realizar una citorreducción completa, el objetivo es la búsqueda de una citorreducción óptima, es decir, con residuo tumoral menor de 1 cm, aunque en estos casos las tasas de SG y SLE son menores. En las pacientes no candidatas a citorreducción óptima, la quimioterapia neoadyuvante es la opción más adecuada.

La capacidad de lograr una citorreducción adecuada es pues un limitante en la indicación quirúrgica de las pacientes con cáncer de ovario en estadio avanzado.

### **Indicaciones de cirugía citorreductora**

Existe evidencia de criterios que permiten predecir en cierta medida la consecución de una citorreducción óptima en las pacientes con carcinomatosis ovárica.

- **Marcadores tumorales:** Una gran expresión del gen supresor de tumores p53 se correlaciona con una probabilidad reducida de lograr una citorreducción completa; sin embargo, esta información solo está disponible después de que se haya obtenido tejido mediante un procedimiento invasivo<sup>155</sup>.
- **Niveles elevados de CA 125:** Un valor elevado de CA 125 se ha asociado con una menor probabilidad de citorreducción óptima. Se ha descrito que pacientes con unas cifras de CA125  $\geq 500$  unidades / ml presentaron mayor riesgo de citorreducción subóptima<sup>156</sup> con un odds ratio de 3,69 (IC 95% = 2,02-6,73).
- **Pruebas de imagen:** Con respecto a las pruebas de imagen, las utilizadas en el diagnóstico de la carcinomatosis peritoneal (TC, RMN y PET-TC) son las que han sido usadas para la elección de pacientes para la citorreducción<sup>157,158</sup>.

- **Laparoscopia diagnóstica:** El uso de laparoscopia diagnóstica previa a la laparotomía en las pacientes con cáncer de ovario avanzado se ha mostrado útil en la selección de pacientes para cirugía citorreductora<sup>159-161</sup>.
- **Características de las pacientes:** Se ha observado que la probabilidad de conseguir una citorreducción óptima es mayor en pacientes ASA 1 o 2, sin carcinomatosis peritoneal y en aquellas que fueron intervenidas por un cirujano experimentado en esta patología<sup>162</sup>.

En líneas generales, la imposibilidad de realizar una citorreducción óptima se ha relacionado con la presencia de enfermedad extraabdominal o retroperitoneal (principalmente en región superior y retropancreática), gran volumen tumoral, participación intestinal (sobre todo de intestino delgado), presencia y volumen de ascitis, invasión portal, afectación del parénquima hepático y mala tolerancia del paciente a la cirugía citorreductora<sup>163-165</sup>.

Teniendo en cuenta únicamente a la progresión de la enfermedad, las recomendaciones de la ESGO (*European Society of Gynaecological Oncology*) 2017<sup>166</sup> establecieron, entre otros, los siguientes hallazgos para considerar a una paciente como no candidata a cirugía citorreductora primaria: 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 de intestino corto (intestino restante <1,5 m); Participación difusa o infiltración profunda de: estómago, duodeno o cabeza / cuerpo del páncreas; Compromiso del tronco celíaco, arterias hepáticas o arteria gástrica izquierda; Metástasis hepáticas parenquimatosas centrales o multisegmentales; Metástasis pulmonares parenquimatosas múltiples (preferiblemente probadas histológicamente); Metástasis linfáticas no resecables o metástasis cerebrales.

#### **2.1.6.1.3. Cirugía de intervalo**

La administración de quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía (cirugía de intervalo) se justifica en pacientes sin clara indicación quirúrgica al momento del diagnóstico. Este hecho puede ser debido al mal estado clínico de las pacientes, enfermedad claramente irresecable, preferencia del médico/paciente o por falta de experiencia del equipo quirúrgico. En un tumor sensible a la quimioterapia, un

tratamiento con tres o cuatro ciclos puede disminuir la carga tumoral, aumentando las posibilidades de conseguir una citorreducción óptima, a la vez que disminuye la duración y la morbilidad de la cirugía. Del mismo modo, la administración de quimioterapia neoadyuvante permitiría detectar a aquellas mujeres con tumores resistente quimioterapia en los que la enfermedad ha progresado, casos que no se beneficiarían de una cirugía agresiva. Las pacientes inoperables en un primer momento sometidas a NACT presentan mayor supervivencia<sup>167-169</sup>. Aunque existe controversia acerca de la utilidad del uso de quimioterapia neoadyuvante, un ensayo clínico llevado a cabo por el EORTC<sup>167</sup> (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) con 670 pacientes aleatorizadas a neoadyuvancia o cirugía primaria demostró un aumento en las cifras de citorreducción completa (80,6% vs. 14%) en el grupo sometido a cirugía de intervalo. Dicho grupo también presentó menos complicaciones postoperatorias, aunque la supervivencia libre de enfermedad fue similar en ambos brazos de tratamiento. Un análisis posterior mostró beneficios en la supervivencia de las pacientes en estadio IV y con alta carga tumoral.

El ensayo MRC-CHORUS llevado a cabo por Onda et al.<sup>169</sup> que comparaba los resultados de la cirugía primaria vs. cirugía de intervalo mostró en este último grupo menor tasa de resecciones viscerales y de complicaciones mayores, menor número de cirugías requeridas y un menor tiempo operatorio.

Una revisión sistemática realizada recientemente<sup>170</sup> concluyó que la cirugía de intervalo no establece una mejoría en cuanto a supervivencia global o libre de enfermedad, aunque sí que podría mostrar un unas mejores cifras en lo concerniente a complicaciones graves y mortalidad postoperartoria.

#### **2.1.6.1.4. Cirugía de rescate (Cirugía de intervalo en pacientes con cirugía primaria subóptima).**

La evidencia muestra que la citorreducción quirúrgica inicial agresiva es el tratamiento que ofrece mejores resultados en cuanto a supervivencia en las mujeres con cáncer de ovario avanzado. Un una revisión sistemática llevada a cabo por Bristow<sup>147</sup> evaluó tres ensayos aleatorizados y seis estudios no aleatorios de quimioterapia y citorreducción de intervalo después de una cirugía subóptima inicial. En este estudio se

mostró que las pacientes sometidas a cirugía de intervalo tras una citorreducción subóptima presentaron tasas de supervivencia inferiores a aquellas en las que se consiguió una citorreducción primaria óptima seguida de quimioterapia. Sin embargo, si el intento quirúrgico inicial de citorreducción no fue un esfuerzo quirúrgico máximo, como puede ocurrir en los casos en los que la cirugía no sea realizada por un ginecólogo oncólogo, entonces la quimioterapia seguida de citorreducción quirúrgica secundaria podría ser beneficiosa<sup>171</sup>.

Por ejemplo, el estudio de Rose et al.<sup>172</sup> mostró que en aquellas pacientes con una primera citorreducción no óptima tras una cirugía de máximo esfuerzo, la adición de una segunda cirugía citorreductora secundaria a la quimioterapia postoperatoria con paclitaxel más cisplatino no mejoraba la supervivencia SLE (12,5 frente a 12,7 meses) o la SG (36,2 frente a 35,7 meses) en comparación con la quimioterapia sistémica sola. La ausencia de diferencias halladas en este estudio podría ser explicada porque muchas de las reintervenciones de estas pacientes no fueron realizadas por cirujanos oncólogos experimentados en esta patología.

#### **2.1.6.1.5. Cirugía citorreductora en el EOC recurrente**

La mayoría de los pacientes con cáncer de ovario en los que se realiza un tratamiento óptimo en la primera línea (citorreducción completa y quimioterapia sistémica basada en platino) presentarán una recurrencia de la enfermedad, a menudo limitada a la cavidad abdominal<sup>173</sup>. La vigilancia de pacientes con cáncer de ovario incluye examen físico y analítica con CA 125 (u otros marcadores tumorales si inicialmente se encontraron inicialmente elevados). Los estudios de imagen se realizan según esté clínicamente indicado. El patrón de recurrencia del cáncer de ovario varía de enfermedad ganglionar aislada, enfermedad peritoneal aislada o carcinomatosis peritoneal, siendo raras las recurrencias extraabdominales.

El tratamiento de estas pacientes ha consistido tradicionalmente en la quimioterapia, con distintos esquemas según el tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento adyuvante y el diagnóstico de la recurrencia. La cirugía de citorreducción secundaria queda restringida a pacientes seleccionadas.

La citorreducción secundaria para el carcinoma epitelial recurrente de ovario, trompas de Falopio o peritoneal es controvertida. No hay estudios prospectivos que hayan demostrado una mejoría sistemática en la supervivencia, pero múltiples series retrospectivas han informado una mejor supervivencia en pacientes seleccionados.

La indicación de una segunda cirugía sigue siendo un punto crítico. Se han utilizado variables como el tiempo hasta la recurrencia después del tratamiento de primera línea, la etapa inicial de FIGO, la extensión de la enfermedad recurrente asociada o no con la presencia de ascitis, el estado funcional, los niveles de Ca 125 y muchos otros para establecer una posible recurrencia. cirugía. En estos pacientes, los resultados pronósticos continúan dependiendo de la calidad de esta citorreducción secundaria<sup>174</sup>.

En general, los pacientes que son candidatos para citorreducción secundaria incluyen aquellos con:

- **Enfermedad sensible al platino** (recurrencia más allá de los seis meses posteriores a la finalización de la quimioterapia adyuvante basada en platino): la quimioterapia basada en platino generalmente se administra después de una citorreducción secundaria. En general, los pacientes con recurrencias tempranas (es decir, aquellos con un breve intervalo libre de recaída) a menudo se asocian con malas respuestas a la quimioterapia y, por lo tanto, estos pacientes no son buenos candidatos para la citorreducción secundaria. Un estudio que utiliza datos de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER) de 2038 pacientes con cáncer de ovario recurrente encontró que la cirugía y la quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola se asociaron con un aumento en las tasas de supervivencia (HR 1,67, IC 95% 1,13-2,47)<sup>175</sup>.
- **Alta probabilidad de eliminación completa de la enfermedad macroscópica:** Los datos de series retrospectivas identifican la ausencia de enfermedad residual tras la cirugía de la recurrencia como un importante factor pronóstico <sup>150,153,176-182</sup>, por lo que es importante detectar aquellas pacientes susceptibles de conseguir una citorreducción completa.

Actualmente existen tres ensayos clínicos aleatorizados de fase III que investigan el papel de la cirugía citorreductora en pacientes con cáncer de ovario recurrente:

- El ensayo DESKTOP III, llevado a cabo por la AGO (sociedad alemana de oncología ginecológica; *Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie*) en

pacientes con EOC recurrente platino-sensible recurrencia de cáncer de ovario sensible al platino <sup>183</sup>, analizó dos grupos de enfermas: A unas se realizó CRS secundaria con quimioterapia neoadyuvante basada en platinos y otras fueron tratadas únicamente con quimioterapia intravenosa. El objetivo del ensayo es evaluar si la cirugía citorrreductora secundaria mejora la supervivencia en pacientes con EOC recurrente y una puntuación AGO positiva (Ver *AGO score* en el apartado *escalas pronósticas*) en comparación con las pacientes que reciben solo quimioterapia basada en platino. Los resultados del análisis intermedio se presentaron en la reunión anual de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2017. La tasa de citorreducción completa fue del 72,5 por ciento, y la mediana de SLE mejoró significativamente en pacientes que se sometieron a cirugía (19,6 meses) versus pacientes que se sometieron a quimioterapia sola (14,0 meses). <sup>184</sup>.

- El ensayo del *Gynecologic Oncology Group* (Grupo de Oncología Ginecológica) GOG 213<sup>185</sup> también evaluó los resultados en supervivencia de pacientes con EOC recurrente sometidas a CRS secundaria y NACT versus pacientes tratadas únicamente con quimioterapia sistémica (carboplatino y paclitaxel con o sin bevacizumab, o carboplatino y gemcitabina con o sin bevacizumab). Los resultados, presentados en la reunión anual de ASCO 2018, mostraron que la CRS secundaria no se asoció con una mejora en la SG o SLE en comparación con la quimioterapia sola. La tasa de R0 fue del 67 por ciento, que es comparable con la tasa en el estudio DESKTOP III<sup>186</sup>.
- El ensayo SOCcER fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de fase III que comparó la cirugía citorrreductora seguida de quimioterapia versus quimioterapia sola para el cáncer de ovario recurrente sensible al platino<sup>187</sup>. Se cerró prematuramente debido a problemas de reclutamiento.

En la gran mayoría de estos trabajos no se analiza la calidad de vida de las pacientes con recurrencias de cáncer de ovario. Hasta la fecha, solo hay un estudio que aborda la calidad de vida como medida de resultado. Este estudio incluye 54 pacientes (38 fueron sometidos a citorreducción quirúrgica seguida de quimioterapia y 16 pacientes recibieron quimioterapia sola). Se evaluaron los cuestionarios de calidad de vida a los tres y seis meses después del tratamiento. Las puntuaciones de calidad de vida fueron comparables entre los dos grupos, con la excepción del dolor y el estreñimiento<sup>119</sup>.

#### **2.1.6.1.6. Second look en el cáncer de ovario**

El término *second look* se refiere a la intervención realizada con el objetivo de explorar descartar recidivas en aquellas mujeres sometidas a un tratamiento idóneo (citorreducción completa y quimioterapia sistémica adyuvante) que no presentan enfermedad peritoneal mediante evidencia clínica, analítica o en pruebas de imagen<sup>188</sup>. Esta estrategia fue diseñada para determinar el número de ciclos adecuado de quimioterapia adyuvante que habrían de recibir las pacientes con una aparente respuesta clínica completa. Se ha demostrado como una herramienta útil para predecir el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, no se ha demostrado ningún beneficio en la supervivencia.

En el estudio GOG 158<sup>189</sup>, que incluyó a más de 800 mujeres con EOC en estadio III sometidas a citorreducción óptima y quimioterapia adyuvante, se propuso a las pacientes la posibilidad de ser sometidas a una segunda cirugía de revisión. En estas, cuando la revisión no mostró enfermedad residual, se realizó únicamente seguimiento. En aquellas en las que se halló enfermedad residual, fue realizada una nueva citorreducción con quimioterapia sistémica adyuvante. No se hallaron diferencias en la SLE ni SG entre ambos grupos.

En la actualidad este procedimiento está reservado al ámbito de los ensayos clínicos.

#### **2.1.6.2. Tratamiento adyuvante del cáncer de ovario**

##### **2.1.6.2.1. Quimioterapia adyuvante en el EOC en estadios iniciales**

Únicamente el 25% de los cánceres de ovario son diagnosticados en estadios tempranos, ya sea cuando están confinados al ovario (estadio I) o a la pelvis (estadio II). En las mujeres con enfermedad limitada al ovario (estadios IA y IB) con tumores bien diferenciados (G1) en las que se ha practicado una resección completa, el tratamiento únicamente con cirugía ofrece excelentes resultados, con tasas de supervivencia de más

del 90% a 5 años y una tasa de recurrencia del 25 por ciento<sup>190</sup>. En todas las demás pacientes se recomienda la administración de terapia sistémica adyuvante<sup>191</sup>.

El uso de la quimioterapia neoadyuvante en estas pacientes estuvo sustentado por dos revisiones sistemáticas realizadas en pacientes con cáncer de ovario temprano, en las cuales se demostró una mejoría en la supervivencia global y libre de enfermedad en aquellas tratadas con NACT, coincidiendo ambos en el mayor beneficio de la adyuvancia en pacientes con resecciones quirúrgicas incompletas<sup>192,193</sup>.

Un ensayo publicado posteriormente, el *Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasms* (ACTION) puso en duda el beneficio de la quimioterapia adyuvante en la enfermedad en estadio temprano después de la estadificación quirúrgica completa. Los resultados mostraron únicamente mejora en la SG y SLE tras la administración de NACT en aquellas con resección quirúrgica inicial incompleta<sup>194</sup>.

Por tanto, entre las mujeres con cáncer de ovario en estadios iniciales existe un grupo de pacientes de alto riesgo que se beneficiarán de la quimioterapia adyuvante tras la cirugía<sup>190,195</sup>. En este grupo se incluyen aquellas con estadio IC o II, histología de células claras y de alto grado (grado 3).

Se recomienda iniciar el tratamiento quimioterápico entre los 21 y 35 días después de la cirugía citorreductora<sup>196</sup>. El régimen de quimioterapia más aceptado<sup>197</sup> es una terapia combinada con paclitaxel y carboplatino (o únicamente con carboplatino) de forma análoga al empleado en pacientes con cáncer de ovario en estadio avanzado<sup>195</sup>. La duración del tratamiento se ha establecido en 3 a 6 ciclos, siendo conveniente plantear los 6 ciclos en aquellas pacientes con buena tolerancia al tratamiento, especialmente en los tumores serosos<sup>198</sup>. Otras terapias como la aplicación de p32 intraperitoneal no han demostrado mayor eficacia y sí problemas de toxicidad intestinal<sup>199</sup>. En pacientes con tumores de células claras, dada la resistencia al platino que presentan, se ha planteado la adición de otros agentes como temsirolimus (GOG 268<sup>200</sup>) o el sunitinib (GOG 254<sup>201</sup>).

En aquellas pacientes en las que durante la cirugía no se ha conseguido una estadificación completa, ya sea por haberse sometido a una cirugía de urgencias o a una cirugía programada con un diagnóstico preoperatorio de benignidad, parece una buena opción la reintervención, incluso con procedimientos mínimamente invasivos, para realizar una estadificación completa de la enfermedad, pues el tratamiento adecuado

depende del estadio FIGO<sup>202</sup>. En estas pacientes con estadificación incompleta puede ser una opción la administración de quimioterapia adyuvante<sup>203,204</sup>.

#### **2.1.6.2.2. Quimioterapia adyuvante en el EOC en estadios avanzados**

Al diagnóstico, un 75% de las mujeres con cáncer de ovario se encuentran en estadios avanzados, ya sea en estadio III (diseminación peritoneal o metástasis ganglionares) o IV (diseminación a distancia)

El tratamiento estándar para las mujeres con cáncer de ovario avanzado consta de la citorreducción quirúrgica primaria seguida de quimioterapia sistémica. Esta terapia puede asociarse a quimioterapia intraperitoneal en los casos en los que la citorreducción haya sido completa u óptima. Las pacientes en las que se ha realizado una citorreducción subóptima son únicamente candidatas a tratamiento adyuvante intravenoso. El régimen quimioterápico más usado en estas pacientes está basado en una combinación de platinos y taxanos<sup>205</sup>.

Hasta los años 80, la combinación de ciclofosfamida y doxorrubicina era el tratamiento quimioterápico estándar para el cáncer de ovario. La aparición de los derivados del platino supuso una revolución en el tratamiento de estos tumores. El ensayo realizado por Omura et al.<sup>206</sup> que estudiaba los resultados de la administración de ciclofosfamida más doxorrubicina asociada o no a cisplatino mostraron un claro aumento en las tasas de respuesta completa (51% frente al 26% ) y SLE (13 versus 8 meses) en el grupo que recibió cisplatino. Estos resultados cambiaron la pauta establecida a una combinación de ciclofosfamida, doxorrubicina y derivados del platino. Un tiempo después la doxorrubicina fue retirada del tratamiento de primera línea debido a su elevada toxicidad sin claros beneficios en la supervivencia. A mediados de los 90 se introdujo el paclitaxel dentro del arsenal quimioterápico para el cáncer de ovario<sup>207</sup>. Se han llevado a cabo múltiples ensayos para establecer la pauta idónea de quimioterapia intravenosa para el cáncer de ovario avanzado y comparar las distintas combinaciones con cisplatino, carboplatino, paclitaxel y ciclofosfamida.

El ensayo GOG 111 analizó los resultados del régimen estándar de quimioterapia basada en cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) más ciclofosfamida en comparación con la combinación

de cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) y paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> durante 24 horas) evidenciando una mayor respuesta al tratamiento y supervivencia en el grupo tratado con paclitaxel.<sup>208</sup>

Otros ensayos se han llevado a cabo posteriormente para establecer el régimen idóneo de derivados del platino, como el GOG 158<sup>189</sup>, que comparaba los resultados entre pacientes con citorreducción completa que recibieron quimioterapia con paclitaxel más cisplatino o carboplatino. Este estudio mostró resultados muy similares en la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global y la como tasa de respuesta, aunque aquellas pacientes que recibieron cisplatino presentaron con toxicidad gastrointestinal con más frecuencia. Con respecto al paclitaxel, se han estudiado alternativas que resulten menos tóxicas para las pacientes. El ensayo SCOTROC<sup>209</sup> estudió a más de mil pacientes con EOC a recibir carboplatino más paclitaxel o docetaxel, concluyendo mayores complicaciones gastrointestinales, hipersensibilidad y neutopenia en las pacientes que recibieron docetaxel y más neurotoxicidad en el brazo en que se asoció paclitaxel. Por tanto, se estableció que el docetaxel puede ser una alternativa en las pacientes con neuropatía importante.

Por tanto, el tratamiento de elección en el EOC avanzado en la actualidad es la combinación platinos y taxanos, cuya eficacia se encuentra respaldada por un meta-análisis<sup>205</sup> que analizaba 60 ensayos clínicos y más de 15.000 pacientes. Sus resultados concluyen la superioridad de la combinación platino-taxano cuando era comparado tanto con platino en monoterapia como en su combinación con otro fármaco no-taxano.

Hasta la fecha no se ha evidenciado el beneficio de la adición de un tercer fármaco como la gemcitabina, doxorubicina, epirubicina, topotecan o interferón gamma a este esquema.

Otros fármacos usados como terapia de mantenimiento inhibidores de la angiogénesis como el bevacizumab puede estar indicado en pacientes sin mutación del BRCA con alto riesgo de recurrencia, como aquellos con ascitis, citorreducción subóptima o enfermedad diseminada<sup>210,211</sup>. Las pacientes con mutaciones del gen BRCA pueden beneficiarse de otras terapias de mantenimiento con los inhibidores de la PARP<sup>212</sup> como el olaparib como terapias de mantenimiento han demostrado cierto beneficio en la supervivencia en casos seleccionados .

### **2.1.6.2.3. Quimioterapia adyuvante en el EOC recurrente**

La probabilidad de recidiva después del tratamiento inicial en las pacientes con EOC es del 62 por ciento, aumentando hasta el 80 - 85 por ciento en aquellas con estadio III o IV. De las pacientes con recurrencias, dos de cada tres presentarán carcinomatosis peritoneal.

Las pacientes que recaen seis meses o más después de recibir la terapia inicial con un tratamiento a base de platino son más propensas a responder al retratamiento con un régimen de quimioterapia que contiene un agente de platino (por ejemplo, carboplatino, cisplatino...). Estas pacientes son denominadas platino-sensibles. Las pacientes con enfermedad persistente después del tratamiento de primera línea o aquellas con recaída dentro de los 6 meses posteriores al tratamiento se consideran platino-resistentes. Representan el 25% de las recurrencias y es poco probable que respondan a nuevos tratamientos con platino<sup>213</sup>.

Existen distintas combinaciones de fármacos que se han usado en las pacientes con recurrencias, todas ellas adecuadas, por lo que la decisión se basa en líneas generales en las preferencias del médico y el paciente, teniendo en cuenta el perfil de efectos adversos de estos fármacos. En general, se prefiere la quimioterapia combinada a la quimioterapia de agente único pues en la que, en la mayoría de los casos, se asocia con una mayor SG y SLE. En pacientes que presentan una recurrencia platino-sensible se prefiere un régimen que incluya platinos. En las platino-resistentes, así como en aquellas en las que no resulta conveniente el uso de nuevo de platinos por alergia o toxicidad, generalmente se utiliza quimioterapia de agente único, como paclitaxel o doxorubicina, asociada o no a bevacizumab.<sup>214</sup> La adición de bevacizumab al tratamiento podría mejorar la SLE de estas enfermas, de 3,4 a 6,7 meses, en aquellas que lo han recibido<sup>215</sup>.

### **2.1.6.3. Tratamiento intraperitoneal en el cáncer de ovario**

Como se ha comentado previamente, la mayoría de la carga de la enfermedad en las pacientes con cáncer de ovario se encuentra en la cavidad abdominal. La forma de progresión de este tumor hace que presente una diseminación a distancia tardía en contraposición a su rápida diseminación local. De este modo, la enfermedad queda confinada durante un largo periodo de tiempo a la cavidad peritoneal, permitiendo la

administración de tratamientos regionales dirigidos. La utilización de citostáticos de forma intraperitoneal lleva siendo utilizada desde mediados de los años 50, No obstante, no fue hasta los años 80 cuando Sugarbaker<sup>216</sup> asoció estos procedimientos a los de peritonectomía consiguiendo unas mayores tasas de supervivencia en las pacientes con menor morbilidad.

El tratamiento quimioterápico intraperitoneal se ha demostrado de elección en el pseudomixoma peritoneal<sup>217</sup> y mesotelioma peritoneal<sup>218</sup>, con resultados más controvertidos en el cáncer colorrectal y de ovario.

#### **2.1.6.3.1. Quimioterapia intraperitoneal postoperatoria**

Fue debido a su particular patrón de distribución el que se planteara como el tratamiento ideal para el cáncer de ovario en estadio III óptimamente citorreducido un régimen combinado de quimioterapia intravenosa e intraperitoneal. El tratamiento estándar de la carcinomatosis ovárica, consistente en una combinación de cirugía de citorreducción seguida de quimioterapia sistémica basada en platinos y taxanos, consigue una tasa de remisión completa de 0-80% de las pacientes, con una mediana de supervivencia de 35-38 meses, y un intervalo libre de enfermedad de 17 meses<sup>219</sup>

La quimioterapia intraperitoneal normotérmica, trata la infusión de hasta 6 ciclos de fármacos quimioterápicos (cisplatino y paclitaxel) dentro de la cavidad abdominal en el periodo postoperatorio. Tres grandes ensayos respaldan el uso de quimioterapia intraperitoneal.

En el GOG 104<sup>220</sup> se evidenció un aumento estadísticamente significativo de 8 meses en la supervivencia general en pacientes intervenidas de EOC con enfermedad residual menor de 2 cm tratadas con quimioterapia intraperitoneal (cisplatino IP, 100 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida IV con respecto a las tratadas únicamente con fármacos intravenosos (ciclofosfamida IV y cisplatino IV a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>).

Posteriormente fue publicado el GOG 114<sup>221</sup> donde se aleatorizaron 532 pacientes comparando los resultados de un grupo que recibió terapia intravenosa (6 ciclos de cisplatino IV y paclitaxel IV) con otro brazo que recibió quimioterapia intraperitoneal (2 ciclos de carboplatino IV seguido de 6 ciclos de cisplatino y paclitaxel IP)

Las pacientes que recibieron quimioterapia intraperitoneal presentaron un incremento de 6 meses en la supervivencia libre de enfermedad (22 vs. 28 meses en el grupo control y experimental respectivamente), y de 11 meses en la supervivencia global (52 vs. 63 meses). Sin embargo, las enfermas del grupo experimental mostraron altas cifras de toxicidad y complicaciones asociadas al catéter, y la mejora en la supervivencia se atribuyó al empleo de ciclos adicionales de quimioterapia en el grupo experimental.

Fue el GOG 172<sup>222</sup> el que marcó las pautas de tratamiento adyuvante el cáncer de ovario. En este ensayo fueron aleatorizadas 429 pacientes con cáncer de ovario en estadio III óptimamente citoreducido. En el brazo experimental las pacientes recibieron el tratamiento mediante quimioterapia basada en 6 ciclos trisemanales paclitaxel intravenoso (135mg/m<sup>2</sup> el día 1), cisplatino intraperitoneal (100 mg/m<sup>2</sup> el día 2) y paclitaxel intraperitoneal (60 mg/m<sup>2</sup> el día 8). En el brazo convencional se administró quimioterapia intravenosa con cisplatino (75 mg/ m<sup>2</sup>) y paclitaxel (135 mg/ m<sup>2</sup>).

El grupo que recibió tratamiento intraperitoneal mostró una mayor SG (66,9 meses vs 49,7 meses) y SLE (23,8 meses vs 18,3 meses). Solo el 42% de las mujeres con régimen IP recibió los 6 ciclos de quimioterapia intraperitoneal debido a la toxicidad de los fármacos (hematológica, gastrointestinal y neurológica) y los problemas de catéter, principalmente obstrucción, infección y fuga.

Ante estos resultados, el Instituto Nacional del Cáncer Americano (*National Cancer Institute* o NCI)<sup>223</sup> reconoció la superioridad del tratamiento con quimioterapia intraperitoneal en el pronóstico de estas enfermas.

Tras el análisis posterior de los datos combinados del GOG 114 y el GOG 172, se evidenció un aumento de la SG a los 10 años de seguimiento en las pacientes que recibieron quimioterapia intraperitoneal, siendo este beneficio más pronunciado en aquellas que se sometieron a una citoreducción completa u óptima<sup>224</sup>.

A pesar de los resultados favorables, el empleo de quimioterapia intravenosa no tuvo buena acogida debido a las altas tasas de toxicidad y complicaciones del catéter reportadas. Con el propósito de dar respuesta a la pregunta de si la quimioterapia intraperitoneal debería ser el estándar de tratamiento en el cáncer de ovario fue llevado a cabo el ensayo clínico de mayor dimensión hasta la fecha sobre la quimioterapia IP, el GOG 252<sup>225</sup>. Éste comparó distintos regímenes de terapia intraperitoneal en 1560

mujeres, incluyendo bevacizumab en todos los brazos. Las pacientes del ensayo fueron aleatorizadas a recibir:

- **Brazo de terapia intravenosa:** Quimioterapia de alta dosis con paclitaxel semanalmente ( $80\text{mg}/\text{m}^2$  días 1,8,15) y carboplatino cada tres semanas (AUC 6, día 1).
- **Brazo de terapia intravenosa e intraperitoneal:** Paclitaxel IV semanal ( $80\text{mg}/\text{m}^2$  días 1,8,15) y carboplatino IP (AUC 6, día 1).
- **Brazo de terapia intravenosa e intraperitoneal:** Paclitaxel IV ( $135\text{ mg}/\text{m}^2$  día 1) más cisplatino IP ( $75\text{mg}/\text{m}^2$  día 2) más paclitaxel IP ( $60\text{mg}/\text{m}^2$  día 8).

Las pacientes que recibieron terapia IV experimentaron una supervivencia libre de enfermedad similar (25 meses) en comparación con cualquiera de los brazos que combinaban quimioterapia intraperitoneal (27 meses para aquellos asignados a carboplatino IP; 26 meses para aquellos asignados a cisplatino IP). La mediana de supervivencia global fue también muy similar entre los grupos. Además, se reportó una mayor tasa de neurotoxicidad y complicaciones gastrointestinales, así como una peor calidad de vida entre las pacientes que recibieron terapia combinada con cisplatino intraperitoneal. Debido a que los investigadores pretendían desarrollar regímenes de quimioterapia intraperitoneal menos tóxicos, fueron realizados varios cambios con respecto al GOG 172; el cisplatino fue administrado a unas dosis menores ( $75\text{ mg} / \text{m}^2$  en vez de a  $100\text{ mg} / \text{m}^2$ ) y la infusión de paclitaxel fue llevada a cabo durante 3 horas en lugar de 24 horas. Estos cambios unidos al tratamiento bevacizumab en todos los brazos son hechos que pueden haber influido en los resultados.

Ante estos datos, la Conferencia de consenso sobre el cáncer de ovario de la Sociedad Europea de Oncología Médica y la Sociedad Europea de Oncología Ginecológica celebrada en abril de 2018, no consideró la quimioterapia IP como un estándar de atención para la terapia de primera línea

Los últimos meta-análisis realizados sobre el empleo de la quimioterapia intraperitoneal postoperatoria describen un aumento con este tratamiento tanto de la supervivencia global como el periodo libre de enfermedad en las pacientes con cáncer de ovario avanzado, aunque la toxicidad relacionada con el catéter ha de ser tomada en cuenta en el momento de la decisión terapéutica<sup>226</sup>.

### 2.1.6.3.2. Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraoperatoria (HIPEC)

El desarrollo de la HIPEC (*Hypertermic Intraoperative IntraPeritoneal Chemotherapy*) ha sido posterior al de la quimioterapia intraperitoneal normotérmica. La primera referencia al tratamiento de una carcinomatosis peritoneal mediante cirugía citorreductora y HIPEC es de Spratt en 1979<sup>227</sup>. La HIPEC consiste en la administración del quimioterápico a alta temperatura en la cavidad peritoneal en el momento de la cirugía citorreductora<sup>228</sup>. El objetivo de la HIPEC es el tratamiento local de la enfermedad microscópica, contra la que el cirujano no puede actuar, mediante medidas físicas (calor) y químicas (quimioterápicos), antes de finalizar la intervención quirúrgica.

La HIPEC tiene algunas teóricas ventajas con respecto a la quimioterapia IP normotérmica. En la HIPEC es posible el uso de quimioterapia a altas dosis debida a la escasa absorción sanguínea del fármaco gracias a la barrera peritoneal<sup>229</sup>. También se ha evidenciado una mayor penetración peritoneal del quimioterápico, sin la limitación tradicional de las adherencias postoperatorias<sup>230</sup>. Además, no requiere una atención tan exhaustiva tras el alta hospitalaria, y ahorra los problemas relacionados con el catéter de infusión. Del mismo modo, la propia hipertermia presenta efectos citotóxicos y permite aumentar la profundidad de penetración del agente quimioterápico en el tumor hasta 3 mm, potenciando así los efectos antineoplásicos del fármaco<sup>231</sup>.

Una tradicional limitación para el empleo de HIPEC ha sido la elevada morbimortalidad previamente reportada, que hacía imprescindible una cuidadosa selección de las pacientes<sup>232</sup>. No obstante, el desarrollo de centros especializados en esta técnica ha mejorado los resultados disminuyendo las complicaciones, que se han equiparado a las tasas de morbilidad reportadas en otras cirugías mayores<sup>233</sup>. La HIPEC se ha aplicado al cáncer de ovario tanto en la cirugía citorreductora primaria como en la realizada en la recurrencia. No obstante, sigue existiendo controversia acerca de la influencia en el pronóstico de las pacientes, sus indicaciones y el tipo de citostático usado, su dosis, temperatura y tiempo de perfusión.

### HIPEC en el cáncer de ovario primario

El primer trabajo que reportó el uso de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en el cáncer de ovario fue publicado en el 1995 por Loggie et al.<sup>234</sup>. Desde entonces han sido publicados distintos trabajos que ofrecen datos de series retrospectivas y estudios en fase inicial, con unos resultados expresados de manera heterogénea en los que respecta a los resultados de supervivencia, lo que dificulta la comparación entre las diferentes series. El empleo de la HIPEC en el cáncer de ovario ha sido controvertido, y tal como explica la revisión realizada por Jaaback et al.<sup>226</sup> para dar respuesta a la utilidad de la HIPEC en el cáncer de ovario concluyó que su uso estaba aconsejado únicamente en el contexto de ensayos clínicos en fase III.

El registro estadounidense HYPER-O<sup>235</sup> analizó los datos de 141 pacientes con cáncer epitelial de ovario tratadas con HIPEC informó de una supervivencia global de 30,3 meses, con tasas del 49,1%, 25,4%, y 14,3% a los 2, 5 y 10 años, respectivamente. Los factores asociados a una mayor supervivencia fueron la citorreducción CC-0 o CC-1, la sensibilidad a derivados del platino, la administración de carboplatino aislado o una combinación de dos o más agentes citostáticos y estancia hospitalaria menor o igual a 10 días. No mostró influencia en los resultados la temperatura alcanzada durante la perfusión del citostático, ni el método de administración del mismo (abierto o cerrado).

En los últimos años se han llevado a cabo algunos ensayos para evaluar el papel de la HIPEC en el tratamiento del cáncer de ovario.

El ensayo clínico realizado por Van Driel et al.<sup>236</sup> analizó la utilidad de la HIPEC añadida a la cirugía citorreductora en 245 pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal en estadio III y tratadas previamente quimioterapia neoadyuvante debido a una enfermedad abdominal extensa o cirugía citorreductora incompleta (uno o más tumores residuales que de más de 1 cm de diámetro). Se dividió a las pacientes en 2 brazos, según se le administrara o no HIPEC durante la cirugía citorreductora de intervalo. Fue utilizado como quimioterápico intraperitoneal el cisplatino, y tras la cirugía las pacientes recibieron 3 ciclos de carboplatino y paclitaxel intravenosos. El brazo de HIPEC mostró mayor SG y SLE que el que recibió únicamente tratamiento intravenoso (SLE de 14,2 meses vs. 10,7 meses,  $p = 0,01$ ; SG de 45,7 meses vs. 33,9 meses  $p = 0,02$ ). No se observó diferencias en la incidencia de complicaciones entre los grupos.

La supervivencia en el brazo de quimioterapia intravenosa fue similar a los datos proporcionados por Vergote et al.<sup>167</sup>, quien comparó la utilidad de la quimioterapia neoadyuvante vs. tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de ovario avanzado (SG 30 meses vs 29 meses, sin diferencias significativas; SLE de 12 meses en ambos grupos). Un estudio retrospectivo con 511 pacientes<sup>237</sup> mostró mejores resultados en la aplicación de HIPEC en pacientes sometidos a cirugía de intervalo después de una respuesta completa o parcial de la quimioterapia frente a cirugía citorreductora con HIPEC primaria. En sentido contrario, el estudio realizado por Bakrin et al.<sup>219</sup> mostró mejores resultados ( $p = 0,03$ ) en la aplicación de HIPEC en la citorreducción primaria (SG 52,7 meses) que en la cirugía de intervalo (36,5 meses) o en la realizada tras la administración de 6-9 ciclos de quimioterapia con carboplatino y paclitaxel (SG 33,4 meses). Los mejores resultados fueron obtenidos en los pacientes a los que se administró HIPEC en la citorreducción primaria con un grado de citorreducción menor a CC-1 (SG 41,5 meses) frente a aquellos con enfermedad residual mayor de 2,5 mm (SG 21,2 meses,  $p < 0,01$ ).

En ensayo realizado por González Bayón et al.<sup>238</sup> analizó los resultados de la cirugía citorreductora con HIPEC en cirugía primaria (15 pacientes), primera recurrencia (19 pacientes) y segunda recurrencia o posteriores (8 pacientes) de EOC avanzado, con unas cifras de SG y SLE de 77,8 y 21,1 meses en el grupo de cirugía primaria, vs 62,8 y 18 meses en el grupo de las recurrencias, vs 35,7 y 5,7 meses, en el último grupo, respectivamente, sin hallar diferencias en los grupos de citorreducción inicial y en la primera recurrencia.

En la serie publicada por nuestro grupo\_ que incluyó a 87 paciente intervenidas de cáncer de ovario estadio IIIC-IV realizando una citorreducción completa, 52 de ellas fueron sometidas a tratamiento con HIPEC con paclitaxel durante la intervención. En este trabajo fueron descritos como factores asociados a la SLE un tiempo quirúrgico superior a 270 minutos, la realización de una anastomosis gastrointestinal, una histología indiferenciada, y no haber sido tratado con HIPEC. En el análisis multivariante, la adición de HIPEC resultó ser un factor pronóstico independiente (HR: 8,77; IC95%: 2,76 – 14,42;  $p=0,01$ ) así como la diferenciación histológica. Las enfermas presentaron una supervivencia libre de enfermedad al año y tres años fue del 66% y 18% respectivamente en pacientes sin HIPEC y 81 y 63%, respectivamente, en pacientes tratados con HIPEC ( $p = 0,01$ ). La administración de HIPEC influyó en los resultados de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tumores indiferenciados.

En el ensayo clínico realizado por nuestro grupo<sup>239</sup> se evaluó la utilidad de la HIPEC en la cirugía primaria y de intervalo del EOC avanzado tras una citorreducción completa. Aunque los resultados definitivos se encuentran pendientes de ser publicados, la HIPEC demostró ser un factor independiente relacionado con la SLE en las pacientes intervenidas de EOC. Aquellas pacientes que recibieron HIPEC presentaron un riesgo de recurrencia 8,33 veces menor que las pacientes que no la recibieron (HR = 0,12, IC 95% = 0,02-0,89; p = 0,038). El otro factor relacionado con la SLE fue la cirugía sobre el compartimento supramesocólico (HR = 3,48, IC95% = 1,14 - 10,64; p = 0,029). Con respecto a la supervivencia general, fueron relacionados de forma independiente con un mayor riesgo de éxito la realización de una cirugía previa (Sí vs. No: HR = 0,07; IC 95 = 0,01 - 0,62; p = 0,017), un riesgo anestésico elevado (ASA III: HR = 8,84, IC95%= 2,41 - 32,51; p = 0,001), y la necesidad transfusional (HR = 5,19, IC95% = 1,50 - 17,93; p = 0,009). Además, el empleo de HIPEC no se asoció a un mayor número de complicaciones postoperatorias ni a una disminución importante de su calidad de vida.

A día de hoy los resultados de tres meta-análisis describieron un mejor pronóstico a largo plazo en las pacientes con cáncer de ovario tratadas con HIPEC.

Una revisión con meta-análisis publicado por Huo et al.<sup>240</sup> incluyó 16 estudios de pacientes intervenidas de cirugía citorreductora por cáncer de ovario avanzado, mostró unas mejores cifras de SG en aquellas que recibieron HIPEC, aunque no se recogieron los resultados referentes a la supervivencia libre de enfermedad.

La revisión y meta-análisis recientemente publicado por Wang et al.<sup>241</sup> que incluye 13 estudios de pacientes intervenidas por EOC, mostró una mayor SLE (HR = 0,61, IC del 95% = 0,48-0,77, P <0,01) y SG (HR = 0,56, IC del 95% = 0,41-0,76, P <0,01) en aquellas pacientes que recibieron HIPEC con respecto a las que no lo hicieron. A su vez analizó los resultados en el cáncer de ovario recurrente, mostrando una mayor supervivencia global (HR = 0,48, IC 95% = 0,24-0,96, P <0,01), aunque los resultados de SLE no fueron significativos (HR = 0,59, IC 95% = 0,33-1,08, P = 0,09).

El meta-análisis publicado por Wu et al.<sup>242</sup> incluyó 1464 intervenidas de EOC provenientes de 17 estudios también mostró una influencia un aumento significativo en la SLE (SLE: HR 1/4 0,57, 95% CI 0,47–0,69; p1/40,000) y la SG (HR 1/4 0,50, 95% CI 0,36–0,69; p 1/4 0,000) en aquellas pacientes que habían recibido HIPEC.

Actualmente existen varios ensayos clínicos aleatorizados en fase III sobre el empleo de la HIPEC para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de distintos orígenes, cuyos resultados guiarán el manejo futuro de las pacientes con cáncer de ovario avanzado.

En lo que respecta a los regímenes quimioterápicos empleados, el tiempo de administración y la temperatura alcanzada, continúa existiendo una gran heterogeneidad. El cisplatino es el fármaco más a menudo empleado, posiblemente por la sinergia en su efecto con la hipertermia

### **HIPEC en el tratamiento de consolidación**

El tratamiento de consolidación consiste en la administración de HIPEC a los pacientes tras la evidencia de una respuesta completa al tratamiento inicial. En el caso del cáncer de ovario, consistiría en una segunda cirugía llevada a cabo tras la citorreducción seguida de quimioterapia adyuvante en aquellas pacientes sin signos de recidiva. Su evidencia publicada muestra un aumento de la supervivencia global y libre de enfermedad en aquellas pacientes sometidas a esta terapia.

Un ensayo clínico realizado por Bae et al.<sup>243</sup> aleatorizó a pacientes con un tratamiento óptimo de cáncer de ovario en estadio III sin signos de recidiva a ser sometidas o no a una segunda intervención para la aplicación de HIPEC. El grupo HIPEC mostró una mayor supervivencia libre de enfermedad, que fue del 56,3% a los 3 años, con respecto al 16,7% a 3 años reportado en el brazo control. El ensayo clínico recientemente publicado de Mendivil et al.<sup>244</sup> realizado en pacientes con cáncer de ovario sometidas a cirugía seguida de adyuvancia comparó los resultados de 69 pacientes tratadas con quimioterapia de forma aislada frente a los de otro grupo sometido a HIPEC tras la finalización de la quimioterapia, mostrando un aumento de la SLE en este segundo grupo (25,1 vs. 20 meses). No obstante, son necesarios más estudios para definir el papel de la HIPEC de consolidación en el cáncer de ovario.

### **HIPEC en el cáncer de ovario recurrente**

La mayoría de las pacientes que han recibido un tratamiento óptimo del cáncer de ovario avanzado presentarán recurrencia de la enfermedad durante el seguimiento. De éstas, casi dos tercios se presentarán como carcinomatosis peritoneal.

El tratamiento de la recurrencia del cáncer de ovario ha sido tradicionalmente un esquema de quimioterapia basado en el tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento adyuvante y el diagnóstico de la recurrencia. De este modo, las pacientes con enfermedad platino-sensible, con mejor pronóstico, se beneficiarían de una quimioterapia basada en platinos y serían las mejores candidatas a una segunda cirugía de citorreducción. Aquellas pacientes con enfermedad platino-resistente son peores candidatas a una segunda cirugía, prefiriéndose un tratamiento sistémico de la enfermedad. El ensayo AURELIA mostró buenos resultados con el uso de bevacizumab en este último grupo de pacientes<sup>215</sup>.

Un ensayo realizado por Zivanovic et al.<sup>245</sup> en las pacientes con EOC recurrente platino-sensible tratadas con cirugía citorréductora con HIPEC seguida de quimioterapia sistémica, mostró una SLE de 13,5 meses en las pacientes sometidas a HIPEC, similar a las pacientes de estas características tratadas únicamente con quimioterapia sistémica. El estudio retrospectivo de Bakrin citado anteriormente<sup>219</sup> analizó 474 pacientes con cáncer de ovario recurrente tratadas con CRS y HIPEC. Con una mediana de SG de 45,7 meses, no existieron diferencias entre aquellas pacientes con enfermedad platino-resistente (48,0 meses) y platino-sensible (42,2 meses). En este trabajo, el factor que más influyó en la supervivencia fue el PCI seguido de la citorreducción completa.

En el ensayo de González Bayón et al.<sup>238</sup> se publicaron los resultados de 19 pacientes con primera recurrencia y 8 de segunda recurrencia que recibieron cisplatino con doxorubicina en la HIPEC. En la mayoría de los pacientes se consiguió una citorreducción CC-0, con unas tasas de 62,2 meses en el grupo de primera recurrencia (con 74% de resecciones CC-0) y 37,5 meses en el grupo de segunda o más recurrencias (con una tasa de resección completa del 75%)

En otro trabajo de Cascales et al.<sup>246</sup> se analizó la utilidad de la administración de HIPEC durante la citorreducción secundaria en pacientes con EOC recurrente en un periodo mayor de 12 meses tras la finalización del tratamiento adyuvante previo. Todas las pacientes fueron sometidas a una cirugía CC-0. La SLE en estos pacientes fue de 22

meses en el grupo sin HIPEC y de solo 21 meses en aquellas a las que se administró HIPEC. No obstante, en el análisis de los grupos se evidenció una puntuación PCI mayor en el grupo de HIPEC. Además, ambos grupos presentaron similar toxicidad postoperatoria.

En el estudio de caso-control de Fagotti et al.<sup>247</sup> se compararon pacientes con primera recurrencia de cáncer de ovario sometidos a cirugía y quimioterapia adyuvante (13 pacientes) o quimioterapia IV sola (24 pacientes) con otros 30 pacientes a quienes se aplicó CRS con HIPEC. No existieron diferencias entre grupos con respecto a la SLE. No obstante, los pacientes con HIPEC presentaron una mayor supervivencia global a 2 y 5 años que los del grupo control (96,7% y 68,4% vs. 68,4% y 42,7% meses, respectivamente,  $p=0.017$ )

El ensayo de Spiliotis et al.<sup>248</sup> evaluó el papel de la HIPEC en la primera recurrencia mediante la asignación aleatoria de 70 pacientes a dos grupos distintos: cirugía seguida de quimioterapia sistémica vs. cirugía con HIPEC seguido de quimioterapia sistémica. En este ensayo se incluyeron tanto pacientes platino-sensibles (tratados con cisplatino y paclitaxel durante la HIPEC) como platino-resistentes (HIPEC con doxorrubicina, mitomicina o paclitaxel). El grupo de HIPEC presentó una mayor SG que el grupo control (27,6 meses vs 13,4 meses, respectivamente,  $p<0,01$ ). Además, la supervivencia dentro del grupo de HIPEC fue similar en aquellas pacientes platino-sensibles (26,8 meses) que en las platino-resistentes (26,6 meses), habiendo presentado diferencias el grupo control en estos subgrupos.

#### **2.1.6.3.3. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC)**

La quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz (EPIC) consiste en la administración de quimioterapia intraperitoneal en los primeros 4-6 días postoperatorios. En las pacientes con cáncer de ovario avanzado sometidas a citorreducción y HIPEC, existen discordancia en sus indicaciones, resultados y agresividad. Pavlov et al.<sup>249</sup> reportaron resultados favorables a este régimen en 56 pacientes con EOC avanzado tratadas con citorreducción y HIPEC con doxorrubicina, añadiendo cisplatino intraperitoneal a 40°C en los primeros 5 días tras la intervención. La morbilidad reportada fue de 17,8% con un único paciente fallecido a causa de un evento cerebrovascular. Otros autores han usado distintos medios de aplicación y regímenes del citostático. Son necesarios estudios prospectivos para estudiar los puntos oscuros de esta terapia.

## **2.2. CARCINOMATOSIS PERITONEAL**



### **2.2.1. DEFINICIONES Y ETIOLOGÍA.**

La carcinomatosis peritoneal es definida como la diseminación e implantación intraabdominal de neoplasias primarias asentadas dentro de la cavidad abdominal o externamente a ella. La mayoría de las pacientes con cáncer de ovario presentan diseminación peritoneal en el momento del diagnóstico. Los tumores que más frecuentemente ocasionan carcinomatosis peritoneal son el de ovario, estómago, colon y páncreas. La definición de carcinomatosis peritoneal también incluye a los tumores primitivos del peritoneo como el carcinoma peritoneal primario o el mesotelioma peritoneal maligno. Estas condiciones y la clínica derivada de ellas, fue lo que definió Sampson en 1931 como “enfermedad maligna peritoneal”<sup>250</sup>.

Oncológicamente, la extensión intraperitoneal de una neoplasia es clasificada como un estadio IV de la clasificación TNM. En el cáncer de ovario, la carcinomatosis peritoneal es encuadrada en el estadio III de clasificación FIGO.

La TC con contraste es la prueba diagnóstica de elección para el diagnóstico de carcinomatosis peritoneal siendo una herramienta imprescindible para el estadiaje prequirúrgico y la planificación terapéutica de las pacientes.

### **2.2.2. MECANISMOS DE DISEMINACIÓN PERITONEAL.**

Los depósitos metastásicos tumorales se diseminan dentro de la cavidad peritoneal por un mecanismo diferente a la diseminación hematógena de enfermedades malignas hacia órganos sólidos distantes o la diseminación linfática ganglionar de las células tumorales. Se han propuesto varias teorías para explicar la formación de carcinomatosis peritoneal<sup>251</sup>. La siembra directa de las células neoplásicas en la cavidad peritoneal es la teoría principal de desarrollo de la carcinomatosis peritoneal. En la mayoría de los casos el patrón de diseminación de las células tumorales a través de la cavidad peritoneal es predecible.

El movimiento mediante el cual el líquido ascítico circula por la cavidad peritoneal fue descrito por Carmignani et al.<sup>126</sup>. Una vez que las células tumorales asientan en la cavidad peritoneal, independientemente de su origen, se extienden a las diferentes regiones anatómicas del abdomen por medio de tres fuerzas básicas: la gravedad, los movimientos peristálticos y los movimientos diafragmáticos. El líquido ascítico es proyectado a los espacios subfrénicos y a los puntos en los que es reabsorbido.

Las células tumorales se acumulan en dichas zonas y en aquellas de menor movilidad como el ciego, el antro pilórico, o la superficie peritoneal del mesenterio. Otras zonas con mayor movilidad como la serosa del intestino delgado se ven afectadas con menor frecuencia. Las células tumorales de este modo depositadas van formando conglomerados que irán aumentando de tamaño y extendiéndose a otras zonas del abdomen.

No obstante, el concepto de “ruptura tumoral” como origen de la diseminación peritoneal, ya sea por infiltración de la serosa y exfoliación directa de las células a la cavidad, por manipulación quirúrgica o por ambos, no explica la totalidad de los casos de carcinomatosis peritoneal, como ocurre en aquellos tumores que no están en contacto directo con el peritoneo<sup>252</sup>. Se ha estipulado otras vías de diseminación como la extensión directa a través de los mesenterios y epiplones, vía linfática y la hematológica.

Otro modelo según el cual podrían darse algunos casos de diseminación peritoneal no explicables por los fenómenos de ruptura tumoral se encuentra en las observaciones de Yonemura<sup>253</sup>. Describe la presencia de estomas linfáticos que conectan la superficie peritoneal con el sistema linfático sub-peritoneal, junto con agregados de neovasos linfáticos, macrófagos y linfocitos, denominados “milky spots”, presentes en el epiplón y el peritoneo. Las células tumorales podrían pasar a través de los estomas linfáticos y quedar atrapados en estos agregados, constituyendo una puerta de entrada para su implantación en el peritoneo regulada mediante factores de crecimiento y angiogénicos. De este modo, la diseminación de la enfermedad se ve favorecida por una mayor red linfática en determinadas zonas como el omento mayor, la pelvis y región subdiafragmática.

### **2.2.3. DIAGNÓSTICO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL.**

#### **2.2.3.1. Papel de la TC en la carcinomatosis peritoneal**

La TC se considera la prueba de imagen de elección en el diagnóstico de las pacientes con cáncer de ovario y en la predicción de sus posibilidades de ser sometidas a una cirugía de citorreducción. Los hallazgos radiológicos más frecuentes en la carcinomatosis peritoneal son la presencia de nódulos peritoneales, ascitis e implantes nodulares en la superficie de las vísceras abdominales o en el retroperitoneo. Existen imágenes

radiológicas que pueden hacer sospechar carcinomatosis como el signo del “omental cake” (consistente en un engrosamiento del epiplón mayor producido por la infiltración de nódulos tumorales), el engrosamiento peritoneal, oclusión intestinal o el hallazgo de un contorno escalonado en la superficie hepática o esplénica, producido por la implantación tumoral subcapsular<sup>254</sup>.

La sensibilidad de la TC es de un 60% - 93% para el diagnóstico de carcinomatosis peritoneal<sup>115</sup>. Dicha sensibilidad va a depender de distintos factores como el tamaño y densidad de los implantes, la localización de los mismos, el tipo de tumor primario, la presencia de ascitis o las características de la técnica utilizada. El tamaño a partir del cual la TC es capaz de detectar lesiones con fiabilidad es cercano a un centímetro. La sensibilidad en la detección de implantes menores de 1 cm es del 9,1% - 24% llegando al 66% en aquellos mayores de 5 cm. La capacidad de detección de los implantes también varía según su localización, siendo menor en la región retroperitoneal (sensibilidad del 50-70%) que cuando se encuentran en epigastrio, diafragma y epiplón.

Además de la caracterización de la carcinomatosis peritoneal, la TC ofrece la posibilidad de identificar la neoplasia primaria, descartar diseminación a distancia y predecir la posibilidad de conseguir una citorreducción óptima<sup>255</sup>.

De este modo, Yan et al.<sup>256</sup> realizaron una clasificación de los hallazgos radiológicos preoperatorios basados en la visualización de ascitis, afectación de intestino delgado y de los vasos mesentéricos para determinar la probabilidad de eliminación de todo el residuo tumoral. Los hallazgos radiológicos que permiten sospechar irresecabilidad son <sup>255</sup>:

- Obstrucción intestinal u obstrucción parcial en más de un punto.
- Ascitis no mucinosa.
- Mesenterios adheridos por tumor (conglomerado).
- Adenopatías mesentéricas paraaórticas.
- Afectación de la vena porta.
- Dilatación ureteral por obstrucción.
- Invasión del músculo psoas.
- Obstrucción del vaciamiento gástrico.
- Invasión de la pared lateral pélvica.
- Tumor de 3 - 5cm en epiplón menor, espacio subpilórico o región yeyunal.

- TC-PCI >20 (excluyendo pseudomixoma peritoneal).
- Derrame pleural en ausencia de ascitis extensa.
- Invasión de vesículas seminales o cúpula vaginal.
- Estenosis rectal.

Ninguno de los anteriores por sí mismo es sinónimo de irreseabilidad, sin embargo, además de presentar un claro impacto sobre el pronóstico, la acumulación de dichos signos predice una probabilidad sucesivamente mayor de citorreducción subóptima.

### **Cuantificación del PCI mediante TC**

La cuantificación del PCI quirúrgico es un importante factor pronóstico en la determinación de la resecabilidad de la enfermedad en las pacientes con carcinomatosis peritoneal. A pesar de las mejoras técnicas de los dispositivos y el mayor interés de los clínicos en la caracterización mediante TC de la enfermedad peritoneal y la identificación de signos de no resecabilidad en las enfermas, esta prueba presenta algunas limitaciones. Aunque se basa en parámetros cuantificables, en general tiende a infraestimar la carga tumoral y se encuentra sujeta a una importante variabilidad intra e interobservador.

La precisión de la TC en la cuantificación de la afectación peritoneal es distinta según la región afectada<sup>115</sup>. La mayor sensibilidad reportada en la detección de enfermedad peritoneal, tomando la evaluación intraoperatoria como referencia, es la localizada en el cuadrante superior derecho (91-95%), epigastrio (78-83%), y cuadrante superior izquierdo (75-81%). Las regiones con mayor tasa de falsos negativos corresponden a la pelvis y el íleon distal.

El estudio multiinstitucional realizado por Esquivel et al.<sup>257</sup> en pacientes con carcinomatosis colorrectal demostró que la subestimación del PCI calculado por TC únicamente cambió la actitud quirúrgica en el 12% de los pacientes, en los cuales se encontró una carcinomatosis más extensa que la descrita, impidiendo realizar una citorreducción completa. En este estudio se sugiere la realización de cortes finos con reconstrucciones a 1 – 2 mm para mejorar la precisión en la detección de nódulos peritoneales subcentimétricos. La relevancia clínica en este estudio fue determinada clasificando la carga de la enfermedad como “baja”, “moderada” o “grave” de forma

análoga al cálculo del PSDSS, considerando como *inexactitud* un cambio en esta clasificación, y como *inexactitud clínicamente relevante*, aquellos casos en los que la subestimación de la TC resultaba en un PCI intraoperatorio mayor de 20, que se consideraría como inoperable.

El estudio realizado por Koh et al.<sup>258</sup> que evaluó la utilidad de la TC como medio de estimación del PCI informó de una precisión del 60% para la detección de las lesiones, con una subestimación del 33% y una sobreestimación del 7%, aunque no describió el impacto clínico de estos hallazgos.

### 2.2.3.2. PET y PET-TC

La PET (tomografía por emisión de positrones o *Positron Emission Tomography*) es una técnica de imagen de medicina nuclear basada en la distribución de un radiofármaco a través del organismo y la detección de su actividad metabólica.

El radiofármaco más empleado en este procedimiento es la 18 Flúor-Desoxi-Glucosa (18-FDG). Tras su distribución por el organismo, la intensidad de la captación del trazador se mide a través del valor de captación estandarizado o SUV (*Standardized Uptake Value*) que señala las áreas con un metabolismo glicídico incrementado. La utilidad en patología oncológica se debe a la alta avidéz con que las células tumorales captan la 18-FDG permitiendo así una localización anatómica de las mismas<sup>259</sup>.

Con el objetivo de obtener una mayor precisión anatómica, la PET puede combinarse con las imágenes obtenidas por TC (PET-TC). Las áreas con un mayor metabolismo glicídico, como aquellas inflamatorias, pueden presentar un SUV aumentado, dando lugar a falsos positivos. Los falsos negativos suelen deberse a tumores con baja captación del trazador, como aquellos mucinosos, o a la baja captación que condiciona la administración de quimioterapia previa. En los tumores ováricos, esta exploración se realiza para la detección de extensión extraabdominal de la neoplasia. También es útil en el diagnóstico de la recurrencia, presentando mayor sensibilidad y especificidad que la TC y la RMN, debido mayoritariamente a los cambios postoperatorios que pueden dificultar su identificación en las técnicas de imagen tradicionales. Al igual que la TC, la PET-TC tiende a infraestimar la enfermedad peritoneal, y se ha propuesto como herramienta alternativa al “second look” en pacientes

con patología tumoral ovárica, alcanzando un valor predictivo positivo del 95% en algunas series<sup>260</sup>.

### **2.2.3.3. Marcadores tumorales**

Tal y como se ha explicado en el apartado 2.1.5.2., ciertos marcadores tumorales pueden ser de utilidad para el diagnóstico de neoplasias digestivas diseminadas. Dentro de ellos, el CA 125 y el HE4 son los más relacionados con el cáncer de ovario.

### **2.2.3.4. Laparoscopia diagnóstica**

El amplio abanico de pruebas de imagen no invasivas del que se dispone para el diagnóstico de la carcinomatosis peritoneal permite un diagnóstico de esta hasta en el 91 por ciento de los casos. No obstante, dichas pruebas tienden a infraestadificar la enfermedad debido a su falta de precisión en la detección de nódulos menores de 1 cm<sup>255</sup>.

La laparoscopia exploradora se ha presupuesto como una herramienta útil en el diagnóstico de carcinomatosis peritoneal, ya que permite evaluar la extensión de la misma de una forma más precisa que las pruebas radiológicas y detectar lesiones potencialmente irresecables, evitando así la realización de una laparotomía innecesaria. Además, permite la toma de biopsias para estudio anatomopatológico.

De acuerdo con la Sociedad Americana de Cirugía Gastrointestinal y Endoscópica, la laparoscopia diagnóstica se encuentra indicada en los siguientes casos<sup>261</sup>:

- Evaluación de posibilidad de resección con intención curativa de los siguientes tumores digestivos primarios:
  - Cáncer de esófago de la unión gastroesofágica.
  - Cáncer gástrico.
  - Cáncer de páncreas localizado en el cuerpo o la cola.
  - Cáncer de la vía biliar localizado en el conducto biliar proximal (colangiocarcinoma) o vesícula biliar.
- Estadificación previa a la administración de quimioterapia o radioterapia neoadyuvante.
- Evaluación de imágenes dudosas de RMN, TC o PET para enfermedad primaria, regional o a distancia.

- Evaluación de histología no concluyente después de la punción-aspiración con aguja fina guiada por técnicas radiológicas de sitios sospechosos de enfermedad.
- Evaluación de la resecabilidad de metástasis hepáticas en pacientes con cáncer de colon o recto, en combinación con ecografía laparoscópica.

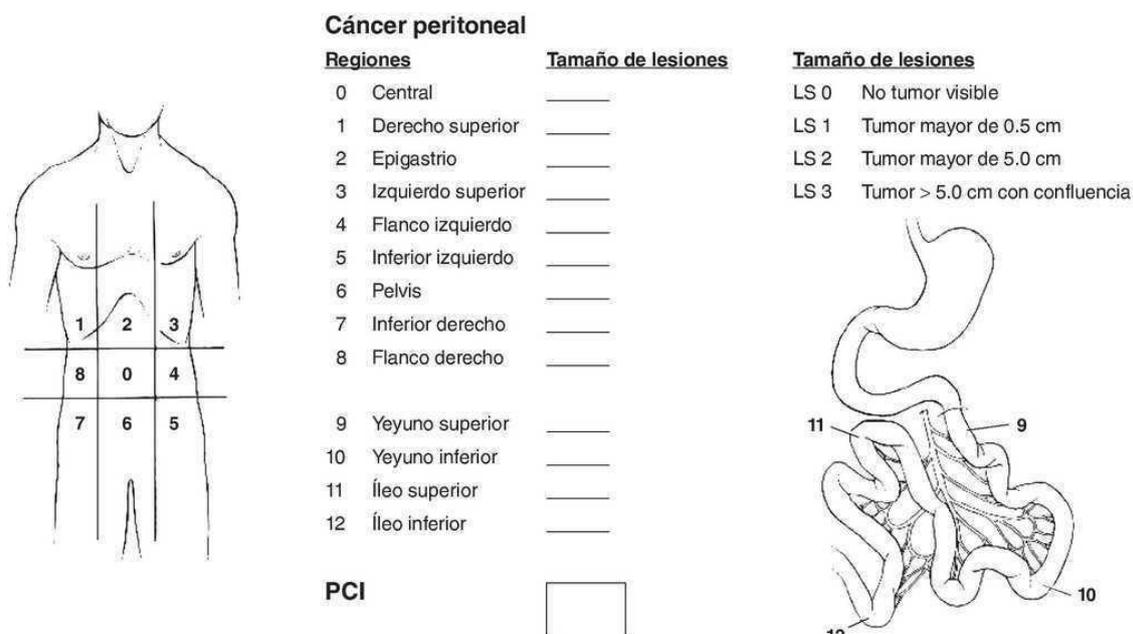
En el cáncer de ovario, la laparoscopia diagnóstica es usada principalmente para la selección de pacientes candidatas a una cirugía de citorreducción. Su empleo ha demostrado una disminución de la morbilidad postoperatoria y un menor número de laparotomías innecesarias, aunque no se ha relacionado con un aumento de la supervivencia. Se han desarrollado distintas puntuaciones que valoran el uso de la laparoscopia en este aspecto<sup>94,161,262</sup> (ver apartado 2.2.9. *escalas pronósticas*).

## **2.2.4. CUANTIFICACIÓN DEL GRADO DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL**

La importancia de evaluar el grado de afectación peritoneal en la carcinomatosis radica en que la extensión de la enfermedad se encuentra directamente relacionada con su pronóstico. Se han propuesto distintos sistemas de evaluación de la extensión de la enfermedad que cumplen los requisitos de ser reproducible y precisar una evaluación sencilla para su cálculo. Los dos modelos más empleados son el *Peritoneal Cancer Index* y la puntuación de Gilly.

### **2.2.4.1. PCI (Peritoneal Cancer Index)**

El índice de carcinomatosis peritoneal propuesto por Jacquet y Sugarbaker<sup>263</sup> es el método de cuantificación de la extensión de la carcinomatosis más utilizado en la actualidad.



**Figura 2.** Cálculo del PCI propuesto por Sugarbaker<sup>263</sup>

Esta puntuación tiene en cuenta tanto la localización como el tamaño de los nódulos tumorales en la superficie peritoneal. Para su cálculo, la cavidad peritoneal queda dividida en 13 cuadrantes. La división de estos resulta del trazado de dos planos horizontales (a nivel del límite inferior de los arcos costales y de las crestas iliacas anterosuperiores, respectivamente) y dos planos verticales (a nivel de ambas líneas medioclaviculares). De esta forma se definen las primeras 9 regiones, que son numeradas de forma horaria. Las cuatro regiones restantes corresponden al intestino delgado (yeyuno proximal, yeyuno distal, íleon proximal e íleon distal, respectivamente).

Con respecto al tamaño de las lesiones, se asigna diferente puntuación en base al diámetro mayor de los nódulos peritoneal o LS (*Lesion Size*) de la siguiente manera:

- LS-0: Sin enfermedad tumoral visible.
- LS-1: Nódulos tumorales menores de 0,5 cm.
- LS-2: Nódulos tumorales de entre 0,5 y 5 cm.
- LS-3: Nódulos tumorales mayores de 5 cm.

En la evaluación no se tiene en cuenta en número de nódulos tumorales presentes en cada cuadrante sino únicamente el tamaño del mayor. Una confluencia de nódulos es considerada como LS-3. La puntuación final resulta de la suma de las puntuaciones LS de cada cuadrante, de forma que el PCI puede alcanzar un valor máximo de 39.

El PCI es una importante herramienta pronóstica, tanto en lo que se refiere a supervivencia global y libre de enfermedad como de la posibilidad de lograr una citorreducción completa. No obstante, existen algunas neoplasias poco invasivas de la cavidad peritoneal que, aunque pueden presentarse con PCI altos, son subsidiarias de cirugías de citorreducción agresivas<sup>255</sup>.

#### 2.2.4.2. Puntuación de Gilly

De forma análoga al PCI, esta puntuación descrita por Gilly et al en 1994<sup>264</sup> tiene en cuenta de forma simplificada la distribución de los implantes tumorales (localizada o difusa) y su tamaño (menos de 5 mm, 5 - 20 mm y más de 2 cm) para clasificar en 5 estadios la extensión de la enfermedad peritoneal (Tabla 2). Las principales ventajas del sistema que presenta el estadificación de Lyon son su simplicidad y reproducibilidad.

Su eficacia se demostró en el estudio prospectivo multicéntrico EVOCAPE 1, que incluyó 370 pacientes con carcinomatosis peritoneal de neoplasias malignas no ginecológicas, demostrando una diferencia en la supervivencia de las pacientes en estadios 1 y 2 (6 meses) con respecto a las que presentaron un estadio 3 y 4 (3 meses)

**Tabla 2.** Sistema de clasificación de Lyon de la extensión de la carcinomatosis peritoneal.

ESTADIO	DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD PERITONEAL
0	Sin enfermedad visible.
1	Enfermedad <0,5 cm en una región abdominal.
2	Enfermedad <0,5 cm con distribución abdominal difusa .
3	Enfermedad entre 0,5 - 2 cm.
4	Enfermedad >2 cm.

### 2.2.5. CIRUGÍA DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL

La cirugía de la carcinomatosis peritoneal es definida en función de la extensión de la enfermedad peritoneal, que sería la determinante de resección peritoneal más o menos extensa incluyendo o no resección de las estructuras viscerales intraabdominales afectas necesaria para lograr una citorreducción completa<sup>265</sup> (Tabla 3).

**Tabla 3.** Tipo de peritonectomía y resecciones viscerales recomendadas según la extensión de la enfermedad<sup>265</sup>.

PERITONECTOMÍA	RESECCIONES VISCERALES
Peritonectomía parietal anterior	Incisiones abdominales antiguas, ombligo y grasa epigástrica
Peritonectomía del cuadrante superior izquierdo	Omentectomía del epiplón mayor y del bazo
Peritonectomía del cuadrante superior derecho	Resección de la cápsula de Glisson
Peritonectomía pélvica	Útero, ovarios y colon rectosigmoideo
Bursectomía del epiplón	Vesícula biliar y epiplón menor
Peritonectomía mesentérica	Colon derecho e íleon terminal

El paciente debe ser colocado en posición de litotomía modificada, con las piernas abiertas. Se ha de llevar un control de la homeostasis térmica mediante una monitorización exhaustiva debido a las variaciones de la temperatura en las distintas fases del procedimiento. Será realizado un sondaje nasogástrico del estómago y un sondaje vesical para monitorización de la diuresis. El acceso a la cavidad suele ser llevado a cabo mediante una incisión media supra-infraumbilical que puede llegar hasta xifo-púbica. La cicatriz previa debe ser extirpada.

La cirugía suele comenzar con la lisis de adherencias previas con el objetivo de permitir una mejor visualización de todas las superficies peritoneales, así como favorecer la exposición de éstas a la quimioterapia intraoperatoria y evitar zonas de estasis del líquido ascítico. Para la resección de los implantes tumorales se emplea el bisturí eléctrico en lugar de bisturí frío o tijeras, con el objetivo de evitar la diseminación de células tumorales y aprovechar la escara periférica como margen libre de enfermedad. Para la disección del tejido tumoral se suele emplear el bisturí eléctrico de punta redonda de 3 mm en modo corte y a voltaje alto. La electrofulguración de los implantes aislados

situados en estructuras delicadas como aquellos localizados en la serosa del intestino ha de realizarse con cautela para evitar la perforación<sup>266</sup>.

Se han descrito cinco tipos de peritonectomía del peritoneo parietal<sup>216,266</sup>.

Con respecto a la peritonectomía parietal anterior, ésta ha de realizarse si se evidencia afectación del mismo tras el acceso a la cavidad peritoneal durante la realización de la laparotomía media. El margen inferior del diafragma marca el límite craneal de esta resección.

La omentectomía mayor es llevada a cabo mediante la tracción del epiplón mayor, dejando expuesta la interfase con el colon transversal. La retracción del lóbulo caudado del hígado es necesaria para la exposición completa de la transcavidad de los epiplones. La bursectomía del epiplón se ha de iniciar en el repliegue peritoneal del hígado sobre el reborde de la cava subhepática, llegando hasta el pilar diafragmático derecho teniendo precaución de no lesionar la arteria frénica derecha.

La peritonectomía del cuadrante superior izquierdo comienza con la separación del peritoneo parietal y la grasa preperitoneal de la vaina posterior del recto en el borde craneal de la laparotomía. La disección ha de continuar hasta la fascia de Toldt, hasta conseguir la liberación del ángulo esplénico del colon. La disección del peritoneo diafragmático no ha de realizarse de forma roma sino mediante electrofulguración. Se realizará esplenectomía si se evidencia afectación de la superficie del bazo.

La peritonectomía del cuadrante superior derecho se inicia de forma análoga a la del izquierdo, llegando hasta el diafragma derecho y la cápsula de Glisson que serán desperitonizadas en caso de verse afectas. La presencia de tumor en la porción tendinosa del diafragma puede requerir la resección de una zona de la misma.

La omentectomía mayor se lleva a cabo mediante la tracción del epiplón mayor, dejando expuesta la interfase entre éste y el colon transversal. La retracción del lóbulo caudado del hígado es necesaria para la exposición completa de la transcavidad de los epiplones. La bursectomía del epiplón se ha de iniciar en el repliegue peritoneal del hígado sobre el reborde de la cava subhepática, llegando hasta el pilar diafragmático derecho teniendo precaución de no lesionar la arteria frénica derecha.

El peritoneo pélvico se extirpará desinsertándolo de los restos del uraco y de la vejiga, llegando hasta el cuello uterino en la mujer y las vesículas seminales en el varón,

las cuales habrán de ser resecadas en el caso de sospechar afectación en las pruebas de imagen. En la mujer, los vasos ováricos que encontramos a este nivel son ligados de forma proximal, cerca del polo renal inferior a cada lado. La ligadura de la arteria uterina ha de realizarse justo por encima del uréter. El mesorrecto será abordado de manera centrípeta mediante electrofulguración.

El empleo de la electrofulguración para las lesiones localizadas en el peritoneo visceral del intestino puede provocar fístulas intestinales, por lo que en estos casos puede usarse las tijeras para su resección, más o menos amplia (desde una cuña hasta una resección segmentaria).

### **2.2.5.1. Laparoscopia en el tratamiento de la ascitis maligna**

La ascitis maligna es definida como el acúmulo anormal de líquido en la cavidad abdominal en pacientes con diseminación peritoneal tumoral. Su etiología no está bien establecida y se cree relacionada tanto con la producción anormal de citocinas que aumentan la permeabilidad vascular como debida a una obstrucción mecánica al drenaje de líquido ascítico<sup>267</sup>. Su tratamiento, tradicionalmente basado en la administración de diuréticos y paracentesis evacuadoras, no suele presentar resultados duraderos.

La administración de HIPEC por laparoscopia representa una alternativa de tratamiento paliativo de la ascitis maligna en pacientes no candidatos a una cirugía de citorreducción, que permite controlar la ascitis hasta en el 95% de los casos<sup>268</sup>. Aunque los datos relacionados con la supervivencia no son claros, la laparoscopia aporta un enfoque mínimamente invasivo para el tratamiento de la ascitis, con escasa morbimortalidad y alta tasa de éxito en el control de la clínica.

## 2.2.6. QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL PERIOPERATORIA

El empleo de citostáticos de forma local para neoplasias de la cavidad abdominal fue descrito en los años 50<sup>269</sup>, pero no ocurrió hasta mediados de los 80 el que esta técnica fuera popularizada por Sugarbaker<sup>216</sup>, en combinación con procedimientos de peritonectomía, para el tratamiento con intención curativa de algunas neoplasias digestivas.

La quimioterapia intraperitoneal permite el uso de citostáticos a altas dosis que actúan de forma local ya que, gracias a la barrera peritoneal, presentan escasos efectos sistémicos debido a su baja concentración plasmática.

La dosis de fármaco empleada depende de la absorción del mismo al torrente circulatorio a través de la barrera peritoneo-plasmática. El peritoneo está formado por una capa de células mesoteliales superficiales a una membrana basal y cinco capas de tejido conectivo. La membrana peritoneal tiene una función inmunológica, constituyendo una barrera de defensa contra las infecciones intraabdominales, y una función mecánica consistente en la lubricación de las vísceras necesario para facilitar el movimiento entre ellas<sup>270</sup>.

Dedrick et al.<sup>271</sup> describieron un sistema matemático para el cálculo del aclaramiento de los fármacos administrados intraperitonealmente, basado en un modelo que divide la cavidad peritoneal en dos compartimentos separados por una membrana eficaz. En este modelo, la relación entre la exposición intraperitoneal a altas dosis del fármaco con respecto a su concentración intravenosa es expresada mediante un área bajo la curva (AUC o *Area Under the Curve*).

El fármaco empleado para la terapia intraperitoneal es distinto según el origen tumoral<sup>272</sup>. En las neoplasias ováricas, los más empleados son el carboplatino, el cisplatino y el paclitaxel; en el cáncer gástrico, el cisplatino y docetaxel; en las neoplasias colorrectales o apendiculares se usa mitomicina C; y en el mesotelioma peritoneal, cisplatino, mitomicina C o doxorubicina.

No obstante, la administración intraperitoneal del quimioterápico presenta algunas limitaciones. La penetración del fármaco en el tumor está limitada a los 2 a 3 mm de superficie, no alcanzando los tejidos a mayor profundidad. Además, la distribución del fármaco a través de la superficie peritoneal no se realiza de forma uniforme debido a la

propia acción de la gragea y a las adherencias generadas por cirugía abdominales previas. Finalmente, los catéteres de administración presentan una alta tasa de complicaciones, que abarcan desde el dolor local hasta la perforación intestinal. Estas limitaciones son parcialmente subsanadas con la administración de HIPEC.

### **2.2.6.1. Modalidades de quimioterapia intraperitoneal perioperatoria**

#### **2.2.6.1.1. Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)**

La HIPEC consiste en el empleo de fármacos citostáticos a alta temperatura dentro de la cavidad abdominal una vez completada la cirugía de citorreducción. La adición de hipertermia al tratamiento intraperitoneal mejora la respuesta tumoral al citostático a través de distintos mecanismos. La hipertermia por sí misma produce citotoxicidad de las células tumorales a través de mecanismos de desnaturalización de proteínas, alteración de la reparación del ADN e inhibición del metabolismo oxidativo. Además, la elevada temperatura potencia el efecto de algunos quimioterápicos y aumenta la profundidad de penetración de los mismos en el tejido tumoral<sup>273</sup>.

La administración de HIPEC puede llevarse a cabo mediante tres procedimientos<sup>274</sup>.

- *Técnica abierta (técnica de Coliseo)*: el borde cutáneo es retraído mediante un separador, generalmente de tipo Thomson, creando una cavidad artificial que sirve como receptáculo al quimioterápico. La solución ha de ser removida de forma continua por el cirujano para asegurar el contacto con toda la superficie peritoneal.
- *Técnica semiabierta*: Consta de una técnica abierta con un sistema de cierre de la cavidad abdominal, que permite el acceso a la misma durante el tiempo de administración de la quimioterapia. La exposición a humos y a los citostáticos es menor que con la técnica abierta.
- *Técnica cerrada*: En esta modalidad la administración de HIPEC se lleva a cabo después de la citorreducción y cierre de la cavidad abdominal, siendo introducido el citostático mediante catéteres. El cierre de la pared puede ser definitivo o provisional, permitiendo en este último caso la realización de las anastomosis

necesarias y una revisión de la cavidad abdominal tras la administración de HIPEC. Mediante esta técnica puede aumentar la penetración de ciertos fármacos a través de la superficie peritoneal gracias que es alcanzada una mayor presión intraabdominal<sup>275</sup>. Además, la temperatura alcanzada en la cavidad peritoneal es más homogénea que en la técnica abierta o semiabierta. La principal desventaja de este método es la dificultad para la movilización del citostático de manera que tenga acceso a toda la superficie peritoneal.

#### **2.2.6.1.2. Quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz (EPIC).**

Tal y como se ha detallado previamente, se denomina quimioterapia intraperitoneal postoperatoria (*Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy* o EPIC) a la administración del quimioterápico en la cavidad abdominal una vez finalizada la cirugía de citorreducción. Durante la cirugía son colocados catéteres de entrada y salida para el quimioterápico, que es aplicada entre el primer y quinto día en la mayoría de regímenes, de cara a evitar las adherencias postoperatorias. Tras su administración, la solución se mantiene dentro de la cavidad abdominal unas 23 horas, repitiendo el proceso cuatro o cinco veces<sup>220</sup>.

Aunque la EPIC cuenta como ventaja principal el largo tiempo de exposición de la superficie peritoneal al quimioterápico, su administración produce importantes molestias en el paciente<sup>220-222</sup>.

### 2.2.7. MORBIMORTALIDAD TRAS CITORREDUCCIÓN Y HIPEC

Los procedimientos de citorreducción y HIPEC han sido considerados tradicionalmente como técnicas de alta morbilidad. El especial interés en la evaluación de las complicaciones secundarias esta técnica es debido, por una parte, a la adecuada selección de pacientes que se puedan beneficiar de una cirugía agresiva de citorreducción y, por otro lado, a la importancia en evitar retrasos en la administración del tratamiento adyuvante después de la intervención(1).

La tasa general de morbilidad reportada en pacientes sometidos a cirugía de citorreducción con HIPEC es heterogénea, encontrándose entre el 0 y el 95% en los distintos trabajos. La tasa de complicaciones graves varía entre el 0 y el 17%<sup>276</sup>.

Como respuesta a esta discordancia, una revisión sistemática llevada a cabo por Chua<sup>232</sup> mostró una tasa de complicaciones graves del 0 al 52% y una mortalidad comprendida de entre el 0,9%-5,8%, cifras similares a las de otras cirugías mayores.

El mal pronóstico asociado a las pacientes con cáncer de ovario avanzado ha provocado reticencias en los especialistas a someterlas a una cirugía de citorreducción agresiva, argumentando que el estadio avanzado del tumor refleja su agresividad, y esta última es la determinante del éxito del tratamiento.

Una revisión realizada por Ang et al.<sup>277</sup> en pacientes con cáncer de ovario avanzado demostró que una cirugía primaria óptima puede compensar los efectos de la biología tumoral agresiva en estas enfermas, con una consecuente mejora en la supervivencia.

Entre los factores que se han asociado a un aumento de morbilidad en el postoperatorio de la cirugía de citorreducción y HIPEC se encuentra la anemia y trombopenia preoperatorias, la situación basal de la pacientes, presencia de comorbilidades previas, la presencia de ascitis, la elevación del CA 125, una alta carga tumoral y la extensión de la resección quirúrgica. La administración de quimioterapia neoadyuvante es considerada un factor de protección en la aparición de complicaciones postoperatorias<sup>278</sup>.

Un meta-análisis realizado por Huo et al.<sup>240</sup> que comparaba en 37 estudios las complicaciones de la cirugía con HIPEC vs. cirugía aislada en pacientes con carcinomatosis ovárica mostró una tasa de morbilidad similar en ambos grupos, con un

40% de complicaciones grado I-II y un 31,3% de grado III-IV. La mortalidad postoperatoria fue del 1,8% (rango: 0-7,1%), sin diferencias entre grupos. No obstante, las pacientes que recibieron HIPEC presentaron una mayor estancia hospitalaria que aquellas sometidas a cirugía aislada (17 vs. 11 días, respectivamente) y una mayor tasa de ingresos en UCI (100% vs. 72,2%, respectivamente). La revisión realizada por Wang<sup>241</sup> et al tampoco demostró diferencias en la morbimortalidad entre ambos grupos.

Una revisión realizado por Chua et al.<sup>279</sup> acerca de la morbimortalidad asociada a la citorreducción y HIPEC en pacientes EOC avanzado señaló como complicaciones más frecuentes el íleo paralítico, sangrado, fuga anastomótica, toxicidad del citostático, derrame pleural, infecciones y trombopenia.

El interés acerca de la morbilidad asociada a estos procedimientos no solo implica las complicaciones quirúrgicas sino también aquellas derivadas de la administración del citostático. La morbilidad derivada de la HIPEC se encuentra en función del citostático empleado y el tiempo de exposición al mismo<sup>280</sup>. Los eventos adversos más frecuentes relacionados con el citostático son los hematológicos (anemia, trombopenia y neutropenia), seguidos de los nefrológicos y los gastrointestinales, siendo la mayoría de ellos de grado II-III<sup>281</sup>. Además de los efectos sistémicos, también se han reportado efectos adversos de la HIPEC a nivel local, especialmente el defecto en la cicatrización del las heridas y un aumento del riesgo de dehiscencia anastomótica<sup>282</sup>.

## **2.2.8. FACTORES PRONÓSTICOS TRAS CIRUGÍA Y HIPEC EN CÁNCER DE OVARIO.**

Los factores pronósticos clásicamente asociados a un aumento de la supervivencia, tanto libre de enfermedad como general, en el cáncer de ovario, han sido el bajo volumen tumoral residual tras la cirugía, un adecuado estado basal de las pacientes (ECOG 0), la edad temprana al diagnóstico, histología favorable (endometriode) y bajo grado histológico.

Como factores de mal pronóstico se han descrito la edad avanzada, el alto volumen tumoral previo al tratamiento, la citorreducción subóptima, la presencia de ascitis, el alto grado histológico tumoral, mal estado general de las pacientes y la histología desfavorable, especialmente el subtipo células claras.

A continuación se describen los factores pronósticos del EOC más frecuentemente reportados en la literatura.

### **Edad**

La edad temprana al diagnóstico se asocia a una mayor supervivencia global y libre de enfermedad. En las pacientes jóvenes, el cáncer de ovario suele ser de histología menos agresiva y de menor grado de malignidad. Las pacientes menores de 30 a 40 años se presentan con la enfermedad en un estadio temprano más de la mitad de las veces<sup>283</sup>. Además, al presentar un mejor estado basal, son candidatas a cirugías más agresivas, consiguiendo mayores tasas de citorreducción completa que las enfermas más añosas<sup>284</sup>. En el estudio llevado a cabo por Winter et al.<sup>138</sup> se describió un 6% de incremento del riesgo de recurrencia (HR = 1,06; IC 95% = 1,02 -1,11; p = 0,008) y un 12% (HR = 1,12; IC 95% = 1,06 - 1,18; p = 0,001) de aumento del riesgo de muerte por cada aumento de 10 años. Las comorbilidades asociadas a la edad pueden ser responsables, al menos en parte, del mal pronóstico atribuible a esta población.

### **Estado funcional**

El estado funcional se ha demostrado como un factor predictor independiente para el riesgo de recurrencia y éxitus en las pacientes con cáncer de ovario. En el estudio de

Winter et al.<sup>138</sup>, las pacientes con ECOG 1 y 2 presentaron un mayor riesgo de progresión de la enfermedad (HR = 1,12; IC 95% = 1,01 - 1,24; p = 0,03) en comparación con aquellas con una ECOG de 0, con resultados similares para la supervivencia global.

### **Histología**

La relación entre la histología del tumor y el pronóstico continúa siendo un tema de debate. Aunque un estudio retrospectivo realizado por Chi et al. determinó que la histología del EOC en los estadios III y IV no era un factor independiente de predicción del resultado clínico<sup>285</sup>, el subtipo de células claras ha sido generalmente aceptado como una histología con pronóstico desfavorable. La menor supervivencia que se le achaca puede ser debida al patrón de expresión genómica del carcinoma de células claras, que difiere de los cánceres de ovario epiteliales serosos<sup>286</sup>.

El subtipo mucinoso ha sido relacionado clásicamente con un peor pronóstico con respecto al seroso<sup>138,287</sup>. Este hecho parece en parte debido a un error de clasificación de esta histología con el carcinoma de colon primarios con metástasis en el ovario.

Pocos estudios refieren una evaluación previa del tracto gastrointestinal en busca de tumores en el protocolo diagnóstico del cáncer de ovario.

### **Grado histológico**

Aunque parece que existe acuerdo en que grado histológico es una importante variable pronóstica en las fases iniciales del cáncer de ovario, la relación con la supervivencia no está tan clara en los estadios avanzados. Diversos estudios han sugerido que la respuesta a la cirugía de citorreducción y a la quimioterapia neoadyuvante no se ve afectada por el grado histológico del tumor en el caso de las neoplasias de ovario<sup>171,288</sup>. No obstante, la mayoría de las series señalan el grado histológico como determinante de la supervivencia tanto en estadios precoces como avanzados. Pecorelli et al.<sup>289</sup> describió unas tasas de supervivencia a cinco años de los pacientes con cáncer de ovario en estadios tempranos (I y II) vs. estadios avanzados (III y IV) del 87% y 38%, respectivamente, para la enfermedad de grado 1; 70% y 25%, respectivamente, para el grado 2; así como 64% y 19%, respectivamente, para los tumores con histología de grado 3.

## **Raza**

Se ha descrito clásicamente una menor supervivencia, tanto global como libre de enfermedad, en las mujeres afroamericanas con cáncer de ovario en comparación con aquellas de raza blanca<sup>290</sup>. No obstante, estudios recientes<sup>138</sup> sugieren una similar tasa de supervivencia, tanto global como libre de enfermedad, en las pacientes de raza afroamericana como en aquellas de raza caucásica cuando se encuentran en el mismo protocolo. Un meta-análisis realizado por Terplan et al.<sup>96</sup> no encontró diferencia entre las pacientes afroamericanas y caucásicas con el mismo acceso a la atención sanitaria al ser ajustadas las comorbilidades y los tratamientos recibidos, achacando, por tanto, las disparidades en el pronóstico a factores socioeconómicos como la dificultad de acceso a métodos diagnósticos y tratamientos adecuados. Un estudio reciente<sup>291</sup> que incluyó 793 pacientes de distintas razas con el mismo acceso a la atención sanitaria, encontró una mayor mortalidad en la raza afroamericana 1,56 (1,01–2,39) en comparación con caucásicos, asiáticos e hispanos. No obstante, los resultados de la mortalidad específica por cáncer de ovario fueron similares. Estos hechos hacen necesaria una evaluación adicional de los factores biológicos, personales y sociales que pueden ser responsables de las diferencias observadas.

## **Enfermedad residual**

Como se mencionó anteriormente, el volumen de enfermedad residual es el factor más importante modificable por el cirujano. Ya en 1975 Griffiths publicó un estudio histórico que demostró de manera concluyente una relación inversa entre el diámetro residual del tumor y la supervivencia de las pacientes con EOC<sup>292</sup>.

Casi todos los estudios realizados desde entonces, retrospectivos y prospectivos, han corroborado que la extensión de la enfermedad residual y el uso de quimioterapia a base de platino son los factores que más influyen en la supervivencia en mujeres con cáncer de ovario avanzado. En 1994, Hoskins et al.<sup>134</sup> establecieron un sistema de clasificación de tres niveles pronósticos determinados en función de la enfermedad residual, definiendo como resección completa a la eliminación de todo el residuo tumoral macroscópicamente visible, citorreducción óptima a aquella con un remanente comprendido entre 0,1 y 1 cm, y citorreducción subóptima a aquella con residuo mayor de 1 cm. La supervivencia en cada estadio fue progresivamente menor, identificando un

subgrupo con especial mal pronóstico en aquellas pacientes con un residuo tumoral mayor de 2 cm, en las cuales no se evidenciaron más diferencias en la supervivencia con respecto a tamaños mayores. En su serie de 465 pacientes con EOC estadio IIIC sometidas a cirugía de citorreducción, Chi et al.<sup>137</sup> describieron un incremento en la supervivencia por cada intervalo de disminución del residuo tumoral por debajo de 1 cm. Del mismo modo, Griffiths<sup>292</sup> tampoco evidenció en su trabajo cambios en la supervivencia en aquellas con residuo tumoral mayor de 1,6 cm y mayores, concluyendo que la cirugía únicamente mejoró la supervivencia con la reducción del tamaño tumoral por debajo de este límite.

### **Volumen tumoral**

El PCI descrito por Sugarbaker se ha demostrado como un importante factor relacionado con el pronóstico del EOC en la inmensa mayoría de los trabajos publicados. Un estudio reciente de Lluca et al.<sup>293</sup> describió como factores independientes relacionados con la supervivencia en las pacientes intervenidas de cáncer de ovario avanzado la edad de las enfermas (HR =1,03; p = 0,05), la citorreducción subóptima comparada con óptima (HR = 2,43; p = 0,05) y el PCI (1-10, 11-20, y mayor de 20). Un PCI de 1-10 se asoció con una mayor supervivencia global que un PCI más alto (HR = 3,90; p = 0,012). El análisis del PCI y del tumor residual después de la cirugía mostró que un PCI menor o igual a 10 se asoció con una tasa de citorreducción óptima del 94%, mientras que un PCI > 20 se asoció con una tasa de citorreducción subóptima del 38% (p < 0,01). Las tasas de supervivencia a 5 años descritas fueron del 70%, 30% y 28% para pacientes con PCI menor de 11, 11-20 y mayor de 20, respectivamente (p = 0,012). Tenten et al.<sup>294</sup> también describieron la importancia pronóstica del PCI en su estudio con 60 pacientes intervenidas por cáncer de ovario avanzado, hallando diferencias significativas en las tasas de supervivencia a 5 años (65% vs. 29%) entre los pacientes con PCI menor de 10 y mayor o igual a 10, respectivamente (p=0,025).

También se ha relacionado el PCI con la aparición de complicaciones postquirúrgicas. En un análisis retrospectivo de nuestro grupo<sup>295</sup> sobre 91 pacientes intervenidas por carcinomatosis ovárica, un PCI superior a 12 se asoció a la aparición de complicaciones postoperatorias (OR = 2,94; IC 95% = 1,892 – 9,594; p = 0,044). Además, el PCI >12 (OR = 6.692; IC 95% = 1,974 - 45,674; p = 0,032), y la necesidad de realizar una resección intestinal (OR = 4,987; IC 95% = 1350 - 27,620; p = 0,046) se identificaron

como factores independientes relacionados con la aparición de complicaciones mayores (grado III-IV).

### **Ascitis**

La presencia de ascitis se asume como un factor pronóstico adverso en el cáncer de ovario. En el trabajo realizado por Puls et al.<sup>296</sup> se analizó en papel de la ascitis en una serie retrospectiva de 130 pacientes con cáncer de ovario en estadio III-IV. En las pacientes con ascitis fue descrita una supervivencia a 5 años del 5% frente al 45% de las pacientes sin ascitis ( $p = 0,0001$ ). Del mismo modo, la ascitis fue más frecuente en aquellas pacientes con enfermedad en estadio IIC ( $p = 0,0015$ ) y se asoció al hallazgo de enfermedad en aquellas pacientes sometidas a una laparotomía de *second-look* a los 6 meses (de las cuales fueron negativas el 65% en el grupo de no ascitis y 14% en el grupo de ascitis,  $p = 0,0038$ ).

### **Adición de HIPEC**

La adición de HIPEC a la cirugía de citorreducción ha demostrado una disminución del riesgo de recurrencia en las pacientes con EOC avanzado<sup>240</sup>. El ensayo clínico recientemente publicado por Van Driel demostró un aumento de 3,5 meses en la SLE de las pacientes tratadas con HIPEC respecto a aquellas tratadas con únicamente con cirugía de citorreducción. Del mismo modo, el ensayo clínico llevado a cabo por nuestro grupo, describió un aumento en la SLE de 6 meses en pacientes que recibieron HIPEC frente a aquellos sometidos a cirugía únicamente, considerando la HIPEC como un factor de protección frente a la recidiva en los resultados del análisis multivariante ( $HR = 0,12$ ;  $IC\ 95\% = 0,02 - 0,89$ ;  $p = 0,038$ ).

### **Marcadores tumorales**

Los niveles séricos de CA125 son un factor pronóstico importante en el cáncer de ovario relacionados con la supervivencia global y libre de enfermedad. Tal y como describió Gupta et al.<sup>297</sup> en una revisión realizada sobre la significación de los niveles elevados de CA 125 al diagnóstico y tras el tratamiento del cáncer de ovario, existe una relación inversa entre los niveles séricos de este marcador y la supervivencia en el cáncer de ovario. Un nivel decreciente generalmente indica una respuesta positiva a la terapia

contra el cáncer, mientras que un nivel creciente indica recurrencia del tumor y mala supervivencia. En un estudio retrospectivo realizado por Gard et al.<sup>298</sup> de 223 pacientes con EOC, se analizó la relación entre los niveles de CA 125 con el curso clínico de su enfermedad. El nivel sérico de CA 125 en las enfermas fue la variable con mayor influencia en la supervivencia, seguida por estadio FIGO. También se consideró el umbral para un nivel elevado de CA 125, proponiendo que un nivel menor de 15 u / ml puede ser más útil como punto de corte durante el seguimiento de pacientes con antecedentes conocidos de EOC.

### **Sintomatología**

Con respecto a la sintomatología, existen pocos trabajos en la literatura que correlacionen claramente la presencia de síntomas con el pronóstico del EOC.

Los síntomas más frecuentes del cáncer de ovario son el dolor abdominal, la hinchazón abdominal, la distensión abdominal, el malestar abdominal, el sangrado vaginal anormal, la anorexia y las náuseas. Un estudio que comparó la clínica referida por 100 pacientes con EOC en estadio I y 100 pacientes en estadio III<sup>299</sup> reportó que todas las pacientes con cáncer de ovario en etapa avanzada reportaron al menos un síntoma, mientras que el 90% de las pacientes con enfermedad en etapa temprana fueron sintomáticas, y el 10% de las pacientes asintomáticas tuvieron una masa pélvica diagnosticada durante el examen pélvico de rutina, o durante la investigación de alguna otra condición. Con respecto al hallazgo de una masa pélvica, los pacientes con tumores de menos de 5 cm tenían tres veces más probabilidades de presentar la enfermedad en un estadio avanzado (OR 3,1; P = 0,02; IC del 95%: 1,2 - 7,5). El síntoma más común entre las pacientes con enfermedad en etapa temprana fue un dolor abdominal, inespecífico, reportado por el 51% de las pacientes (en el 44% de las pacientes con enfermedad avanzada). La hinchazón abdominal se produjo en el 62% de los pacientes con enfermedad en estado avanzado, en comparación con el 32% de los pacientes con enfermedad en estado inicial (OR 2,8, IC del 95% 1,3, 5,8, P = 0,01). También se reportaron otros síntomas abdominales inespecíficos, como la distensión abdominal (en el 10% de las pacientes con enfermedad inicial y el 13% de aquellas en fase avanzada), la presión abdominal (4 y 8%, respectivamente) y el "malestar" (7 y 11%, respectivamente). Ambos grupos refirieron comúnmente sangrado vaginal anormal y síntomas gastrointestinales y urinarios vagos.

Un estudio realizado en Reino Unido<sup>300</sup> con 124 pacientes remitidas con sospecha de neoplasia maligna de ovario fueron entrevistadas acerca de la sintomatología que presentaban. En esta serie fueron diagnosticadas 44 neoplasias maligna de ovario, y se describieron como variables independientes asociadas a la malignidad la distensión abdominal persistente (OR 5,2; IC del 95%: 1,3 a 20,5), hemorragia posmenopáusica (OR 9,2; IC del 95%: 1,1 a 76,1), pérdida del apetito (OR 3,2, IC del 95%: 1,1 a 9,2), saciedad temprana (OR 5,0, IC del 95%: 1,6 a 15,7) y la progresión o empeoramiento de la sintomatología (OR 3,6, IC del 95%: 1,3 a 9,8).

### **Marcadores de inflamación**

Los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) en plasma se han asociado con un pronóstico adverso de las pacientes con cáncer de ovario. Se han relacionado unos niveles de PCR mayores de 8 mg/l en pacientes con EOC con una disminución en la supervivencia a 5 años con respecto a aquellas pacientes con niveles normales 33,3 vs. 75,8%,  $P < 0,001$ ). Además, niveles elevados de este marcador se han relacionado con otros factores pronósticos adversos como un estado FIGO avanzado, histología tipo II, presencia de ascitis y diseminación linfática<sup>301</sup>.

Existe una correlación inversa entre los niveles de albúmina sérica y la supervivencia en las pacientes con EOC. Un estudio que analizó los niveles de albúmina sérica preoperatoria en 235 pacientes sometidas a cirugía por cáncer de ovario<sup>302</sup> demostró que las pacientes con niveles de albúmina sérica  $< 25$  g/l tuvieron una mediana de supervivencia menor que aquellas con un nivel  $> 35$  g/l (4,8 meses vs. 43,2 meses,  $p < 0,001$ ). La albúmina sérica ( $p < 0,001$ ) mantuvo su importancia como predictor independiente de mala supervivencia en el análisis multivariante ( $p < 0,001$ ) junto con la edad y el estadio FIGO.

Se ha demostrado que la IL-6 (interleukina-6) se encuentra elevada en el plasma y el líquido ascítico de pacientes con cáncer de ovario, y el aumento de la concentración de IL-6 se correlaciona con un mal pronóstico y quimiorresistencia<sup>303</sup>

### **2.2.9. ESCALAS PRONÓSTICAS EN EL CÁNCER DE OVARIO**

La selección adecuada de las pacientes con cáncer de ovario avanzado para una cirugía de citorreducción es el factor con más peso en el pronóstico. Con el objetivo de identificar a las pacientes que más se beneficiarán de cada opción terapéutica se han ido desarrollando en los últimos años distintas escalas pronósticas. Estas escalas permiten predecir de forma más o menos fiable el curso clínico de la paciente (generalmente en lo que se refiere a alcanzar mayores cifras de supervivencia o a la consecución de una citorreducción completa) en base a logaritmos o puntuaciones. Gracias a ello, es posible guiar el arsenal terapéutico del que se dispone (cirugía citorreductora con o sin quimioterapia intraperitoneal vs. quimioterapia neoadyuvante vs. quimioterapia paliativa o inclusión en ensayos clínicos) para optar por la opción más beneficiosa para las enfermas. Generalmente, el valor principal de estos indicadores de pronósticos cuantitativos es que brindan la posibilidad de excluir a los pacientes que no tienen opción de beneficiarse de protocolos de tratamiento costosos y de alto riesgo. Los principales requisitos de una escala pronóstica son su simplicidad y su reproducibilidad dentro de una población de pacientes definida.

Los valores que recogen las puntuaciones que se han ido desarrollando se basan en la significación en el pronóstico de ciertos indicadores, que pueden incluir aspectos clínicos, analíticos, radiológicos e incluso aquellos obtenidos a partir de exploraciones invasivas como puede ser la laparoscopia exploradora.

Con respecto a la indicación de una citorreducción primaria en pacientes con carcinomatosis ovárica, ésta debe ser la regla en lo que concierne a pacientes con en las que se prevé que puede ser lograda una citorreducción completa y que presenten un adecuado estado general con un aceptable riesgo anestésico <sup>166</sup>. En general, se puede anticipar que una proporción significativa de mujeres con carcinoma de ovario avanzado quedará con un volumen residual de enfermedad subóptimo después de la cirugía primaria. Este grupo de mujeres experimentará una morbilidad quirúrgica significativa sin la ventaja de supervivencia compensatoria asociada con un resultado óptimo. Un enfoque de tratamiento alternativo parece justificado para este grupo de pacientes. Dada la existencia de enfoques de tratamiento alternativos para pacientes con EOC con alto riesgo de someterse a un esfuerzo quirúrgico inicial subóptimo, el desafío más urgente es

un el desarrollo de un mecanismo preoperatorio preciso y confiable para predecir si se puede lograr una cirugía óptima.

En pacientes con recurrencias por cáncer de ovario sigue siendo un punto crítico la indicación de una nueva cirugía. Algunos factores como la SLE tras el tratamiento de primera línea, el estadio FIGO al diagnóstico, la extensión de la enfermedad recurrente asociada, la presencia de ascitis, el estado basal de las enfermas o los niveles de CA 125, han guiado clásicamente la selección de las pacientes para la cirugía de la recurrencia. En estas enfermas, los resultados favorables se han asociado sistemáticamente a la posibilidad de alcanzar una nueva citorreducción completa de la enfermedad. En pacientes con una enfermedad residual mayor de un centímetro en la primera cirugía, una segunda cirugía tras quimioterapia sistémica no prolonga la supervivencia en comparación con la quimioterapia sistémica sola<sup>172</sup>. Así pues, el escenario en el que plantear la utilidad de una segunda citorreducción se ha centrado fundamentalmente en las pacientes con una primera cirugía óptima-completa. Las distintas escalas pronósticas desarrolladas para la indicación de una cirugía citorreductora se han orientado principalmente hacia estas pacientes.

Las siguientes son las escalas pronósticas más aceptadas para su uso en carcinomatosis peritoneal por EOC primario y recurrente, desarrollando el ámbito de aplicación y los puntos fuertes y las deficiencias de cada una de ellas.

### **Modelo de Chesnais**

Chesnais et al.<sup>304</sup> describieron un modelo de probabilidad de resección incompleta, desarrollado en una cohorte retrospectiva de 247 pacientes con EOC avanzado y validado en otra población de 45 pacientes. En este fueron utilizadas las variables que se asociaron de forma independiente con citorreducción incompleta en la cirugía (es decir, todas aquellas con un CCS mayor de CC-0). Constó de un criterio clínico, que se trató de un  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (OR = 3,07; IC 95% = 1,0–9,6), un criterio biológico, que fue el hallazgo de niveles plasmáticos de CA125 > 100 UI/l (OR = 3,99; IC 95% = 1,6–10,1), y dos criterios radiológicos, que resultaron la evidencia de afectación de diafragma y/o epiplón mediante TC (OR = 5,82; IC 95% = 2,6-13,1) y de metástasis

parenquimatosas PET-TC (OR = 3,59; IC 95% = 1,0-12,8). Mediante estas variables se desarrolló una escala de 100 puntos. Las pacientes cuya puntuación fue mayor de 60 presentaron un alto riesgo de citorreducción incompleta (sensibilidad para la citorreducción incompleta del 86,4%). Las pacientes con puntuaciones menores de 25 presentaron un riesgo bajo de citorreducción incompleta (especificidad de 81,1%). Para los pacientes con una puntuación entre 25 y 60, el riesgo de citorreducción incompleta fue intermedio (sensibilidad del 64,6%). En base a estos hallazgos propusieron un algoritmo para guiar las decisiones terapéuticas en las enfermas de EOC.

No obstante, esta clasificación no contempla el manejo de las enfermas sometidas a quimioterapia neoadyuvante, que comprende un importante porcentaje de ellas en muchos hospitales al ser remitidas desde otros servicios. Del mismo modo, considera, al igual que nosotros, como incompleta una CC-1, equiparándola a la CC-2 y CC-3. Por último, no fue analizada la supervivencia de las pacientes de cada grupo pronóstico, variable que consideramos esencial para el manejo de las pacientes hacia terapias agresivas. Como conclusión, esta puntuación puede resultar útil en lo que se refiere a evitar una laparoscopia diagnóstica innecesaria para el cálculo del índice de Fagotti, con las limitaciones y complicaciones que asocia.

**Tabla 4.** Modelo de Chesnais de probabilidad de resección incompleta.

VARIABLE	Puntos
IMC $\geq$ 30 Kg/m <sup>2</sup>	20
CA 125 $\geq$ 100 UI/l	25
TC: afectación diafragmática u omental	35
PET-TC: metástasis parenquimatosas	20

La clasificación siguiente indica el riesgo de citorreducción incompleta.

Riesgo bajo si sumatorio <25 puntos, riesgo CC >0 del 18%. Indica CRS;

Riesgo medio si sumatorio 25 – 60 puntos, riesgo CC >0 del 64%. Indica laparoscopia exploradora; En función de los hallazgos, se indicará CRS o NACT.

Riesgo alto si sumatorio >60 puntos. Riesgo de CC >0 del 86%. Indica quimioterapia neoadyuvante.

### Modelo de Fagotti y Fagotti modificado

Fagotti et al.<sup>161</sup> desarrollaron un modelo basado en la evaluación laparoscópica para predecir el riesgo de una citorreducción óptima en pacientes con cáncer de ovario avanzado. El uso de laparoscopia exploradora para la evaluación de la posibilidad de citorreducción ha presentado importantes limitaciones, tales como la subjetividad de la evaluación y la infraestimación de la gravedad determinada por los impedimentos de la prueba. Este grupo italiano propuso un sistema de 0 a 14 puntos correspondiente al sumatorio de los valores asignados a cada variable relacionadas con suficiente precisión a la imposibilidad de conseguir una citorreducción óptima (Tabla 5).

La sensibilidad del modelo, definida como el porcentaje de casos correctamente identificados como cirugía subóptima aumentó con el nivel de corte de la puntuación, y la probabilidad de que un paciente tuviera un resultado quirúrgico subóptimo (VPN) alcanzó el 100% en el caso de un valor  $\geq 8$  ( $p = 0,00056$ ). Sin embargo, el VPN más alto, fue del 83% y correspondió a una puntuación menor o igual a 2. Los valores de seguridad y validez para cada puntuación se analizan en la Tabla 6.

**Tabla 5.** Parámetros utilizados en el cálculo del modelo de Fagotti y su puntuación asignada.

Parámetros de Fagotti	Puntuación
Torta omental	2
Carcinomatosis peritoneal	2
Carcinomatosis diafragmática	2
Retracción mesentérica	2
Infiltración intestinal	2
Infiltración de estómago	2
Metástasis hepáticas	2

**Tabla 6.** Valores asignados a cada puntuación del modelo de Fagotti.

Puntuación	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
0	78	66	58	83
$\geq 2$	74	76	65	83
$\geq 4$	61	87	74	79
$\geq 6$	43	95	83	73
$\geq 8$	30	100	100	70
$\geq 10$	17	100	100	66

Brun et al.<sup>94</sup> validaron posteriormente los resultados de la escala de Fagotti y propusieron un modelo simplificado de la misma. Para la modificación propuesta, utilizaron 4 de los 7 parámetros establecidos en la original: afectación diafragmática, retracción mesentérica, infiltración del estómago y metástasis hepáticas. En su serie calcularon unos valores de S, E, VPP, VPN y precisión para un índice de Fagotti mayor o igual a 8 del 46%, 89%, 89%, 44% y 60% respectivamente. Para estos valores, la escala de Fagotti modificada presentó para un índice mayor o igual a 4 unas cifras del 35%, 100%, 100%, 43% y 56% respectivamente. Por tanto, se estableció que la escala de Fagotti modificada fue al menos tan precisa como la puntuación de Fagotti para predecir la resecabilidad.

### **Modelo de Bristow**

Bristow et al.<sup>305</sup> desarrollaron un índice predictivo mediante el cual predecir la posibilidad de citorreducción completa en pacientes con cáncer de ovario en avanzado. Este modelo usó 25 características radiográficas descritas en la literatura como relacionadas con la dificultad de obtener un resultado quirúrgico óptimo. También se incluyó adicionalmente algunas variables clínicas (edad, situación basal y nivel preoperatorio de CA 125) que han demostrado relación con la probabilidad de citorreducción óptima. El análisis fue realizado de forma retrospectiva en 41 pacientes intervenidas de cirugía citoreductora y se analizó su correlación con las variables previamente descritas, desarrollando un modelo de riesgo en función de la precisión del resultado quirúrgico de cada una (un punto para cada variable de pronóstico adverso y otro punto adicional a aquellas con una precisión mayor del 60%).

Tras su análisis, una puntuación  $\geq 4$  tuvo la mayor precisión general para predecir el resultado quirúrgico con un 92,7% (sensibilidad del 100%, especificidad 85%, VPP 87,5%, VPN 100%), con una  $p < 0,001$ .

**Tabla 7.** Variables utilizadas para el cálculo del modelo de Bristow y puntuación asignada a cada una de ellas.

Parámetro	Valor	Precisión
Engrosamiento peritoneal	2	80,5%
Implantes peritoneales $\geq 2$ cm	2	75,6%
Enfermedad del mesenterio del intestino delgado $\geq 2$ cm	2	65,9%
Enfermedad del mesenterio del intestino grueso $\geq 2$ cm	2	63,4%
Extensión del epiplón al estómago, el bazo o el saco menor	2	63,4%
Extensión a la pared lateral pélvica, parametrio o hidrouréter	2	63,4%
Ascitis de gran volumen (vista en todos los cortes)	2	63,4%
Estado de rendimiento (ECOG) $\geq 2$	2	63,4%
Ganglios linfáticos paraaórticos suprarrenales $\geq 1$ cm	2	61,0%
Afectación diafragma o base pulmonar $\geq 2$ cm, o placa confluyente	1	58,5%
Enfermedad del canal inguinal o ganglios linfáticos $\geq 2$ cm	1	58,5%
LOE hepática $\geq 2$ cm o parenquimatosa de cualquier tamaño	1	56,1%
Enfermedad en porta hepatis o fosa vesicular $\geq 1$ cm	1	56,1%
Ganglios linfáticos paraaórticos infrarrenales $\geq 2$ cm	1	56,1%

A pesar de tratarse de un estudio retrospectivo, este modelo mostró una mayor precisión en la citorreducción subóptima que otros desarrollados previamente. Como ejemplo, en 1993, Nelson et al.<sup>306</sup> identificaron hasta 8 criterios radiológicos para considerar improbable una citorreducción óptima (considerando ésta como un residuo tumoral mayor de 2 cm). Aunque este sistema reportó una sensibilidad del 92,3%, el VPP del uso de alguno de estos ítems como criterio de irresecabilidad fue únicamente del 66,7%. En 1995, Meyer et al.<sup>307</sup> revisaron las tomografías computarizadas abdominopélvicas de 28 pacientes sometidas a cirugía primaria por carcinoma de ovario. En este trabajo se desarrolló un sistema de puntuación de 5 sitios anatómicos de enfermedad para predecir el resultado quirúrgico. Aunque fue reportada una especificidad y un VPP del 100%, la sensibilidad fue solo del 58%.

La ventaja del modelo de Bristow sobre los anteriores parece radicar en la adición de parámetros clínicos con respecto a otras puntuaciones que manejaron exclusivamente variables radiológicas. A pesar de los excelentes resultados reportados en su serie, el modelo de Bristow no fue tan predictivo del resultado quirúrgico cuando se aplicó a otro grupo de pacientes en un estudio multicéntrico de validación cruzada<sup>163</sup>.

### Modelo de Glasgow

El Glasgow Prognostic Score (GPS) es un sistema de puntuación pronóstico basado en parámetros inflamatorios que predice la supervivencia en varios tipos de neoplasias malignas. Este modelo fue descrito en 2003 por Forrest et al.<sup>308</sup> para la evaluación de la respuesta a la quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. En este modelo, al hallazgo de un nivel elevado de PCR ( $> 10$  mg/l) e hipoalbuminemia ( $<35$  g/l) se les asignó una puntuación de 2. A los pacientes con solo una de estas dos anomalías bioquímicas se les asignó una puntuación de 1. Los pacientes que no presentaron ninguna de las anteriores recibieron una puntuación de 0. Los 3 grupos definidos en el modelo de Glasgow presentaron diferencias significativas en la supervivencia.

Fue usado por primera vez en el cáncer de ovario por Zhu et al.<sup>309</sup> en un estudio multicéntrico retrospectivo que recogió datos de 672 pacientes con diagnóstico reciente de EOC avanzado, sometidas a cirugía tras quimioterapia neoadyuvante. También en esta serie el GPS diferenció tres grupos con diferente pronóstico. Las pacientes con GPS 0 tuvieron una SLE y SG mayor que aquellas con GPS 1 o 2 (SLE a 5 años, 35,4% vs. 23,9% vs. 5,2%, respectivamente,  $p < 0,001$ ; SG a 5 años, 58,4% vs. 38,2% vs. 20,3%;  $p < 0,001$ ). De forma similar, las pacientes con GPS 1 tuvieron una SLP y SG significativamente mejores que aquellos con GPS 2 (ambos  $p < 0,001$ ). De la misma manera, Omichi et al.<sup>310</sup> analizaron una serie de 216 pacientes con EOC en todas las etapas, demostrando una mejor supervivencia general y libre de enfermedad en todos los estadios tumorales. Un GPS de 2 fue definido como un predictor independiente en todos los estadios tumorales de la SLE (HR = 2,158; IC 95% = 1,325–3,514;  $p = 0,002$ ) y la SG (HR = 2,685; IC 95% = 1,482–4,865;  $p = 0,001$ ). En relación con el modelo de Glasgow, se han desarrollado otros sistemas de puntuación en el cáncer de ovario asociando la relación PCR/albúmina como marcador predictivo en el cáncer de ovario que reportan una superior capacidad pronóstica<sup>311</sup>

### **Secondary Cytoreduction Score (SeC-S)**

El SeC-Score, desarrollado por Angioli et al.<sup>312</sup> es otro modelo de probabilidad desarrollado para el cáncer de ovario recurrente que trabaja con variables preoperatorias y, como novedad incluía en su puntuación la expresión de HE4, un marcador tumoral de carcinoma de ovario epitelial seroso y endometriode. Las variables preoperatorias consideradas fueron: edad, tumor residual en la citorreducción primaria (0 vs. > 0 cm), CA 125 y HE4 preoperatorios y ascitis en la recurrencia. Aportando a cada valor una puntuación, es calculado mediante una única ecuación el riesgo de lograr una citorreducción incompleta. En este modelo destaca una gran especificidad con respecto a los anteriormente citados, de hasta el 83 %, con sensibilidad del 82%, así como VPP de 0,79 y VPN de 0,81.

### **Modelo de Fanfani**

Fanfani et al.<sup>262</sup> evaluaron la incorporación de la laparoscopia diagnóstica preoperatoria sobre PET en la predicción de segunda cirugía citorreductora completa u óptima en pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible al platino, demostrando ser una herramienta efectiva para la selección quirúrgica de pacientes con ROC. Para ello analizaron 223 pacientes consecutivos con EOC recurrente. Entre ellos, la laparoscopia fue factible en 210 de 223 pacientes (94,2%), entre los cuales evaluó a 127 de ellas (60,5%) como candidatas a cirugía y a 83 (39,5%) beneficiarias de quimioterapia sistémica. En la misma población, la evaluación de la puntuación AGO describió 150 posibles citorreducciones (71,5%) y 60 mujeres no resecables (28,5%). En total, 115 de 210 pacientes (54,7%) se sometieron a citorreducción secundaria exitosa: se obtuvo una citorreducción completa y óptima en 103 (89,5%) y 12 (10,5%) pacientes, respectivamente. La laparoscopia obtuvo un valor predictivo positivo del 91,3%, consiguiendo recuperar a una citorreducción secundaria a 13 de 60 pacientes (21,7%) consideradas como no resecables según la puntuación AGO. Cuarenta y ocho de 150 pacientes con puntuación AGO positivo (32%) se juzgaron no resecables por laparoscopia.

### Modelo de Minaguchi

Minaguchi et al.<sup>313</sup> propusieron otra puntuación basada en la detección de 4 criterios favorables para conseguir la citorreducción completa en pacientes con cáncer de ovario recurrente (SLE >12 meses, ausencia de metástasis a distancia, único tumor recurrente y ECOG = 0); de la presencia o ausencia de cada uno de ellos se obtuvo una puntuación cuya suma orientaría la actitud terapéutica.<sup>307</sup> Para ello incluyeron 80 pacientes consecutivos en los que fue realizada una segunda cirugía citorreductora, logrando en 48 de ellos (60%) una resección completa. Los pacientes con 3 a 4 de esos factores presentaron una mayor supervivencia que aquellos con 2 o 0-1 factores (mediana de 79, 26 y 19 meses, respectivamente,  $p < 0,00001$ ). Además, la supervivencia de las pacientes con 3 a 4 factores fue mayor independientemente del resultado (83 vs. 67,5 meses para resección completa / incompleta, respectivamente), que la de aquellas con 2 factores (41 vs. 25 meses) y 0-1 factores (19 vs. 19 meses). Esta puntuación continúa pendiente de ser validada.

**Tabla 8.** Sistema de puntuación y algoritmo terapéutico basado en los grupos de riesgo de Minaguchi.

Nº criterios favorables	Resultado CRS	Mediana de SG (meses)	Tratamiento recomendado
3-4	Completa	83	CRS
	Incompleta	67,5	
2	Completa	41	Considerar CRS*
	Incompleta	25	NACT
0-1	Completa	19	
	Incompleta	19	

\*Se considerará CRS si existe alta expectativa de citorreducción completa.

### Modelo del Memorial Sloan Kettering (MSK)

Desarrollado por Cowan et al.<sup>314</sup>, justificado por manejar menos variables requeridas para el cálculo, subrayando su facilidad de uso y aplicabilidad universal. En el estudio realizado se compararon los resultados con los modelos de AGO y Tian. El modelo del MSK se basa en 3 grupos de riesgo y es aplicable de forma idónea a pacientes con un solo sitio de recurrencia, independientemente de la SLE; pacientes con múltiples sitios de recurrencia pero sin carcinomatosis y SLE >12 meses; y pacientes con carcinomatosis pero SLE >30 meses. Con la aplicación de los criterios de MSK, el 86% de los casos seleccionados para CRS logran la CC-0. Aquellos pacientes en los que fue conseguida una citorreducción completa mostraron una SLE de 22,5 meses.

### Modelo de Zang

Zang et al. desarrollaron otro modelo pronóstico basado en la probabilidad de consecución de una citorreducción completa<sup>315</sup>. Fue realizado un estudio internacional de 1100 pacientes con EOC recurrente platino-sensible sometidos a CRS secundaria. Los valores que componen el modelo son aquellos relacionados con la supervivencia tras la CRS secundaria: Intervalo libre de progresión ( $\leq 23,1$  meses vs  $> 23,1$  meses, HR = 1,72; puntuación: 2), ascitis en la recurrencia (presente vs ausente, HR = 1,27; puntuación: 1), grado de recurrencia (enfermedad múltiple vs localizada, HR = 1,38; puntuación: 1) así como enfermedad residual después de la cirugía de citorreducción (R1 vs R0, HR = 1,90, puntuación: 2; R2 vs R0, HR: 3,0, puntuación: 4). La supervivencia para aquellas pacientes de bajo riesgo frente a las de alto riesgo fue de 63,0 y 19,1 meses, respectivamente (HR = 3,65,  $p < 0,0001$ ).

**Tabla 9.** Sistema de puntuación del modelo de Zang.

Variables	Puntuación			
	0	1	2	4
SLE (meses)	>23,1		$\leq 23,1$	
Ascitis	Ausente	Presente		
Extensión tumoral	Localizada	Múltiple		
Residuo tumoral	R0		R1	R2

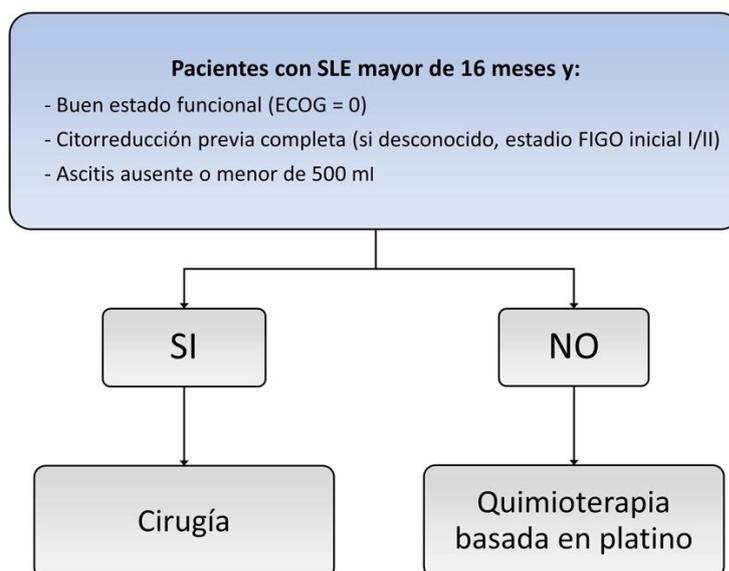
Bajo riesgo: 0-2 puntos. Alto riesgo: 3-8 puntos

### Puntuación de AGO

El estudio *Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Committee Descriptive Evaluation of preoperative Selection KriTeria for OPerability in recurrent OVARian cancer*<sup>154</sup> (AGO DESKTOP OVAR) usó los datos retrospectivos de 267 pacientes con recurrencia de cáncer de ovario para determinar la influencia de la citorreducción completa en la supervivencia y determinar cuáles fueron los factores que se asociaron con la consecución de la misma. Con respecto al primer objetivo, se determinó que las pacientes en las que se obtuvo una citorreducción completa presentaron una supervivencia mayor que aquellas con cualquier tipo de residuo tumoral (mediana de SG de 45,2 vs. 19,7 meses, respectivamente; HR 3,71;  $p < 0,0001$ ).

Las variables que se asociaron la resección completa fueron la situación basal del paciente (*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 vs.  $> 0$ : OR 2,65; IC 95%: 1,56–4,52;  $p < 0,001$ ), el estadio FIGO al diagnóstico inicial (FIGO I / II vs. III / IV,  $p = 0,036$ ), la presencia de tumor residual después de la cirugía primaria (ninguno vs. presente, OR 2,46; IC 95%: 1,45– 4,20;  $p < 0,001$ ), y ausencia de ascitis  $> 500$  ml ( $< 500$  ml vs.  $> 500$  ml: OR 5,08; IC 95%: 1,97–13,16;  $p < 0,001$ ).

Estos factores determinantes para el logro de una citorreducción completa fueron combinados para desarrollar un score pronóstico. En aquellos pacientes que presentaban un buen estado funcional (ECOG 0), sin tumor residual después de la primera cirugía (o, en caso de ser desconocido, tenían un estadio FIGO inicial de I/II) y con una ascitis de menos de 500 ml, fueron considerados como positivos para el AGO-score. Esta puntuación alcanzó un valor predictivo positivo del 79% para el logro de una citorreducción completa, sin embargo, la tasa de falsos negativos llegó al 42%. El ensayo DESKTOP II<sup>316</sup>, llevado a cabo posteriormente, validó prospectivamente la puntuación AGO en un estudio multicéntrico con 516 pacientes con recurrencia platinosensible de EOC, confirmando una tasa de resección completa del 75% en aquellas pacientes AGO-positivas (IC95%: 67%-82%; 111/148 pacientes).



**Figura 3.** Diseño del estudio DESKTOP II. Adaptado de Harter et al.<sup>316</sup>.

### Modelo de Tian

Tian et al.<sup>317</sup> publicaron en 2012 otra escala predictiva para seleccionar pacientes subsidiarios de una segunda cirugía citorrreductora en el cáncer de ovario recurrente. En su desarrollo se incluyeron los datos de 1075 pacientes con cáncer de ovario recurrente sometidos a segunda cirugía citorrreductora y se emplearon los de otros 117 pacientes con similares características para su validación externa.

Los factores que se asociaron a una consecución de citorreducción completa fueron el estadio FIGO (OR = 1,32; IC 95% = 0,97–1,80), enfermedad residual después de la citorreducción primaria (OR = 1,69; IC 95% = 1,26–2,27), supervivencia libre de enfermedad previa (OR = 2,27, IC del 95% = 1,71 - 3,01), estado funcional ECOG (OR = 2,23; IC 95% = 1,45 - 3,44), CA125 (OR = 1,85, IC 95% = 1,41-2,44) y ascitis en la recurrencia (OR = 2,79, IC 95% = 1,88–4,13). Por tanto, en la puntuación propuesta se consideraron las siguientes variables: Estadio FIGO (I/II y III/IV), enfermedad residual tras la primera cirugía (resección completa o no), SLE ( $\geq 16$  meses y  $< 16$  meses), ECOG (0-1 y 2-3), niveles de Ca-125 ( $\leq 105$  y  $> 105$  U/ml) y ascitis en la recurrencia (ausente y presente). Estas variables fueron incluidas dentro de un modelo de riesgo, asignándose una puntuación a cada una de ellas, obteniéndose un valor comprendido entre 0 y 11,9.

Este valor obtenido permite clasificar a los pacientes en 2 categorías en base a un punto de corte predefinido: “bajo riesgo” ( $\leq 4,7$ ) o “alto riesgo” ( $> 4,7$ ). En función a dicha clasificación, la resección completa se logró en el 53,4% de las mujeres de bajo riesgo en comparación con el 20,1% de aquellas con alto riesgo (OR = 4,55; IC 95% = 3,43–6,04;  $p < 0,0001$ ).

**Tabla 10.** Modelo de riesgo de Tian.

VARIABLE	Puntuación					
	0	0,8	1,5	1,8	2,4	3,0
<b>Estadio FIGO</b>	I-II	III-IV				
<b>Citorreducción previa</b>	R0		R >0			
<b>SLE (meses)</b>	$\geq 16$				<16	
<b>ECOG</b>	0-1				2-3	
<b>CA 125 (U/ml)</b>	$\leq 105$			>105		
<b>Ascitis</b>	Ausente					Presente

Bajo riesgo:  $\leq 4,7$  puntos. Alto riesgo:  $> 4,7$  puntos.

### **Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS)**

El índice de severidad de la enfermedad peritoneal (PSDSS), descrito inicialmente por Pelz et al.<sup>318</sup> en pacientes con carcinomatosis peritoneal por cáncer colorrectal, ha demostrado ser una herramienta pronóstica independiente y de cálculo previo a la cirugía, lo que en pacientes con carcinomatosis colorrectal ha permitido orientar la actitud terapéutica. Este score, que se calcula con los datos preoperatorios, permite identificar 4 niveles de gravedad basados en las puntuaciones obtenidas tras la evaluación de los síntomas derivados de la enfermedad, el índice de carcinomatosis peritoneal radiológico calculado mediante TC (PCI-TC) y el grado histológico, además del estatus ganglionar, del tumor original. La puntuación fue desarrollada en función a las variables preoperatorias que influyeron en la supervivencia en su serie retrospectiva de 40 pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal.

La puntuación PSDSS estratificada de I a IV en base a la suma de puntuaciones arbitrarias para las variables con influencia en la supervivencia en los pacientes con carcinomatosis colorrectal sometidos a cirugía de citorreducción y HIPEC: PSDS I: <4; PSDS II: 4-7; PSDS III: 8-10; PSDS IV: >10.

Para los pacientes con puntuación de gravedad de la enfermedad I, II, III y IV, la supervivencia general a los 2 años después del tratamiento fue del 100%, 80%, 80% y 0%, respectivamente. La mediana de supervivencia general con la mayoría de las enfermedades avanzadas (IV: n = 20) fue de 5 meses versus 36 meses para las enfermedades de menor gravedad (I – III: n = 20; P <0,001; RR = 0,2; IC del 95%: 0,1 a 0,5). La enfermedad avanzada (IV) fue un predictor independiente de resultados adversos en el análisis multivariado con un aumento de 2,6 veces en la probabilidad de mortalidad.

Recientemente, Foster et al.<sup>319</sup> han comunicado los resultados de un estudio retrospectivo multicéntrico del *American Society of Peritoneal Surface Malignancies* (ASPSM) con la adaptación del score PSDSS en pacientes con cáncer de ovario tratadas mediante citorreducción e HIPEC (PSDSS), con una buena correlación pronóstica en función de las diferentes categorías del mismo. Sin embargo, a diferencia de los anteriores, este modelo no ha sido desarrollado específicamente para la aplicación en segundas cirugías citorreductoras de pacientes con cáncer de ovario recurrente.

Otros autores como Yarema et al.<sup>320</sup> y Iavazzo et al.<sup>321</sup> han usado el PSDSS para la selección de pacientes con EOC. El trabajo de Yarema, desarrollado sobre 59 pacientes, (49 pacientes con EOC recurrente y 10 pacientes con EOC primario), usó el tipo tumoral y la expresión de mutaciones p53 para la determinación de las características histológicas.

**Tabla 11.** Modelo PSDSS desarrollado por Pelz para la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal.

<b>Clínica</b>	<b>PCI</b>	<b>Histología</b>
No síntomas  <b>0</b>	PCI < 10  <b>1</b>	Bien diferenciado Moderadamente diferenciado, N0  <b>1</b>
Sintomatología moderada  <b>1</b>	PCI 10-20  <b>3</b>	Moderadamente diferenciado, N1 o N2  <b>3</b>
Sintomatología severa  <b>6</b>	PCI > 20  <b>7</b>	Pobremente diferenciado Células en anillo de sello  <b>9</b>

Estadio I: 2,3 puntos. Estadio II: 4-7 puntos. Estadio III: 8-10 puntos. Estadio IV: Más de 10 puntos.  
*Síntomas leves:* Pérdida de peso < 10% de peso ideal, dolor abdominal moderado, ascitis asintomática.  
*Síntomas graves:* pérdida de peso > 10% de peso ideal, dolor abdominal constante, obstrucción intestinal, ascitis sintomática.



### **3. PACIENTES Y MÉTODO**



### **3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**



Para el contraste de hipótesis fue diseñado un estudio retrospectivo a partir de los datos de pacientes con cáncer de ovario en estadio IIC-IV o cáncer de ovario recurrente que recibieron citorreducción y HIPEC. El cierre de la base de datos previo al análisis estadístico se llevó a cabo en noviembre de 2017.



### **3.2. PACIENTES**



Se analizó una serie consecutiva de pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen ovárico, tubárico, o peritoneal primario en estadio IIIC – IV, tanto en aquellas con tumores primarios como en las que presentaron recurrencias sensibles al platino.

Las pacientes fueron seleccionadas para citorreducción y HIPEC durante su valoración en las consultas de la Unidad de Carcinomatosis Peritoneal del Hospital Virgen de la Arrixaca, después de ser evaluadas por el comité científico multidisciplinar de tumores ginecológicos.

Todas las pacientes fueron tratadas mediante cirugía de citorreducción y HIPEC, entre enero de 2008 y diciembre de 2016, por el mismo equipo quirúrgico. Todas las pacientes fueron tratadas con el mismo esquema de quimioterapia sistémica de primera línea, consistente en 6 a 8 ciclos de una combinación de paclitaxel (a dosis de 175 mg/m<sup>2</sup>) y cisplatino (AUC: 5). Los pacientes que recibieron quimioterapia sistémica antes de la cirugía se incluyeron después de la administración de 3-4 ciclos de quimioterapia sistémica neoadyuvante con el mismo esquema que se describe en el tratamiento de primera línea.

### **3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Fueron incluidas en el estudio aquellas pacientes que cumplían los todos siguientes criterios:

- Carcinomatosis peritoneal de origen ovárico, tubárico, o peritoneal primario en estadio IIIC – IV de reciente diagnóstico o recurrencia de carcinoma ovárico, tubárico o peritoneal primario más allá de 6 meses tras la finalización de un tratamiento óptimo. Para considerar candidatas a cirugía a las pacientes en estadio IV la enfermedad metastásica ha de quedar confinada al abdomen tras la administración de quimioterapia neoadyuvante.
- Edad menor de 80 años.
- Puntuación ECOG (Eastern Cooperative Oncologic Group) de 0 – 2.
- Adecuada función de la médula ósea evidenciada tras hemograma con cifras de hemoglobina  $\geq 8$  g/dl, leucocitos  $\geq 3000$ /mm<sup>3</sup> y plaquetas  $\geq 100000$ /mm<sup>3</sup>.

- Adecuada función renal con cifras de creatinina sérica  $\leq 1,5$  mg/dl.
- Adecuada función hepática con cifras de bilirrubina  $\leq 1,5$  mg/dl y AST y ALT  $\leq 80$  UI/l.
- Óptima función cardiopulmonar.
- Recogidas todas las variables a estudio en la base de datos prospectiva.

### **3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Fueron excluidas del estudio aquellas pacientes que presentaron al menos un de los siguientes criterios:

- Enfermedad metastásica extraabdominal, considerando ésta como la afectación visceral de órganos a distancia, parénquima hepático, ganglios linfáticos retroperitoneales por encima de los vasos renales y el derrame pleural maligno histológicamente comprobado.
- Insuficiencia renal que precisara hemodiálisis.
- Insuficiencia cardiaca en todos los estadios de la NYHA (*New York Heart Association*).
- Infección no controlada de cualquier etiología.
- ASA IV.
- Mujeres gestantes.
- Historia previa de otras neoplasias malignas (excepto cutáneas).

### **3.3. METODOLOGÍA**

### 3.3.1. VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Las variables analizadas en este estudio han sido divididas en apartados según sus características.

#### 3.3.1.1. Variables clínico-patológicas

- **Edad:** Expresada en años. Para su mejor análisis fue subdividida en 3 categorías según distintos grupos de edad, que incluyeron aquellas pacientes menores de 50 años, las de una edad comprendida entre 50 y 70 y las pacientes mayores de 70 años.
- **Comorbilidad preoperatoria:** Categorizadas en Si / No según la presencia de diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP), enfermedad cardiovascular, neurológica o renal previa u otras.
- **Sintomatología:** Para su análisis, las pacientes fueron categorizadas en 3 grupos según la sintomatología presentada al diagnóstico, de acuerdo con la clasificación PSDSS descrita por Pelz<sup>318</sup>: Sintomatología leve en aquellas pacientes que presentaron una pérdida de peso menor del 10%, dolor abdominal moderado o ascitis asintomática; Sintomatología grave en aquellas con una pérdida de peso mayor o igual al 10%, dolor abdominal constante, obstrucción intestinal o ascitis sintomática; Asintomáticas aquellas que no refirieron los anteriores.
- **Ascitis:** Considerándola presente cuando el volumen calculado mediante la TC preoperatoria fue mayor de 500cc.
- **PCI radiológico:** El PCI determinado por TC fue estimado de manera análoga al cálculo del PCI propuesto por Sugarbaker, siendo dividido el abdomen en 9 cuadrantes mediante cortes sagitales (áreas 0-8 del PCI) y estimando los 4 restantes, correspondientes al intestino delgado (áreas 9-12), según su proximidad al ángulo de Treitz o de la válvula ileocecal como límites proximal y distal, respectivamente.

- **Historia oncológica**, de la que se han recogido las siguientes variables:
  - *Estadio FIGO al diagnóstico.*
  - *Localización del tumor:* distinguiendo aquellas pacientes con carcinoma de ovario propiamente dicho de aquellas con tumores de la trompa de Falopio o peritoneal primario.
  - *Histología tumoral:* Tipo A o B.
  - *Grado histológico del tumor:* El grado histológico fue establecido según la clasificación de Silverberg<sup>35</sup>. Este modelo define 3 grados histológicos en función del sumatorio de los puntos asignados a cada variable, de forma que el valor obtenido varía de 0 a 9 puntos. Los valores usados son recogidos en la tabla 12.

**Tabla 12.** Puntuación del grado histológico del cáncer de ovario. Adaptado de Silverberg et al<sup>35</sup>.

Puntuación	Patrón arquitectural predominante	Atipia citológica	Actividad mitótica
1	Glandular	Ligera	0-9
2	Papilar	Moderada	10-24
3	Sólido	Marcada	>24

Puntuación de 3 a 5: grado 1; 6 a 7: grado 2; 8 o 9: grado 3.

La atipia citológica y el número de mitosis fueron determinadas en las zonas de mayor anomalía histológica. La actividad mitótica fue calculada con el número de figuras mitóticas por 10 campos de gran aumento con lente de 40x, con un diámetro de campo de 0,663 mm y un área de campo de 0,345 mm<sup>2</sup>. Con respecto a la atipia citológica, fue asignada una puntuación de 1 cuando se observaron núcleos vesiculares uniformes y regulares (variación del diámetro no mayor de 2:1), una baja relación núcleo/citoplasma y ausencia de aglomeración de cromatina o nucléolos prominentes. Se asignó una puntuación de 2 a una disparidad del tamaño del núcleo entre 2:1 y 4:1, así como a variaciones morfológicas intermedias. En esta puntuación, los nucléolos son reconocibles pero pequeños. Se asignó una puntuación de 3 cuando fue observada una marcada variación en el tamaño y la forma del núcleo (mayor de 4:1), una alta proporción

núcleo/citoplasma, una prominente aglomeración de cromatina, gruesas membranas nucleares y grandes nucleolos eosinófilos.

- *Cirugía previa.* Si la paciente había recibido o no una laparotomía o laparoscopia exploradora previamente.
  - *Tiempo transcurrido desde la primera cirugía (meses / rango)* en aquellas pacientes sometidas a una intervención quirúrgica previa.
  - *Supervivencia libre de enfermedad previa mayor de 16 meses:* Calculada solo en las recurrencias, fue definida por el tiempo transcurrido entre la finalización de la terapia adyuvante posterior a la cirugía de citorreducción y la aparición de la recurrencia de la enfermedad.
  - *Quimioterapia neoadyuvante:* Categorizada en sí / no según la paciente haya o no recibido tratamiento quimioterápico previo a la cirugía citorreductora. También se recoge la presencia de toxicidad a la quimioterapia sistémica y el tipo de toxicidad (Hematológica, neurológica o alergia al platino)
- **Riesgo anestésico:** Valorado mediante la puntuación ASA (*American Society of Anesthesiologists*)<sup>322</sup> y definido como ASA I: paciente sin ninguna patología asociada; ASA II: paciente con enfermedad sistémica leve bien controlada; ASA III: paciente con enfermedad sistémica grave que limita su actividad física pero que no le incapacita para la vida ordinaria. Para el análisis de los resultados se estratificó a las pacientes en 2 grupos: pacientes con ASA I-II y pacientes con ASA III.
  - **Situación basal:** Valorado mediante la escala de calidad de vida del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Los estadios definidos fueron: ECOG 0: asintomático, independiente para actividades normales de la vida diaria. ECOG 1: presencia de síntomas que le impiden realizar actividad intensa, pero es independiente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. ECOG 2: incapacitado para el trabajo, síntomas persistentes que obligan a un encamamiento durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día, y precisa ayuda para las actividades de la vida diaria. ECOG 3: presenta síntomas que le obligan a un encamamiento durante más de la mitad del día, y precisa ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria. Para su análisis también fue estratificado en dos grupos: ECOG 0-1 y ECOG 2-3.
  - **Cirugía previa:** Porcentaje de pacientes previamente intervenidas.

- **Marcadores tumorales:** Mediana y rango de antígeno carcinoembrionario (CEA), CA 19.9 y CA 125. Para el cálculo del modelo de Tian se analizó la cantidad de pacientes que presentaron un CA 125 mayor a 105.

### 3.3.1.2. Variables operatorias

- **Tiempo operatorio:** Medido en minutos, incluyendo el tiempo de aplicación de la HIPEC. Se estableció como el periodo de tiempo comprendido entre la incisión cutánea y la colocación del último punto de piel tras el cierre de la pared abdominal.
- **PCI intraoperatoria:** Puntuada tras la realización de la laparotomía y una exploración de la cavidad peritoneal. Se empleó el PCI propuesto por Sugarbaker, según el cual se asignó una puntuación de 1 a 3 en cada una de las 13 regiones peritoneales. La puntuación se estableció en función del tamaño de la lesión de mayor tamaño, siendo de 0 ante la ausencia de enfermedad macroscópica; 1 en las lesiones menores a 2,5 cm; 2 en lesiones de tamaño comprendido entre 2,5 y 5 cm; 3 en lesiones mayores de 5 cm. La suma de las anteriores corresponderá al PCI global. Se ha analizado la mediana y rango de PCI global, y se han determinado 3 categorías: PCI < 10, PCI 10-20 y PCI > 20.
- **Procedimientos quirúrgicos:** en este apartado ha sido recogida la realización de los siguientes procedimientos:
  - *Cirugía sobre el compartimento supramesocólico:* Incluye la cirugía realizada sobre el diafragma, omento menor, bazo, vesícula biliar-hilio hepático, hígado y cápsula de Glisson. La cirugía sobre estas localizaciones se analiza específicamente de forma separada.
  - *Cirugía sobre el diafragma:* Se determinó específicamente si fue llevado a cabo algún procedimiento quirúrgico sobre el diafragma (electrofulguración, peritonectomía, o resección muscular).
  - *Omentectomía menor:* En todas las pacientes fue llevada a cabo una omentectomía mayor. Se especifica el número de pacientes en las que se realizó una omentectomía menor.
  - *Pancreatectomía:* Se determinó durante la cirugía si se realizó alguna resección pancreática.

- *Resección de la pared abdominal:* Se determinó si se realizó durante la cirugía la resección de algún parche de pared abdominal, y, en caso afirmativo, si fue necesaria la reparación con prótesis en el cierre de la pared.
  - *Resección de uréter o vejiga:* Se determinó si se realizó durante la cirugía alguna resección sobre el uréter o la vejiga.
  - *Resección intestinal:* Se analizó si se realizó algún tipo de resección intestinal durante la cirugía. En caso afirmativo, se especificó el tipo de resección intestinal realizada.
  - *Realización de estoma:* Se analizó si durante la cirugía fue necesaria la realización de colostomía o ileostomía.
  - *Linfadenectomía:* Se determinó si durante la cirugía se realizó linfadenectomía pélvica, paraaórtica o completa (pélvica y paraaórtica). La linfadenectomía fue llevada a cabo en las pacientes con sospecha de enfermedad ganglionar macroscópicamente visible en la TC o en aquellas con afectación ganglionar confirmada mediante biopsia intraoperatoria.
  - *Compromiso ganglionar:* considerando como adenopatías patológicas tanto aquellas propias de las vías de diseminación del cáncer de ovario, obtenidas tras las linfadenectomías realizadas, como las adenopatías patológicas de los territorios de diseminación ganglionar de los órganos resecados (por ejemplo, adenopatías positivas en meso del *recto* o sigma tras su resección).
  - *Grado de citorreducción.* Tras la finalización de la cirugía citorreductora de máximo esfuerzo se llevó a cabo un cálculo de la cantidad de enfermedad residual. Para ello fue empleada la puntuación *Completeness Cytoreductive Score (CCS)* propuesta por Sugarbaker<sup>144</sup>. La resección macroscópica de la totalidad de las lesiones fue clasificada como CC-0. Un residuo tumoral menor de 2,5 mm fue puntuada como CC-1. Un residuo tumoral de entre 2,5 y 25 mm fue clasificado como CC-2. Los pacientes con residuos tumorales mayores de 25 mm fueron clasificados como CC-3.
- **Tipo de citostático:** referido al fármaco quimioterápico administrado durante la HIPEC. En este estudio se recogieron los pacientes a los que les fue administrado paclitaxel o cisplatino intraperitoneal.

- **Necesidades transfusionales:** Fue reflejada la necesidad de transfusión de al menos un concentrado de hematíes de forma intraoperatoria o en las primeras 24 horas del postoperatorio inmediato.

### 3.3.1.3. Variables postoperatorias

- **Morbilidad postoperatoria:** Los eventos adversos se clasificaron de acuerdo con los criterios de toxicidad establecidos por el *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE versión 4.0). Se categorizó como complicaciones leves o grado I aquellas que no precisaron ninguna actuación para su resolución; complicaciones moderadas o grado II a aquellas que requirieron tratamiento médico; complicaciones graves o grado III a las que precisaron para su resolución procedimientos invasivos, como el drenaje percutáneo guiado por ecografía o TC, la transfusión sanguínea, o la administración de nutrición parenteral total; las complicaciones que ponían en riesgo la vida del paciente o complicaciones grado IV fueron aquellas que requirieron ingreso en UCI o intervención quirúrgica; las complicaciones grado V fueron aquellas que derivaron en la defunción del paciente.

Se consideró como sangrado postoperatorio a la presencia de amenización y contenido hemático a través del drenaje o en la cavidad abdominal mediante pruebas de imagen pasadas 24 horas de la cirugía.

El íleo paralítico fue definido como la presencia de distensión abdominal, náuseas y/o vómitos asociados a la ausencia de emisión de gases y heces durante el postoperatorio; inicialmente fue tratado con medidas conservadoras y reposo intestinal (complicación grado I); la falta de mejoría fue indicación de colocación de sonda nasogástrica (complicación grado II). Ante el estado de íleo mantenido que no respondió a las anteriores se administró nutrición parenteral (complicación grado III).

Para facilitar el manejo de los datos las complicaciones fueron clasificadas en los siguientes grupos: complicaciones hematológicas (anemia, trombopenia o neutropenia), hemorrágicas (hemoperitoneo, hematoma, etc.), infecciosas (infección de herida, colecciones intraabdominales, etc.), gastrointestinales (íleo), renales (insuficiencia renal, hematuria, hidronefrosis, infección de tracto urinario), respiratorias, cardíacas y psiquiátricas.

- **Anatomía patológica de las muestras:**
  - *Tipo histológico:* Se clasificó según el estudio histológico a los tumores en: seroso de alto grado, endometriode, mucinoso, células claras, seroso de bajo grado.
  - *Grado histológico:* G1, G2 o G3 según la clasificación de Silverberg, detallada previamente.
  - *Presencia de adenopatías patológicas:* Se especificó si en la muestra analizada fueron halladas o no ganglios linfáticos afectos.
- **Recurrencia de la enfermedad:** Para el diagnóstico de la recurrencia se emplearon criterios clínicos, analíticos y radiológicos. Se sospechó recidiva ante la presencia clínica sugestiva (distensión o abdominal, saciedad precoz, clínica urinaria) o niveles de CA 125 superiores 70U/ml. siempre que hubiera descendido por debajo de 35U/ml tras tratamiento neoadyuvante o en aquellos casos cuya elevación superaba al doble valor más bajo obtenido tras el tratamiento. El diagnóstico definitivo, así como la fecha establecida para la recurrencia, se determinó en función de los resultados de pruebas de imagen (TAC/PET) que demostró la aparición de nuevas lesiones, o bien la fecha de confirmación histológica si la hubiera. Además, se recogieron los siguientes datos:
  - *Localización de la recurrencia.* Clasificándose la recidiva como peritoneal, ganglionar, a distancia, peritoneal y ganglionar, peritoneal y a distancia, ganglionar y a distancia, o peritoneal ganglionar y a distancia.
  - *Intervalo libre de enfermedad,* definido como el periodo comprendido entre la cirugía y el diagnóstico de la recurrencia de la enfermedad.
- **Supervivencia global,** definida como el periodo de tiempo comprendido entre la cirugía y el fallecimiento de la paciente.

#### 3.3.1.4. Escalas pronósticas

Fueron recogidas las variables que componen las 3 escalas pronósticas que se analizan en este estudio: PSDSS, puntuación de AGO y modelo de Tian.

### 3.3.1.4.1. PSDSS

El cálculo de PSDSS<sup>318</sup> se realizó de forma análoga a la puntuación adaptada por Pelz et al. para pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. Los datos de 3 variables principales se registraron en la evaluación preoperatoria: la presencia de síntomas, la tasa de carcinomatosis peritoneal (PCI) y la histología del tumor original. La suma de las diferentes puntuaciones se utilizó para el cálculo final del PSDSS, estableciendo 4 categorías (I-IV). Como en el modelo original, una puntuación de 2 a 3 puntos se consideró como etapa I; 4 - 7 puntos como etapa II; 8-10 puntos como etapa III y >10 puntos como etapa IV. Los síntomas moderados se definieron como una pérdida de peso <10% del peso ideal, dolor abdominal moderado y ascitis asintomática. Los síntomas graves fueron una pérdida de peso >10% del peso ideal, dolor abdominal constante, oclusión intestinal y ascitis sintomática. El índice de cáncer peritoneal (PCI) se calculó mediante tomografía computarizada antes de la cirugía. En el apartado histología se recogieron datos acerca del compromiso ganglionar y de dos grupos pronósticos determinados en función del tipo y de la histología del tumor: Se estableció como tipo A el subgrupo de tumores recogidos en la literatura como aquellos de mejor pronóstico: carcinoma seroso de bajo grado, carcinoma endometriode G1 y G2, carcinoma mucinoso G1 y G2 y carcinoma seroso de alto grado G2. Tipo B fueron los carcinomas serosos de alto grado G3, carcinoma de células claras, carcinosarcoma y carcinoma indiferenciados. El algoritmo utilizado para la clasificación de PSDSS en nuestros pacientes se especifica en la Tabla 1.

En el análisis posterior, cada una de las categorías se tuvo en cuenta de forma independiente, así como las categorías agrupadas I-II y III-IV. Los resultados se compararon dentro de las diferentes posibilidades ofrecidas por la puntuación AGO y el modelo de Tian.

**Tabla 13.** Peritoneal Surface Disease Severity Score del cáncer de ovario (PSDSS).

Clínica	PCI	Histología
No síntomas <b>0</b>	PCI < 10 <b>1</b>	Tipo A, N0 <b>1</b>
Sintomatología moderada <b>1</b>	PCI 10-20 <b>3</b>	Tipo A, N1 <b>3</b>
Sintomatología severa <b>6</b>	PCI > 20 <b>7</b>	Tipo B <b>9</b>

Estadio I: 2,3 puntos. Estadio II: 4-7 puntos. Estadio III: 8-10 puntos. Estadio IV: Más de 10 puntos. *Síntomas leves*: Pérdida de peso < 10% de peso ideal, dolor abdominal moderado, ascitis asintomática. *Síntomas graves*: pérdida de peso > 10% de peso ideal, dolor abdominal constante, obstrucción intestinal, ascitis sintomática. Histología tipo A: carcinoma seroso de bajo grado, carcinoma endometriode G1 y G2, carcinoma mucinoso G1 y G2 y carcinoma seroso de alto grado G2; Tipo B: carcinoma seroso de alto grado G3, carcinoma de células claras, carcinosarcoma y carcinoma indiferenciado.

### 3.3.1.4.2. AGO score

Para el cálculo de la puntuación AGO<sup>154,316</sup>, se registraron las siguientes variables: estado funcional (ECOG = 0), citorreducción completa lograda en la primera cirugía (alternativamente, estadios FIGO I / II en pacientes con enfermedad residual desconocida después de la cirugía primaria), y ausencia de ascitis (o menos de 500 ml). Un resultado positivo en el análisis (pacientes con puntaje AGO positivo) correspondió a aquellos pacientes que cumplieron todas las condiciones mencionadas, mientras que el resto fueron catalogados como AGO negativos (ver apartado 2.2.9.).

### 3.3.1.4.3. Modelo de Tian

Para el cálculo del modelo Tian<sup>317</sup>, se consideraron las siguientes variables: estadio FIGO (I / II y III / IV), enfermedad residual después de la primera cirugía (resección completa o no), SLE ( $\geq 16$  meses y  $< 16$  meses), ECOG (0-1 y 2-3), niveles de Ca 125 ( $\leq 105$  y  $> 105$  U / ml) y ascitis en recurrencia (ausente y presente). Estas variables se incluyeron dentro de un modelo de riesgo, asignando una puntuación a cada una de ellas y obteniendo un valor entre 0 y 11,9 (ver apartado 2.2.9.). Este valor obtenido clasifica a los pacientes en 2 categorías según un punto de corte predefinido, "bajo riesgo" ( $\leq 4.7$ ) o "alto riesgo" ( $> 4.7$ ).

### **3.3.2. PREPARACIÓN PREOPERATORIA**

El ingreso hospitalario de las pacientes se produjo el día anterior a la cirugía. Doce horas antes de la intervención se les administró anticoagulación profiláctica correspondiente a 40mg de enoxaparina subcutánea. Las pacientes quedaron en dieta absoluta 12 horas antes de la cirugía. En las pacientes con sospecha de precisar resección colónica se llevó a cabo una preparación mecánica tras el ingreso.

### **3.3.3. CIRUGÍA**

En las pacientes de la serie fueron llevado a cabo distintos procedimientos quirúrgicos, ya sea con intención diagnóstica o terapéutica.

#### **3.3.3.1. Laparotomía exploradora**

Llevada a cabo con una intención terapéutica previa, en este caso de exéresis de un tumor ovárico que fue considerado irreseccable durante el acto quirúrgico. En las pacientes sometidas a laparotomía exploradora fue realizada una exploración minuciosa de la cavidad abdominal para categorizar el tamaño y localización de las lesiones y tomar biopsias en caso de ser necesario. El objetivo de la laparotomía exploradora estuvo limitado a conocer la extensión de la enfermedad en una paciente intervenida de cáncer de ovario en el momento en el que se desestimó una cirugía citorreductora radical.

#### **3.3.3.2. Laparoscopia exploradora**

Fue llevada a cabo de forma programada en aquellas pacientes que mostraron criterios de irreseccabilidad en las pruebas de imagen tras un mínimo de tres ciclos de quimioterapia. Al igual que en la laparotomía exploradora, los objetivos fueron la determinación del grado de extensión de la enfermedad y la obtención de muestras para el estudio histológico. El acceso se realizó a través de la línea media mediante un trócar umbilical de 11mm utilizado para la óptica y dos trócares supra e infraumbilicales de 5mm. De este modo, los tres accesos serían resecaados tras la realización de la laparotomía para la cirugía citorreductora con el objetivo de evitar una potencial siembra tumoral en la pared abdominal.

### 3.3.3.3. Cirugía de citorreducción

Tras la inducción anestésica y antes de comenzar la cirugía, las pacientes fueron sometidas a una cistoscopia para tutorizar ambos uréteres, con el objetivo de que éstos fueran más fácilmente identificables durante la pelviperitonectomía.

El acceso fue realizado mediante una laparotomía xifopúbica, tras la cual se procedió a la revisión minuciosa de toda la cavidad abdominal para realizar el recuento del PCI y determinar el número de áreas afectadas. La cirugía comenzó con la peritonectomía pélvica acompañada de histerectomía con doble anexectomía en caso de que no hubiera sido llevada a cabo previamente. Se llevó a cabo la peritonectomía de las áreas que se encontraron afectas así como una omentectomía mayor sin conservación de la arcada de la gastroepiploica. En caso de encontrarse afectado el sigma se llevó a cabo una sigmoidectomía con reconstrucción inmediata mediante grapadora circular CEA con cabezal de 28 o 29 mm. En las anastomosis de mayor riesgo como aquellas de tercio inferior de recto se valoró la realización de un estoma de protección. En caso de encontrarse afecto el bazo se llevó a cabo una esplenectomía. La linfadenectomía retroperitoneal fue llevada a cabo en los casos en los que se evidenció la presencia de adenopatías de forma radiológica o histológica, mediante biopsia intraoperatoria. En aquellas pacientes no apendicectomizadas previamente se llevó a cabo una apendicectomía. La electrofulguración de superficies peritoneales y otros procedimientos quirúrgicos como las resecciones intestinales fueron llevados a cabo si hubo necesidad. Antes del cierre de la pared se colocó un drenaje aspirativo en pelvis y se valoró la colocación de un segundo drenaje en hipocondrio derecho en caso de haber sido realizada una esplenectomía. Tras la finalización de la cirugía determinado el grado de citorreducción mediante el *Completeness cytoreductive Score (CCS)* propuesto por Sugarbaker.

#### **3.3.3.4. Administración intraoperatoria de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica**

Los citostáticos empleados en las pacientes de nuestro estudio fueron el paclitaxel a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y el cisplatino a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. El cisplatino se usó al comienzo de la serie solo en pacientes con historia de reacciones de hipersensibilidad a los taxanos (paclitaxel y/o docetaxel) durante la quimioterapia sistémica, y fue el fármaco de elección en nuestro grupo desde enero de 2012. El agente citostático se diluyó en 3l de solución de dextrosa al 1,5% para diálisis peritoneal, y se infundió manteniendo un flujo constante de 0,5 a 0,7 l/min durante 60 min. Se utilizaron dos termómetros intraabdominales (colocados en la pelvis y en el área del diafragma) para controlar la temperatura dentro de la cavidad peritoneal durante la infusión, que permaneció constante, entre 42 y 43 °C, durante un total de 60 min.

Se contempló la suspensión de la HIPEC si la paciente alcanzó una temperatura sistémica mayor de 39°C a pesar de las medidas físicas utilizadas para el enfriamiento de la misma (sueroterapia fría y manta hipotérmica).

#### **3.3.3.5. Control durante la cirugía y protocolo anestésico**

A todas las pacientes se le administró anestesia epidural con 5 mg de bupivacaína isobárica intratecal 0,5% más 0,2 mg de cloruro de morfina de forma previa a la inducción anestésica para el mejor manejo del dolor postoperatorio. Durante la intervención, las enfermas fueron monitorizadas con electrocardiograma, oximetría de pulso, capnografía, presión venosa central y presión arterial invasiva a través de la arteria radial.

El control de la temperatura se realizó mediante un termómetro esofágico para con el objetivo de mantener a la paciente normotérmica utilizando medidas físicas y variaciones en la temperatura de los sueros infundidos según las necesidades, pretendiendo preservar el calor durante la fase de la citorreducción y enfriar a la paciente durante la HIPEC.

### **3.3.3.6. Control durante el postoperatorio inicial**

Las paciente fueron revisadas en las consultas externas de la unidad de la unidad al primer mes de la cirugía para recoger las complicaciones y valorar su evolución y limitaciones. Posteriormente, todas ellas fueron evaluadas cada 3 meses durante los primeros 18 meses y, posteriormente, cada 6 meses, hasta cumplir los 5 años de seguimiento. En todas las revisiones, las pacientes fueron evaluadas con determinaciones en suero de marcadores tumorales y TC toraco-abdominal con contraste intravenoso. Sólo en caso de duda en el diagnóstico de recidiva tumoral, el estudio fue completado mediante PET-TC.

### **3.3.3.7. Seguimiento**

Todas las pacientes fueron evaluadas después del alta hospitalaria cada 3 meses durante los primeros 2 años con análisis sanguíneos completos incluyendo marcadores tumorales y tomografías computarizadas, y después de ello cada 6 meses. El intervalo libre de enfermedad se calculó teniendo en cuenta el período entre la fecha en que se realizó el procedimiento quirúrgico y la fecha establecida para el diagnóstico de enfermedad recurrente. Los criterios utilizados para establecer el diagnóstico final de recurrencia se basaron en el hallazgo de lesiones sugestivas de recurrencia en la tomografía computarizada y/o la confirmación histológica de la misma. La supervivencia global se calculó teniendo en cuenta la fecha de fallecimiento del paciente.

### 3.3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SPSS versión 25.0 para Windows (SPSS Chicago, IL). Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias y sus porcentajes, y comparadas mediante el test de la  $\chi^2$  de Pearson y el test de Fisher si era necesario. Las variables cuantitativas fueron expresadas como media  $\pm$  desviación típica o mediana y rango (min-max) comparándose mediante el test de la t de Student. La magnitud de asociación entre las variables cualitativas se realizó mediante el cálculo del riesgo relativo, y entre las variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

En todas las situaciones, se consideró la asociación estadísticamente significativa cuando el valor de p fue inferior a 0,05. La magnitud de la asociación entre las variables cualitativas se determinó calculando el riesgo relativo, y entre las variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Pearson. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de estimación de Kaplan-Meier, con un análisis de las curvas de supervivencia mediante el test de Log-Rank. El resultado de ese análisis fue una Hazard Ratio (HR) con un intervalo de confianza (IC) asociado del 95%.

Con el fin de determinar la independencia de la asociación de los factores estudiados se realizó un análisis multivariante de regresión logística de aquellas variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa tras el análisis univariante, o consideradas clínicamente relevantes. Fue usada la regresión de Cox cuando la variable dependiente fue la SLE y la regresión logística binaria cuando se analizó el grado de citorreducción. Del análisis multivariante se obtuvieron Hazard Ratio y Odds Ratio ajustadas con intervalo de confianza del 95%. Todos los resultados se consideraron significativos para un nivel  $\alpha < 0,05$ .



### **3. RESULTADOS**



#### **4.1. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE**



#### **4.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS**

La presente serie incluye un total de 179 pacientes intervenidas de carcinomatosis peritoneal de origen ovárico, tubárico o peritoneal primario o de recurrencia del cáncer de ovario. Se analizaron los datos correspondientes a 115 pacientes intervenidas de cáncer de ovario primario avanzado en estadio III-IV y 64 paciente intervenidas por cáncer de ovario recurrente.

En un principio fueron incluidas en el estudio un total de 217 pacientes, siendo excluidas de la serie 38 pacientes. En 32 de ellas el motivo de exclusión fue el no haber sido recogidos de forma prospectiva los datos necesarios para el cálculo del PSDSS; de estas, se excluyeron 22 casos de pacientes con cáncer de ovario primario y 10 con cáncer de ovario recurrente. Del mismo modo, 6 pacientes fueron excluidas por diseminación hepática o diseminación pulmonar.

Todas las pacientes fueron intervenidas en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en el periodo comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2016, con cierre de la base de datos para su análisis en marzo de 2018. La mediana de seguimiento fue de 34 meses (rango: 1 - 96 meses).

Todas pacientes procedían de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia y, de éstas, la gran mayoría pertenecían al Área I de Salud, cuyo centro de referencia es el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA).

#### 4.1.2. VARIABLES PREOPERATORIAS

- **Edad:** La edad media de las pacientes fue de 58,07 años (desviación estándar de 11,44 años) con una mediana de 57 años (rango: 27-79 años). Por grupos de edad, las pacientes fueron distribuidos de la siguiente manera: 49 (27,4%) tenían menos de 50 años, 98 (54,7%) presentaron una edad comprendida entre los 50 y 70 años y 32 fueron mayores de 70 años. Las pacientes con tumores primarios presentaron una mediana de edad de 59 años (28-79 años) y aquellas con recurrencia, una mediana de 55 años (27-78 años).
- **Comorbilidad preoperatoria:** La mitad de las pacientes (49,2%) presentaron comorbilidades, siendo la hipertensión arterial (HTA) la patología más frecuentemente reportada. Las pacientes con tumores primarios presentaron más comorbilidades que aquellas con recurrencias de la enfermedad (53,9% vs. 40,6%, respectivamente).

**Tabla 14.** Resumen de las patologías previas más frecuentes en las pacientes de la serie.

COMORBILIDADES	Total (n = 179)	Primarios (n = 115)	Recurrencias (n = 64)
<b>Diabetes mellitus</b>	17 (9,5%)	14 (12,2%)	3 (4,7%)
<b>HTA</b>	50 (27,9%)	32 (27,8%)	18 (28,1%)
<b>DLP</b>	11 (6,1%)	5 (4,3%)	6 (9,4%)
<b>Cardiovascular</b>	4 (2,2%)	3 (2,6%)	1 (1,6%)
<b>Neurológica</b>	3 (1,7%)	3 (2,6%)	0
<b>Renal</b>	2 (1,1%)	1 (0,9%)	1 (1,6%)
<b>Otras</b>	23 (12,8%)	11 (9,6%)	12 (18,8%)
<b>Total</b>	88 (49,2%)	62 (53,9%)	26 (40,6%)

- **Sintomatología:** La mayoría de las pacientes del estudio (65,4%) fueron asintomáticas al diagnóstico. 42 pacientes (22,9%) presentaron una sintomatología clasificada como leve y 21 pacientes (11,7%) presentaron una sintomatología grave. Dentro del grupo de los tumores primarios, el 53% de las pacientes se encontraron asintomáticas al diagnóstico, 34 de ellas (29,6%) presentaron sintomatología leve y 20 (17,4%), sintomatología grave. En las pacientes con

recurrencias, el 87,5% no presentaron sintomatología, el 10,9% presentaron clínica leve y solo una paciente presentó sintomatología clasificada como grave. En la tabla 15 se describe de forma detallada la clínica presentada por las pacientes de forma previa a la intervención. La clasificación de la clínica en función al PSDSS se puede observar en la tabla 17.

**Tabla 15.** Sintomatología de las pacientes.

SINTOMATOLOGÍA	Total (n = 179)	Primarios (n = 115)	Recurrencias (n = 64)
<b>Pérdida de peso</b>	13 (7,3%)	10 (8,7%)	4 (6,3%)
No	166 (92,7%)	106 (92,2%)	60 (93,8%)
Menor del 10%	11 (6,1%)	8 (7,9%)	3 (4,7%)
Mayor del 10%	2 (1,1%)	1 (0,9%)	1 (1,6%)
<b>Dolor abdominal</b>	41 (22,9%)	34 (29,6%)	7 (10,9%)
Moderado	23 (12,8%)	22 (19,1%)	1 (1,6%)
Constante	18 (10%)	12 (10,4%)	6 (9,4%)
<b>Ascitis</b>	22 (12,3%)	15 (13,0%)	7 (10,9%)
Asintomática	16 (8,9%)	11 (9,6%)	5 (7,8%)
Sintomática	6 (3,3%)	4 (3,5%)	2 (3,1%)
<b>Obstrucción intestinal</b>	2 (1,1%)	2 (1,7%)	2 (3,1%)

- **Ascitis:** Fue reportada la presencia de ascitis en 22 pacientes (12,3%). La mayoría de ellas no presentaron síntomas asociados. Las pacientes con tumores primarios y recurrencias presentaron similares tasas de ascitis (13% vs. 10,9%, respectivamente).
- **PCI radiológico:** La media de PCI radiológico de las pacientes de la serie fue de 7,5 (desviación estándar: 6,29 puntos), con una mediana de 9 (rango: 1 - 32). 98 pacientes (54,7%) presentaron un PCI radiológico menor de 10. En las pacientes con tumores primarios la mediana de PCI fue de 10 (rango 1 - 32), y en aquellas con recurrencia fue de 5 (rango: 1 - 21).

- **Adenopatías visualizadas mediante TC:** En 31 pacientes (17,3%) se evidenciaron adenopatías patológicas en la TC preoperatoria. La tasa de adenopatías visualizadas mediante TC fue similar en las pacientes con tumor primario y recurrencias (17,4% y 17,2%, respectivamente).
- **Historia oncológica,** de la que se han recogido las siguientes variables:
  - *Estadio FIGO:* En el momento del diagnóstico, 150 pacientes (83,8%) presentaron un estado III de la enfermedad y 16 pacientes (8,9%) un estadio IV. Dentro de los tumores primarios, el 87,8% de las pacientes presentaron un estadio III de la enfermedad y el 12,2%, un estadio IV. En las pacientes con recurrencia, el estadio FIGO más frecuente al diagnóstico fue el III (76,5%).
  - *Localización del tumor:* Un total de 155 pacientes (86,6%) fueron diagnosticadas de EOC de origen ovárico, 17 pacientes de carcinoma seroso peritoneal primario y 7 de carcinoma de las trompas de Falopio. El ovario fue la localización más frecuente tanto en las pacientes con tumores primarios como en aquellas con recurrencias (83,5% y 92,2%, respectivamente).
  - *Histología tumoral:* Según su histología, 140 pacientes (78,2%) presentaron HGSC; 4 de ellas (2,2%), LGSC; 15 pacientes (8,4%), carcinoma endometriode; 12 (6,7%), carcinoma de células claras; 3 (1,7%), carcinoma mucinoso; 3, carcinosarcoma; y 2 de ellas (1,1%) carcinoma indiferenciado. Tanto en la enfermedad primaria como en la recurrente, la mayoría de las pacientes presentaron histología de HGSC al diagnóstico (80,9% y 73,4%, respectivamente). No hubo ningún carcinoma indiferenciado entre las pacientes con tumor primario y ningún carcinoma mucinoso entre las pacientes con recurrencia tumoral.
  - *Grado histológico del tumor:* El cáncer de ovario fue clasificado como G1 en 17 pacientes (9,5%); como G2 en 61 pacientes (34,1%) y como G3 en 101 pacientes (56,4%). El grado histológico más frecuente tanto en primarios como en recurrencias fue el G3 (62,6% y 45,3%, respectivamente).
  - *Tipo histológico:* Fueron clasificadas como tipo A 68 pacientes (38%) y, como tipo B, 111 pacientes (62%). El tipo histológico más frecuente tanto

en las pacientes con enfermedad primaria como en aquellas con enfermedad recurrente fue el tipo B (67% y 53,1%, respectivamente).

- Cirugía previa. Dentro de las pacientes con enfermedad primaria, un 20,9% fueron sometidas previamente a una laparotomía o laparoscopia exploradora antes de iniciar el tratamiento sistémico neoadyuvante.
- *Tiempo transcurrido desde la primera cirugía:* La mediana de tiempo transcurrido entre la intervención previa y la cirugía de citorreducción fue de 17 meses (rango: 1-126 meses). En las pacientes con enfermedad primaria, este intervalo fue de 6 meses (rango: 1-11 meses) y en las pacientes con recurrencia fue de 34 meses (rango: 6 – 126 meses).
- *Supervivencia libre de enfermedad previa mayor de 16 meses:* De las pacientes con recurrencia de la enfermedad, 34 de ellas (57,8%) presentaron una supervivencia libre de enfermedad mayor de 16 meses.
- *Quimioterapia neoadyuvante:* del total de la serie, 142 pacientes fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía citorreductora). Similar tasa presentó las pacientes con enfermedad primaria y recurrencia (80% y 78,1%, respectivamente). La toxicidad derivada del tratamiento quimioterápico sistémico se describe en la tabla 16.

**Tabla 16.** Toxicidad de la quimioterapia sistémica en las pacientes de la serie

<b>TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA</b>	<b>Total (n = 179)</b>	<b>Primarios (n = 115)</b>	<b>Recurrencias (n = 64)</b>
<b>Hematológica</b>	27 (15,0%)	17 (14,7%)	10 (15,6%)
<b>Neurológica</b>	1 (0,5%)	0	1 (1,6%)
<b>Alergia al platino</b>	2 (1,1%)	1 (0,9%)	1 (1,6%)

- **Riesgo anestésico:** En la serie global, 128 pacientes (71,5%) presentaron un riesgo anestésico ASA I-II y 51 pacientes fueron clasificados como ASA III. La mayoría

de las pacientes, tanto en enfermedad primaria como en enfermedad recurrente, se clasificaron como ASA I-II (70,4% vs. 73,4%, respectivamente).

- **Situación basal:** La mayoría de las pacientes de la serie (93,3%) presentó un ECOG 0-1 y solo un 4,5% fueron clasificadas como ECOG 2-3. La distribución fue similar en las pacientes con enfermedad primaria y recurrente (93,0% y 96,9%, respectivamente).
- **Grado de citorreducción en la cirugía previa:** En las pacientes con recurrencias, la citorreducción previa fue CC-0 en 47 de ellas (26,3%) y CC-1 en 17 (9,5%).
- **Marcadores tumorales:** Las pacientes presentaron una mediana de CA 125 de 37 (4 - 4081). Dentro de las pacientes con recurrencias, 30 de ellas (46,9%) presentaron unos niveles de CA 125 mayores de 105. La distribución de este y otros marcadores tumorales se pueden observar en la tabla 17.

**Tabla 17.** Distribución de las variables preoperatorias en las pacientes de la serie.

<b>VARIABLES PREOPERATORIAS</b>	<b>Global (n = 179)</b>	<b>Primarios (n = 115)</b>	<b>Recurrencias (n = 64)</b>
<b>Edad (años; mediana, rango)</b>	57 (27 - 79)	59 (28 - 79)	55 (27 - 78)
<50	49 (27,4%)	23 (20,0%)	26 (40,6%)
50-70	98 (54,7%)	70 (60,9%)	28 (43,8%)
>70	32 (17,9%)	22 (19,1%)	10 (15,6%)
<b>Comorbilidades</b>	88 (49,2%)	62 (53,9%)	26 (40,6%)
<b>Clasificación sintomatología</b>			
Asintomáticas	117 (65,4%)	61 (53,0%)	56 (87,5%)
Leve	42 (22,9%)	34 (29,6%)	7 (10,9%)
Grave	21 (11,7%)	20 (17,4%)	1 (1,6%)
<b>PCI radiológico (mediana, rango)</b>	9 (1 - 32)	10 (1 - 32)	5 (1 - 23)
<10	98 (54,7%)	57 (49,6%)	41 (64,0%)
10-20	63 (35,2%)	44 (38,3%)	19 (29,7%)
>20	18 (10,1%)	14 (12,2%)	4 (6,3%)
<b>Adenopatías radiológicas</b>			
No	148 (82,7%)	95 (82,6%)	53 (82,8%)
Si	31 (17,3%)	20 (17,4%)	11 (17,2%)
<b>Estadio FIGO inicial</b>			
Estadio I	8 (4,5%)	0	8 (12,5%)
Estadio II	5 (2,8%)	0	5 (7,8%)
Estadio III	150 (83,8%)	101 (87,8%)	49 (76,5%)
Estadio IV	16 (8,9%)	14 (12,2%)	2 (3,1%)
<b>Localización del tumor</b>			
Ovario	155 (86,6%)	96 (83,5%)	59 (92,2%)
Peritoneal primario	17 (9,5%)	15 (13,0%)	2 (3,1%)
Trompas de Falopio	7 (3,9%)	4 (3,5%)	3 (4,7%)
<b>Histología inicial</b>			
HGSC	140 (78,2%)	93 (80,9%)	47 (73,4%)
LGSC	4 (2,2%)	3 (2,6%)	1 (1,6%)
Endometrioide	15 (8,4%)	7 (6,1%)	8 (12,5%)
Células claras	12 (6,7%)	8 (7,0%)	4 (6,3%)
Mucinoso	3 (1,7%)	3 (2,6%)	0
Carcinosarcoma	3 (1,7%)	1 (0,9%)	2 (3,1%)
Indiferenciado	2 (1,1 %)	0	2 (3,1%)
<b>Grado histológico inicial</b>			
G1	17 (9,5%)	6 (5,2%)	11 (17,2%)
G2	61 (34,1%)	37 (32,2%)	24 (37,5%)
G3	101 (56,4%)	3 (62,6%)	29 (45,3%)
<b>Tipo histológico</b>			

## RESULTADOS

Tipo A	68 (38,0%)	38 (33,0%)	30 (46,9%)
Tipo B	111 (62,0%)	77 (67,0%)	34 (53,1%)
<b>Cirugía previa</b>			
No	91 (50,8%)	91 (79,1%)	0
Si	88 (49,2%)	24 (20,9%)	64 (100%)
<b>Tiempo desde la 1ª cirugía (meses, rango)</b>	17 (1-126)	6 (1 - 11)	34 (6 – 126)
<b>SLE mayor de 16 meses</b>			
No	-	-	27 (42,2%)
Si	-	-	37 (57,8%)
<b>Quimioterapia neoadyuvante</b>			
No	37 (20,7%)	23 (20,0%)	14 (21,9%)
Si	142 (79,3%)	92 (80,0%)	50 (78,1%)
<b>ASA</b>			
I-II	128 (71,5%)	81 (70,4%)	47 (73,4%)
III	51 (28,5%)	34 (29,6%)	17 (26,6%)
<b>ECOG</b>			
0	100 (55,9%)	66 (57,4%)	34 (53,1%)
1	67 (37,4%)	41 (35,7%)	26 (40,6%)
2	8 (4,5%)	6 (5,2%)	2 (3,1%)
<b>ECOG agrupado</b>			
0-1	167 (93,3%)	107 (93,0%)	62 (96,9%)
2-3	8 (4,5%)	6 (5,2%)	2 (3,1%)
<b>CC previa</b>			
0	-	-	47 (26,3%)
1	-	-	17 (9,5%)
<b>Marcadores tumorales (mediana / rango)</b>			
Ca 125	37,0 (4 - 4801)	46 (7 - 4801)	104,12 (4 – 2386)
CA 125 > 105	-	-	30 (46,9%)
CEA	3,2 (0,2 – 125,0)	2,0 (0,2 – 69,0)	9,35 (0,6 – 125,0)
Ca 19.9	16,2 (1 - 2200)	14,0 (1 - 2200)	58,75 (1 – 492)
<b>Invasión linfática</b>	28 (15,6%)	18 (15,7%)	10 (15,6%)
<b>Recurrencia</b>	102 (56,9%)	62 (53,9%)	36(56,2%)

### 4.1.3. VARIABLES OPERATORIAS

- **Tiempo operatorio:** La mediana de tiempo operatorio fue de 300 minutos (rango: 110 – 630 minutos). La mediana de tiempo operatorio de las pacientes con tumores primarios fue de 300 minutos (rango: 110-630) y en las pacientes con recurrencias, de 280 minutos (120 – 480 minutos).
- **PCI intraoperatoria:** La mediana de PCI fue de 11 (rango 1 - 31). Un total de 96 pacientes presentaron un PCI menor de 10; el PCI de 67 pacientes se calculó entre 10 y 20, siendo en 16 pacientes mayor de 20. La mediana de PCI en las pacientes con tumores primarios fue de 10 (4 - 31) y, en las recurrencias, de 7 (1 - 23). La distribución por grupos se describe en la tabla 18.
- **Procedimientos quirúrgicos:** en este apartado ha sido recogida la realización de los siguientes procedimientos:
  - *Cirugía sobre el compartimento supramesocólico:* En 75 pacientes (41,9%) se llevó a cabo algún procedimiento en el espacio supramesocólico. Estos procedimientos fueron más frecuentes en las pacientes con enfermedad primaria que en aquellas con recurrencia (46,9% vs- 32,8%, respectivamente). En 4 pacientes se realizó una omentectomía menor; en 18 de ellas se llevó a cabo una resección de la cápsula de Glisson, y en 5 se realizó resección hepática. Se llevó a cabo una esplenectomía en 16 pacientes del grupo de primarios y en 4 con recurrencia de la enfermedad.
  - *Cirugía sobre el diafragma:* Se realizaron procedimientos sobre el diafragma en 53 pacientes (30,1%), siendo esta intervención más frecuente en las pacientes con tumores primarios que en las recurrencias (36,5% vs. 18,8%, respectivamente).
  - *Resección intestinal:* Se realizaron resecciones intestinales en 56 pacientes (36 en primarios y 20 en recurrencias). En 9 de ellos se llevó a cabo ostomías (2 colostomías terminales y 7 ileostomías de protección).
  - *Pancreatectomía:* Se llevaron a cabo en total 3 pancreatectomías distales.
  - *Resección de la pared abdominal:* Se llevaron a cabo 4 resecciones de la pared abdominal, realizando refuerzo con malla en 4 pacientes.
  - *Resección de uréter o vejiga:* en 11 pacientes (6,1%) se realizó resección del tracto urinario, siendo más frecuente en las pacientes con recurrencia que en aquellas con tumor primario (12,5% vs. 2,6%, respectivamente).

- *Linfadenectomía:* De las 42 linfadenectomías que se realizaron, 31 fueron pélvicas, 12 paraaórticas y 9 pélvicas y paraaórticas. Se realizó linfadenectomía en 30 pacientes del grupo de los primarios y en 12 pacientes entre las recurrencias.
- ***Grado de citorreducción:*** Fue alcanzada una citorreducción completa (CC-0) en 153 de las pacientes (85,5%), siendo el resto de las pacientes CC-1. Entre las pacientes con enfermedad primaria, fue alcanzada una CC-0 en el 83,5% de los pacientes; entre las recurrencias, se alcanzó una citorreducción completa en el 89% de ellas.
- ***Tipo de citostático:*** El citostático usado para la HIPEC fue el paclitaxel en el 60,3% de los casos y el cisplatino en el 39,7%, siendo el primer fármaco más empleado entre las pacientes con recurrencia (73,4%) que en aquellas con enfermedad primaria (53%).
- ***Necesidades transfusionales:*** Fue necesaria la transfusión de hemoderivados en 70 pacientes (39%), siendo precisada con más frecuencia en la cirugía de las pacientes con enfermedad primaria (47% vs. 25%).

**Tabla 18.** Distribución de las variables operatorias en las pacientes de la serie.

<b>VARIABLES OPERATORIAS</b>	<b>Total (n = 179)</b>	<b>Primarios (n = 115)</b>	<b>Recurrencias (n = 64)</b>
<b>Tiempo operatorio (min, incluyendo HIPEC)</b>	300 (110 - 630)	300 (110 - 630)	280 (120 – 480)
<b>PCI (mediana y rango)</b>	11 (1 - 31)	10 (4 - 32)	7 (1 – 23)
<10	96 (53,6%)	54 (47,0%)	42 (65,6%)
10-20	67 (37,4%)	47 (40,9%)	20 (31,2%)
>20	16 (8,9%)	14 (12,1%)	2 (3,2%)
<b>Procedimientos quirúrgicos</b>			
Supramesocólico	75 (41,9%)	54 (46,9%)	21 (32,8%)
<i>Diafragma</i>	54 (30,1%)	42 (36,5%)	12 (18,8%)
<i>Omento menor</i>	4 (2,2%)	3 (2,6%)	1 (1,6%)
<i>Resección de Glisson</i>	18 (10,0%)	12 (10,4%)	6 (9,4%)
<i>Resección hepática</i>	5 (2,8%)	3 (2,6%)	2 (3,1%)
<i>Colecistectomía</i>	10 (5,6%)	6 (5,2%)	4 (6,3%)
<i>Esplenectomía</i>	20 (11,2%)	16 (13,9%)	4 (6,3%)
Pancreatectomía	3 (1,7%)	1 (0,9%)	2 (3,1%)
Pared abdominal	11 (6,1%)	4 (3,5%)	7 (10,9%)
<i>Más malla</i>	4 (2,2%)	1 (0,9%)	3 (4,7%)
Reseccion de tracto urinario	11 (6,1%)	3 (2,6%)	8 (12,5%)
Linfadenectomía	42 (23,5%)	30 (26,0%)	12 (18,8%)
<i>Pélvica</i>	31 (17,3%)	23 (20,0%)	8 (12,5%)
<i>Paraaórtica</i>	12 (6,7%)	11 (0,9%)	1 (1,6%)
<i>Pélvica y paraaórtica</i>	9 (5,0)	6 (5,1%)	3 (4,7%)
Resección intestinal	56 (31,3%)	36 (31,3%)	20 (31,3%)
Ostomía	9 (5,0%)	5 (4,3%)	4 (6,3%)
<b>Completeness Cytoreductive Score</b>			
CC-0	153 (85,5%)	96 (83,5%)	57 (89,0%)
CC-1	26 (14,5%)	19 (16,5%)	7 (11,0%)
<b>Citostático</b>			
Paclitaxel	108 (60,3%)	61 (53,0%)	47 (73,4%)
Cisplatino	71 (39,7%)	54 (47,0%)	17 (26,6%)
<b>Transfusión sanguínea</b>	70 (39,1%)	54 (47,0%)	16 25,0%)

#### 4.1.4. VARIABLES POSTOPERATORIAS

- **Morbilidad postoperatoria:** Las complicaciones postoperatorias fueron definidas según los criterios establecidos por el *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE versión 4.0) como grado I-II en 44 pacientes (25,1%), grado III en 12 pacientes (6,7%) y grado IV en 13 pacientes (7,3%). No ocurrió ningún éxitus postoperatorio. Un análisis detallado de las complicaciones en la serie global se describe en la tabla 19.

**Tabla 19.** Distribución de las complicaciones en las pacientes de la serie global.

COMPLICACIONES (n = 179)	NCI-CTCAE 4.0			
	I-II	III	IV	TOTAL
<b>Gastrointestinales</b>				
Íleo paralítico	4 (2,2%)	4 (2,2%)	4 (2,2%)	12 (6,7%)
Fístula rectovaginal	-	1 (0,5%)	-	1 (0,5%)
Dehiscencia anastomosis	-	-	1 (0,5%)	1 (0,5%)
<b>Hematológicas</b>				
Anemia	2 (1,1%)	2 (1,1%)	-	4 (2,2%)
<b>Hemorrágicas</b>				
Sangrado autolimitado	2 (1,1%)	-	1 (0,5%)	3 (1,7%)
Hematoma de la pared abdominal	-	2 (%)	-	2 (1,1%)
Hemoperitoneo	-	1 (0,5%)	2 (1,1%)	3 (1,7%)
<b>Infecciosas</b>				
Infección de la herida	2 (1,1%)	1 (0,5%)	2 (1,1%)	5 (2,8%)
Infección intraabdominal	-	1 (0,5%)	-	1 (0,5%)
Fiebre sin foco	2 (1,1%)	-	-	2 (1,1%)
<b>Cardiacas</b>				
Insuficiencia cardíaca	1 (0,5%)	-	-	<u>1</u> (0,5%)
<b>Respiratorias</b>				
Derrame pleural	1 (0,5%)	-	2 (1,1%)	3 (1,7%)
Insuficiencia respiratoria	1 (0,5%)	-	-	1 (0,5%)
<b>Renales</b>				
Infección del tracto urinario	1 (0,5%)	0	1 (0,5%)	2 (1,1%)
Insuficiencia renal aguda	1 (0,5%)	0	0	1 (0,5%)
<b>Psiquiátricas</b>				
Desorientación	2 (1,1%)	-	-	2 (1,1%)
<b>Total</b>	19(10,6%)	12 (6,7%)	13(7,3%)	44 (25,1%)

En las pacientes con enfermedad primaria, fueron descritas complicaciones de cualquier grado en el 17,4% de las pacientes. De éstas, se clasificaron como grado I-II en 4 pacientes (3,5%), grado III en 5 de ellas (4,3%) y grado IV en 11 (9,6%). Un análisis detallado de las complicaciones en las pacientes con enfermedad primaria puede observarse en la tabla 20.

**Tabla 20.** Distribución de las complicaciones en las pacientes con tumor primario.

COMPLICACIONES (n = 115)	NCI-CTCAE 4.0			TOTAL
	I-II	III	IV	
<b>Gastrointestinales</b>				
Íleo paralítico	1 (0,9%)	1 (0,9%)	4 (3,5%)	6 (5,2%)
Fístula rectovaginal	-	1 (0,9%)	-	1 (0,9%)
<b>Hemorrágicas</b>				
Sangrado autolimitado	1 (0,9%)	-	1 (0,9%)	2 (1,7%)
Hematoma de la pared abdominal	-	2 (1,7%)	-	2 (1,7%)
Hemoperitoneo	-	1 (0,9%)	1 (0,9%)	2 (1,7%)
<b>Infecciosas</b>				
Infección de la herida	-	-	2 (1,7%)	2 (1,7%)
<b>Respiratorias</b>				
Derrame pleural	1 (0,9%)	-	2 (1,7%)	3 (2,6%)
<b>Renales</b>				
Infección del tracto urinario	-	-	1 (0,9%)	1 (0,9%)
<b>Psiquiátricas</b>				
Desorientación	1 (0,9%)	-	-	1 (0,9%)
<b>Total</b>	<b>4 (3,5%)</b>	<b>5 (4,3%)</b>	<b>11 (9,6%)</b>	<b>20 (17,4%)</b>

Entre las pacientes con recurrencia de la enfermedad ocurrió un total de 24 complicaciones (37,5%). Fueron clasificadas como grado I-II 15 de ellas (23,4%), como grado III, 7 (34,3%) y como grado IV, únicamente 2 (3,1%). Un análisis de las complicaciones acontecidas tras la cirugía de las pacientes con recurrencia puede observarse en la tabla 21.

**Tabla 21.** Distribución de las complicaciones en las pacientes con recurrencia.

COMPLICACIONES (n = 64)	NCI-CTCAE 4.0			TOTAL
	I-II	III	IV	
<b>Gastrointestinales</b>				
Íleo paralítico	3 (4,7%)	3 (4,7%)	-	6 (9,4%)
Dehiscencia anastomosis	-	-	1 (1,6%)	1 (1,6%)
<b>Hematológicas</b>				
Anemia	2 (3,1%)	2 (3,1%)	-	4 (6,2%)
<b>Hemorrágicas</b>				
Sangrado autolimitado	1 (1,6%)	-	-	1 (1,6%)
Hemoperitoneo	0	-	1 (1,6%)	1 (1,6%)
<b>Infecciosas</b>				
Infección de la herida	2 (3,1%)	1 (1,6%)	-	3 (4,7%)
Infección intraabdominal	-	1 (1,6%)	-	1 (1,6%)
Fiebre sin foco	2 (3,1%)	-	-	2 (3,1%)
<b>Cardiacas</b>				
Insuficiencia cardiaca	1 (1,6%)	-	-	1 (1,6%)
<b>Respiratorias</b>				
Insuficiencia respiratoria	1 (1,6%)	-	-	1 (1,6%)
<b>Renales</b>				
Infección del tracto urinario	1 (1,6%)	-	-	1 (1,6%)
Insuficiencia renal aguda	1 (1,6%)	-	-	1 (1,6%)
<b>Psiquiátricas</b>				
Desorientación	1 (1,6%)	-	-	1 (1,6%)
<b>Total</b>	15 (23,4%)	7 (34,4%)	2 (3,1%)	24 (37,5%)

- **Anatomía patológica de las muestras:**

- *Tipo histológico:* El análisis postoperatorio de las muestras mostró una histología de carcinoma seroso de alto grado en 142 pacientes (79,3%), seroso de bajo grado en 2 pacientes (1,1%), carcinoma endometriode en 15 pacientes (8,4%), células claras en 12 pacientes (6,7%), mucinoso en 3 (1,7%), carcinosarcoma en 3 (1,7%) e indiferenciado en 2 pacientes (1,1%). El subtipo histológico más frecuente tanto en primarios como en recurrencias fue el HGSC, con un porcentaje del 81,7% y del 75% del total, respectivamente.

- *Grado histológico:* Según el grado de diferenciación, fueron clasificados como G1 5 pacientes, como G2, 56 pacientes y, como G3, 118 pacientes. En ambos grupos, el grado histológico más frecuente fue el G3 (69,6% de los casos en los primarios y 59,4% en las recurrencias).
- *Presencia de adenopatías patológicas:* En el análisis de la muestra fueron halladas adenopatías metastásicas en el 15,7% de los tumores primarios y el 16,6% de las recurrencias.

**Tabla 22.** Distribución de las variables postoperatorias en las pacientes de la serie.

VARIABLES POSTOPERATORIAS	Total (n = 179)	Primarios (n = 115)	Recurrencias (n = 64)
<b>Complicaciones</b>	44 (25,1%)	20 (17,4%)	24 (37,5%)
I-II	19 (10,6%)	4 (3,5%)	15 (23,4%)
III	12 (6,7%)	5 (4,3%)	7 (34,4%)
IV	13 (7,3%)	11 (9,6%)	2 (3,1%)
<b>Histología</b>			
HGSC	142 (79,3%)	94 (81,7%)	48 (75,0%)
LGSC	2 (1,1%)	2 (1,7%)	0
Endometrioides	15 (8,4%)	7 (6,1%)	8 (12,5%)
Células claras	12 (6,7%)	8 (7%)	4 (6,3%)
Mucinoso	3 (1,7%)	3 (2,6%)	0
Carcinosarcoma	3 (1,7%)	1 (0,9%)	2 (3,1%)
Indiferenciado	2 (1,1%)	0	2 (3,1%)
<b>Grado</b>			
G1	5 (2,8%)	5 (4,3%)	0
G2	56 (31,3%)	30 (26,1%)	26 (40,6%)
G3	118 (65,9%)	80 (69,6%)	38 (59,4%)

- *Localización de la recurrencia.* El 56,9% de las pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad. Una clasificación de la localización de las recurrencias puede evidenciarse en la tabla 23.

**Tabla 22.** Distribución de las variables postoperatorias en las pacientes de la serie.

LOCALIZACIÓN DE LA RECURRENCIA	Total (n = 179)	Primarios (n = 115)	Recurrencias (n = 64)
P	32 (17,9%)	19 (16,5%)	16 (25,0%)
G	16 (8,9%)	9 (7,8%)	7 (10,9%)
D	8 (4,4%)	3 (2,6%)	5 (7,8%)
P + G	13 (7,2%)	11 (9,6%)	2 (0,3%)
P + D	17 (9,5%)	16 (13,9%)	1 (1,6%)
G + D	2 (1,1%)	1 (0,9%)	1 (1,6%)
P + G + D	6 (3,3%)	3 (2,6%)	4 (6,3%)
<b>Total</b>	102 (56,9%)	62 (53,9%)	36 (56,2%)

P= peritoneal; G= ganglionar; D= a distancia.

- Supervivencia libre de enfermedad:** Durante el seguimiento, 104 pacientes (58,1%) experimentaron recidiva de la enfermedad. Dentro de las pacientes con tumores primarios, recidivaron el 55,7% de estos y, entre las pacientes con recurrencias, el 62,5%. La mediana de SLE fue de 23 meses (IC 95%: 17,4 – 28,6 meses) con una tasa de 70,3%, 40,0% y 30,6% a 1, 3 y 5 años, respectivamente. Las pacientes con tumor primario presentaron una mediana de supervivencia de 25 meses (IC 95%: 15,5 – 34,5 meses) con tasas del 73,6%, 42,9% y 30,9% a 1, 3 y 5 años, respectivamente, siendo de 16 meses (IC 95%: 12,1 – 19,9 meses), con tasas de 57,9%, 30,0% y 30,0% a 1, 3 y 5 años, respectivamente, en las pacientes con recurrencia. Las gráficas de Kaplan-Meier de las supervivencias libres de enfermedad de las pacientes del estudio pueden observarse en las figuras 4 y 5.

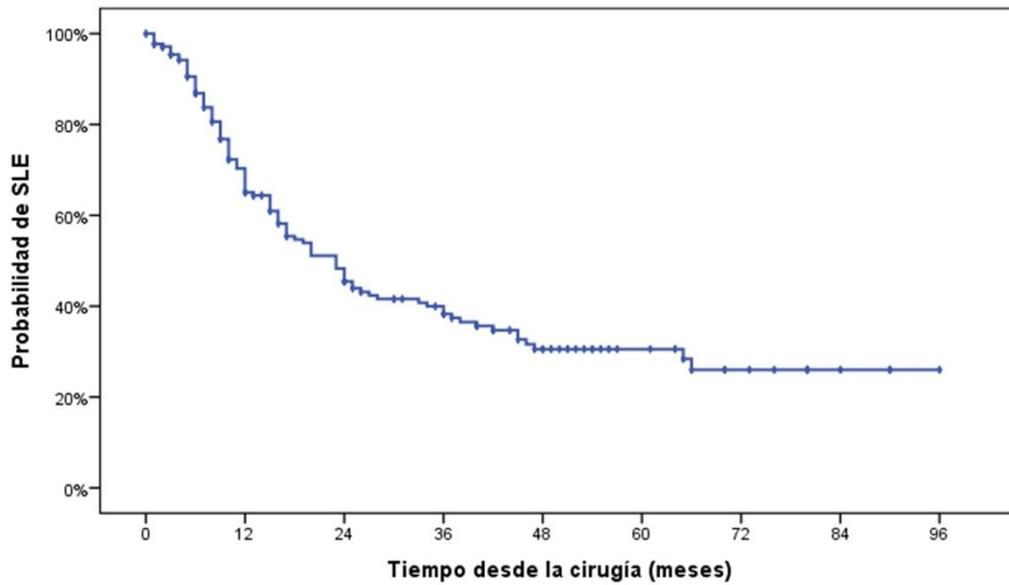


Figura 4. Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad en la serie global.

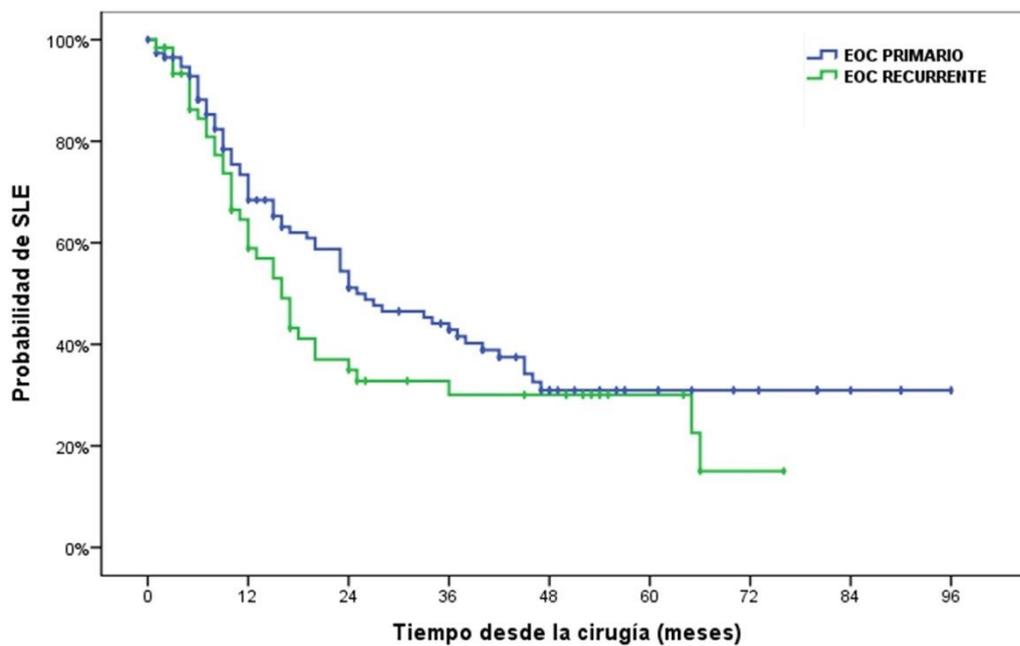
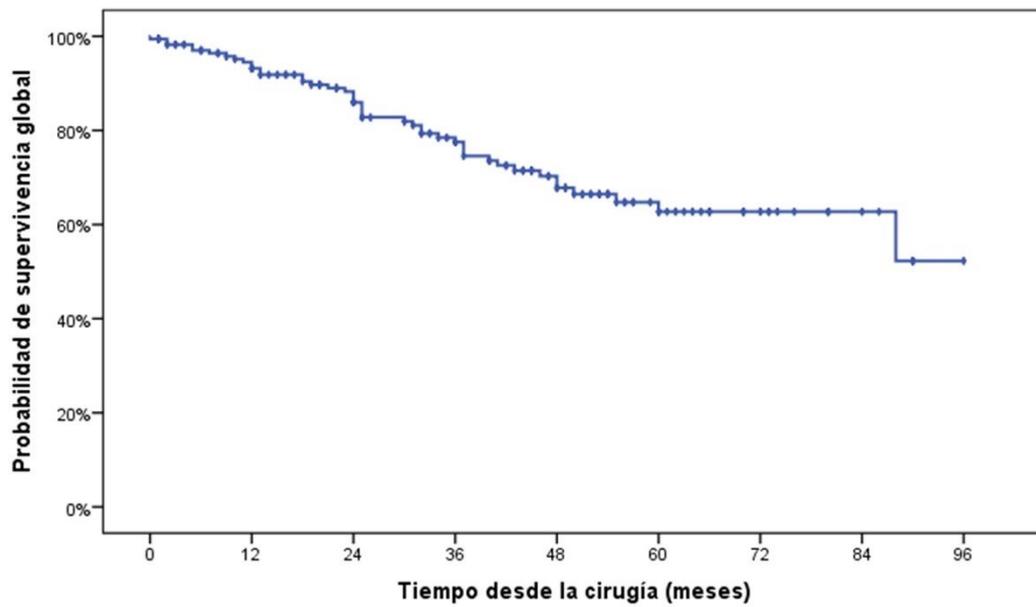


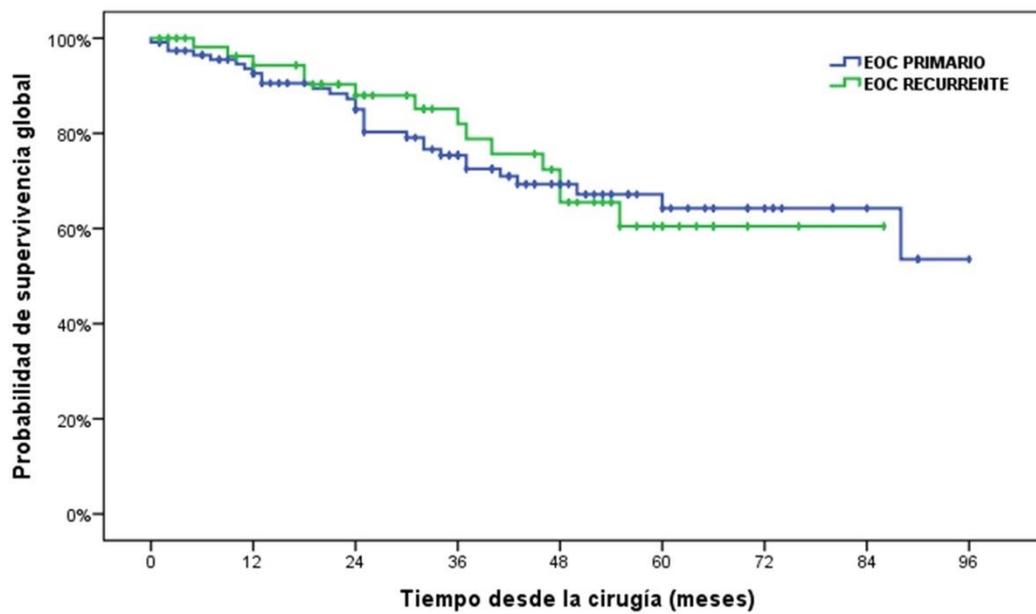
Figura 5. Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de ovario primario y recurrente.

- Supervivencia global:** No fue alcanzada la mediana de supervivencia global en las pacientes de la serie global, las pacientes con enfermedad primaria ni en las pacientes con recurrencias al cierre de la base de datos. La tasa de SG de las pacientes de la serie fue del 94,5%, 77,5% y 62,7% a 1, 3 y 5 años,

respectivamente. Las gráficas de Kaplan-Meier de la supervivencia global de las pacientes de la serie pueden observarse en las figuras 6 y 7.



**Figura 6.** Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia global en la serie general.



**Figura 7.** Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia global en pacientes con cáncer de ovario primario y recurrente.

## 4.1.5. ESCALAS PRONÓSTICAS

### 4.1.5.1. PSDSS

Dentro de la serie global, 84 pacientes fueron clasificadas como estadio I-II (46,9%) y 95 (53,1%) como estadio III-IV del PSDSS. En del grupo de primarios, la mayoría de las pacientes se encontraban al diagnóstico en estadios PSDSS altos (61,7% en estadio III-IV). En las recurrencias, la mayoría de las enfermas presentaros PSDSS bajos (62,5% en estadios I-II).

**Tabla 23.** Clasificación de las pacientes de la serie en función del PSDSS.

	<b>Total</b> <b>(n = 179)</b>	<b>Primarios</b> <b>(n = 115)</b>	<b>Recurrencias</b> <b>(n = 64)</b>
<b>Estadio PSDSS</b>			
I	43 (24,0%)	24 (20,9%)	19 (29,7%)
II	41 (22,9%)	20 (17,4%)	21 (32,8%)
III	53 (29,6%)	38 (33,0%)	15 (23,4%)
IV	42 (23,5%)	33 (28,7%)	9 (14,1%)
<b>PSDSS agrupado</b>			
I-II	84 (46,9%)	44 (38,3%)	40 (62,5%)
III-IV	95 (53,1%)	71 (61,7%)	24 (37,5%)

### 4.1.5.2. Puntuación AGO <sup>154,316</sup>

Las variables necesarias para el cálculo de la puntuación AGO en las pacientes con recurrencia de la enfermedad se describen más arriba en el apartado “descriptivo” y en la tabla 17. De las 64 pacientes con recurrencias de la enfermedad, 21 de ellas (32,8%) fueron clasificadas como AGO positivo, mientras que 43 (67,2%) fueron AGO negativo.

#### 4.1.5.3. Modelo de Tian <sup>317</sup>

Las variables usadas para el cálculo del modelo de Tian en las pacientes con enfermedad recurrente se han descrito previamente y pueden consultarse en la tabla 10. Se clasificaron como “bajo riesgo” 39 pacientes (60,9%) y como “alto riesgo” 25 pacientes (39,1%).

**Tabla 24.** Clasificación de las pacientes con recurrencia del EOC en función a la puntuación de AGO y el modelo de Tian.

<b>PUNTUACIÓN AGO</b>	
Positiva	21 (32.8%)
Negativa	43 (67.2%)
<b>MODELO DE TIAN</b>	
Bajo riesgo	39 (60.9%)
Alto riesgo	25 (39.1%)

## **4.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE**



#### **4.2.1. SERIE GLOBAL**

En el análisis univariante de la serie global, las variables que mostraron influencia en la supervivencia fueron el PCI radiológico, el grado histológico, el tipo histológico clasificado como *A* o *B*, la administración de quimioterapia neoadyuvante y la puntuación PSDSS, dividida en PSDSS “bajos” (I y II) y “altos” (III, IV). No se incluyó en el análisis de la serie global la variable cirugía previa de con el objetivo de evitar un sesgo de selección, pues el 100% de las recurrencias fueron previamente sometidas a una intervención.

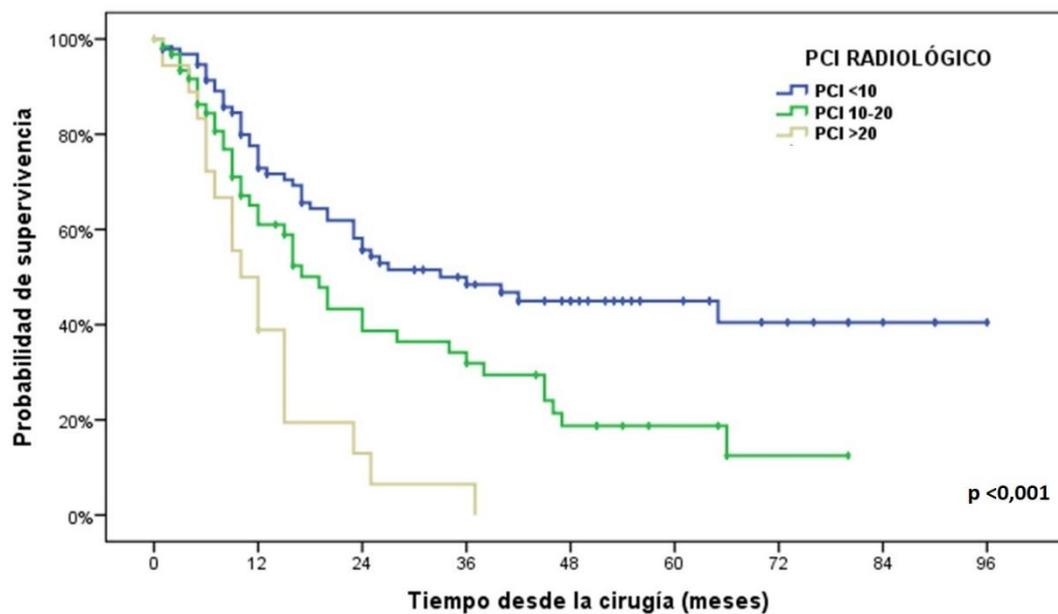
**Tabla 25.** Análisis de las variables relacionadas con la supervivencia libre de enfermedad en la serie global.

VARIABLE	SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD GLOBAL				
	n	Mediana	DE	IC 95%	p
<b>Edad</b>					
<50	49	23	2,9	17,2-28,7	0,352
50-70	98	23	4,1	14,9-31,0	
>70	32	20	3,1	17,4-28,6	
<b>Comorbilidades</b>					
No	91	20	4,3	11,6-28,3	0,700
Si	88	23	2,9	17,1-28,8	
<b>Ascitis</b>					
No	157	55	17,1	20,8-89,2	0,094
Si	22	36	6,7	22,6-49,4	
<b>Sintomatología</b>					0,501
Asintomáticas	117	23	3,9	12,1-30,8	
Leve	42	20	4,3	11,5-28,4	
Grave	21	24	6,4	11,4-36,5	
<b>PCI radiológico</b>					
<10	98	33	9,3	14,7-51,3	<b>&lt;0,001</b>
10-20	63	19	2,3	14,5-23,4	
>20	18	10	2,1	5,8-14,2	
<b>Adenopatías Rx</b>					
No	148	37	14,1	9,4-64,6	0,718
Si	31	23	2,8	17,4-28,6	
<b>Estadio FIGO inicial</b>					
Estadio I	8	-	-	-	0,077
Estadio II	5	-	-	-	
Estadio III	150	23	2,9	17,2-28,7	
Estadio IV	16	15	3,8	7,5-22,4	
<b>Localización</b>					
Ovario	155	23	3,0	17,2-28,8	0,908
Peritoneal primario	17	23	5,5	12,3-33,7	
Trompa Falopio	7	23	7,7	7,9-38,0	
<b>Histología inicial</b>					
HGSC	140	20	2,5	14,4-25,6	0,113
LGSC	4	45	12,4	8,1-67,3	
Endometrioides	15	39	10,3	11,2-61,2	
Células claras	12	32	8,1	19,5-53,2	
Mucinoso	3	60	-	-	
Carcinosarcoma	3	39	-	-	
Indiferenciado	2	33	-	-	
<b>Grado histológico inicial</b>					
G1	17	36	18,8	0,0-72,8	<b>0,004</b>
G2	61	45	6,0	33,2-56,7	
G3	101	16	3,4	9,1-22,8	
<b>Tipo histológico</b>					
A	68	45	5,72	33,8-56,2	<b>0,001</b>
B	111	16	2,99	10,1-21,9	
<b>Quimioterapia neoadyuvante</b>					
No	37	-	-	-	<b>&lt;0,001</b>
Si	142	23	2,8	12,6-21,4	
<b>ASA</b>					
I-II	128	24	5,4	13,4-34,5	0,212
III	51	17	3,9	9,4-24,5	
<b>ECOG agrupado</b>					
0-1	167	24	3,1	17,9-30,1	0,247
2-3	8	10	2,1	5,9-14,1	
<b>PSDSS</b>					
I-II	84	-	-	-	<b>&lt;0,001</b>
III-IV	95	15	1,73	11,6-18,3	

n: número de pacientes. DE: desviación estándar

### PCI radiológico

Las pacientes en las que se calculó mediante TC un PCI menor de 10 presentaron una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 33 meses. Aquellas con un PCI radiológico comprendido entre 10 y 20 puntos presentaron una SLE de 19 meses y, aquellas con PCI mayor de 20, de 10 meses ( $p < 0,001$ ). La figura 8 muestra la SLE en función al PCI calculado mediante TC.



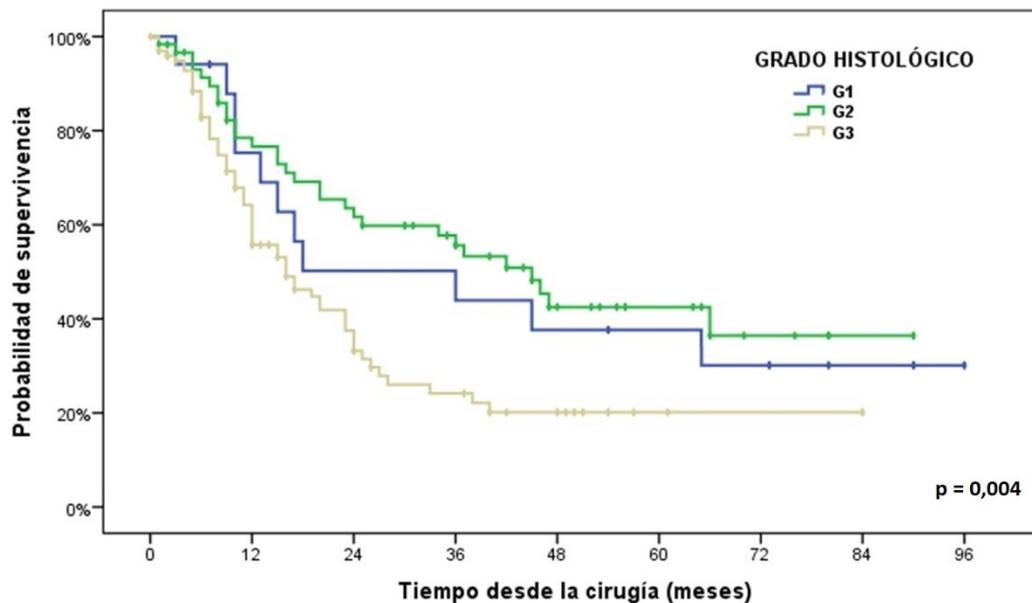
**Figura 8.** Curvas de supervivencia libre de enfermedad en función de los grupos de PCI radiológico en la serie global ( $p < 0,001$ ).

### Estadio FIGO

Las pacientes con tumores en estadio FIGO I y II no alcanzaron la mediana de supervivencia al cierre de la base de datos. Aquellas con estadios FIGO más avanzados presentaron una tendencia a mostrar una menor SLE, que fue de 23 meses en aquellas con estadio III y de 15 meses en las pacientes con estadio IV, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,077$ ). Es necesario recalcar que todas las pacientes con tumor primario incluidas en la serie presentaron un estadio FIGO III o IV. Los estadios más bajos corresponden al estadiaje previo de las pacientes con recurrencias.

### Grado histológico

Las pacientes con un grado de diferenciación G1 presentaron una mediana de SLE de 36 meses, mientras que en aquellas con G2 y G3, la SLE fue de 45 y 16 meses, respectivamente ( $p = 0,004$ ). En la figura 9 puede observarse la curva de supervivencia libre de enfermedad en función al grado histológico.



**Figura 9.** Curvas de supervivencia libre de enfermedad en función del grado histológico en la serie global.

### Tipo histológico A o B

Las pacientes con histología clasificada como tipo A presentaron una mediana de supervivencia de 45 meses, y las de tipo B, de 16 meses ( $p = 0,001$ ). En la figura 10 puede observarse la curva de supervivencia libre de enfermedad en función al tipo histológico clasificado como tipo A o tipo B.

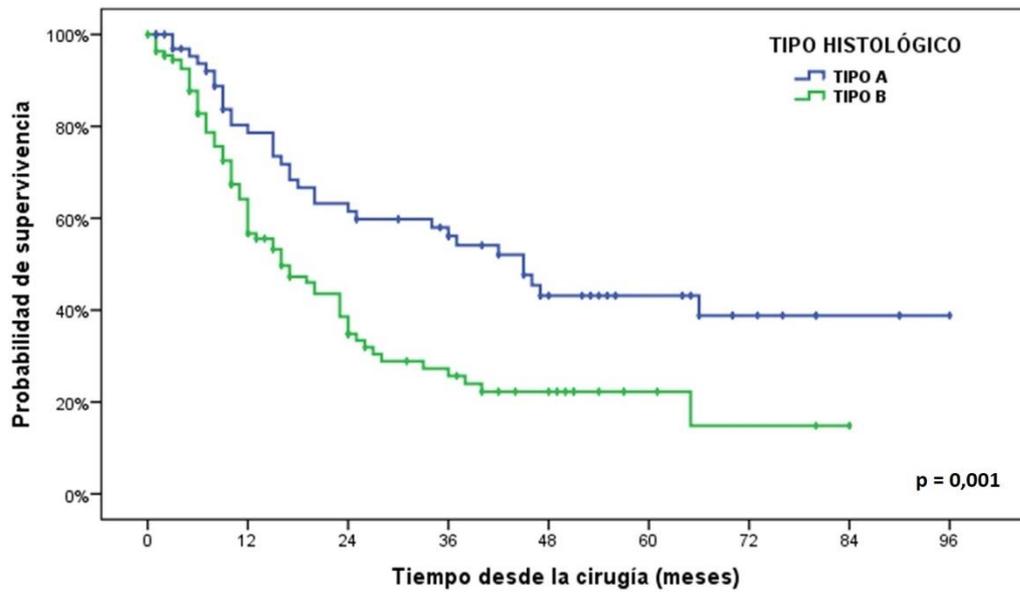


Figura 10. Curvas de supervivencia libre de enfermedad en función del tipo histológico en la serie global.

### Quimioterapia neoadyuvante

Las pacientes que recibieron quimioterapia de forma previa a la cirugía mostraron una menor supervivencia libre de enfermedad que aquellas que no fueron sometidas a dicho tratamiento. En el grupo sin neoadyuvancia no fue alcanzada la mediana de supervivencia, mientras que aquellas que recibieron quimioterapia previa presentaron una SLE de 23 meses ( $p < 0,001$ ).

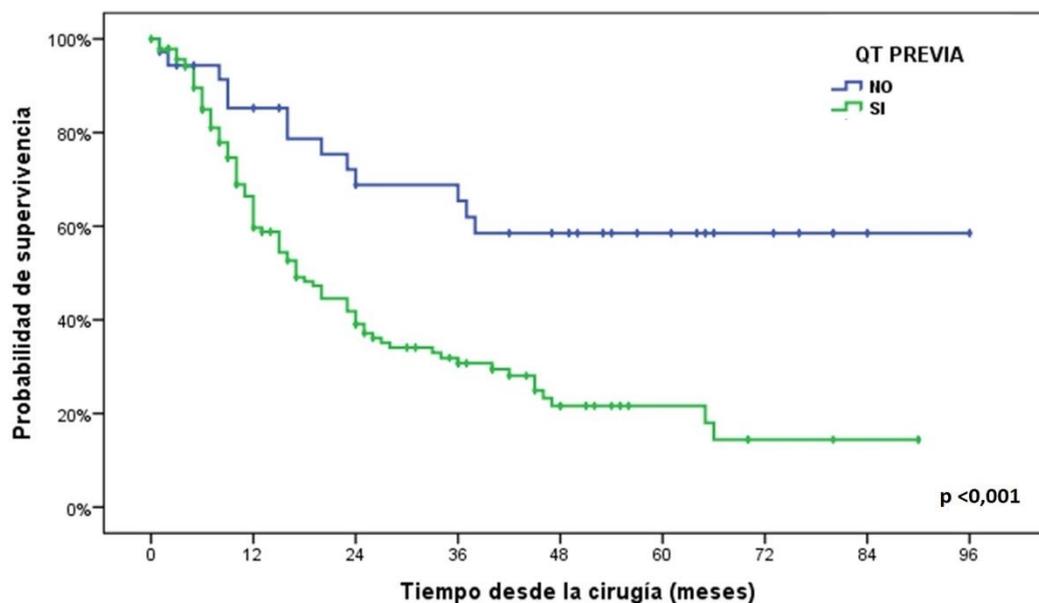
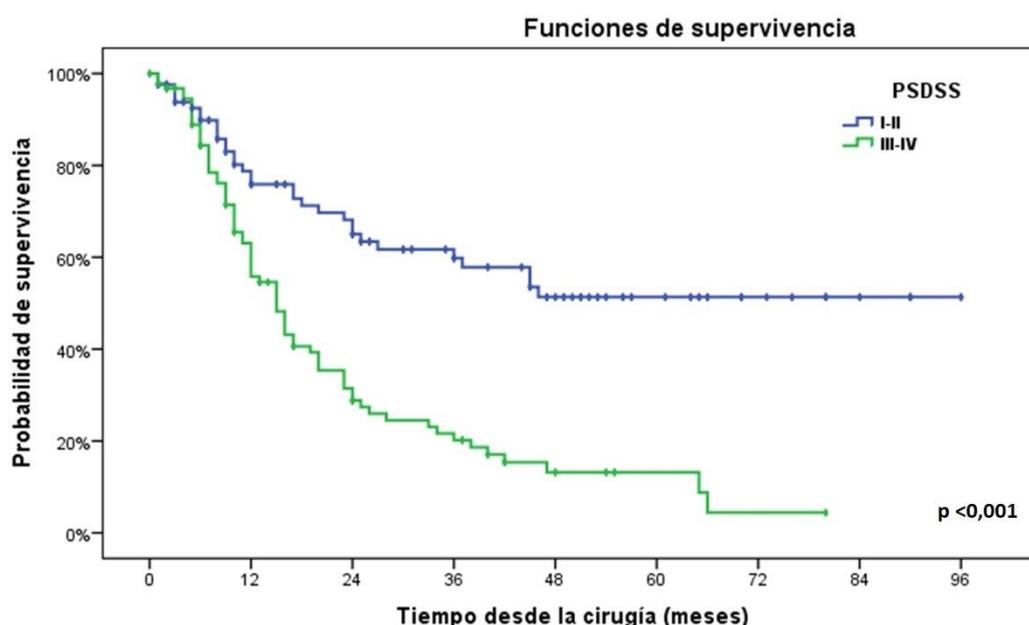


Figura 11. Curvas de supervivencia libre de enfermedad en función de la administración de quimioterapia neoadyuvante en la serie global.

**PSDSS**

Las pacientes con PSDSS bajos (I-II) presentaron mayor supervivencia libre en enfermedad que aquellas con PSDSS altos (III-IV). En pacientes con PSDSS I – II, no se alcanzó la mediana de SLE, siendo de 15 meses para pacientes con PSDSS III – IV. Las tasas de SLE a 1, 3 y 5 años en pacientes con PSDSS I – II fueron 88%, 76% y 61% y en pacientes con PSDSS III – IV fueron 63%, 22% y 11%, respectivamente ( $p < 0,001$ ).

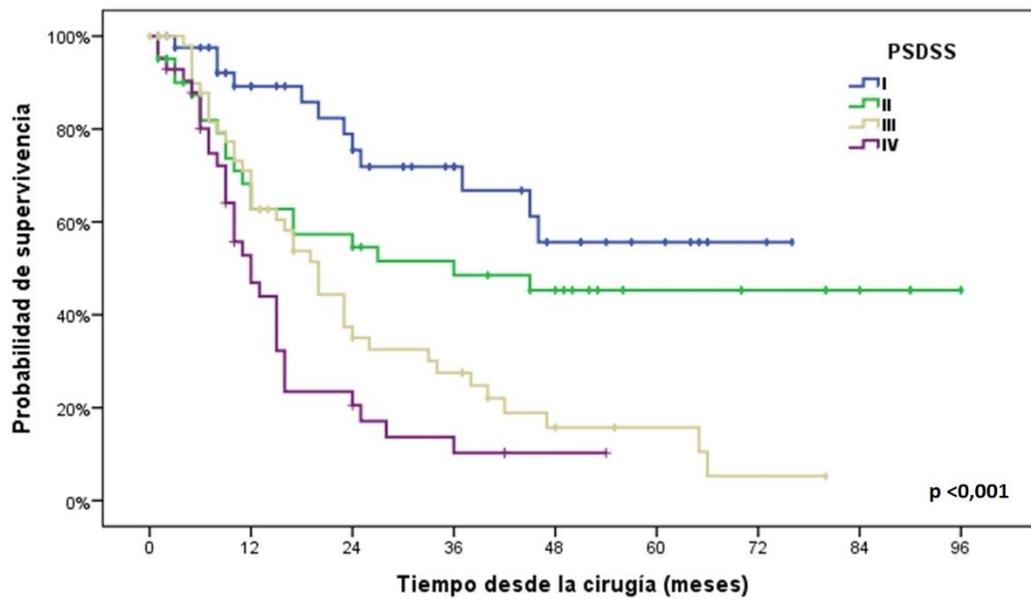


**Figura 12.** Curvas de supervivencia libre de enfermedad en función del PSDSS, dividido en “bajo” y “alto”, en la serie global.

En su clasificación en los cuatro estadios originales, el PSDSS continuó mostrando diferencias significativas en la SLE (Tabla 26 y figura 13,  $p < 0,0001$ ).

**Tabla 26.** Supervivencia libre de enfermedad en función del estadio PSDSS en la serie global.

PSDSS	SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD PRIMARIOS				
	n	Mediana	DE	IC 95%	p
I	43	-	-	-	
II	41	36	-	-	<b>&lt;0,001</b>
III	53	20	2,1	15,8-24,1	
IV	42	12	2,1	7,9-16,1	



**Figura 13.** Curvas de supervivencia libre de enfermedad en función del estadio PSDSS en la serie global.

Con respecto al logro de una citorreducción completa, entre las pacientes con PSDSS bajos fue alcanzada una CC-0 con mayor frecuencia que en aquellas con PSDSS altos (OR = 4,48; IC 95% = 1,6 – 12,5;  $p = 0,002$ ), es decir, las pacientes con PSDSS I y II consiguieron 4,5 veces más CC-0 que si esta asociación fuera debida al azar. Del mismo modo, la probabilidad de conseguir una CC-0 fue del 51,6% en las enfermas con PSDSS bajos (sensibilidad de 51,6%). Sin embargo, el PSDSS presentó una capacidad del 81% de detectar a aquellas pacientes que no consiguieron una CC-0 (sensibilidad del 80,8%). Una paciente con PSDSS bajo presento una probabilidad de conseguir una CC-0 del 94% (VPP: 94,0%). No obstante, solo en el 22,1% de las pacientes con PSDSS altos no fue obtenida una citorreducción completa (VPN: 22,1%). Esta disparidad en los valores predictivos puede ser debida a la alta prevalencia de pacientes con CC-0 en la serie. Fue 2,7 veces más probable el logro de una citorreducción completa en las pacientes con PSDSS bajos (razón de verosimilitud positiva o RVP: 2,69)

**Tabla 27.** Grado de citorreducción en relación con el estadio PSDSS en la serie global ( $p = 0,002$ ).

ESTADIO PSDSS	Grado de citorreducción	
	CC-0	CC-1
<b>I-II (n = 84)</b>	79 (94,0%)	5 (6,0%)
<b>III-IV (n= 95)</b>	74 (77,9%)	21 (22,1%)

OR = 4,48; IC 95% = 1,6 – 12,5;  $p = 0,002$

S: 51,6%, E: 80,8%, VPP: 94,0%, VPN: 22,1%, RVP: 2,69

#### 4.2.2. CÁNCER DE OVARIO PRIMARIO

Entre las pacientes con tumores primarios, las variables que mostraron influencia en la supervivencia en el análisis univariante fueron las mismas que en la serie global, es decir, el PCI radiológico, el grado histológico, el tipo histológico clasificado como *A* o *B*, la administración de quimioterapia neoadyuvante y la puntuación PSDSS, dividida en PSDSS “bajos” (I y II) y “altos” (III, IV).

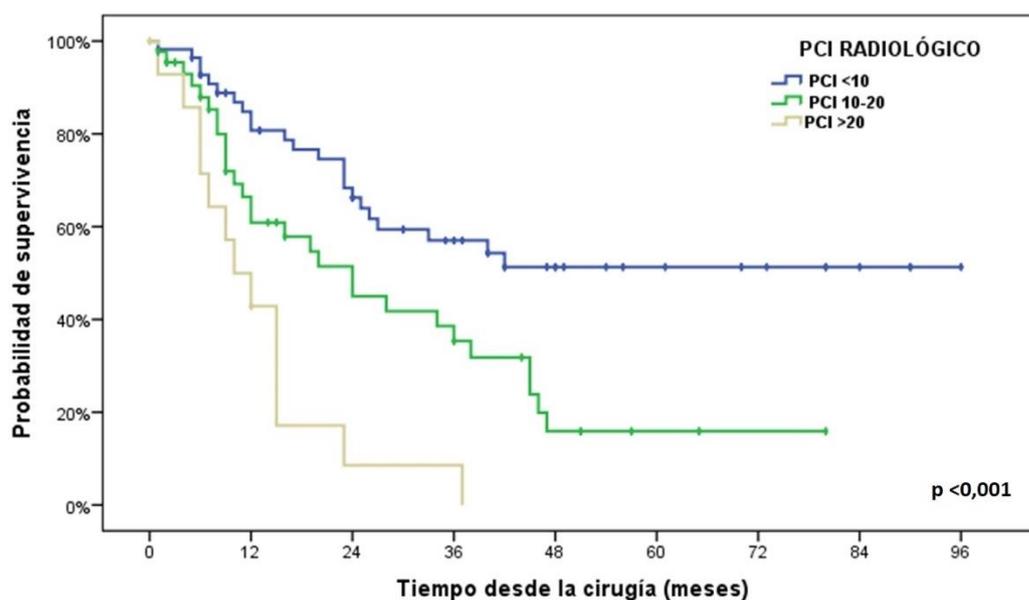
**Tabla 28.** Análisis de las variables relacionadas con la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes con tumores primarios.

VARIABLE	SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD PRIMARIOS				
	n	Mediana	DE	IC 95%	p
<b>Edad</b>					
<50	23	38	-	-	0,139
50-70	70	25	6,36	12,5-17,7	
>70	22	23	2,78	15,5-34,5	
<b>Comorbilidades</b>					
No	53	36	8,1	20,1-51,9	0,473
Si	62	23	3,2	16,7-29,2	
<b>Ascitis</b>					
No	100	74	-	-	0,086
Si	15	48	24	16,6-31,4	
<b>Sintomatología</b>					
Asintomáticas	61	33	12,5	8,6-57,4	0,454
Leve	34	27	11,3	4,8-49,1	
Grave	20	24	3,4	17,2-30,8	
<b>PCI radiológico</b>					
<10	57	-	-	-	<b>&lt;0,001</b>
10-20	44	24	5,3	13,6-34,3	
>20	14	10	2,8	4,5-15,5	
<b>Adenopatías Rx</b>					
No	95	26	5,1	15,9-36,0	0,537
Si	20	19	18,6	0,0-55,5	
<b>Estadio FIGO inicial</b>					
Estadio III	101	28	6,0	16,2-39,8	0,359
Estadio IV	14	15	7,9	0,0-30,5	
<b>Localización del tumor</b>					
Ovario	96	25	3,6	17,8-32,1	0,515
Peritoneal primario	15	38	14,1	10,4-65,6	
Trompas de Falopio	4	-	-	-	
<b>Histología inicial</b>					
HGSC	93	23	3,1	16,8-29,2	0,273
LGSC	3	45	-	-	
Endometrioide	7	46	-	-	
Células claras	8	23	-	-	
Mucinoso	3	55	-	-	
Carcinosarcoma	1	-	-	-	
<b>Grado histológico inicial</b>					
G1	6	-	-	-	<b>0,007</b>
G2	37	42	5,3	31,5-52,4	
G3	3	20	3,4	13,3-26,7	
<b>Tipo histológico</b>					
Tipo A	38	46	2,9	40,3-51,6	<b>0,002</b>
Tipo B	77	20	3,2	13,7-26,2	
<b>Cirugía previa</b>					
No	91	25	6,3	12,7-37,3	0,889
Si	24	28	9,8	8,7-47,2	
<b>Quimioterapia neoadyuvante</b>					
No	23	-	-	-	<b>0,017</b>
Si	92	23	3,1	16,8-29,2	
<b>ASA</b>					
I-II	81	34	6,1	22,0-45,9	0,138
III	34	19	4,8	7,6-26,4	
<b>ECOG agrupado</b>					
0-1	107	28	5,4	17,3-38,6	0,112
2-3	6	10	2,6	6,8-13,1	
<b>PSDSS</b>					
I-II	44	-	-	-	<b>&lt;0,001</b>
III-IV	71	16	3,7	8,8-23,1	

n: número de pacientes. DE: desviación estándar

### PCI radiológico

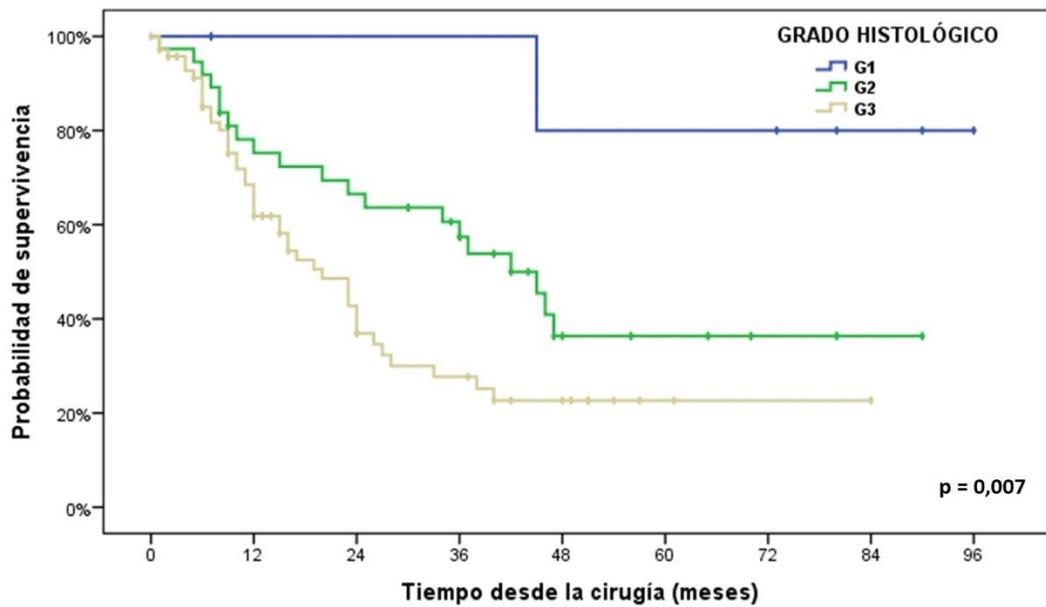
Las pacientes con enfermedad primaria en las que se calculó un PCI radiológico menor de 10 no alcanzaron la mediana de supervivencia al cierre de la base de datos. Aquellas con un PCI radiológico comprendido entre 10 y 20 puntos, presentaron una SLE de 24 meses y, en aquellas con PCI mayor de 20, la mediana de SLE fue de 10 meses ( $p < 0,001$ ). La figura 14 muestra la SLE de las pacientes con tumor primario en función del PCI calculado mediante TC.



**Figura 14.** Curvas de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con enfermedad primaria en función del PCI radiológico.

### Grado histológico

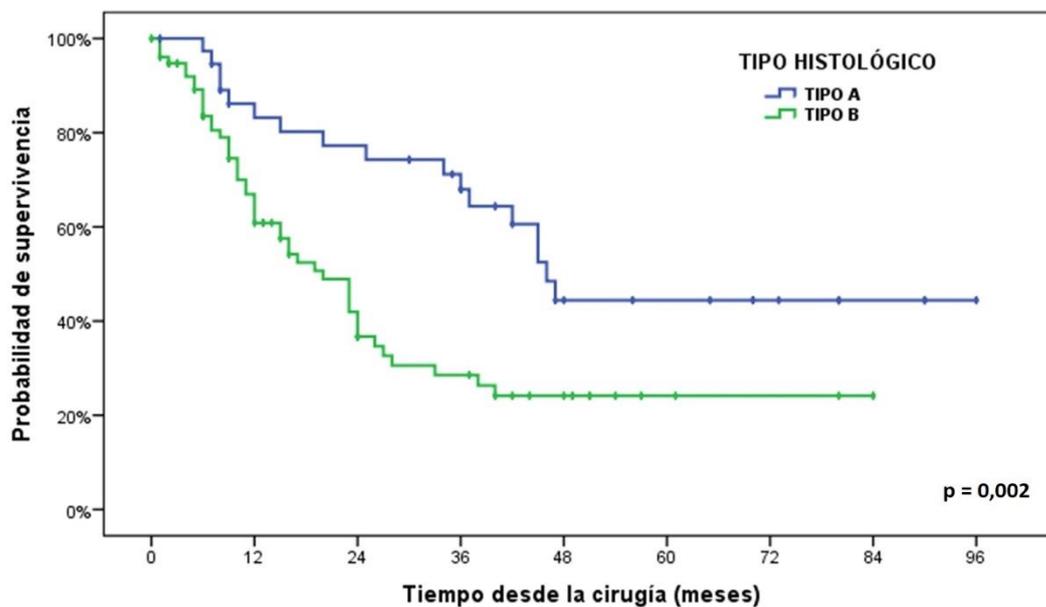
En las pacientes con enfermedad primaria con histología tipo G1 no se alcanzó la mediana de supervivencia al cierre de la base de datos. Las pacientes con grado histológico G2 presentaron una SLE de 42 meses y, aquellas con G3, de 20 meses ( $p = 0,007$ ). La figura 15 muestra la SLE de las pacientes con tumores primarios en función del grado histológico.



**Figura 15.** Curvas de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con enfermedad primaria en función del grado histológico.

### Tipo histológico A o B

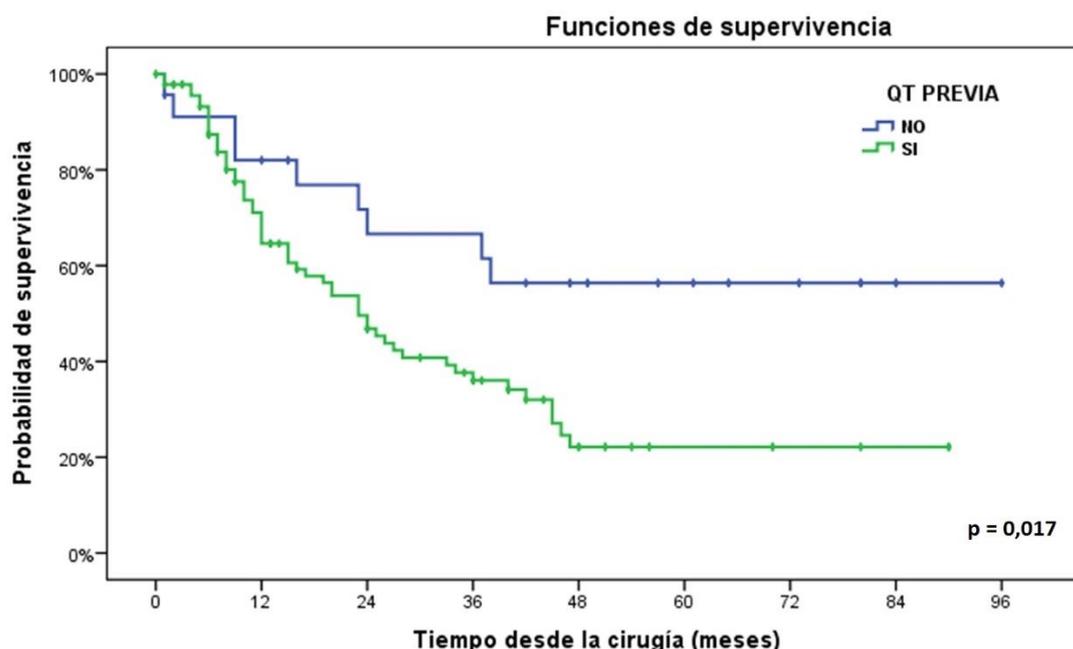
Las pacientes con histología clasificada como tipo A presentaron una mediana de supervivencia de 46 meses y, las de tipo B, de 20 meses ( $p = 0,002$ ). La figura 16 muestra la SLE de las pacientes con tumor primario en función del tipo histológico.



**Figura 16.** Curvas de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con enfermedad primaria en función del tipo histológico.

### Quimioterapia neoadyuvante

Las pacientes que no recibieron quimioterapia de forma previa a la cirugía mostraron una mayor supervivencia libre de enfermedad que aquellas sometidas a neoadyuvancia, con una mediana de SLE no alcanzada en el primer grupo y una SLE de 23 meses en el segundo ( $p < 0,017$ ). La figura 17 muestra la SLE de las pacientes con tumor primario en función de la administración o no de quimioterapia neoadyuvante.



**Figura 17.** Curvas de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con enfermedad primaria en función de la administración de quimioterapia neoadyuvante.

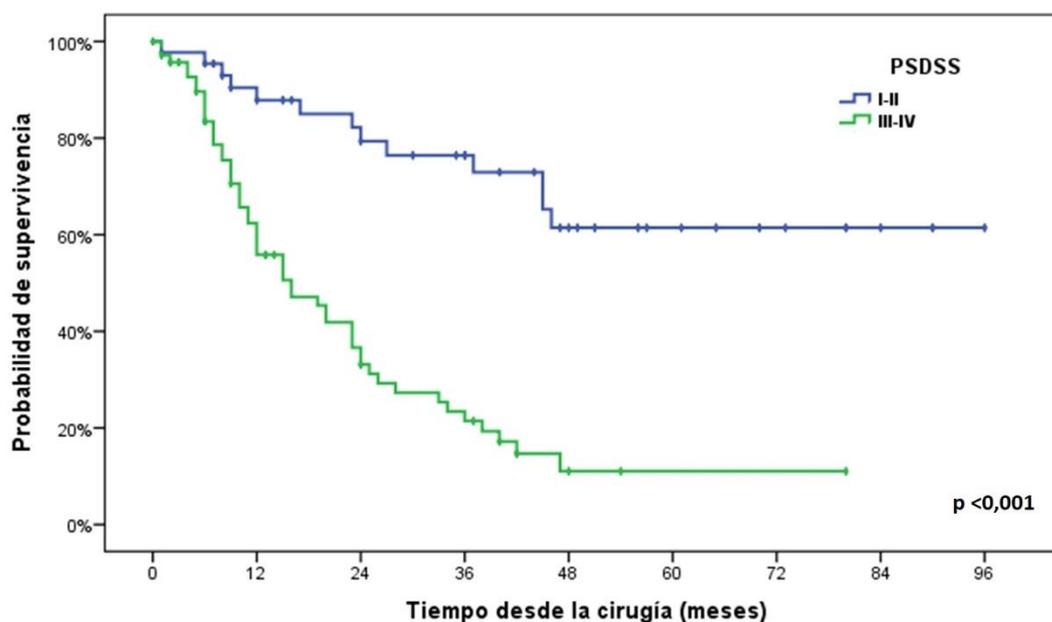
Como se ha descrito previamente, las pacientes que recibieron quimioterapia previa a la cirugía son aquellas que no fueron candidatas a una citorreducción de entrada por la baja probabilidad estimada de lograr una CC-0. En este sentido, las pacientes con tumores primarios en estadios FIGO avanzados recibieron con mayor frecuencia quimioterapia neoadyuvante que aquellas con estadios más precoces ( $p = 0,004$ ), hecho que puede justificar en cierto modo la relación de la administración de terapia sistémica previa con la supervivencia libre de enfermedad. En la tabla 29 puede observarse una distribución de las pacientes con enfermedad primaria según el estadio FIGO y la administración de quimioterapia neoadyuvante.

**Tabla 29.** Administración de quimioterapia previa según estadio FIGO en pacientes con tumores primarios (p=0,004).

ESTADIO FIGO	QUIMIOTERAPIA PREVIA	
	No	Si
III	22 (21,8%)	79 (78,2%)
IV	1 (7,1%)	13 (92,9%)
<b>Total</b>	23 (20,0%)	92 (80,0%)

### PSDSS

Las pacientes con PSDSS bajos (I - II) presentaron mayor supervivencia libre de enfermedad que aquellas con PSDSS altos (III - IV). En pacientes con PSDSS I – II, no se alcanzó la mediana de SLE, siendo 16 meses para pacientes clasificadas como PSDSS III – IV. Las tasas de SLE a 1, 3 y 5 años en pacientes con PSDSS I – II fueron del 88%, 76% y 61%, mientras que en pacientes con PSDSS III – IV fueron del 63%, 22% y 11%, respectivamente (p <0,001).



**Figura 18.** Curvas de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con enfermedad primaria en función del PSDSS.

Con respecto a la relación del PSDSS con el logro de una citorreducción completa, entre las pacientes con PSDSS bajos fue conseguida una CC-0 con una frecuencia 4 veces mayor que en aquellas con PSDSS altos (OR = 3,98; IC 95% = 1,09 – 14,55; p = 0,027). La sensibilidad del PSDSS bajo en la consecución de una CC-0 fue del 42,7%, con una especificidad calculada del 84,2% y una RVP de 2,70. No obstante, aunque la puntuación presentó un VPP alto (93,2%), el VPN fue únicamente del 22,5%. Estos resultados han de ser interpretados teniendo en cuenta la alta prevalencia de CC-0 en las pacientes intervenidas de EOC primario.

**Tabla 30.** Grado de citorreducción en relación con el estadio PSDSS en tumores primarios (p = 0,027).

ESTADIO PSDSS	Grado de citorreducción	
	CC-0	CC-1
<b>I-II (n = 44)</b>	41 (93,2%)	3 (6,8%)
<b>III-IV (n= 71)</b>	55 (77,5%)	16 (22,5%)

OR = 3,98; IC 95% = 1,09 – 14,55; p = 0,027.

S: 42,7%, E:84,2%, VPP: 93,2%, VPN: 22,5%, RVP: 2,70.

### 4.2.3. CÁNCER DE OVARIO RECURRENTE

En las pacientes con EOC recurrente, las variables que mostraron influencia en la supervivencia en el análisis univariante fueron únicamente la administración de quimioterapia neoadyuvante y la puntuación PSDSS, dividida en PSDSS “bajos” (I y II) y “altos” (III, IV). El PCI radiológico, el grado histológico, el tipo (A o B) y el modelo de Tian mostraron una tendencia a la significación.

**Tabla 31.** Análisis de las variables relacionadas con la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes con enfermedad recurrente.

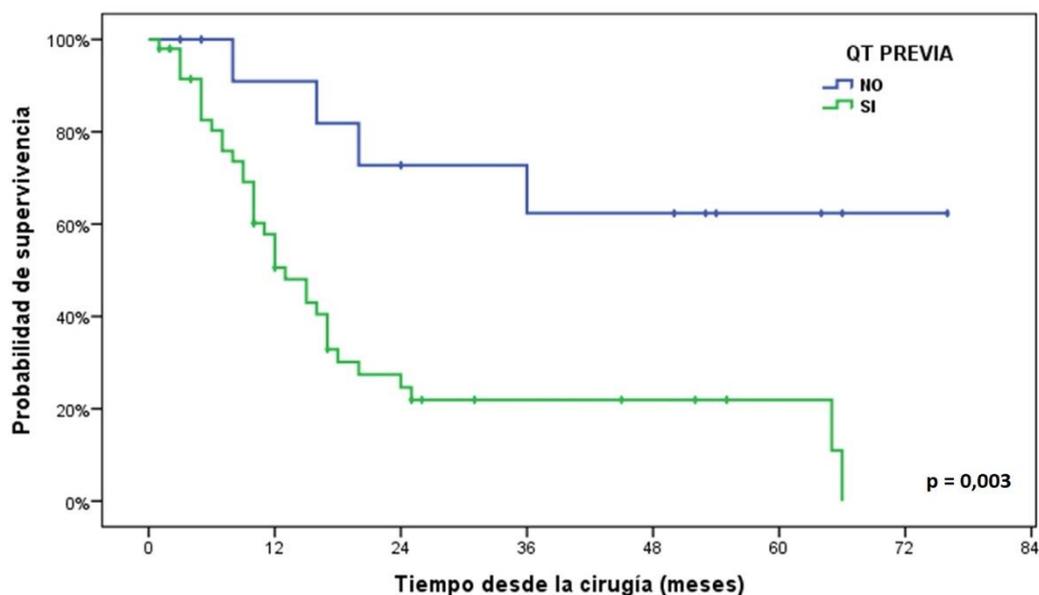
VARIABLE	SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD RECURRENCIAS				
	n	Mediana	DE	IC 95%	p
<b>Edad</b>					
<50	26	15	3,3	8,5-21,5	0,988
50-70	28	16	2,4	11,3-20,7	
>70	10	17	7,5	2,2-31,7	
<b>Comorbilidades</b>					
No	38	13	2,7	7,6-18,4	0,154
Si	26	20	5,7	8,8-31,2	
<b>Ascitis</b>					
No	57	17	0,9	15,1-18,9	0,375
Si	7	13	2,3	8,5-17,5	
<b>Sintomatología</b>					
Asintomáticas	56	17	1,3	14,4-19,5	0,182
Leve	7	12	7,3	0,0-26,4	
Grave	1	9	-	-	
<b>PCI radiológico</b>					
<10	41	18	3,5	11,2-24,8	0,076
10-20	19	16	3,4	9,4-22,6	
>20	4	9	3,5	2,1-15,8	
<b>Adenopatías Rx</b>					
No	53	-	-	-	0,190
Si	11	16	2,3	11,5-20,4	
<b>Estadio FIGO inicial</b>					
Estadio I	8	36	16,5	3,5-68,4	0,102
Estadio II	5	-	-	-	
Estadio III	49	12	2,4	7,2-16,8	
Estadio IV	2	13	-	-	
<b>Localización del tumor</b>					
Ovario	59	17	1,9	13,1-20,8	0,222
Peritoneal primario	2	10	-	-	
Trompas de Falopio	3	8	-	-	
<b>Histología inicial</b>					
HGSC	47	17	2,3	12,4-21,6	0,181
LGSC	1	3	-	-	
Endometrioide	8	10	1,3	7,4-12,6	
Células claras	4	36	19,9	0,0-74,9	
Carcinosarcoma	2	10	-	-	
Indiferenciado	2	1	-	-	
<b>Grado histológico</b>					
G1	11	15	3,8	7,4-22,5	0,087
G2	24	16	1,9	12,1-19,8	
G3	29	12	9,8	9,8-14,1	
<b>Tipo histológico</b>					
Tipo A	30	18	2,4	13,1-22,8	0,081
Tipo B	34	12	1,2	9,6-14,4	
<b>SLE mayor de 16 meses</b>					
No	27	12	2,8	6,5-17,4	0,299
Si	37	18	2,2	13,7-22,3	
<b>Quimioterapia neoadyuvante</b>					
No	14	-	-	-	<b>0,003</b>
Si	50	13	2,0	8,9-17,0	
<b>ASA</b>					
I-II	47	15	2,6	9,8-20,1	0,550
III	17	17	6,8	3,6-30,4	
<b>ECOG</b>					
0	34	15	3,1	8,8-21,2	0,538
1-2	28	17	2,7	11,5-22,5	
<b>ECOG agrupado</b>					
0-1	62	16	1,9	12,2-19,7	0,433
2	2	7	-	-	
<b>CC previa</b>					
0	47	18	3,5	10,1-19,9	0,362
1	17	15	2,5	2,5-23,8	

<b>CA 125 &gt; 105</b>						
No	34	17	1,2	14,6-19,3	0,183	
Si	30	15	3,0	9,0-20,9		
<b>PSDSS</b>						
I-II	40	24	5,1	13,9-34,1	<b>0,045</b>	
III-IV	24	15	2,2	10,6-19,4		
<b>AGO</b>						
Positivo	21	17	2,1	7,9-16,1	0,478	
Negativo	43	12				
<b>Tian</b>						
Bajo riesgo	39	17	5,3	6,5-27,5		
Alto riesgo	25	12	1,5	9,0-14,9	0,057	

*n*: número de pacientes. *DE*: desviación estándar

### Quimioterapia neoadyuvante

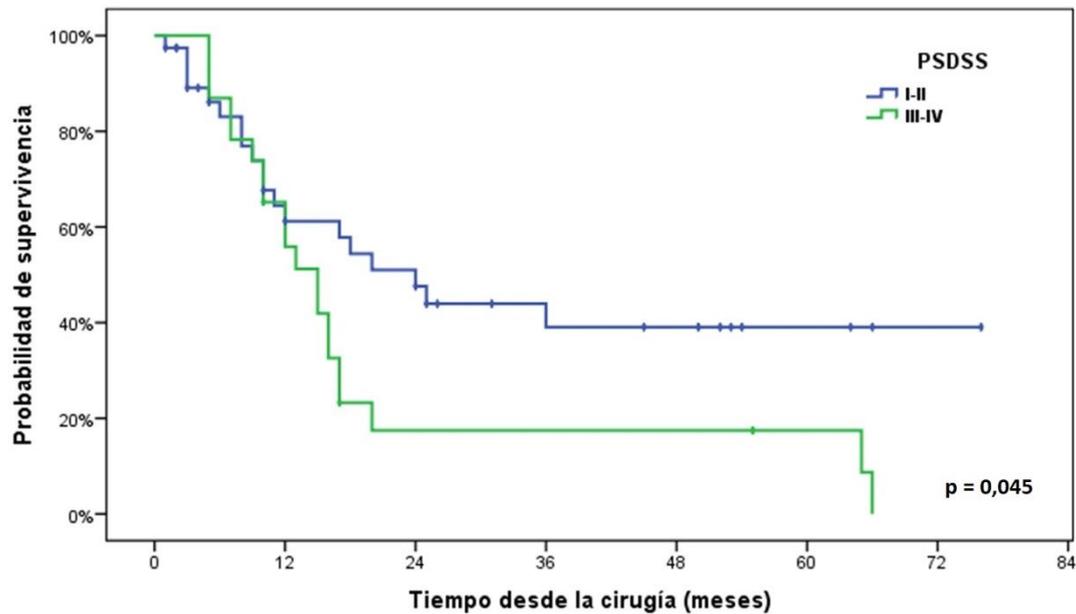
Las pacientes con enfermedad recurrente que no recibieron quimioterapia de forma previa a la cirugía mostraron una mayor supervivencia libre de enfermedad que aquellas sometidas a neoadyuvancia, con una mediana de SLE no alcanzada en el primer grupo y una SLE de 13 meses en el segundo ( $p = 0,003$ ). No se observaron diferencias entre las pacientes a las que se administró tratamiento neoadyuvante en función del estadio FIGO. La figura 19 muestra la SLE de las pacientes con recurrencias en función de la administración o no de quimioterapia neoadyuvante.



**Figura 19.** Curvas de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con enfermedad recurrente en función de la administración de quimioterapia neoadyuvante.

## PSDSS

Las pacientes con PSDSS bajos (I - II) presentaron mayor supervivencia que aquellas con PSDSS altos (III - IV). En pacientes con PSDSS I – II, la mediana de SLE fue de 24 meses, mientras que en aquellas con PSDSS III-IV fue de 15 meses ( $p = 0,045$ ). La figura 20 muestra la SLE de las pacientes con recurrencia en función del estadio PSDSS.



**Figura 20.** Curvas de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con enfermedad recurrente en función del estadio PSDSS.

Con respecto a la relación del PSDSS con el grado de citorreducción, entre las pacientes con PSDSS bajos fue conseguida una CC-0 con una frecuencia 13 veces mayor que en aquellas con PSDSS altos (OR = 13,00; IC 95% 1,45 – 116,09;  $p = 0,005$ ). La sensibilidad de la puntuación PSDSS en el logro una CC-0 fue del 68,4%, mayor que en los EOC primarios, con una especificidad también ligeramente superior (85,7%). Con respecto a los valores de seguridad, el VPP del PSDSS fue del 97,5% y el VPN de 25%.

**Tabla 32.** Grado de citorreducción en relación con el estadio PSDSS en recurrencias (p = 0,005).

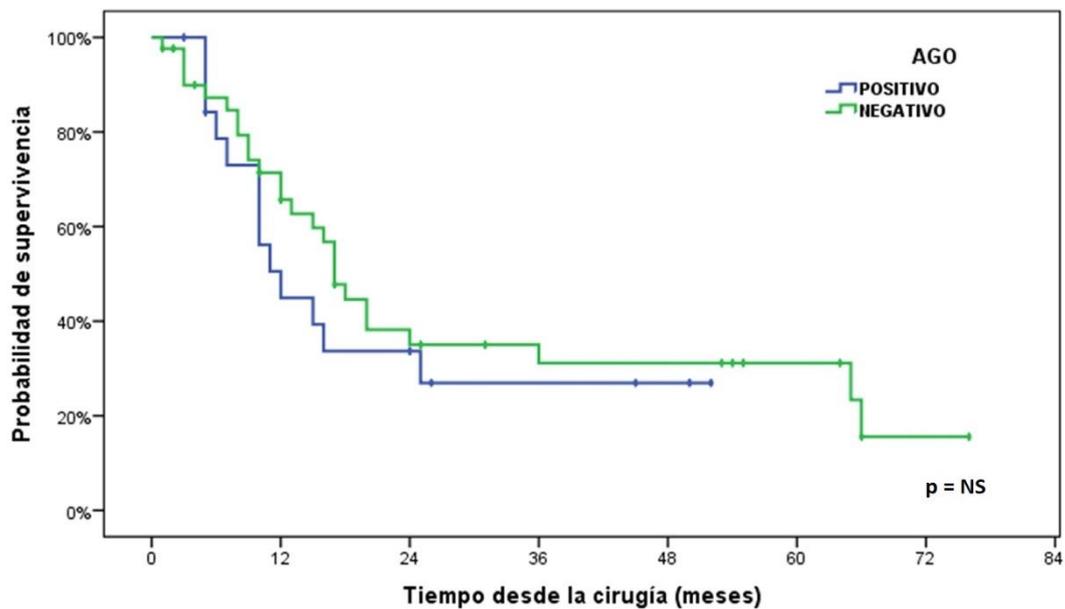
ESTADIO PSDSS	Grado de citorreducción	
	CC-0	CC-1
I-II (n = 40)	39 (97,5%)	1 (2,5%)
III-IV (n= 24)	18 (75,0%)	6 (25,0%)

OR = 13,00; IC 95% 1,45 – 116,09; p = 0,005

S: 68,4%, E: 85,7%, VPP: 97,5%, VPN: 25,0%, RVP: 4,78

### Puntuación AGO

En pacientes con puntuación AGO positiva, la mediana de SLE fue de 17 meses, siendo de 12 meses para aquellas AGO negativas. Las tasas de SLE a 1 y 5 años en pacientes con AGO positiva fueron 66% y 31%, respectivamente; en pacientes con puntuación AGO negativa, de 45% y 27%, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas.



**Figura 21.** Curvas de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con enfermedad recurrente en función de la puntuación AGO.

Con respecto al grado de citorreducción alcanzada, fue lograda una CC-0 con una frecuencia 3 veces mayor en pacientes AGO positivas (OR = 3,24; IC95% = 0,36 – 28,86; p = 0,269). En cuanto a la validez (35,1%), esta puntuación presentó una sensibilidad menos que el PSDSS con similar especificidad.

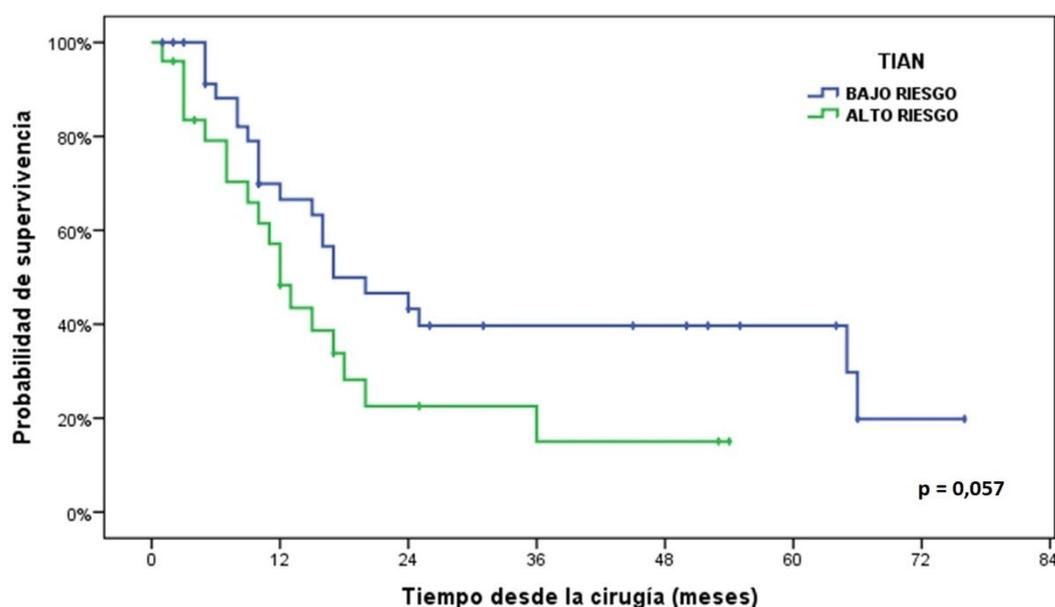
**Tabla 33.** Grado de citorreducción en relación con la puntuación AGO en recurrencias (p = 0,269).

PUNTUACIÓN AGO	Grado de citorreducción	
	CC-0	CC-1
POSITIVO (n = 21)	20 (95,2%)	1 (4,8%)
NEGATIVO (n = 43)	37 (86,0%)	6 (14,0%)

OR = 3,24; IC95% = 0,36 – 28,86; p = 0,269  
 S: 35,1%, E: 85,7%, VPP: 95,2%, VPN: 86,0%, RVP: 2,45

### Modelo de Tian

En pacientes con recurrencia que presentaron un Tian de bajo riesgo, la SLE fue de 17 meses, mientras que, en aquellas con un Tian de alto riesgo, fue de 12 meses. Las pacientes de bajo riesgo presentaron unas tasas de SLE de 67% y 40% a 1 y 5 años, respectivamente, y fueron del 57% y 25% a 1 y 5 años en pacientes con alto riesgo (p = 0,057). La figura 22 muestra la SLE de las pacientes con recurrencia en función del estadio Tian.



**Figura 22.** Curvas de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con enfermedad recurrente en función del riesgo establecido en el modelo de Tian.

Con respecto al grado de citorreducción, la probabilidad de lograr una CC-0 fue 4,6 veces mayor en las pacientes con Tian de bajo riesgo (OR = 4,65; IC 95% = 0,82 – 26,03; p = 0,053). Este modelo presentó una sensibilidad del 65% y una especificidad del 71%. El resto de valores se recogen en la tabla 34.

**Tabla 34.** Grado de citorreducción en relación con la puntuación de riesgo de Tian en recurrencias (p = 0,053).

MODELO DE TIAN	Grado de citorreducción	
	CC-0	CC-1
<b>Bajo riesgo (n = 39)</b>	37 (94,9%)	2 (5,1%)
<b>Alto riesgo (n = 25)</b>	20 (80,0%)	5 (20,0%)

OR = 4,65; IC 95% = 0,82 – 26,03; p = 0,053.

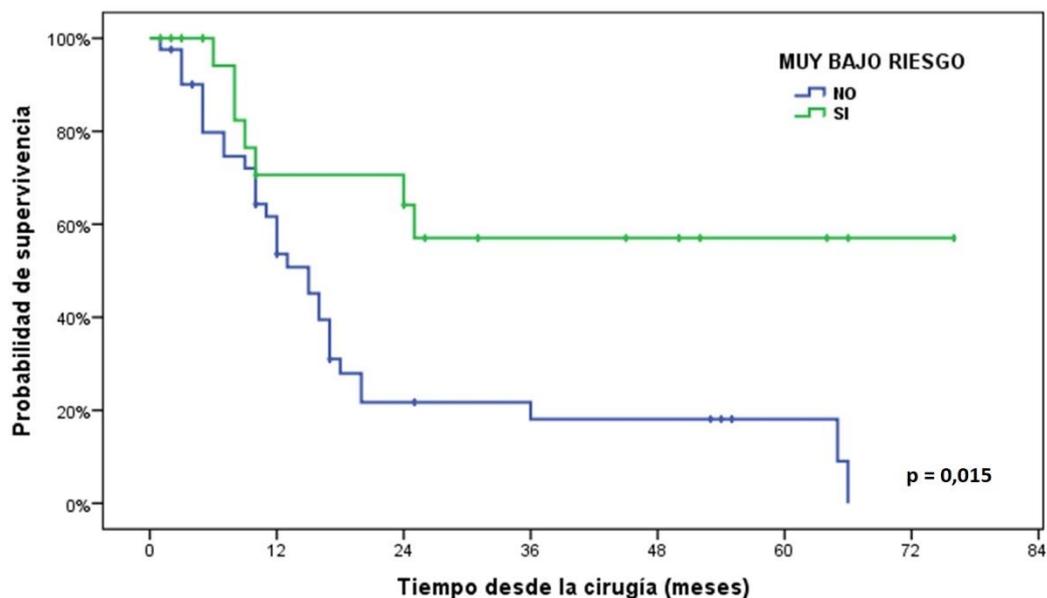
S: 64,9%, E: 71,4%, VPP: 94,8%, VPN: 20,0%, RVP: 3,31.

### Pacientes de “muy bajo riesgo”

La combinación de PSDSS con la puntuación AGO y el modelo TIAN permitió la identificación de un subgrupo de pacientes con un especial buen pronóstico. Fue descrito un subgrupo de pacientes, denominado “de muy bajo riesgo”, correspondiente a aquellas pacientes con PSDSS bajos (I - II) y Tian de bajo riesgo, en el cual la mediana de SLE no fue alcanzada al cierre de la base de datos, con unas tasas de SLE del 70,6% y 57,0% a 1 y 5 años, respectivamente. Estas cifras difieren a las pacientes no pertenecientes a dicho grupo, con una mediana de 15 meses y tasas de SLE de 61,6% y 18,1% a 1 y 5 años, respectivamente (p = 0,004).

Con respecto al resto de combinaciones del PSDSS con el modelo de Tian, aquellas pacientes con Tian de bajo riesgo y PSDSS III-IV mostraron una mediana de SLE de 16 meses (14,2-17,8) con unas tasas de (p = 0,015).

Las pacientes con Tian de alto riesgo y PSDSS I-II mostraron una mediana de SLE de 17 meses (6,1-27,8 meses) y aquellas con Tian de alto riesgo y PSDSS III-IV, una mediana de SLE de 12 meses (4,3-19,7 meses), con p = 0,015.



**Figura 23.** Curvas de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con enfermedad recurrente en pacientes de “muy bajo riesgo”.

**Tabla 35.** Grado de citorreducción en relación con una puntuación de “muy bajo riesgo” en recurrencias (p = 0,042).

VARIABLE	SLE RECURRENCIAS				
	n	Mediana	DE	IC 95%	p
<b>Muy bajo riesgo</b>					
<b>Si</b>	22	-	-	-	0,004
<b>No</b>	42	15	1,8	11,4-18,6	

En lo que se refiere al grado de citorreducción, la probabilidad de conseguir una CC-0 fue mayor en aquellas pacientes con muy bajo riesgo que en las no pertenecientes a este grupo (OR = 0,833, IC 95% = 0,728 – 0,954; p = 0,042). Si bien esta puntuación presentó baja sensibilidad en la identificación de pacientes con CC-0 (S: 38,5%), la especificidad presentada, así como el valor predictivo negativo, resultaron del 100%.

**Tabla 36.** Grado de citorreducción en pacientes con enfermedad recurrente de “muy bajo riesgo” en recurrencias ( $p = 0,042$ ).

MUY BAJO RIESGO	GRADO DE CITORREDUCCIÓN	
	CC-0	CC-1
<b>No (n = 42)</b>	35 (83,3%)	7 (16,7%)
<b>Si (n = 22)</b>	22 (100,0%)	0
<b>Total</b>	57 (89,1%)	7 (10,9%)

OR = 0,833, IC 95% = 0,728 – 0,954;  $p = 0,042$ .

S: 38,5%, E: 100%, VPP: 100%, VPN: 16,6%.

### **4.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE**



### 4.3.1. SERIE GLOBAL

Fueron incluidos en el análisis multivariante aquellos factores que mostraron asociación estadísticamente significativa con el riesgo de recurrencia en el análisis univariante (PCI radiológico, grado histológico, tipo histológico (A o B), quimioterapia neoadyuvante y PSDSS agrupado), o una tendencia estadística a ello (estadio FIGO y ascitis), así como aquellas variables incluidas en el cálculo de la puntuación PSDSS (además de las anteriores, la presencia de síntomas y de adenopatías radiológicas).

Tras el análisis multivariante, se relacionaron de manera independiente con el riesgo de recurrencia el PCI radiológico, el tipo histológico (A o B), la administración de quimioterapia previa y la puntuación PSDSS.

Con respecto al PCI radiológico, en comparación con las pacientes con un PCI menor de 10, aquellas con un PCI radiológico de 10-20 presentaron un riesgo de recidiva 1,9 veces mayor (HR = 1,928; IC 95% = 1,222-3,043; p = 0,005) y, las de PCI mayor de 20, 3,3 veces mayor (HR = 3,314; IC 95% = 1,750-6,276; p <0,001) que las primeras.

Las pacientes con tumor de tipo histológico B presentaron una probabilidad 1,5 veces mayor de presentar recurrencia de la enfermedad que aquellas con histología de tipo A (HR = 1,469; IC 95% = 1,205-2,385; p = 0,019).

Las pacientes que recibieron quimioterapia previa presentaron un riesgo incrementado de recurrencia con respecto a aquellas que no fueron sometidas a dicho tratamiento neoadyuvante (HR = 2,519; IC 95% = 1,287-4,930; p = 0,007).

Las pacientes con estadio altos de PSDSS (III-IV) presentaron un riesgo de recurrencia 3 veces mayor que aquellas con estadios I-II (HR = 2,989; IC 95% = 1,742-5,128; p <0,001).

Con respecto a la citorreducción, un PCI radiológico mayor de 20 (ORa = 17,10 IC95% = 2,913 - 60,379, p = 0,002) y un estadio PSDSS III-IV (ORa = 3,22, IC 95% = 1,094-9,517, p = 0,034) se asociaron de forma independiente a un mayor riesgo de lograr una CC >0. La tabla del análisis de regresión logística puede consultarse en el anexo.

**Tabla 37.** Análisis multivariante de los factores asociados a la supervivencia libre de enfermedad en la serie global.

VARIABLE	REGRESIÓN DE COX		
	B	HR (IC 95%)	p
<b>SINTOMAS</b>			
Asintomáticas	-	1	
Leves	-0,30	0,73 (0,44-1,22)	0,240
Graves	-0,42	0,65 (0,34-1,23)	0,192
<b>ASCITIS (No vs. Sí)</b>	0,74	1,10 (0,83-1,26)	0,138
<b>ADENOPATÍAS RX (No vs. Sí)</b>	0,05	1,05 (0,53-1,68)	0,863
<b>PCI. RADIOLÓGICO</b>			
Menor de 10	-	1	
10-20	0,65	1,92 (1,22-3,04)	<b>0,005</b>
Mayor de 20	1,19	3,31 (1,75-6,27)	<b>0,000</b>
<b>ESTADIO FIGO (I-II vs. III-IV)</b>	0,17	1,19 (0,46-3,06)	0,712
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>			
G1	-	1	
G2	-,054	0,15 (0,27-1,23)	0,157
G3	-0,42	0,65 (0,25-1,55)	0,337
<b>TIPO HISTOLÓGICO (A vs. B)</b>	0,38	1,46 (1,20-2,38)	<b>0,019</b>
<b>NACT (No vs. Sí)</b>	0,92	2,51 (1,28-4,93)	<b>0,007</b>
<b>PSDSS (I-II vs. III-IV)</b>	1,09	2,98 (1,74-5,12)	<b>0,000</b>

### 4.3.2. CÁNCER DE OVARIO PRIMARIO

Fueron incluidos en el análisis multivariante de las pacientes con tumores primarios aquellos factores que mostraron asociación estadísticamente significativa con el riesgo de recurrencia en el análisis univariante (PCI radiológico, grado histológico, tipo histológico (A o B), quimioterapia neoadyuvante y PSDSS agrupado en estadio bajo y alto), o una tendencia estadística a ello (ascitis), así como aquellas variables incluidas en el cálculo de la puntuación PSDSS (además de las anteriores, la presencia de síntomas y de adenopatías radiológicas).

Tras el análisis multivariante, se relacionaron de manera independiente con el riesgo de recurrencia el PCI radiológico y el PSDSS.

Con respecto al PCI radiológico, las pacientes con PCI de 10-20 mostraron 2,28 veces mayor riesgo de recurrencia que aquellas con PCI menor de 10 ( $p = 0,015$ ). La pacientes con un PCI calculado mayor de 20, mostraron una HR de 4,69 (2,043-10,766) en comparación con las pacientes con PCI menor de 10 ( $p < 0,001$ ).

Las pacientes con estadios PSDSS III-IV mostraron una probabilidad 5,1 veces mayor de presentar recurrencia de la enfermedad que aquellas con estadios PSDSS bajos (HR = 5,072; IC 95% = 2,265-11,357; p <0,001).

El tipo histológico mostró una significación de p = 0,094, con una HR para el tipo B de 2,78 (IC 95% = 0,84-9,20). Del mismo modo, significación estadística para la administración de quimioterapia neoadyuvante fue de 0,086, con una HR de 2,05 (IC 95% = 0,93-4,56).

Con respecto al grado de citorreducción, el PCI radiológico (PCI 10-20: ORa 4,36, IC 95% 0,045-18,241, p = 0,043; PCI >20: ORa 19,42, IC95% 3,756 - 70,278, p <0,001) y el PSDSS III-IV (ORa = 4,55, IC 95% = 1,265 – 12,283, p = 0,033) se asociaron de forma independiente a una menor probabilidad de conseguir una CC-0. La tabla con los resultados de la regresión logística puede ser consultada en el anexo.

**Tabla 38.** Análisis multivariante de los factores asociados a la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes con tumores primarios.

VARIABLE	REGRESIÓN DE COX		
	B	HR (IC 95%)	p
<b>SINTOMAS</b>			
Asintomáticas	-	1	
Leves	-0,18	0,83 (0,47-1,58)	0,580
Graves	-0,33	0,71 (0,29-1,71)	0,449
<b>ASCITIS (No vs. Sí)</b>	0,40	1,29 (0,54-1,71)	0,266
<b>ADENOPATÍAS RX (No vs. Sí)</b>	0,18	1,20 (0,60-2,41)	0,598
<b>PCI. RADIOLÓGICO</b>			
Menor de 10	-	1	
10-20	0,82	2,28 (1,17-4,44)	<b>0,015</b>
Mayor de 20	1,54	4,69 (2,04-10,77)	<b>0,000</b>
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>			
G1	-	1	
G2	0,48	1,61 (0,20-12,85)	0,649
G3	-0,23	0,78 (0,070-8,86)	0,848
<b>TIPO HISTOLÓGICO (A vs. B)</b>	1,02	2,78 (0,84-9,20)	0,094
<b>NACT (No vs. Sí)</b>	0,72	2,05 (0,92-4,56)	0,086
<b>PSDSS (I-II vs. III-IV)</b>	1,62	5,07 (2,26-11,36)	<b>0,000</b>

### 4.3.3. CÁNCER DE OVARIO RECURRENTE

Fueron incluidos en el análisis multivariante de las pacientes con recurrencia de cáncer de ovario aquellos factores que mostraron asociación estadísticamente significativa con la SLE en el análisis univariante (administración de quimioterapia neoadyuvante y PSDSS agrupado), o una tendencia estadística (PCI radiológico, grado histológico, tipo histológico clasificado como A o B y puntuación del modelo de Tian), así como la puntuación de AGO y el estatus “muy bajo riesgo”, correspondiente a un PSDSS bajo y Tian de bajo riesgo.

Tras el análisis multivariante, las variables que mostraron asociación independiente con la SLE fueron el PSDSS y el subgrupo “muy bajo riesgo”. Las pacientes con PSDSS III-IV presentaron una probabilidad 4,65 veces mayor de presentar recurrencia de la enfermedad con respecto a aquellas con PSDSS I-II (HR = 4,647; IC 95% = 1,356-15,925; p = 0,014). Las pacientes de muy bajo riesgo presentaron una probabilidad 2,28 veces menor de recurrencia que aquellas no pertenecientes a dicho grupo (HR para “muy bajo riesgo” = 0,438; IC 95% = 0,083-0,880, p = 0,029).

La única variable asociada de forma independiente con el grado de citorreducción fue el estadio PSDSS. Un estadio PSDSS III-IV se asoció con un riesgo 15 veces mayor de CC >0 (ORa = 15,05, IC 95% = 1,324 – 95,644, p = 0,033). Los resultados del análisis de regresión logística pueden consultarse en el anexo.

**Tabla 39.** Análisis multivariante de los factores asociados a la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes con recurrencia.

VARIABLE	REGRESIÓN DE COX		
	B	HR (IC 95%)	p
<b>PCI. RADIOLÓGICO</b>			
Menor de 10	-	1	
10-20	0,54	1,71 (0,71-4,13)	0,229
Mayor de 10	0,40	1,50 (0,45-4,94)	0,503
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>			
G1	-	1	
G2	-0,84	0,43 (0,13-1,36)	0,152
G3	0,38	1,46 (0,44-4,85)	0,534
<b>TIPO HISTOLÓGICO (A vs. B)</b>	-0,30	0,73 (0,17-3,04)	0,675
<b>NACT (No vs. Sí)</b>	0,01	1,01 (0,32-38,19)	0,984
<b>PSDSS (I-II vs. III-IV)</b>	1,53	4,64 (1,36-15,92)	<b>0,014</b>
<b>AGO (Positivo vs. Negativo)</b>	-0,62	0,53 (0,23-1,23)	0,143
<b>Tian (Bajo riesgo vs. Alto riesgo)</b>	0,47	1,60 (0,54-4,75)	0,391
<b>Muy bajo riesgo (No vs. Sí)</b>	-0,82	0,43 (0,08-0,88)	<b>0,029</b>

## **5. DISCUSIÓN**



**5.1. IMPORTANCIA DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS  
EN EL CÁNCER DE OVARIO**



La carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario primario es considerada como una diseminación de forma local, y no a distancia, de la neoplasia. Este encuadre ha permitido focalizar los esfuerzos de tratamiento en la eliminación de la enfermedad peritoneal. El tratamiento estándar de la enfermedad peritoneal por cáncer de ovario continúa siendo la cirugía de citorreducción, cuando ésta es factible, en combinación con una quimioterapia sistémica basada en derivados del platino.

El abordaje quirúrgico adecuado del cáncer ovárico se correlaciona con el pronóstico de las pacientes. La supervivencia estimada de las enfermas con EOC no intervenidas apenas alcanza el 7% a los 5 años<sup>323</sup>. Se han descrito cifras de supervivencia 5 veces superiores en aquellas enfermas intervenidas quirúrgicamente<sup>219</sup>.

No obstante, los resultados de la cirugía dependen de la resección de toda la enfermedad visible. Se ha definido la cirugía de citorreducción (CRS) como aquella que tiene por objetivo la eliminación del máximo volumen tumoral posible. La meta principal de esta cirugía es la consecución de una citorreducción completa, es decir, el logro de la eliminación de toda la masa tumoral visible.

Los beneficios de la resección de toda la enfermedad macroscópica pueden ser explicados por varias razones: la extirpación de un tumor pobremente vascularizado, con lo cual existen menos zonas a las que no puede acceder el quimioterápico de forma eficaz; una mayor tasa de multiplicación celular en las pequeñas masas tumorales residuales, mejor perfundidas, que, por lo tanto, permitiría una extirpación de las mismas en su fase de mayor crecimiento, favoreciendo una mayor citólisis de las células malignas con la terapia citotóxica; la necesidad de menos ciclos de quimioterapia para el tratamiento de las masas tumorales pequeñas, por lo que existe menor probabilidad de inducción de resistencia a los fármacos; y, por último, el hecho de que la función inmune del huésped se ve reforzada por la eliminación de una gran masa tumoral<sup>154</sup>.

En nuestra serie se ha usado para la caracterización del residuo tumoral la clasificación Completeness Cytoreductive Score (CCS) descrita por Sugarbaker. En ella, la resección de todo el residuo tumoral visible es clasificado como CC-0. Un residuo tumoral menor de 2,5 mm es clasificado como CC-1 y, aunque también es considerado en parte como una citorreducción óptima, los resultados en cuanto a supervivencia en el cáncer de ovario son peores. La CRS es considerada incompleta a partir de un residuo tumoral mayor de 2,5 mm. Chi et al.<sup>137</sup> determinaron que la cirugía solamente influye en

la supervivencia cuando es capaz de conseguir un remanente tumoral menor de 1 cm, siendo éste un concepto propio de la ginecología oncológica.

Como sucede en la gran mayoría de ocasiones en la medicina, el manejo adecuado de los pacientes se basa en operar con la incertidumbre en función de probabilidades de éxito. De la importancia que se concede a la eliminación de la totalidad del residuo tumoral deriva el que una gran cantidad de factores pronósticos y escalas de decisión se asocien a la probabilidad de lograr una citorreducción completa en las pacientes con cáncer de ovario. Aquellas pacientes que, de ser intervenidas, presenten poca expectativa de conseguir una CC-0 o CC-1, por lo común son desestimadas para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad con intención curativa.

Existen distintos hallazgos que permiten predecir de forma más o menos fiable la consecución de una citorreducción completa u óptima, como son el estadio FIGO, ciertos signos en las pruebas de imagen sugestivos de irresecabilidad e, incluso, puntuaciones de enfermedad como el PCI, que tienen en cuenta tanto la distribución como el volumen de la afectación peritoneal. Hace décadas era considerado un criterio de irresecabilidad la extensión de la enfermedad hacia estructuras supramesocólicas como diafragma, páncreas e hilio o parénquima hepático. Actualmente, dicha afectación no constituye una contraindicación absoluta a la cirugía, y se establece la existencia de ciertas condiciones que, con mayor probabilidad, supondrán un obstáculo para conseguir una resección completa, como son la enfermedad amplia del hilio hepático, las metástasis hepáticas parenquimatosas múltiples, la afectación ganglionar retroperitoneal en la región abdominal superior y retropancreática, así como la invasión extensa del mesenterio del intestino delgado y la afectación proximal del mismo, sin llegar a considerarse por sí mismas como criterios de irresecabilidad de la enfermedad<sup>324</sup>.

De este modo, en nuestro grupo, el principal limitante para la indicación de una cirugía de citorreducción ha sido la posibilidad de eliminar la totalidad del residuo tumoral. En nuestra serie, en todas las pacientes fue obtenida una cirugía CC-0 o CC-1 (85,5% y 14% de las pacientes en la serie global, respectivamente). El motivo de no presentar ninguna CC-2 o CC-3 puede radicar en el hecho de que, en los criterios de selección de las pacientes para cirugía de citorreducción y HIPEC se ha tenido menos en cuenta el PCI calculado mediante TC y la diseminación a distancia (siempre que haya sido obtenida una respuesta favorable con el tratamiento neoadyuvante y la enfermedad se encuentre confinada al abdomen) que la posibilidad de alcanzar una eliminación

completa de toda la masa tumoral. Nuestro criterio, al igual que el de otros grupos<sup>325,326</sup>, es realizar un esfuerzo quirúrgico máximo siempre que sea posible alcanzar una citorreducción completa y que lo permita el estado general de la paciente, independientemente de la extensión preoperatoria intraabdominal de la enfermedad.

En este sentido, ha supuesto un importante avance la administración de quimioterapia neoadyuvante (NACT), que permite un “desescalamiento” en el PCI de las pacientes de forma previa a la CRS, la llamada cirugía de intervalo, posibilitando incluso una cirugía de rescate en aquellas enfermas desestimadas inicialmente para citorreducción pero que han presentado una buena respuesta a los platinos. La cirugía de intervalo no se ha demostrado inferior en cuanto a supervivencia con respecto a la cirugía primaria, si bien consigue una mayor tasa de citorreducción completa y disminuye la morbilidad y la mortalidad del procedimiento quirúrgico<sup>165,167</sup>. Por tanto, la NACT es una opción de tratamiento previo a la cirugía en aquellas pacientes recién diagnosticadas de EOC en las que se prevé que no pueden tolerar la cirugía de citorreducción primaria y en aquellas en las que no es factible una citorreducción óptima.

En nuestra serie, la administración de tratamiento neoadyuvante fue sistemáticamente asociada a un mayor riesgo de recurrencia del EOC. La mediana de SLE en aquellas pacientes con cirugía primaria no fue alcanzada, mientras que, en aquellas sometidas a cirugía de intervalo, la mediana fue de 23 meses ( $p = 0,011$ ). Este hallazgo se explica por el hecho de que las pacientes que reciben dicho tratamiento son aquellas no candidatas a una cirugía de entrada y que presentan, por tanto, un pronóstico más sombrío. Como se ha explicado antes, la administración de quimioterapia de forma previa a la cirugía no aumenta la supervivencia, sino que permite una mayor tasa de citorreducciones completas y disminuye la morbimortalidad que iría asociada a una cirugía más agresiva. Como se ha descrito previamente, el 78% de las pacientes con EOC primario en estadio III de FIGO, así como la práctica totalidad de las que presentaron un estadio IV, recibieron NACT. Una única paciente fue intervenida de entrada con un estadio IV al diagnóstico por haberse descubierto de forma intraoperatoria afectación parenquimatosa hepática por una LOE en el segmento II de 1,5 cm, que fue resecada en el mismo acto quirúrgico.

No obstante, a pesar de conseguir una citorreducción completa, es frecuente la recidiva tumoral en las pacientes con EOC avanzado, aconteciendo en la mayoría de las ocasiones a nivel intraabdominal. Se considera a la enfermedad microscópica residual

tras la cirugía como la principal responsable de la aparición de recurrencias. La adición de quimioterapia intraperitoneal trata de eliminar esta enfermedad no visible. A pesar de haberse demostrado un claro aumento en la supervivencia de las pacientes<sup>220-222</sup>, esta terapia no ha recibido gran acogida por parte de la comunidad científica debido a la alta incidencia de complicaciones relacionadas con el catéter intraperitoneal. Una alternativa a este modo de aplicación intraperitoneal del citostático es la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), en el cual la cirugía de citorreducción de máximo esfuerzo se combina con la administración, tras la intervención, del quimioterápico en condiciones de hipertermia (de 39 a 43°C) en el interior de la cavidad peritoneal durante unos 90-120 minutos. El uso de la HIPEC se ha popularizado en los últimos años debido a la ausencia de eventos adversos relacionados con los catéteres, puede ser aplicado a todas las pacientes y, además, ofrece ventajas en cuanto a la potenciación del efecto citotóxico del fármaco con la hipertermia y su distribución en la cavidad peritoneal. A pesar de que en el Consenso de la Sociedad Europea de Oncología y de la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica<sup>327</sup>, celebrado en abril del 2018, se concluyó que no existía entonces suficiente evidencia como para recomendar el empleo de la HIPEC en el cáncer de ovario, el ensayo clínico de Van Driel et al.<sup>328</sup>, publicado en el mismo año, demostró un aumento de 3,5 meses en la SLE de las pacientes tratadas con CRS más HIPEC respecto a aquellas tratadas únicamente con cirugía. El ensayo clínico llevado a cabo por nuestro grupo, en estos momentos pendiente de publicación, demostró que la administración de HIPEC disminuye el riesgo de recidiva de las pacientes con cáncer de ovario avanzado. La supervivencia libre de enfermedad entre las pacientes de nuestra serie que recibieron HIPEC fue 6 meses superior con respecto a aquellas que recibieron cirugía aislada, con una mediana de 18 y 12 meses, respectivamente, y unas tasas de SLE del 54,3%, 23,4% y 23,4% en el grupo control, y del 73,6%, 35% y 30,7% en el grupo experimental, a los 1, 3 y 5 años, respectivamente. Del mismo modo, la administración de HIPEC (HR = 0,12; IC 95% = 0,02 - 0,89; p = 0,038) y la afectación del compartimento supramesocólico (HR = 3,48; IC 95% = 0,14 - 10,64; p = 0,029) fueron las únicas variables relacionadas con la aparición de recurrencias durante el seguimiento. En esta línea, dos meta-análisis publicados recientemente coinciden en una reducción del riesgo de recurrencia tras la administración de HIPEC (Wang et al.<sup>241</sup> HR = 0,61; IC 95% = 0,47-0,80, p <0,01; Wu et al.<sup>242</sup> HR = 0,57, IC 95% = 0,47-0,69; p <0,001).

### 5.1.1. OTROS FACTORES PRONÓSTICOS EN EL EOC

Aunque la enfermedad residual tras la cirugía de citorreducción es el factor modificable por el cirujano con más peso en el pronóstico, existen otras características como el estado funcional, la edad de las pacientes, la histología tumoral o la presencia de sintomatología previa que influyen en la supervivencia de las pacientes con carcinomatosis ovárica.

El peor pronóstico en pacientes de edad avanzada puede ser explicado por las diferencias en la biología tumoral, la respuesta inmune y las comorbilidades asociadas al envejecimiento. Uno de los mayores estudios realizados acerca de los factores pronósticos en el EOC avanzado fue el realizado por Winter et al.<sup>138</sup>, que llevó a cabo un análisis retrospectivo que incluyó datos de 1895 pacientes pertenecientes a los seis ensayos clínicos prospectivos aleatorizados realizados por el GOG (protocolos 111, 114, 132, 152, 158 y 172), tratados con CRS primaria seguida de paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup>) y cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) intravenoso (con excepción de los brazos experimentales del GOG 152 y 158 debido a que los resultados fueron equivalentes en ambos brazos).

Estos autores relacionaron la edad avanzada con un aumento del riesgo de progresión de la enfermedad y de éxitus, asociando cada aumento de 10 años con un 6% de incremento del riesgo de recurrencia (HR = 1,06; IC 95% = 1,02 a 1,11; P = 0,008) y un 12% (HR = 1,12; IC 95% = 1,06 a 1,18; p = 0,001) de aumento del riesgo de muerte.

Además, la población anciana puede sufrir un sesgo por parte de los profesionales, de modo que muchas pacientes añosas pueden haber sido desestimadas a recibir terapias agresivas, principalmente cirugías de rescate, aumentando aún más la relación entre la edad y la progresión de la enfermedad. El estudio de Winter et al. demostró que únicamente en aquellas pacientes mayores de 70 años se evidenció una menor tasa de compleción del régimen de quimioterapia sistémica (solo el 77% de las mayores de 70 años cumplieron los 6 ciclos planificados). En este sentido, un estudio descriptivo que incluyó 2.123 pacientes con EOC avanzado de los protocolos 22, 25, 47, 52, 60 y 97 del GOG<sup>283</sup> concluyó que el envejecimiento de las pacientes no afecta negativamente a la intensidad de la dosis de quimioterápico que puede ser alcanzada, no siendo, pues, la edad por sí misma, criterio suficiente para modificar los fármacos y los esquemas usados normalmente. En este trabajo, las pacientes mayores de 69 años mostraron una menor

supervivencia de forma independiente a la enfermedad residual, el grado del tumor, el estado funcional y el estadio tumoral. En nuestra serie, el 28% de las pacientes con tumores primarios fueron mayores de 70 años. No se evidenciaron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad en relación con de la edad. En las pacientes con recurrencias tampoco se observaron diferencias en la SLE en función de la edad. La proporción de enfermas añosas fue muy similar entre aquellas con tumores primarios y recurrentes (el 19,1% de los EOC primarios y el 15,6% de las pacientes con recurrencia fueron mayores de 70 años).

Más que la edad, el estadio ECOG parece ser el criterio más útil para determinar la tolerancia a un tratamiento intensivo en las pacientes con cáncer de ovario<sup>329</sup>. La asociación entre una mala situación basal de las pacientes y una disminución de la SLE y SG ha sido descrita previamente. En este trabajo no se hallaron diferencias pronósticas en la serie global entre las pacientes con ASA y ECOG bajos con respecto a aquellas con un peor estado funcional, si bien es cierto que no fueron incluidas pacientes ASA IV o V, y el 71,5% de las pacientes correspondieron a un riesgo ASA I-II, y únicamente el 28,5% fueron clasificadas como ASA III. De forma similar ocurrió con la situación ECOG. Fueron incluidas 8 pacientes con ECOG 0-2 (6 en primarios y 2 en recurrencias), y el 93,3% de las pacientes se clasificaron como ECOG 0-1. La falta de inclusión en este estudio de pacientes con peor estado funcional o mayor riesgo anestésico puede haber dificultado la asociación de estos factores con la SLE.

Con respecto a la histología, el subtipo de células claras presenta un peor pronóstico que el carcinoma epitelial seroso de ovario. En este sentido, en el estudio de los factores pronósticos del EOC realizado por Winter et al., las pacientes con el subtipo de células claras se clasificaron como grado histológico 3 (G3), de forma análoga a nuestro estudio, en el que se categorizaron como tipo B. Del igual modo la asociación del carcinoma mucinoso de ovario con el pronóstico es controvertida. Se ha sugerido que hasta el 7% de los cánceres de ovario primarios puede tratarse en realidad de metástasis ováricas de otros tumores, siendo la mayoría de ellos de origen gastrointestinal<sup>330,331</sup>. Un diagnóstico erróneo del origen de la enfermedad ocasiona un tratamiento inadecuado, ya que el quimioterápico usado puede no ser el idóneo en esta histología y la cirugía frecuentemente no eliminará el tumor primario. Estos hechos pueden explicar, al menos en parte, el mal pronóstico clásicamente atribuido a la histología mucinosa<sup>332</sup>. En nuestra serie, la mayoría de EOC fueron categorizados como HGSC (78,2% de las pacientes). El

resto de los tipos histológicos, en orden decreciente, fueron el endometrioide (8,4% de las pacientes), células claras (6,7%), LGSC (2,2%), mucinoso (3 pacientes con EOC primario), carcinosarcoma (1,7%) e indiferenciado (2 pacientes entre aquellas con recurrencia). El subtipo histológico del EOC no se asoció por sí mismo a una menor SLE en ninguno de los grupos (global, primarios o recurrencias).

Con respecto al grado histológico, se han descrito en función del mismo claras diferencias en la supervivencia de las pacientes con EOC avanzado<sup>289</sup>. En nuestra serie global, un grado histológico G1 no fue asociado a una mayor supervivencia que el G2 (SLE de 36 meses en G1, 45 meses en G2 y 16 meses en aquellas con G3,  $p = 0,004$ ). De forma similar, entre las pacientes con EOC primario, no fue alcanzada la mediana de SLE en las pacientes con G1; las pacientes con G2 presentaron una SLE de 42 meses y, aquellas con G3, de 20 meses ( $p = 0,007$ ). En las pacientes con recurrencia, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en función del grado histológico. Además, éste no fue determinado como una variable independiente relacionada con el pronóstico en el análisis multivariante.

Para su categorización y uso en el PSDSS, fue empleada una combinación del tipo y el grado histológico según su significación pronóstica establecida en la literatura. De este modo, fueron diseñados dos grupos. Aquellos con una mayor supervivencia reportada (carcinoma seroso de bajo grado, carcinoma endometrioide G1 y G2, carcinoma mucinoso G1 y G2 y carcinoma seroso de alto grado G2) fueron clasificados como tipo A. El tipo B incluyó aquellas histologías con un pronóstico más sombrío, es decir, el HGSC G3, carcinoma de células claras, carcinosarcoma y carcinomas indiferenciados. Esta clasificación histológica demostró asociación con el pronóstico de las pacientes, de manera que en aquellas tipo A, la mediana de supervivencia fue de 35 meses y, en las de tipo B, de 26 meses ( $p = 0,001$ ). Del mismo modo, en el análisis multivariante, esta clasificación por tipos demostró ser un factor independiente predictor de la SLE (tipo B: HR = 1,469; IC 95% = 1,205-2,385;  $p = 0,019$ ). Tras su división en grupos, se observaron diferencias en la supervivencia de las pacientes únicamente en las enfermas con EOC primario (las de tipo A presentaron una mediana de SLE de 46 meses y, las de tipo B, de 20 meses ( $p = 0,002$ ); en las recurrencias, la SLE fue de 18 y 12 meses en las tipo A y las tipo B, respectivamente, aunque no se alcanzó la significación estadística ( $p = 0,081$ ). En el análisis multivariante, en las pacientes con enfermedad primaria, la división por tipos

A y B estuvo cerca de la significación estadística ( $p = 0,094$ ) no siendo así en las enfermas con recurrencia de la enfermedad ( $p = 0,675$ ).

Un volumen tumoral elevado se ha relacionado con una disminución en la supervivencia, tal y como se ha descrito previamente. Para la estimación del volumen tumoral en este estudio nos hemos basado en el PCI descrito por Sugarbaker, ya que éste no solo determina la carga tumoral, sino que también tiene en cuenta para su cálculo la distribución de la enfermedad por la superficie peritoneal. Las diferencias pronósticas halladas en las pacientes en relación con el PCI también son observadas en la morbilidad postoperatoria. En un análisis retrospectivo de nuestro grupo<sup>295</sup> sobre 91 pacientes intervenidas por carcinomatosis ovárica, un PCI superior a 12 se asoció a la aparición de complicaciones postoperatorias (OR = 2,942; IC 95% = 1,892-9,594;  $p = 0,044$ ). Además, el PCI >12 (OR = 6,692; IC 95% = 1,974-45,674,  $p = 0,032$ ), y la necesidad de realizar una resección intestinal (OR = 4,987; IC 95% = 1,350-27,620;  $p = 0,046$ ) se identificaron como factores independientes relacionados con la aparición de complicaciones mayores (grado III-IV).

Para el cálculo del PSDSS ha sido empleado el PCI calculado mediante TC. Como se ha explicado en el apartado 2.2.3.1., el PCI radiológico tiende a infraestimar el PCI quirúrgico. En nuestra serie, el PCI radiológico mostró una mediana de 9 (1 - 32) puntos y, el PCI quirúrgico, de 11 (1 - 31). Aunque no fue el objeto de este trabajo, se estudió la concordancia entre ambos métodos de medición mediante el cálculo del índice de correlación intercalase (ICC). Dicho valor resultó de 0,923 (92,3%) en las medidas promedio, con un IC 95% de 0,812 - 0,960 ( $p < 0,001$ ), por lo que se puede asumir que la correlación entre ambos métodos de medición es buena, dado que el límite inferior del intervalo de confianza resultó ser mayor de 0,71. Además, el cálculo del PCI para la determinación del PSDSS fue realizado mediante TC en todos los pacientes, hecho que permitió controlar en cierta medida a esta variable como fuente de error. Los grupos establecidos según el PCI radiológico en la serie global presentaron diferencias en su SLE en el análisis univariante. Las pacientes con una puntuación menor de 10 presentaron una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 33 meses; aquellas con PCI 10 - 20, de 19 meses y, aquellas con PCI mayor de 20, de 10 meses ( $p < 0,001$ ). El PCI radiológico resultó ser un factor independiente relacionado con la supervivencia en el análisis multivariante, mostrando las pacientes con PCI 10-20 un riesgo de recidiva 1,9 veces mayor (HR = 1,928; IC 95% = 1,222-3,043;  $p = 0,005$ ) y, las de PCI mayor de 20, 3,3

veces mayor (HR:3,314; IC 95%: 1,750-6,276;  $p < 0,001$ ) que aquellas enfermas con una puntuación menor de 10. Ocurrió de forma similar en el análisis multivariante realizado en las pacientes con enfermedad primaria. Aquellas pacientes con PCI de 10-20 mostraron 2,28 veces mayor riesgo de recidiva ( $p = 0,015$ ) y, en las de PCI mayor de 20, el riesgo fue 4,7 veces mayor, en comparación con las pacientes con un valor menor de 10 ( $p < 0,001$ ). En las pacientes con recurrencia, el PCI radiológico no se asoció al riesgo de una segunda recidiva.

Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad en función del estadio tumoral, aquellas pacientes con EOC primario en estadio IV de FIGO presentaron una menor SLE (mediana de 15 meses; IC 95% = 0 - 30,5 meses) que las clasificadas como estadio III (mediana de 28 meses, IC 95% = 0 - 30,5 meses), si bien dicha relación no fue estadísticamente significativa. El estadio FIGO previo en las pacientes con recurrencias tampoco se mostró como un predictor fiable de la SLE.

Tal y como se ha descrito, la aparición de ascitis durante la evolución de las pacientes con EOC se considera un signo de mal pronóstico. La acumulación excesiva de líquido en la cavidad peritoneal se cree debida a la combinación de un aumento en la permeabilidad vascular del peritoneo producido por el microambiente tumoral, unido a una obstrucción física al drenaje del líquido. Se le ha atribuido a la ascitis un papel fundamental en la progresión tumoral de las pacientes con cáncer de ovario, y se ha vinculado con el desarrollo de resistencia a quimioterápicos. De este modo, la presencia de ascitis durante el tratamiento oncológico sistémico se considera un signo sugestivo de quimiorresistencia. No obstante, continúa la controversia acerca de si la ascitis se trata de una manifestación del fallo en el tratamiento quimioterápico o si los componentes de la ascitis en sí mismos son los responsables del desarrollo de la quimiorresistencia. En nuestra serie, únicamente el 12 % de las pacientes presentaron ascitis (13% en los primarios y 11% en las recurrencias) probablemente por haber recibido previamente quimioterapia neoadyuvante el 79% de las pacientes antes del cálculo de esta variable. Su aparición no se relacionó con el riesgo de recurrencia en el análisis univariante ni multivariante en ninguno de los grupos.

Con respecto a la presentación clínica, es importante recalcar que el cáncer de ovario no es un asesino silencioso. La percepción clínica tradicional asume que el EOC en su etapa inicial es a menudo asintomático, y que la enfermedad avanzada refleja una presentación tardía por parte de la paciente o un diagnóstico tardío por parte del clínico.

En numerosos estudios se ha descrito que la práctica totalidad de las mujeres con cáncer de ovario experimentaron síntomas antes de su diagnóstico. No obstante, los síntomas referidos son vagos e inespecíficos si no existe un alto índice de sospecha del tumor. Del mismo modo, la terminología utilizada por las mujeres describir sus síntomas no siempre es precisa, y puede confundirse con otros cuadros más comunes como gastroenteritis o dispepsia. Esto provoca que el diagnóstico se realice de una forma tardía en la mayoría de los casos, habiéndose descrito intervalos medios de 12 meses en algunas series entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico de cáncer de ovario. Los síntomas comúnmente referidos son el dolor abdominal, la hinchazón y distensión abdominal, el sangrado vaginal anormal, la anorexia y las náuseas. Todos estos síntomas son inespecíficos, pero se ha visto una mayor frecuencia de presentación de los mismos entre las pacientes con cáncer de ovario en comparación con las mujeres sanas<sup>111</sup>. Otro factor importante en esta cuestión es el hecho de que las mujeres diagnosticadas de EOC habitualmente presentan un historial que recoge únicamente la clínica que el facultativo de atención primaria o el especialista ha considerado importante. De igual modo, una entrevista posterior al diagnóstico, focalizando en los síntomas descritos en la literatura, puede ocasionar un sesgo, ya que se pasan por alto frecuentemente otras manifestaciones importantes. Un ejemplo de esto es la hinchazón abdominal referida por las pacientes de forma previa al diagnóstico. En las pacientes con enfermedad avanzada, la hinchazón abdominal persistente suele ser resultado de la presencia de ascitis, mientras que, en las pacientes con enfermedad temprana, suele reflejar un tumor primario de gran diámetro. La hinchazón fluctuante, recogida muy frecuentemente entre la clínica de las pacientes, no se ha asociado a una mayor tasa de detección de cáncer de ovario. Es precisamente la hinchazón abdominal persistente, menos frecuentemente reportada, la que se asocia a la enfermedad tumoral. Los síntomas gastrointestinales y urinarios pueden ser reflejo de la compresión de estructuras por el tumor primario o secundarios a la enfermedad metastásica que afecta al intestino, la vejiga o el epiplón<sup>111</sup>. A pesar de lo anterior, muchos autores están de acuerdo en que el pronóstico del EOC ya está perfilado antes de que la paciente consulte por sus síntomas<sup>299</sup>.

La aparición de determinada clínica como el dolor abdominal, la distensión abdominal persistente o el sangrado vaginal posmenopáusico se ha relacionado con un estadio tumoral avanzado al diagnóstico, aunque no hay estudios que relacionen su presentación con la supervivencia de las pacientes. Los datos acerca de la sintomatología

recogidos en el PSDSS son la pérdida de peso, la ascitis, el dolor abdominal y la obstrucción intestinal. En el cáncer de ovario, la sintomatología más frecuentemente referida en la literatura es el dolor abdominal, aunque en nuestra serie fue reflejado únicamente en el 23% de las pacientes, siendo más frecuente entre los EOC primarios. Fue presentada una pérdida de peso moderada (menor del 10%), en 11 pacientes y, en dos de ellas, la pérdida fue mayor al 10%. La disminución ponderal no es un síntoma frecuentemente reportado en este tipo de enfermas. Creemos que dicha pérdida, más que a la caquexia tumoral, puede ser debida a la disminución o desaparición de una ascitis moderada no percibida por la paciente después de la administración de quimioterapia neoadyuvante, que, como se ha descrito, fue recibida por casi la mayoría de las enfermas. Del mismo modo, 2 pacientes cursaron con síntomas suboclusivos de forma preoperatoria, producidos por diseminación tumoral peritoneal, debido a mecanismos combinados de estenosis intestinal, adherencias interasas y epiploicas y retracción mesentérica. En ninguno de los grupos la sintomatología referida por la enferma se vio relacionada con la SLE. Del mismo modo, la determinación mediante TC de diseminación ganglionar tampoco vio asociada con la SLE en ninguno de los grupos. En resumen, la sintomatología referida por las pacientes de nuestra serie no es la típicamente presentada por las pacientes con EOC primario, y dichas variaciones pueden haber sido debidas en gran medida a la administración de NACT. No obstante, creemos importante la medición post-neoadyuvancia de las variables incluidas en las escalas pronósticas para evitar la influencia de la respuesta a dicho tratamiento en el cálculo de las mismas.

Es muy interesante el uso de ciertos marcadores de inflamación, como los niveles de PCR (proteína C reactiva), IL-6 (interleuquina - 6) y albúmina sérica como marcadores pronósticos en el EOC. Un ejemplo de esto es la escala pronóstica de Glasgow, desarrollada por Forrest et al.<sup>333</sup>, una puntuación de cálculo sencillo que tiene en cuenta la PCR y los niveles séricos de albúmina para la estratificación de grupos pronósticos en el cáncer de pulmón. Este modelo ha sido adaptado con buenos resultados al cáncer de ovario<sup>309,310</sup>. El uso de estos marcadores se ve justificado por importante evidencia. Los niveles sanguíneos de PCR son un marcador que indica el estado inflamatorio presente en el microambiente tumoral y que, por sí mismo, puede estimular la capacidad de crecimiento, invasión y diseminación de la neoplasia. Este marcador también se encuentra relacionado con la elevación de otras citocinas proinflamatorias, como la IL-6 y la IL-10, que estimulan el desarrollo tumoral e inhiben la apoptosis de las células malignas,

induciendo una resistencia a la quimioterapia<sup>334</sup>. De forma similar, una producción deficiente de albúmina por el hígado puede ser debida tanto a una elevación de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), como a un deficitario estado nutricional de las pacientes, siendo establecido como un factor pronóstico independiente<sup>335</sup> en las pacientes con EOC. El uso de estos marcadores de inflamación permite una estimación preoperatoria sencilla del pronóstico de las pacientes oncológicas que puede tenerse en cuenta para el manejo de las enfermas con cáncer de ovario avanzado.

## **5.2. ESCALAS PRONÓSTICAS EN EL CÁNCER DE OVARIO**



Debido a la gran cantidad de factores que influyen en la supervivencia en el cáncer de ovario, se han ido desarrollando distintas escalas pronósticas que, otorgando puntuaciones a algunos de los mismos, permiten una estimación de la supervivencia de las pacientes, ya sea de forma directa o indirecta, a través de la probabilidad de conseguir una citorreducción óptima o completa. De esta forma, en función de las puntuaciones obtenidas, las pacientes podrán ser candidatas a tratamientos agresivos que permitan un potencial aumento de su supervivencia, ya sea global o libre de enfermedad; al contrario, aquellas enfermas que no se puedan beneficiar en términos de supervivencia de una cirugía de citorreducción, podrán ser sometidas a tratamiento quimioterápico con intención paliativa, eludiendo de esta manera la morbilidad derivada de la intervención.

Entre las condiciones que debe cumplir una adecuada puntuación pronóstica se incluye la validez de la misma, su reproductibilidad y seguridad, la sencillez de ser aplicada, una buena aceptación por parte de los pacientes, así como que asocie la mínima morbilidad posible y que sea viable económicamente. Con respecto a la validez, ésta determina la exactitud con que una prueba mide el parámetro de interés, y sus valores son la sensibilidad y la especificidad. La seguridad de la prueba, determinada con los valores predictivos, se ve directamente influenciada por la prevalencia de la variable que se investiga. Por último, la reproductibilidad determina la capacidad de la puntuación de ofrecer los mismos resultados cuando se repite su aplicación, y se puede ver influenciada por la variabilidad intrínseca de los parámetros de medición, de los observadores y del propio test. En el uso de una escala pronóstica es especialmente importante, fuera de la validez de ésta, la selección de valores de medición que sean sencillos de obtener y se presten lo menos posible a la subjetividad. Del mismo modo, la sencillez en el cálculo y la interpretación de la puntuación determinarán en gran medida su aceptación en la comunidad médica.

Dada la atención que los profesionales han prestado a los modelos pronósticos de patología oncológica, en los últimos años se ha promovido el desarrollo de software especializado en este terreno en aras de aumentar la accesibilidad de los especialistas a las puntuaciones pronósticas. Un ejemplo de ello es la aplicación *PeRitOneal Malignancy Stage Evaluation (PROMISE)*<sup>336</sup>, ideada para obtener un cálculo online de distintas puntuaciones, entre las que se incluyen la escala de Gilly, la de Fagotti y Fagotti modificado y el PCI simplificado, de forma simple, precisa y estandarizada, aplicable a distintos tipos de neoplasias.

Como se ha comentado, el uso de puntuaciones pronósticas ha ido en aumento, a medida que la comunidad científica ha ido comprobando la validez y utilidad de las mismas en la estimación de grupos de riesgo. Muchas escalas utilizan valores que han de obtenerse ulteriormente a una exploración quirúrgica, ya sea mediante acceso abierto (como el PCI o el estadio FIGO) o laparoscópico.

La laparoscopia diagnóstica es una herramienta usada frecuentemente para la evaluación del grado de diseminación y resecabilidad del tumor. Varios modelos pronósticos utilizados para el EOC, como los índices de Fagotti y Fagotti modificados<sup>94,161</sup>, se basan en ésta técnica. La laparoscopia se ha demostrado como un método de evaluación seguro y reproducible y, además de posibilitar la obtención de muestras para su análisis, permite reducir el número de laparotomías innecesarias<sup>159</sup>. Sin embargo, presenta algunas limitaciones: su utilidad se encuentra en relación directa con la experiencia del cirujano; existe riesgo de rotura tumoral y diseminación del tumor a través de la cavidad peritoneal o en los orificios de los trócares; la visualización de determinadas zonas problemáticas para su resección, como puede ser el área diafragmática dorsal, el ligamento gastroesplénico, el retroperitoneo y los linfáticos suprarrenales, puede verse condicionada por las limitaciones propias de la técnica, tendiendo a subestimar la extensión de la enfermedad; y, por último, la exploración no está exenta de los riesgos propios de una cirugía con anestesia general<sup>337</sup>.

El interés de nuestro grupo por las puntuaciones de cálculo preoperatorio se basa en el potencial beneficio que puede presentar una herramienta válida, tanto para tumores primarios como recurrencias, que no precise de una exploración quirúrgica previa para su cálculo. En el caso de las pacientes con tumores primarios, el interés radica en evitar una cirugía de evaluación previa a la de citorreducción para estimar la posibilidad de extirpar todo el residuo tumoral. En el caso de las recurrencias, es frecuente la llegada de pacientes intervenidas con protocolos quirúrgicos incompletos, que no permiten recoger de forma precisa los ítems asignados a las escalas que precisan datos de la intervención previa. El PSDSS es una herramienta de estratificación pronóstica basada en datos preoperatorios que ha demostrado su utilidad en la estratificación de pacientes en función de la supervivencia en distintos tipos de tumores, entre ellos el de ovario<sup>319-321,338,339</sup>.

Nuestra serie analiza el impacto del PSDSS en la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadio IIIC y IV sometidas a cirugía de citorreducción con HIPEC y quimioterapia sistémica con platino. Se ha

escogido como *endpoint* la SLE, al considerarse el mejor estimador de la eficacia del tratamiento integral de estas enfermas. El objetivo del tratamiento con CRS y HIPEC es la eliminación de la enfermedad microscópica residual, responsable de la recaída. Por tanto, el tiempo transcurrido hasta la recaída es la variable que determina más fielmente la eficacia del tratamiento.



### **5.3. PSDSS EN EL CÁNCER DE OVARIO**



El presente estudio analiza los resultados obtenidos en el cálculo de distintas escalas pronósticas, centrándonos en el PSDSS, en una serie de pacientes con EOC que han sido diagnosticadas y tratadas en un solo centro hospitalario siguiendo una misma estrategia. El procedimiento llevado a cabo en estas pacientes ha sido en todas ellas la administración de quimioterapia sistémica basada en platinos y cirugía de citorreducción más HIPEC. Los resultados de nuestro grupo en cuanto a la eficacia del PSDSS en pacientes con EOC, tanto primario como recurrente, han sido recientemente publicados<sup>338,339</sup>, tratándose de un resumen de los expuestos en este trabajo. El interés del nuestro grupo en el PSDSS radica en las características de las variables que lo componen. Aunque esta escala fue descrita por Pelz et al. para su aplicación en pacientes con cáncer colorrectal<sup>318</sup>, se ha demostrado que esta puntuación aporta una mayor precisión en la evaluación pronóstica de las pacientes con cáncer de ovario en comparación con la puntuación PCI utilizada tradicionalmente<sup>319–321,338,339</sup>, ya que en ella se evalúan las características patológicas y los síntomas clínicos, además de la diseminación de la enfermedad peritoneal.

Nuestro grupo fue el primero en definir la clasificación del PSDSS para la carcinomatosis peritoneal de origen ovárico, obteniendo por ello el premio por la comunicación presentada en el 8º Congreso Mundial de Tumores de la Superficie Peritoneal celebrado en Berlín en 2012.

Desde entonces, otros tres grupos han estudiado el uso del PSDSS en el cáncer de ovario. Foster et al.<sup>319</sup> fueron los primeros en publicar la aplicación de esta puntuación a pacientes con EOC. Estos autores analizaron los resultados de un estudio multicéntrico llevado a cabo por la *American Society of Peritoneal Surface Malignancies* (ASPSM) utilizando los datos recogidos de forma retrospectiva en 553 pacientes intervenidas por EOC avanzado. Este trabajo, al igual que el nuestro, incluyó tanto a pacientes con tumores primarios como con recurrencias, aunque en el 43 % de los casos no fue definido el momento de administración de la HIPEC. El sistema usado para la clasificación de la histología en el PSDSS se basó en los grados histológicos, la afectación ganglionar, la diseminación a distancia y el subtipo de células claras.

**Tabla 40.** Puntuación PSDSS aplicada por Foster et al. a pacientes con cáncer de ovario avanzado<sup>319</sup>. La clasificación de la clínica fue similar a la descrita por Pelz et al.<sup>318</sup>

Clínica	PCI	Histología
No síntomas	PCI < 10	G1, G2 N0, M0
<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Sintomatología moderada	PCI 10-20	Metástasis ganglionares o viscerales
<b>1</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
Sintomatología severa	PCI > 20	G3 Células claras
<b>6</b>	<b>7</b>	<b>9</b>

De la misma forma que en nuestro trabajo, las pacientes fueron divididas en dos grupos, PSDSS bajos (estadios I y II) y altos (estadios III-IV). Sin embargo, en el estudio de Foster solo informaron de la SG, y no de la SLE, dato que consideramos más apropiado para la valorar la eficacia de la CRS más HIPEC. En su trabajo fueron descritas diferencias en la supervivencia entre los grupos de PSDSS altos vs. bajos. En las pacientes con tumores primarios (tanto en cirugía primaria como en neoadyuvancia), la mediana de SG no fue alcanzada vs. 46 meses ( $p < 0,001$ ), y en las pacientes con recurrencia, la mediana de SG fue de 66 meses vs. 42 meses, respectivamente ( $p = 0,003$ ). En el análisis multivariante se estableció el PSDSS como un factor independiente predictor de la supervivencia (HR 1,93; IC 95% 1,49-251;  $p < 0,0001$ ). No obstante, es de señalar que este trabajo no muestra un algoritmo claro para la estratificación de pacientes con EOC en los estadios del PSDSS. Si bien los cálculos de la en las categorías "síntomas clínicos" y "extensión de la carcinomatosis" podrían realizarse de forma análoga al PSDSS del cáncer colorrectal, los autores no establecen con claridad los parámetros valorados en el apartado de "histología". Tampoco se estudió la influencia de los parámetros usados en el PSDSS en la supervivencia de las enfermas, dato que consideramos esencial para valorar la aplicabilidad de esta puntuación a esta población. Por último, en este trabajo tampoco se estudió la relación del PSDSS con el grado de enfermedad residual tras la cirugía. Con el fin de comparar los resultados y, aunque no fue el objetivo del trabajo, se calculó la supervivencia general en nuestra serie en función del PSDSS, presentando mayor SG las pacientes con PSDSS bajos que aquellas con estadio III y IV, con una mediana no alcanzada vs. 88 meses (IC 95% = 41,6-134,4), respectivamente ( $p = 0,048$ ).

El estudio llevado a cabo por Yarema et al.<sup>320</sup> incluyó 59 pacientes con EOC avanzado, entre ellas, 10 pacientes con enfermedad primaria y 49 de ellas con recurrencia. En esta serie, el 37,7% de las pacientes con EOC recurrente recibieron NACT, una cifra menor que en nuestro estudio. Es de destacar que este grupo especificó de forma detallada las valoraciones usadas en el cálculo del SPSS. Para las características histológicas, usaron la clasificación del EOC en tipo I y tipo II<sup>7</sup> en función de la tasa de expresión de mutaciones en p53 (considerando la inmunohistoquímica positiva cuando la tasa de mutaciones superó el 10% de las células). Sin embargo, el cálculo del PCI fue realizado intraoperatoriamente. Al igual que en nuestro estudio, en este trabajo fue utilizado el índice CCS para la evaluación del residuo tumoral.

**Tabla 41.** Puntuación PSDSS aplicada por Yarema et al. a pacientes con cáncer de ovario avanzado<sup>320</sup>. La clasificación de la clínica fue similar a la descrita por Pelz et al.<sup>318</sup>

Clínica	PCI	Histología
No síntomas	PCI < 10	Tipo histológico I (LGSC, endometriode G1, mucinoso, células claras) Sin mutación de p53 N0, M0
<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Sintomatología moderada	PCI 10-20	Tipo histológico II (HGSC, endometriode alto grado) Mutación de p53 N0, M0
<b>1</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
Sintomatología severa	PCI > 20	N+, M1
<b>6</b>	<b>7</b>	<b>9</b>

El grupo de Yarema demostró diferencias en la SLE en función del estadio PSDSS. La mediana de SLE en las pacientes con PSDSS I fue de 31 meses, siendo de 16 meses en aquellas con PSDSS II, de 11 meses en las pacientes con PSDSS III y de solo 4 meses en las que presentaron un PSDSS de IV ( $p < 0,05$ ). El análisis de la SG presentó resultados paralelos (con medianas de 48, 26,5, 15,5 y 6 meses para PSDSS I a IV, respectivamente). Aunque, a diferencia del estudio de Foster, describieron varios factores relacionados con la supervivencia (presencia de ascitis, quimiosensibilidad, duración del período libre de enfermedad en pacientes con EOC recurrente, PCI, CCS y presencia de metástasis extraperitoneales), en el análisis multivariante, el PSDSS se estableció como el único factor independientemente relacionado con supervivencia en las pacientes, de forma similar al trabajo de Pelz et al.<sup>318</sup>.

En el estudio de Iavazzo et al.<sup>321</sup> fue aplicada la puntuación PSDSS a un grupo de 190 pacientes con EOC recurrente que fueron tratadas mediante CRS y HIPEC. Este grupo, al igual que los anteriores, identificó al PSDSS como un factor predictivo independiente de la supervivencia. Los resultados de su trabajo reportaron una mediana de SLE de 58,3 meses en los pacientes con PSDSS I, 24 meses estadio II, 15 meses en la puntuación III y 7 meses en PSDSS IV. Los resultados en la SG fueron de 70, 34, 19 y 11 meses en PSDSS I-IV, respectivamente.

La mediana de SLE en nuestra serie fue de 23 meses (IC 95% = 17,4 – 28,6 meses). En el análisis univariante, el estadio PSDSS presentó diferencias en la SLE entre las pacientes con EOC (mediana no alcanzada en las pacientes con PSDSS I, 36 meses en PSDSS II, 20 meses en PSDSS III y 12 meses en PSDSS IV,  $p < 0,001$ ). Del mismo modo, tras su agrupación, se observó que las pacientes con PSDSS bajos presentaron una mayor SLE que aquellas con PSDSS III-IV (mediana de supervivencia no alcanzada y de 15 meses, respectivamente,  $p < 0,001$ ). La alta tasa de citorreducción completa en nuestra serie puede ser explicada por la cuidadosa selección de las pacientes que son sometidas a procedimientos de citorreducción y HIPEC. Como se ha descrito previamente, todas las pacientes con diagnóstico de EOC, ya sea primario o recurrente, son presentadas en comité multidisciplinar tumores ginecológicos. Aquellas que no presentan hallazgos sugerentes de dificultad para conseguir una citorreducción completa son intervenidas con carácter preferente. Las pacientes que no son candidatas en un principio para una cirugía de citorreducción que pueda eliminar todo el residuo tumoral son remitidas a Oncología para recibir 3-4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante, tras lo cual serán de nuevo

valoradas para cirugía mediante nuevas exploraciones, entre ellas una TC de reevaluación. Las enfermas con una respuesta a la quimioterapia suficiente que permita estimar que es posible una CC-0, son sometidas a una cirugía de intervalo con carácter preferente. Como se ha citado anteriormente, los criterios de nuestro grupo para la selección de pacientes que pueden beneficiarse de una cirugía de citorreducción no se basan tanto en la diseminación estimada por el estadio FIGO o el PCI radiológico como en el estado basal de la paciente, comorbilidades y hallazgos específicos en las pruebas de imagen que puedan suponer una dificultad importante para lograr la citorreducción completa. En el análisis multivariante, el estadio PSDSS se estableció como un predictor independiente de la SLE. Aquellas pacientes con PSDSS altos presentaron un riesgo de recurrencia 3 veces mayor que las de PSDSS (PSDSS III-IV: HR: 2,989; IC 95%: 1,742-5,128;  $p < 0,001$ ).

Del mismo modo, en las pacientes con PSDSS bajos fue alcanzada una mayor tasa de CC-0 que en aquellas con PSDSS altos (94% vs. 77,9%, respectivamente,  $p = 0,002$ ). Con respecto a la validez de la aplicación del PSDSS en relación con el logro de una CC-0, esta puntuación presentó una sensibilidad del 51% y una especificidad del 80% en nuestra serie. El elevado valor predictivo positivo del PSDSS en la serie global (94%) puede ser explicado por la alta tasa de citorreducción completa (85% de las pacientes consiguieron una CC-0), dado que los parámetros de seguridad de las pruebas estadísticas se ven influenciados por la prevalencia del criterio a medir dentro de la población. Independientemente de la frecuencia de la variable, en las pacientes con PSDSS bajos fue alcanzada una CC-0 con mayor frecuencia 4,5 veces mayor que en aquellas con PSDSS altos (OR = 4,48; IC 95% = 1,6 – 12,5;  $p = 0,002$ ). Tras la realización de una regresión logística binaria incluyendo aquellas variables relacionadas con el grado de citorreducción, un estadio PSDSS bajo (I-II) mostró una probabilidad 3 veces mayor de conseguir una CC-0 en comparación con las pacientes con estadio altos (ORa 3,22, IC 95% 1,094-9,517,  $p = 0,034$ ). Un PCI radiológico mayor de 20 también mostró asociación con el logro de una citorreducción completa.

### 5.3.1. PSDSS en el EOC primario

La puntuación PSDSS se demostró útil en la estimación de la probabilidad de recurrencia en nuestra serie. Las pacientes con PSDSS bajos presentaron una mayor SLE que aquellas con PSDSS altos. En el primer caso, la mediana de supervivencia libre de enfermedad no fue alcanzada al cierre de la base de datos, con tasas del 88%, 76% y 61% a 1, 3 y 5 años, respectivamente. En las pacientes con PSDSS III-IV, la mediana de SLE fue de 16 meses, con cifras del 63%, 22% y 11% a 1, 3 y 5 años, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Además, la tasa de citorreducción CC-0 fue significativamente mayor en las pacientes con PSDSS bajos (93,2%) que en aquellas enfermas con PSDSS III-IV (77,5%,  $p = 0,027$ ). El estadio PSDSS mostró ser un factor independiente predictor de la SLE en el análisis multivariante. Las pacientes con estadios altos tuvieron un riesgo 5 veces mayor de presentar recurrencia de la enfermedad que aquellas con PSDSS bajos (HR 5,072; IC 95% 2,265-11,357;  $p < 0,001$ ). Con respecto al logro de una CC-0, la puntuación PSDSS baja permitió discernir entre un grupo con una posibilidad 4 veces mayor de conseguir una citorreducción completa (OR 3,98; IC 95% 1,09 – 14,55;  $p = 0,027$ ). A pesar de la alta especificidad evidenciada en la selección de pacientes que se pueden beneficiar de una cirugía de citorreducción completa (84,2%), la sensibilidad de la prueba fue solo del 42,7%. Tras la realización del análisis multivariante, fue demostrada una asociación independiente entre el PCI radiológico y el estadio PSDSS usando como variable dependiente el logro de una citorreducción completa (ORa en PSDSS III-IV para CC >0 = 4,55, IC 95% = 1,265 – 12,283,  $p = 0,033$ ).

### 5.3.2. PSDSS, puntuación AGO y modelo de Tian en el EOC recurrente

En el cáncer de ovario recurrente, la posibilidad de selección de pacientes que puedan beneficiarse de una nueva cirugía de citorreducción se vuelve especialmente interesante. El enfoque de tratamiento estándar para el EOC primario ha sido durante décadas la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante. Sin embargo, este modelo de tratamiento es usado para el cáncer de ovario de nuevo diagnóstico, y a la mayoría de las pacientes con cáncer de ovario recurrente no se les ofrecía la cirugía como parte de sus opciones terapéuticas. El manejo del cáncer de ovario recurrente continúa siendo un tema amplio y controvertido.

El tratamiento únicamente con quimioterapia sistémica ha sido establecido como apropiado para pacientes con enfermedad refractaria, así como en los casos de progresión primaria o recaída temprana en los primeros meses tras el tratamiento óptimo (aproximadamente el 22% de las pacientes<sup>332</sup>). Aquellos pacientes con intervalos libres de enfermedad más largos (los llamados platino-sensibles) se trataban con estrategias similares a las del tratamiento primario. Esto es válido especialmente para la quimioterapia, estando bien establecido el retratamiento de la recidiva con combinaciones de platino. Sin embargo, la cirugía se ha llevado a cabo con mucha menos frecuencia debido a la ausencia de unos criterios de selección para ello.

El empleo de cirugía de citorreducción secundaria en el cáncer de ovario recurrente se informó por primera vez en la década de 1980. Las pacientes que pueden beneficiarse de una cirugía de la recurrencia son aquellas en las que se puede lograr una citorreducción completa, las cuales pueden llegar a presentar supervivencias de 42,3 a 63,2 meses<sup>150</sup>.

En la literatura existe un amplio abanico con respecto a las tasas de resección completa de las pacientes intervenidas de EOC recurrente, que discurre entre el 11% y el 81%<sup>150,315</sup>, lo cual refleja una incertidumbre en la selección de pacientes para un tratamiento potencialmente eficaz pero que asocia una morbilidad importante. La mediana de supervivencia después de una CC-0 en la cirugía de la recurrencia ha sido de 42,3 a 63,2 meses en informes recientes, con porcentajes de R0 (resección completa) de entre el 41,5 y el 53,8%<sup>150,151,184</sup>. En aquellas pacientes que no se hayan beneficiado de una segunda cirugía por no haberse conseguido la extirpación completa del tumor o por haber presentado una morbilidad postoperatoria importante, el retraso en el inicio de la quimioterapia inducido por la cirugía puede ser perjudicial para el pronóstico del paciente.

En este escenario tuvo lugar en 1998 la 2ª Conferencia Internacional de Consenso sobre el Cáncer Ovárico<sup>340</sup>. En ella se plantearon cuestiones relativas a al manejo y la investigación del EOC avanzado. Una de las principales conclusiones extraídas por el comité fue el establecimiento de la superioridad del tratamiento con cisplatino más paclitaxel con respecto a la estándar previa con cisplatino más ciclofosfamida en el cáncer de ovario primario en estadio avanzado (nivel de evidencia I). También se sugirieron algunos criterios para establecer los candidatos óptimos a una cirugía secundaria de citorreducción entre los que se citaron una SLE mayor a 12 meses, respuesta a la terapia de primera línea, posibilidad de conseguir una resección completa basada en la evaluación

preoperatoria, buen estado funcional y una edad joven. Además, como resultado del consenso se desarrolló el estudio *Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Committee Descriptive Evaluation of preoperative Selection KriTeria for OPerability in recurrent OVARian cancer*<sup>154</sup> (AGO DESKTOP OVAR) para determinar la influencia de la citorreducción completa en la supervivencia en las pacientes con cáncer de ovario, así como hallar los factores relacionados con la consecución de la misma. Este estudio incluyó datos retrospectivos recogidos de 267 pacientes con recurrencia de EOC. Se halló que la resección completa se asociaba a un aumento de la SG con respecto a aquellas pacientes con cualquier tipo de remanente tumoral (mediana de SG de 45,2 vs. 19,7 meses en pacientes sin y con residuo tumoral macroscópico, respectivamente (HR 3,71; IC 95%: 2,27– 6,05;  $p < 0,0001$ ). No halló impacto en la supervivencia el tamaño del remanente tumoral en las pacientes en las que no se consiguió una citorreducción completa. Como variables que influyeran en la SG después de la cirugía de la recurrencia se encontraron la citorreducción completa y la ascitis. Las variables asociadas con la R0 fueron combinados para desarrollar la puntuación pronóstica que conocemos. En 46 de los 58 pacientes que cumplieron estos criterios se consiguió una R0 (valor predictivo positivo: 0,79). Sin embargo, se observó que limitando las indicaciones de cirugía citorreductora exclusivamente a las pacientes con puntuación positiva, 87 pacientes (42% del total) en las cuales se alcanzó una citorreducción completa a pesar de tener un score negativo, habrían quedado fuera. Además, independientemente de la consecución de una citorreducción R0, a mediana de la SLE en las pacientes con puntuación AGO positiva fue más prolongada, de 22,4 meses (IC del 95%: 8,9-35,8 meses), en comparación con 17,0 meses (IC del 95%: 14,0-20,0 meses) en los pacientes con puntuación AGO negativa ( $p = 0,019$ ). Posteriormente, se llevó a cabo el ensayo DESKTOP II<sup>16</sup>, que validó prospectivamente la puntuación AGO. Se trató de un estudio multicéntrico internacional en el que participaron 46 centros e incluía 516 pacientes con recurrencia de EOC platino sensible, tanto en primeras como en segundas recurrencias. Del total de pacientes incluidas, 261 (51%) fueron clasificadas como AGO positivo, consiguiendo en ellas una tasa de R0 del 75% (IC95%: 67%-82%; 111/148 pacientes). Este trabajo convirtió la puntuación AGO en la primera en escala prospectivamente validada para predecir los resultados quirúrgicos en el cáncer de ovario recurrente. La utilidad de la cirugía de la recurrencia en base a la puntuación AGO frente a la quimioterapia sistémica como único tratamiento en este escenario clínico está siendo actualmente evaluada en el estudio DESKTOP III<sup>184</sup> (NCT01166737). Según los resultados preliminares comunicados en

ASCO 2017, las pacientes AGO positivas tratadas con una CRS más quimioterapia sistémica presentaron mayor SLE (diferencias de 5,6 meses) que las pacientes tratadas exclusivamente con quimioterapia sistémica (19,6 vs 14 meses, respectivamente). Solamente un 33% de las pacientes de este estudio fueron clasificadas como AGO positivas. Aun así, fue posible alcanzar un 80% de citorreducciones R0, dato que puede justificar la ausencia de diferencias en la SLE respecto a las pacientes AGO negativas, como sugieren los resultados del DESKTOP I.

Un año después de la comunicación de los resultados del DESKTOP II, Tian et al.<sup>317</sup> publicaron una puntuación que pretendía una mejor selección de pacientes con EOC recurrente para una segunda cirugía citorreductora. Este nuevo sistema determinaba el impacto de varios factores de riesgo en los resultados de la segunda CRS. En su análisis se incluyeron 1075 pacientes con cáncer de ovario recurrente sometidos a una segunda CRS provenientes de 7 centros internacionales (de China, Alemania, Estados Unidos, Noruega, Italia y Turquía). Se utilizaron datos adicionales sobre 117 pacientes que no fueron incluidos en el desarrollo del modelo para su validación externa. Como se ha descrito previamente, esta puntuación categoriza dos grupos de riesgo en función de la probabilidad de lograr una R0. En el punto de corte que establecieron para clasificar a un paciente como de alto o bajo riesgo, este modelo presentó una sensibilidad de 0,83 y una especificidad de 0,58 para predecir el resultado de una cirugía de citorreducción secundaria. El VPP para conseguir una R0 fue de 83,3, aunque aún así obtuvieron una tasa de falsos positivos del 42,4%. En la serie de Tian no se informa de la supervivencia libre de enfermedad. Con respecto a la supervivencia global, ésta fue mayor en las pacientes de bajo riesgo con R0 (63 meses), seguidas de aquellas de alto riesgo con R0 (40 meses), bajo riesgo R1 (25,5 meses) y alto riesgo R1 (15,3 meses),  $p < 0,0001$ . En el análisis multivariante para la SG, este modelo presentó una HR de 2,19 (IC 95% = 1,88 – 2,55;  $p < 0,0001$ ).

En sus validaciones externas (Harter 2011, Tian 2012) y, comparado con la puntuación de AGO, el modelo de Tian consideraría a más pacientes elegibles para una nueva CRS (sensibilidad del 73% frente al 83% en AGO y Tian, respectivamente), a la vez que identificó un menor número de pacientes intervenidos en los que fue conseguida una R0 y que, según sus escalas, no habría estado indicada la cirugía (63% vs. 42,4% en AGO-negativas y Tian de alto riesgo, respectivamente). Una validación externa de ambas puntuaciones, realizada por van der Laar en 2014<sup>187</sup> en una cohorte de 408 pacientes

atribuyó menor sensibilidad a la puntuación AGO y menor especificidad al modelo de Tian en comparación con las cifras de las reportadas inicialmente (Sensibilidad de 60% y 88%, y especificidad del 60% y 13%, para AGO y Tian, respectivamente). Sin embargo, en este estudio reconocen que las pacientes seleccionadas presentaron unas características más favorables para conseguir una citorreducción completa, lo que pudo influir en los valores predictivos estimados.

En nuestra serie, la puntuación AGO no demostró una relación significativa con la SLE en este grupo de pacientes, aunque aquellas AGO-positivas presentaron una mayor supervivencia libre de enfermedad que las negativas (17 meses vs. 12 meses, respectivamente). Del mismo modo, la tasa de CC-0 fue del 95,2% en las pacientes con AGO positivo y del 86,0% en aquellas con AGO negativo, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. La aplicación del modelo de riesgo de Tian a las pacientes nuestra serie presentó una tendencia a la significación estadística ( $p = 0,057$ ) con una mediana de 17 meses y 12 meses en las pacientes de bajo y alto riesgo, respectivamente. Las pacientes de bajo riesgo mostraron una tendencia ( $p = 0,053$ ) a una mayor tasa de CC-0 (94,9% de ellas) que aquellas de alto riesgo (80,0%). En el análisis multivariante, ninguna de estas puntuaciones demostró relación con la probabilidad de consecución de una CC-0.

**Tabla 42.** Parámetros de validez y seguridad de las puntuaciones de AGO y Tian reportadas en sus validaciones externas originales (Harter 2011<sup>316</sup>, Tian 2012<sup>317</sup> en comparación con los calculados en nuestra serie.

PARÁMETROS	Puntuación AGO (Harter 2011)	Modelo de Tian (Tian 2012)	AGO Serie presente	Tian Serie presente
<b>S</b>	73%	83%	35,0%	64,9%
<b>E</b>	53%	58%	85,7%	71,4%
<b>VPP</b>	76%	83%	95,2%	94,8%
<b>VPN</b>	38%	58%	86,0%	20,0%

**Tabla 43.** Parámetros de validez y seguridad de las puntuaciones PSDSS las pacientes de la serie, divididas en serie global, EOC primario, EOC recurrente y “muy bajo riesgo” en recurrencias.

PARÁMETROS	PSDSS	PSDSS	PSDSS	Muy bajo riesgo
	GLOBAL	PRIMARIOS	RECURRENCIAS	(RECURRENCIAS)
<b>S</b>	51,6%	42,7%	68,4%	38,5%
<b>E</b>	80,8%	84,2%	85,7%	100%
<b>VPP</b>	94,0%	93,2%	97,5%	100%
<b>VPN</b>	22,1%	22,5%	25,0%	16,6%

En lo referente al tratamiento previo a la cirugía, es de señalar que casi un tercio de las pacientes utilizadas para el cálculo de la puntuación de AGO (31%) fueron tratadas con NACT<sup>154</sup>. Tian et al. no indicaron si esta clase de pacientes fue incluida en su cohorte<sup>317</sup>. Van der Laar<sup>187</sup> no incorporó enfermas con cirugía de intervalo en su trabajo de validación de las puntuaciones de AGO y Tian. Como se ha descrito previamente, en nuestra serie, el 78 % de las pacientes con EOC recurrente fueron tratadas con NACT, lo cual puede influir en la frecuencia de presentación de ciertas variables, como la ascitis y el estado basal, utilizadas para el cálculo de estas puntuaciones.

Con respecto a la puntuación PSDSS en las pacientes con recurrencia de la enfermedad, aquellas con estadios bajos presentaron mayor SLE (24 meses) que aquellas con PSDSS altos (15 meses,  $p = 0,045$ ). En este grupo de pacientes, el PSDSS demostró ser un factor independiente relacionado con la SLE. Las pacientes con PSDSS altos tuvieron 4,7 veces más riesgo de recurrencia que aquellas con PSDSS bajos ( $HR = 4,647$ ;  $IC\ 95\% = 1,356-15,925$ ;  $p = 0,014$ ). Además, la tasa de CC-0 fue mayor en aquellas con PSDSS I-II (95%) que en las que presentaron PSDSS III-IV (79,2%). En el análisis multivariante, el PSDSS demostró ser la única variable relacionada de forma independiente con el logro de una citorreducción CC-0. Un estadio PSDSS alto mostró una probabilidad 15 veces mayor de obtener una CC >0 que un PSDSS de I-II ( $ORa\ 15,05$ ;  $IC\ 95\% 1,324 - 95,644$ ;  $p = 0,033$ ).

La puntuación PSDSS fue combinada con las puntuaciones de AGO y Tian para investigar la existencia de subgrupos de pacientes con EOC recurrente que se puedan beneficiar en mayor medida del tratamiento quirúrgico. La combinación con el modelo de Tian permitió describir un subgrupo de pacientes con un especial buen pronóstico,

denominado de “muy bajo riesgo” en que la mediana de SLE no fue alcanzada al cierre de la base de datos, con unas tasas de SLE del 70,6% y 57,0% a 1 y 5 años, respectivamente. Este subgrupo estuvo constituido por aquellas pacientes con PSDSS bajos (I - II) y Tian de bajo riesgo. La especificidad y el VPP para la consecución de una CC-0 fue del 100%, aunque con una sensibilidad menor que la presentada en las otras puntuaciones por separado. Estas cifras fueron debidas a que en todas las pacientes de “muy bajo riesgo” se pudo obtener una CC-0 tras la intervención. En aquellas no pertenecientes a este grupo, la tasa de CC-0 fue del 83,3% ( $p = 0,042$ ). Sin embargo, la pertenencia al subgrupo de “muy bajo riesgo” no demostró relación independiente con el logro de una CC-0 en el análisis de regresión logística binaria.

#### **5.4. CONSIDERACIONES CON RESPECTO A LOS RESULTADOS**



Este estudio se trata de un análisis retrospectivo de datos recogidos prospectivamente en pacientes con EOC sometidas a procedimientos de citorreducción con HIPEC por el mismo equipo quirúrgico en todos los casos. Creemos importante la aplicación de un modelo predictivo preoperatorio basado en variables que puedan ser determinadas el menor tiempo posible antes de la intervención. La recogida de datos de las pacientes ha sido realizada de forma preoperatoria, en la mayoría de los casos (79% de las pacientes) tras la administración de NACT, con el fin de reflejar con la mayor exactitud posible la influencia de dichas variables en SLE de las pacientes. Los motivos para ello radican en la prevención de sesgos debidos al carácter subjetivo que presenta la recopilación de las variables necesarias para su cálculo.

El modelo PSDSS propuesto por Pelz<sup>318</sup> para el cáncer colorrectal presenta algunas limitaciones en su aplicación al cáncer de ovario. En primer lugar, la clasificación histológica ha de ser adaptada al EOC. Para ello, se ha desarrollado un sistema de clasificación para la variable “histología” basado en el subtipo de EOC y el grado histológico del tumor. Este sistema de clasificación en “tipo A” y “tipo B” ha sido llevado a cabo en función a las diferencias pronósticas atribuibles en la literatura a cada tipo y grado histológico del EOC, y ha demostrado ser una variable independiente para la determinación de la SLE en estas enfermas. Por otra parte, no se ha visto relación de la sintomatología presentada ni del hallazgo de adenopatías patológicas en la TC con la SLE en las pacientes de la serie. El alto número de enfermas sometidas a cirugía intervalo puede estar en relación con este hecho. Como se ha especificado previamente, las únicas variables relacionadas con la SLE en las pacientes de nuestra serie fueron el PCI radiológico y el tipo de histología tumoral (tipos A y B). Estos hallazgos dan pie al desarrollo de una puntuación que, teniendo en cuenta las variables relacionadas con el pronóstico, permita una mejor clasificación de las enfermas en grupos de riesgo.

Con respecto a la clasificación por estadios PSDSS, la puntuación empleada para ello fue establecida de forma arbitraria en su descripción original, tal y como reconocieron Pelz et al<sup>318</sup>. En nuestra serie, dadas las diferencias existentes en la supervivencia entre las pacientes con PSDSS “bajos” (PSDSS I-II, menos de 7 puntos) y “altos” (PSDSS III-IV, más de 7 puntos) la clasificación ha sido subdividida en dos únicos grupos pronósticos. La categorización en estadio “bajo” y “alto” ha sido efectuada por dos razones: 1) la diferencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante que se ha

demostrado con esta clasificación en las pacientes de nuestra serie. 2) La sencillez de cálculo que haría esta escala potencialmente más aplicable a la práctica clínica habitual.

Otro aspecto a tener en cuenta es que todas las pacientes de la serie consiguieron una citorreducción CC-0 o CC-1. Por ello, los resultados del análisis de esta puntuación teniendo como objetivo una citorreducción completa han de tomarse con cautela. Es de notar que la mayoría de los artículos citados categorizan la citorreducción como completa (R0, sin enfermedad visible), óptima (R1, residuo tumoral visible menor de 1 cm) y subóptima (R2, residuo tumoral mayor de 1 cm). El objetivo quirúrgico en nuestras pacientes ha sido definido en función a la escala CCS propuesta por Sugarbaker, detallada previamente. Por tanto, dado que en ninguna de las pacientes la citorreducción fue mayor de CC-1, todas las enfermas se beneficiaron potencialmente del tratamiento quirúrgico. Debido a ello, la distinción entre CC-0 y CC-1 como objetivos de citorreducción permite una estimación de un meta ideal versus otra también adecuada, pero con menor supervivencia, no permitiendo desestimar a aquellas pacientes que no se beneficiarían de una procedimientos quirúrgicos agresivos. No obstante, aunque no ha sido el objetivo de este estudio, de forma global, las pacientes en las que fue conseguida una CC-0 presentaron una mayor supervivencia libre de enfermedad que aquellas con CC-1, siendo de 24 meses (IC 95% = 11-9-36,1 meses) en aquellas en las que se consiguió una citorreducción completa, en contra de los 12 meses (IC 95% = 6,1-17,9 meses) presentados por las pacientes con citorreducción óptima CC-1 ( $p = 0,003$ ). Esta relación fue más evidente entre las pacientes con tumores primarios (SLE mediana de 37 meses en CC-0 y 12 meses en CC-1,  $p = 0,002$ ) que en las que fueron intervenidas por recurrencia de la enfermedad (mediana de SLE de 17 meses en CC-0 y de 11 meses en CC-1,  $p = 0,066$ ). Por tanto, se entiende que la significación pronóstica de la escala pueda encontrarse en relación con la mayor probabilidad de consecución de una CC-0 en las pacientes con PSDSS bajos.

Por último, es necesario recalcar que el presente estudio es un intento de abordar una serie de cuestiones que se plantean en el manejo de las pacientes con EOC: 1) Qué pacientes con EOC, tanto primario como recurrente, podrían beneficiarse de procedimientos de citorreducción y HIPEC en términos de SLE. 2) Qué pacientes con EOC pueden presentar con alta probabilidad una CC-0 tras la cirugía. 3) Qué pacientes con EOC podrían beneficiarse del inicio o continuación del tratamiento quimioterápico sistémico, evitando así la morbimortalidad asociada a una cirugía agresiva. 4) De qué

manera los resultados de una puntuación pronóstica permitirían guiar las decisiones terapéuticas de las pacientes con EOC.

Con los resultados de este trabajo se ha identificado una serie de variables relacionadas con el pronóstico de las pacientes con EOC. Éstas han sido utilizadas, incluyendo a las incluidas en los modelos pronósticos a estudio, para el desarrollo de un modelo multivariante que establezca su independencia pronóstica. Tras el análisis multivariante de las pacientes de la serie, los factores asociados de forma independiente con la SLE fueron el PCI radiológico, el tipo histológico (A o B), la administración de quimioterapia previa y la puntuación PSDSS; en las pacientes con tumor primario, fueron el PCI radiológico y el PSDSS; en las pacientes con recurrencia de la enfermedad, únicamente se relacionaron con la SLE el PSDSS y el subgrupo de “muy bajo riesgo”. En todos los casos, la variable que presentó más influencia en el pronóstico fue el PSDSS (dividido en dos estadios de riesgo). La puntuación PSDSS (dividida en dos estadios) también se ha relacionado con el logro más frecuente de una citorreducción completa en los tres grupos a estudio de nuestra serie, siendo la única variable independientemente asociada a la CC-0 en las pacientes con recurrencia del EOC. Estos hallazgos han de tenerse en cuenta para el potencial desarrollo de otros modelos pronósticos que otorguen una mayor precisión en la estratificación de pacientes en grupos de riesgo. La predicción del pronóstico de forma previa a la intervención permitirá guiar de forma individualizada el arsenal terapéutico del que se dispone para ofrecer a cada paciente el tratamiento del que más se puede beneficiar. Ante los resultados de este estudio se discierne que las pacientes con PSDSS bajos serían las candidatas ideales a procedimientos de citorreducción agresivos con HIPEC. Aquellas con PSDSS altos, con peor pronóstico en cuanto a SLE y menor probabilidad de logro de una CC-0, pueden ser adecuadas candidatas a cirugía de intervalo tras la administración de quimioterapia neoadyuvante. Estos resultados se consideran especialmente relevantes en el manejo de pacientes con EOC recurrente.

Ante los datos presentados se establecen las siguientes conclusiones.



## **6. CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

La puntuación PSDSS aplicada de forma preoperatoria a pacientes con cáncer de ovario avanzado y recurrente, sometidas a procedimientos de citorreducción y HIPEC, discrimina dos grupos de enfermas con diferente supervivencia libre de enfermedad.

La puntuación PSDSS permite estimar la probabilidad de lograr una citorreducción completa en pacientes con cáncer de ovario avanzado y recurrente de forma previa a la cirugía.

La puntuación PSDSS, en combinación con el modelo de Tian permite la detección de un subgrupo de pacientes de “muy bajo riesgo”, con mayor SLE tras la cirugía de citorreducción y HIPEC.



## **7. BIBLIOGRAFÍA**



1. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/), based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019;69(1):7–34.
3. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007 Mar;18(3):581–92.
4. Lacey JV, Sherman ME. Ovarian neoplasia. In: *Robboy Pathology of the Female Reproductive Tract*, 2nd ed, Robboy SL, Mutter GL, Prat J, et al. (Eds), Churchill Livingstone Elsevier, Oxford 2009. p.601.
5. Lee K, Tavassoli FA, Prat J, et al. Tumors of the ovary and peritoneum. In: *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*, IARC Press, Lyon, France 2003. p.117.
6. Cannistra SA. Cancer of the Ovary. *New England Journal of Medicine*. 2004 Dec 9;351(24):2519–29.
7. Kurman RJ, Shih I-M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *The American Journal of Pathology*. 2016 Apr 1;186(4):733–47.
8. Serov SF, Scully RE, Sobin LH, eds. Histological typing of ovarian tumours. In: *International Histological Classification of Tumours*, No. 9. Geneva: World Health Organization, 1973:17–54.
9. Kurman RJ, Shih I-M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—Shifting the paradigm. *Human Pathology*. 2011 Jul 1;42(7):918–31.
10. Gershenson DM, Sun CC, Lu KH, Coleman RL, Sood AK, Malpica A, et al. Clinical Behavior of Stage II-IV Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary. *Obstetrics & Gynecology*. 2006 Aug;108(2):361–8.

11. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, Coleman RL, Lu KH, Sood AK, et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecologic Oncology*. 2009 Jul 1;114(1):48–52.
12. Malpica A, Deavers MT, Tornos C, Kurman RJ, Soslow R, Seidman JD, et al. Interobserver and Intraobserver Variability of a Two-tier System for Grading Ovarian Serous Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2007 Aug;31(8):1168–74.
13. Singer G, Oldt R, Cohen Y, Wang BG, Sidransky D, Kurman RJ, et al. Mutations in BRAF and KRAS Characterize the Development of Low-Grade Ovarian Serous Carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Mar 19;95(6):484–6.
14. BLADT O, DE MAN R, AERTS P. Mucinous cystadenoma of the ovary. *J belge radiol (1924)*. 2004;87(3):118–9.
15. Riopel MA, Ronnett BM, Kurman RJ. Evaluation of Diagnostic Criteria and Behavior of Ovarian Intestinal-Type Mucinous Tumors: Atypical Proliferative (Borderline) Tumors and Intraepithelial, Microinvasive, Invasive, and Metastatic Carcinomas. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1999 Jun;23(6):617–35.
16. Rh Y, Cb G, Re S. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei. A clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am J Surg Pathol*. 1991 May 1;15(5):415–29.
17. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM. The Histologic Type and Stage Distribution of Ovarian Carcinomas of Surface Epithelial Origin. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2004 Jan;23(1):41–4.
18. Moreno–Bueno G, Gamallo C, Pérez–Gallego L, de Mora JC, Suárez A, Palacios J.  $\beta$ -Catenin Expression Pattern,  $\beta$ -Catenin Gene Mutations, and Microsatellite Instability in Endometrioid Ovarian Carcinomas and Synchronous Endometrial Carcinomas. *Diagnostic Molecular Pathology*. 2001 Jun;10(2):116–22.
19. Chan JK, Teoh D, Hu JM, Shin JY, Osann K, Kapp DS. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecologic Oncology*. 2008 Jun 1;109(3):370–6.

20. Tan DSP, Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma: a continuing enigma. *Journal of Clinical Pathology*. 2007 Apr 1;60(4):355–60.
21. Jensen KC, Mariappan MR, Putcha GV, Husain A, Chun N, Ford JM, et al. Microsatellite Instability and Mismatch Repair Protein Defects in Ovarian Epithelial Neoplasms in Patients 50 Years of Age and Younger. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2008 Jul;32(7):1029–37.
22. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A Mutations in Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas. *New England Journal of Medicine*. 2010 Oct 14;363(16):1532–43.
23. Ali RH, Seidman JD, Luk M, Kalloger S, Gilks CB. Transitional Cell Carcinoma of the Ovary is Related to High-grade Serous Carcinoma and is Distinct From Malignant Brenner Tumor. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2012 Nov;31(6):499–506.
24. Seidman JD, Kurman RJ. Pathology of ovarian carcinoma. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2003 Aug;17(4):909–25.
25. Jones MB. Borderline Ovarian Tumors: Current Concepts for Prognostic Factors and Clinical Management. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2006 Sep;49(3):517–25.
26. Köbel M, Kalloger SE, Huntsman DG, Santos JL, Swenerton KD, Seidman JD, et al. Differences in Tumor Type in Low-stage Versus High-stage Ovarian Carcinomas. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2010 May;29(3):203–11.
27. Kurman R. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Annals of Oncology* [Internet]. 2013 Dec [cited 2020 Dec 5];24(suppl\_10). Available from: [insights.ovid.com](https://insights.ovid.com)
28. Li J, Fadare O, Xiang L, Kong B, Zheng W. Ovarian serous carcinoma: recent concepts on its origin and carcinogenesis. *J Hematol Oncol*. 2012 Mar 9;5(1):8.
29. Ditzel HM, Strickland KC, Meserve EE, Stover E, Konstantinopoulos PA, Matulonis UA, et al. Assessment of a Chemotherapy Response Score (CRS) System for Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma (HGSC). *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019 May 1;38(3):230–40.
30. Mano MS, Rosa DD, Azambuja E, Ismael G, Braga S, D’hondt V, et al.

Current management of ovarian carcinosarcoma. *International Journal of Gynecologic Cancer* [Internet]. 2007 Feb 1 [cited 2020 Dec 5];17(2). Available from: <https://ijgc.bmj.com/content/17/2/316>

31. Shih I-M, Kurman RJ. Ovarian Tumorigenesis: A Proposed Model Based on Morphological and Molecular Genetic Analysis. *The American Journal of Pathology*. 2004 May 1;164(5):1511–8.

32. Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A. “Primary peritoneal” high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma: Assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2011 Mar 1;120(3):470–3.

33. Prat J, Oncology FC on G. FIGO’s staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2015 Apr 1;26(2):87–9.

34. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971;50:1–7.

35. Silverberg SG. Histopathologic Grading of Ovarian Carcinoma: A Review and Proposal. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2000 Jan;19(1):7–15.

36. Prat J, Olawaiye AB, Bermudez A, et al. Ovary, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual, 8th*, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.681.

37. Tavassoli F. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *World Health Organization Classification of Tumours* [Internet]. 2003 [cited 2019 Aug 13]; Available from: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10020442849/>

38. Singh N, Gilks CB, Hirschowitz L, Kehoe S, McNeish IA, Miller D, et al. Primary site assignment in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: Consensus statement on unifying practice worldwide. *Gynecol Oncol*. 2016;141(2):195–8.

39. Benda JA, Zaino R. Histologic classification of tumors of the ovary. In: *Gynecologic Oncology Group Pathology Manual*, Benda JA, Zaino R (Eds), Gynecologic Oncology Group, Philadelphia 1998.

40. MARTIN DC. Cancer and endometriosis : Do we need to be concerned? *Semin reprod endocrinol.* 1997;15(3):319–24.
41. Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roy S, Ross RK, Henderson BE. “Incessant ovulation” and ovarian cancer. *Lancet.* 1979 Jul 28;2(8135):170–3.
42. Fathalla MF. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *The Lancet.* 1971 Jul;298(7716):163.
43. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk Factors for Ovarian Cancer: An Overview with Emphasis on Hormonal Factors. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B.* 2008 Mar 20;11(3–4):301–21.
44. Kammerman S, Demopoulos RI, Ross J. Gonadotropin Receptors in Experimentally Induced Ovarian Tumors in Mice. *Cancer Res.* 1977 Aug 1;37(8 Part 1):2578–82.
45. Whiteman DC, Murphy MFG, Cook LS, Cramer DW, Hartge P, Marchbanks PA, et al. Multiple Births and Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Jul 19;92(14):1172–7.
46. Akhmedkhanov A, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A, Pettersson KS, Huhtaniemi IT. Luteinizing hormone, its beta-subunit variant, and epithelial ovarian cancer: the gonadotropin hypothesis revisited. *Am J Epidemiol.* 2001 Jul 1;154(1):43–9.
47. Auersperg N. The origin of ovarian cancers--hypotheses and controversies. *Front Biosci (Schol Ed).* 2013 Jan 1;5:709–19.
48. Leeper K, Garcia R, Swisher E, Goff B, Greer B, Paley P. Pathologic Findings in Prophylactic Oophorectomy Specimens in High-Risk Women. *Gynecologic Oncology.* 2002 Oct 1;87(1):52–6.
49. Powell CB, Kenley E, Chen L, Crawford B, McLennan J, Zaloudek C, et al. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in BRCA Mutation Carriers: Role of Serial Sectioning in the Detection of Occult Malignancy. *JCO.* 2005 Jan 1;23(1):127–32.
50. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, et al. The Tubal Fimbria Is a Preferred Site for Early Adenocarcinoma in Women With Familial Ovarian Cancer Syndrome. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2006 Feb;30(2):230–6.
51. McCluggage WG, Hirschowitz L, Gilks CB, Wilkinson N, Singh N. The

Fallopian Tube Origin and Primary Site Assignment in Extrauterine High-grade Serous Carcinoma: Findings of a Survey of Pathologists and Clinicians. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2017 May 1;36(3):230–9.

52. Reade CJ, McVey RM, Tone AA, Finlayson SJ, McAlpine JN, Fung-Kee-Fung M, et al. The Fallopian Tube as the Origin of High Grade Serous Ovarian Cancer: Review of a Paradigm Shift. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014 Feb 1;36(2):133–40.

53. Bell D, Berchuck A, Birrer M, Chien J, Cramer DW, Dao F, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011 Jun;474(7353):609–15.

54. Soong TR, Howitt BE, Horowitz N, Nucci MR, Crum CP. The fallopian tube, “precursor escape” and narrowing the knowledge gap to the origins of high-grade serous carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2019 Feb 1;152(2):426–33.

55. Hirst JE, Gard GB, Mcillroy K, Nevell D, Field M. High Rates of Occult Fallopian Tube Cancer Diagnosed at Prophylactic Bilateral Salpingo-Oophorectomy. *International Journal of Gynecologic Cancer* [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2020 Dec 5];19(5). Available from: <https://ijgc.bmj.com/content/19/5/826-829>

56. Kuhn E, Kurman RJ, Vang R, Sehdev AS, Han G, Soslow R, et al. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma—evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *The Journal of Pathology*. 2012;226(3):421–6.

57. Conner JR, Meserve E, Pizer E, Garber J, Roh M, Urban N, et al. Outcome of unexpected adnexal neoplasia discovered during risk reduction salpingo-oophorectomy in women with germ-line BRCA1 or BRCA2 mutations. *Gynecologic Oncology*. 2014 Feb 1;132(2):280–6.

58. Gilks CB, Irving J, Köbel M, Lee C, Singh N, Wilkinson N, et al. Incidental Nonuterine High-grade Serous Carcinomas Arise in the Fallopian Tube in Most Cases: Further Evidence for the Tubal Origin of High-grade Serous Carcinomas. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2015 Mar;39(3):357–64.

59. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, Niknafs N, Adleff V, Noe M, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. *Nature Communications*. 2017 Oct 23;8(1):1093.

60. Chen F, Gaitskell K, Garcia MJ, Albukhari A, Tsaltas J, Ahmed AA. Serous tubal intraepithelial carcinomas associated with high-grade serous ovarian carcinomas: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2017;124(6):872–8.
61. Soong TR, Howitt BE, Miron A, Horowitz NS, Campbell F, Feltmate CM, et al. Evidence for lineage continuity between early serous proliferations (ESPs) in the Fallopian tube and disseminated high-grade serous carcinomas. *The Journal of Pathology*. 2018;246(3):344–51.
62. Flesken-Nikitin A, Odai-Afotey AA, Nikitin AY. Role of the stem cell niche in the pathogenesis of epithelial ovarian cancers. *Molecular & Cellular Oncology*. 2014 Sep 15;1(3):e963435.
63. Boyd C, McCluggage WG. Low-Grade Ovarian Serous Neoplasms (Low-Grade Serous Carcinoma and Serous Borderline Tumor) Associated With High-Grade Serous Carcinoma or Undifferentiated Carcinoma: Report of a Series of Cases of an Unusual Phenomenon. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2012 Mar;36(3):368–75.
64. Dehari R, Kurman RJ, Logani S, Shih I-M. The Development of High-grade Serous Carcinoma From Atypical Proliferative (Borderline) Serous Tumors and Low-grade Micropapillary Serous Carcinoma: A Morphologic and Molecular Genetic Analysis. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2007 Jul;31(7):1007–12.
65. Cieślak-Pobuda A, Knoflach V, Ringh MV, Stark J, Likus W, Siemianowicz K, et al. Transdifferentiation and reprogramming: Overview of the processes, their similarities and differences. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2017 Jul 1;1864(7):1359–69.
66. Cheng W, Liu J, Yoshida H, Rosen D, Naora H. Lineage infidelity of epithelial ovarian cancers is controlled by HOX genes that specify regional identity in the reproductive tract. *Nature Medicine*. 2005 May;11(5):531–7.
67. Kobayashi H. Ovarian cancer in endometriosis: epidemiology, natural history, and clinical diagnosis. *Int J Clin Oncol*. 2009 Oct;14(5):378–82.
68. Cheasley D, Wakefield MJ, Ryland GL, Allan PE, Alsop K, Amarasinghe KC, et al. The molecular origin and taxonomy of mucinous ovarian carcinoma. *Nature Communications*. 2019 Sep 2;10(1):3935.

69. Brun J-L, Boubli B, Sasco AJ. Epidemiología de los tumores del ovario. EMC - Ginecología-Obstetricia. 2012 Sep 1;48(3):1–10.
70. Muto MG, Cramer DW, Tangir J, Berkowitz R, Mok S. Frequency of the BRCA1 185delAG mutation among Jewish women with ovarian cancer and matched population controls. *Cancer Res.* 1996 Mar 15;56(6):1250–2.
71. Struewing JP, Coriaty ZM, Ron E, Livoff A, Konichezky M, Cohen P, et al. Founder BRCA1/2 Mutations among Male Patients with Breast Cancer in Israel. *Am J Hum Genet.* 1999 Dec;65(6):1800–2.
72. Moslehi R, Chu W, Karlan B, Fishman D, Risch H, Fields A, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet.* 2000 Apr;66(4):1259–72.
73. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology.* 1999 Jun;116(6):1453–6.
74. Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer.* 2001 Mar 2;84(5):714–21.
75. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Kauppila A. Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women--a population-based study in Finland. *Gynecol Oncol.* 2006 Oct;103(1):207–11.
76. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U, et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2001 Jul 26;345(4):235–40.
77. McGuire V, Felberg A, Mills M, Ostrow KL, DiCioccio R, John EM, et al. Relation of contraceptive and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and noncarriers of BRCA1 gene mutations. *Am J Epidemiol.* 2004 Oct 1;160(7):613–8.
78. Adami HO, Hsieh CC, Lambe M, Trichopoulos D, Leon D, Persson I, et al. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet.* 1994 Nov 5;344(8932):1250–4.
79. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA,

Hankinson SE. Breastfeeding and risk of ovarian cancer in two prospective cohorts. *Cancer Causes Control*. 2007 Jun;18(5):517–23.

80. Tung K-H, Goodman MT, Wu AH, McDuffie K, Wilkens LR, Kolonel LN, et al. Reproductive factors and epithelial ovarian cancer risk by histologic type: a multiethnic case-control study. *Am J Epidemiol*. 2003 Oct 1;158(7):629–38.

81. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol*. 2002 Feb 1;155(3):217–24.

82. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dørum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Aug 13;339(7):424–8.

83. Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, Beral V, Tzonou A, et al. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer*. 2002 Nov 20;102(3):262–5.

84. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PDP, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer*. 2004 Nov 29;91(11):1911–5.

85. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 1996 Oct;88(4 Pt 1):554–9.

86. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SAA, Pettinger M, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1739–48.

87. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *Br J Cancer*. 2007 Jan 15;96(1):151–6.

88. Beral V, Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2007 May 19;369(9574):1703–10.

89. Melin A, Sparén P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of

cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod.* 2006 May;21(5):1237–42.

90. Green A, Purdie D, Bain C, Siskind V, Russell P, Quinn M, et al. Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. Survey of Women's Health Study Group. *Int J Cancer.* 1997 Jun 11;71(6):948–51.

91. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol.* 2007 Feb;31(2):161–9.

92. Brun JL, Feyler A, Chêne G, Saurel J, Brun G, Hocké C. Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2000 Jul;78(1):21–7.

93. Nagle CM, Bain CJ, Green AC, Webb PM. The influence of reproductive and hormonal factors on ovarian cancer survival. *Int J Gynecol Cancer.* 2008 Jun;18(3):407–13.

94. Brun J-L, Rouzier R, Uzan S, Daraï E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. *Gynecol Oncol.* 2008 Sep;110(3):354–9.

95. Moorman PG, Palmieri RT, Akushevich L, Berchuck A, Schildkraut JM. Ovarian cancer risk factors in African-American and white women. *Am J Epidemiol.* 2009 Sep 1;170(5):598–606.

96. Terplan M, Smith EJ, Temkin SM. Race in ovarian cancer treatment and survival: a systematic review with meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2009 Sep;20(7):1139–50.

97. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Height, weight, weight change, and ovarian cancer risk in the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Am J Epidemiol.* 2003 Mar 1;157(5):424–33.

98. Lahmann PH, Cust AE, Friedenreich CM, Schulz M, Lukanova A, Kaaks R, et al. Anthropometric measures and epithelial ovarian cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2010 May 15;126(10):2404–15.

99. Leitzmann MF, Koebnick C, Danforth KN, Brinton LA, Moore SC, Hollenbeck AR, et al. Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer.* 2009 Feb

15;115(4):812–22.

100. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Recreational physical activity and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control*. 2010 Apr;21(4):485–91.

101. Prentice RL, Thomson CA, Caan B, Hubbell FA, Anderson GL, Beresford SAA, et al. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Oct 17;99(20):1534–43.

102. Beauchamp M-C, Yasmeeen A, Knafo A, Gotlieb WH. Targeting Insulin and Insulin-Like Growth Factor Pathways in Epithelial Ovarian Cancer. *J Oncol* [Internet]. 2010 [cited 2020 Mar 23];2010. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2804114/>

103. Kellenberger LD, Bruin JE, Greenaway J, Campbell NE, Moorehead RA, Holloway AC, et al. The Role of Dysregulated Glucose Metabolism in Epithelial Ovarian Cancer [Internet]. *Journal of Oncology*. 2010 [cited 2020 Mar 23]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jo/2010/514310/>

104. Gotlieb WH, Saumet J, Beauchamp M-C, Gu J, Lau S, Pollak MN, et al. In vitro metformin anti-neoplastic activity in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2008 Aug;110(2):246–50.

105. Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect the risk of developing ovarian cancer? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Aug;60(2):194–203.

106. Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM. Paracetamol use and risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Jul;62(1):113–21.

107. Tamez S, Norizoe C, Ochiai K, Takahashi D, Shimojima A, Tsutsumi Y, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and prognosis of patients with epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2009 Dec 15;101(12):1957–60.

108. Bakhru A, Mallinger JB, Buckanovich RJ, Griggs JJ. Casting light on 25-hydroxyvitamin D deficiency in ovarian cancer: a study from the NHANES. *Gynecol Oncol*. 2010 Nov;119(2):314–8.

109. Argento M, Hoffman P, Gauchez A-S. Ovarian cancer detection and

treatment: current situation and future prospects. *Anticancer Res.* 2008 Oct;28(5B):3135–8.

110. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of Symptoms of Ovarian Cancer in Women Presenting to Primary Care Clinics. *JAMA.* 2004 Jun 9;291(22):2705–12.

111. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2001 Aug;98(2):212–7.

112. Shanbhogue AKP, Shanbhogue DKP, Prasad SR, Surabhi VR, Fasih N, Menias CO. Clinical Syndromes Associated with Ovarian Neoplasms: A Comprehensive Review. *RadioGraphics.* 2010 Jul 1;30(4):903–19.

113. Committee Opinion No. 477: The Role of the Obstetrician–Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer. *Obstetrics & Gynecology.* 2011 Mar;117(3):742.

114. Loyer E, Whitman G, Fenstermacher M. Imaging of ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer.* 1999 Oct;9(5):351–61.

115. Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, Pothuri B, Venkatraman E, Chi D, et al. Peritoneal Metastases: Detection with Spiral CT in Patients with Ovarian Cancer. *Radiology.* 2002 May 1;223(2):495–9.

116. Kubik-Huch RA, Dörffler W, von Schulthess GK, Marincek B, Köchli OR, Seifert B, et al. Value of (18F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. *Eur Radiol.* 2000 Apr 1;10(5):761–7.

117. Musto A, Rampin L, Nanni C, Marzola MC, Fanti S, Rubello D. Present and future of PET and PET/CT in gynaecologic malignancies. *Eur J Radiol.* 2011 Apr;78(1):12–20.

118. Mogensen O. Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1992 Mar;44(3):207–12.

119. Plotti F, Scaletta G, Aloisi A, Luvero D, Capriglione S, Miranda A, et al. Quality of Life in Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: Chemotherapy Versus Surgery Plus Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2015 Jul;22(7):2387–94.

120. Hewitt MJ, Anderson K, Hall GD, Weston M, Hutson R, Wilkinson N, et

al. Women with peritoneal carcinomatosis of unknown origin: Efficacy of image-guided biopsy to determine site-specific diagnosis. *BJOG*. 2007 Jan;114(1):46–50.

121. Mehdi G, Maheshwari V, Afzal S, Ansari HA, Ansari M. Image-guided fine-needle aspiration cytology of ovarian tumors: An assessment of diagnostic efficacy. *J Cytol*. 2010 Jul;27(3):91–5.

122. de Waal YRP, Thomas CMG, Oei ALM, Sweep FCGJ, Massuger LFAG. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Oct;19(7):1160–5.

123. Kondi-Pafiti A, Kairi-Vasilatou E, Iavazzo C, Dastamani C, Bakalianou K, Liapis A, et al. Metastatic neoplasms of the ovaries: a clinicopathological study of 97 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Nov;284(5):1283–8.

124. Zaino R, Whitney C, Brady MF, DeGeest K, Burger RA, Buller RE. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas--a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2001 Nov;83(2):355–62.

125. Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR, Sun CC, Oh JC, Eifel PJ, et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol*. 2004 Aug;94(2):456–62.

126. Carmignani CP, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH. Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev*. 2003 Dec;22(4):465–72.

127. 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. *N Engl J Med*. 2019 28;380(9):822–32.

128. Schmeler KM, Tao X, Frumovitz M, Deavers MT, Sun CC, Sood AK, et al. Prevalence of lymph node metastasis in primary mucinous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol*. 2010 Aug;116(2 Pt 1):269–73.

129. Ramirez PT, Slomovitz BM, McQuinn L, Levenback C, Coleman RL. Role of appendectomy at the time of primary surgery in patients with early-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Dec;103(3):888–90.

130. Lin JE, Seo S, Kushner DM, Rose SL. The role of appendectomy for

mucinous ovarian neoplasms. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013 Jan 1;208(1):46.e1-46.e4.

131. Merogi AJ, Marrogi AJ, Ramesh R, Robinson WR, Fermin CD, Freeman SM. Tumor-host interaction: analysis of cytokines, growth factors, and tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian carcinomas. *Hum Pathol*. 1997 Mar;28(3):321–31.

132. Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, Cannon MJ, Pecorelli S, Parham GP. Secretion of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1999;20(3):177–81.

133. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1248–59.

134. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Apr;170(4):974–9; discussion 979-980.

135. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. 1998 May;69(2):103–8.

136. Allen DG, Heintz AP, Touw FW. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1995;16(5):349–56.

137. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol*. 2006 Nov;103(2):559–64.

138. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3621–7.

139. Goff BA, Matthews BJ, Larson EH, Andrilla CHA, Wynn M, Lishner DM, et al. Predictors of comprehensive surgical treatment in patients with ovarian cancer. *Cancer*. 2007 May 15;109(10):2031–42.

140. Covens AL. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian

cancer. *Gynecol Oncol.* 2000 Sep;78(3 Pt 1):269–74.

141. Chang S-J, 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 Sep;130(3):493–8.

142. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 1;26(1):83–9.

143. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Aghajanian C, Barakat RR, Chi DS. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008 Feb;108(2):276–81.

144. Sugarbaker PH. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbecks Arch Surg.* 1999 Dec;384(6):576–87.

145. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1992 Nov;47(2):159–66.

146. Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis JA, Kaye SB. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8802–11.

147. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DS. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: A systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecologic Oncology.* 2007 Feb 1;104(2):480–90.

148. Oksefjell H, Sandstad B, Trope C. Ovarian cancer stage IIIC. Consequences of treatment level on overall and progression-free survival. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27(3):209–14.

149. Scholz HS, Tasdemir H, Hunlich T, Turnwald W, Both A, Egger H. Multivisceral cytoreductive surgery in FIGO stages IIIC and IV epithelial ovarian cancer:

- Results and 5-year follow-up. *Gynecologic Oncology*. 2007 Sep 1;106(3):591–5.
150. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2000 Jan 1;88(1):144–53.
151. Gronlund B, Lundvall L, Christensen IJ, Knudsen JB, Høgdall C. Surgical cytoreduction in recurrent ovarian carcinoma in patients with complete response to paclitaxel-platinum. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Feb;31(1):67–73.
152. Jänicke F, Hölscher A, Kuhn W, Hugo RV, Pache L, Siewert JR, et al. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer*. 1992;70(8):2129–36.
153. Benedetti Panici P, De Vivo A, Bellati F, Mancini N, Perniola G, Basile S, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007 Mar;14(3):1136–42.
154. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburger A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol*. 2006 Dec;13(12):1702–10.
155. Eltabbakh GH, Mount SL, Beatty B, Simmons-Arnold L, Cooper K, Morgan A. Factors associated with cytoreducibility among women with ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2004 Nov 1;95(2):377–83.
156. Kang S, Kim T-J, Nam B-H, Seo S-S, Kim B-G, Bae D-S, et al. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2010 Jan 1;101(1):13–7.
157. Qayyum A, Coakley FV, Westphalen AC, Hricak H, Okuno WT, Powell B. Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Feb;96(2):301–6.
158. Risum S, Høgdall C, Loft A, Berthelsen AK, Høgdall E, Nedergaard L, et al. Prediction of suboptimal primary cytoreduction in primary ovarian cancer with combined positron emission tomography/computed tomography--a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2008 Feb;108(2):265–70.
159. Angioli R, Palaia I, Zullo MA, Muzii L, Mancini N, Calcagno M, et al. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol*

Oncol. 2006 Mar;100(3):455–61.

160. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Dec;199(6):642.e1-6.

161. Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo Voi R, Bifulco G, Testa AC, et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol*. 2005 Mar;96(3):729–35.

162. Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC, Cliby WA. Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecol Oncol*. 2006 Jan;100(1):33–7.

163. Axtell AE, Lee MH, Bristow RE, Dowdy SC, Cliby WA, Raman S, et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 1;25(4):384–9.

164. Yazdi GP, Miedema BW, Humphrey LJ. High mortality after abdominal operation in patients with large-volume malignant ascites. *J Surg Oncol*. 1996 Jun;62(2):93–6.

165. Vergote I, de Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, Van Dam P. Interval debulking surgery: an alternative for primary surgical debulking? *Semin Surg Oncol*. 2000 Aug;19(1):49–53.

166. 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. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2017 Sep 1;27(7):1534–42.

167. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010 Sep 2;363(10):943–53.

168. van Meurs HS, Tajik P, Hof MHP, Vergote I, Kenter GG, Mol BWJ, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer*. 2013

Oct;49(15):3191–201.

169. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *European Journal of Cancer*. 2016 Sep 1;64:22–31.

170. Coleridge SL, Bryant A, Lyons TJ, Goodall RJ, Kehoe S, Morrison J. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 31;2019(10).

171. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med*. 1995 Mar 9;332(10):629–34.

172. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al. Secondary Surgical Cytoreduction for Advanced Ovarian Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2004 Dec 9;351(24):2489–97.

173. Suh DH, Kim HS, Chang S-J, Bristow RE. Surgical management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2016;142(2):357–67.

174. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2009 Jan;112(1):265–74.

175. Bickell NA, Egorova N, Prasad-Hayes M, Franco R, Howell EA, Wisnivesky J, et al. Secondary Surgery Versus Chemotherapy for Recurrent Ovarian Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(5):458–64.

176. Gadducci A, Iacconi P, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Riccardo Genazzani A. Complete salvage surgical cytoreduction improves further survival of patients with late recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2000 Dec;79(3):344–9.

177. Cormio G, Vagno G di, Cazzolla A, Bettocchi S, Gesu' G di, Loverro G, et al. Surgical treatment of recurrent ovarian cancer: report of 21 cases and a review of the literature. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 1999 Oct 1;86(2):185–8.

178. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer*. 2005 Mar 28;92(6):1026–32.
179. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, Giuntoli RL, Gardner GJ, Armstrong DK, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer*. 2007 Feb 15;109(4):685–91.
180. Oksefjell H, Sandstad B, Tropé C. The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2009 Feb 1;20(2):286–93.
181. Tian W-J, Jiang R, Cheng X, Tang J, Xing Y, Zang R-Y. Surgery in recurrent epithelial ovarian cancer: benefits on Survival for patients with residual disease of 0.1-1 cm after secondary cytoreduction. *J Surg Oncol*. 2010 Mar 1;101(3):244–50.
182. Petrillo M, Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Costantini B, Vizzielli G, et al. Ovarian cancer patients with localized relapse: clinical outcome and prognostic factors. *Gynecol Oncol*. 2013 Oct;131(1):36–41.
183. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01166737?term=desktop&rank=2> (consultado el 24 de marzo de 2019).
184. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *JCO*. 2017 May 20;35(15\_suppl):5501–5501.
185. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00565851?term=GOG-0213&rank=1> (Consultado el 13 de marzo de 2019).
186. Coleman RL, Enserro D, Spirtos N, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, et al. A phase III randomized controlled trial of secondary surgical cytoreduction (SSC) followed by platinum-based combination chemotherapy (PBC), with or without bevacizumab (B) in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer (PSOC): A NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *JCO*. 2018 May 20;36(15\_suppl):5501–5501.
187. van de Laar R, Zusterzeel PLM, Van Gorp T, Buist MR, van Driel WJ,

Gaarenstroom KN, et al. Cytoreductive surgery followed by chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer (SOCceR trial): a multicenter randomised controlled study. *BMC Cancer*. 2014 Jan 14;14:22.

188. Chu CS, Rubin SC. Second-look laparotomy for epithelial ovarian cancer: a reappraisal. *Curr Oncol Rep*. 2001 Jan;3(1):11–8.

189. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003 Sep 1;21(17):3194–200.

190. Chan JK, Tian C, Teoh D, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, et al. Survival after recurrence in early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010 Mar;116(3):307–11.

191. 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 Apr 12;322(15):1021–7.

192. Elit L, Chambers A, Fyles A, Covens A, Carey M, Fung MFK. Systematic review of adjuvant care for women with Stage I ovarian carcinoma. *Cancer*. 2004 Nov 1;101(9):1926–35.

193. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;(3):CD004706.

194. Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, van der Burg M, et al. Surgical Staging and Treatment of Early Ovarian Cancer: Long-term Analysis From a Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jul 7;102(13):982–7.

195. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guidelines: Epithelial Ovarian Cancer (including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer). [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf) (Accessed on February 20, 2019).

196. Seagle B-LL, Butler SK, Strohl AE, Nieves-Neira W, Shahabi S. Chemotherapy delay after primary debulking surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*.

2017 Feb;144(2):260–5.

197. Adams G, Zekri J, Wong H, Walking J, Green JA. Platinum-based adjuvant chemotherapy for early-stage epithelial ovarian cancer: single or combination chemotherapy? *BJOG*. 2010 Nov;117(12):1459–67.

198. Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010 Mar;116(3):301–6.

199. Young RC, Brady MF, Nieberg RK, Long HJ, Mayer AR, Lentz SS, et al. Adjuvant Treatment for Early Ovarian Cancer: A Randomized Phase III Trial of Intraperitoneal 32P or Intravenous Cyclophosphamide and Cisplatin—A Gynecologic Oncology Group Study. *JCO*. 2003 Dec 1;21(23):4350–5.

200. Farley JH, Brady WE, Fujiwara K, Nomura H, Yunokawa M, Tokunaga H, et al. A phase II evaluation of temsirolimus in combination with carboplatin and paclitaxel followed by temsirolimus consolidation as first-line therapy in the treatment of stage III-IV clear cell carcinoma of the ovary. *JCO*. 2016 May 20;34(15\_suppl):5531–5531.

201. Chan JK, Brady W, Monk BJ, Brown J, Shahin MS, Rose PG, et al. A phase II evaluation of sunitinib in the treatment of persistent or recurrent clear cell ovarian carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study (GOG-254). *Gynecol Oncol*. 2018;150(2):247–52.

202. Le T, Adolph A, Krepart GV, Lotocki R, Heywood MS. The Benefits of Comprehensive Surgical Staging in the Management of Early-Stage Epithelial Ovarian Carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2002 May 1;85(2):351–5.

203. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jan 15;95(2):113–25.

204. Dizon DS, Restivo A, Lomme M, Charbonneau N, Brard L, Hughes T, et al. For women receiving chemotherapy for clinically apparent early ovarian cancer, is there a benefit to surgical staging? *Am J Clin Oncol*. 2008 Feb;31(1):39–42.

205. Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JPA. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Nov 15;98(22):1655–63.
206. Omura G, Blessing JA, Ehrlich CE, Miller A, Yordan E, Creasman WT, et al. A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1986 May 1;57(9):1725–30.
207. Bolis G, Scarfone G, Polverino G, Raspagliesi F, Tateo S, Richiardi G, et al. Paclitaxel 175 or 225 mg per meters squared with carboplatin in advanced ovarian cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004 Feb 15;22(4):686–90.
208. Wp M, Rf O. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol.* 1998 Jun 1;25(3):340–8.
209. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Nov 17;96(22):1682–91.
210. Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Walker JL, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. *Gynecol Oncol.* 2015 Oct;139(1):17–22.
211. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2484–96.
212. 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. *New England Journal of Medicine.* 2018 Dec 27;379(26):2495–505.
213. Bukowski RM, Ozols RF, Markman M. The management of recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol.* 2007 Apr;34(2 Suppl 2):S1-15.
214. McGee J, Bookman M, Harter P, Marth C, McNeish I, Moore KN, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference: individualized therapy and patient factors. *Ann Oncol.* 2017 Apr 1;28(4):702–10.

215. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014 May 1;32(13):1302–8.
216. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995 Jan;221(1):29–42.
217. Elias D, Gilly F, Quenet F, Bereder JM, Sidéris L, Mansvelt B, et al. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2010 May;36(5):456–62.
218. Stamou K, Tsamis D, Pallas N, Samanta E, Courcoutsakis N, Prassopoulos P, et al. Treating peritoneal mesothelioma with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. A case series and review of the literature. *International Journal of Hyperthermia*. 2015 Nov 17;31(8):850–6.
219. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, Classe JM, Msika S, Lorimier G, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Dec;39(12):1435–43.
220. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996 Dec 26;335(26):1950–5.
221. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 15;19(4):1001–7.
222. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006 Jan 5;354(1):34–43.

223. NCI Clinical Announcement on Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. 2006. Disponible en [https://ctep.cancer.gov/highlights/20060105\\_ovarian.htm](https://ctep.cancer.gov/highlights/20060105_ovarian.htm). Consultado el 5 de febrero de 2019.
224. Landrum LM, Java J, Mathews CA, Lanneau GS, Copeland LJ, Armstrong DK, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2013 Jul;130(1):12–8.
225. 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 Clin Oncol*. 2019 Jun 1;37(16):1380–90.
226. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 13];(1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005340.pub4/full>
227. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res*. 1980 Feb;40(2):256–60.
228. Jewell A, McMahon M, Khabele D. Heated Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Advanced Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2019 Aug 13];10(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6162496/>
229. Katz MH, Barone RM. The rationale of perioperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal surface malignancies. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003 Jul;12(3):673–88.
230. Petrillo M, De Iaco P, Cianci S, Perrone M, Costantini B, Ronsini C, et al. Long-Term Survival for Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer Patients Treated with Secondary Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol*. 2016 May;23(5):1660–5.
231. El-Kareh AW, Secomb TW. A theoretical model for intraperitoneal delivery of cisplatin and the effect of hyperthermia on drug penetration distance. *Neoplasia*. 2004 Apr;6(2):117–27.

232. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg*. 2009 Jun;249(6):900–7.
233. Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills SD, et al. Surgical outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: analysis of the american college of surgeons national surgical quality improvement program. *JAMA Surg*. 2014 Feb;149(2):170–5.
234. Loggie BW, Sterchi JM, Rogers AT, Lentz S, Holmesle H, Charles D, et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastrointestinal and ovarian cancers. *Regional Cancer Treatment*. 1995 Jan 1;7(2):78–81.
235. Helm CW, Richard SD, Pan J, Bartlett D, Goodman MD, Hoefler R, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer first report of the HYPER-O registry. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010 Jan 1;20(1):61–9.
236. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 18;378(3):230–40.
237. Di Giorgio A, De Iaco P, De Simone M, Garofalo A, Scambia G, Pinna AD, et al. Cytoreduction (Peritonectomy Procedures) Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Advanced Ovarian Cancer: Retrospective Italian Multicenter Observational Study of 511 Cases. *Ann Surg Oncol*. 2017 Apr;24(4):914–22.
238. Gonzalez Bayon L, Steiner MA, Vasquez Jimenez W, Asencio JM, Alvarez de Sierra P, Atahualpa Arenas F, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: upfront therapy, at first recurrence, or later? *Eur J Surg Oncol*. 2013 Oct;39(10):1109–15.
239. Cascales-Campos PA, Gil J, Gil E, Feliciangeli E, González-Gil A, Parrilla JJ, et al. Treatment of microscopic disease with hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy after complete cytoreduction improves disease-free survival in patients with stage IIIC/IV ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014

Jul;21(7):2383–9.

240. Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Dec;41(12):1578–89.

241. Wang Y, Ren F, Chen P, Liu S, Song Z, Ma X. Effects of CytoReductive surgery plus hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC) versus CytoReductive surgery for ovarian cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(3):301–9.

242. Wu Q, Wu Q, Xu J, Cheng X, Wang X, Lu W, et al. Efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *International Journal of Hyperthermia*. 2019 Jan 1;36:562–72.

243. Bae JH, Lee JM, Ryu KS, Lee YS, Park YG, Hur SY, et al. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel- or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol*. 2007 Jul;106(1):193–200.

244. Mendivil AA, Rettenmaier MA, Abaid LN, Brown JV, Mori KM, Lopez KL, et al. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced stage ovarian carcinoma: a 3 year experience. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017 Aug;80(2):405–10.

245. Zivanovic O, Abramian A, Kullmann M, Fuhrmann C, Coch C, Hoeller T, et al. HIPEC ROC I: a phase I study of cisplatin administered as hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion followed by postoperative intravenous platinum-based chemotherapy in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2015 Feb 1;136(3):699–708.

246. Cascales-Campos PA, Gil J, Feliciangeli E, Gil E, González-Gil A, López V, et al. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Using Paclitaxel in Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian Cancer Patients with Microscopic Residual Disease after Cytoreduction. *Ann Surg Oncol*. 2015 Mar 1;22(3):987–93.

247. Fagotti A, Costantini B, Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Margariti PA, et al. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecol Oncol*. 2012 Dec;127(3):502–5.

248. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol*. 2015 May;22(5):1570–5.
249. Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, Stamenkovic AB, Ivanovic AM, Kecmanovic DM. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer -- 12-year single center experience. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Nov;35(11):1186–91.
250. Sampson JA. Implantation Peritoneal Carcinomatosis of Ovarian Origin. *Am J Pathol*. 1931 Sep;7(5):423-444.39.
251. Al-Shammaa H-A-H, Li Y, Yonemura Y. Current status and future strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol*. 2008 Feb 28;14(8):1159–66.
252. Sugarbaker PH. Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology. *Cancer Treat Res*. 1996;82:79–100.
253. Yonemura Y, Bandou E, Kawamura T, Endou Y, Sasaki T. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Aug;32(6):602–6.
254. Walkey MM, Friedman AC, Sohotra P, Radecki PD. CT manifestations of peritoneal carcinomatosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1988 May;150(5):1035–41.
255. Sugarbaker PH. Indicadores pronósticos, incluyendo la laparoscopia diagnóstica. En: Sugarbaker PH, Cascales Campos PA . Citorreducción y quimioterapia perioperatoria en las neoplasias malignas de la superficie peritoneal. 1a Edición. Madrid:Arán; 2018. P.1-12. In.
256. Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, Chang D, Sugarbaker PH. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 2005 Feb 15;103(4):839–49.
257. Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, Melero JT, Levine EA, Gutman M, et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: A multi-

institutional study. *Journal of Surgical Oncology*. 2010;102(6):565–70.

258. Koh J-L, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2009 Feb;16(2):327–33.

259. Delbeke D, Martin WH. POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IMAGING IN ONCOLOGY. *Radiologic Clinics of North America*. 2001 Sep 1;39(5):883–917.

260. Kim S, Chung J-K, Kang S-B, Kim M-H, Jeong JM, Lee DS, et al. [18F]FDG PET as a substitute for second-look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Feb 1;31(2):196–201.

261. Guidelines for Diagnostic Laparoscopy. Practice/Clinical Guidelines, publicado en abril de 2010 por la Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. <https://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-diagnostic-laparoscopy/> (Consultado el 26 de mayo de 2018).

262. Fanfani F, Monterossi G, Fagotti A, Gallotta V, Costantini B, Vizzielli G, et al. Positron Emission Tomography–Laparoscopy Based Method in the Prediction of Complete Cytoreduction in Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015 Feb 1;22(2):649–54.

263. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res*. 1996;82:359–74.

264. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Brachet A, Panteix G, Salle B, et al. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology*. 1994 Apr;41(2):124–9.

265. Sugarbaker PH. Revisión general de las peritonectomías, resecciones viscerales y laparoscopia terapéutica en las enfermedades malignas de la superficie peritoneal. En: PH Sugarbaker, PA Cascales Campos. Citorreducción y quimioterapia perioperatoria en las neoplasias malignas de la superficie peritoneal. 1a Edición. Madrid:Arán; 2018. P.42-17.

266. Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra MR. Surgical

technique of parietal and visceral peritonectomy for peritoneal surface malignancies. *J Surg Oncol.* 2009 Sep 15;100(4):321–8.

267. Garrison RN, Kaelin LD, Galloway RH, Heuser LS. Malignant ascites. Clinical and experimental observations. *Ann Surg.* 1986 Jun;203(6):644–51.

268. Facchiano E, Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, Castel B, Flamant Y, et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of malignant ascites secondary to unresectable peritoneal carcinomatosis from advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Feb;34(2):154–8.

269. Weisberger AS, Levine B, Storaasli JP. Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin. *J Am Med Assoc.* 1955 Dec 31;159(18):1704–7.

270. Baron MA. Structure of the intestinal peritoneum in man. *American Journal of Anatomy.* 1941;69(3):439–97.

271. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep.* 1978 Jan;62(1):1–11.

272. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease. *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2001 Jun 1;1(1):142–8.

273. Jacquet P, Averbach A, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Hyperthermic intraperitoneal doxorubicin: pharmacokinetics, metabolism, and tissue distribution in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1998;41(2):147–54.

274. Ortega-Deballon P, Facy O, Rat P. A “Happy Marriage” Between Open and Closed Techniques of Heated Intraperitoneal Chemotherapy. *The Cancer Journal.* 2009 Oct;15(5):448.

275. Esquis P, Consolo D, Magnin G, Pointaire P, Moretto P, Ynsa MD, et al. High Intra-abdominal Pressure Enhances the Penetration and Antitumor Effect of Intraperitoneal Cisplatin on Experimental Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg.* 2006 Jul;244(1):106–12.

276. Foster JM, Sleightholm R, Patel A, Shostrom V, Hall B, Neilsen B, et al. Morbidity and Mortality Rates Following Cytoreductive Surgery Combined With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Compared With Other High-Risk Surgical

Oncology Procedures. *JAMA Network Open*. 2019 Jan 11;2(1):e186847–e186847.

277. Ang C, Chan KKL, Bryant A, Naik R, Dickinson HO. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2011 [cited 2021 Jan 12];(4). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007697.pub2/full>

278. Gm NB, Cg G, Mj E, Cw B, Gs K. Nomogram for 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2016 Jan 1;37(1):63–8.

279. Chua TC, Robertson G, Liauw W, Farrell R, Yan TD, Morris DL. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009 Dec;135(12):1637–45.

280. van Ruth S, Mathôt RAA, Sparidans RW, Beijnen JH, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mitomycin During Intraoperative Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Clin Pharmacokinet*. 2004 Feb 1;43(2):131–43.

281. Verwaal VJ, Tinteren H van, Ruth SV, Zoetmulder FAN. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *Journal of Surgical Oncology*. 2004;85(2):61–7.

282. Pelz JOW, Doerfer J, Decker M, Dimmler A, Hohenberger W, Meyer T. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) decrease wound strength of colonic anastomosis in a rat model. *Int J Colorectal Dis*. 2007 Aug;22(8):941–7.

283. Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer*. 1993 Jan 15;71(2 Suppl):606–14.

284. Massi D, Susini T, Savino L, Boddi V, Amunni G, Colafranceschi M. Epithelial ovarian tumors in the reproductive age group: age is not an independent prognostic factor. *Cancer*. 1996 Mar 15;77(6):1131–6.

285. Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, et al. Identification of Prognostic Factors in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma.

Gynecologic Oncology. 2001 Sep 1;82(3):532–7.

286. Zorn KK, Bonome T, Gangi L, Chandramouli GVR, Awtrey CS, Gardner GJ, et al. Gene Expression Profiles of Serous, Endometrioid, and Clear Cell Subtypes of Ovarian and Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res*. 2005 Sep 15;11(18):6422–30.

287. Hess V, A'Hern R, Nasiri N, King DM, Blake PR, Barton DPJ, et al. Mucinous epithelial ovarian cancer: a separate entity requiring specific treatment. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 15;22(6):1040–4.

288. International Collaborative Ovarian Neoplasm 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. *Lancet*. 2002 Aug 17;360(9332):505–15.

289. Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P, et al: Carcinoma of the ovary. Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. *J Epidemiol Biostat* 1998;3:75–102.

290. Karanth S, Fowler ME, Mao X, Wilson LE, Huang B, Pisu M, et al. Race, Socioeconomic Status, and Health-Care Access Disparities in Ovarian Cancer Treatment and Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI Cancer Spectrum* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Jan 27];3(pkz084). Available from: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz084>

291. Bandera EV, Lee VS, Rodriguez-Rodriguez L, Powell CB, Kushi LH. Racial/Ethnic Disparities in Ovarian Cancer Treatment and Survival. *Clin Cancer Res*. 2016 Dec 1;22(23):5909–14.

292. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1975 Oct;42:101–4.

293. Lluca A, Escrig J, MUAPOS working group (Multidisciplinary Unit of Abdominal Pelvic Oncology Surgery). Prognostic value of peritoneal cancer index in primary advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Jan;44(1):163–9.

294. Tentes A -a. K, Tripsiannis G, Markakidis SK, Karanikiotis CN, Tzegas G, Georgiadis G, et al. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2003 Feb 1;29(1):69–73.

295. Cascales Campos P, Gil J, Parrilla P. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with primary and recurrent advanced ovarian cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2014 Aug 1;40(8):970–5.
296. Puls LE, Duniho T, Iv JEH, Kryscio R, Blackhurst D, Gallion H. The Prognostic Implication of Ascites in Advanced-Stage Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*. 1996 Apr 1;61(1):109–12.
297. Gupta D, Lis CG. Role of CA125 in predicting ovarian cancer survival - a review of the epidemiological literature. *Journal of Ovarian Research*. 2009 Oct 9;2(1):13.
298. Gard GB, Houghton CRS. An Assessment of the Value of Serum CA 125 Measurements in the Management of Epithelial Ovarian Carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 1994 Jun 1;53(3):283–9.
299. Lataifeh I, Marsden DE, Robertson G, Gebiski V, Hacker NF. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005;45(3):211–4.
300. Bankhead CR, Collins C, Stokes-Lampard H, Rose P, Wilson S, Clements A, et al. Identifying symptoms of ovarian cancer: a qualitative and quantitative study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2008;115(8):1008–14.
301. Hefler LA, Concin N, Hofstetter G, Marth C, Mustea A, Sehouli J, et al. Serum C-Reactive Protein as Independent Prognostic Variable in Patients with Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res*. 2008 Feb 1;14(3):710–4.
302. Asher V, Lee J, Bali A. Preoperative serum albumin is an independent prognostic predictor of survival in ovarian cancer. *Med Oncol*. 2012 Sep 1;29(3):2005–9.
303. Wang Y, Niu XL, Qu Y, Wu J, Zhu YQ, Sun WJ, et al. Autocrine production of interleukin-6 confers cisplatin and paclitaxel resistance in ovarian cancer cells. *Cancer Letters*. 2010 Sep 1;295(1):110–23.
304. Chesnais M, Lecuru F, Mimouni M, Ngo C, Fauconnier A, Huchon C. A pre-operative predictive score to evaluate the feasibility of complete cytoreductive surgery in patients with epithelial ovarian cancer. *PLOS ONE*. 2017 Nov

8;12(11):e0187245.

305. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, Fishman EK, O'Neill MJ, Trimble EL, et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer*. 2000;89(7):1532–40.

306. Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol*. 1993 Jan;11(1):166–72.

307. Meyer JI, Kennedy AW, Friedman R, Ayoub A, Zepp RC. Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 Oct;165(4):875–8.

308. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients receiving platinum-based chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2004 May 4;90(9):1704–6.

309. Zhu J, Wang H, Liu C-C, Lu Y, Tang H. The Glasgow Prognostic Score (GPS) is a novel prognostic indicator in advanced epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Nov 1;142(11):2339–45.

310. Omichi C, Nakamura K, Haraga J, Masuyama H, Hiramatsu Y. Glasgow prognostic score is an independent marker for poor prognosis with all cases of epithelial ovarian cancer. *Cancer Medicine*. 2016;5(6):1074–80.

311. Liu Y, Chen S, Zheng C, Ding M, Zhang L, Wang L, et al. The prognostic value of the preoperative c-reactive protein/albumin ratio in ovarian cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2017 Apr 21 [cited 2021 Jan 20];17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5399817/>

312. Angioli R, Capriglione S, Aloisi A, Ricciardi R, Scaletta G, Lopez S, et al. A Predictive Score for Secondary Cytoreductive Surgery in Recurrent Ovarian Cancer (SeC-Score): A Single-Centre, Controlled Study for Preoperative Patient Selection. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec 1;22(13):4217–23.

313. Minaguchi T, Satoh T, Matsumoto K, Sakurai M, Ochi H, Onuki M, et al. Proposal for selection criteria of secondary cytoreductive surgery in recurrent epithelial ovarian, tubal, and peritoneal cancers. *Int J Clin Oncol*. 2016 Jun 1;21(3):573–9.

314. Cowan RA, Eriksson AGZ, Jaber SM, Zhou Q, Iasonos A, Zivanovic O, et al. A comparative analysis of prediction models for complete gross resection in secondary cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2017 May 1;145(2):230–5.
315. Zang RY, Harter P, Chi DS, Sehouli J, Jiang R, Tropé CG, et al. Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. *Br J Cancer*. 2011 Sep 27;105(7):890–6.
316. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: The multicenter intergroup study DESKTOP II. A project of the AGO kommission OVAR, AGO study group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011 Feb;21(2):289–95.
317. Tian W-J, Chi DS, Sehouli J, Tropé CG, Jiang R, Ayhan A, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. *Ann Surg Oncol*. 2012 Feb;19(2):597–604.
318. Pelz JOW, Stojadinovic A, Nissan A, Hohenberger W, Esquivel J. Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol*. 2009 Jan 1;99(1):9–15.
319. Foster JM, Sleightholm R, Smith L, Ceelen W, Deraco M, Yildirim Y, et al. Erratum: Re: The American Society of Peritoneal Surface Malignancies Multi-Institution Evaluation of 1,051 Advanced Ovarian Cancer Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and HIPEC: An Introduction of the Peritoneal Surface Disease Severity Score. *Journal of Surgical Oncology* 2016;114(7):779-784. *J Surg Oncol*. 2018;118(4):720.
320. Yarema R, Fetsych T, Volodko N, Ohorchak M, Petronchak O, Huley R, et al. Evaluation of the peritoneal surface disease severity score (PSDSS) in ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC: Two pathogenetic types based study. *J Surg Oncol*. 2018 Jun;117(8):1806–12.
321. Iavazzo CR, Kopanakis ND, Spiliotis JD. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: Peritoneal surface disease severity score-preliminary

results. *J Surg Oncol*. 2018 Sep;118(3):591–2.

322. Sankar A, Johnson SR, Beattie WS, Tait G, Wijeyesundera DN. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice. *Br J Anaesth*. 2014 Sep;113(3):424–32.

323. Barnholtz-Sloan JS, Schwartz AG, Qureshi F, Jacques S, Malone J, Munkarah AR. Ovarian cancer: changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Oct;189(4):1120–7.

324. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol*. 2009 Jul;114(1):26–31.

325. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL, Lin W-CM, Pisani AL, Peticucci S. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2003 Aug;90(2):390–6.

326. Giorgio AD, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer*. 2008;113(2):315–25.

327. Colombo N, Sessa C, du Bois A, 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†. *Ann Oncol*. 2019 May 1;30(5):672–705.

328. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 18;378(3):230–40.

329. Cornelison TL, Reed E. Dose intensity analysis of high-dose carboplatin in refractory ovarian carcinoma relative to age. *Cancer*. 1993 Jan 15;71(2 Suppl):650–5.

330. Gersell DJ. Metastatic Ovarian Tumors: Still a Challenge. *American Journal of Clinical Pathology*. 1992 Jun 1;97(6):745–7.

331. Turan T, Aykan B, Koc S, Boran N, Tulunay G, Karacay O, et al. Analysis of Metastatic Ovarian Tumors from Extragenital Primary Sites. *Tumori*. 2006 Nov

1;92(6):491–5.

332. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009 Mar 15;115(6):1234–44.

333. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2003 Sep 15;89(6):1028–30.

334. Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer*. 2013 Nov;13(11):759–71.

335. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*. 2010 Dec 22;9:69.

336. Villeneuve L, Thivolet A, Bakrin N, Mohamed F, Isaac S, Valette P-J, et al. A new internet tool to report peritoneal malignancy extent. *Peritoneal Malignancy Stage Evaluation (PROMISE) application*. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2016 Jun 1;42(6):877–82.

337. Gómez-Hidalgo NR, Martínez-Cannon BA, Nick AM, Lu KH, Sood AK, Coleman RL, et al. Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer: Time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. *Gynecologic Oncology*. 2015 Jun 1;137(3):553–8.

338. Gómez-Ruiz AJ, González-Gil A, Gil J, Navarro-Barrios Á, Alconchel F, Gil E, et al. Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS), AGO-score and TIAN model in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer treated by cytoreductive surgery plus HIPEC. *Clin Exp Metastasis*. 2019 Oct 1;36(5):433–9.

339. Pedro Antonio C-C, Álvaro Jesús G-R, José G, Elena G, Alida G, Francisco M-L, et al. Validation of a peritoneal surface disease severity score in stage IIIc-IV ovarian cancer treated with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Surgical Oncology*. 2019 Mar 1;28:57–61.

340. Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, Brady MF, Carmichael J, Eisenhauer EA, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 1:87–92.



## **8. ANEXOS**



**TABLAS DE ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DEL  
GRADO DE CITORREDUCCIÓN**



**Tabla anexa 1.** Análisis multivariante de los factores relacionados con el grado de citorreducción en la serie global

VARIABLE	REGRESIÓN LOGÍSTICA		
	B	HR (IC 95%)	p
<b>EDAD</b>	1,80	4,76 (0,88-17,33)	0,103
<b>SINTOMAS</b>			
Asintomáticas	-	1	
Leves	-0,43	1,24 (0,12-3,31)	0,603
Graves	1,31	3,79 (0,56-25,53)	0,169
<b>ASCITIS (No vs. Sí)</b>	0,33	1,39 (0,25-7,70)	0,662
<b>ADENOPATÍAS RX (No vs. Sí)</b>	1,35	3,90 (0,85-17,89)	0,081
<b>PCI RADIOLÓGICO</b>			
Menor de 10	-	1	
10-20	1,19	3,30 (0,69-15,89)	0,136
Mayor de 20	2,84	17,10 (2,91-60,38)	<b>0,002</b>
<b>ESTADIO FIGO (I-II vs. III-IV)</b>	2,29	4,49 (0,87-30,01)	0,098
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>			
G1	-	1	
G2	0,30	1,35 (0,13-14,22)	0,802
G3	0,36	1,44 (0,97-21,43)	0,792
<b>TIPO HISTOLÓGICO (A vs. B)</b>	0,25	1,28 (0,12-13,22)	0,802
<b>QT PREVIA (No vs. Sí)</b>	0,62	1,87 (0,45-7,67)	0,383
<b>PSDSS (I-II vs. III-IV)</b>	1,170	3,22 (1,09-9,52)	<b>0,034</b>

**Tabla anexa 2.** Análisis multivariante de los factores relacionados con el grado de citorreducción en las pacientes con tumores primarios.

VARIABLE	REGRESIÓN LOGÍSTICA		
	B	HR (IC 95%)	p
<b>EDAD</b>	1,17	3,56 (0,72-14,09)	0,307
<b>SINTOMAS</b>			
Asintomáticas	-	1	
Leves	1,12	1,77 (0,23-3,76)	0,123
Graves	1,97	3,03 (0,61-21,98)	0,442
<b>ASCITIS (No vs. Sí)</b>	0,11	2,21 (0,32-3,89)	0,445
<b>ADENOPATÍAS RX (No vs. Sí)</b>	1,35	3,90 (0,85-17,89)	0,081
<b>PCI RADIOLÓGICO</b>			
Menor de 10	-	1	
10-20	1,47	4,36 (0,04-18,24)	<b>0,043</b>
Mayor de 20	2,96	19,42 (3,76-70,28)	<b>0,000</b>
<b>ESTADIO FIGO (III vs. IV)</b>	1,12	2,21 (0,56-5,09)	0,337
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>			
G1	-	1	
G2	0,45	1,88 (0,34-9,97)	0,441
G3	0,98	1,72 (0,12-13,50)	0,129
<b>TIPO HISTOLÓGICO (A vs. B)</b>	-1,655	0,19 (0,03-12,01)	0,433
<b>QT PREVIA (No vs. Sí)</b>	1,059	2,85 (0,47-17,41)	0,248
<b>PSDSS (I-II vs. III-IV)</b>	1,706	4,55 (1,26-12,28)	<b>0,033</b>

**Tabla anexa 3.** Análisis multivariante de los factores relacionados con el grado de citorreducción en las pacientes con recurrencia.

VARIABLE	REGRESIÓN LOGÍSTICA		
	B	HR (IC 95%)	p
<b>EDAD</b>	0,89	1,76 (0,45-2,28)	0,443
<b>SINTOMAS</b>			
Asintomáticas	-	1	
Leves	0,24	2,25 (0,67-3,32)	0,595
Graves	1,91	1,12 (0,27-7,73)	0,189
<b>ASCITIS (No vs. Sí)</b>	0,11	2,29 (0,81-17,59)	0,092
<b>TIPO HISTOLÓGICO (A vs. B)</b>	1,53	2,26 (0,65-3,28)	0,165
<b>CITORREDUCCIÓN PREVIA (CC=0 vs. CC &gt;0)</b>	-0,65	1,02 (0,06-2,65)	0,443
<b>QT PREVIA (No vs. Sí)</b>	3,56	2,24 (0,02-34,40)	0,776
<b>ESTADIO FIGO PREVIO (I-II vs. III-IV)</b>	-1,78	0,67 (0,07-23,55)	0,813
<b>SLE &gt;16 MESES (No vs. Sí)</b>	7,76	17,01 (0,01-78,56)	0,919
<b>PSDSS (I-II vs. III-IV)</b>	3,66	15,05 (1,32-95,64)	<b>0,033</b>
<b>AGO (Positivo vs. Negativo)</b>	-0,25	0,77 (0,01-48,16)	0,900
<b>Tian (Bajo riesgo vs. Alto riesgo)</b>	2,63	3,34 (0,23-18,67)	0,661
<b>Muy bajo riesgo (No vs. Sí)</b>	3,08	20,44 (0,01-1439,90)	0,998



**PREMIO BERLIN 2012**





On the occasion of the  
8th World Congress on Peritoneal Surface  
Malignancies 2012  
31<sup>st</sup> October to 2<sup>nd</sup> November 2012

Mr.

**Pedro Antonio Cascales Campos**

receives the

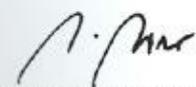
**Posteraward**

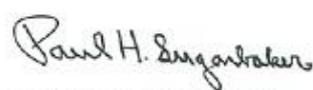
for the Poster

**„Evaluation of a PSDSS in patients with ovarian cancer with  
peritoneal dissemination“**

presented on 1<sup>st</sup> November 2012.

Berlin, 2<sup>nd</sup> November 2012

  
Prof. Dr. Pompiliu Piso  
Congresspresident

  
Prof. Paul H. Sugarbaker  
Congresspresident

