

**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE CIRUGÍA PRIMARIA Y  
CIRUGÍA DE INTERVALO EN EL ESTADIO IIIC DEL  
CÁNCER DE OVARIO**

TESIS DOCTORAL

**José Luis Sánchez Iglesias**

**Dirección de Tesis**

**Doctora M<sup>a</sup> Asunción Pérez Benavente y Prof. Antonio Gil Moreno**

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología,  
Medicina Preventiva y Salud Pública



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA**



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE CIRUGÍA  
PRIMARIA Y CIRUGÍA DE INTERVALO EN EL  
ESTADIO IIIC DEL CÁNCER DE OVARIO**

Tesis doctoral presentada por

José Luis Sánchez Iglesias

Para optar al grado académico de

DOCTOR EN MEDICINA

Trabajo realizado en la unidad de Ginecología Oncológica del hospital

Universitario Materno infantil Vall d'Hebron bajo la dirección de

Dra. M<sup>a</sup> Asunción Pérez Benavente

Profesor Antonio Gil Moreno

Tesis adscrita al departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Autónoma de Barcelona dentro del programa de doctorado en Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Medicina Preventiva y Salud Pública.

José Luis Sánchez  
Iglesias

Dra M<sup>a</sup> Asunción Pérez  
Benavente

Profesor Antonio  
Gil Moreno

Septiembre 2014

**“A mi mujer Laura y a mi hija Carla “**

**“A mis padres y a mi hermana”**

**“A las Hurdes y a los hurdanos para no olvidar  
mis orígenes”**

**“A todas las pacientes con cáncer de ovario  
que luchan día a día“**



**“Es preciso sacudir enérgicamente el bosque de las neuronas cerebrales adormecidas; es menester hacerlas vibrar con la emoción de lo nuevo e infundirles nobles y elevadas inquietudes”**

**Santiago Ramón y Cajal**

**“La cirugía lleva el imperativo básico de la profesión médica hasta límites extremos, en los que lo humano entra en contacto con lo divino”**

**Milan Kundera**

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Profesor, Antonio Gil. Jefe de de Ginecología del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona, gran amigo, consejero y maestro en el arte de la cirugía oncológica.

Al Dr. Juanjo Gómez, de la unidad de Ecografía Ginecológica del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona, amigo incondicional y el que me ha animado a realizar esta tesis, sin sus consejos no lo hubiese conseguido.

A la Dra. Asun Pérez Benavente, Jefe de la unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona, directora de esta tesis y animadora personal, además de enseñarme la compleja cirugía del cáncer de ovario.

A la Dra. Berta Díaz Feijoo, Médico adjunto de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona, por aguantarme todos los martes en quirófano y enseñarme los trucos de la laparoscopia.

A los Dres. Javier De la Torre y Montse Cubo, Médicos adjuntos de Ginecología General del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona, por su ánimos y compartir penas en momentos difíciles.

Al Dr. Jordi Sabadell, Médico adjunto de Ginecología General del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona, juntos desde nuestros tiempos de la facultad.

Al Dr. Oriol Puig, Cirujano de la unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona, por su sabia enseñanza y paciencia.

A las Dras. Cabrera y Franco adjuntas de la unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona, compañeras de residencia.

A la Dra. Cristina Centeno, Médico adjunto de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona, por su enseñanza en la patología del tracto genital inferior.

Al Profesor, Jordi Xercavins, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Barcelona y asesor senior de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona, por su incansable perseverancia para realizar esta tesis.

Al Dr. Alberto Escudero, Médico Radiólogo del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona, por su predisposición e incansable trabajo en el arte de la radiología.

Al equipo de Anestesia y Reanimación del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona.

Al equipo de Oncología médica y Radioterapia del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona.

Al equipo de Anatomía patológica especialmente, los Dres García y Castellví del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona.

Al equipo de Enfermería del Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona y muy especialmente a "LOLA" por su ayuda en las consultas y por ser una persona ejemplar.

A mi mujer Laura y mi hija Carla, siempre a mi lado, por su apoyo diario, por su paciencia y por esperarme siempre con los brazos abiertos cuando llego a casa, auténticas protagonistas de esta tesis.

A mis padres por su enorme esfuerzo e insistirme en el estudio.

A mi hermana Susi, por apoyarme en todo.

Al Dr. Font Ginecólogo del Instituto Font Sastre, por su confianza diaria.

A los Dres. Ferreiro, Cortés, Vilaseca y Sabadell mis grandes amigos desde el inicio, en la facultad de medicina de Bellvitge.

Al Equipo de investigación del VHIR: Marina, Blanca, Lucía, Eva y Raventós

A los Dres. Asunción Pérez Benavente, Anabel López Figueras y Javier de la Torre, por la aportación de textos de sus tesis a esta.

## LISTADO DE ABREVIATURAS

ACO	Anticonceptivo Oral
AGO/OVAR	Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom
AINES	Antiinflamatorios No Esteroideos
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	American Society of Anesthesiologists
B- HCG	Beta- Human Chorionic Gonadotropin
BFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
BRAF	Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
BRCA1/2	Breast Cancer 1/2
CCP	Cirugía de Citoreducción Primaria
CEA	Carcinoembryonic Antigen
CEEA	Circular End-to-End Anastomosis
CEO	Cáncer Epitelial de Ovario
CHORUS	Chemotherapy Or Upfront Surgery
CI	Cirugía de intervalo
COX	Ciclo Oxigenasa
CP	Cirugía Primaria
CTNNB1	Catenin (Cadherin-Associated Protein), Beta 1
ECA	Ensayos Controlados Aleatorizados
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EUROCARE 5	European Cancer Registry Study Of Survival and Care of Cancer Patients



GEICO	Grupo español de investigación en cáncer de ovario
GCIG	Gynecologic Cancer Inter Group
GIA	Gastrointestinal Anastomosis
GLOBOCAN	Registro mundial de Cáncer
GnRH	Gonadotropin-releasing Hormone
GOG	Gynecologic Oncology Group
HER 2 NEU/ERB 2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
HK	Kalitreína Humana
ICON	Internacional Collaborative Ovarian Neoplasm
IMC	Índice de Masa Corporal
IM	Inestabilidad de los microsatélites
IP/IR	Índice de Pulsatilidad / índice de Resistencia
Ki 67	Antígeno Ki 67
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral
LASA-P	Ácido Siálico unido a lípidos en plasma
MCSF	Macrophage Colony-Stimulating Factor
MMPs	Metaloproteinasa Matricial
NCIG-CTG	National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR/RR	Od Ratio/Riesgo Relativo
OVX1	Anti-Ovarian cáncer antigenX1
PARP	Poly (ADP-ribose) Polymerase
P53/TP53	Tumor protein 53
PCNA	Proliferation Cell Nuclear Antigen
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PET-FDG	Positron Emission Tomography 18F-Fludesoxiglucosa
PIK3	Fosfoinositol 3-quinasa
PLE	Periodo Libre de Enfermedad
PTEN	Fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa
QT	Quimioterapia

QTNA	Quimioterapia Neoadyuvante
QT-IP	Quimioterapia Intraperitoneal
QT-EV	Quimioterapia Endovenosa
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROC/AUC	Receiver Operating Characteristic/ Área bajo la Curva
SEER	Surveillance, Epidemiology and end Results Program
SPV	Supervivencia
STIC	Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma
TC	Tomografía Computerizada
TGF-beta	Transforming Growth Factor beta
THS	Terapia Hormonal Sustitutiva
TIE	Tasa de Incidencia Estandarizada
TNM	Classification of Malignant Tumours
TR	Tumor Residual
UICC	Unión Internacional Contra el Cáncer
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>I</b>
a)	
<b>ABSTRACT</b>	<b>IV</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1.1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE OVARIO	2
<b>1.2. ETIOLOGÍA</b>	<b>8</b>
1.2.1. TEORÍA DE LA OVULACIÓN INCESANTE	8
1.2.2. TEORÍA DE LAS GONADOTROPINAS	9
1.2.3. OTRAS TEORÍAS	10
<b>1.3. FACTORES DE RIESGO</b>	<b>13</b>
1.3.1. EDAD	13
1.3.2. CÁNCER HEREDITARIO FAMILIAR	14
1.3.3. ENDOMETRIOSIS	15
1.3.4. HORMONAS: ESTRÓGENOS Y ANDRÓGENOS	15
1.3.5. TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA	16
1.3.6. NULIPARIDAD. INFERTILIDAD. TRATAMIENTOS DE FERTILIDAD.	16
1.3.7. TABACO. ALCOHOL. CAFEÍNA.	17
1.3.8. DIETA	18
1.3.9. ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)	18
<b>4. FACTORES DE PROTECCIÓN</b>	<b>19</b>
1.4.1. ANTICONCEPCIÓN HORMONAL	19
1.4.2. PARIDAD Y EMBARAZO. LACTANCIA MATERNA	19
1.4.3. ANEXECTOMÍA PROFILÁCTICA BILATERAL	20
1.4.4. LIGADURA TUBÁRICA. HISTERECTOMÍA.	20
1.4.5. PROGESTERONA	21

1.4.6. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.	21
1.4.7. DIETA Y NUTRICIÓN	21
<b>1.5. CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA (ADAPTADA DE CLASIFICACIÓN DE LA OMS,1995)</b>	<b>22</b>
<b>1.6. TIPOS DE TUMORES</b>	<b>23</b>
1.6.1. CARCINOMA SEROSO	23
1.6.2. CARCINOMA MUCINOSO	24
1.6.3. CARCINOMA ENDOMETRIOIDE	25
1.6.4. CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS	26
1.6.5. CARCINOMAS TRANSICIONALES	27
1.6.6. CARCINOMAS INDIFERENCIADOS	27
1.6.7. CARCINOMAS MIXTOS	27
<b>1.7. GRADO HISTOLÓGICO</b>	<b>28</b>
<b>1.8. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO</b>	<b>28</b>
<b>1.9. CLÍNICA</b>	<b>30</b>
<b>1.10. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS</b>	<b>31</b>
1.10.1. ECOGRAFÍA GINECOLÓGICA	31
1.10.2. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)	32
1.10.3. TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA (TC)	32
1.10.4. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)	33
1.10.5. MARCADOR TUMORAL CA 125	34
1.10.6. OTROS MARCADORES	35
<b>1.11. TRATAMIENTO ACTUAL DEL CÁNCER DE OVARIO</b>	<b>37</b>
1.11.1. CIRUGÍA	37
1.11.1.1. CIRUGÍA PRIMARIA	37
1.11.1.2. CIRUGÍA SECUNDARIA	50
1.11.1.3. CIRUGÍA DE INTERVALO	52

1.11.1.4. CIRUGÍA PALIATIVA	53
1.11.2. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO	53
<b>1.12. _____ NUEVOS TRATAMIENTOS EN EL CÁNCER DE OVARIO</b>	<b>59</b>
<b>1.13. _____ FACTORES DE PRONÓSTICO</b>	<b>60</b>
1.13.1. CLÍNICO-HISTOLÓGICOS	60
1.13.2. FACTORES MOLECULARES	61
<b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO _____</b>	<b>65</b>
<b>2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO _____</b>	<b>66</b>
<b>3. OBJETIVOS _____</b>	<b>68</b>
<b>3.1. OBJETIVOS _____</b>	<b>69</b>
3.1.1. GENERAL	69
3.1.2. ESPECÍFICOS	69
<b>4. PACIENTES Y MÉTODOS _____</b>	<b>70</b>
<b>4.1. PACIENTES Y MÉTODOS _____</b>	<b>71</b>
4.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	71
4.1.2. PACIENTES	71
4.1.3. MÉTODOS	76
<b>5. RESULTADOS _____</b>	<b>81</b>
<b>5.1. RESULTADOS _____</b>	<b>82</b>
5.1.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE EPIDEMIOLOGÍA DE LA POBLACIÓN	82
5.1.2. ANÁLISIS DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	89
5.1.3. ANÁLISIS DE RESULTADO DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL ESTADIO IIIC DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO	91
5.1.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y DEL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD DEL ESTADIO IIIC DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO	109

5.1.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA SUPERVIVENCIA Y DEL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD GLOBAL EN FUNCIÓN DEL TIPO DE CIRUGÍA, CIRUGÍA PRIMARIA O CIRUGÍA DE INTERVALO, PARA EL ESTADIO IIIC DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO	128
5.1.6. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIADO Y MULTIVARIADO ENTRE SUPERVIVENCIA Y PLE DE LA CIRUGÍA PRIMARIA Y LA CIRUGÍA DE INTERVALO	162
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>166</b>
6.1. DISCUSIÓN	167
6.1.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	169
6.1.2. ESTUDIO DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA POBLACIÓN	170
6.1.3. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL ESTADIO IIIC DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO	172
6.1.4. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS	175
6.1.5. RECIDIVA TUMORAL	178
6.1.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y DEL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD DEL ESTADIO IIIC DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO	181
6.1.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA SUPERVIVENCIA Y DEL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD GLOBAL EN FUNCIÓN DEL TIPO DE CIRUGÍA, CIRUGÍA PRIMARIA O CIRUGÍA DE INTERVALO, PARA EL ESTADIO IIIC DEL CÁNCER DE OVARIO	185
6.1.8. ANÁLISIS MULTIVARIADO SEGÚN REGRESIÓN DE COX	203
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>206</b>
7.1. CONCLUSIONES	207
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>208</b>
8.1. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	209

# RESUMEN

## **INTRODUCCIÓN**

El cáncer epitelial de ovario representa entre el 4 y 5% de todos los cánceres en la mujer y la quinta causa de muerte por cáncer. La etiología del cáncer epitelial de ovario es desconocida.

Los tipos histológicos más frecuentes son, el adenocarcinoma seroso de alto grado, el de bajo grado, mucinoso, endometriode, células claras e indiferenciado.

Los síntomas del cáncer de ovario son inespecíficos, lo que lleva a un diagnóstico tardío en el 80% de los casos; las pruebas diagnósticas más importantes son la TC abdominal, el marcador Ca 125 y la laparoscopia exploradora.

El tratamiento del cáncer de ovario está basado en la cirugía y la quimioterapia, sobre todo en la cirugía citoreductora óptima completa (tumor residual=0) ya sea primaria o tras quimioterapia basada en platino y taxol (cirugía de intervalo).

## **HIPÓTESIS**

Nuestra hipótesis principal de trabajo es que la cirugía primaria óptima completa presenta una tasa de supervivencia (SPV) y un PLE (periodo libre de enfermedad) mayor que las pacientes a quienes se les realiza quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo óptima completa, en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario (CEO) estadio IIIC de la FIGO.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

Estudio de cohortes retrospectivo, en pacientes con CEO estadio IIIC, realizado en el Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebrón de Barcelona, entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2010. Se incluyeron 111 pacientes divididas en 2 grupos, 66 en el grupo de cirugía primaria y 45 en el grupo de quimioterapia neoadyuvante.

## **RESULTADOS**

En nuestro estudio se realizó una cirugía de citoreducción primaria en el 59,4% de las pacientes, cuando lo analizamos según cirugía primaria o de intervalo hemos obtenido que en el primer grupo, el TR=0 se obtuvo en el 77 % de las pacientes y



## II

si se engloba al grupo de pacientes en las que se obtuvo TR=0cm y TR<1cm el resultado fue del 87%, respecto a las pacientes pertenecientes al grupo de cirugía de intervalo, en las que se obtuvo una cirugía completa óptima en el 33% y un 57,7% en la suma de los grupos de cirugía completa óptima y TR< a 1cm .

Respecto a SPV, en el grupo de cirugía primaria cuando se consiguió TR=0, la mediana de SPV fue de 8,7 años respecto al TR < 1 cm, que fue de 0,77 años y el TR> 1cm de 0,62 años. En el grupo de cirugía de intervalo, el grupo de pacientes con TR= 0, fue el que presentó una supervivencia mayor comparado con el resto de grupos; 4,46 años frente a 2,53 años en cirugía subóptima (TR> 1cm). Sin embargo en el grupo de cirugía primaria se obtuvo el doble de supervivencia y PLE que en el de intervalo cuando se consiguió un TR=0.

La frecuencia de recidiva en nuestro estudio fue del 62% en cirugía primaria en comparación al 75% de las pacientes de cirugía de intervalo.

En el análisis de complicaciones hemos obtenido un 28,4% de complicaciones totales; 8,8 intraoperatorias y 19,6 % post operatorias precoces; de estas, un 33% han sido en el grupo de cirugía primaria y un 19% en el de intervalo.

Respecto a la mortalidad, esta fue de un 3% en el grupo de cirugía primaria y de 0 en el de intervalo.

## CONCLUSIONES

- La cirugía primaria y la cirugía de intervalo, en el análisis multivariado no han mostrado diferencias significativas ni en la supervivencia global ni el periodo libre de enfermedad.
- El factor pronóstico más importante en términos de supervivencia y periodo libre de enfermedad para las pacientes afectas de estadio IIIC de cáncer epitelial de ovario, tanto en cirugía primaria como en cirugía de intervalo, es la obtención del tumor residual postquirúrgico inferior a 1 cm.
- La tasa de recidiva es mayor en el grupo de cirugía de intervalo que en el de cirugía primaria.

## III

# **ABSTRACT**

## **INTRODUCTION**

Epithelial ovarian cancer accounts for about 4 to 5 % of all cancers in women and is the fifth leading cause of death (by Cancer). The etiology of epithelial ovarian cancer is unknown.

The most common forms of ovarian cancer are: Adenocarcinoma of high or low grade, mucinous, endometrioid, clear cell and undifferentiated. Symptoms of ovarian cancer are non specific, leading to a late diagnosis in 80% of cases. The most important diagnostic tests are abdominal CT scan, the Ca 125 marker and exploratory laparoscopy. Treatment of ovarian cancer is carried out using surgery and chemotherapy, especially in full optimal cytoreductive surgery (Tumor residual = 0) either primary or after platinum-based chemotherapy and Taxol.

## **HYPOTHESIS**

Our main hypothesis is that optimal primary optimal surgery has a higher survival rate (SPV) and PLE (disease-free period) than in patients who undergo neoadjuvant chemotherapy with interval optimal surgery in the treatment of epithelial cancer ovary (EOC) FIGO stage IIIC.

## **PATIENTS AND METHODS**

A retrospective cohort study in patients with stage IIIC (EOC), was carried out at Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona, between January 1, 2000 and December 31, 2010. This included 111 patients divided in two groups, 66 in the primary surgery group and 45 in the neoadjuvant chemotherapy group.

## RESULTS

In our study primary cytoreductive surgery was performed in 59.4% of patients, when analyzed according to the primary or interval surgery method that we obtained in the first group, the TR = 0 was achieved for 77% of patients and if the group of patients in which the TR=0 and TR< 1cm is included the result was of the 87%, respected two the patients belonging to the interval surgery group, in which a full surgery of the 33% and a 57.7% was achieved in the sum of the groups of full optimal surgery and TR< 1cm.

Regarding SPV in the primary surgery group when TR = 0 was achieved, median SPV was 8.7 years compared to TR <1 cm was 0.77 years and the TR> 1cm 0.62 years. In the interval surgery group, the group of patients with TR = 0 are the ones who survive longer compared to the other groups i.e. 4.46 years versus 2.53 years in suboptimal surgery. However, in the group of primary surgery we had twice the PLE survival rate with the interval surgery when we obtained a TR = 0.

The recurrence rate in our study was 62 % in primary surgery compared to 75 % in interval surgery.

In the analysis we obtained 28.4% of total complications, 8.8% intraoperative and early post-operative 19.6 %; of these 33 % were in the primary surgery group and 19% in the interval one.

With respect to mortality, this was 3% in primary surgery and 0 in the interval one

## CONCLUSIONS

- The primary surgery and surgery interval, in the multivariate analysis showed no significant differences in either the overall survival or disease -free period.
- The most important factor in terms of survival and disease-free period for patients affected by IIIC epithelial ovarian cancer, both with primary surgery and interval surgery, is obtaining a postsurgical residual tumor less than 1 cm.
- The recurrence rate is higher in the surgery group than in one primary surgery

# **1. INTRODUCCIÓN**

# 1. INTRODUCCIÓN

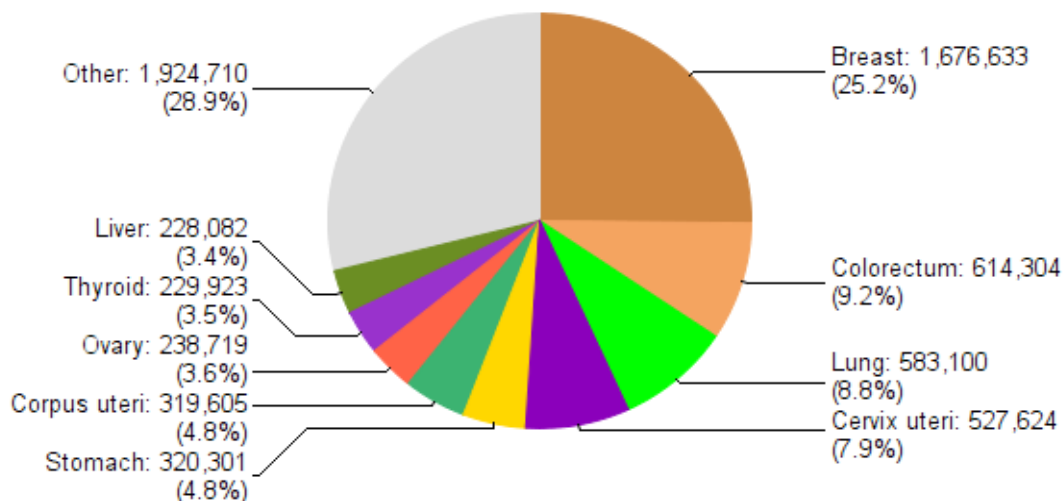
## 1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE OVARIO

El cáncer epitelial de ovario representa entre el 4 y 5% de todos los cánceres en la mujer, siendo el sexto más frecuente, la quinta causa de muerte por cáncer y la primera causa de muerte por cáncer ginecológico, excluyendo el de mama. El riesgo de cáncer de ovario a lo largo de la vida de una mujer es aproximadamente del 1,7%. (Gráfico 1).

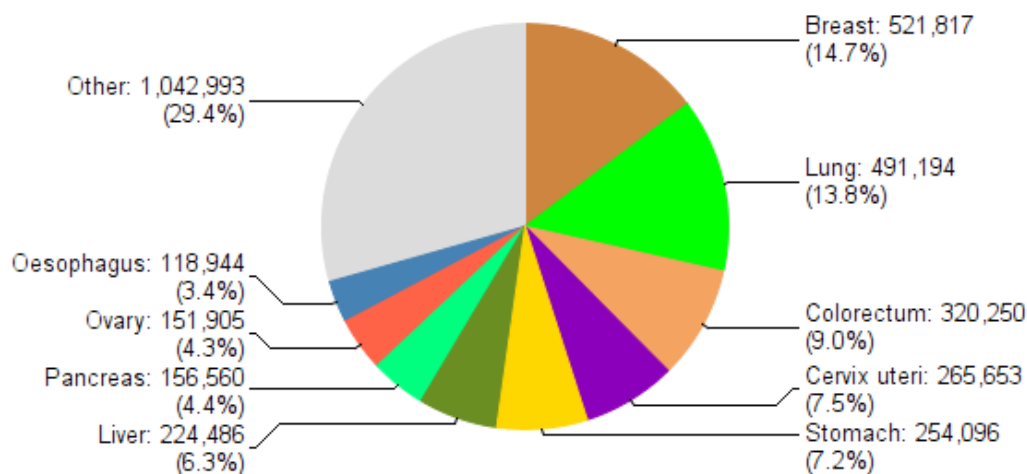
Según estimaciones del globocan 2012<sup>1</sup>, el cáncer de ovario supuso el 3,6% de los casos nuevos de cáncer a nivel mundial con 238.719 y el causante del 4,3% de los fallecimientos con 151.905 casos (Gráfico 2).

**GRÁFICO 1.** Incidencia en mujeres de tumores malignos a nivel mundial x 1000 habitantes.

GLOBOCAN 2012



**GRÁFICO 2.** Mortalidad en mujeres por tumores malignos a nivel mundial x 1000 habitantes. GLOBOCAN 2012.

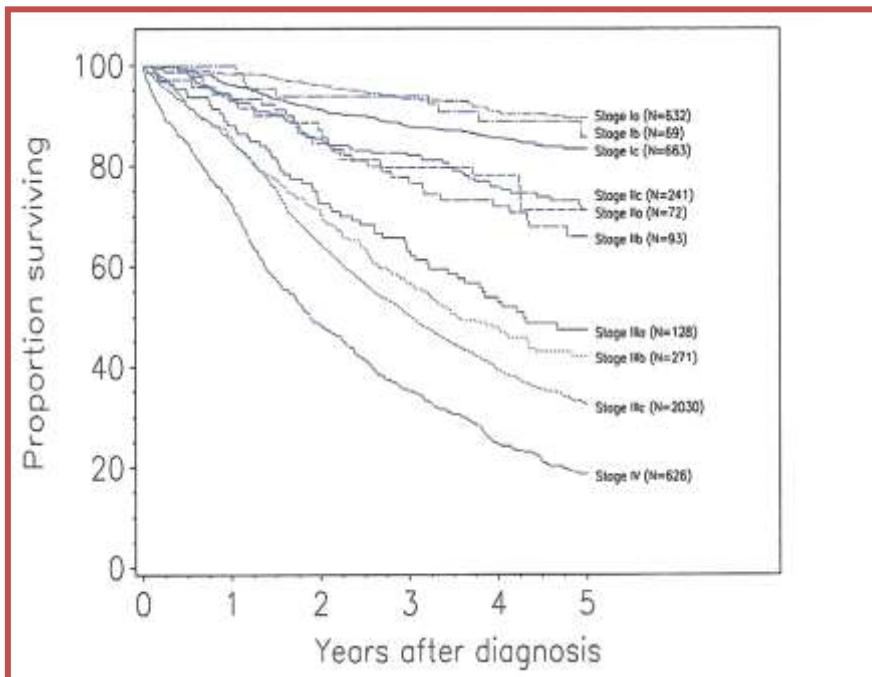


La incidencia anual del cáncer de ovario en países desarrollados se estima en 17 casos por cada 100.000 mujeres, esta tasa es variable a nivel mundial, los países con mayor tasa, son los industrializados del norte y este de Europa, así como Estados Unidos. Entre los países desarrollados, sólo Japón muestra una tasa de incidencia excepcionalmente baja como en África y Asia<sup>2</sup>.

La distribución geográfica de mortalidad por cáncer de ovario muestra un patrón diferencial norte-sur en Europa. Sin embargo, las diferencias existentes en el pasado se están atenuando, con tendencias decrecientes o estabilizaciones en los países con tasas más elevadas, e incrementos mantenidos en los países mediterráneos. Las mujeres de raza blanca presentan las tasas de incidencia y de mortalidad más elevadas que cualquier otro grupo racial sin saber determinar la causa. En el año 2009 en EEUU se diagnosticaron 20.460 casos de cáncer de ovario con 14.436 muertes/año<sup>3,4</sup> y un riesgo de un 1,4%, de padecer este tumor a lo largo de la vida<sup>4,5</sup>. De las pacientes con cáncer de ovario un 40-45% son mayores de 65 años, con una mayor incidencia a partir de los 75 años de edad<sup>6</sup>. La prevalencia en la mujer posmenopáusica es de 40/100.000 mujeres-año.

Debido, a que la mayoría de las pacientes se diagnostican en un estadio avanzado por la pobre sintomatología que suelen presentar, la supervivencia a los 5 años tras el tratamiento quirúrgico radical y la quimioterapia adyuvante es de un 32,5% en los estadios avanzados, según el volumen 26 de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia)<sup>7</sup>, muy diferente a la supervivencia en estadios iniciales que varía entre el 89,6 % y el 70,7% a los 5 años<sup>8,9</sup> (Gráfico 3).

**GRÁFICO 3.** Tabla de Supervivencia global a los 5 años según los estadios de la FIGO del cáncer epitelial de ovario durante el período 1999-2001 (26th Of. the FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer).



En España se diagnostican unos 3.300 casos anuales de cáncer de ovario, lo que representa el 5,1% de los cánceres en mujeres según las estimaciones del GLOBOCAN 2012<sup>1</sup>, siendo el quinto cáncer en frecuencia de todos los tumores femeninos tras el cáncer de mama, el colorrectal y el de endometrio. La incidencia del cáncer de ovario en España ajustada es de 7,7/100.000 mujeres-año y la tasa de mortalidad de 3,7/100.000 mujeres-año<sup>1</sup>.



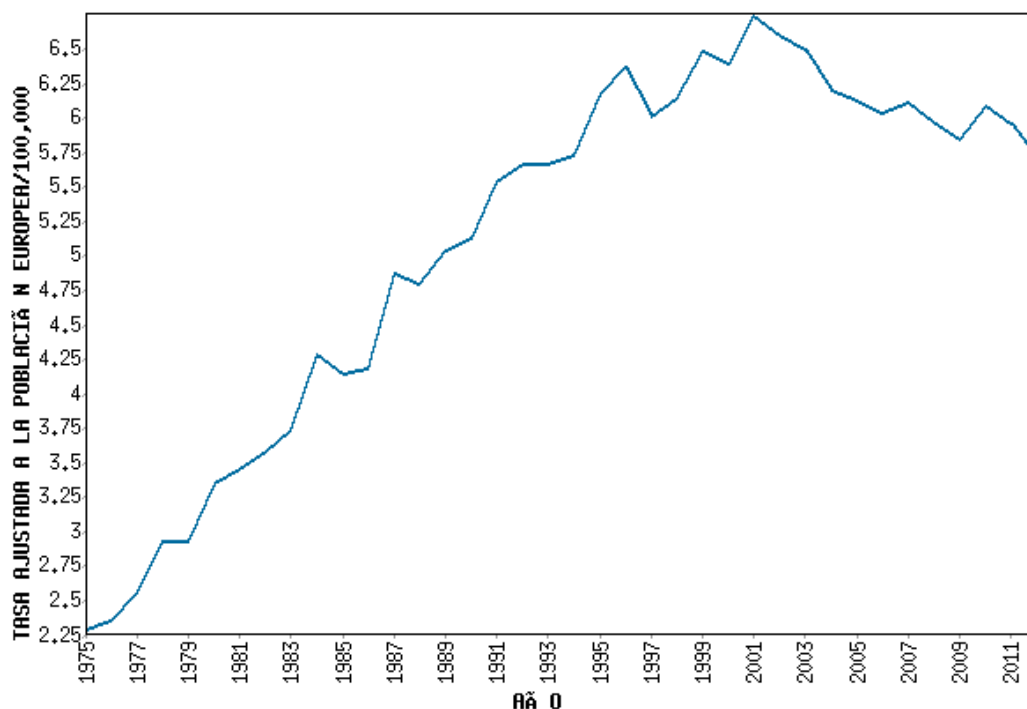
En la Tabla I se especifican las tasas de incidencia, a nivel mundial y en España

**TABLA I.** Incidencia de cáncer de ovario por edades en Europa y España. Tasa cruda estandarizada por 100.000. (Globocan 2012).

POPULATION	*Quality	Numbers	Crude Rate	ASR (W)	Cumulative risk
Denmark	A2	544	19.3	<b>10.3</b>	1.21
Estonia	A1	156	21.6	<b>11.8</b>	1.31
Finland	A1	457	16.6	<b>8.4</b>	0.95
Iceland	A1	15	9.2	<b>6.0</b>	0.65
Ireland	A1	380	16.6	<b>11.2</b>	1.31
Latvia	A1	304	25.2	<b>14.2</b>	1.57
Lithuania	A1	369	20.9	<b>12.2</b>	1.32
Norway	A2	418	16.9	<b>9.5</b>	1.11
Sweden	A2	659	13.8	<b>7.5</b>	0.89
United Kingdom	A1	6692	21.0	<b>11.7</b>	1.30
Albania	G3	62	3.8	<b>3.2</b>	0.35
Bosnia Herzegovina	D5	245	12.6	<b>8.1</b>	0.91
Croatia	A2	428	18.8	<b>10.3</b>	1.14
Cyprus	A3	56	10.1	<b>7.0</b>	0.81
Greece	G3	915	15.9	<b>8.4</b>	0.92
Italy	B2	5911	19.0	<b>10.2</b>	1.10
FYR Macedonia	G3	169	16.4	<b>11.3</b>	1.23
Malta	A1	46	21.8	<b>11.8</b>	1.35
Montenegro	G6	51	15.8	<b>12.0</b>	1.23
Portugal	C3	616	11.2	<b>6.2</b>	0.68
Serbia	B2	935	18.8	<b>12.8</b>	1.39
Slovenia	A1	192	18.4	<b>10.4</b>	1.18
Spain	B2	3236	13.7	<b>7.7</b>	0.86
Austria	A1	636	14.8	<b>7.3</b>	0.82
Belgium	A2	840	15.3	<b>8.1</b>	0.94
France (metropolitan)	B2	4592	14.1	<b>7.9</b>	0.92
Germany	B2	6673	16.0	<b>7.4</b>	0.84
Luxembourg	D2	36	13.7	<b>7.3</b>	0.87
The Netherlands	A2	1025	12.2	<b>6.8</b>	0.79
Switzerland	B2	621	15.8	<b>7.9</b>	0.93

En el Gráfico 4 (**Programa Ariadna**: registro nacional de mortalidad por cáncer del instituto Carlos III) se muestra la ligera disminución de la mortalidad en cáncer de ovario desde el pico máximo de 6,75 fallecimientos por 100.000 habitantes<sup>10</sup> en el 2001 hasta el actual 5,75 en el 2011.

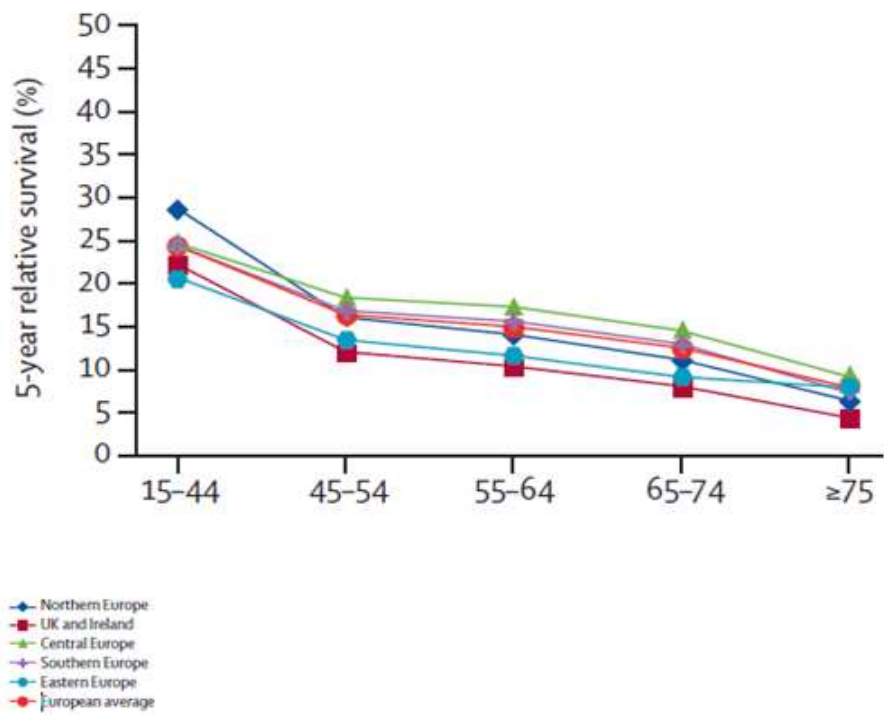
**GRÁFICO 4.** MORTALIDAD POR CANCER DE OVARIO. 1975-2012. Fuente: Programa Ariadna Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. TASA AJUSTADA A LA POBLACIÓN EUROPEA/100,000.



De los 28 países registrados en el estudio EUROCORE 5<sup>11</sup> (European Cancer Registry Study Of Survival and Care of Cancer Patients) que incluye la supervivencia a 5 años sobre cáncer de ovario en el periodo 2000-2007, España se sitúa en el lugar número 14, con una supervivencia del 36,8%, respecto a la media europea del 37,6% y un 38% respecto a la media del sur de Europa, datos superponibles al del Eurocare 4<sup>12</sup>.

En el Gráfico 5, se puede observar la supervivencia para la mayoría de cánceres en España.

**GRÁFICO 5.** Supervivencia de cáncer de ovario por edades en Europa según Eurocare 5



## **1.2. ETIOLOGÍA**

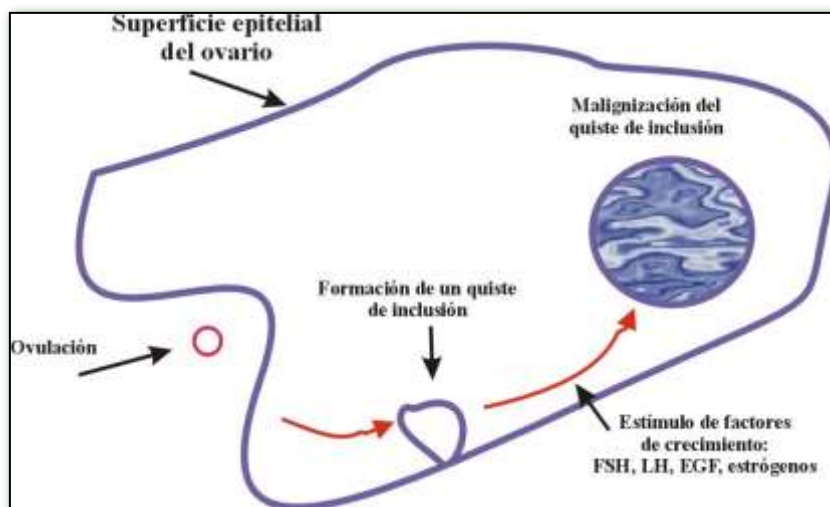
La etiología del cáncer epitelial de ovario es desconocida y probablemente es multicausal, las dos teorías más relevantes sobre su etiología son:

### **1.2.1. TEORÍA DE LA OVULACIÓN INCESANTE**

La hipótesis de que la “ovulación incesante” es el agente etiológico inicial del cáncer epitelial de ovario (CEO) fue descrita por Fathallah en 1971<sup>13</sup>. Donde defiende que la ovulación es la responsable de originar micro traumas en la superficie del epitelio ovárico y que la acumulación de estas lesiones puede desembocar en un proceso neoplásico. Esta hipótesis se sostuvo en el posible efecto protector de los anovulatorios y la gestación<sup>14</sup> sobre el cáncer de ovario y por el efecto anovulador que producen éstos.

La patogenia por la que se desarrollaría la malignización en el cáncer de ovario a partir de la ovulación incesante, sería la formación de un quiste de inclusión debido al atrapamiento del epitelio de superficie dentro del estroma del ovario<sup>15</sup>. Posteriormente el estímulo mitótico producido por los estrógenos<sup>16</sup>, provoca que en esta proliferación, las células sean más sensibles a las mutaciones de genes de supresión tumoral u oncogenes, pudiendo provocar la transformación maligna de estas células ováricas (Figura 1). La edad de la primera ovulación y el número de ovulaciones a lo largo de la vida son un índice de riesgo individual para el cáncer de ovario. Un incremento de un año de ovulación se asocia a un incremento de un 6% del riesgo de cáncer ovárico<sup>17</sup>.

**FIGURA 1.** La progresión desde el epitelio normal de la superficie ovárica al quiste de inclusión y la malignización de este por el influjo de los factores de crecimiento.



### **1.2.2. TEORÍA DE LAS GONADOTROPINAS**

En 1975, Stadel<sup>18</sup> postuló que la permanente exposición a los niveles hormonales de gonadotropinas tenían un efecto carcinogénico sobre el epitelio ovárico.

Las gonadotropinas estimulan la superficie epitelial del ovario e inducen la transformación celular<sup>19</sup>. La estimulación en la superficie ovárica induce cambios por la acción de la ciclo-oxigenasa-2, aumentando el riesgo de transformación de un subgrupo de células con mutaciones genéticas.

La incidencia del riesgo de cáncer de ovario aumenta sobre todo a partir de los 10-20 años después de iniciar la menopausia, cuando la ovulación ha cesado pero persisten niveles séricos elevados de gonadotropinas<sup>20</sup>.

### **1.2.3. OTRAS TEORÍAS**

#### **1.2.3.1. Inflamación**

Hay tipos histológicos del cáncer epitelial de ovario relacionados con procesos inicialmente benignos, como son el carcinoma endometriode y el de célula clara. El proceso de malignización se originaría en focos endometriósicos benignos<sup>21,22</sup> por alteración de la respuesta inmunológica de un proceso inflamatorio continuo en un ambiente hormonal esteroideo desequilibrado (exceso de estrógenos y déficit de progesterona)<sup>23</sup>. Esta relación explicaría el 5-10%<sup>24</sup> de los cánceres endometrioides de ovario.

#### **1.2.3.2. Exposición a carcinógenos o contaminantes en la pelvis**

Tal como ocurre en otros tipos de cánceres epiteliales, los datos epidemiológicos sugieren que factores ambientales podrían ser determinantes en la aparición del cáncer de ovario. Se ha asociado la exposición a talcos y asbestos con el cáncer de ovario<sup>25-27</sup>, aunque otros trabajos no han demostrado esta relación<sup>28</sup>. La utilización de talcos en el área genital, polvos o paños higiénicos en el periné permitirían que estas sustancias químicas migraran desde el periné hacia la vagina y desde aquí a la cavidad abdominal y ovarios.

En el estudio epidemiológico de Mills<sup>26</sup>, se encontró un aumento del riesgo de cáncer de ovario en pacientes que utilizaban talco en el periné, con un riesgo relativo de 1,37 (IC 95%= 1,02-1,85) comparadas con las mujeres que nunca lo empleaban.

#### **1.2.3.3. La teoría dualista**

Estudios recientes sobre el origen del cáncer de ovario se han dirigido a una supuesta lesión precursora en las trompas de Falopio dado que las características morfológicas y moleculares parecen las de un carcinoma seroso de alto grado y por ello se le ha asignado el nombre de “*Serous tubal intraepithelial carcinoma*” (STIC)<sup>29</sup>.

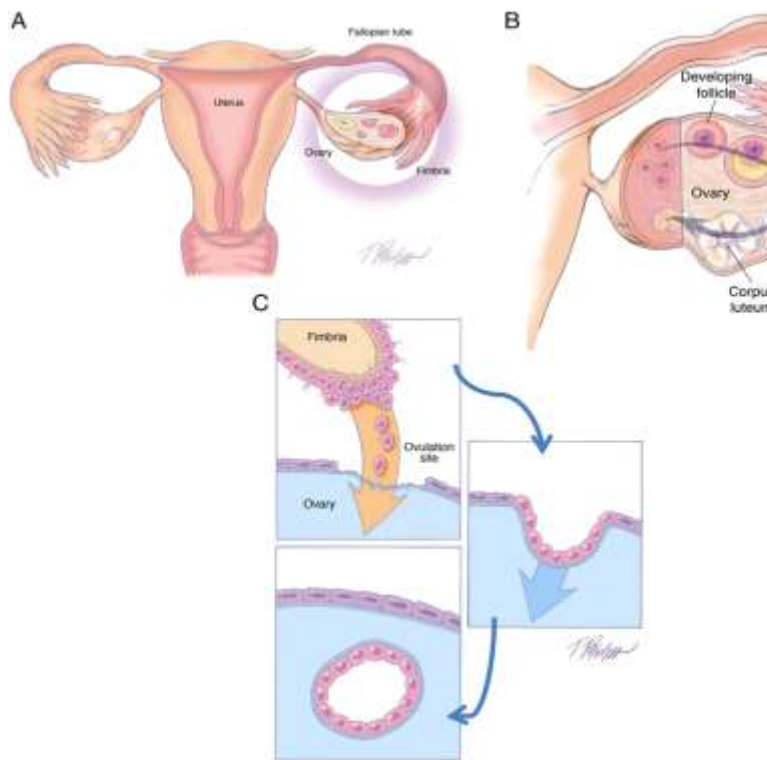
Esta teoría<sup>30</sup> se basa en un nuevo paradigma para la patogénesis del cáncer de ovario, basado en un modelo dualista y en el reconocimiento de que la mayoría de los carcinomas de ovario "vienen de fuera del ovario", los autores proponen dos grupos de tumores malignos del epitelio ovárico: los tumores tipo I y los tipos II. Los tumores tipo I son generalmente indolentes, se diagnostican en estadios iniciales y se desarrollan a partir de los tumores llamados tumores borderline o de bajo grado de potencial de malignidad. Se caracterizan por mutaciones muy específicas, incluyendo las mutaciones KRAS, BRAF, HER-2/neu, CTNNB1, PTEN y PIK3CA<sup>31</sup>, pero rara vez P53 y son relativamente estables genéticamente. Los tumores tipo II<sup>32</sup> presentan un comportamiento más agresivo, se presentan en fase avanzada y se desarrollan a partir de un carcinoma intraepitelial en la trompa de Falopio. Estos tumores tienen una frecuencia muy alta de mutaciones de TP53, pero rara vez presentan las mutaciones detectadas en el tipo I y son genéticamente muy inestables.

Estas conclusiones proceden de la incongruencia histológica de estos tumores, es decir, tradicionalmente se ha pensado que los tumores epiteliales de ovario derivan del epitelio superficial del ovario (mesotelio) y que posteriores cambios metaplásicos conducen al desarrollo de los diferentes tipos celulares (seroso, endometriode, célula clara, mucinoso y transicionales) que morfológicamente se asemejan a los epitelios de la trompa de Falopio, endometrio, gastrointestinal, endocérvix y vejiga urinaria, respectivamente. El ovario normal, sin embargo, no tiene componentes que se asemejen a estos tumores. Por otra parte, el cuello uterino, el endometrio y las trompas de Falopio derivan de los conductos de Müller mientras que los ovarios se desarrollan a partir de epitelio mesodérmico.

En resumen, ninguna de las teorías existentes explica todos los aspectos de la carcinogénesis ovárica, todas ellas tienen algo que ofrecer para explicar el origen de los carcinomas de ovario, pero ninguna es definitiva.

En la Figura 2, se muestra la relación de la trompa en el momento de la ovulación.

**Figura 2.** Transferencia de epitelio normal de trompas en el ovario. A. la relación anatómica de la trompa de Falopio con el ovario. B y C. El momento de la ovulación. AMERICAN JOURNAL OF SURGERY PATHOLOGY 2010.





## **1.3. FACTORES DE RIESGO**

### **1.3.1. EDAD**

Hay una clara relación entre la edad y el riesgo de padecer cáncer de ovario. La tasa de incidencia y de mortalidad en pacientes mayores de 80 años afectas de cáncer de ovario<sup>29</sup> es de 61,8/100.000 y 56/100.000 mujeres-año respectivamente con un pico máximo en la sexta década de la vida<sup>33,34</sup>.

Las pacientes de edad avanzada tienen una menor supervivencia respecto a las pacientes jóvenes. Varios estudios describen al menos un incremento doble en el riesgo de muerte, en mujeres con edades superiores a los 65 años<sup>35</sup>.

Principalmente porque no suelen recibir el tratamiento estándar potencialmente curativo (cirugía citorreductora más quimioterapia basada en platino), con la misma frecuencia que reciben las pacientes jóvenes<sup>36,37</sup>. La disminución en la tasa de supervivencia en las pacientes mayores podría relacionarse por la realización de tratamientos más conservadores, Chan<sup>38,39</sup> encontró una diferencia significativa ( $p=0,03$ ) en la supervivencia a los 5 años entre las pacientes menores y mayores de 45 años con estadios avanzados de cáncer de ovario. Para el primer grupo de edad, la supervivencia a los 5 años fue del 48% y 54 meses y para el segundo grupo del 22% y 34 meses, respectivamente. También hay una relación entre la menarquia y la menopausia tardía como factor de riesgo de cáncer de ovario, por el incremento de ciclos ovulatorios<sup>40</sup>.

### **1.3.2. CÁNCER HEREDITARIO FAMILIAR**

El 90% del cáncer de ovario hereditario lo conforma el síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario, que explicaría hasta un 10% de las neoplasias malignas de ovario<sup>41</sup> asociado fundamentalmente a mutaciones en los genes BRCA-1 y BRCA-2<sup>42</sup>, mutaciones localizadas en el cromosoma 17, locus 17q12-21<sup>43</sup> y el cromosoma 13, locus 13q12-13, respectivamente.

El primero fue localizado en 1990 e identificado específicamente en 1994 por Miki y cols<sup>44</sup> y el segundo fue descubierto en 1995<sup>45</sup>.

Hay poblaciones con mayor riesgo de predisposición genética como ocurre en Ontario, Canadá, donde el 13 % de las pacientes con cáncer de ovario son debidas a mutaciones en dichos genes y hasta el 20 % se diagnostican entre los 30 y 40 años<sup>46,47</sup>, al igual que la población judía de Ashkenazi, con un alto riesgo de predisposición genética<sup>48,49</sup>, destacando las mutaciones 185 del AG y 5382 insC en el BRCA1, y la 6174 del T en el BRCA2, con un predominio colectivo aproximado del 2,5%<sup>50,51</sup>. Además en los estadios iniciales, las portadoras de BRCA1 tienen una peor supervivencia que las portadoras del BRCA 2<sup>52</sup>.

La histología del cáncer de ovario hereditario es principalmente del tipo seroso papilar (89%)<sup>53,54</sup>.

Chen<sup>55</sup>, publicó un meta análisis donde el riesgo acumulado de cáncer de ovario a los 70 años era del 40% para las mutaciones de BRCA 1 y del 18% para las de BRCA 2<sup>55</sup>.

El síndrome de Lynch II, causado por mutaciones en genes encargados de la reparación del ADN, también es otro síndrome hereditario donde hay un aumento del riesgo de cáncer de ovario y cáncer de colon hereditario no polipoideo, asociado a veces a otros cánceres como el de endometrio<sup>56</sup>.

### **1.3.3. ENDOMETRIOSIS**

La localización más frecuente de la malignización de un foco endometriósico se encuentra en el tejido ovárico, con una frecuencia del 63%<sup>57</sup> y un riesgo de 1,34 (IC 95%=1,03-1,75)<sup>58</sup>. El primero en describir la relación entre cáncer de ovario y endometriosis fue Sampson<sup>59</sup>.

Los tipos histológicos célula clara y endometriode<sup>60-62</sup>, son los más relacionados, con una prevalencia del (39,2%) el primero y de un (21,2%) el segundo; los seroso papilares y mucinosos presentan prevalencias muy bajas<sup>63</sup>. Otro dato que relaciona la endometriosis con el cáncer de ovario es el riesgo que tienen las mujeres infértiles con endometriosis, que llega a ser en términos de riesgo relativo de 1,73 (IC 95%= 1,10- 2,71)<sup>64</sup>.

### **1.3.4. HORMONAS: ESTRÓGENOS Y ANDRÓGENOS**

Uno de los factores etiológicos del cáncer epitelial de ovario es la influencia estrogénica sobre el epitelio<sup>65</sup>. Algunos metabolitos derivados de los estrógenos (17 $\beta$ -estradiol, 2-hidroxiestradiol, 4-hidroxiestradiol y 16 $\alpha$ -hidroxiestrone) juegan un papel en la carcinogénesis del cáncer de ovario, a través de la apoptosis y de la proliferación celular<sup>66</sup>. La regulación de las células de la superficie epitelial ovárica por parte de los estrógenos y sus receptores hormonales ( $\alpha$ -Receptor y  $\beta$ -Receptor) junto con la GnRH y su receptor, modificarían la capacidad de regulación del crecimiento celular de las células neoplásicas<sup>67</sup>.

Se ha observado un incremento del riesgo en presencia de andrógenos ováricos en mujeres premenopáusicas<sup>68</sup>, a través de un efecto estimulador de las células epiteliales ováricas<sup>69</sup> y por una elevación de la androstenodiona y de la dehidroepiandrosterona<sup>70</sup>.

Las pacientes endometriósicas tratadas con danazol presentan un aumento del riesgo de cáncer de ovario comparadas con las mujeres que no realizan nunca este tratamiento, con un riesgo relativo de 3,2 (IC 95%= 1,2-8,5)<sup>71</sup>.

### **1.3.5. TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA**

La terapia hormonal sustitutiva (THS) se ha asociado a un aumento del riesgo de cáncer ovárico<sup>72,73</sup> sobre todo en exposiciones superiores a los 10 años de THS con preparados exclusivamente de estrógenos; con un riesgo relativo de 1,8 (IC 95 %=1,1-3,0) para exposiciones de 10 a 19 años y de 3,2 (IC 95 %= 1,7-5,7) para 20 o más años de TSH<sup>74</sup>. Dicho riesgo es reversible tras abandonar la THS<sup>75</sup> y se ha asociado a los tipos histológicos, serosos, mucinosos y endometrioides<sup>76</sup>.

En el meta-análisis realizado por Bo Zhou y cols. sobre cuatro estudios<sup>77-80</sup> asociaron igualmente la terapia sustitutiva con estrógenos como la combinada (estrógeno/progestágeno) con el cáncer de ovario. Existe una asociación más fuerte de riesgo de cáncer ovárico en mujeres con terapia estrogénica (RR=1,51, IC 95%=1,21-1,88) que con terapia combinada (RR=1,24, IC 95%=1,00-1,54)<sup>81</sup>.

### **1.3.6. NULIPARIDAD. INFERTILIDAD. TRATAMIENTOS DE FERTILIDAD.**

La nuliparidad se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de ovario. Pero sobre todo las mujeres con esterilidad y/o infertilidad, sometidas a tratamientos inductores de la ovulación ha motivado un interés especial por el posible aumento del riesgo del cáncer de ovario en estas pacientes<sup>82</sup>. Aún así es difícil determinar la relación entre cáncer de ovario y los fármacos inductores de la ovulación debido a que la mayoría de estudios tienen sesgos, por el tamaño de la muestra, el periodo corto de seguimiento y el desconocimiento de los tipos de fármacos empleados e indicaciones para su uso<sup>83</sup>.

Los tratamientos de fertilidad en mujeres nulíparas están asociados a un aumento del riesgo de tumores serosos borderline de ovario con un riesgo relativo de 2,43 (IC 95%= 1,01- 5,88) pero con ningún subtipo histológico invasivo<sup>62,84</sup>.

Estudios realizados, ajustados por paridad y duración de la infertilidad, no han confirmado que los fármacos inductores de la ovulación puedan aumentar el riesgo de cáncer ovárico<sup>85</sup>. Lo que parece es existir un riesgo de cáncer de ovario en el subgrupo de pacientes infértiles<sup>86</sup>.

El estudio de Rossing MA<sup>87</sup> concluye que el riesgo de padecer cáncer de ovario entre las mujeres nulíparas es mayor cuando la esterilidad se inicia más tarde de los 30 años y no se encuentra asociación con el empleo de fármacos para la inducción de la ovulación. Los resultados de este estudio apoyan la hipótesis de que las mujeres nulíparas que padecen de infertilidad pueden tener un riesgo aumentado de cáncer ovárico.

### **1.3.7. TABACO. ALCOHOL. CAFEINA.**

El consumo de tabaco se ha asociado a un aumento del riesgo de cáncer de ovario<sup>88</sup>, sobre todo el tipo mucinoso<sup>89</sup>.

En un estudio caso-control americano<sup>90</sup>, se estudiaron 709 casos de cáncer de ovario hallándose un aumento progresivo del riesgo en las pacientes fumadoras, en función de la cantidad de cigarrillos consumidos. El riesgo fue más elevado en aquellas mujeres que fumaban más de 20 cigarrillos al día y a su vez se asociaron con tumores de tipo mucinoso con una OR de 2,9 (IC 95%= 1,2-7,5). No hubo asociación con otros tipos histológicos<sup>91</sup>.

La asociación entre alcohol y cáncer de ovario no es concluyente. Hay estudios que lo asocian con un mayor riesgo de cáncer de ovario tipo mucinoso<sup>92</sup> o seroso invasivo<sup>93</sup>, pero otros estudios no han encontrado dicha asociación<sup>94,95</sup>.

Los productos con cafeína también se han relacionado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario<sup>96,97</sup>. En la Universidad de Minnesota realizaron un estudio prospectivo en mujeres posmenopáusicas; aquellas que consumían cinco o más tazas de café al día, tenían un riesgo aumentado de cáncer ovario comparado con aquellas que no lo consumían [HR=1,81, IC 95%=1,10-2,95]<sup>98</sup>. Sin embargo otros estudios no han encontrado dicha asociación<sup>99-101</sup>.

### **1.3.8. DIETA**

Las dietas ricas en ácidos grasos saturados se asocian con un incremento en el riesgo de padecer cáncer ovárico<sup>102</sup>. Componentes como la lactosa y el calcio han sido relacionados con la carcinogénesis de ovario<sup>103</sup>, pero los múltiples estudios no han encontrado relaciones estadísticamente significativas entre su consumo y el riesgo de cáncer de ovario<sup>104,105</sup>.

Larsson y colaboradores<sup>105</sup>, en un meta-análisis no pudieron demostrar ninguna asociación entre los productos lácteos y el riesgo de cáncer de ovario.

Y tampoco ha sido posible asociar el déficit de otros nutrientes como los folatos con dicho cáncer<sup>106</sup>.

### **1.3.9. INDICE DE MASA CORPORAL (IMC)**

El aumento del IMC se ha relacionado con el incremento del riesgo de cáncer de ovario<sup>107-109</sup>. Aunque no todos los estudios han encontrado dicha asociación<sup>110,111</sup>. Schouten y colaboradores<sup>112</sup> encontraron que mujeres premenopáusicas con un IMC mayor o igual a 30 Kg/m<sup>2</sup> tenían un riesgo relativo de cáncer de ovario de 1,72 (IC 95%= 1,02-2,89), pero no se encontró dicha asociación en las mujeres posmenopáusicas.

La histología de los tumores de ovario muestra unas diferencias en cuanto a los factores de riesgo que hacen pensar en una distinta etiopatogenia entre los mismos<sup>113</sup>. Los tumores mucinosos se comportan de forma distinta al resto de los tumores epiteliales del ovario<sup>114,115</sup>.

La asociación de factores reproductivos y hábitos dietéticos son más débiles para el cáncer mucinoso, que para los otros tipos histológicos<sup>116</sup>.

Estudios recientes relacionan la obesidad con el riesgo de cáncer de ovario de células claras<sup>117</sup>, la paridad, el embarazo y el empleo de anticonceptivos orales con un riesgo inverso de cáncer seroso de ovario<sup>118</sup>.

## **1.4. FACTORES DE PROTECCIÓN**

### **1.4.1. ANTICONCEPCIÓN HORMONAL**

Diferentes estudios han mostrado que las mujeres que utilizan anticonceptivos orales (ACO), reducen el riesgo de desarrollar cáncer de ovario aproximadamente en un 40 % frente a las mujeres que nunca han usado<sup>119</sup>. Entre más largo es el consumo mayor es la protección<sup>120,121</sup> y parece persistir al menos dos décadas tras finalizar su empleo<sup>122</sup>.

Los anticonceptivos hormonales orales presentan un carácter protector para todos los subtipos histológicos del cáncer epitelial de ovario<sup>123</sup>.

En las mujeres portadoras de la mutación BRCA 1 y BRCA 2 los anticonceptivos hormonales también tienen un efecto protector para el cáncer de ovario<sup>124-127</sup> con una disminución del riesgo en un 5% por año de uso<sup>128</sup>, aunque no hay consenso respecto a su papel<sup>129,130</sup>.

### **1.4.2. PARIDAD Y EMBARAZO. LACTANCIA MATERNA**

La lactancia inhibe la secreción de gonadotrofinas y aumenta el periodo de anovulación sobre todo en los primeros meses de la misma. Gracias a estos mecanismos, la lactancia reduce el riesgo de cáncer de ovario<sup>131-133</sup>. Al igual que la lactancia, la gestación conduce a la anovulación y a la inhibición gonadotrófica. Uno de los hallazgos epidemiológicos más consistente es el efecto protector de las gestaciones a término en el cáncer de ovario<sup>134</sup>. La paridad está asociada a una disminución del riesgo de cáncer de ovario con una OR de 0,96 (IC 95%= 0,90-1,02)<sup>135</sup> y una OR de 0,6 cuando el número de partos es de tres y de una OR de 0,5 cuando son cuatro<sup>136</sup>. Modugno<sup>137</sup>, no encontró diferencias en los subtipos histológicos referidos a la paridad y la lactancia.

### **1.4.3. ANEXECTOMÍA PROFILÁCTICA BILATERAL**

Las mujeres portadoras de la mutación BRCA 1 y BRCA 2 tienen un riesgo aumentado de cáncer de ovario a lo largo de la vida. Para el BRCA1 se estima el riesgo en un 60% a los 80 años y para el BRCA 2 en un 27% hasta los 80 años<sup>138</sup>. La anexectomía profiláctica bilateral ha sido establecida como la estrategia más eficaz para prevenir el cáncer ovárico en portadoras de mutaciones en los genes BRCA1/BRCA2, ya que disminuye el riesgo de sufrir dicha enfermedad<sup>139,140</sup>. Las pacientes sometidas a dicha técnica profiláctica tienen una reducción total del 80 % del riesgo (relación de riesgo (HR) = 0,20; IC 95%= 0,07-0,58; P = 0,003)<sup>141</sup>. Los estudios de Kauff<sup>142</sup> y Rebbeck<sup>143</sup>, recomiendan la anexectomía profiláctica bilateral después de cumplir el deseo genésico en mujeres portadoras de dichas mutaciones, aunque el riesgo de padecer un carcinoma primario de peritoneo persiste a pesar de la cirugía profiláctica<sup>142-144</sup>.

### **1.4.4. LIGADURA TUBARICA. HISTERECTOMÍA.**

La ligadura tubárica disminuye el riesgo de cáncer de ovario en portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2 con una tasa de incidencia estandarizada (TIE) de 0,82 (IC 95%= 0,60-1,0) y que se mantiene a lo largo de los años ( $\geq 10$  años)<sup>145</sup>. Debido a que las portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA 2 tienen un riesgo incrementado de cáncer tubárico, se aconseja la anexectomía profiláctica e incluso algunos autores también la histerectomía para asegurar la correcta retirada de la inserción de las trompas de Falopio<sup>146</sup>. La histerectomía parece tener un papel protector en el cáncer de ovario cuyo efecto perdura tras la realización de la cirugía en más de 10 años<sup>147</sup>.



#### **1.4.5. PROGESTERONA**

La progesterona tiene un efecto protector en el cáncer epitelial de ovarios. El receptor de la progesterona con el polimorfismo de la región promotora +331A genético está asociado a la reducción del riesgo de cáncer de ovario, endometrio y célula clara<sup>148</sup>.

#### **1.4.6. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.**

El estudio realizado por Wernli KJ y cols.<sup>149</sup> muestra una disminución del riesgo de cáncer de ovario en aquellas mujeres nulíparas que tomaban AINES, sin embargo en aquellas mujeres que habían tenido hijos, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (OR=0,81, IC 95 % 0,64-1,04)<sup>150</sup>.

Además la reducción de dicho riesgo era más evidente después de cinco años del empleo de los AINES<sup>151</sup>.

#### **1.4.7. DIETA Y NUTRICIÓN**

Zhang y cols.<sup>152,153</sup>, efectuaron un estudio caso-control de 254 pacientes de la población china de Hangzhou y observó que las pacientes con ingesta de distintos alimentos (té verde, isoflavonas, vegetales, frutas...) tenían menor riesgo de cáncer de ovario; así mismo las dietas ricas en fibra, vitamina A, vitamina E y beta carotenos muestran una reducción del riesgo de cáncer de ovario de forma significativa, con una OR de 0,57, 0,66, 0,58, 0,68 y 0,64 respectivamente<sup>154</sup>. El mecanismo por el que estos alimentos disminuirían el riesgo de cáncer de ovario se debería al hecho de activar el mecanismo antioxidante del ácido retinoico<sup>155</sup>. En cambio, en otros estudios, la ingesta de frutas y verduras no parecen tener una asociación importante con la disminución del riesgo de cáncer de ovario<sup>156</sup>.

## 1.5. CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA (ADAPTADA DE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS,1995)

El ovario, por su complejo desarrollo embriológico, puede dar origen a tumores de variada histología, cada uno con una biología particular que determinará las diferentes características clínicas, así como distinto pronóstico y tratamiento (Tabla II).

**TABLA II.** Clasificación histopatológica OMS 1995.

Tumores derivados del epitelio mülleriano	Tumores derivados de células germinales	Tumores de origen estromal	Tumores derivados de células germinales y estroma	Tumores no específicos del ovario
Seroso	Disgerminoma	Tumor células de la granulosa	Gonadoblastoma	Linfoma maligno y leucemia
Mucinoso	Tumor seno endodérmico y poliembrioma	Tecoma Fibroma		Tumor de tejidos blandos
Endometrioide	Carcinoma embrionario	Luteoma estromal		Tumores metastásicos
Células claras	Coriocarcinoma	Tumor de la células de Leydig estromal		
Mülleriano mixto maligno	Teratoma	Tumor estromal esclerosante		
Epiteliales indiferenciados e inclasificables	Estruma ovárico	Tumor de las células de Sertoli-Leydig		
	Carcinoma y estruma carcinoide	Tumor de las células lipídicas		

## 1.6. TIPOS DE TUMORES

### 1.6.1. CARCINOMA SEROSO

Los cistoadenocarcinomas seroso papilares constituyen la variedad más frecuente de tumor ovárico maligno (80-90%), apareciendo en mujeres con una edad media alrededor de los 55 años. Macroscópicamente son tumoraciones quísticas, multiloculares, con áreas sólidas, papilares, friables que pueden ocupar la cavidad y cerca de la mitad de los casos son bilaterales<sup>157</sup>. Cuando alcanzan grandes dimensiones pueden aparecer áreas de hemorragia y necrosis, traduciendo así un crecimiento acelerado.

Microscópicamente se caracterizan por un patrón papilar muy abigarrado, cuyo epitelio de revestimiento, a diferencia de los cistoadenomas, está constituido por un gran número de mitosis y lo que es más importante: existe una invasión clara del estroma ovárico<sup>158,159</sup>. Con frecuencia estos tumores ocasionan afectación de los espacios linfáticos, pudiendo dar metástasis en etapas tempranas.

Presentan mutaciones en la p53, mientras que los tumores borderline serosos presentan con mayor frecuencia alteraciones en el *k-ras* que en la p53<sup>160</sup>.

Las mujeres portadoras de alteraciones genéticas en el cromosoma BRCA1 y BRCA2 presentan de forma más frecuente tumores serosos de ovario, trompa y tumores peritoneales primarios<sup>161</sup>.

La supervivencia de los estadios avanzados de los tumores serosos es baja<sup>162</sup> con una tasa de supervivencia global a los 5 años del 41%<sup>7</sup>.

### **1.6.2. CARCINOMA MUCINOSO**

Los carcinomas mucinosos del ovario representan el 7-14% de todos los cánceres epiteliales del ovario<sup>163</sup>. Los tumores malignos mucinosos del ovario presentan en el citoplasma de sus células epiteliales un alto contenido de mucina.

Estos tumores pueden parecerse a los endocervicales, gástricos o intestinales. Suelen ser tumores mejor diferenciados que los serosos y habitualmente de predominio unilateral (80-90%) pero capaces de alcanzar grandes tamaños.

Macroscópicamente son multiloculares con la presencia de contenido mucinoso. Cuando se diagnostican debe realizarse el diagnóstico diferencial con los tumores metastásicos gastrointestinales: apéndice, colon, páncreas, tracto biliar, estómago y endocérvix. Los hallazgos histológicos más característicos que permiten orientar hacia una masa ovárica mucinosa metastásica son: la bilateralidad, los implantes en la superficie ovárica, el patrón infiltrativo y la invasión estromal<sup>164</sup>. No suelen presentar elevaciones del marcador tumoral CA 125 como los tumores serosos.

El carcinoma mucinoso de ovario puede asociarse al pseudomixoma peritoneal, descrito por primera vez por Werth en 1884 y que se caracteriza por presentar una colección gelatinosa fluida (ascitis mucinosa), con implantes en la superficie peritoneal y del omento<sup>165</sup>. La supervivencia global a los 5 años se cifra en un 65,4%.

El 50% de las pacientes presentan recidivas a los 2-5 años<sup>166</sup>, a pesar de realizar tratamientos quirúrgicos agresivos<sup>167</sup>. Estudios recientes moleculares apoyan la hipótesis de que los tumores mucinosos presentan mutaciones en el codón 12/13 del *k-ras*, tanto en tumores benignos, como en los borderline o los malignos<sup>168</sup>. Presentan como peculiaridad que el oncogen *k-ras* también se sobre expresa en los carcinomas mucinosos de origen gastrointestinal (colon y páncreas)<sup>169</sup>. Los estadios avanzados mucinosos presentan una peor respuesta al tratamiento quimioterápico con platino comparado con los demás tipos histológicos y también una peor supervivencia<sup>170</sup>, por lo que algunos autores proponen tratarlos con fluoracilo, tal y como se tratan los carcinomas gastrointestinales.

### **1.6.3. CARCINOMA ENDOMETRIOIDE**

Las formas malignas son básicamente las del adenocarcinoma endometrioide<sup>157</sup>. Suelen ser tumores quísticos, de contenido sanguinolento, con áreas sólidas concomitantes de color blanco grisáceo y presentan una bilateralidad en el 15-20% de los casos. Microscópicamente, no difieren del carcinoma endometrial; pudiendo presentarse con glándulas neoplásicas atípicas adosadas entre sí, constituidas por epitelio estratificado no mucinoso, con numerosas figuras de mitosis, y detritus intraluminales, que infiltran el estroma subyacente. En un 30 % de los casos existe diferenciación escamosa asociada, tipo metaplásica (Adenoacantoma) o atípica (Carcinoma Adenoescamoso). También se pueden presentar con un patrón cribiforme o velloglandular.

Las posibilidades para el diagnóstico diferencial entre los tumores primarios de endometrio, ovario y las metástasis ováricas de un carcinoma de endometrio se basan en los datos clínicos y en sus características histopatológicas. Siendo de gran ayuda el estudio inmunohistoquímico para realizar este diagnóstico y permitiendo identificar el 63 % de los tumores simultáneos<sup>171</sup>.

Las alteraciones genéticas esporádicas más frecuentes en el carcinoma de ovario endometrioide son la  $\beta$ -catenina (CTNNB1) en el 38-50% de las ocasiones, el gen PTEN en el 20%, en el 46% para la pérdida de la heterozigosidad 10q23 (LOH)<sup>172</sup> y en un 12,5-15% en lo relativo a la inestabilidad de los microsatélites (IM)<sup>173</sup>. La supervivencia global a los 5 años es del 40 al 50%<sup>157</sup>.

#### **1.6.4. CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS**

Los carcinomas de células claras se comportan tanto biológicamente como clínicamente de forma diferente al resto de los tumores epiteliales de ovario. Son tumores que se presentan como grandes masas pélvicas, raramente de forma bilateral y que con frecuencia se asocian a focos de endometriosis, siendo frecuente encontrar quistes endometriósicos adyacentes o intercalados con el tumor. Clínicamente pueden acompañarse de complicaciones tromboembólicas y de alteraciones endocrinas como la hipercalcemia.

Microscópicamente se caracterizan por la presencia de patrones diferentes, desde el punto de vista arquitectural, como, sólido, papilar, glandular, túbulo-quístico y frecuentemente suelen darse una mezcla de todos ellos dentro del mismo tumor, con un estroma fibroso circundante<sup>158</sup>. Citológicamente pueden presentar gran pleomorfismo nuclear y diferentes peculiaridades, siendo las más comunes las células poligonales de citoplasma claro, rico en glucógeno y las células con morfología "en tachuela" (*Hobnail cells*), con grandes núcleos picnóticos, que hacen prominencia hacia la luz glandular.

Los carcinomas de células claras parecen tener un curso clínico y un comportamiento biológico más agresivo que el resto de los tipos histológicos, presentando tiempos de supervivencia y periodos libres de enfermedad más cortos, asociado, entre otros factores, a una resistencia a los quimioterápicos derivados del platino.

### **1.6.5. CARCINOMAS TRANSICIONALES**

Pertenecen al grupo menos frecuente de los tumores malignos del ovario (6%). La mayoría de los tumores se diagnostican en la década de los 50-70 años<sup>157</sup>.

Microscópicamente se identifican por los típicos nidos de células epiteliales que se parecen a las del epitelio del tracto urinario, distribuidas de forma irregular en el estroma fibrótico, encontrándose a menudo glándulas mucinosas en el centro de las lesiones<sup>157</sup>.

Aunque denominado con frecuencia carcinoma de células transicionales, estos tumores se observan frecuentemente en asociación con carcinomas serosos o endometrioides convencionales y probablemente representan unos patrones de diferenciación alterados de las células tumorales<sup>157</sup>.

El perfil inmunohistoquímico es de negatividad para uroplaquina, trombomodulina y las citoqueratinas 13 y 20, con positividad para el CA125.

La supervivencia a los 5 años de estos tumores es baja (35%)<sup>158</sup>.

### **1.6.6. CARCINOMAS INDIFERENCIADOS**

Representan el 4-5% de todos los tumores malignos del ovario. Generalmente son sólidos, con extensas áreas de necrosis y escasa diferenciación. El 43% se encuentran en estadio III. Sólo el 6% de las pacientes sobreviven a los 5 años. En los tumores indiferenciados se debe realizar el diagnóstico diferencial con los tumores de la granulosa, con los tumores transicionales, con los escamosos poco diferenciados y también con los tumores metastásicos indiferenciados.

### **1.6.7. CARCINOMAS MIXTOS**

Los tumores mixtos del ovario son los que están formados por dos o más componentes de los cinco tipos celulares más frecuentes de los tumores del ovario: seroso, mucinoso, endometriode, célula clara y transicional/Brenner. Sólo representan el 0,5-4% de todos los tumores malignos del ovario. La asociación más frecuente es la endometriode en un 53% de las ocasiones y en un 50% con los tumores de célula clara. La supervivencia global a los 5 años es del 55,6%.

## **1.7. GRADO HISTOLÓGICO**

Las pacientes con grados histológicos bien diferenciados presentan una tasa de supervivencia global a los 5 años del 57,2%, los diferenciados del 31%, mientras que los indiferenciados del 28,5%. Cuando se relaciona el estadio con el grado histológico, la supervivencia desciende en función de la indiferenciación, de modo que para una paciente en estadio III y con un grado I la supervivencia es del 59,9%, pero en cambio cuando se trata de un tumor indiferenciado desciende al 31,45%. Lo mismo sucede con los estadios IV y el grado I y III (42,8% y 13,1% respectivamente).

## **1.8. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO**

La estadificación del cáncer de ovario se establece tras la evaluación intraoperatoria de toda la cavidad abdominal.

Los dos sistemas de estadificación más utilizados son el TNM y la clasificación de la FIGO; el sistema TNM fue codificado por la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y está basado en la extensión del tumor primario (T), la extensión de la diseminación a los ganglios linfáticos (N) y la presencia de metástasis a distancia (M).

En la tabla III se describe la nueva clasificación de la FIGO.



**TABLA III.** Clasificación de la estadificación del cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio y peritoneo según la FIGO 2013<sup>174</sup>

<b>Estadio I</b>		<b>Tumor limitado a los ovarios o trompas de falopio</b>
IA		Tumor limitado a un ovario o trompa de falopio sin ascitis, sin implantes en la superficie del ovario y con la cápsula del ovario intacta
IB		Tumor limitado a ambos ovarios o trompas de falopio sin ascitis, sin implantes en la superficie del ovario y con la cápsula del ovario intacta
IC		Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de falopio con uno de los siguientes.
	IC1	Rotura quirúrgica intraoperatoria
	IC2	Rotura de la cápsula antes de la cirugía o tumor en la superficie de ovario o trompa
	IC3	Presencia de células malignas en ascitis o en lavados peritoneales
<b>Estadio II</b>		<b>Tumor que afecta a uno o ambos ovarios o trompas de falopio con extensión pélvica (por debajo del borde de la pelvis) o cáncer primario peritoneal</b>
IIA		Extensión y/o implantes en útero y/o trompas y/o ovarios
IIB		Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales
<b>Estadio III</b>		<b>Tumor que afecta a uno o ambos ovarios, trompas de falopio o cáncer primario peritoneal con propagación al peritoneo fuera de la pelvis confirmado citológica o histológicamente y/o metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales</b>
IIIA		Metástasis en los ganglios retroperitoneales con o sin afectación microscópica. Afectación peritoneal más allá de la pelvis
	IIIA1	Ganglios linfáticos retroperitoneales positivos comprobados(citológica o histológicamente)
	IIIA1(i)	Metástasis ≤ 10 mm en su máxima dimensión
	IIIA1(ii)	Metástasis > 10 mm en su máxima dimensión
	IIIA2	Afectación microscópica peritoneal extra pélvica (por encima del borde de la pelvis) con o sin ganglios retroperitoneales positivos
IIIB		Metástasis peritoneal macroscópica ≤2cms en su mayor dimensión ,con o sin metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales
IIIC		Metástasis peritoneal macroscópica >2cms en su mayor dimensión ,con o sin metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales
<b>Estadio IV</b>		<b>Metástasis a distancia excluyendo metástasisperitoneales</b>
IVA		Derrame pleural concitología positiva
IVB		Metástasis enórganos extra-abdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y ganglios linfáticos fuerade la cavidad abdominal)

## 1.9. CLÍNICA

Los síntomas del cáncer de ovario no son específicos y a menudo sugieren la presencia de enfermedad abdominal superior. Las pacientes refieren plenitud gástrica, dispepsia, saciedad precoz, o distensión, como resultado de una presión abdominal incrementada por la ascitis o por compromiso del epiplón.

Hasta en un 68% de las ocasiones, las pacientes consultan por sus síntomas a un médico generalista antes que a un ginecólogo<sup>176</sup> y el 70% de las pacientes son diagnosticadas en estadios avanzados<sup>177</sup>. La media de tiempo que transcurre desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico es de 3 a 4 meses<sup>178,179</sup>.

Existe un 10-15% de pacientes en estadios avanzados que se encuentran asintomáticas en el momento del diagnóstico<sup>180-182</sup> y es a través de pruebas complementarias o revisiones ginecológicas rutinarias donde se detectan las masas anexiales tumorales.

Kirwan<sup>183</sup>, tras un estudio retrospectivo de 135 pacientes con cáncer de ovario encontró que el 78% de las pacientes acudieron por primera vez al médico tras un mes del inicio de la clínica y que un tercio de las pacientes consultaron a su médico en más de 2 ocasiones. El médico generalista remitió a la paciente al hospital tras la primera consulta en un 50% de las ocasiones, con una demora de un mes y derivándolas al ginecólogo oncólogo sólo en un 11%.

## **1.10. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS**

### **1.10.1. ECOGRAFÍA GINECOLÓGICA**

La ecografía es la primera prueba de imagen utilizada en la mayoría de pacientes con masa anexial y ha demostrado tener una alta sensibilidad para detectar malignidad. El valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de la ecografía se cifra en un 90,3% y 73,4%, con un incremento del 92,6% y 93,7% para el doppler color respectivamente<sup>184</sup>.

La mayoría de las masas anexiales se evalúan vía transvaginal debido a que la resolución que puede obtenerse con los transductores vaginales es superior a la vía abdominal que utiliza otras frecuencias. Aunque esta vía está limitada por una profundidad de visión de entre 5-6 cm y la hace poco útil para la evaluación completa de grandes masas que deben ser evaluadas vía abdominal.

Cuando la ecografía pélvica sugiera malignidad, debe explorarse la totalidad del abdomen buscando cualquier otro signo de malignidad como ascitis, evidencia de enfermedad peritoneal, nódulos o grandes masas como la afectación del epiplón en la enfermedad avanzada, metástasis hepáticas, obstrucción renal o ganglios aumentados.

El examen doppler es ampliamente usado para buscar signos sugestivos de neovascularización tumoral. La vascularización se localiza en las masas sólidas y en las áreas complejas de las masas quísticas como en los septos, nódulos o engrosamientos de la pared. Tanto el índice de pulsatilidad (IP) como el índice de resistencia (IR) típicamente disminuyen en áreas de neovascularización maligna. Un IP (índice de pulsatilidad) menor de 1,0 y un IR (índice de resistencia) menor de 0,4 son indicativos de "flujo de malignidad". Se ha sugerido recientemente que el uso de la ecografía tridimensional 3D combinada con Power Doppler mejora el diagnóstico de las masas malignas, aunque no todos los autores comparten estos resultados. Se han usado diferentes patrones de realce con medios de contraste ecográfico tanto en masas malignas como benignas, pero la importancia clínica de esas observaciones debe ser evaluadas más a fondo.

### **1.10.2. RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (RMN)**

La RMN tiene una capacidad diagnóstica elevada (93%) para las masas ováricas sospechosas de malignidad<sup>185,186</sup>.

Las tasas de sensibilidad son más elevadas para la RMN y la TC que para la ecografía (98%, 92% y 75 respectivamente). Las mujeres que tienen clínicamente un relativo bajo riesgo de malignidad con una imagen ecográfica compleja, la RMN puede ser más útil en el diagnóstico<sup>187</sup>.

Las características iconográficas de la RMN con mayor capacidad predictiva de malignidad anexial primaria son la multilocularidad, las vegetaciones en la cavidad quística y la ascitis<sup>188</sup>.

### **1.10.3. TOMOGRAFIA COMPUTERIZADA (TC)**

Bristow y cols.<sup>189</sup> elaboraron un modelo predictivo de resecabilidad quirúrgica en el cáncer epitelial de ovario basado en la valoración preoperatoria de la TC con una elevada tasa de acierto en la aproximación al resultado final de la cirugía citoreductora primaria óptima.

La TC y la RMN, son técnicas no invasivas, menos traumáticas y más precisas para predecir el éxito de la cirugía en los estadios avanzados de ovario con unas tasas del 70-90%<sup>190,191</sup>. Tempany<sup>192</sup>, también encontró una eficacia similar entre ambas técnicas comparadas con la ecografía para detectar las metástasis peritoneales, sobre todo en los espacios subdiafragmáticos, superficie hepática, en los ganglios linfáticos y en el parénquima hepático.

Podemos concluir que las tres modalidades, TC, RM y ecografía-doppler, que se emplean para la valoración de las masas ováricas, del área pélvica y de su extensión al hemiabdomen superior muestran una buena sensibilidad en el diagnóstico de malignidad.

#### **1.10.4. TOMOGRAFIA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)**

Rommer y cols.<sup>193</sup> estudiaron la utilidad y capacidad diagnóstica de la PET-FDG (18F-fludesoxiglucosa) en pacientes con tumores ováricos, tomando como gold standard la anatomía patológica. De las 24 pacientes analizadas mediante PET-FDG, 19 fueron sometidos a cirugía exploradora de una masa ovárica y 5 fueron operadas por sospecha de recidiva tumoral. Seis presentaban cáncer de ovario y 13, tumores de carácter benigno. Todos los tumores malignos captaron FDG a excepción de un carcinoma borderline; en dos de las pacientes no se detectó carcinomatosis peritoneal y se evidenció captación de FDG en cuatro procesos inflamatorios. Los mismos autores otorgan a la PET-FDG una sensibilidad del 83% en el diagnóstico del cáncer de ovario (haciéndolo realmente útil en la localización de recurrencias), mientras que la especificidad baja a un 54% debido a la captación de glucosa por los procesos inflamatorios.

Zimmy y cols.<sup>194</sup> valoran la utilidad de la PET-FDG como método diagnóstico en la detección del cáncer de ovario tanto primario como recurrente. Realizan un estudio PET abdomino-pélvico a 26 pacientes, de los cuales 17 tenían sospecha de enfermedad primaria y 9 de recurrente, confirmaron los hallazgos mediante cirugía, histopatología o biopsia. La PET-FDG detectó tumor maligno en dieciséis de diecinueve casos, mientras que se excluyó malignidad mediante PET-FDG en seis de siete, fueron detectados 2 falsos negativos en dos tumores de bajo grado de malignidad y en 1 cistoadenocarcinoma ovárico sero-mucinoso. El único falso positivo PET-FDG se evidenció en una salpingooforitis. Concluyen que la PET-FDG puede ser de gran utilidad en la recidiva de cáncer de ovario, mientras que presenta una limitada utilidad en la diferenciación entre lesiones malignas de bajo grado de tumores benignos o carcinomas de ovario procedentes de procesos inflamatorios. Börner y cols.<sup>195</sup> compararon la utilidad de la PET-FDG como posible herramienta diagnóstica en el seguimiento del cáncer de ovario, respecto a la TC, resonancia magnética y ecografía. Un total de 21 estudios PET-FDG fueron realizados en 17 mujeres con cáncer ovárico en estadio III-IV, posteriormente a la cirugía y quimioterapia adyuvante. Se adquirieron imágenes localizadas en abdomen y pelvis y de cuerpo completo. Los hallazgos fueron confirmados por cirugía. Dieciocho de los 21 estudios mostraron hipermetabolismo local de

glucosa (mayor captación de FDG), 7 correspondieron a recidiva local, 8 a metástasis ganglionares y 3 a ambos. En todos los casos, la TC fue negativa. Una metástasis en omento mayor y otra en hígado fueron detectadas por la TC, pero no por la PET-FDG. No se obtuvieron falsos positivos con la PET-FDG. Los autores concluyeron que el PET-FDG fue más sensible que la TC en la detección de las recidivas locales, de las metástasis ganglionares y metástasis peritoneales de pequeño volumen en el cáncer de ovario, en las pacientes en las que se sospecha de una recidiva tumoral por una elevación del marcador CA 125<sup>196-198</sup>. Los métodos de diagnóstico de imagen convencionales (TAC, RM) no pueden visualizar estas pequeñas metástasis. La combinación de la TAC y del PET permite localizar la región anatómica en la que se realizaría una posible cirugía citoreductora secundaria.

#### **1.10.5. MARCADOR TUMORAL CA 125**

El CA-125 es una glicoproteína de elevado peso molecular producida por diferentes estructuras como los mesotelios (pleura, peritoneo y pericardio) y los tejidos derivados del epitelio mülleriano como la trompa de Falopio y endocérnix. La superficie del epitelio ovárico no expresa CA 125, excepto los quistes de inclusión, las áreas de metaplasia y las excrescencias papilares<sup>199</sup>.

El CA-125 no es por tanto un marcador específico tumoral sino que puede ser sintetizado tanto por células normales como malignas de los epitelios donde se origina.

En 1981 Bast<sup>200</sup> detectó el CA 125 en enfermas de cáncer ovárico mediante anticuerpos monoclonales, por lo que fue validado como el marcador tumoral del cáncer epitelial de ovario, tanto para el diagnóstico de la enfermedad, para la monitorización de la respuesta al tratamiento tras la cirugía y quimioterapia (nivel de evidencia I)<sup>201</sup>, como para el seguimiento y la detección precoz de recidivas<sup>200 - 204</sup>.

El incremento del CA 125 sólo detecta entre un 50-60% de las pacientes en estadios iniciales. Aunque en ocasiones se eleva de 10 a 60 meses antes del diagnóstico. En los estadios avanzados del cáncer de ovario la tasa de pacientes que presentan una elevación del marcador CA 125 llega a ser hasta del 94% en

estadio IV. La negatividad del CA 125 no excluye la presencia de la enfermedad, pero su especificidad llega a ser del 99%<sup>205,206</sup>.

El CA 125 presenta limitaciones por su inespecificidad tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de las pacientes. El 20% de los cánceres de ovario no expresan CA 125 y además, puede incrementarse en patologías benignas; por lo que es fundamental la realización de un estudio histológico para correlacionar el CA 125 con cáncer de ovario<sup>207</sup>.

La disminución del CA 125 durante el tratamiento con QTNA ha sido un factor pronóstico independiente para la supervivencia de las pacientes con estadios avanzados de cáncer seroso de ovario<sup>208</sup>.

Por el contrario el incremento de los niveles séricos del CA 125 tras una normalización de su valor después de haber completado el tratamiento primario se relaciona con una alta probabilidad de recidiva<sup>209</sup>, aunque su elevación suele ocurrir 4 meses antes de objetivar la recidiva por clínica y/o por imagen<sup>210</sup>.

La determinación en suero del CA 125 en combinación con un examen clínico y ginecológico incrementa la capacidad de detectar una recidiva en un 92%<sup>211</sup>.

Otro factor estudiado del CA 125 es su relación con la predicción de una cirugía citoreductora óptima<sup>212-214</sup>. Hay múltiples estudios al respecto con diferencias entre ellos. Entre los más destacados consideran el valor de corte del CA 125 obtenido en el área bajo el ROC (Receiver Operating Characteristic) para predecir una cirugía citoreductora óptima en 500U/ml<sup>215,216</sup>, valores inferiores se relacionan con mejores resultados en relación a una cirugía óptima, aunque también se relacionan dichos valores con el tipo histológico, siendo más agresivo cuando el valor es superior a 500UI/ml<sup>217</sup>.

#### **1.10.6. OTROS MARCADORES**

Otros marcadores del cáncer epitelial de ovario son: el CA 19.9, el CEA, el OVX1, el LASA, el CA 72.4<sup>218,219</sup>, la calicreína humana 6 (hK6)<sup>220,221</sup> y la calicreína 10 (hK10)<sup>222,223</sup>, el factor estimulador de las colonias de macrófagos (MCSF), los marcadores proteómicos y genómicos<sup>224</sup> y el factor de crecimiento del endotelio vascular<sup>225</sup>. El CA 19.9 puede encontrarse elevado tanto en tumores epiteliales mucinosos del ovario como en otros tumores: páncreas, endometrio, pulmón y

gastrointestinales. El antígeno carcinoembrionario (CEA) también puede elevarse en el cáncer de ovario entre un 25 y 50% de casos.

La calicreína humana 8 (hK8) y 13 son marcadores independientes de pronóstico favorable en el cáncer ovárico. Las pacientes con hK8 y hk13 positivo tienen una mejor supervivencia y mejor periodo libre de enfermedad que las pacientes hK8 y hk13 negativas, presentando también menos recidivas<sup>226</sup>.

En la actual era de la genómica y de la proteómica, sabemos que el cáncer de ovario, es una enfermedad genética por alteración de múltiples genes que regulan la proliferación celular y por tanto, también proteínas producto de estos genes, lo que nos puede llevar a identificar marcadores más específicos en sangre o en fluidos que nos ayuden al diagnóstico y el seguimiento mediante la proteómica<sup>227</sup>.

Boice y Stevens<sup>228,229</sup> presentaron resultados concordantes a los obtenidos por otros investigadores, lo que demuestra que esta nueva tecnología de marcadores proteómicos resulta ser muy prometedora. La demostración de sensibilidad y especificidad del 99 al 100% indica que estas técnicas tienen la potencia necesaria para detectar las señales de cáncer ovárico que se requieren de un biomarcador realmente eficaz. Desde el punto de vista clínico actualmente está en vías de incorporación el marcador HE4 (Human epididymal secretory protein E4) que junto con el CA 125 y el algoritmo de malignidad ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) mejora la sensibilidad<sup>230</sup> en el diagnóstico de las masas sospechosas.

Si la sensibilidad de detección es de un 79,3% para el HE4 y un 82,9% para el CA 125, se eleva hasta un 90,1% cuando se incluyen los dos marcadores y los criterios ROMA.

De todas formas esperamos que en un futuro, a través de la determinación de los diferentes patrones proteómicos, podamos diagnosticar de novo o una recidiva<sup>231</sup> a todas las pacientes afectas de un cáncer de ovario.



## **1.11. TRATAMIENTO ACTUAL DEL CÁNCER DE OVARIO**

Dentro del tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario, disponemos de distintas modalidades, en función del momento de su aplicación dentro del esquema terapéutico, de la valoración del estado de la enfermedad post tratamientos, del estadio tumoral y de la presencia o no de una recidiva.

El pronóstico del cáncer de ovario<sup>232-234</sup> se ve afectado por los siguientes factores:

- Una correcta estadificación quirúrgica en el momento del diagnóstico.
- Conocimiento del subtipo histológico y grado de diferenciación, junto a otros factores pronósticos histológicos.
- Volumen de la enfermedad residual (luego de la cirugía primaria)

### **1.11.1. CIRUGÍA**

#### **1.11.1.1. Cirugía primaria**

Tiene como objetivo reseca la mayor masa tumoral posible antes del inicio de cualquier otro tratamiento. La máxima extirpación de tumor permite mejorar la efectividad de la quimioterapia, prolongando la supervivencia.

Se fundamenta en:

1-La disminución de la carga tumoral, favorece el pasaje celular a etapas de mayor proliferación celular y por lo tanto de mayor sensibilidad a la QT.

2-Las grandes masas tumorales mal vascularizadas, con baja oxigenación y menor fase de crecimiento, donde la quimioterapia tiene menor acción al ser extirpadas, permite la llegada de las drogas a esos tejidos (santuarios), con una mayor respuesta.

3-La inmunocompetencia tanto celular como humoral también es mayor con la eliminación de las masas voluminosas.

4-El funcionamiento intestinal, disminuye el catabolismo y mejora el estado general y la supervivencia tras eliminar el proceso compresivo y oclusivo tras la extirpación del volumen tumoral.

Se ha de seguir la metodología recomendada por la FIGO (Río de Janeiro de 1988) con objeto de poder evaluar el grado de resecabilidad en las pacientes que debutan con gran afectación visceral por la invasión tumoral:

1. Laparotomía supra e infraumbilical
2. Lavados peritoneales y/o toma citológica de la ascitis
3. Histerectomía total abdominal + doble anexectomía
4. Linfadenectomía ilíaca bilateral
5. Linfadenectomía para-aórtica
6. Biopsias peritoneales y/o de cualquier zona sospechosa como las adherencias.
7. Apendicectomía para tumores mucinosos
8. Omentectomía supramesocólica
9. Resección peritoneal: pelviperitonectomía y peritonectomía diafragmática
10. Resección visceral: resección rectosigma, hemicolectomía, resección de intestino delgado, hepatectomía parcial, esplenectomía gastrectomíaparcial, etc.

La variable más importante para el pronóstico en términos de supervivencia para las pacientes en estadios avanzados, es el tamaño del tumor residual tras la cirugía. Este concepto fue introducido inicialmente por Meigs y Munell y no fue hasta Griffiths<sup>235</sup>, que se estableció el concepto de la “***cirugía de citoreducción primaria***” (CCP), que lo definió como la eliminación de la máxima cantidad de

tejido tumoral visible del cáncer de ovario, dejando por tanto el menor tamaño residual tumoral posible post cirugía, por lo que se introdujo el concepto de “tamaño residual” postquirúrgico considerando como cirugía óptima si era menor a 2cm y subóptima si era mayor o igual a 2 cm; según los datos extraídos de su trabajo.

Desde entonces hasta hoy este índice ha sufrido modificaciones y controversia por lo que Münstedt<sup>236</sup> en un intento de categorizar a la cirugía citorreductora primaria, clasificó esta cirugía en cuatro tipos, en función del estado del tumor residual:

- Óptima: Enfermedad residual microscópica.
- Mínima: El diámetro máximo es <1cm y el volumen  $\leq 10\text{cm}^3$ .
- Intermedia: El diámetro máximo es entre 1-2cm y el volumen  $>10\text{cm}^3$  pero  $\leq 100\text{cm}^3$ .
- No óptima: El Diámetro máximo es  $>2\text{cm}$  y el volumen  $>100\text{cm}^3$ .

Hasta la fecha, no ha habido una evidencia científica en la cual se determine cuál es la cifra precisa para considerar a la cirugía citorreductora primaria (CCP) como óptima. Cada grupo de trabajo ha empleado un valor distinto ( $\leq 2\text{cm}$ , 1,5cm, 1cm, 0,5cm y 0cm), pero en el consenso de Vancouver del 2010<sup>237</sup> y tras el trabajo de Vergote<sup>238</sup> se ha determinado que para considerar una cirugía como óptima el tumor residual ha de ser cero ( $\text{TR}=0$ )<sup>237</sup>, también llamada completa, ya que, la supervivencia es mayor en estas pacientes que cuando el tumor residual es de 0.5-1cm. La importancia de la CCP en ovario para el tratamiento del carcinoma epitelial de ovario avanzado en estadios III y IV, ha sido recomendada por la (FIGO)<sup>7</sup>, sin embargo, no fue hasta los años setenta cuando Aure y cols.<sup>239</sup> y posteriormente Griffiths y cols.<sup>240</sup> demostraron que efectivamente la magnitud de la enfermedad residual después de la CCP, constituía el factor pronóstico de SPV más importante.

Bristow y cols.<sup>241</sup> en un meta-análisis, que reunió a 81 cohortes de pacientes con carcinoma epitelial de ovario en estadios III o IV, con 6.885 mujeres, encontró que existía una relación directa entre la magnitud de la CCP y la mediana de supervivencia y que por cada 10% de incremento en la citoreducción máxima se asociaba a un incremento del 5,5% en la mediana de SPV.

Vergote y cols.<sup>242</sup>, así mismo sugieren que la CCP óptima debe definirse como aquella que no deja enfermedad macroscópica visible ya que existe evidencia respecto a la cantidad de enfermedad residual y la supervivencia global que llega a incrementarse desde 17 a 37 meses después de una cirugía sin enfermedad residual, con la subsecuente mejora de un 20 a un 50%<sup>243-245</sup>, si además le agregamos que la cirugía se realice por un cirujano oncólogo (cirujano general o gineco-oncólogo), la supervivencia se incrementa hasta 3 años<sup>245</sup>. Por otro lado Burghardt y cols.<sup>246</sup> demostraron que en pacientes en quienes la CCP no fue óptima, tuvieron mayor incidencia de metástasis ganglionares retroperitoneales y pélvicas. En general, se ha descrito que cuando estas pacientes son atendidas en un centro de referencia y por expertos la CCP puede alcanzarse hasta en un 75%<sup>247,248</sup>, versus 30-45% en centros no especializados<sup>245</sup>.

En el volumen 26 del Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer de la FIGO<sup>7</sup> se pueden apreciar unas mayores diferencias entre la SPV a los 5 años con respecto a los resultados del volumen 25 del Annual Report, cuando se valora a las pacientes en estadio IIIC sometidas a una cirugía citoreductora primaria respecto al tamaño residual obtenido tras la cirugía.

La supervivencia a los 5 años disminuye a medida que aumenta el tamaño residual tumoral postquirúrgico, con un valor del 63,5% para el valor “no tumor residual microscópico”, del 62,1% para el no tumor residual macroscópico”, del 32,9% para el tamaño  $\leq 2$ cm, del 24,8% para el tamaño  $> 2$ cm y del 24,1% para el tamaño desconocido.

En el tratamiento quirúrgico del cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados son fundamentales los criterios de resecabilidad; los principales métodos de evaluación son el CA 125 el TAC y la laparoscopia exploradora.

Para el CA 125, el umbral del valor sérico que determina el límite entre la cirugía citoreductora óptima  $\leq 1$ cm frente a la cirugía subóptima es de 500U/ml, con una sensibilidad del 72-73%, una especificidad del 73-78%, un VPP del 68-73-82% y un VPN del 48-76-78%<sup>249-254</sup>.

El TC abdominal permite valorar aquellas lesiones que no son resecables quirúrgicamente<sup>255-257</sup> como son:

1. La extensión peritoneal
2. El tamaño de los implantes peritoneales ( $\geq 2\text{cm}$ )
3. La afectación del diafragma
4. La afectación hepática (superficie y/o parénquima)
5. La afectación del mesenterio intestinal ( $\geq 2\text{cm}$ )
6. Los ganglios para aórticos por encima de la vena renal ( $\geq 1\text{cm}$ )
7. La extensión al omento (bazo, estómago)
8. La afectación pleural
9. La afectación de la pared pélvica

Respecto a la laparoscopia hasta ahora, se empleaba poco en casos de cáncer epitelial de ovario. No existen estudios con gran número de pacientes y la mayoría son informes de casos aislados. Leblanc con 9 pacientes, fue quien inició en 1994 el empleo de laparoscopia para la estadificación del CEO e informó que pudo realizar la estadificación en el 100% de los casos y sin complicaciones<sup>258</sup>.

En 1995 Childers, Kiu-Kwong y Amara, realizaron estudios de estadificación laparoscópica de cáncer de ovario y sólo informaron sobre dificultades de la técnica<sup>259,260</sup>.

En 2004, Tozzi y Querleu<sup>261,262</sup> evaluaron los resultados quirúrgicos y la SPV, que resultó igual a la obtenida por técnica abierta, sin diferencias en la calidad de la clasificación; la única diferencia fueron los días de estancia en el hospital<sup>262</sup>.

En 2005, Spirtos<sup>263</sup> comparó la técnica de laparoscopia con la de la laparotomía y obtuvieron los mismos resultados. En 2005, Chi<sup>260</sup> publicó un estudio de casos y controles comparando la laparoscopia frente a la laparotomía, obtuvo mejores resultados en el grupo de la laparoscopia por disminución de la pérdida hemática y de la estancia hospitalaria. En 2006, Lécuru<sup>264</sup> presentó los datos de un estudio retrospectivo multicéntrico con casos y controles (178 pacientes en 32 instituciones con estadificación inadecuada) que tuvieron la misma supervivencia. Ese mismo año, Ghezzi<sup>265</sup> informó sobre un estudio con 15 casos y 19 controles, en el que se redujeron el tiempo quirúrgico y la estancia hospitalaria.

La técnica laparoscópica resulta ventajosa y útil en dos circunstancias:

a) Enfermedad temprana, ya que la estadificación completa por vía laparoscópica es tan segura y adecuada como lo es por el procedimiento quirúrgico estándar con cirugía abierta<sup>265</sup>.

b) Enfermedad avanzada, su empleo sirve para confirmar el diagnóstico y poder determinar la resecabilidad de la lesión<sup>265</sup>.

Es importante considerar que la cirugía conservadora se aplica a mujeres jóvenes con deseos de fertilidad y estadio I<sup>261</sup>.

Desde 1994 a 2005, en la bibliografía se ha informado de ocho estudios, en los que se han observado un 12% de recurrencias, pero se ha logrado un parto a término en el 40% de las pacientes a quienes se les practicó una cirugía conservadora<sup>266,267</sup>.

Es importante establecer la viabilidad y eficacia de la técnica laparoscópica para tratar el cáncer epitelial de ovario, las principales ventajas sobre la cirugía abierta no son los resultados estéticos, sino disminuir morbilidad e iniciar de forma más precoz la quimioterapia adyuvante<sup>266-268</sup>.

En el 2009, Jung<sup>269</sup> informó sobre su experiencia de más de tres años en el empleo de la laparoscopia para tratar el cáncer epitelial de ovario. Los parámetros que valoró fueron: tamaño del tumor, tiempo quirúrgico, hemorragia, estancia media, número de ganglios, complicaciones operatorias y postoperatorias y recurrencia de la enfermedad. Los procedimientos a realizar para la estadificación por vía laparoscópica son: linfadenectomía pélvica bilateral, linfadenectomía para-aórtica, citología peritoneal, omentectomía inframesocólica, biopsia de cúpulas diafragmáticas, biopsias de gotieras, anexectomía bilateral e histerectomía vaginal asistida.

Con la base de todos los estudios publicados y la experiencia institucional, recomiendan incluir para laparoscopia a las pacientes, con un tamaño tumoral menor a 10 cm y con baja posibilidad de carcinomatosis peritoneal (el riesgo de implantación en un puerto es de 1,4%)<sup>268-270</sup>.

Las ventajas que se obtienen al utilizar la vía laparoscópica son una mayor visualización de metástasis en diafragma, así como valorar si la cirugía será óptima o se requerirá quimioterapia neoadyuvante, además de una recuperación en menor tiempo y por tanto mayor posibilidad de iniciar la quimioterapia en 9,6 días, de promedio<sup>271,272</sup>.

La recomendación para realizar cirugía por vía laparoscópica se basará en la valoración preoperatoria, los resultados del marcador tumoral, ecografía, TC o resonancia magnética<sup>270-273</sup>.

También se considera que, hasta el momento, no se ha explotado en su máxima capacidad la importancia de la laparoscopia en el tratamiento de cáncer epitelial de ovario, por lo que algunos puntos a considerar para el futuro son:

- Pacientes de alto riesgo en mal estado general, para valorar citorreducción y/o toma de muestras para biopsia por cirugía menos invasiva.
- Pacientes de bajo riesgo que desean cirugía conservadora, con la finalidad de ofrecer menor agresión quirúrgica con mejor recuperación y mejor estética, seleccionando los casos adecuados y sin comprometer la cobertura oncológica.
- Completar cirugía de estadificación cuando las pacientes son operadas en centros no oncológicos, en candidatas adecuadas.
- Valorar resecabilidad, en pacientes con elevación de marcador tumoral, sin evidencia de imagen y/o malas condiciones generales.
- En cirugía de revisión, valorar respuesta a nuevos fármacos de quimioterapia en protocolos de investigación. Valorar respuesta a fármacos de quimioterapia en investigación en enfermedad resistente al tratamiento de segunda o tercera línea con platino.
- Valorar las mejores candidatas a segunda citorreducción, con menor morbilidad.
- Cirugía profiláctica en pacientes de alto riesgo.
- Cirugía de estadificación en pacientes con tumores limítrofes, sin comprometer la cobertura oncológica.

Por tanto podemos concluir que la práctica de la laparoscopia en el tratamiento quirúrgico del cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados no ha sido recomendada en ninguna de las guías terapéuticas del cáncer de ovario<sup>274</sup>.

El principal inconveniente de esta técnica es la dificultad para conseguir reseca completamente todas las masas tumorales de la cavidad abdominal y del retroperitoneo.

Actualmente las indicaciones en estadios avanzados de la laparoscopia son:

1- Diagnóstico (obtención de muestras biópsicas) y evaluación del grado de resecabilidad de la cirugía primaria en aquellas pacientes en las que se sospecha que hay una gran extensión de la enfermedad y serán candidatas a quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo posteriormente según respuesta a la QT.

2- Valoración de la afectación de la cavidad abdominal en las pacientes con sospecha de recidiva.

La laparoscopia muestra una gran ventaja frente al TC y el Ca 125, ya que permite la visualización de la cavidad abdominal y por tanto una evaluación más de la extensión de la enfermedad.

Kehoe y cols.<sup>244</sup> publicaron la primera serie de 285 casos sobre cáncer epitelial de ovario avanzado, en los que realizaron una laparoscopia abierta para evaluar la resecabilidad y la consecución de una cirugía óptima. Fagotti<sup>275</sup> en una serie de 95 pacientes con cáncer de ovario avanzado a las que les realizó inicialmente una laparoscopia exploradora para valorar resecabilidad y posteriormente una laparotomía; obtuvo una tasa de precisión global de la laparoscopia en la evaluación de citoreducción óptima del 90%.

### **Linfadenectomía**

La linfadenectomía pélvica y para aórtica es un procedimiento quirúrgico integral establecido por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en la estadificación del cáncer de ovario, asignándosele un valor diagnóstico, pronóstico y probablemente terapéutico<sup>276</sup>. Uno de los temas de mayor debate en ginecología oncológica es el rol de la linfadenectomía para aórtica en el cáncer de ovario. No hay acuerdo en que casos se debe realizar ni cual debe ser la extensión de ésta. Algunos autores estiman que se debe realizar un muestreo ganglionar de aquellos ganglios sospechosos y otros proponen la linfadenectomía sistemática, lo cual crea un cierto grado de confusión en el momento de abordar quirúrgicamente a estas pacientes<sup>277</sup>. Se estima que la única forma de evaluar correctamente la presencia de metástasis ganglionar linfática para aórtica es a través de la realización de una disección ganglionar sistemática<sup>278</sup>.

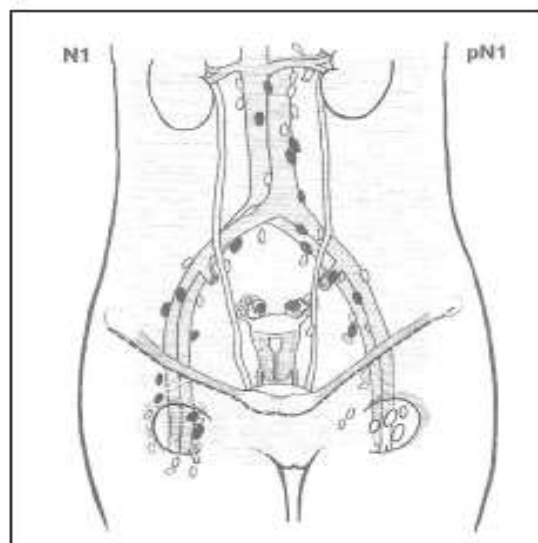
La diseminación linfática del cáncer de ovario a nivel lumbo aórtico puede ocurrir a través de dos vías, por los ganglios pelvianos y a continuación de ellos a la



región para aórtica o bien directamente a esta zona a través de los vasos ováricos<sup>276</sup> (Figura 3). En general, en el cáncer de endometrio, la vía preferente es la primera, aún cuando hay un 4% de casos en que los ganglios para aórticos están comprometidos sin haber afectación de los pelvianos. En el cáncer de ovario, el compromiso ganglionar linfático para aórtico directo es mayor a través de los vasos ováricos, alcanzando cifras del 33% y de ellos, los ganglios para aórticos supra mesentéricos son los que se comprometen con mayor frecuencia<sup>277</sup>.

Por este motivo es por lo que se recomienda realizar la linfadenectomía pélvica (ganglios obturadores, ilíacos externos-internos y primitivos) y aórtica (ganglios desde la bifurcación de la aorta hasta la vena renal izquierda).

**FIGURA 3.** Ganglios linfáticos regionales: ilíacos externos, ilíacos primitivos, obturadores, sacros y para aórticos



Se han descrito tres procedimientos para determinar la afectación ganglionar en el cáncer epitelial de ovario<sup>279</sup>.

## **1. Biopsia de los ganglios palpables**

Cuando el número de ganglios examinados mediante exéresis-biopsia selectiva de los ganglios palpables es inferior a 50, la sensibilidad clínica de este procedimiento es menos de un 50% y las metástasis ganglionares pueden ser microscópicas hasta en un 40% de los ganglios afectados<sup>7</sup>.

## **2. Muestreo ganglionar**

El muestreo ganglionar permite una exéresis media de 10 ganglios (>5 y ≤20) procedentes de distintos territorios ganglionares seleccionados (pélvicos y para-aórticos).

La probabilidad de encontrar ganglios afectados se incrementa con el mayor número de ganglios extraídos. Schumer y cols.<sup>280</sup> observaron que el riesgo de encontrar ganglios histológicamente positivos era mayor en las pacientes a las que se les extirpaban más de 10 ganglios comparadas con las pacientes en las que sólo se extirpaban de 1 a 5 ganglios, con una OR de 3,9 (IC 95%= 1,0-15,4).

## **3. Exéresis completa ganglionar**

Se considera que una linfadenectomía es completa cuando se extirpan 20 ó más ganglios. El papel de la linfadenectomía desde el punto de vista terapéutico en la citorreducción del cáncer avanzado de ovario no está tan reconocido como en otros tumores ginecológicos<sup>281,282</sup>, pero también sabemos que los ganglios invadidos no muestran una gran sensibilidad a la QT (cisplatino, carboplatino y taxol)<sup>283,284</sup> con cifras de afectación ganglionar similares en los casos de cirugía citoreductora primaria y en los de cirugía de intervalo (53 y 58% respectivamente). (tabla IV).

Por tanto faltan estudios randomizados que puedan descartar o confirmar el efecto beneficioso de la realización de la linfadenectomía en las pacientes con estadios avanzados de ovario.

**TABLA IV.** Afectación de ganglios pélvicos y aórticos según varios autores

Autor (años)	Nº de pacientes	G. pélvicos	G. aórticos	Ambos
Wu et al (1986)	49	17(35%)	9(18%)	6(12%)
Di re et al (1989)	253	38(15%)	23(9%)	18(7%)
Pickel et al (1989)	69	19(27%)	13(19%)	7(10%)
Burghardt et al (1991)	76	29(38%)	8(10%)	8(10%)
Benedetti Panici et al (1993)	81	8(10%)	8(10%)	19(29%)
Sirtos et al (1996)	56	9(16%)	6(11%)	21(38%)
Sakai et al (1997)	109	25(23%)	31(28%)	-----
Kanazawa et al (1999)	111	10(29%)	9(26%)	16(46%)
Zinzindohoue et al (2000)	86	12(14%)	8(9%)	22(25%)
Di Re et al (1996)	328	56(17%)	44(13%)	94(29%)
<b>Total</b>	<b>1218</b>	<b>223(18%)</b>	<b>159(13%)</b>	<b>211(17%)</b>

Las cifras de supervivencia a los 5 años de las pacientes en estadio IIIC, a quienes se les practicó una linfadenectomía pélvica fueron mejores que la cifra de supervivencia de las pacientes a quienes no se les efectuó la extirpación linfática (53% frente a un 13%, en estudios no randomizados)<sup>285,286</sup>.

La linfadenectomía completa es la más aconsejada por la mayoría de autores excepto cuando no es posible realizar una cirugía citorreductora primaria óptima, ya que la linfadenectomía no ha mostrado un claro beneficio en la supervivencia de estas pacientes<sup>282-287</sup>. En el estudio de Saygili<sup>282</sup> se observó una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) entre las pacientes con un tumor residual superior a 2 cm y linfadenectomía, comparadas con las pacientes con el mismo tamaño residual sin la realización de la linfadenectomía. Estas pacientes también presentaron un mayor número de metástasis linfáticas con una media de 7 ganglios positivos (5-10) pero en el análisis uni/multivariado no mostró un valor pronóstico para la supervivencia. (Tabla V) Las pacientes con estadio IIIC, clasificadas sólo por la afectación ganglionar presentaron una mejor supervivencia que las pacientes con

el mismo estadio pero con afectación simultánea de los ganglios y del peritoneo (supervivencia a los 3 años del 46-53% frente al 12-13%)<sup>279-284</sup>.

La invasión ganglionar se relaciona con los estadios FIGO más avanzados, con grados histológicos más indiferenciados, con determinados tipos histológicos (serosos, indiferenciados, células claras y mucinosos<sup>282-288</sup>), con el valor CA 125 y la edad.

La incidencia de ganglios histológicamente positivos de los territorios pélvicos y para aórtico varía en función del estadio FIGO. Las cifras oscilan para los ganglios positivos pélvicos: 10% E-II, 12 % E-III y 33,3% E-IV y para los ganglios positivos para aórticos: 20% E-II, 41,9% E-III y 66,7% E-IV. El territorio más frecuente de las metástasis ganglionares es el para-aórtico, supramesentérico.

Los grados histológicos indiferenciados están asociados a una mayor frecuencia de afectación ganglionar, con una incidencia de ganglios para-aórticos del 52,5% y pélvicos del 15,5%. Los tipos histológicos con una tasa más elevada de positividad ganglionar para aórtica/pélvica son los tumores serosos 44,4/16,7%, indiferenciados 50/10%, células clara 25/25% y mucinosos 14,3/14,3%<sup>289,290</sup>.

Di Re<sup>291</sup> cifró las tasas para los tipos serosos en un 67,2%, para el endometrioides un 36,4%, para el célula clara un 28% y un 25% para los tumores mucinosos.

**TABLA V.** Afectación linfática según la extensión de la enfermedad

Autores	Limitado a ovario		Afectación pélvica		Afectación abdominal		Enfermedad metastásica	
	N	N+	N	N+	N	N+	N	N
<b>Wu et al (1986)</b>	7	1(14%)	8	3(37%)	59	38(64%)	3	<b>3(100%)</b>
<b>Pickel et al (1989)</b>	28	7(25%)	14	4(29%)	98	69(70%)	13	<b>8 (61%)</b>
<b>Burghardt et al (1991)</b>	37	9(2%)	14	7(50%)	114	84(74%)	15	<b>11(73%)</b>
<b>Di Re et al (1989)</b>	128	16(17%)	26	6(23%)	82	46(56%)	17	<b>11(65%)</b>
<b>Benedetti et al (1997)</b>	73	1(16%)	10	2(20%)	73	52(72%)	---	---
<b>Total</b>	<b>273</b>	<b>44(16%)</b>	<b>72</b>	<b>22(31%)</b>	<b>426</b>	<b>289(68%)</b>	<b>48</b>	<b>33(69%)</b>

- **Resección peritoneal: peritonectomía diafragmática y pelviperitonectomía**

El ovario es un órgano intraperitoneal. El punto de mayor declive de la cavidad abdominal en bipedestación es el fondo de saco de Douglas, entre el útero y el recto.

Para lograr una citoreducción óptima deben extirparse además de las masas anexiales tumorales todos los implantes tumorales, tanto en el peritoneo como en las vísceras. El diafragma y la pelvis son las áreas que requieren frecuentemente resecciones más amplias.

- Peritonectomía diafragmática

Hasta en un 15% de los cánceres epiteliales de ovario en fases iniciales (Estadio IA-IIA) se detectan metástasis ocultas en el peritoneo del diafragma derecho<sup>292</sup>.

La peritonectomía diafragmática en estadios avanzados es primordial para reducir el número de lesiones tumorales<sup>293</sup>.

- Pelvipertonectomía

La pelvipertonectomía precisa de la exéresis en bloque de todas las estructuras de la pelvis mayor de forma extrafascial. La extirpación en bloque de los genitales internos junto con el recto superior, el colon sigmoideo y el peritoneo vesical son necesarios para alcanzar el objetivo quirúrgico de citoreducción óptima.

La realización de este procedimiento se indica en el 92% de las pacientes con afectación extensa del peritoneo pélvico; la afectación del recto-sigma es tan frecuente en los cánceres avanzados de ovario que su extirpación se realiza entre el 50-82% de la cirugía primaria citoreductora<sup>294-297</sup>.

- Resección de vísceras intraabdominales

La exéresis de las vísceras afectadas por el cáncer epitelial de ovario se ha de realizar cuando sea posible una cirugía óptima, es decir con un tamaño residual  $\leq 1\text{cm}^{298}$ , ya que, las pacientes pueden presentar altas tasas de morbi-mortalidad, innecesarias si la cirugía no va a aumentar las tasas de SPV.

### **1.11.1.2. Cirugía secundaria**

Es aquella que se realiza un tiempo después de haber completado el tratamiento primario (cirugía inicial y/o quimioterapia).

#### **1-“SECOND-LOOK”:**

Consiste en una nueva exploración quirúrgica completa de la cavidad abdominal realizada en pacientes que han completado una primera fase de tratamiento con la finalidad de evaluar la eficacia del mismo<sup>299</sup>.

La laparoscopia es un método seguro y preciso de evaluación en una segunda mirada en pacientes con cáncer de ovario, con una incidencia más baja de complicaciones que la laparotomía<sup>300</sup>.

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET), en un estudio retrospectivo de 55 pacientes con cáncer de ovario, mostró un valor pronóstico similar a la cirugía laparotómica de “second-look”<sup>301</sup>.

La cirugía de second-lookes capaz de detectar cerca del 50% de enfermedad subclínica en estas pacientes, pero el valor terapéutico de estos hallazgos no se correlaciona con una mejoría en el periodo libre de enfermedad ni en la supervivencia<sup>302-304</sup>, al igual que se observa en los estadios iniciales del cáncer de ovario<sup>305</sup>. La práctica de la cirugía de second-look en la actualidad se reduce únicamente al contexto de estudios para valorar los resultados de los diferentes tratamientos en los estadios avanzados de cáncer epitelial de ovario.

#### **2-CITORREDUCCIÓN SECUNDARIA:**

La citorreducción secundaria es la cirugía que se practica para realizar el rescate quirúrgico, en aquellos casos en los que la enfermedad presente recidiva o persistencia de la misma.

A pesar de que el tratamiento quirúrgico y la quimioterapia primaria consiguen remisiones completas de la enfermedad superiores al 50% aproximadamente un 70% de las pacientes presentaran una recidiva en el transcurso de su vida. Es frecuente que en el seguimiento de estas pacientes se detecte un incremento en suero del nivel de Ca 125 en ausencia de otros síntomas y anormalidades en el

examen físico; inicialmente las pacientes con elevación del marcador iniciaban tratamiento con quimioterapia; hasta la publicación del estudio de la EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)<sup>306</sup> donde no se evidenció una mejoría de la supervivencia al iniciar un tratamiento, hasta la detección de lesiones en las pruebas de imagen.

La cirugía citorreductora secundaria es la que es posible realizar en pacientes con lesiones, tras un periodo libre de enfermedad mayor de seis meses tras la finalización completa del tratamiento primario<sup>307</sup> y que la quimioterapia de inicio no sea el tratamiento electivo, ya que la cirugía se indica en casos de recidiva única o en territorios resecables<sup>308</sup>.

La mayoría de las recidivas se localizan en la cavidad abdominal y en múltiples localizaciones, siendo excepcionales las recidivas, únicas y extraabdominales<sup>309</sup>.

Los factores predictivos para la resecabilidad quirúrgica de pacientes sometidas a cirugía citoreductora secundaria por una recidiva de cáncer de ovario son<sup>310-315</sup>.

- Periodo Libre de Enfermedad  $\geq 12$  meses
- Respuesta completa a la primera línea quimioterápica
- Estado vital conservado (ECOG < 2)
- Tamaño de la recidiva <10 cm
- Cantidad <500 ml de ascitis
- Edad joven (<46 años)

y los principales factores pronóstico independientes para la supervivencia en las pacientes que sufren dicha intervención son<sup>316-318</sup>

- 1- Tamaño residual tras la cirugía (TR=0)
- 2- Número de localizaciones de la recidiva (única mejor que múltiple)
- 3- Administración y sensibilidad a poliquimioterapia.

La edad, el grado tumoral, el tipo histológico, los niveles de CA 125 y la presencia de ascitis tampoco son determinantes en la supervivencia de las pacientes intervenidas por una recidiva tumoral<sup>319</sup>.

### **1.11.1.3. Cirugía de intervalo**

El concepto de cirugía de intervalo es la cirugía que se practica en los casos en los que no se puede obtener un resultado satisfactorio de citorreducción óptima en primera intención terapéutica y se decide posponer esta cirugía citorreductora tras realizar la quimioterapia basada en platino con un número limitado de ciclos, antes de completar el tratamiento quimioterápico.

Hay múltiples estudios que han estudiado la supervivencia de las pacientes tratadas con quimioterapia y cirugía de intervalo, los dos primeros fueron el de la EORTC<sup>320</sup> y GOG 152<sup>321</sup>.

El primer trabajo que demostró que la combinación de QTNA y la cirugía de intervalo era mejor, que la realización de cirugía no óptima (tumor residual mayor a 1cm) y quimioterapia, en el grupo de pacientes con estadio IIB-IV, fue el de la EORTC con una reducción del 49% del riesgo de muerte. El segundo estudio randomizado del Grupo de Oncología Ginecológica (GOG) incluyó a pacientes con estadio III-IV y tamaño del tumor residual mayor a 1cm y no encontró diferencias en la supervivencia, comparado con aquellas pacientes en las que se puede efectuar una máxima citorreducción primaria.

Una parte de los trabajos de la literatura, no encontraron diferencias significativas con respecto al periodo libre de enfermedad y la supervivencia global cuando se compararon a las pacientes tratadas inicialmente con 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante más cirugía de intervalo, con las pacientes intervenidas con citorreducción primaria no óptima<sup>322,323</sup>. Pero existen otros trabajos<sup>324,325,326</sup> en los que si se encontró una diferencia significativa en la supervivencia entre estos dos grupos, como el trabajo de Ansquer y Leblanc que obtuvieron una supervivencia media de 22 meses mayor en el grupo de neoadyuvancia que en el de cirugía primaria con citoreducción subóptima ( $p < 0,001$ ), sin embargo Shibata<sup>326</sup> encontró mayor SPV en las pacientes tratadas con cirugía y QT adyuvante, que las tratadas con QTNA, sobre todo cuando se conseguía una cirugía de citoreducción óptima, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.



#### **1.11.1.4. Cirugía paliativa**

La cirugía paliativa es la que presenta como finalidad aliviar o mejorar los síntomas y la clínica en las pacientes que progresan de su enfermedad.

La oclusión intestinal es una de las principales causas para realizar esta cirugía paliativa en las mujeres afectadas por la presencia de enfermedad en la cavidad abdominal y afectación intestinal<sup>327,328</sup>.

En la actualidad existen nuevas técnicas endoscópicas para las pacientes con oclusión de colon tumoral como la aparición de “stents” colónicos (dispositivos que vía rectal dilatan el recto fijándose a la pared del mismo y permitiendo el tránsito intestinal para evitar una cirugía mayor de urgencia<sup>329</sup>.

### **1.11.2. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO**

#### **1.11.2.1. Quimioterapia adyuvante**

La quimioterapia adyuvante es aquella que se aplica tras la cirugía primaria, sea cual fuera el resultado de citorreducción obtenida<sup>330</sup>. El tratamiento estándar consiste en, quimioterapia combinada con alguno de los compuestos del platino (cisplatino/carboplatino) y de los taxanos (paclitaxel, docetaxel)<sup>330-333</sup>.

Actualmente carboplatino y paclitaxel son el régimen estándar más eficaz para el tratamiento primario quimioterápico<sup>334</sup>.

La dosis estándar para el cisplatino es la de 75 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas de forma ambulatoria y con un número de 6 ciclos<sup>335</sup>, el carboplatino se administra en dosis de 5 a 7,5 del área bajo la curva. La dosis estándar para el paclitaxel es de 17mg/m<sup>2</sup> administrado durante 3 horas cada tres semanas y también con una administración total de seis ciclos<sup>336</sup>.

La Cochrane en 1998<sup>337</sup> revisó 49 estudios incluyendo a 8.763 pacientes con cáncer de ovario avanzado, tratadas con distintos quimioterápicos y pautas, en las que se aplicaba platino (cisplatino y carboplatino), las tasas de supervivencia (SPV) fueron mejores en las pautas combinadas que incluían platino (cisplatino) y

taxol<sup>338</sup> sin diferencias entre los dos tipos de platino (cis/carboplatino<sup>339,340</sup>) con un nivel de evidencia 1B para cada uno de los estudios comparativos.

La resistencia a la quimioterapia es uno de los aspectos por lo que la SPV es baja en estadios avanzados de cáncer de ovario, por lo que se están realizando estudios para estudiar la causa de la quimio resistencia e introducir nuevos fármacos.

#### **1.11.2.2. Quimioterapia neoadyuvante**

La quimioterapia neoadyuvante (QTNA) se utiliza como primera opción de tratamiento<sup>341</sup> cuando no puede realizarse una cirugía óptima completa (TR=0) con la cirugía primaria. La presencia de tumor residual después de la cirugía es uno de los factores pronósticos más importantes en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario avanzado, por lo que la QTNA permite realizar una cirugía citoreductora óptima en un porcentaje elevado de pacientes en las cuales no hubiera sido posible inicialmente alcanzar un grado de citorreducción óptima.

Un metanálisis<sup>341</sup> y dos revisiones sistemáticas<sup>342,343</sup> analizaron la pregunta de si a las pacientes con cáncer de ovario avanzado se les debe realizar una cirugía primaria antes o después de la quimioterapia. El primer estudio meta analítico examinó la función de la QTNA con platino y la CI (Cirugía de intervalo) para el cáncer de ovario avanzado, e incluyó a 835 pacientes de un total de 51 estudios<sup>341</sup>. El resultado mostró que la supervivencia de las pacientes a las que se les realizó una cirugía citoreductora de intervalo (CI) después de un intento de cirugía primaria fue menor que la de las que recibieron una cirugía primaria. Sin embargo, la revisión sólo incluyó estudios de fase I,II y estudios retrospectivos. La otra revisión sistemática sobre QTNA y cáncer de ovario avanzado se publicó recientemente en 2007<sup>342</sup> e incluyó tres ensayos controlados aleatorios (ECA), seis estudios no aleatorios y otros 26 estudios retrospectivos de fase I/II. Los autores categorizaron los estudios en tres grupos de acuerdo a los resultados de supervivencia de las pacientes del brazo de QTNA/CI en comparación con las del

brazo convencional, el resultado de la supervivencia fue menor en el grupo convencional que en el de QTNA sin mostrar diferencias significativas.

En una revisión sistemática de la Cochrane<sup>343</sup> se identificó sólo un ECA que comparaba QTNA y CI con cirugía primaria y QT adyuvante y no encontró diferencias significativas en la supervivencia global en ambos grupos. Liu y cols.<sup>344</sup> también compararon dos grupos de pacientes con QTNA versus tratamiento convencional, sin encontrar diferencias de SPV entre ambos grupos.

En la última revisión de la Cochrane del 2013<sup>345</sup> sobre la cirugía de intervalo en cáncer de ovario, los autores concluyen que debido a la heterogeneidad de los resultados, no se puede concluir que la cirugía de intervalo obtenga mejores resultados que la cirugía primaria y que hay que individualizar cada caso para tomar dicha decisión terapéutica y únicamente el grupo de pacientes en el que tras una primera cirugía no óptima, esta fue realizada por cirujanos no oncólogos, la cirugía tras QT muestra beneficios de supervivencia.

En la tabla VI, se describen los trabajos iniciales no aleatorizados<sup>325,346-353</sup> de las pacientes que inician una quimioterapia neoadyuvante con una cirugía de intervalo posterior, destacando altas tasas de citoreducción cuando el TR es inferior a 1cm<sup>354</sup> y que en ninguno de los trabajos se encontró una peor supervivencia en las pacientes con QTNA respecto a las de cirugía citorreductora primaria<sup>325,348,353-355</sup>.

**Tabla VI.** Relación de estudios prospectivos no randomizados de los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario tratados con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo

Autor. Referencia	Año	N	Conclusiones
Lawton FG	1989	36	Tasa de citorreducción: 78%
Jacob JH	1991	22	Tasa de citorreducción: 77%
Lim JT	1993	30	La quimioterapia neoadyuvante permite operar las pacientes irresecables.
Onnis A	1996	88	Tasa de citorreducción en de intervalo con TR<2cm del 42%.
Vergote I	2000	75	Supervivencia más alta seleccionando a las pacientes para quimioterapia neoadyuvante.
Kuhn W	2001	37	Mejor Supervivencia en el grupo de quimioterapia neoadyuvante que cirugía primaria.
Ushijima K	2002	65	SPV similar entre quimioterapia neoadyuvante y Cirugía primaria.
Hegazy MA	2005		Tasa de citorreducción en Cirugía de intervalo: 72,2%
TOTAL		412	

En el estudio randomizado (EORTC 55971) de la Organización Europea para la búsqueda del tratamiento del cáncer, que comenzó en 1999 y acabó en el 2010 sobre 670 pacientes que compara 2 grupos con cáncer epitelial de ovario en estadio IIIC-IV, cada uno asignado de forma aleatoria a cirugía primaria o a quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo, no ha encontrado diferencias significativas entre cirugía primaria y quimioterapia neoadyuvante, por lo que ambas opciones pueden considerarse de elección dependiendo de la experiencia de cada centro.

En la última conferencia de consenso celebrada en Vancouver en 2010 y tras dicho estudio que ha sido liderado por Vergote<sup>237</sup> la cirugía de intervalo se ha de realizar en situaciones especiales como irresecabilidad, limitación anestésica u otras situaciones especiales, ya que se aumentan las tasas de cirugía óptima pero sin aumento de la supervivencia<sup>356</sup>.

### **1.11.2.3. Quimioterapia intraperitoneal (QT-IP)**

La quimioterapia intraperitoneal consiste en la administración intraperitoneal de quimioterapia directamente a la cavidad peritoneal, lo que permite una mejor distribución del fármaco, un efecto directo y más prolongado sobre el tumor a concentración más elevada del mismo.

La primera vez que se empleó la QT-IP fue en 1950 y el primer estudio se realizó en 1996 pero no ha sido hasta el estudio randomizado de Armstrong<sup>272</sup> en 2006 que comparó paclitaxel intravenoso más cisplatino y paclitaxel intraperitoneal versus paclitaxel más cisplatino intravenoso en pacientes con estadio III de cáncer ovárico y citorreducción óptima, donde la QT-IP obtuvo una supervivencia media de 16 meses más que el brazo de QT-EV, pero con un cumplimiento del 42% frente al 83% respectivamente lo que hace que el empleo de QT-IP aún sea discutible en la mayoría de centros por la alta tasa de abandonos de las pacientes que no permite cumplir el tratamiento de forma adecuada con el alto riesgo de recidiva.

A parte del cumplimiento por parte de las pacientes, la QT-IP presenta un índice de complicaciones no despreciables, las infecciones (peritonitis, abscesos de la pared abdominal y del catéter) y la perforación intestinal son los más frecuentes. Se esperan nuevos estudios con diferentes pautas de tratamiento combinando la QT-EV, que permitan disminuir la toxicidad y su administración pueda realizarse de forma ambulatoria.

### **1.11.2.4. Quimioterapia en la recidiva**

A pesar de que en más del 50% de las pacientes se consigue una remisión completa tras el tratamiento primario inicial, el 70% de las mismas presentarán una recidiva<sup>357</sup>.

Cuando una recidiva se produce después de 6 meses de la finalización del tratamiento primario inicial hablamos de sensibilidad al platino<sup>358,359</sup> y cuando es posterior a 6 meses lo definimos como resistencia al platino<sup>360</sup>. Si la detección de

la recidiva se produce pasados los primeros 12 meses se considera que la paciente es muy sensible al platino.

Hasta que se publicaron los resultados de los estudios ICON-4/AGO-OVAR-2,5, GEICO-0199 y AGO-OVAR-2,5/NCIG-CTG/EORTCGCG<sup>361,362,363</sup> la eficacia de la quimioterapia combinada en la recidiva del cáncer de ovario era comparable con la mono quimioterapia. Fue a raíz de estos estudios, donde se observaron diferencias significativas en supervivencia sin progresión de la enfermedad que favorecían el tratamiento combinado con paclitaxel-platino en pacientes no resistentes al platino<sup>364</sup>.

En las pacientes resistentes al platino, los agentes que pueden ser considerados incluyen, paclitaxel liposomal<sup>365,366</sup>, doxorubicina<sup>367,368</sup>, toptecan<sup>369,370</sup>, gemcitabina<sup>371</sup>, etopósido oral<sup>372</sup>, docetaxel<sup>373,374,375</sup> y vinorelbine.

Ya que la tasa de respuesta descrita para cada una de estas drogas está entre el 10 y 20% en pacientes platino resistentes, el perfil de toxicidad determina habitualmente la elección del fármaco.

El objetivo de los estudios actuales es el desarrollo de terapias más eficaces que permitan aumentar la tasa de SPV y PLE, manteniendo a su vez una buena calidad de vida para la paciente ya que la posibilidad de curación tras una recidiva es menor al 5%<sup>376</sup>.

## 1.12. NUEVOS TRATAMIENTOS EN EL CÁNCER DE OVARIO

Desde hace unos años con el incremento de la biología molecular del cáncer y la fármaco proteómica se han ido analizando nuevos fármacos para mejorar la SPV de las pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado, aunque ninguno de estos nuevos agentes ha mostrado una mayor respuesta que la pauta estándar.

La angiogénesis es uno de los factores importantes de la progresión y del crecimiento tumoral, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es un importante regulador de la angiogénesis y se ha demostrado que la expresión de VEGF y sus receptores muestran un mal pronóstico de la enfermedad<sup>377</sup>.

Fármacos dirigidos a la inhibición de la angiogénesis tumoral como bevacizumab asociado a taxol y platino están siendo utilizados en pacientes con cáncer de ovario platino resistente ya que el estudio Aurelia<sup>378</sup> ha demostrado un aumento del periodo libre de enfermedad sin incrementos en la SPV global. El mecanismo de acción de estos fármacos se produce a través de las dianas de los receptores de superficie de la membrana celular, en los componentes moleculares de la señal intracelular, en las moléculas relacionadas con el control del ciclo celular o apoptosis y en el compartimento extracelular.

Eisenhauer recoge en una tabla las dianas terapéuticas en el cáncer de ovario<sup>379</sup>(Tabla VII).

**Tabla VII.** Relación de dianas potenciales para el tratamiento del cáncer epitelial de ovario. Eisenhauer 2005.

Mecanismo de acción	Dianas moleculares terapéuticas
Relacionados con la apoptosis	XIAP, BCL-2, TRAIL
Relacionados con el receptor	EGFR, HER2,
Relacionados con el antígeno tumoral	Ca 125, MUC 1
Relacionados con factores de crecimiento	TGF
Relacionados con el ciclo celular	RB, P 53 ciclinas y Cdks
Relacionados con las metástasis	VEGF y receptores bFGF

Otras moléculas como olaparib (inhibidores de la PARP) aún no han demostrado beneficio en supervivencia global por lo que están pendientes de nuevos estudios con mejor diseño<sup>380</sup>.

## **1.13. FACTORES DE PRONÓSTICO**

### **1.13.1. CLÍNICO-HISTOLÓGICOS**

La supervivencia en el cáncer de ovario viene determinada por factores clínicos e histopatológicos.

Los que se asocian a una peor supervivencia son:

- El estadio FIGO (III-IV)
- Edad >65 años en el momento del diagnóstico
- El grado histológico indiferenciado
- El tipo célula clara
- El tamaño tumoral > a 1cm tras la cirugía
- Ascitis preoperatoria
- Falta de respuesta serológica al marcador CA 125 tras finalizar el tercer ciclo de quimioterapia.

Los factores que han mostrado una significación estadística han sido: edad, estadio, grado tumoral y tumor residual.

En estudios multivariados los factores de pronóstico que muestran ser favorables para la paciente con cáncer de ovario en estadios avanzados son:



1. Edad joven
2. Buen estado vital
3. Subtipo histológico no mucinoso, no célula clara
4. Estadio FIGO inicial
5. Grado tumoral bien diferenciado
6. Ausencia de ascitis
7. Tamaño tumoral pequeño antes de la cirugía citoreductora
8. Tumor residual menor a 1cm tras realizar la cirugía citoreductora

### **1.13.2. FACTORES MOLECULARES**

Los factores de pronósticos basados en los marcadores moleculares, pueden acercarnos a una mejor comprensión de la biología tumoral del cáncer de ovario y a la predicción de la respuesta a la terapia establecida para cada individuo.

#### **1.13.2.1. Ploidia DNA:**

La utilidad del análisis de DNA mediante citometría de flujo se ha demostrado en varios estudios, tanto en tejido en fresco como en material parafinado. Se ha correlacionado la aneuploidia y una alta fracción de DNA en fase S con tumores de alto grado, estadios avanzados, mayor presencia de enfermedad residual y por tanto, una menor tasa de supervivencia, en comparación con aquellos tumores que mostraban diploidía y menor fracción de DNA en fase S<sup>381,382</sup>.

Algunos autores apoyan que estos hallazgos genómicos son factores pronósticos independientes, existiendo controversia al respecto, ya que, otros autores no consideran los resultados, por falta de reproducibilidad<sup>383,384</sup>.

### **1.13.2.2. Alteraciones cromosómicas:**

Se han identificado algunos cambios numéricos o estructurales en el cariotipo en relación con los tumores de ovario. La trisomía 12 se ha descrito en algunos tumores borderline, así como en tumores de otras estirpes celulares como los fibromas o los tumores de las células granulosa<sup>385</sup>. Los carcinomas poco o moderadamente diferenciados presentan múltiples y complejos cambios en su cariotipo<sup>385,386</sup>, las alteraciones numéricas más comunes son por la pérdida del cromosoma X o de los cromosomas 22, 17, 13 y 8<sup>385</sup>, respecto a las alteraciones estructurales, son más frecuentes y aumentan con el grado y el estadio, afectando a alguno de los siguientes cromosomas 1, 3, 6, 11, 12, 13, 17, 18 y 19<sup>385,386</sup>.

### **1.13.2.3. Factores de crecimiento, Oncogenes, Genes supresores tumorales y Genes reparadores de DNA.**

Solamente algunos de estos factores se han estudiado en los tumores de ovario pero su correlación con el comportamiento biológico no se ha clarificado<sup>387</sup>.

La expresión de receptores para factores de crecimiento, como el receptor EGFR, se ha relacionado con un peor pronóstico<sup>388</sup>, Sin embargo, las conclusiones en cuanto a la sobre expresión y el pronóstico del Her-2/neu todavía no han dado resultados satisfactorios, algunos estudios lo asocian con una etapa avanzada de la enfermedad, con tumores de células claras e indiferenciados, con cirugía subóptima, peor respuesta a la quimioterapia, mientras que en otros estudios su valor no ha mostrado significancia clínica<sup>389,390</sup>.

También se ha visto que los carcinomas de ovario que sobre expresan el oncogén erbB-2 o el oncogén fms tienen peor pronóstico<sup>391,392</sup>.

Respecto a los genes supresores tumorales, se ha visto que los tumores ováricos diagnosticados en estadios avanzados (Estadio III y IV) presentan mutaciones en el gen p53 en un alto porcentaje de casos<sup>393</sup>. Las mutaciones en el gen BRCA1 y BRCA2 juegan un papel fundamental en la génesis de tumores ováricos, ya sea por mutaciones en la línea germinal, como en células somáticas. Además, se ha

observado que tumores que presentan alguna de estas mutaciones, tienen un curso clínico menos agresivo comparado con los tumores esporádicos, que no presentan estas alteraciones genéticas<sup>394</sup>. Ya se han desarrollado fármacos inhibidores de la PARP (enzima de reparación del DNA) que en enfermas con mutaciones en BRCA1-2 presentan un periodo libre de enfermedad mayor.

#### **1.13.2.4. Actividad proliferativa**

La proliferación celular puede ser calculada mediante el recuento de células en mitosis en la tinción con hematoxilina-eosina, en 10 campos de gran aumento. Sin embargo, las técnicas de inmunohistoquímica nos proporcionan el análisis de proteínas intranucleares involucradas en la proliferación celular, como el Ki67 (MIB 1) ó PCNA (proliferación cell nuclear antigen). En carcinomas de ovario, se ha visto una correlación entre grado histológico, estadios clínicos avanzados y cortos periodos de supervivencia<sup>393</sup>.

#### **1.13.2.5. Factores de la angiogénesis y componentes de la matriz extracelular**

La angiogénesis, es un paso básico en la proliferación e invasión de los tumores malignos, por lo que representan un objetivo prometedor como diana terapéutica y como factor pronóstico en el cáncer ovárico<sup>395,396</sup>.

El proceso de angiogénesis está regulado por múltiples factores de crecimiento específicos para la proliferación y diferenciación de las células endoteliales. El de mayor importancia clínica es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Otros factores como las angiopoyetinas, bFGF, PDGF y TGF-beta modifican y completan la respuesta angiogénica<sup>397</sup>.

El proceso de angiogénesis junto con el de degradación de la matriz extracelular por las metaloproteinasas es un punto crucial y ampliamente conocido para la expansión tumoral, pero aún no se han podido determinar todos los elementos implicados en este proceso, aunque hay estudios en marcha como los llevados a cabo por Massagué, que avanzan en el proceso de la metástasis.

La metaloproteinasa matricial (MMPs) es una familia de enzimas degradativas vinculadas con la invasión vascular, de la membrana basal celular, del estroma y de la metástasis<sup>398</sup>.

Las pacientes con cáncer de ovario recurrente presentan niveles plasmáticos de metaloproteinasas (MMP-9 y MMP-2) más elevados que las pacientes en remisión, por lo que pueden ser marcadores clínicos importantes como factor predictivo de recidiva de las pacientes con cáncer<sup>399</sup>.

En los últimos años ha habido un gran desarrollo de fármacos antiangiogénicos como terapia en múltiples tumores sólidos, incluidos el cáncer de ovario, por lo que se esperan nuevas terapias eficaces que puedan servir a los oncólogos<sup>400</sup> como un arma terapéutica más en la lucha contra el cáncer de ovario.

## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

## 2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El cáncer de ovario avanzado es un gran reto para los especialistas dedicados a la ginecología oncológica, debido a la alta tasa de recidiva y por tanto la alta tasa de mortalidad.

A pesar de los nuevos tratamientos tanto quimioterápicos como moleculares, la gran complejidad genética de los tumores de ovario y la variedad histológica que presentan, dificulta enormemente las terapias personalizadas, por eso la cirugía en el cáncer de ovario sigue siendo el pilar más importante del tratamiento.

Griffiths<sup>235</sup> fue quien estableció el concepto de “cirugía citorreductora primaria”, definiéndolo como la eliminación de la máxima cantidad de tejido tumoral visible del cáncer de ovario, dejando por tanto el menor tamaño residual tumoral posible post-cirugía. En el seguimiento de las pacientes con un valor de tumor residual inferior a los 10 mm de diámetro, se obtuvo una supervivencia mayor que para las pacientes en las que se superaba esta cifra. De esta forma, se introduce por primera vez el concepto de cirugía citorreductora primaria óptima frente a la cirugía citorreductora primaria subóptima<sup>235</sup>.

El grupo de pacientes con cáncer de ovario avanzado que hemos estudiado es el subgrupo del estadio IIIC que representa el 80% de las pacientes con cáncer de ovario.

A la mayoría de las pacientes diagnosticadas de cáncer epitelial de ovario estadio IIIC se les realiza el esquema terapéutico que ha demostrado una mejoría en la tasa de supervivencia es decir la citoreducción primaria y la quimioterapia basada en platino y taxol.

Nuestra hipótesis principal de trabajo es, que la cirugía primaria óptima presenta una tasa de supervivencia mayor, que las pacientes a quienes se les realiza una quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo, en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario estadio IIIC de la FIGO.

En nuestro estudio la introducción de la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía de intervalo tras los estudios randomizados iniciados en el año 1995, con Van de Burg<sup>320</sup> hasta el randomizado de la EORTC/Vergote<sup>238</sup>, han marcado una nueva pauta terapéutica en las pacientes con estadios avanzados de cáncer epitelial de

ovario, aunque seguimos pensando que la cirugía primaria óptima, seguida de quimioterapia obtiene mejores resultados que la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo óptima excepto en casos especiales donde la morbi-mortalidad por edad, o pluripatología puede ser elevada.

### **3. OBJETIVOS**



## **2.1.OBJETIVOS**

### **2.1.1. GENERAL**

a) Analizar los resultados quirúrgicos del tratamiento del cáncer epitelial de ovario en estadio IIIC.

### **2.1.2. ESPECÍFICOS**

a) Analizar la supervivencia del estadio IIIC de cáncer epitelial de ovario según el tratamiento realizado.

b) Analizar el periodo libre de enfermedad en los estadios avanzados de cáncer epitelial de ovario, tras tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o cirugía primaria.

c) Comparar la tasa de recidivas del cáncer epitelial de ovario en estadio IIIC tras el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o con cirugía primaria.

d) Analizar el tiempo de aparición de la primera recidiva según el tratamiento realizado.

e) Comparar los resultados de morbi-mortalidad quirúrgica en ambos grupos de estudio.

f) Evaluar los distintos procedimientos quirúrgicos empleados en la cirugía citorreductora primaria y en la cirugía de intervalo (resecciones viscerales y peritoneales).

## **4. PACIENTES Y MÉTODOS**

## **4.1.PACIENTES Y MÉTODOS**

### **4.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio de cohortes retrospectivo, en pacientes con carcinoma epitelial de ovario diagnosticadas de estadio IIIC de la FIGO.

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebrón de Barcelona, entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2010.

### **4.1.2. PACIENTES**

Se incluyeron todas las pacientes con cáncer epitelial de ovario estadio IIIC de la FIGO diagnosticadas en el Hospital Universitario Vall d'Hebrón de Barcelona, cuyo primer tratamiento recibido, fue cirugía primaria seguida de quimioterapia, o quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo o quimioterapia neoadyuvante únicamente.

Se realizó la estadificación quirúrgica sistemática de todas las pacientes y cirugía de citoreducción primaria o intervalo, por acuerdo del Comité de Ginecología Oncológica de nuestro Hospital.

A las pacientes incluidas en el estudio se les informó de la sospecha de malignidad y de los procedimientos a realizar durante el acto quirúrgico:

1/ A. Exploración laparoscópica de la cavidad abdominal, en aquellas pacientes que tras las pruebas de imagen y/o marcador tumoral no eran candidatas inicialmente a cirugía óptima, por lo que se pudo evaluar el grado de afectación tumoral y de resecabilidad para cirugía de citoreducción primaria; en caso de no ser posible se realizó la toma de biopsias para confirmar el diagnóstico de cáncer epitelial de ovario y por tanto el inicio de la quimioterapia neoadyuvante.

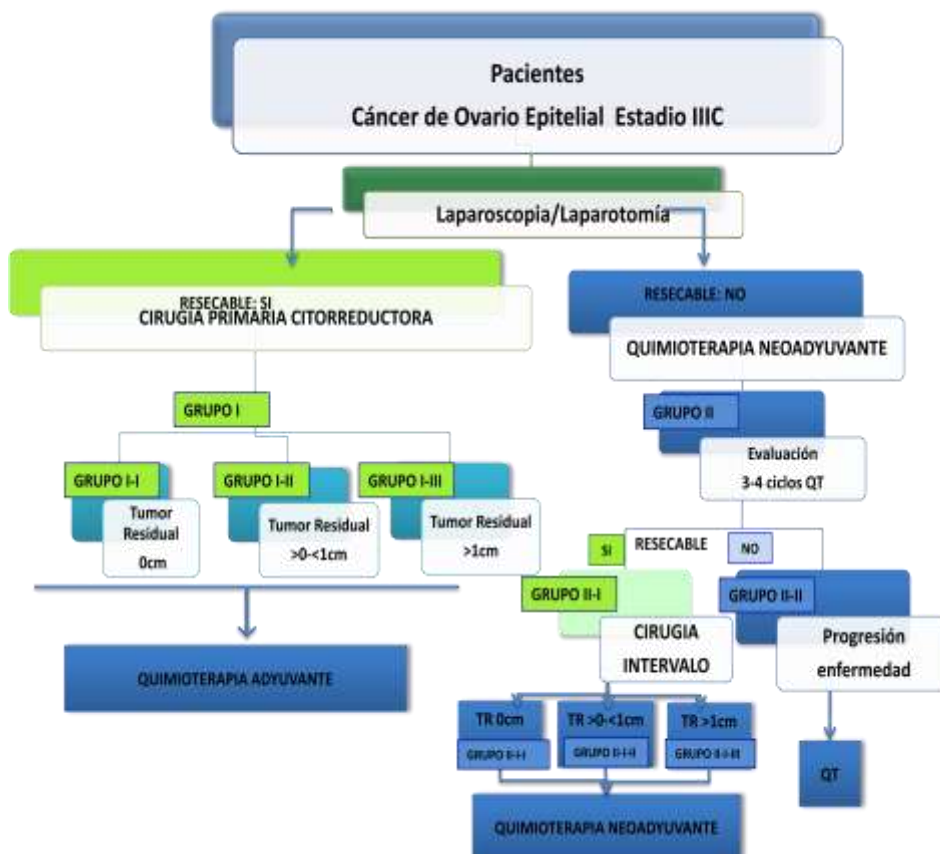
B. Si tras el estudio laparoscópico, se determina la resecabilidad, es decir conseguir una cirugía con tumor residual menor a un centímetro, se realiza un estudio histológico peroperatorio (excepto en pacientes con cirugía no reglada), si

se confirma la sospecha de malignidad se realizaría el protocolo quirúrgico correspondiente para la práctica de una cirugía de citorreducción primaria,  
 2. Todas las pacientes otorgaron el consentimiento informado correspondiente (anestésico – quirúrgico).

#### **4.1.2.1. Definición de los grupos de pacientes a estudiar**

Se dividieron las pacientes en dos grupos principales que a su vez se subdividieron en grupos según los resultados del grado de tumor residual postoperatorio de la cirugía primaria y de la quimioterapia neoadyuvante, tal como se refleja en la Figura 4.

**Figura 4.**pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadio avanzado.



## **1. Grupo de pacientes con cirugía primaria (GRUPO I)**

Se incluyeron a las pacientes con citoreducción primaria óptima ( $TR \leq 1\text{cm}$ ) y se dividieron en dos grupos en función del tamaño residual obtenido en la cirugía:

**GRUPO I-I.** Grupo de pacientes con cirugía citoreductora **óptima** completa (tumor residual igual a 0cm).

El objetivo de esta cirugía es eliminar todo el foco macroscópico tumoral de la cavidad abdominal

**GRUPO I-II.** Grupo de pacientes con cirugía citoreductora **óptima no completa** (tumor residual entre el valor  $>0 \leq 1\text{cm}$ ).

La cirugía en estas pacientes deja como máximo un foco tumoral inferior a 1cm.

**GRUPO I-III.** Grupo de pacientes con cirugía citoreductora **subóptima** (tumor residual  $> 1\text{cm}$ ).

La cirugía en estas pacientes deja un foco tumoral igual o superior a 1cm

## **2. Grupo de pacientes con quimioterapia neoadyuvante (GRUPO II)**

En este grupo se incluyen las pacientes que tras la laparoscopia exploradora se confirmó la imposibilidad de conseguir una citoreducción primaria óptima, o aquellas pacientes que por riesgo anestésico no eran candidatas inicialmente a una cirugía de citorreducción óptima.

### **Grupo II-I- Pacientes con quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo**

La quimioterapia neoadyuvante que se administró a las pacientes fue platino (carboplatino o cisplatino) y Taxol (paclitaxel) entre 3 y 6 ciclos; a los 3 meses se realiza una evaluación clínica, radiológica y serológica con el marcador Ca 125, si hay una respuesta total o parcial que permita una citoreducción óptima se realiza cirugía de intervalo, en caso contrario se continua con 3 ciclos de quimioterapia con nueva evaluación tras finalización de la misma.

Estas pacientes se subdividieron en 3 subgrupos:

**GRUPO II-I-I.** Grupo de pacientes con cirugía de intervalo óptima completa (tumor residual nulo ó igual a 0cm).

**GRUPO II-I-II.** Grupo de pacientes con cirugía citoreductora óptima no completa (tumor residual entre el valor  $>0\leq 1$ cm).

**GRUPO II-I-III.** Grupo de pacientes con cirugía de intervalo subóptima completa (tumor residual  $>1$ cm).

### **Grupo II-II- Pacientes con quimioterapia neoadyuvante y sin cirugía de intervalo**

En este grupo se incluyeron a aquellas pacientes que tras los 3-4 ciclos de quimioterapia correspondiente se les realizó un control clínico radiológico, donde no hubo respuesta a la quimioterapia o hubo progresión de la enfermedad, por lo que se continuó con 3 ciclos de quimioterapia o se pasó a quimioterapia de segunda línea.

#### **4.1.2.2. Criterios de inclusión**

1. Diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario: estadio IIIC de la FIGO con aceptación de cirugía citoreductora primaria.
2. Cirugía previa no reglada por carcinoma epitelial de ovario según el protocolo FIGO y con aceptación de cirugía citoreductora primaria.
3. Pacientes que tras efectuar tres o seis ciclos de quimioterapia neoadyuvante, aceptaron realizar una cirugía citoreductora de intervalo.

#### **4.1.2.3. Criterios de exclusión**

Pacientes con:

- Diagnóstico de cáncer epitelial de ovario en estadio distinto al estadio IIIC de la FIGO.
- Diagnóstico de carcinoma no epitelial de ovario.
- Diagnóstico de metástasis ovárica

#### **4.1.2.4. Variables del estudio**

Las variables fueron especificadas en la hoja de recogida de datos

Se recogieron varios grupos de variables, entre ellas:

- Datos de la filiación: edad y fecha de nacimiento.
- Antecedentes Familiares oncológicos
- Antecedentes Patológicos médicos
- Antecedentes quirúrgicos
- Antecedentes ginecológico-obstétricos: Paridad, fecha de última menstruación, terapia hormonal sustitutiva y anticoncepción hormonal.
- Datos clínicos: lugar de procedencia, tiempo de inicio de la sintomatología, tipo de clínica, exploración física.
- Tratamiento quirúrgico: fecha de ingreso, fecha de la intervención quirúrgica, tiempo de estancia postoperatoria, tipo de cirugía practicada, complicaciones intra y post operatorias.

Se especificó a juicio del cirujano responsable, si el tratamiento quirúrgico citoreductor primario se consideró como óptimo o no (variable dependiente).

En las pacientes con quimioterapia neoadyuvante se especificó el tipo de cirugía practicada y el número de ciclos de quimioterapia previos a la cirugía de intervalo.

- Resultados anátomo-patológicos y citológicos

El resultado histológico se clasificó según la clasificación de la OMS.

Se realizó el estudio de la ascitis o de los lavados peritoneales de la cavidad abdominal, en los casos de ausencia de ascitis se efectuó también la biopsia intraoperatoria de la masa anexial para confirmar la naturaleza neoplásica ovárica.

- Estadificación FIGO: la clasificación de las pacientes se realizó según el estadio obtenido tras el análisis histológico definitivo.
- Tratamiento quimioterápico: tipo (adyuvante, neoadyuvante, paliativa), dosis y líneas quimioterápicas utilizadas.
- Recidiva: fecha del diagnóstico, valor de los marcadores tumorales e imágenes radiológicas, tipo de recidiva y la fecha del tratamiento aplicado.

- Datos del seguimiento clínico: la fecha de la última visita de seguimiento, el estado vital al final de estudio, la fecha de la defunción y causa.

La información de las pacientes se obtuvo mediante la revisión de los datos de la historia clínica.

Los datos se recopilaron en una base de datos de *Microsoft access® diseñada* para este estudio, que posteriormente se analizó con el paquete estadístico, Stata 11.2.

### **4.1.3. MÉTODOS**

#### **4.1.3.1. Estudio preoperatorio**

Con la sospecha clínica y/o ecográfica se procedió a aplicar el estudio de extensión correspondiente y el posterior protocolo del hospital Materno Infantil Vall d' Hebrón de Barcelona.

1. Estudio preoperatorio básico: electrocardiograma, radiografía de tórax y analítica general, con marcadores tumorales para neoplasias ováricas (epitelial y no epitelial) y digestivas (colon o estómago): Ca 125 Ca 19.9 y CEA, a las pacientes menores de 35 años, se les añadió alfa feto proteína y Beta-HCG.

2. Pruebas radiológicas complementarias para diagnóstico y estudio de extensión de la enfermedad y aquellas pruebas que permitieron realizar un diagnóstico: TC abdominal, ecografía transvaginal con doppler, colonoscopia, citología de ascitis o del derrame pleural (en casos necesarios).

3. Visita pre anestésica.



#### **4.1.3.2. Metodología quirúrgica**

##### **1. Vía laparotómica**

Se realizó a todas las pacientes una laparotomía media xifopúbica.

La estadificación quirúrgica incluyó:

- Citología peritoneal de la ascitis o de los lavados peritoneales del fondo de saco de Douglas, de ambas gotieras paracólicas y de ambos espacios diafragmáticos.
- Exploración del grado de afectación tumoral y del compromiso de estructuras viscerales para poder determinar el grado de reseccabilidad.
- Biopsia peroperatoria de la masa anexial para la confirmación histológica de malignidad.
- Histerectomía total con doble anexectomía
- Linfadenectomía ilíaca bilateral y para aórtica.
- Omentectomía total.
- Biopsias peritoneales múltiples de la cavidad abdominal y área diafragmática.
- Exéresis-biopsia de zonas de adherencias gruesas y /o de cualquier zona sospechosa de implante tumoral.
- Apendicectomía (en tumores de tipo mucinoso).

A las pacientes en las que la extensión tumoral afectaba a otras estructuras intraabdominales se les realizó uno o varios de los siguientes procedimientos para conseguir la citoreducción primaria:

- Pelvipерitonectomía.
- Peritonectomía diafragmática.
- Resección en bloque de recto-sigma.
- Esplenectomía.
- Gastrectomía parcial.
- Hepatectomía parcial.
- Resección parcial de colon afectado por tumor con anastomosis primaria o colostomía de descarga.
- Resección de intestino delgado.

- Linfadenectomía inguinal
- Cualquier tejido tumoral extirpable.

Las técnicas quirúrgicas utilizadas fueron el bisturí frío, la electrocirugía (mono polar o sistemas de sellado de vasos) y material de sutura mecánica para las resecciones intestinales:

- Sistema de grapas para la anastomosis gastrointestinal (*GIA*®) con doble hilera de grapas de 3,8 mm de titanio y sistema de corte automático, de 60-80 mm de ancho, recargables.
- Toracoabdominal Roticulator/Contour® con doble sistema de grapas de 4,8 mm de titanio y 55 mm de ancho, empleado para la sección distal del recto.
- Premiun plus CEEA (circular end-to-end anastomosis)® con dispositivo circular de grapas para la anastomosis término-terminal intestinal con corte incorporado. El sistema de grapas es de 4,8 mm de titanio y generalmente se utilizan diámetros de 25, 29 ó 31 mm. Están indicados para anastomosis término-terminal de sigma con el recto en la resección en bloque del recto-sigma.
- *Purstring*® coloca una hebra circunferencial de sutura quirúrgica trenzada irreabsorbible de poliéster 2-0, o de nylon monofilamento 2-0, sujeta con grapas de acero inoxidable para la sección intestinal.

## **2. Vía laparoscópica**

Esta vía se utilizó para las pacientes con alta sospecha de no poder realizar una cirugía óptima tras los estudios previos.

El material empleado para la realización de la laparoscopia fueron 3 ó 4 trócares (1 ó 2 trócares de 11-12mm de diámetro y otros 2 ó 3 de 5mm), una aguja de Verres, una óptica de 30°, una fuente de luz y un aparato de insuflación de CO<sub>2</sub>.

El puerto de entrada para la introducción de la óptica laparoscópica fue el área periumbilical o subcostal izquierda en las pacientes con sospecha de cuadros adherenciales secundarios a cirugías previas o tumor, con una incisión vertical en la línea media para poder proseguir con la laparotomía media en los casos en los que se optó por la citoreducción.

Las biopsias fueron extraídas embolsadas a través del trócar de 12mm, en los trayectos de los orificios se vertió una solución de povidona yodada diluida con suero fisiológico. Se cerraron con vicryl del 0/0 los orificios de trócares superiores a 10mm.

#### **4.1.3.3. Tratamiento quimioterápico**

La quimioterapia adyuvante utilizada tras la cirugía citoreductora primaria fue el carboplatino con paclitaxel en régimen de 21 días hasta un total de de 6 ciclos.

La dosis la del carboplatino es de 5 a 7,5 del área bajo la curva (AUC) y la dosis estándar para el paclitaxel es de 175 mg/m<sup>2</sup> administrado durante 3 horas cada tres semanas y también con una administración total de seis ciclos.

La quimioterapia en la neoadyuvancia es la misma que en adyuvancia, con control analítico y radiológico al final del tercer ciclo para valorar la respuesta.

1. Si se obtuvo una respuesta parcial o total (serológica- radiológica) se procedió a una segunda laparoscopia exploradora y si la evaluación fue satisfactoria para una correcta citoreducción se realizó la cirugía de intervalo. Posteriormente se continuó administrando el resto de ciclos de quimioterapia tras haber realizado la cirugía.

2. En el caso de que las pruebas serológicas y radiológicas mostraran una persistencia del mismo grado de afectación de la enfermedad a los 3 ciclos, se continuó con 3 ciclos más de quimioterapia y se procedió de nuevo a la evaluación al finalizar los 6 ciclos, en caso de respuesta que permitiese una citoreducción óptima se procedió a la cirugía de intervalo y en caso de no respuesta, se desestimó la cirugía y la paciente continuó con el tratamiento quimioterápico de segunda línea.

#### **4.1.3.4. Seguimiento**

La recogida de datos del seguimiento clínico, fue mediante las visitas de control y mediante contacto telefónico en aquellas pacientes que no acudieron al control correspondiente.

El control de las pacientes fue realizado en la Unidad de Ginecología Oncología, en el Servicio de Oncología Médica y de Oncología Radioterápica del Hospital Vall d'hebron.

1. El seguimiento de la paciente se realizó de la siguiente manera:

- Trimestralmente, durante los dos primeros años.
- Semestralmente: del segundo al quinto año.
- Anualmente, a partir del sexto año.

2. En los controles trimestrales se realizó una exploración física y determinación sérica de marcadores tumorales. En los controles semestrales y anuales se realizó, TC abdominal y radiografía simple de tórax.

#### **4.1.3.5. Análisis estadístico**

Se ha efectuado un análisis descriptivo de las variables por medio de tablas de frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas y medias, mínimo, máximo y medianas, percentiles 25 y 75 para las variables cuantitativas. Los análisis se han efectuado en función del tipo de cirugía utilizando la prueba de Chi cuadrado o de Fisher para variables cualitativas y la prueba T o la U de Mann-Whitney según la naturaleza de la variable cuantitativa.

Para evaluar el tiempo de supervivencia y el tiempo libre de enfermedad se han obtenido las curvas de Kaplan-Meier con el tiempo en años de seguimiento desde la primera visita. Las curvas se han comparado utilizando el test del log-rank y se ha ajustado un modelo de regresión de Cox Multivariante. El p-valor considerado ha sido  $p < 0,05$  y los análisis han sido efectuados con el programa Stata 11.2

## **5. RESULTADOS**

## 5.1. RESULTADOS

### 5.1.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE EPIDEMIOLOGÍA DE LA POBLACIÓN

Se incluyeron en el estudio 111 pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario estadio IIIC, 66 pacientes fueron sometidas a cirugía primaria y 36 a cirugía de intervalo, a 9 pacientes no se les pudo realizar cirugía de intervalo, por progresión de la enfermedad o alto riesgo quirúrgico

#### 5.1.1.1. Antecedentes familiares de cáncer

Hubo 45 pacientes con antecedentes de cáncer (40,5%), de las cuales 18 pacientes tenían antecedentes de cáncer de mama, en familiares de primer y de segundo grado y dos pacientes tuvieron antecedentes de cáncer de ovario.

En la tabla VIII, se detallan el tipo de neoplasias y el grado de parentesco familiar.

**Tabla VIII.** Distribución de las pacientes según los antecedentes familiares y los familiares afectados.

Antecedentes familiares cáncer		N (%)
<b>TOTAL</b>		<b>45 (40,54%)</b>
<b>Antecedentes Familiares C. Mama</b>		<b>18 (40%)</b>
	Madre	4 (22,2%)
	Hermana	6 (33,3%)
	Más de un antecedente	4 (22,2%)
	Sobrino	1 (5,6%)
	Tía	2 (11,1%)
	Hija	1 (5,6%)
<b>Antecedentes Familiares C. Ovario</b>		<b>2 (4,44%)</b>
	Abuela	2 (100%)

### **5.1.1.2. Antecedentes personales médicos y quirúrgicos**

En la tabla IX y X se resumen los antecedentes personales médicos y quirúrgicos de las pacientes del estudio.

Un total de 82 pacientes del estudio presentaron antecedentes médicos (73,8%) y 63 pacientes antecedentes quirúrgicos (56,7%). Las patologías médicas más frecuentes fueron la hipertensión arterial en un 50% y la diabetes mellitus en un 14,6%. El 19,5 % de las pacientes habían tomado anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva y un 10,9% eran fumadoras activas.

63 pacientes de la muestra presentaban antecedentes personales quirúrgicos, lo que representa un 56,7%, de las cuales el 22,2% presentaban antecedentes quirúrgicos ginecológicos.

El grupo de cirugía de intervalo, presentó más antecedentes quirúrgicos no ginecológicos que el grupo de cirugía primaria.

**Tabla IX.** Distribución de los antecedentes médicos

<b>Antecedentes médicos</b>	<b>N (%)</b>	<b>Cirugía Primaria</b>	<b>Cirugía de Intervalo</b>
<b>TOTAL</b>	<b>82 (73,87%)</b>	<b>47 (71,2%)</b>	<b>26 (72,2%)</b>
Hipertensión	41 (50%)	21 (31,8%)	16 (44,4%)
Diabetes	12 (14,6%)	7 (10,6%)	3 (8,3%)
ACOs	16 (19,5%)	10 (15,2%)	4 (11,2%)
THS	4 (5%)	3 (4,6%)	1 (2,8%)
Tóxicos	9 (10,9%)	6 (9%)	2 (5,5%)

**Tabla X.** Distribución de los antecedentes quirúrgicos

Antecedentes Quirúrgicos	N (%)	Cirugía primaria	Cirugía de intervalo
<b>TOTAL</b>	<b>63 (56,75%)</b>	<b>35 (53%)</b>	<b>24 (66,6%)</b>
Cirugía no ginecológica	45 (71,4%)	24 (64,8%)	21 (80,8%)
Cirugía ginecológica	14 (22,2%)	12 (32,5%)	2 (7,7%)
Desconocido	4 (6,4%)	1 (2,7%)	3 (11,5%)

### **5.1.1.3. Características epidemiológicas de las pacientes**

La edad media de las pacientes estudiadas fue de 60,4 años. El 21,5% tenían una edad inferior o igual a los 60 años, el 51% se encontraba entre los 61 y 69 años y el 27,5% tenían edades igual o superiores a los 70 años.

La edad media de presentación de la menarquia fue de 12,4 años y la de menopausia fue de 48,4 años. 28 pacientes se encontraban en edad reproductiva y/o en la peri menopausia (16,8%), mientras que el resto (83,2%) se encontraban en menopausia.

El índice medio de masa corporal de la población estudiada fue de 26,64.

Cuando comparamos entre el grupo de cirugía primaria e intervalo no hubo diferencias epidemiológicas excepto en la edad ya que las del grupo de cirugía primaria eran 5 años más jóvenes que las del grupo de cirugía de intervalo.

En la tabla XI se muestran los datos epidemiológicos de las pacientes del estudio



Tabla XI. Medidas descriptivas de las pacientes del estudio según cirugía realizada.

Cirugía en el Cáncer de ovario IIIC			
	Cirugía primaria N=66	Cirugía de intervalo N=36	Global N=102
Edad (años) .media (sd) .mediana [ p25;p75 ]	<b>58,62 ( 10,89)</b> 59,00 [ 51,00 ; 68,00 ]	<b>63,24 ( 13,22)</b> 62,50 [ 52,00 ; 75,00 ]	<b>60,43 ( 12,01)</b> 60,00 [ 51,00 ; 70,00 ]
<b>Edad agrupada</b>			
- <60	10 (15,2%)	12 (33,3%)	22 (21,5%)
- 61-69	38 (57,5%)	14 (38,9%)	52 (51%)
- >70	18 (27,3%)	10 (27,8%)	28 (27,5%)
Peso(kg) .media (sd) .mediana [ p25;p75 ]	<b>66,29 ( 11,87)</b> 67,00 [ 57,00 ; 74,00 ]	<b>65,41 ( 11,71)</b> 64,00 [ 58,00 ; 73,00 ]	<b>65,92 ( 11,76)</b> 65,00 [ 57,00 ; 73,50 ]
Índice masa corporal(kg/cm <sup>2</sup> ) .media (sd) .mediana [ p25;p75 ]	<b>26,54 ( 4,59)</b> 26,94 [ 23,63 ; 29,41 ]	<b>26,83 ( 4,87)</b> 26,65 [ 23,80 ; 28,53 ]	<b>26,64 ( 4,66)</b> 26,89 [ 23,65 ; 29,05 ]
Edad Menarquia .media (sd) .mediana [ p25;p75 ]	<b>12,57 ( 1,57)</b> 12,00 [ 12,00 ; 14,00 ]	<b>12,30 ( 1,46)</b> 12,00 [ 11,00 ; 13,00 ]	<b>12,46 ( 1,53)</b> 12,00 [ 11,50 ; 13,50 ]
Edad Menopausia .media (sd) .mediana [ p25;p75 ]	<b>48,28 ( 4,44)</b> 50,00 [ 45,00 ; 51,00 ]	<b>48,61 ( 4,37)</b> 50,00 [ 45,00 ; 51,00 ]	<b>48,40 ( 4,40)</b> 50,00 [ 45,00 ; 51,00 ]
Talla (cm) .media (sd) .mediana [ p25;p75 ]	<b>156,71 ( 5,33)</b> 158,00 [ 153,00 ; 160,00 ]	<b>156,82 ( 6,31)</b> 158,00 [ 154,00 ; 161,00 ]	<b>156,76 ( 6,24)</b> .

#### **5.1.1.4. Procedencia de las pacientes**

Como se muestra en la Tabla XII, la procedencia principal fue a través de los Centros de Asistencia Primaria (65,7%), urgencias del hospital general y maternal (25,3%) y consultas externas del hospital maternal y del hospital general con un (9%). El tiempo medio de presentación de la clínica previa al diagnóstico fue de 55,3 días con una mediana de 30 días.

Respecto a la estancia hospitalaria la media fue de 11,8 días, el grupo de cirugía primaria presentó una media de 15,2 días y el grupo de intervalo de 9,1 días, como se observa en la tabla XIII y figura 5

**Tabla XII.** Distribución de la procedencia de las pacientes

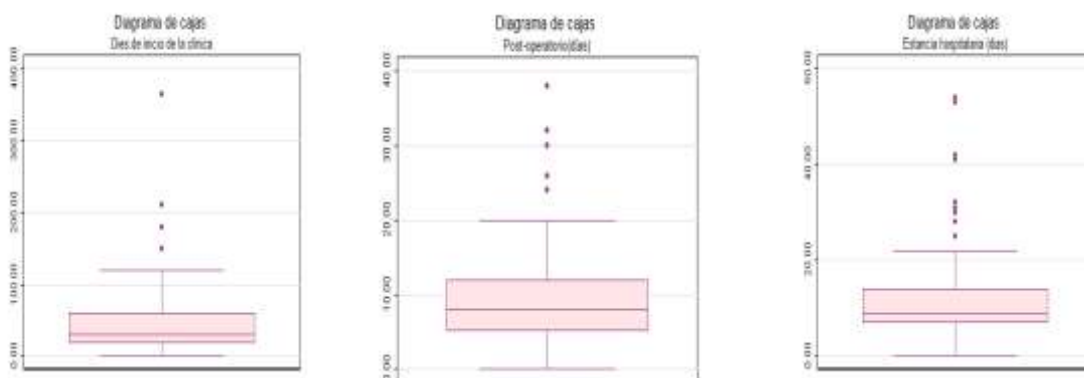
Lugar de procedencia	N	(%)
Consultas Externas (HG+HM)	10	25,3%
Urgencias (HG+HM)	28	9%
CAP y otros centros	73	65,7%

	N	Media (SD)	Mediana (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )
Días de inicio de la Clínica	111	55,33 ( 58,76)	30,00 [ 18,00 ; 60,00 ]

**Tabla XIII.** Estancia hospitalaria

Descriptivo	Total	C. C Primaria	C. Intervalo
ECOG			
- 0	38 (37,25%)	25 (37,8%)	9 (26%)
- 1	40 (39,21%)	27 (40,9%)	16 (44%)
- >1	24 (23,54%)	14 (21,3%)	11 (30%)
Días de estancia hospitalaria media (sd)	11,8 (± 9,39)	15,2 (± 11,81)	9,1 (± 7,01)
Días postoperatorios media (sd)	9,3 (± 6,92)	10,7 (± 4,28)	7,3 (± 5,34)

**Figura 5.** Distribución del tiempo en días de la exploración clínica



### **5.1.1.5. Clínica y exploración física**

El motivo principal de consulta de las pacientes fue, dolor abdominal, con o sin distensión acompañante, en un 75,7 %. En la tabla XIV, se detallan los motivos de consulta más frecuentes y en la XV, los hallazgos de la exploración física.

**Tabla XIV.** Distribución del motivo de la visita

<b>Motivo de visita</b>	<b>N (%)</b>
Dolor y/o distensión abdominal	84 (75,7%)
Sangrado genital	12 (10,8%)
Otros motivos de visita	7 (6,3%)
Oclusión intestinal	4 (3,6%)
Masa inguinal	2 (1,8%)
Otras	2 (1,8%)

**Tabla XV.** Distribución de las características de la exploración

<b>Exploración</b>	<b>N (%)</b>
Normal	7 (6,3%)
Distensión abdominal	78 (70,3%)
Síndrome paraneoplásico	13 (11,7%)
Otros signos físicos	11 (9,9%)
Afectación inguinal	2 (1,8%)

### **5.1.2. ANÁLISIS DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

Se realizaron 106 ecografías vaginales para el estudio de imágenes de masa anexial y 105 TC abdomino pélvicos, en los cuales se evidenciaron un 65,7% de carcinomatosis y un 69,5% de ascitis intraabdominal.

Se realizaron un total de 36 paracentesis con resultado positivo para carcinoma en el 47,2% de las pacientes, como se muestra en la tabla XVI.

Respecto a los marcadores tumorales (ver tabla XVII) el valor medio de CA 125 fue de 1.270,05U/ml (mediana de 708), el valor medio del CA 19.9 fue 168,26 U/ml (mediana de 19) y del CEA fue de 3,62 U/ml (mediana de 1,5).

El marcador tumoral más frecuentemente detectado en las pacientes de nuestra serie con valores patológicos fue el CA 125, encontrándose alterado en 111 pacientes. En la tabla XVIII se describen los datos comparativos de las diferentes pruebas complementarias realizadas en los grupos de cirugía primaria e intervalo.

**Tabla XVI.** Frecuencia de pruebas complementarias.

<b>Exploración</b>	<b>N (%)</b>
Ecografía	106 (95,5%)
Ascitis en ECO	53 (50%)
TAC	105 (94,59%)
Ascitis en TAC	73 (69,52%)
Carcinomatosis en TAC	69 (65,71%)
Vísceras en TAC	22 (20,95%)
Adenopatías en TAC	26 (24,76%)
Paracentesis	36 (35,64%)
Citología	36 (33,96%)
Positiva	17 (47,27%)
Negativa	19 (52,73%)

**Tabla XVII.** Frecuencia de marcadores tumorales

Marcadores tumorales	N	Media ( Min;Max)	Mediana (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )
CA 125	111	1270,05 [ 13,00 ; 7950,00]	708,00 [ 285,00 ; 1421,00]
CA 19,9	96	168,26 [ 0,00 ; 5000,00 ]	19,00 [ 9,90 ; 35,00]
CEA	78	3,62 [ 0,00 ; 94,00 ]	1,50 [ 0,70 ; 2,40]

**Tabla XVIII.** Frecuencia pruebas complementarias según cirugía

Descriptivo	Total	C.C.Primaria N=66	C. intervalo N=36
<b>ECO</b>	<b>95,5%</b>	<b>98,4%</b>	<b>92,6%</b>
<b>Derecho (mm)</b>	73,5	81,6	59,8
media (sd) [Min;Max]	58,45 [ 0 ; 300 ]	[ 0 ; 300 ]	[ 12 ; 150 ]
mediana [ p25;p75	58 [ 30 ; 100 ]	62,5 [ 23 ; 112 ]	50 [ 30 ; 72 ]
<b>Izquierdo (mm)</b>	57,2	62,6	49,4
media (sd) [Min;Max]	38,37 [ 60 ; 200 ]	42,76 [ 60 ; 200 ]	29,89 [ 10 ; 129 ]
mediana [ p25;p75	54 [ 23 ; 75 ]	60 [ 20 ; 80 ]	48.5 [ 25 ; 63 ]
<b>TAC inicial</b>	<b>94,6%</b>	<b>92,2%</b>	<b>97%</b>
-Ascitis TAC	69,5%	70,4%	68,6%
-Carcinomatosis	65,7%	70,7%	68,7%
-Afectación visceral	20,9%	20,5%	21,4%
-Adenopatías TAC	24,7%	27,7%	21,7%
<b>CA 125 (UI/ml)</b>	<b>1.270</b>	<b>1.103</b>	<b>1438</b>
Rango	43 – 9,250	345 – 4,250	43 – 9,250

### **5.1.3. ANÁLISIS DE RESULTADO DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL ESTADIO IIIC DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO**

#### **5.1.3.1. Descriptivo del tratamiento quirúrgico del estadio IIIC en el cáncer epitelial de ovario**

##### ***5.1.3.1.1. Grupos de pacientes en función del tipo de cirugía realizada***

En la tabla XIX y XX se describen los grupos de pacientes según el tipo de cirugía y los procedimientos que se efectuaron en las pacientes del estudio.

Se realizó cirugía citoreductora primaria en el 59,4% de las pacientes (GRUPO I). Con un grado de cirugía óptima completa en el 77,2% (GRUPO I-I) y cirugía óptima pero con un tamaño residual entre 0 y 1 cm, en el 10,6% (GRUPO I-II); en el 12,1 % se obtuvo una cirugía subóptima con un TR > a 1cm (GRUPO I-III). En el grupo II, presentaban por clínica, pruebas de imagen y/o por grandes elevaciones del CA 125, una elevada probabilidad de no poder efectuar una cirugía citoreductora primaria óptima, por lo que inicialmente todas las pacientes de este grupo fueron sometidas a una laparoscopia exploradora, para la evaluación del grado de reseccabilidad y la obtención de biopsias para su diagnóstico histológico.

Por tanto se realizó quimioterapia neoadyuvante en un 40,5 % de las pacientes, de las cuales en el 33,3% se consiguió una cirugía de citoreducción óptima completa (GRUPO II-I), en el 24,4% (GRUPO II-II) se consiguió una cirugía óptima pero con tumor residual entre 0 y 1 cm y finalmente en el 22,2% (GRUPO II-III) una cirugía de citoreducción subóptima. A un 20% de las pacientes que efectuaron quimioterapia neoadyuvante no se les realizó cirugía de intervalo, por progresión de la enfermedad o contraindicaciones quirúrgico-anestésicas; son las pacientes del grupo II-II.

**Tabla XIX.** Grupos de pacientes en función del tipo de tratamiento realizado.

Tipo Cirugía		Grupos	Tipo Cirugía TR	N (%)	Total N (%)
CIRUGÍA CITOREDUCTORA PRIMARIA (GRUPO I)		Grupo I-I	Cirugía óptima con TR=0	51 (77,27%)	66 (59,46%)
		Grupo I-II	Cirugía óptima con TR≤ 1cm	7 (10,61%)	
		Grupo I-III	Cirugía no óptima con TR>1cm	8 (12,12%)	
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (GRUPO II)	QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE + CIRUGIA INTERVALO (GRUPO II-I)	Grupo II-I-I	Cirugía óptima con TR=0	15 (33,33%)	45 (40,54%)
		Grupo II-I-II	Cirugía óptima con TR≤1cm	11 (24,44%)	
		Grupo II-I-III	Cirugía no óptima con TR>1cm	10 (22,23%)	
	Grupo II-II	No cirugía de intervalo	9 (20%)		
	QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE SIN CIRUGIA INTERVALO (GRUPO II-II)				



## **Protocolo de la FIGO:**

- **Protocolo de la FIGO + SIN afectación visceral abdominal:** Se realizaron todos los procedimientos quirúrgicos establecidos por la FIGO, con ausencia de afectación macroscópica en vísceras abdominales o de carcinomatosis peritoneal.

- **Protocolo de la FIGO y afectación visceral abdominal:** Se realizaron todos los procedimientos quirúrgicos establecidos por la FIGO pero por afectación visceral y/o carcinomatosis peritoneal, se realizaron todos los procedimientos quirúrgicos pertinentes para alcanzar la máxima citoreducción: resección en bloque del recto-sigma, la pelvipерitonectomía englobando o no a la extirpación del útero y los anejos, la pelvipерitonectomía con resección de rectosigma, esplenectomías, resección parcial hepática, etc.

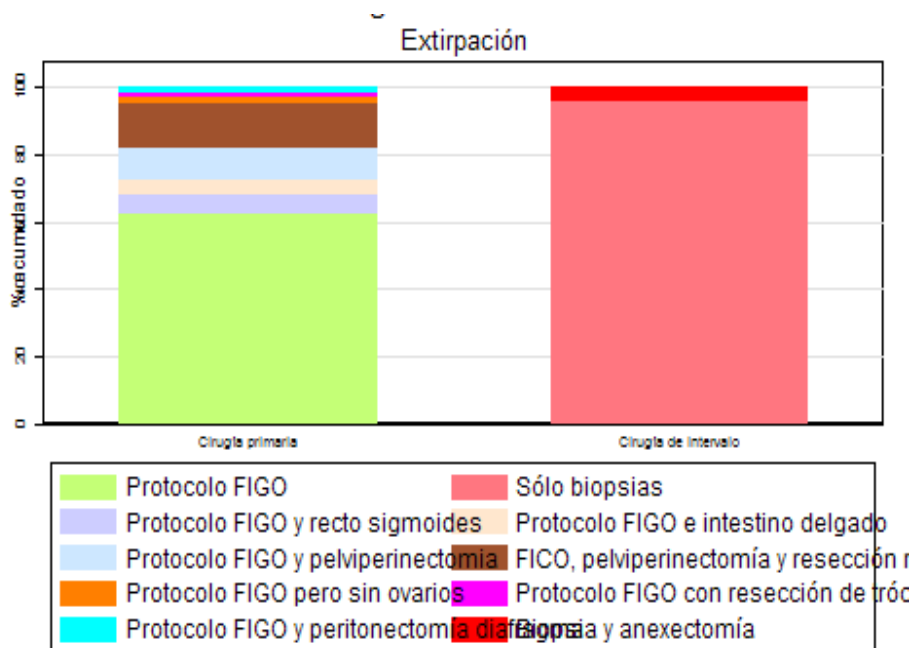
### **- Modificaciones protocolo de la FIGO:**

Realización parcial de los procedimientos quirúrgicos descritos por la FIGO en aquellas pacientes con riesgo quirúrgico-anestésico o en pacientes con gran afectación tumoral e inestabilidad quirúrgica-anestésica (Figura 6)

**Tabla XX.** Distribución de los procedimientos quirúrgicos según el tipo de cirugía

Protocolo F.I.G.O. 1988	C. Citoreductora primaria	C. Intervalo
Histerectomía+ anexectomía uni/bilateral	98%	97%
Omentectomía	99%	100%
Linfadenectomía pélvica y aórtica	92,4%	72,2%
Exéresis de tumor peritoneal	87%	60%
Apendicectomía	21%	3%
<b>PROTOCOLO F.I.G.O + OTROS PROCEDIMIENTOS</b>	<b>CC1<sup>a</sup></b>	<b>CI</b>
Resección intestinal Recto-Sigma	53,9%	26,6%
Esplenectomía	9%	2,7%
Hepatectomía/ gastrectomía parcial	1,5%	0
Peritonectomías: pélvicas, diafragmáticas	56%	27%

**Figura 6.** Distribución de la extirpación y tipo de cirugía



A continuación se exponen imágenes de algunos de los procedimientos efectuados en el acto quirúrgico, tanto de cirugía citoreductora primaria como en la cirugía de intervalo (Figura 7).

**Figura 7.** Iconografía de los procedimientos quirúrgicos realizados durante el acto operatorio.

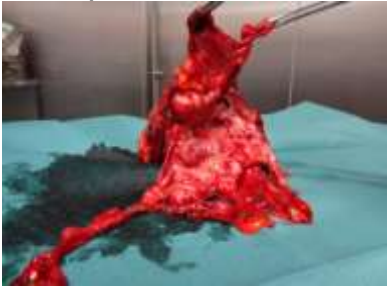
**A. Carcinoma seroso de ovario**



**B. Linfadenectomía retroperitoneal**



**C. Pieza de pelvipertonectomía  
Con útero , anejos, recto sigma y  
Omento por carcinoma de ovario**



**D. Histerectomía en bloque con  
anejos y recto en carcinoma de ovario**



**E. Esplenectomía y omento**



**F. Pieza de omentectomía con implante tumoral  
sobre saco herniario en carcinoma de ovario**



**G. Peritonectomía diafragmática  
por carcinoma de ovario**



**H. Afectación diafragmática por carcinoma seroso de ovario**



### 5.1.3.1.2. Linfadenectomía retroperitoneal (ilíaca y para-aórtica)

Se realizó una linfadenectomía retroperitoneal en el 85,3% de las pacientes del estudio. En el grupo de cirugía primaria al 92,4% y en el grupo de cirugía de intervalo al 72,2%. La afectación metastásica de los ganglios extirpados en las pacientes con estadio IIIC de cáncer de ovario fue del 63,2%. En el grupo de cirugía primaria un 65,5% de las pacientes tuvieron ganglios positivos y en el de intervalo un 57,7%. Tabla XXI.

**Tabla XXI.** Linfadenectomía según grupos de cirugía.

Linfadenectomía	C. C. Primaria N (%)	C. Intervalo N (%)	Total N (%)
SI	61 (92,4%)	26 (72,2%)	87 (85,3%)
NO	5 (7,6%)	10 (27,8%)	15 (14,7%)

Metástasis ganglionar	C. C. Primaria N (%)	C. Intervalo N (%)	Total N (%)
SI	40 (65,5%)	15 (57,7%)	55 (63,2%)
NO	21 (34,5%)	11 (42,3%)	32 (36,8%)

Localización Mx Gn(número)	C. C. PRIMARIA N (%)	C. INTERVALO N (%)
Sólo pélvicos	11 (27,5%)	4 (26,7%)
Pélvicos + Para aórticos	19 (47,5%)	8 (53,3%)
Sólo Para aórticos	10 (25%)	3 (20%)

### 5.1.3.1.3. Complicaciones quirúrgicas

En total hubieron 29 pacientes con complicaciones derivadas de la cirugía, es decir un 28,4%, de las cuales un 19,6% fueron precoces (< 28 días) y un 8,8% intraoperatorias; 6 pacientes precisaron de estancia en UCI.

En cirugía primaria hubieron 22 complicaciones (33,3%) y en cirugía de intervalo 7 (19,4%) en el grupo de cirugía primaria de las 14 complicaciones post quirúrgicas precoces, 6 fueron íleos paralíticos, 5 abscesos de pared/intraabdominal, 1 TVP (tromboembolismo venoso) y 2 dehiscencias de sutura colorectal; mientras que en cirugía de intervalo hubieron 2 íleos paralíticos, 3 abscesos intraabdominales y 1 fallo de sutura colorectal. Respecto al soporte nutricional en el primer grupo, se precisó de nutrición parenteral en el 65% de las pacientes y traslado a UCI en el 7,5% mientras que en el segundo grupo, únicamente precisaron de UCI un 2,7% y un 19% precisaron de nutrición parenteral. Tablas XXII-XXVI.

**Tabla XXII.** Complicaciones quirúrgicas

Complicaciones	N (%)
Sí	29 (28,43%)
No	73 (71,57%)

**Tabla XXIII.** Tipos de complicaciones quirúrgicas

Tipos	N (%)
Precoces(< 28 días)	20 (19,6%)
Intraoperatorias	9 (8,8%)

**Tabla XXIV.** Tipo de complicaciones por grupo de cirugía

Complicaciones Quirúrgicas		C. Primaria 66 pac.		C. Intervalo 36 pac.	
GLOBAL		22	33,3%	7	19,4%
MORBILIDAD	COMPLICACIONES INTRAOPERATORIAS				
	Desgarro de grandes vasos	2	3%	0	0%
	Arritmia	1	1,5%	0	0%
	Lesión vías urinarias	3	4,5%	1	2,7%
	Hemoperitoneo	2	3%	0	0%
	COMPLICACIONES PRECOCES				
	Absceso pared/intraabdomi	5	7,5%	3	8,4%
	Íleo paralítico	6	9 %	2	5,6%
	Patología tromboembolica	1	1,5%	0	0%
	Dehiscencia de sutura	2	3%	1	2,7%
MORTALIDAD		2	3%	0	0%

**Tabla XXV.** Traslados a UCI

Trasladado a UCI	N
Sí	6 (5,88%)
No	96 (94,12%)

**Tabla XXVI.** Soporte nutricional y traslados a UCI según grupo de cirugía

	Cirugía Primaria	Cirugía de intervalo
NTP	39 (65%)	6 (19,35%)
Traslado a UCI	5 (7,57%)	1 (2,77%)

#### **5.1.3.1.4. Recidiva tumoral**

##### **Resultados generales de la recidiva**

Presentaron una recidiva tumoral un total de 68 pacientes (66,66%), cuyo diagnóstico se realizó por la clínica, el TC abdominal y el CA 125 (Tabla XXVII).

Los hallazgos más frecuentes fueron la carcinomatosis peritoneal (34,52%), la afectación ganglionar tanto pélvica como aórtica (17,86%), la carcinomatosis peritoneal con afectación visceral (14,29%), la afectación visceral única o múltiple (11,9%) y otras localizaciones (7,14%).

Respecto al tratamiento de la recidiva, como se indica en la tabla XXVIII y la figura 8, se trataron únicamente con quimioterapia según el estándar al 59,76% de las pacientes, a un 29,26% se les realizó algún tipo de cirugía a 3 pacientes no se les realizó ningún tratamiento y a 6 se les realizó inicialmente una laparoscopia exploradora seguida de quimioterapia.

Todas las pacientes realizaron un tratamiento quimioterápico, con los mismos fármacos de primera línea o cambiando a una segunda línea en función del tiempo transcurrido desde la finalización de la quimioterapia inicial hasta la aparición de la recidiva.



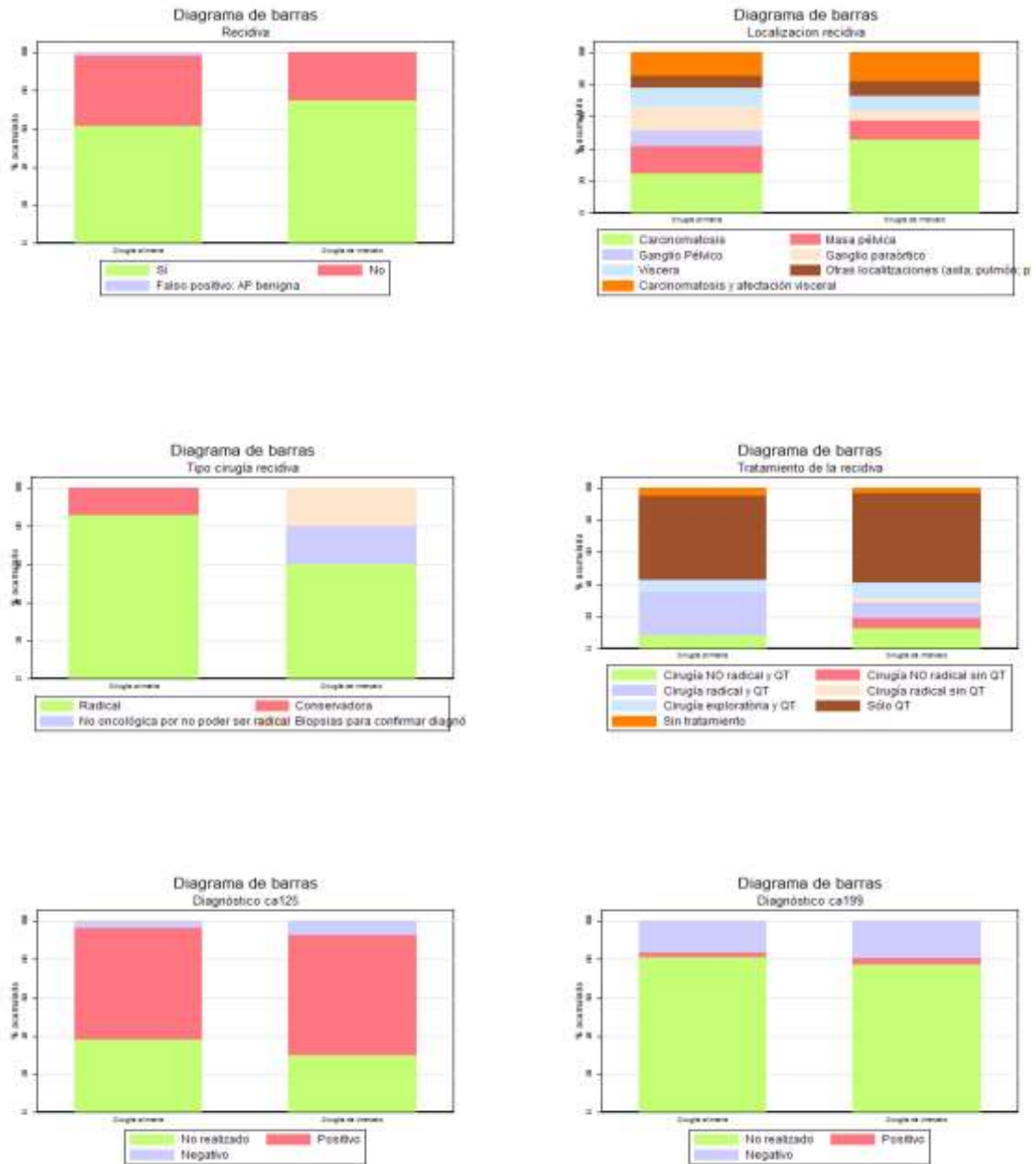
**Tabla XXVII.** Recidiva tumoral

Recidiva	N (%)
Sí	68 (66,66%)
No	33 (32,36%)
Falso positivo: (histología benigna )	1 (0,98%)

**Tabla XXVIII.** Tratamiento de la recidiva

Tratamiento de la recidiva	N (%)
Cirugía NO radical y QT	7 (8,54%)
Cirugía NO radical sin QT	2 (2,44%)
Cirugía radical y QT	14 (17,07%)
Cirugía radical sin QT	1 (1,21%)
Cirugía exploratoria y QT	6 (7,32%)
Solo QT	49 (59,76%)
Sin tratamiento	3 (3,66%)

Figura 8. Resultados generales de la recidiva



## Resultados de recidiva según cirugía

Como se muestra en la tabla XXIX, en el grupo de cirugía primaria hubo un 62,1% de recidivas y en el de cirugía de intervalo un 75%, la localización de la recidiva se muestra en la tabla XXX.

Respecto al tratamiento en el grupo de cirugía primaria se realizó únicamente quimioterapia en el 51,21% de las pacientes y en el grupo de cirugía de intervalo en un 66,6%, a un 29,3 % de las pacientes que recidivaron en el grupo de cirugía primaria se les pudo realizar una cirugía de citoreducción secundaria óptima seguida del tratamiento adyuvante correspondiente y únicamente al 11,2 % de las pacientes que recidivaron en el grupo de cirugía de intervalo se les pudo realizar una cirugía de citoreducción secundaria óptima, seguida de QT adyuvante como se muestra en la tabla XXXI y en la figura 8.

**Tabla XXIX.** Frecuencia de recidiva según tipo de cirugía

Recidivas	Cirugía Primaria N(%)	Cirugía de intervalo N(%)
Sí	41 (62,12%)	27 (75%)
No	24 (36,36%)	9 (25%)
Falso positivo: AP benigna	1 (1,52%)	0 (0%)

**Tabla XXX.** Distribución de la localización de la recidiva según tipo de cirugía

Tipo de recidiva	Cirugía Primaria N(%)	Cirugía de intervalo N(%)
Carcinomatosis	10 (24,4%)	13 (48,14%)
Masa pélvica	8 (19,5%)	3 (11,11%)
Ganglio pélvico	4 (9,8%)	0 (0%)
Ganglio para aórtico	6 (14,6%)	2 (7,40%)
Viscera	4 (9,8%)	3 (11,15%)
	3 (7,30%)	2 (7,40%)
Otras localizaciones (axila; pulmón; pleura; etc.)		
Carcinomatosis y afectación visceral	6 (14,6%)	4 (14,8%)

**Tabla XXXI.** Tratamiento de la recidiva según cirugía

Tratamiento de la recidiva	Cirugía primaria N(%)	Cirugía de intervalo N(%)
Cirugía NO radical(subóptima) y QT	3 (7,31%)	4 (14,8%)
Cirugía NO radical(subóptima) sin QT	0 (0%)	0 (0%)
Cirugía radical (óptima) y QT	11 (29,3%)	3 (11,2%)
Cirugía radical (óptima) sin QT	0 (0%)	1 (3,70%)
Cirugía exploratoria y QT	3 (7,31%)	0 (0%)
Sólo QT	21 (51,21%)	18 (66,6%)
Sin tratamiento	2 (4,87%)	1 (3,70%)

**5.1.3.2. Análisis descriptivo del tratamiento con quimioterapia en el Estadio IIIC de cáncer de ovario**

**5.1.3.2.1. Análisis general del tratamiento con quimioterapia**

El 97,7% de las pacientes del estudio realizaron quimioterapia de las cuales, el 95,5% realizaron quimioterapia adyuvante y el 100% neoadyuvante; el 96,4% de las pacientes recibieron la combinación de taxol con platino (fundamentalmente carboplatino), en dos casos se utilizó clorambucil y topotecan y en dos casos únicamente taxol, como se puede ver en las tablas XXXII-III.

En el grupo de cirugía primaria, el 67,57% de las pacientes realizaron 6 ciclos de quimioterapia de primera línea, el 15,3% más de 6 ciclos y un 17,13 menos de 6 ciclos. Respecto al grupo de neoadyuvancia el 55,6% realizaron 3 ciclos de QT y el 44,4%, 4 ciclos, como se muestra en Tabla XXXIV.

La respuesta tras neoadyuvancia fue en un 31,2% de las pacientes completa, en el 48,8 % una respuesta parcial y en el 15,5% una progresión, evaluadas por marcador Ca 125 y TC, en un 4,5% no se pudo realizar cirugía de intervalo por riesgo quirúrgico (Tabla XXXV).

**Tabla XXXII.** Quimioterapia

Quimioterapia							
ADYUVANTE			NEOADYUVANTE				
SI	N (%)	NO	N (%)	NeoQT+C.IN (%)	NeoQT - No C.IN (%)		
63	(95,5%)	3	(4,5%)	36	(80%)	9	(20%)
<b>TOTAL N 66</b>			<b>TOTAL N 45</b>				

**Tabla XXXIII.** Tipos de Quimioterápicos

Tipo de Fármaco	N (%)
TX-CP	107 (96,4%)
CLORAMBUCIL	1 (0,9%)
TOPOTECAN	1 (0,9%)
TAXOL	2 (1,8%)

**Tabla XXXIV.** Ciclos de quimioterapia neoadyuvante

Ciclos de Quimioterapia neoadyuvante antes de cirugía de intervalo	N (%)
3	20 (55,6%)
4	16 (44,4%)

**Tabla XXXV.** Distribución de la respuesta al tratamiento primario

Respuesta	Cirugía primaria N(%)	QTNA N(%)
Completa	49 (74%)	14 (31,2%)
Parcial	13 (20%)	22 (48,8%)
Progresión	0 (0%)	7 (15,5%)
Riesgo quirúrgico	4 (6%)	2 (4,5%)

### **5.1.3.3. Seguimiento y estatus vital**

#### **5.1.3.3.1. Descriptivo del estatus vital según cirugía**

Como se describe en la tabla XXXVI y en el gráfico 9, al final del estudio el 44% de las pacientes estaban vivas, incluyendo las pacientes de cirugía primaria e intervalo.

Se realizó un seguimiento máximo a 10 años y un tiempo de seguimiento promedio global de 4,2 años en ambos grupos. Para cirugía primaria se realizó un tiempo de seguimiento promedio de 4,92 años y para cirugía de intervalo de 3,25 años.

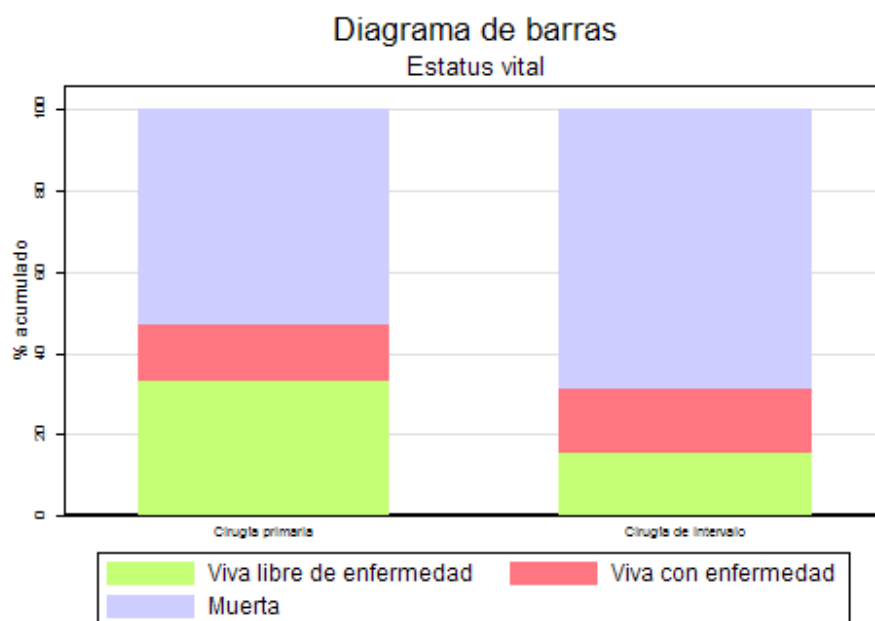
En el grupo de cirugía primaria el 46,9 % estaban vivas al final del estudio, un 33,3% vivas y libres de enfermedad y un 13,6% vivas con enfermedad.

En el grupo de cirugía de intervalo el 38,8% estaban vivas, de las cuales un 19,4% estaban vivas libre de enfermedad y un 19,4 vivas con enfermedad.

**Tabla XXXVI.**Distribución del estatus vital según tipo de cirugía

<b>Estatus Vital</b>	<b>Cirugía Primaria N(%)</b>	<b>Cirugía de intervalo N(%)</b>	<b>Total N (%)</b>
Viva libre de enfermedad	22 (33,33%)	7 (19,4%)	29 (28,4%)
Viva con enfermedad	9 (13,64%)	7 (19,4%)	16 (15,6%)
Muerta	35 (53,03%)	22 (61,2%)	57 (56%)

**Figura 9.** Distribución del estatus vital al final del seguimiento.





#### **5.1.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y DEL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD DEL ESTADIO IIIC DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO**

##### **5.1.4.1. Función de supervivencia global**

Como muestran las tablas XXXVII-VIII y el gráfico 6, a los 5 años la supervivencia global es del 49,5% y a los 10 años del 29,3%, la mediana global de SPV es de 4,93 años con una tasa de mortalidad general de 13,86 muertes por año.

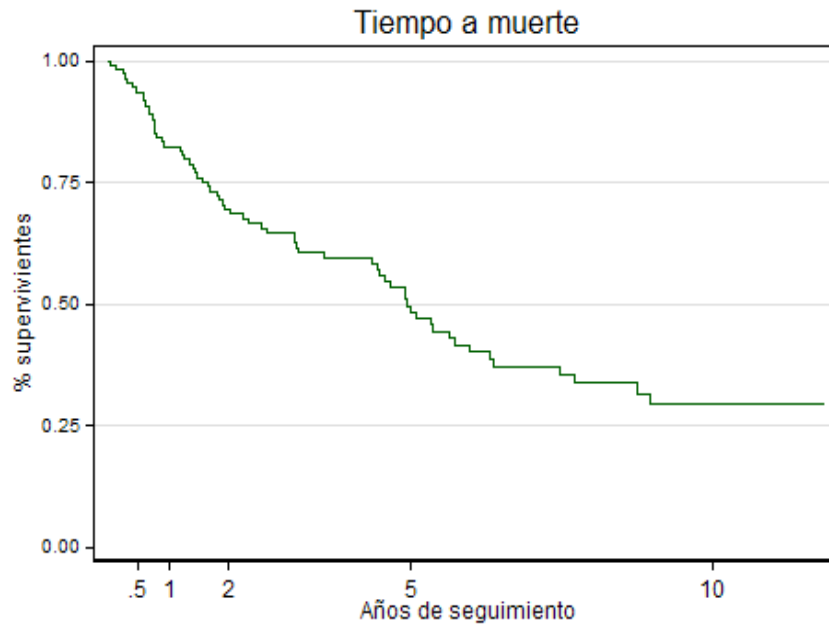
**Tabla XXXVII.** Tabla de Supervivencia global

	<b>N Sujetos</b>	<b>N Muertes</b>	<b>Tasa de mortalidad* 100 Personas /Año</b>	<b>Tiempo Q<sub>25</sub></b>	<b>Tiempo mediana</b>	<b>Tiempo Q<sub>75</sub></b>
Total	111	64	13,86	1,66	4,93	.

**Tabla XXXVIII.** Tabla de Supervivencia global por años

<b>Tiempo</b>	<b>Muertes</b>	<b>% Supervivientes</b>	<b>IC 95%-L.inferior</b>	<b>IC 95%-L.Superior</b>
6 meses	7	93,53	86,92	96,86
1 año	12	82,42	73,84	88,41
2 años	14	69,41	59,77	77,18
5 años	18	49,58	39,22	59,10
10 años	13	29,32	19,19	40,16

**Gráfico 6.** Análisis de supervivencia para el estadio IIIC de cáncer de ovario



#### **5.1.4.2. Análisis bivariado de la supervivencia global en función de los factores de pronóstico**

- **EDAD**

Las pacientes más jóvenes de la muestra presentan una mejor SPV con respecto a los otros grupos de edades, con una SPV de 6,3 años con diferencias estadísticamente significativas. Tabla XXXIX y Gráfico 7.

- **CA 125**

La mediana de SPV en el grupo con Ca 125 menor a 500UI/ml fue de 5,65 años y las del grupo con un valor mayor de 500UI/ml fue de 4,36 años sin diferencias estadísticamente significativa. Tabla XL y Gráfico 8.

- **ASCITIS**

La presencia de ascitis modifica los resultados de supervivencia, ya que la SPV global es de 7,7 años cuando no hay en comparación a los 4,50 años cuando la presentan las pacientes; dichas diferencias son estadísticamente significativas. Tabla XLI y Gráfico 9.

- **TIPO CIRUGÍA**

En el grupo de pacientes con cirugía primaria se obtuvo una SPV mediana de 6,37 años y en el grupo de cirugía de intervalo de 4,46 años, con una  $p >$  de 0,05. Tabla XLII y Gráfico 10.

- **GRADO DE CITOREDUCCIÓN (CIRUGÍA ÓPTIMA/SUBÓPTIMA)**

En las 66 pacientes que se logró una cirugía citoreductora óptima completa se obtuvieron los mejores resultados de SPV global, con una mediana de supervivencia de 7,47 años respecto a los 1,89 años, que obtuvieron las 18 pacientes con cirugía subóptima; en el estudio estadístico, dichas diferencias fueron estadísticamente significativas. Tabla XLIII y Gráfico 11.

- **HISTOLOGÍA**

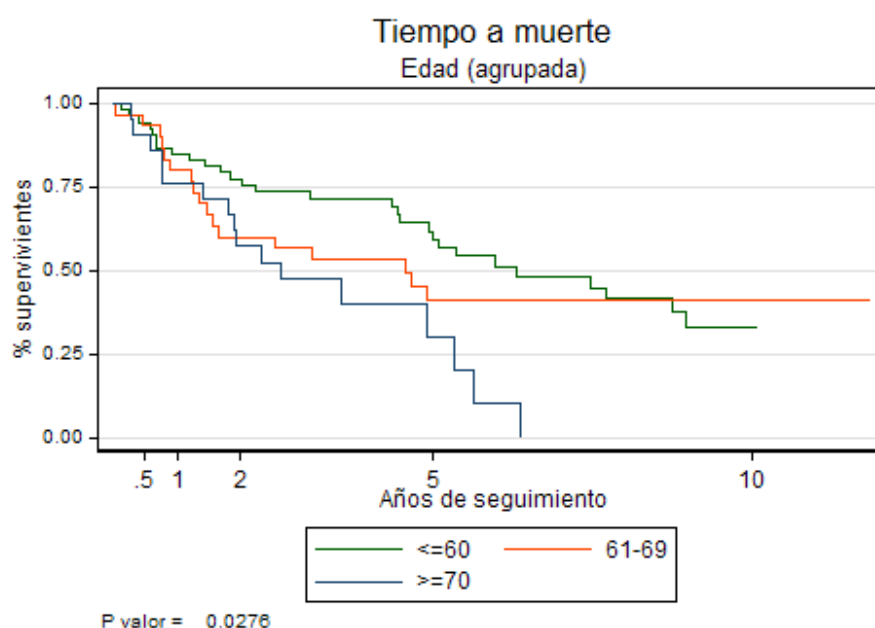
El tipo histológico con mayor mediana de SPV ha sido el tipo seroso con 5,34 años seguido del endometriode con 4,93 años, el tipo indiferenciado con 4,68 años, el mucinoso con 0,62 y no ha sido posible analizar el de células claras porque en el tiempo que hay observaciones no se han observado el 50% de las defunciones, con lo cual no se puede obtener información.

Estos resultados son estadísticamente significativos, como podemos ver en la tabla XLIV y el gráfico 12.

**Tabla XXXIX.** Tabla de Supervivencia por edad

Edad (Años)	N Sujetos	N Muertes	Tasa mortalidad*100 Personas/Año	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
≤60	55	28	10,91	2,22	6,30	.	0,0276
61-69	33	18	12,69	1,26	4,58	.	
≥70	23	16	27,85	1,42	2,61	5,34	

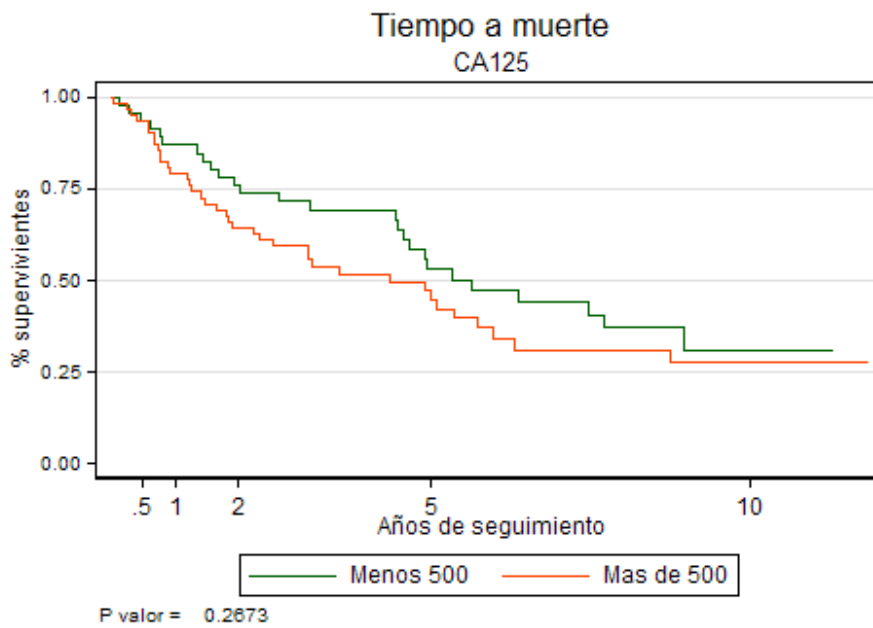
**Gráfico 7.** Análisis de supervivencia según edad agrupada



**Tabla XL.** Tabla de Supervivencia por CA 125

CA 125 (U/ml)	N Sujetos	N muertes	Tasa Mortalidad*100 Personas/Año	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P Valor
< 500	47	27	11,66	2,01	5,65	.	0,2673
≥ 500	64	39	15,92	1,26	4,36	.	

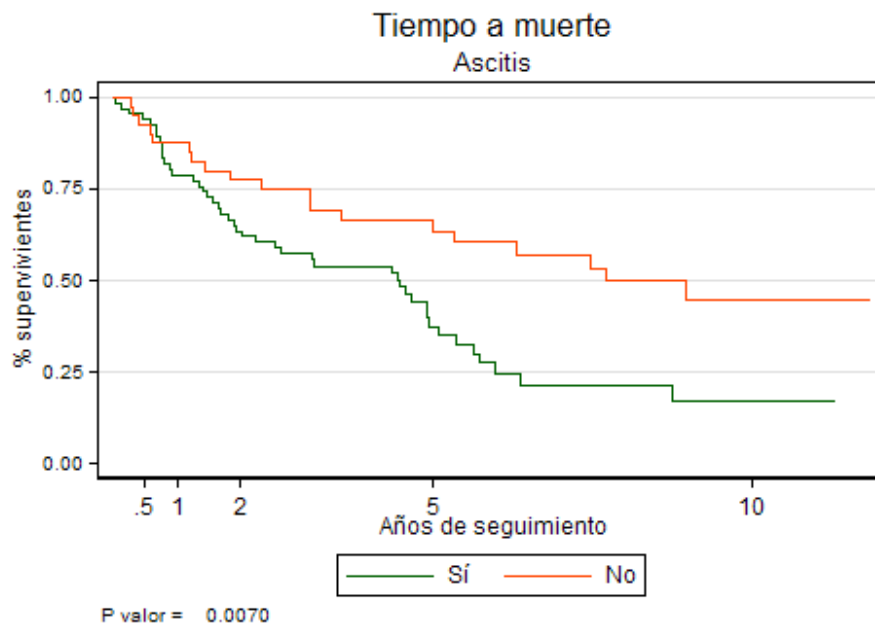
**Gráfico 8.** Análisis de supervivencia según Ca 125



**Tabla XLI.** Tabla de Supervivencia por Ascitis

Ascitis	N Sujetos	N Muertes	Tasa mortalidad *100 Personas Año	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P Valor
Sí	69	45	18,94	1,42	4,50	5,98	0,0070
No	42	19	8,72	2,34	7,70	.	

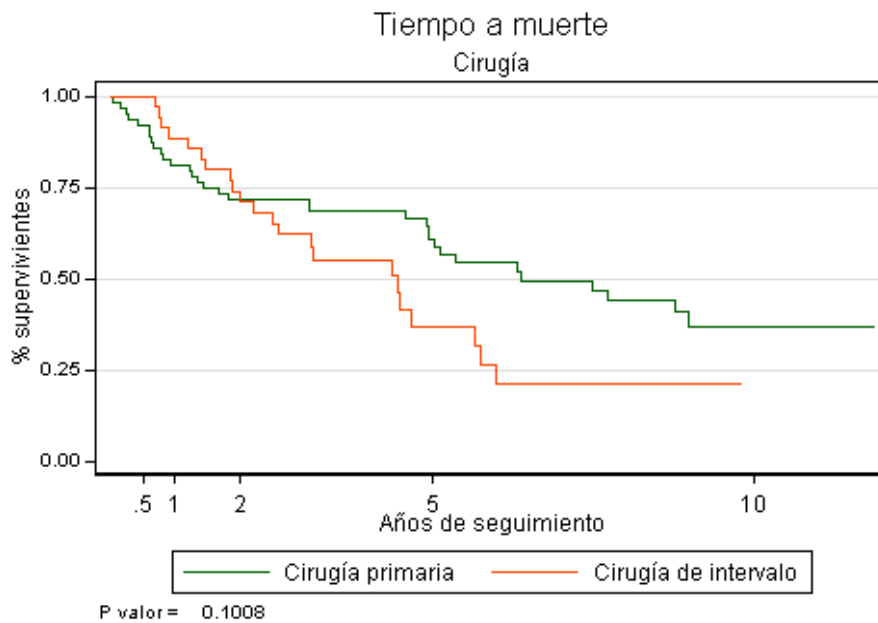
**Gráfico 9.** Análisis de supervivencia según ascitis



**Tabla XLII.** Tabla de Supervivencia según tipo cirugía.

Cirugía	N Sujetos	N Eventos	Tasa incidencia* 100/Persona . Tiempo	Tiempo a Riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P Valor
Cirugía primaria	66	34	10,47	315,24	1,44	6,37	.	0,100
Cirugía intervalo	36	22	17,12	128,50	1,89	4,46	5,98	
Total	102	56	12,39	443,74	1,82	5,34	.	

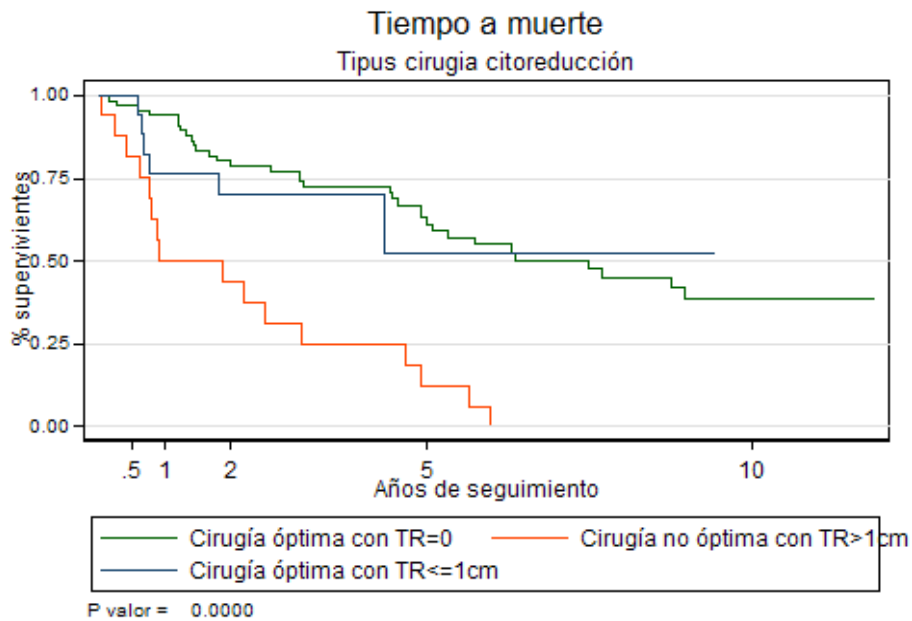
**Gráfico 10.** Análisis de Supervivencia según tipo de cirugía.



**Tabla XLIII.** Tabla de Supervivencia según grado de citoreducción

Tipode Citoreducción	N Sujetos	N Muertes	Tasa mortalidad *100 Personas/Año	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P Valor
Cirugía óptima con TR=0	66	33,35	9,51	3,08	7,47	7,47	0,0000
Cirugía no óptima con TR>1cm	18	16,17	44,59	0,76	1,89	1,89	
Cirugía óptima con TR≤1cm	18	6,8	9,87	1,84	.	.	

**Gráfico 11.** Análisis de supervivencia según grado de citoreducción

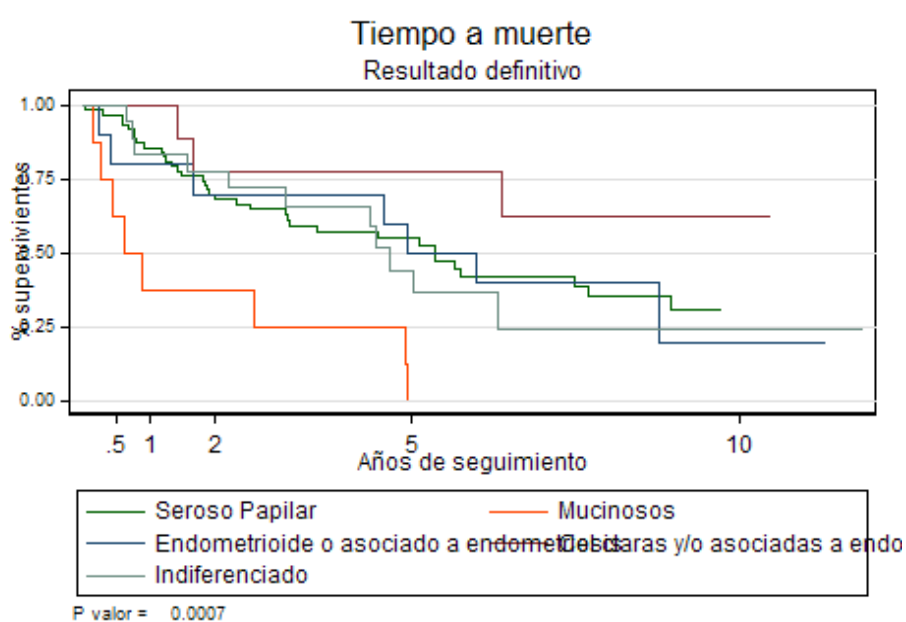




**Tabla XLIV.** Tabla de Supervivencia según histología .

Resultado Histológico	N Sujetos	N Eventos	Tasa Incidencia *100/persona/Año	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P Valor
Seroso Papilar	64	35	13,53	258,76	1,82	5,34	.	0,007
Mucinoso	8	8	53,92	14,84	0,28	0,62	2,61	
Endometrioid e asociado a endometriosis	11	8	12,82	54,60	1,67	4,93	8,76	
Celul.claras asociado y/o endometriosis	10	4	5,35	56,11	6,37	.	.	
Indiferenciado	18	11	14,22	77,38	2,22	4,68	6,30	
TOTAL	111	66	13,86	461,69	1,66	4,93	.	

**Gráfico 12.** Análisis de supervivencia según histología



### **5.1.4.3. Función del periodo libre de enfermedad**

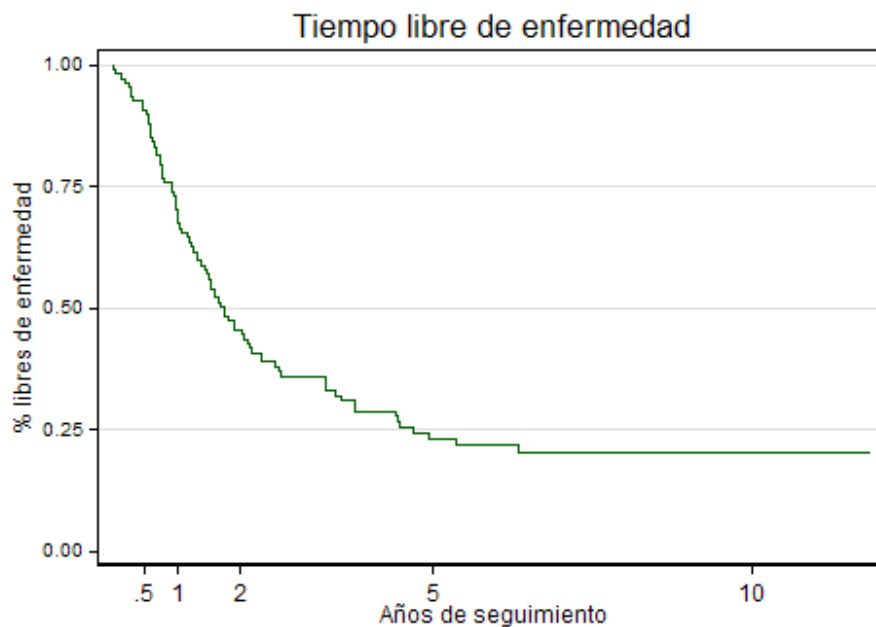
Se ha calculado la función del PLE sobre un total de 111 pacientes, de las cuales 82 fueron diagnosticadas de una recidiva, es decir una tasa de recidiva global de 26,18 pacientes por año y una mediana del PLE de 1,7 años. En la tabla XLV y en el gráfico 13 se muestran la SPV en función del PLE.

**Tabla XLV.** Análisis del tiempo libre de enfermedad global

	N Sujeto s	N Recidivas o muertes	Tasa de incidencia de Recidiva o Muerte*100 Personas/Año	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>
Total	111	82	26,18	0,93	1,75	4,71

Tiempo	Recidivas o muertes	% Libres de Enfermedad	IC 95%- L.inf.	IC 95%- L.Inf.
6 meses	10	90,69	83,38	94,88
1 año	23	69,18	59,50	77,00
2 años	25	45,50	35,85	54,64
5 años	22	23,00	15,25	31,70
10 años	2	20,10	2,63	28,81

**Grafico13.** Análisis del tiempo libre de enfermedad global para el estadio IIIC del cáncer de ovario



#### **5.1.4.4. Análisis bivariado del periodo libre de enfermedad en función de los factores de pronóstico**

El análisis de las variables relacionadas con el PLE se encuentra detallado en las tablas XLVI-LI y en los gráficos 14-19.

- **EDAD**

Las pacientes del grupo de edad mayor de 70 años fueron las que presentaron una tasa de recidiva mayor, respecto al resto de grupos con una tasa de recidiva anual del 55,9% y una mediana de PLE de 1,54 años.

Las pacientes con edades igual o inferior a los 60 años fueron las que presentaron una mediana del PLE mayor (2,17 años), pero sin diferencias estadísticamente significativas.

- **CA 125**

El grupo de pacientes con un CA 125 <500 U/ml presentó una cifra menos elevada de recidivas que las pacientes con el valor de CA 125 por encima de los 500U/ml (22,8% frente a un 29%). El PLE en el primer grupo fue de 2,01 años y en el segundo de 1,68 años sin mostrar diferencias significativas.

- **ASCITIS:**

Las pacientes con ascitis, tuvieron una mediana del PLE menor que las pacientes sin ascitis con diferencias estadísticamente significativas.

- **TIPO DE CIRUGÍA**

Las pacientes sometidas a cirugía primaria presentaron una mediana del PLE de 2,53 años respecto a los 1,60 años del grupo de intervalo con diferencias estadísticamente significativas.

- **GRADO DE CITOREDUCCIÓN (CIRUGÍA ÓPTIMA/SUBÓPTIMA)**

Se comparó el periodo libre de enfermedad obtenido en la citoreducción óptima completa independientemente del tipo de cirugía realizada; el resultado del PLE mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) con una mediana de PLE en el grupo de citoreducción óptima completa de 2,62 años respecto a los 0,9 años en el grupo de la cirugía subóptima y el 1,60 años en el grupo de la cirugía óptima no completa.

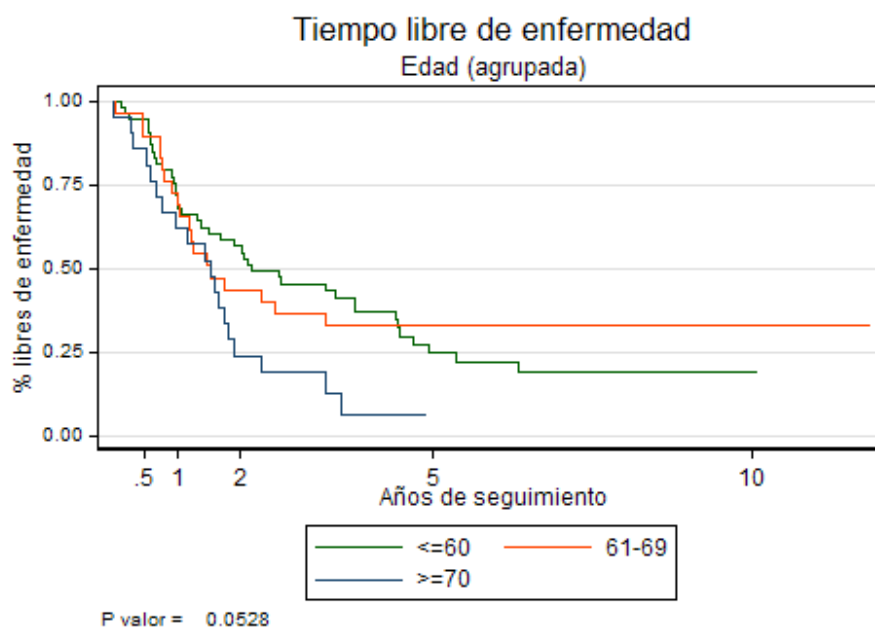
- **SEGÚN TIPO HISTOLÓGICO**

El tipo histológico con mayor PLE ha sido el tipo endometriode y el de células claras con un PLE de 3,32 años, seguido del tipo seroso con 1,82 años, del indiferenciado con 1,26 años y finalmente del mucinoso con 0,28 años, con una  $p < 0,005$ .

**Tabla XLVI.** Análisis del tiempo libre de enfermedad según edad

Edad (Años)	N Sujetos	N Recidivas o muertes	Tasa de incidencia de Recidiva/muerte* 100 Personas/Año	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P Valor
≤60	55	40	23,88	0,97	2,17	4,93	0,0528
61-69	33	20	17,85	0,93	1,52	.	
≥70	23	20	55,90	0,67	1,54	1,89	

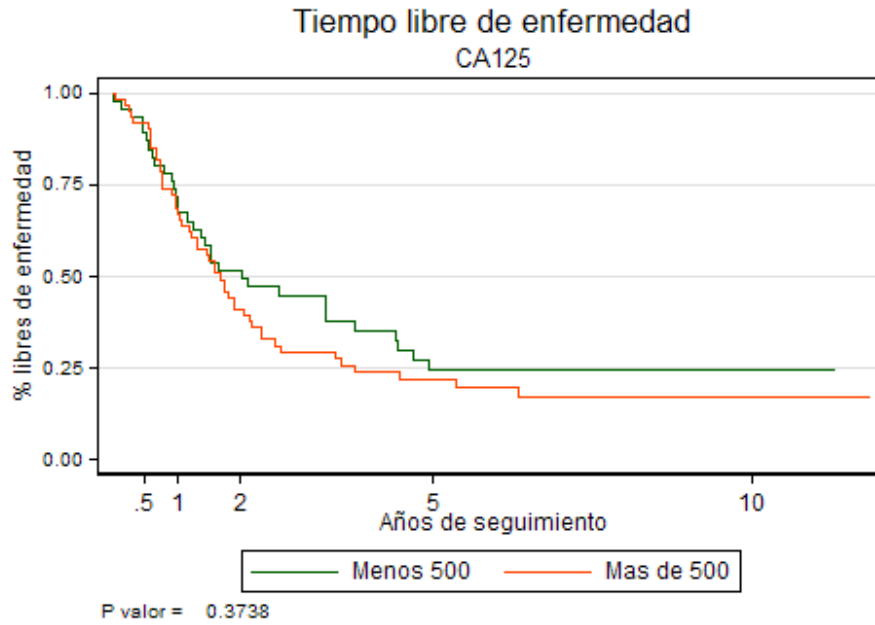
**Gráfico 14.** Análisis del tiempo libre de enfermedad según edad



**TablaXLVII.** Análisis del tiempo libre de enfermedad según CA 125

CA 125 (U/ml)	N Sujetos	N Recidivas muertes	Tasade incidencia/ Recidiva muerte*100 Personas/Año	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P Valor
< 500	47	34	22,85	0,94	2,01	4,93	0,3738
≥ 500	64	50	29,02	0,77	1,68	3,80	

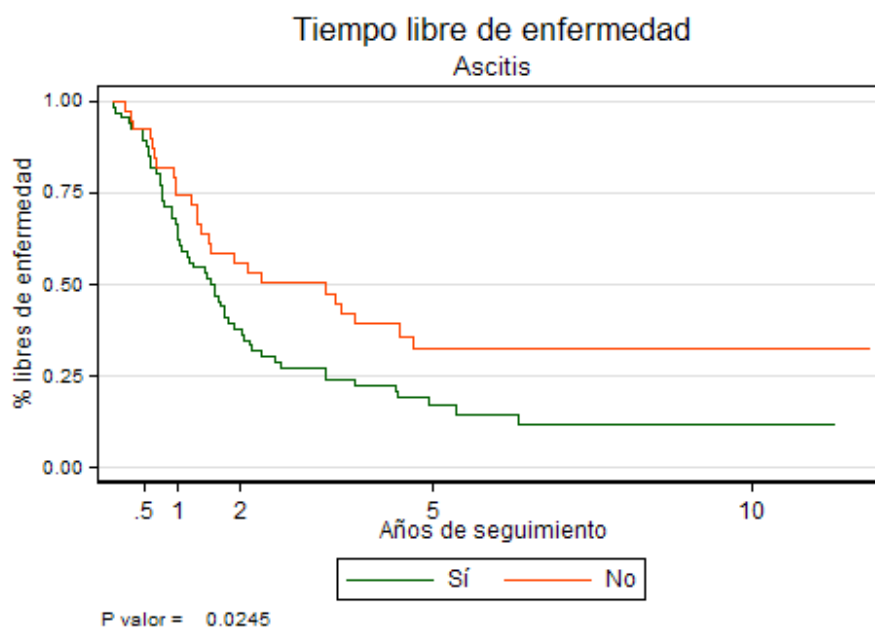
**Gráfico 1.** Análisis del tiempo libre de enfermedad según CA 125



**Tabla XLVIII.** Análisis del tiempo libre de enfermedad según ascitis

Ascitis	N Sujetos	N Recidivas o muertes	Tasa de incidencia de Recidiva/ muerte*100 Personas/Año	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P Valor
Sí	69	57	35,32	0,77	1,60	3,32	0,0245
No	42	26	16,75	1,00	3,33	.	

**Gráfico 16.** Análisis del tiempo libre de enfermedad según ascitis

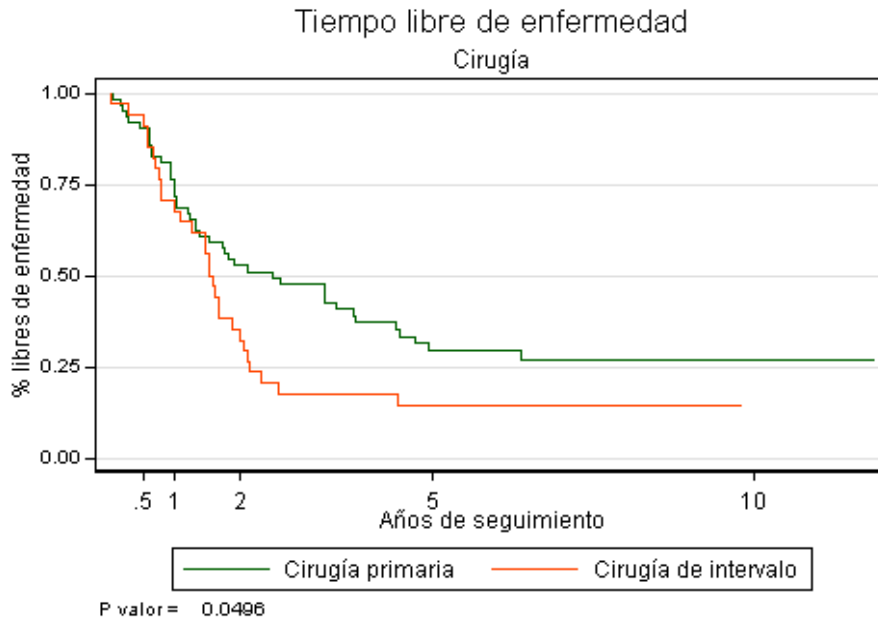


**Tabla XLIX.** Análisis del tiempo libre de enfermedad según cirugía

Cirugía	N Sujetos	N Eventos	Tasa incidencia* 100pers. tiempo	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
Cirugía primaria	66	44	20,05	219,40	0,97	2,53	.	0,049
Cirugía intervalo	36	29	37,5	78,07	0,77	1,60	2,17	
Total	102	73	24,54	297,47	0,94	1,75	4,93	



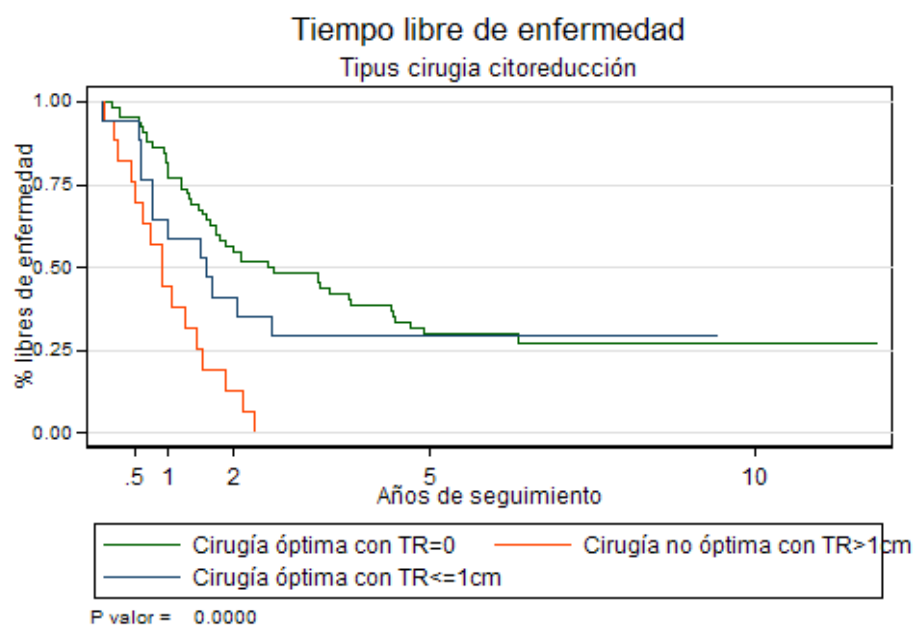
**Gráfico 17.** Análisis del tiempo libre de enfermedad según cirugía



**Tabla L.** Análisis del tiempo libre de enfermedad según grado de citoreducción

Grado de Citoreducción	N Sujetos	N Recidivas /muertes	Tasa de incidencia de Recidiva o muerte* 100Personas /Año	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P Valor
Cirugía óptima con TR=0	66	46	18,82	1,21	2,62	.	0,000
Cirugía no óptima con TR>1cm	18	17	96,45	0,51	0,93	1,52	
Cirugía óptima TR≤ 1cm	18	13	28,77	0,77	1,60	.	

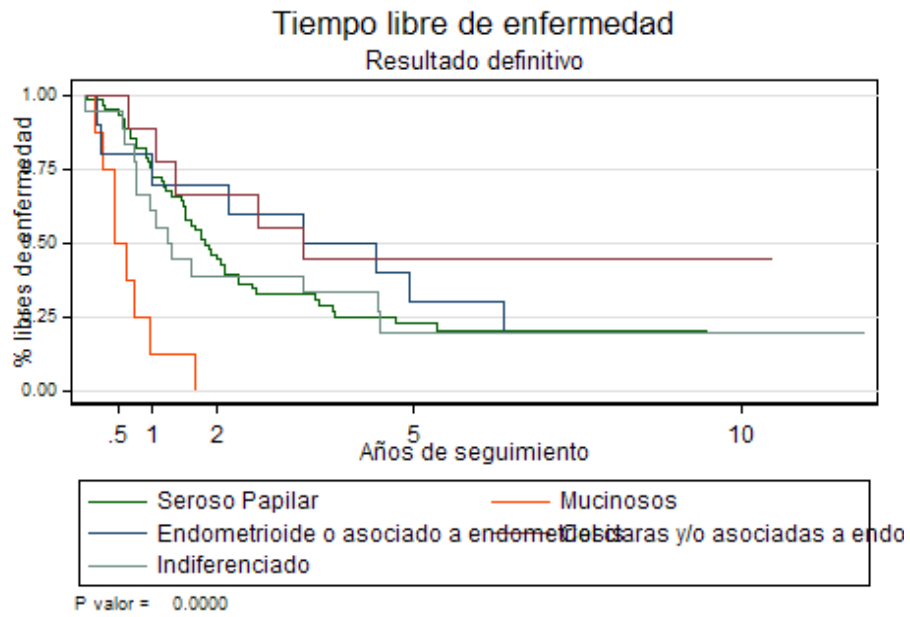
**Gráfico 18.** Análisis del tiempo libre de enfermedad según grado de citoreducción



**Tabla LI.** Análisis del tiempo libre de enfermedad según el resultado definitivo

Resultado Histológico	N Sujetos	N Recidivas/muertes	Tasa de incidencia de recidiva/muerte*100 Personas/Año	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P Valor
Seroso Papilar	64	47	27,93	1,00	1,82	4,71	0,0000
Mucinoso	8	8	149,62	5,35	0,28	0,46	
Endometriode o asociado endometriosis	11	8	18,95	1,01	3,32	6,36	
Cel claras y/o asociada endometriosis	10	5	10,46	1,37	3,32	.	
Indiferenciado	18	14	28,20	0,77	1,26	4,48	

**Gráfico 19.** Análisis del tiempo libre de enfermedad según el resultado definitivo.



**5.1.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA SUPERVIVENCIA Y DEL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD GLOBAL EN FUNCION DEL TIPO DE CIRUGÍA, CIRUGÍA PRIMARIA O CIRUGÍA DE INTERVALO, PARA EL ESTADIO IIIC**

**5.1.5.1. Función de supervivencia global**

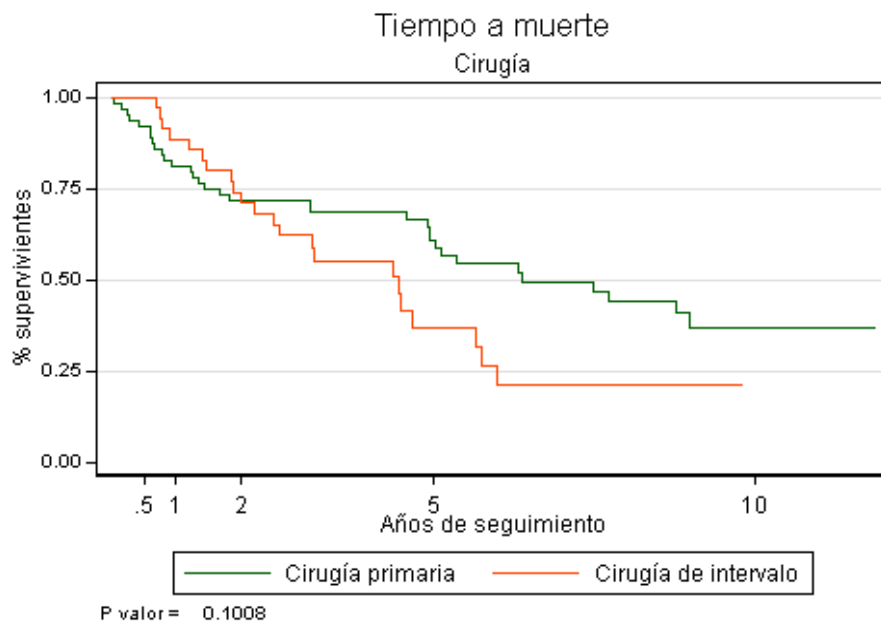
En la tabla LII y en el gráfico 20 se describe la curva de SPV global de la muestra. Para el grupo de cirugía primaria la tasa de incidencia de muerte es la mitad que la del grupo de cirugía de intervalo con una mediana de supervivencia de 6,37 años respecto a los 4,46 años del grupo de cirugía de intervalo, con una  $P > 0,05$ .

**Tabla LII.** Análisis de Supervivencia de cáncer de ovario según el tipo de cirugía.

Cirugía	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia*100 pers. tiempo	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
Cirugía primaria	66	34	10,47	315,24	1,44	6,37	.	0,1008
Cirugía de intervalo	36	22	17,12	128,50	1,89	4,46	5,98	
Total	102	56	12,39	443,74	1,82	5,34	.	

**Gráfico 20.**

Curvas de supervivencia según el tipo de cirugía primaria e intervalo



### **5.1.5.2. Análisis bivariado de la supervivencia global en función de los factores de pronóstico según tipo de cirugía primaria o cirugía de intervalo**

- **EDAD**

Las pacientes más jóvenes de la muestra presentan una mejor SPV con respecto a los otros grupos de edades. En el grupo de cirugía primaria la SPV fue de 8,76 años, respecto al grupo de más edad que fue de 4,93 años sin diferencias estadísticamente significativas.

En el grupo de cirugía de intervalo la SPV global fue de 4,46 años en el grupo de pacientes jóvenes respecto al grupo de mayor edad, que fue de 2,61 años, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Dichas diferencias se mantienen a favor del grupo de cirugía primaria, en el resto de grupos de edad como se muestra en la Tabla LIII y gráfico 21.

- **CA 125**

El grupo de pacientes con un CA 125 <500 U/ml presentó una cifra menos elevada de recidivas que las pacientes con el valor de CA 125 por encima de los 500U/ml, tanto en el grupo de cirugía primaria como en el de cirugía de intervalo; la SPV global fue mayor en el grupo de cirugía primaria que en el grupo de cirugía de intervalo, independientemente del valor del CA 125 pero sin diferencias significativas en ambos grupos como muestra la Tabla LIV y el gráfico 22.

- **ASCITIS**

Las pacientes sin ascitis tuvieron una mejor SPV en el grupo de cirugía primaria en comparación con las pacientes con ascitis, con diferencias estadísticamente significativas.

En el grupo de cirugía de intervalo, las pacientes con ascitis, presentaron una mayor tasa de SPV, debido a que sólo hubo 4 pacientes sin ascitis y fallecieron 2, por eso las diferencias no alcanzaron la significación estadística. (Tabla LV y el Gráfico 23).

- **GRADO DE CITOREDUCCIÓN**

En el grupo de pacientes en las que se logró una cirugía citoreductora óptima completa se obtuvieron los mejores resultados de SPV global.

En el grupo de cirugía primaria con cirugía óptima completa se obtuvo una mediana de SPV global de 8,76 años, en el de cirugía óptima no completa de 0,77 y en el de cirugía subóptima fue de 0,62, con diferencias estadísticamente significativas.

En el grupo de cirugía de intervalo con citoreducción óptima completa también se obtuvieron los mejores resultados de mediana de SPV global, pero sin diferencias estadísticamente significativas, respecto a cirugía subóptima o cirugía óptima incompleta, como muestra la Tabla LVI y el gráfico

- **SEGÚN TIPO HISTOLÓGICO**

En el grupo de cirugía primaria los tipos histológicos con mejor SPV global fueron el seroso papilar y el indiferenciado con una SPV global de 7,70 años y 6,30 años respectivamente, seguidos del endometriode con 4,9 y el mucinoso con 0,62, con una  $P < 0,05$ .

En el grupo de cirugía de intervalo el tipo seroso papilar y el indiferenciado fueron los tipos histológicos con mejor SPV pero sin diferencias estadísticamente significativas. (Tabla LVII y gráfico 25).

**Tabla LIII.** Análisis de supervivencia según edad y según el tipo de cirugía realizada.

1- Grupo edad/ Cirugía Primaria

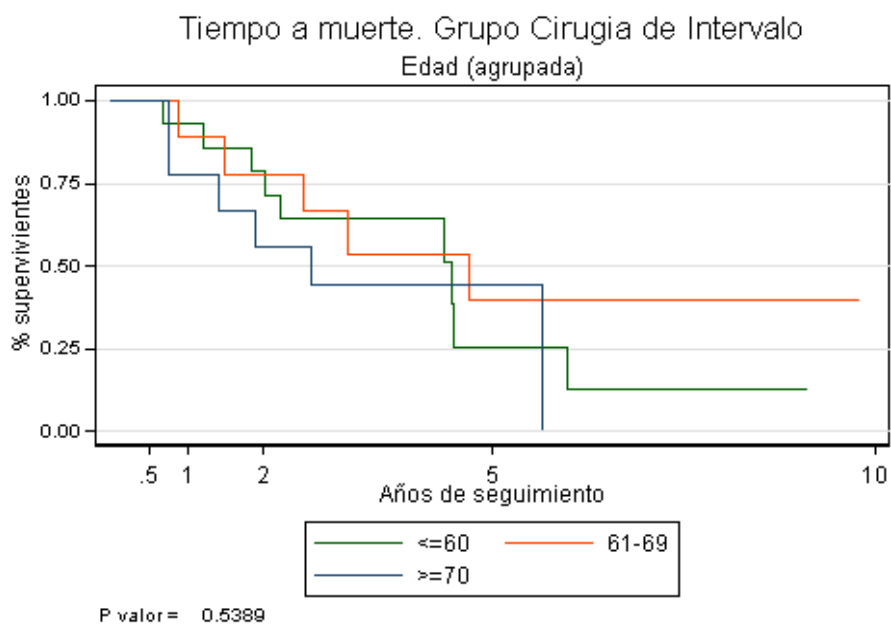
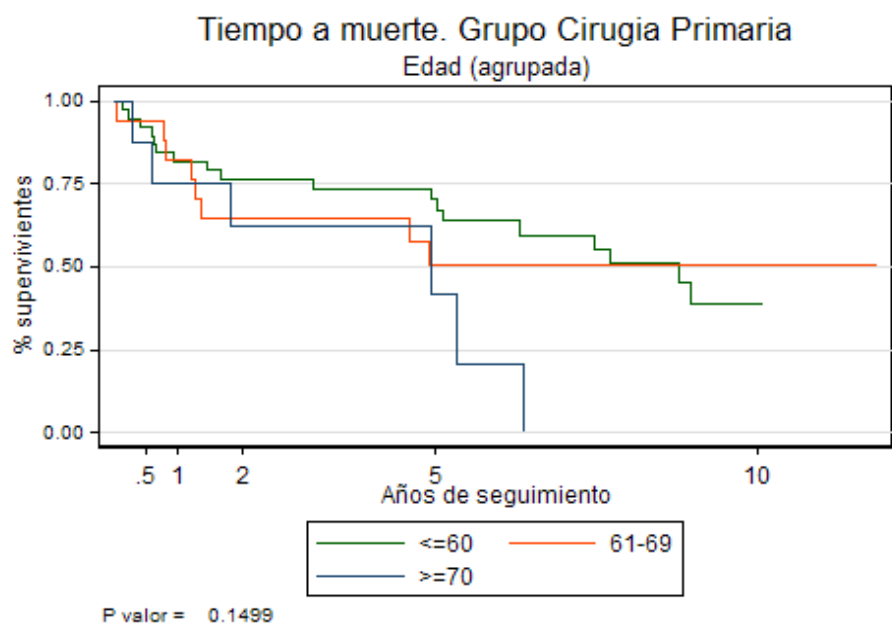
Edad (Años)	N Sujetos	N Eventos	Tasa de incidencia *100 Per/ Año	Tiempo a Riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P Valor
≤60	38	18	8,99	200,33	3,08	8,76	.	0,1499
61-69	18	8	9,25	86,47	1,26	.	.	
≥70	10	7	23,65	25,37	0,60	4,93	5,34	
Total	66	33	10,47	315,24	1,44	6,37	.	

2- Grupo edad/ Cirugía de Intervalo

Edad (Años)	N sujetos	N eventos	Tasa de incidencia *100 pers. tiempo	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
≤60	16	9	17,67	50,94	2,01	4,46	5,98	0,538
61-69	10	5	11,62	43,03	2,53	4,68	.	
≥70	10	6	25,05	23,95	1,42	2,61	5,65	
Total	36	20	16,96	117,92	1,84	4,46	5,98	



**Gráfico 21.** Curvas de supervivencia según edad y el tipo de cirugía realizada.



**Tabla LIV.** Análisis de supervivencia del cáncer de ovario según CA 125 y según el tipo de cirugía realizada.

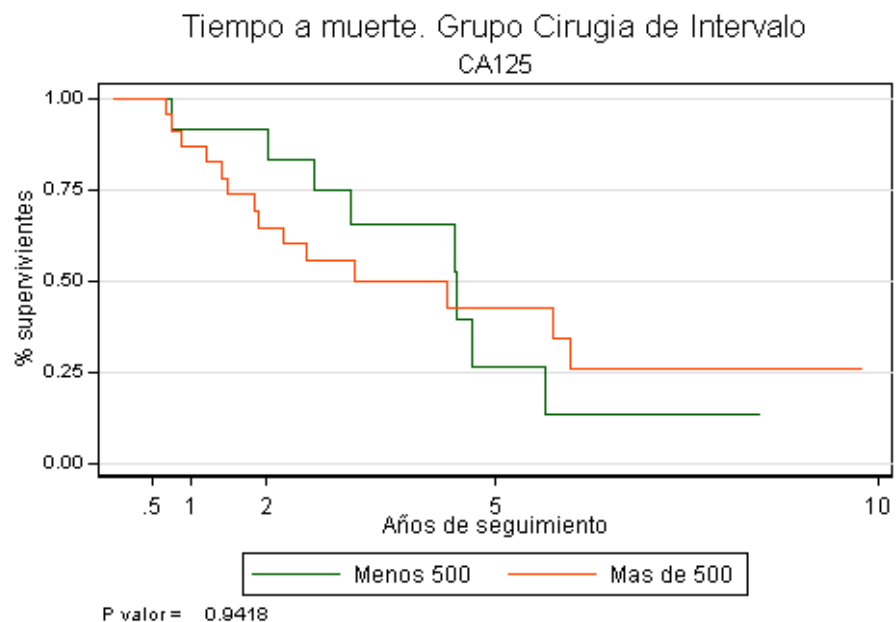
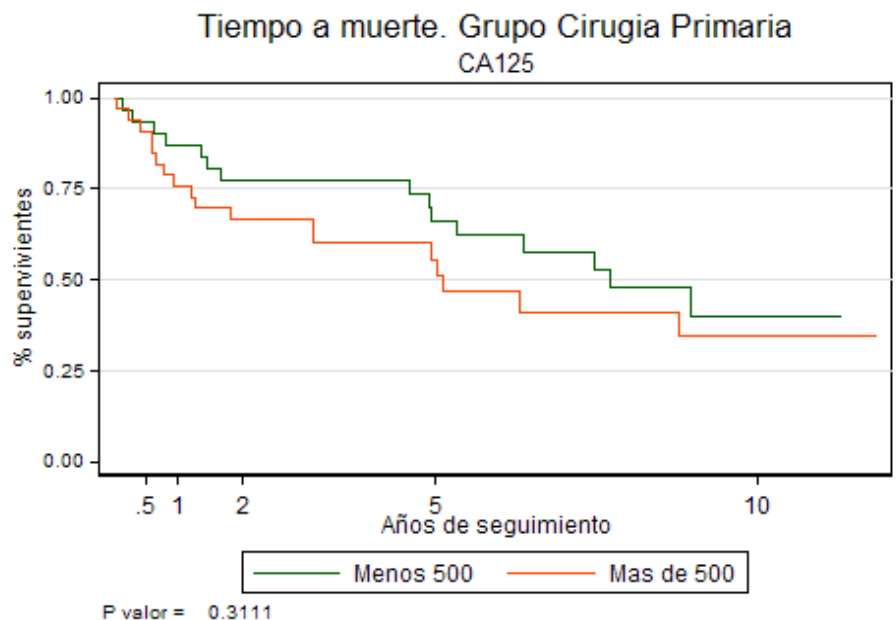
1- Grupo CA 125/Cirugía Primaria

CA125	N Sujetos	N Eventos	Tasa Incidencia *100/pers. /Año	Tiempo a Riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P Valor
<500	33	15	8,72	172,00	4,58	7,70	.	0,3111
≥ 500	33	18	12,57	143,24	1,21	5,10	.	
Total	66	33	10,47	315,24	1,44	6,37	.	

2- Grupo CA 125/Cirugía Intervalo

CA125	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia*100 pers. tiempo	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
< 500	12	8	17,02	46,99	2,61	4,50	5,65	0,9418
≥ 500	24	14	17,18	81,51	1,48	3,14	.	
Total	36	22	17,12	128,50	1,89	4,46	5,98	

**Gráfico 22.** Curvas de supervivencia según CA 125 y tipo de cirugía primaria o de intervalo.



**Tabla LV.** Análisis de supervivencia del cáncer de ovario según la ascitis y la cirugía realizada .

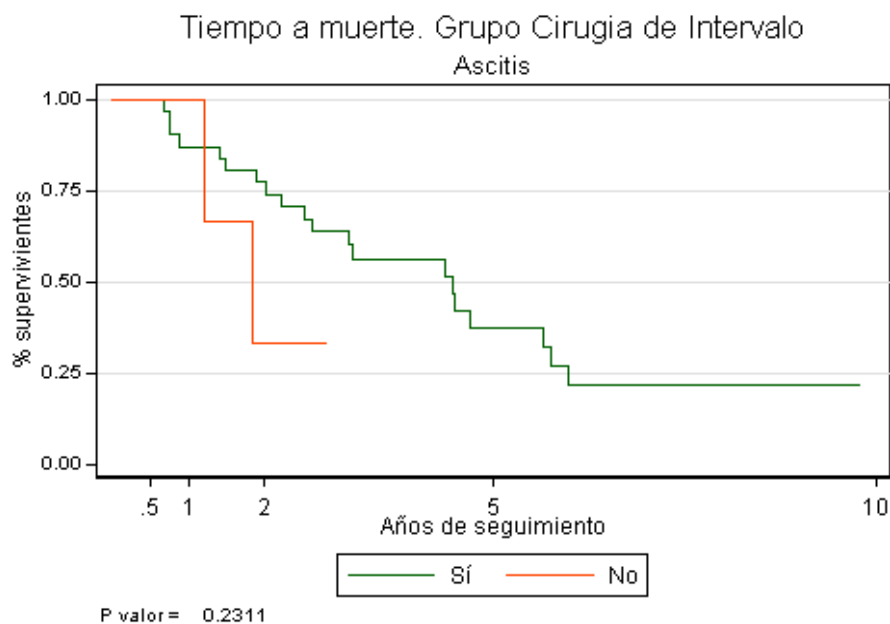
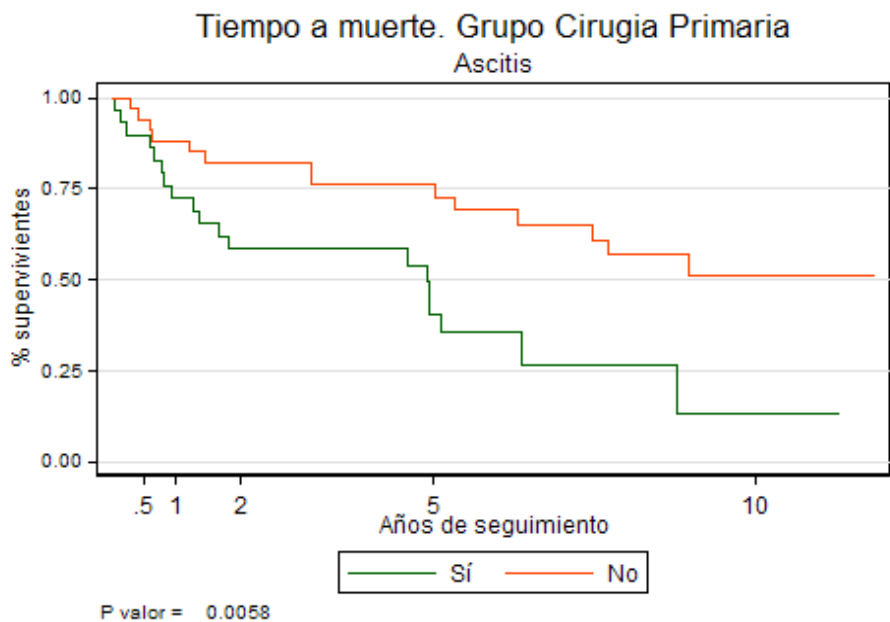
1-Ascitis y Grupo de Cirugía Primaria

Ascitis	N Sujetos	N Eventos	Tasa incidencia*100 Pers. /Año	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P Valor
Sí	31	21	17,82	106,63	0,93	4,91	8,76	0,005
No	35	15	6,80	205,80	5,02	.	.	
Total	66	36	10,47	315,24	1,44	6,37	.	

2- Ascitis y Grupo de Cirugía de Intervalo

Ascitis	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia*100 pers. tiempo	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
Sí	32	20	16,78	119,22	2,01	4,46	5,98	0,2311
No	4	2	34,02	5,88	1,20	1,84	.	
Total	36	22	17,59	125,10	1,89	4,36	5,98	

Gráfico 23.. Curvas de supervivencia según ascitis y cirugía realizada



**Tabla LVI.** Análisis de supervivencia según tipo de cirugía y grado de citoreducción

1- SG. Cirugía Primaria

Grado de Citoreducción	N Sujetos	N Eventos	Tasa Incidencia*100 Pers. /Año	Tiempo a Riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P Valor
Cirugía óptima con TR=0	52	24	7,93	290,08	4,93	8,76	.	0,000
Cirugía no óptima con TR>1cm	7	7	88,10	7,95	0,24	0,62	0,93	
Cirugía óptima con TR≤1cm	7	4	17,43	17,21	0,67	0,77	.	
Total	66	35	10,47	315,24	1,44	6,37	.	

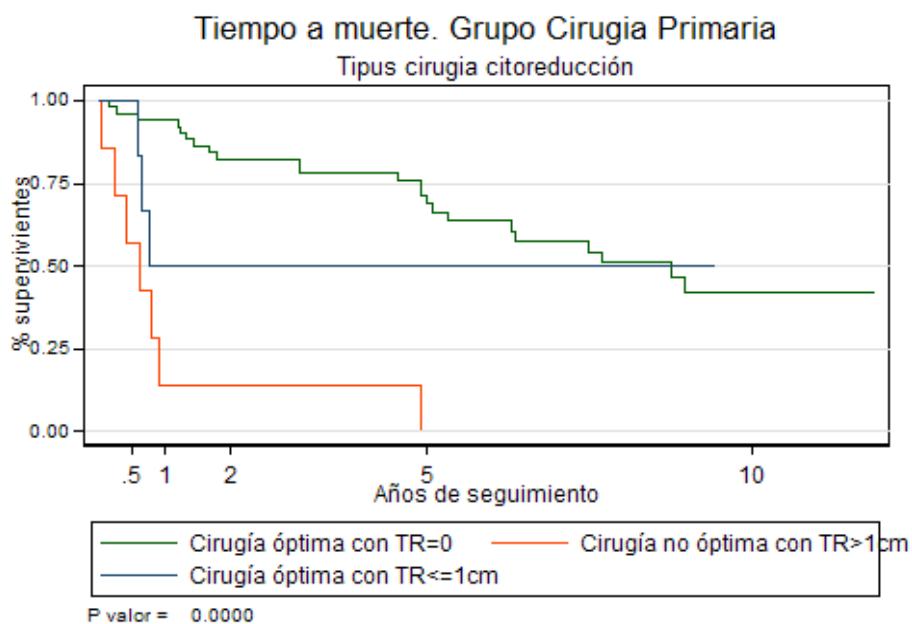
2- SG. Cirugía Intervalo

Grado de citoreduc.	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia *100 pers. año	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
CI óptima con TR=0	15	10	17,54	57,00	1,48	4,46	5,74	0,0910
CI no óptima con TR>1cm	10	9	32,22	27,94	1,89	2,53	4,68	
CI óptima con TR≤1cm	11	3	6,89	43,56	4,36	.	.	
Total	36	22	17.12	128.5	1.89	4.46	5.98	

3. SG. Análisis comparativo entre cirugía primaria e intervalo según citoreducción

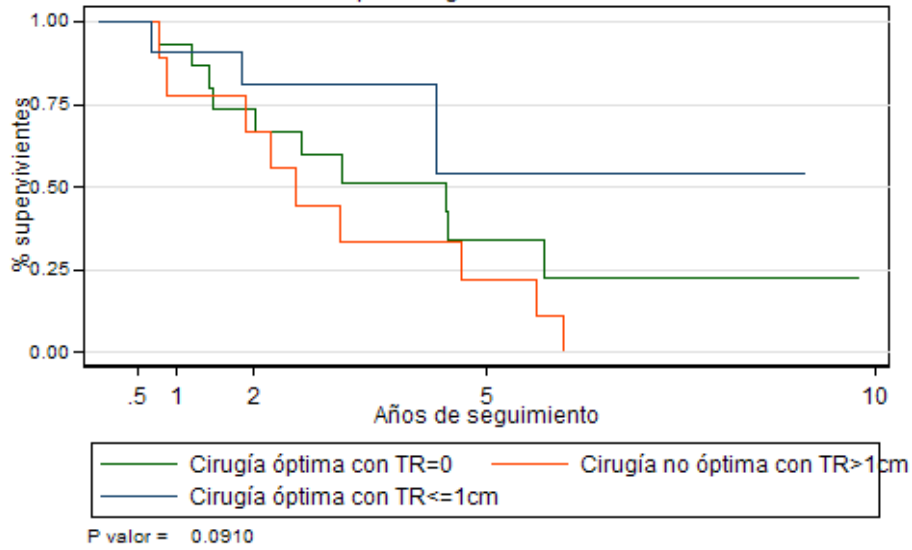
Cirugía y Citoreduc.	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia *100 pers. año	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
CP óptima con TR=0	52	24	7,93	290,08	4,93	8,76	.	0,0000
CP no óptima con TR>1cm	7	7	88,10	7,95	0,24	0,62	0,93	
CP óptima con TR≤1cm	7	4	17,43	17,21	0,67	0,77	.	
CI óptima con TR=0	15	10	17,54	57,00	1,48	4,46	5,74	
CI no óptima con TR>1cm	10	9	32,22	27,94	1,89	2,53	4,68	
CI óptima con TR≤1cm	11	3	6,89	43,56	4,36	.	.	
Total	102	55	12,39	443,74	1,82	5,34	.	

Gráfico24. Curvas de supervivencia según tipo de cirugía y grado de citoreducción



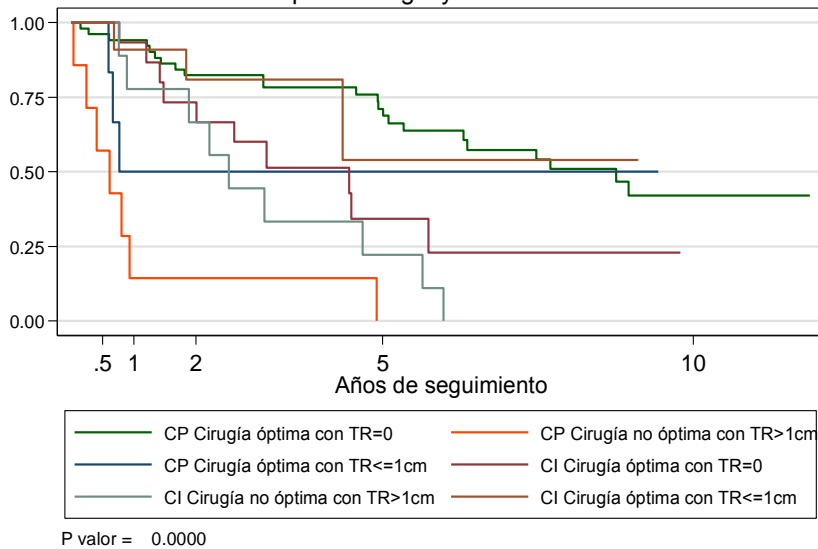
### Tiempo a muerte. Grupo Cirugía de Intervalo

Tipus cirugía citoreducción



### Tiempo a muerte

Tipo de cirugía y citoreducción





**Tabla LVII.** Análisis de supervivencia del cáncer de ovario según histología y cirugía realizada

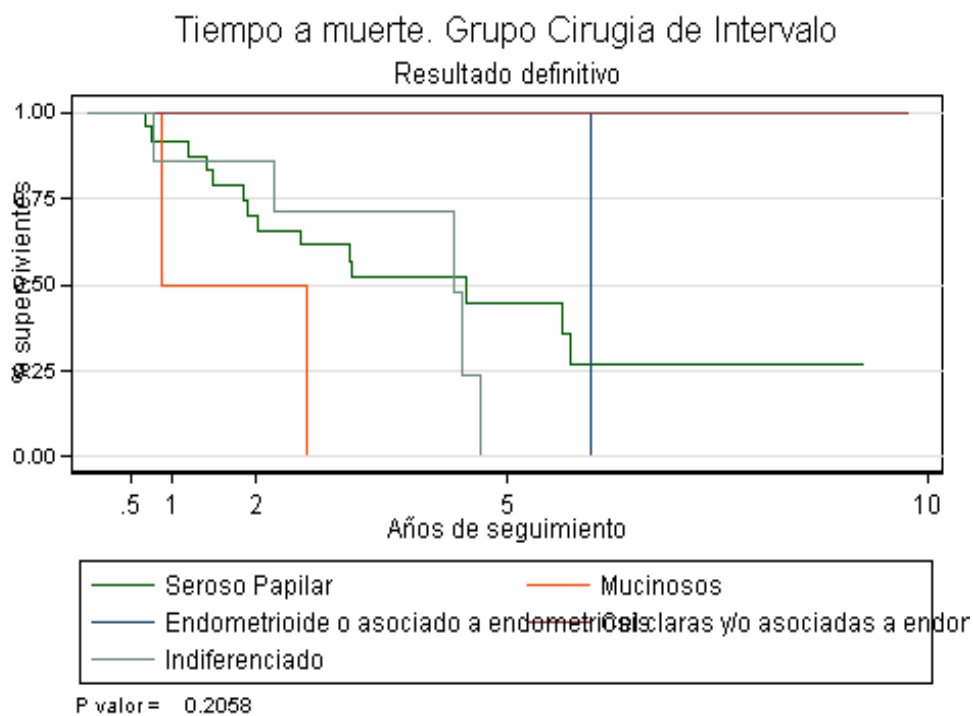
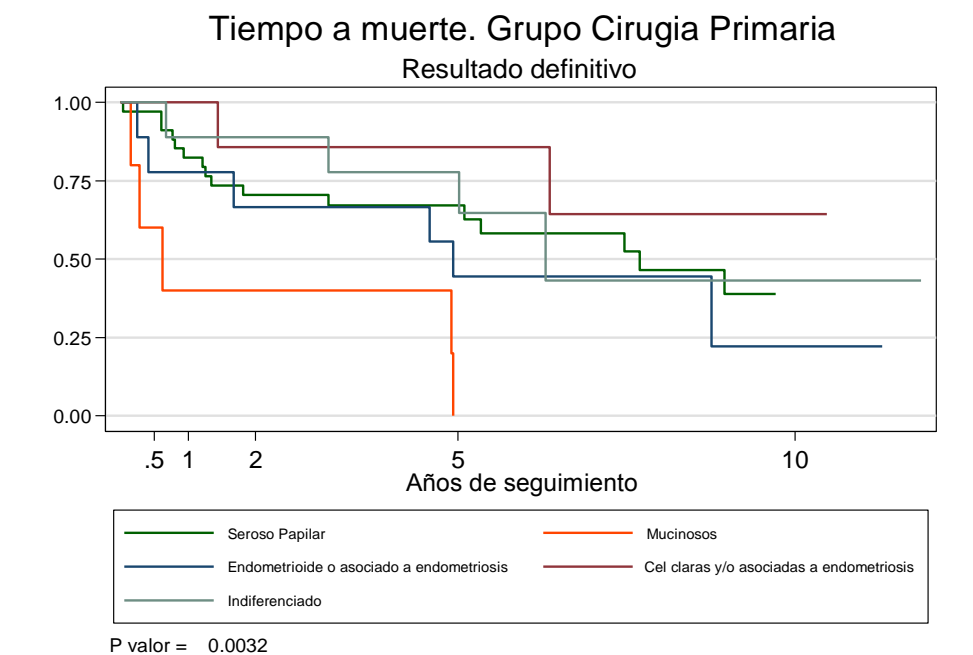
1- Tipo histológico y Grupo de Cirugía Primaria

Tipo Histológico	N Sujetos	N Eventos	Tasa incidencia*100 Pers. Año	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P Valor
Seroso Papilar	35	17	10,10	158,45	1,34	7,70	.	0,0032
Mucinoso	5	5	45,97	10,88	0,28	0,62	4,91	
Endometrioide o asociado a endometriosis	10	7	12,34	48,61	1,67	4,93	8,76	
Cel claras y/o asociadas a endometriosis	7	2	4,48	44,65	6,37	.	.	
Indiferenciado	9	4	7,60	52,65	5,02	6,30	.	
Total	66	53	10,47	315,24	1,44	6,37	.	

2- Tipo histológico y Grupo de Cirugía de Intervalo.

Tipo Histológico	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia*100 pers. tiempo	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
Seroso Papilar	25	14	16,13	86,82	1,84	4,50	.	0,2058
Mucinoso	2	2	57,11	3,50	0,89	0,89	2,61	
Endometrioide o asociado a endometriosis	1	1	16,72	5,98	.	.	.	
Cel claras y/o asociadas a endometriosis	1	0	0,00	9,79	.	.	.	
Indiferenciado	7	5	22,31	22,41	2,22	4,36	4,46	
Total	36	22	17,12	128,50	1,89	4,46	5,98	

**Gráfico 25.** Curvas de supervivencia según histología y cirugía realizada



### **5.1.5.3. Función del periodo libre de enfermedad global**

Se ha calculado la función del PLE sobre un total de 102 pacientes. La tasa de incidencia de recidiva en cirugía primaria es de 20,05 recidivas por cada 100 personas y año de seguimiento, con una mediana del tiempo de recidiva de 2,53 años. Respecto a la cirugía de intervalo la tasa de incidencia es de 37,05 recidivas por cada 100 personas y año de seguimiento con una mediana de tiempo de recidiva de 1,6 años. (Tabla LVIII y gráfico 26).

**Tabla LVIII.** Tiempo libre de enfermedad según grupo de cirugía: cirugía primaria y cirugía de intervalo.

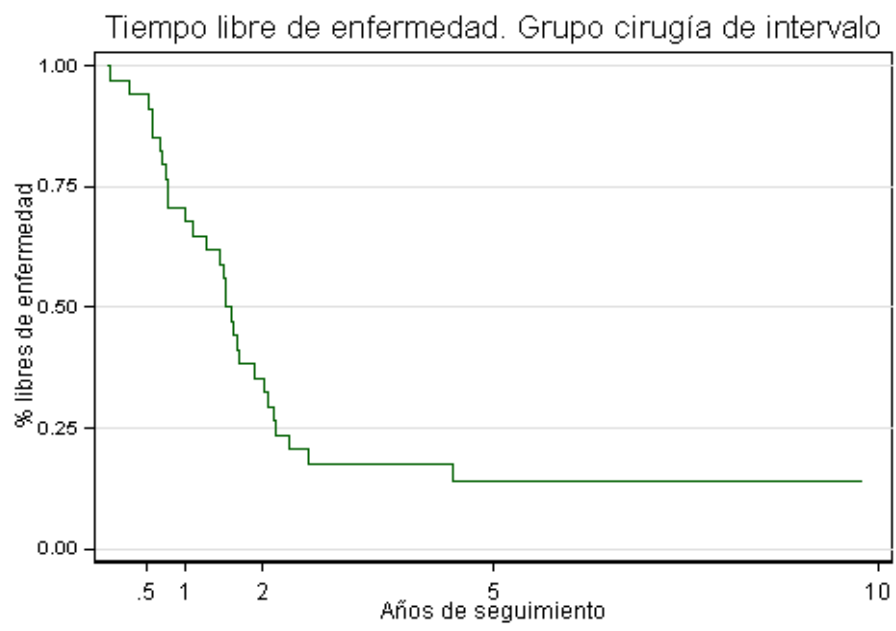
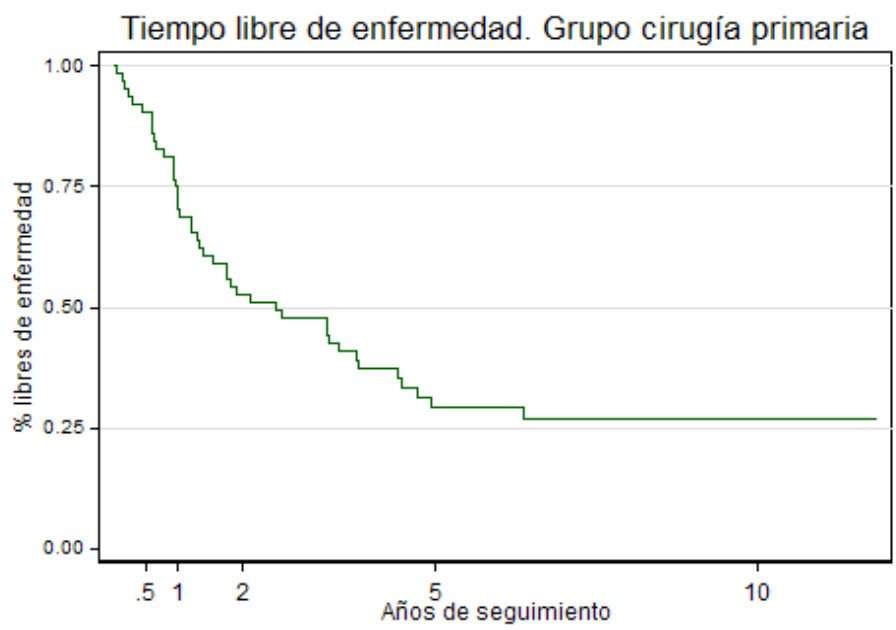
#### 1. Grupo Cirugía Primaria

	N Sujetos	N Eventos	Tasa incidencia*100 Pers. /Año	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>
Total	66	44	20,05	219,40	0,97	2,53	.

#### 2. Grupo Cirugía de Intervalo

	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia*100 pers. tiempo	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>
Total	36	29	37,15	78,07	0,77	1,60	2,17

**Gráfico 26.** Curvas de tiempo libre de enfermedad según grupo de cirugía



#### **5.1.5.4. Análisis bivariado del periodo libre de enfermedad global en función de los factores de pronóstico según tipo de cirugía primaria o de cirugía de intervalo**

En las tablas LIX-LXIII y los gráficos 27- 31 se muestran los resultados del PLE según factores pronósticos

- **EDAD**

En el grupo de cirugía primaria las pacientes menores de 60 años presentaron una mediana de PLE de 3,49 años respecto a los 2,53 y 1,54 del resto, con una  $P > 0,05$ . Sin embargo en el grupo de cirugía de intervalo las pacientes de los diferentes grupos etarios presentaron similares medianas de supervivencia para el PLE pero tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

- **CA 125**

Respecto al marcador Ca 125 cuando el valor fue menor de 500ml /UI, en el grupo de cirugía primaria la mediana del PLE fue mayor que cuando los valores del marcador superaron los 500ml/UI, con una mediana de 3,3 y 1,8 años.

En el grupo de cirugía de intervalo la mediana de PLE fue similar en ambas cifras sin diferencias significativas en ninguno de los dos grupos.

- **ASCITIS**

Las pacientes con ascitis que se sometieron a cirugía primaria tuvieron una media de PLE menor que las que no tuvieron con una  $P$  de 0,05.

En el grupo de cirugía de intervalo las pacientes con ascitis tuvieron una ligera mayor supervivencia que las que no la presentaron pero con una  $P > 0,05$ .

- **GRADO DE CITOREDUCCIÓN**

El resultado del PLE mostró diferencias estadísticamente significativas en el grupo de cirugía primaria con citoreducción óptima completa, ya que presentó una SPV de 3,3 años respecto a los 0,77 años del grupo con citoreducción  $\leq$  a 1cm y de 0,46 años del grupo de cirugía subóptima.

En el grupo de cirugía de intervalo la mediana del PLE entre cirugía óptima completa, cirugía óptima incompleta y cirugía subóptima fueron similares: 1,61, 1,60 y 1,45 años respectivamente sin mostrar diferencias significativas

- **SEGÚN TIPO HISTOLÓGICO**

El subtipo histológico endometrioides e indiferenciado presentaron un PLE mayor que el resto; en el grupo de cirugía primaria con diferencias significativas; sin embargo en el grupo de cirugía de intervalo el subtipo seroso papilar es el que obtuvo una media de PLE mayor que en el resto de subtipos pero sin alcanzar la significación estadística.

**Tabla LIX.** Análisis del tiempo libre de enfermedad según edad y el tipo de cirugía realizada

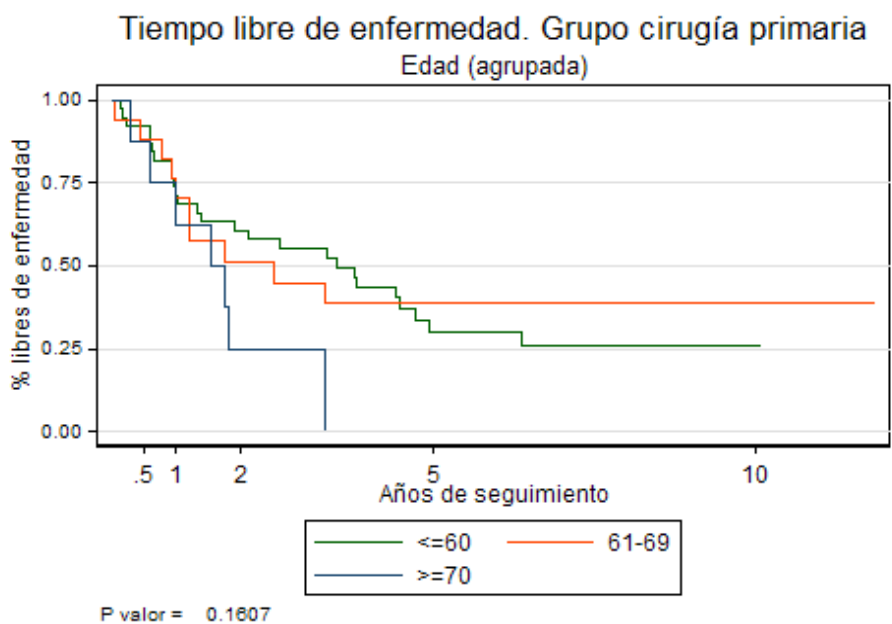
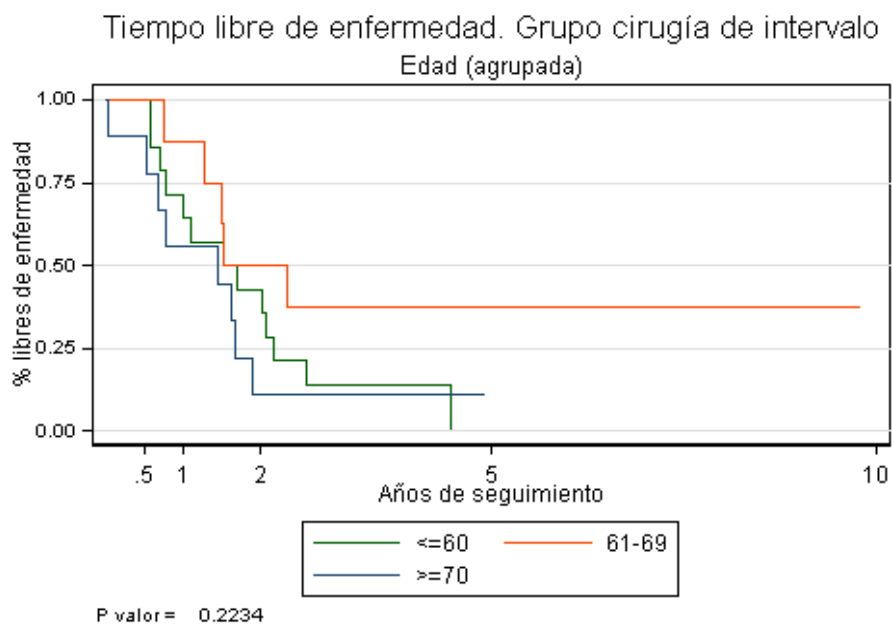
1. Grupo edad/ Cirugía Primaria

Edad (Años)	N Sujetos	N Eventos	Tasa incidencia* 100 Pers. Año	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P Valor
≤60	39	26	19,05	136,45	0,97	3,49	.	0,160
61-69	18	10	14,59	68,54	1,00	2,53	.	
≥70	9	7	53,41	13,11	0,60	1,54	1,82	
Total	66	44	20,05	219,40	0,97	2,53	.	

2. Grupo edad/ Cirugía de Intervalo

Edad (años)	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia a*100 pers. tiempo	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
≤60	17	13	50,58	25,70	0,77	1,51	2,17	0,223
61-69	9	5	14,35	34,85	1,26	1,52	.	
≥70	10	8	59,25	13,50	0,67	1,45	1,66	
Total	36	26	35,11	74,06	0,77	1,52	2,33	

**Gráfico 27.**Curvas de tiempo libre de enfermedad según edad y tipo de cirugía





**Tabla LX.** Análisis del tiempo libre de enfermedad según el CA125 y el tipo de cirugía realizada

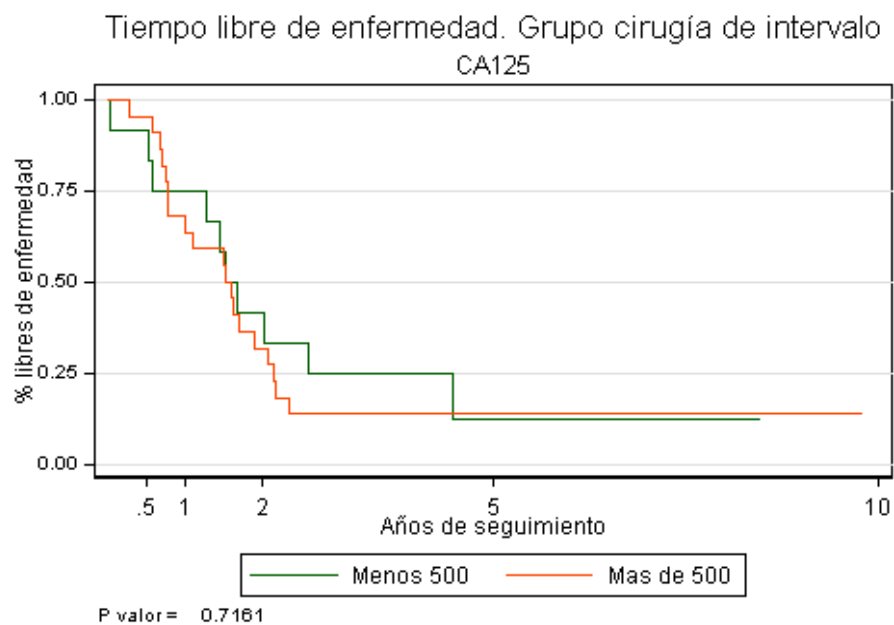
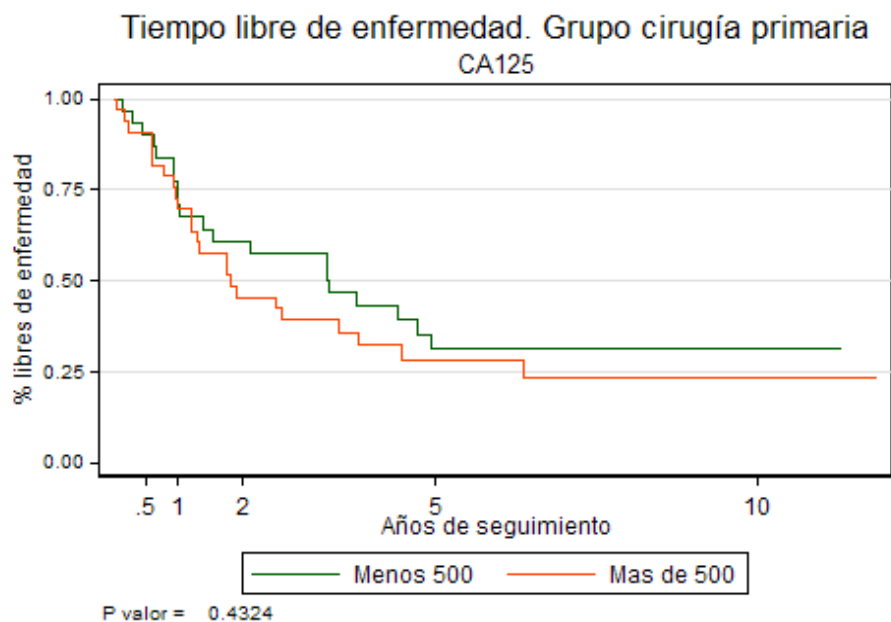
1- Ca 125 y Grupo Cirugía Primaria

CA125	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia* 100 pers. año	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
≤ 500	32	21	17,67	113,17	1,00	3,33	.	0,432
> 500	34	25	22,59	106,23	0,97	1,82	6,36	
Total	66	46	20,05	219,40	0,97	2,53	.	

2- CA 125 y Grupo Cirugía de Intervalo

CA125	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia* 100 pers. tiempo	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
≤ 500	12	10	34,70	28,82	0,56	1,52	2,59	0,716
> 500	25	20	38,58	49,25	0,77	1,51	2,14	
Total	36	30	37,15	78,07	0,77	1,60	2,17	

**Gráfico 28.** Tiempo libre de enfermedad según el tipo de cirugía realizada



**Tabla LXI.** Análisis del tiempo libre de enfermedad según la ascitis y el tipo de cirugía realizada

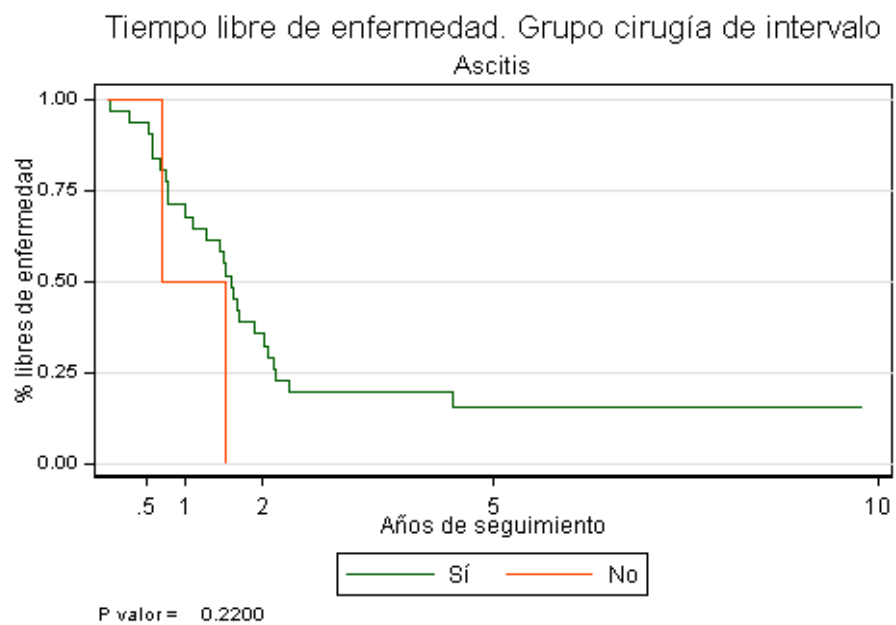
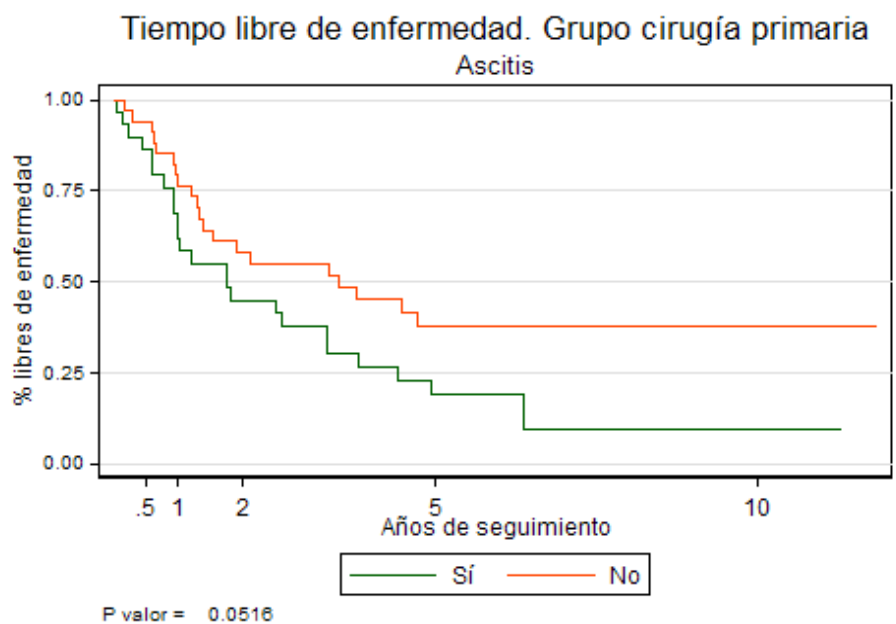
1- Ascitis y Grupo de Cirugía Primaria

Ascitis	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia* 100 pers. año	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
Sí	31	24	31,70	75,72	0,93	1,75	4,42	0,051
No	35	20	14,20	140,87	1,21	3,49	.	
Total	66	44	20,05	219,40	0,97	2,53	.	

2- Ascitis y Grupo de Cirugía de Intervalo

Ascitis	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia* 100 pers. tiempo	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
Sí	32	26	35,49	73,27	0,77	1,60	2,17	0,220
No	4	2	90,75	2,20	0,69	0,69	1,51	
Total	36	28	37,10	75,47	0,77	1,52	2,14	

**Gráfico 29..** Curvas de tiempo libre de enfermedad según ascitis y cirugía realizada



**Tabla LXII.** Análisis del tiempo libre de enfermedad según el tipo de cirugía y el grado de citoreducción

1- PLE y Grupo Cirugía Primaria

Grado de Citoreduc	N sujetos	N eventos	Tasa incidenci a*100 pers. año	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
Cirugía óptima con TR=0	51	34	17,10	198,87	1,31	3,33	.	0,000
Cirugía no óptima con TR>1cm	8	8	206,69	3,39	0,18	0,46	0,93	
Cirugía óptima con TR≤1cm	7	4	17,50	17,14	0,60	0,77	.	
Total	66	46	20,05	219,40	0,97	2,53	.	

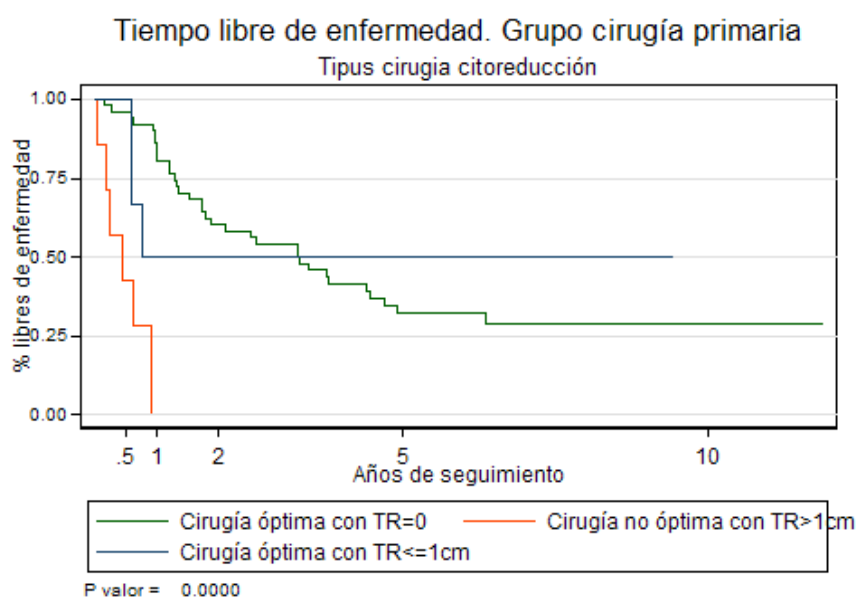
2- PLE y Grupo cirugía de intervalo

Grado de Citoreduc	N sujetos	N eventos	Tasa incidenci a*100 pers. año	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
Cirugía óptima con TR=0	14	11	27,30	40,30	0,69	1,61	4,46	0,488
Cirugía no óptima con TR>1cm	10	9	68,17	13,20	1,08	1,45	1,89	
Cirugía óptima con TR≤1cm	12	9	36,63	24,57	0,77	1,60	2,59	
Total	36	29	37,15	78,07	0,77	1,60	2,17	

3. PLE. Análisis comparativo entre cirugía primaria e intervalo según citoreducción

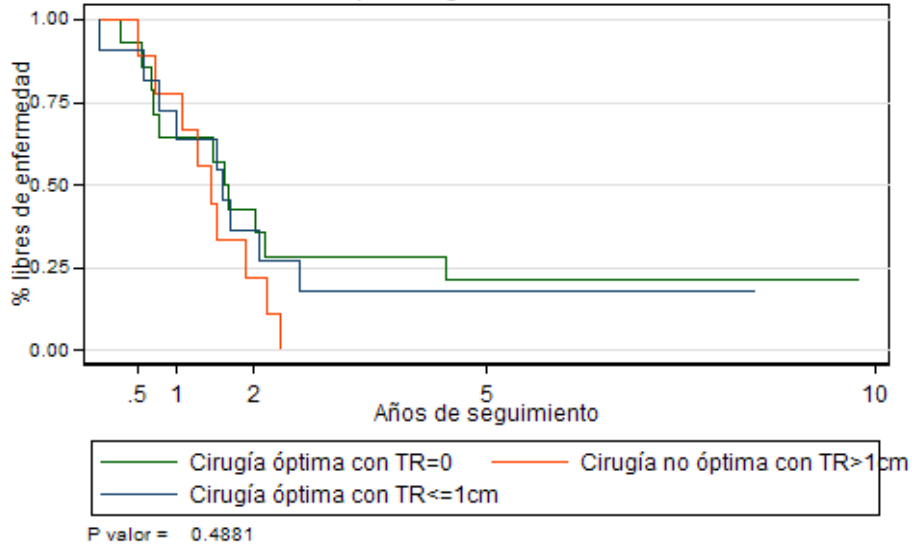
Grado de Citoreducc	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia *100 pers. año	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
CP óptima con TR=0	51	34	17,10	198,87	1,31	3,33	.	0,000
CP no óptima con TR>1cm	8	8	206,69	3,39	0,18	0,46	0,93	
CP óptima con TR≤1cm	7	4	17,50	17,14	0,60	0,77	.	
CI óptima con TR=0	14	11	27,30	40,30	0,69	1,61	4,46	
CI no óptima con TR>1cm	10	9	68,17	13,20	1,08	1,45	1,89	
CI óptima con TR≤1cm	12	9	36,63	24,57	0,77	1,60	2,59	
Total	102	75	24,54	297,47	0,94	1,75	4,93	

Gráfico 30. Curvas del tiempo libre de enfermedad según tipo de cirugía y grado de citoreducción



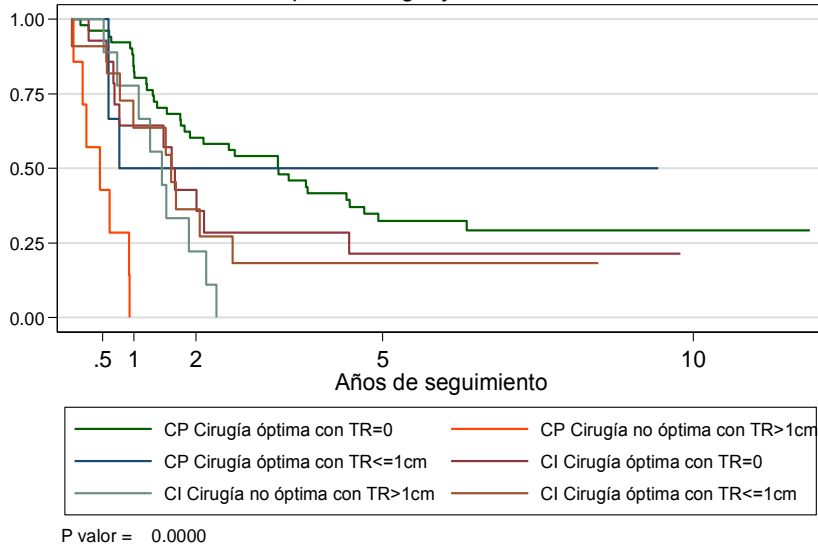
### Tiempo libre de enfermedad. Grupo cirugía de intervalo

Tipus cirugía citoreducción



### Tiempo libre de enfermedad

Tipo de cirugía y citoreducción



**Tabla LXIII.** Tiempo libre de enfermedad según histología y cirugía realizada

1- PLE y Grupo Cirugía Primaria

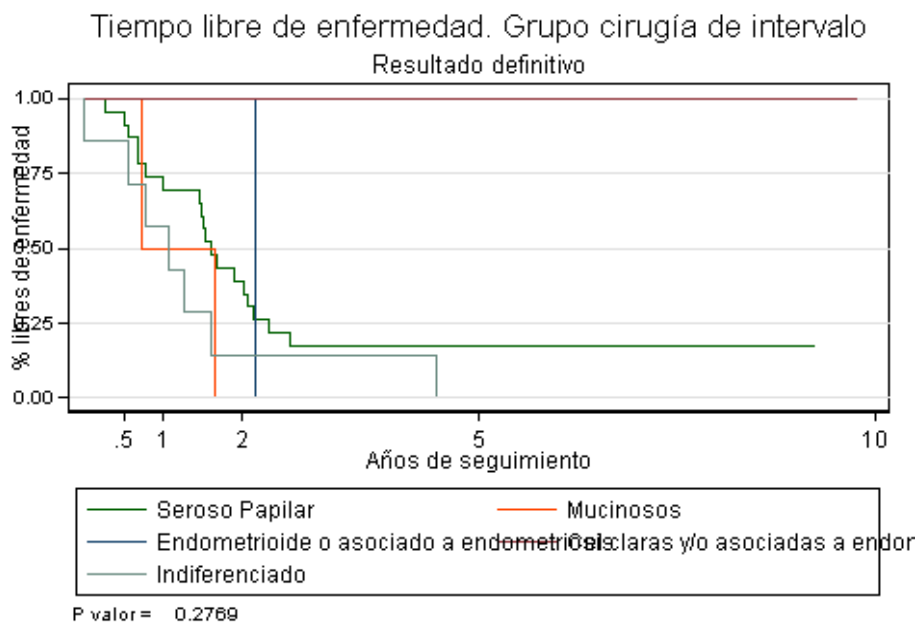
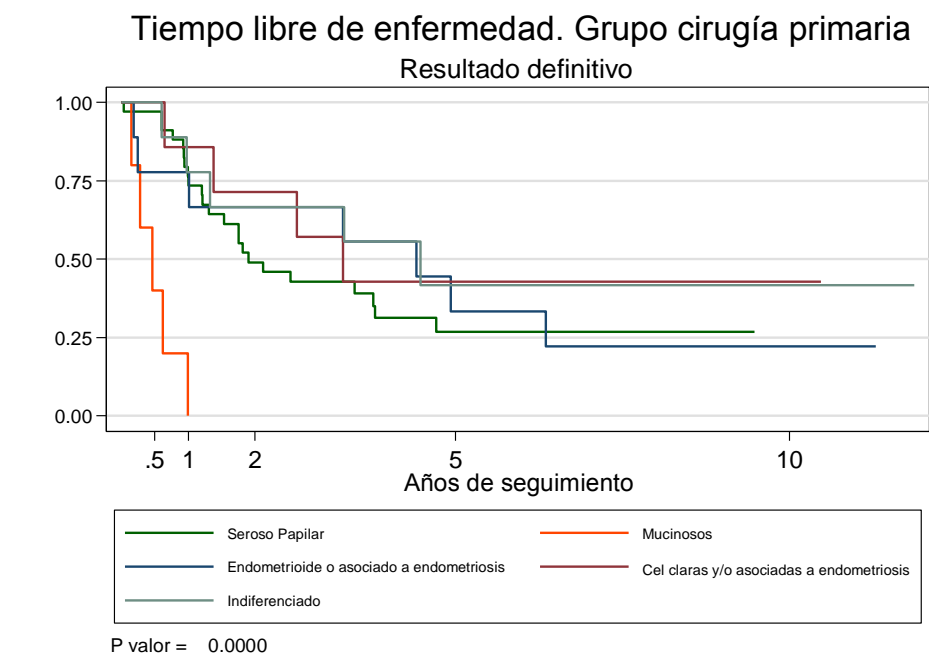
Tipo Histológico	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia* a*100 pers. año	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
Seroso Papilar	34	23	22,64	101,58	1,00	1,90	.	0,000
Mucinoso	5	5	200,69	2,49	0,28	0,46	0,62	
Endometrioide asociado a endometriosis	10	8	17,48	40,05	1,01	4,42	6,36	
Cel claras y/o asociado a endometriosis	8	5	10,83	36,93	1,37	3,32	.	
Indiferenciado	9	5	13,04	38,35	1,33	4,48	.	
<b>Total</b>	66	46	20,05	219,40	0,97	2,53	.	

2- PLE y Grupo Cirugía de Intervalo

Tipo Histológico	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia* 100 pers. tiempo	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
Seroso Papilar	24	19	35,22	53,94	0,77	1,60	2,33	0,276
Mucinoso	2	2	83,39	2,40	0,74	0,74	1,66	
Endometrioide asociado a endometriosis	1	1	46,12	2,17	.	.	.	
Cel claras y/o asociadas a endometriosis	2	0	0,00	9,79	.	.	.	
Indiferenciado	7	7	71,68	9,77	0,57	1,08	1,61	
<b>Total</b>	36	29	37,15	78,07	0,77	1,60	2,17	



**Gráfico 31.** Curvas de tiempo libre de enfermedad según histología y cirugía realizada



**5.1.5.5. Análisis de supervivencia del cáncer epitelial de ovario en cirugía primaria o intervalo según complicaciones**

**5.1.5.5.1. Supervivencia global**

En el grupo de cirugía primaria las pacientes con menos complicaciones presentaron una mediana de SPV mayor que las que tuvieron complicaciones con una P de 0,020, lo mismo ocurre en el grupo de cirugía de intervalo, donde el número de complicaciones fue menor que en CP y la mediana de SPV global fue mayor en el grupo sin complicaciones pero sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla LXIV y gráfico 32).

**Tabla LXIV.** Análisis de la supervivencia del cáncer de ovario según las complicaciones quirúrgicas según cirugía realizada.

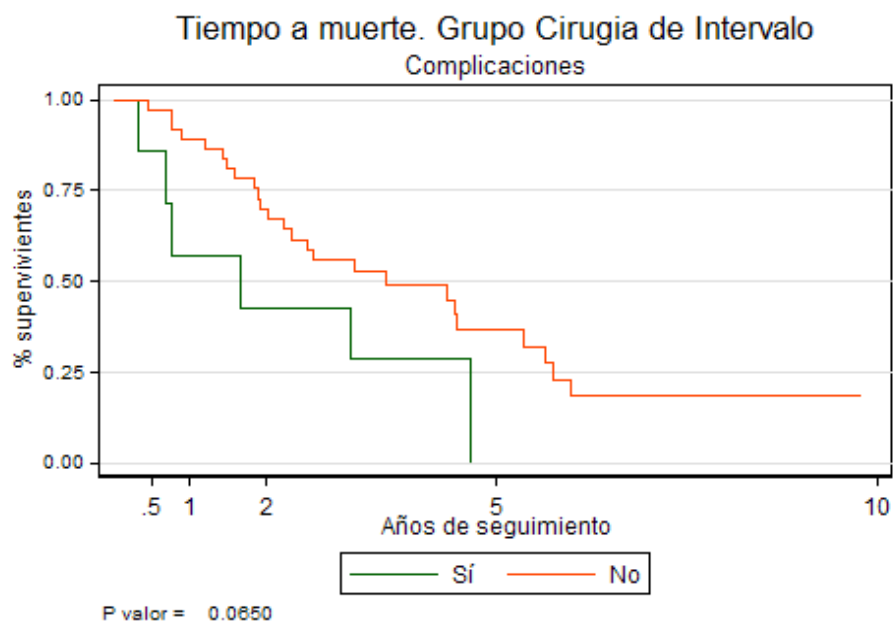
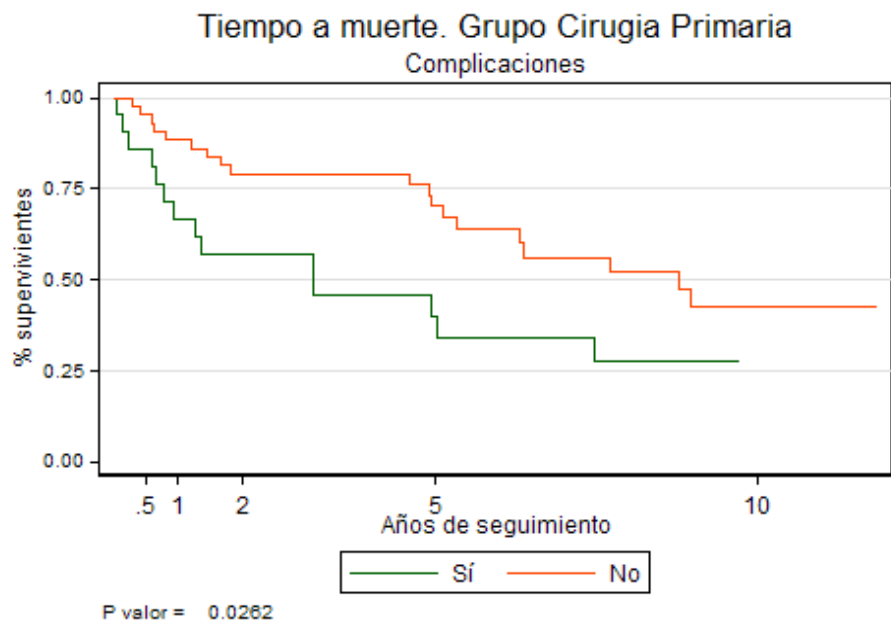
1- Complicaciones y Grupo de Cirugía Primaria

Complicaciones	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia*100 pers. año	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
Sí	22	15	18,39	76,11	0,77	3,08	.	0,026
No	44	20	7,95	239,13	4,91	8,76	.	
Total	66	35	10,47	315,24	1,44	6,37	.	

2- Complicaciones y Grupo de Cirugía de Intervalo

Complicaciones	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia*100 pers. tiempo	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
Sí	4	3	25,64	11,70	0,69	3,10	4,68	0,506
No	32	19	16,27	116,80	1,89	4,46	5,98	
Total	36	22	17,12	128,50	1,89	4,46	5,98	

**Gráfico 32.** Curvas de supervivencia según complicaciones



### 5.1.5.5.2. Periodo libre de enfermedad

En el grupo de cirugía primaria cuando no hubo complicaciones el PLE fue de 3,32 años respecto a los 1,33 años en el grupo de complicaciones con una  $P < 0,05$ .

En el grupo de cirugía de intervalo también se obtuvo un PLE mayor en el grupo de pacientes sin complicaciones pero sin diferencias significativas. Tal como se muestra en la tabla LXV y en el gráfico 33.

**Tabla LXV.** Análisis del PLE del cáncer de ovario según las complicaciones quirúrgicas y grupo de cirugía realizada.

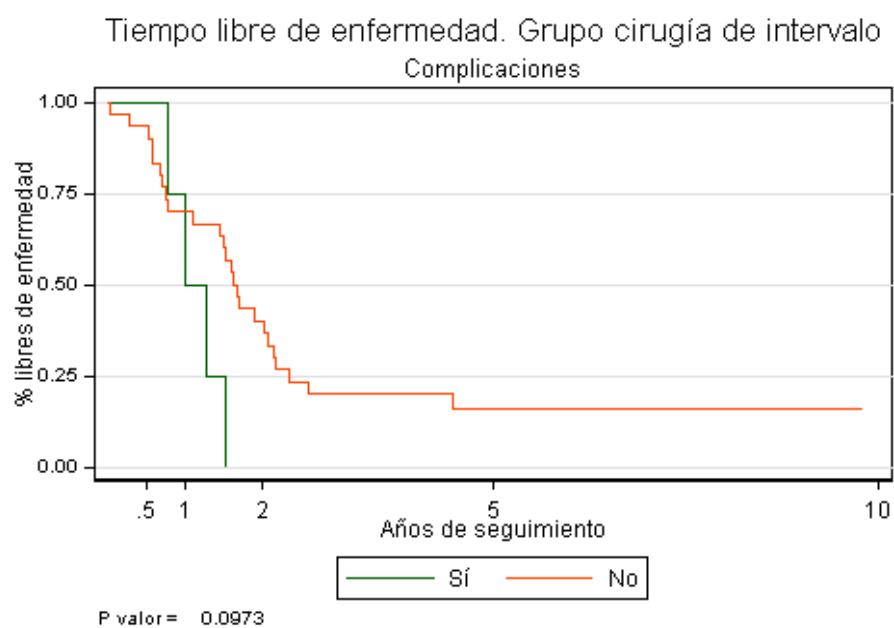
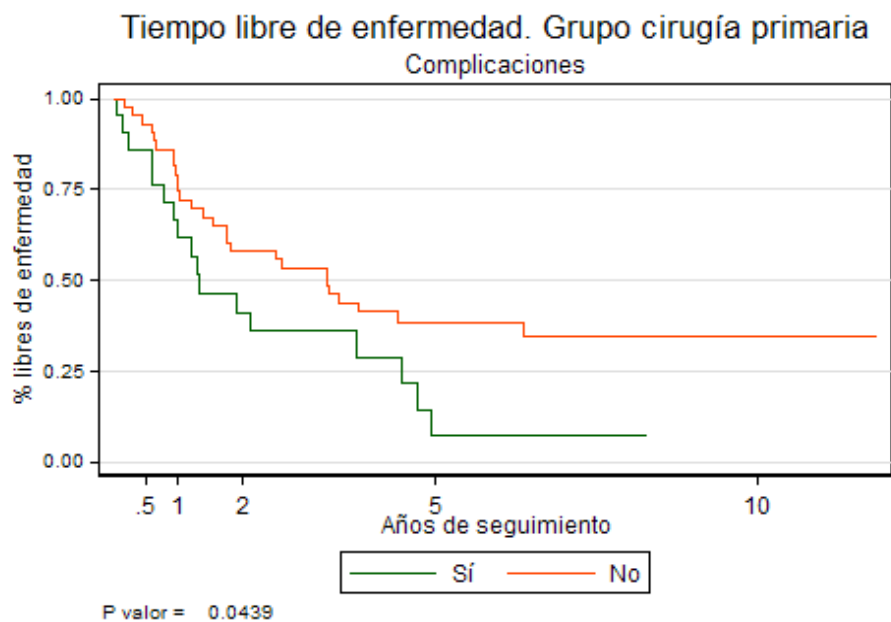
#### 1. Complicaciones y Grupo de Cirugía Primaria

Complicaciones	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia*100 pers. año	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
Sí	22	17	37,67	45,13	0,77	1,33	4,48	0,043
No	44	27	15,49	174,28	1,00	3,32	.	
Total	66	44	20,05	219,40	0,97	2,53	.	

#### 2- Complicaciones y Grupo de Cirugía de Intervalo

Complicaciones	N sujetos	N eventos	Tasa incidencia*100 pers. tiempo	Tiempo a riesgo	Tiempo Q <sub>25</sub>	Tiempo Mediana	Tiempo Q <sub>75</sub>	P valor
Sí	5	4	87,64	4,56	0,77	1,00	1,26	0,0973
No	31	25	34,01	73,50	0,74	1,66	2,33	
Total	36	29	37,15	78,07	0,77	1,60	2,17	

**Gráfico 33.** Curvas de tiempo libre de enfermedad según complicaciones



## 5.1.6. MODELO DE REGRESION LOGÍSTICA UNIVARIADO Y BIVARIADO ENTRE SUPERVIVENCIA Y PLE DE LA CIRUGÍA PRIMARIA Y LA CIRUGÍA DE INTERVALO

### 5.1.6.1. Análisis univariado

Hemos analizado las diferentes variables pronósticas en cáncer de ovario de forma univariable.

**1. Cirugía primaria Frente a Cirugía de intervalo:** el análisis univariable determina que la cirugía de intervalo tiene casi el doble de mortalidad en términos de SPV y PLE que la cirugía primaria con una HR de 1,92 [IC 95%:(1,16; 3,18)] y una  $P < 0,05$ , por lo que la cirugía primaria es un factor protector.

**2. Edad:** las pacientes  $\geq$  de 70 años presentan el doble de mortalidad o la mitad de supervivencia que el resto con  $P < 0,05$ .

**3. CA 125:** los niveles de Ca 125  $>$  de 500ml/UI empeoran la supervivencia pero sin alcanzar la significación estadística, por lo que no le podemos asignar un valor pronóstico.

**4. Ascitis:** la no presencia de ascitis si podemos considerarlo un factor pronóstico de supervivencia en el análisis univariado, ya que, aquellas pacientes que no la presentan tienen una Hazard Ratio de 0,48 [(IC95%:(0,28; 0,83)], es decir el doble de supervivencia con una  $P < 0,05$ .

**5. Tipo Histológico:** el tipo histológico con peor supervivencia y PLE es el mucinoso, con una mortalidad 4 veces superior al seroso, al indiferenciado y, endometrioides con una Hazard Ratio de 4,1 [IC95%:(1,88; 9,02)].

El que presenta un mejor pronóstico es el de células claras con una Hazard Ratio de 0,48 [IC 95%: (0,13-1,34)] por lo que el tipo histológico también lo podemos considerar como un factor pronóstico de supervivencia con una  $P < 0,05$ .

**6. Grado de citoreducción:** la cirugía citoreductora óptima completa y la cirugía  $\leq 1$ cm presentan una Hazard Ratio de 1 [IC 95%: (0,44; 2,53)] sin embargo la cirugía subóptima con tumor residual  $>1$ cm presenta una mortalidad 4 veces superior, Hazard Ratio de 4,5 [ IC 95%: (2,42; 8,43)] por lo que sigue siendo el factor pronóstico más decisivo con una  $P < 0,05$ . Estos datos son similares en el PLE.

**7. Complicaciones:** las pacientes con complicaciones tienen una SPV y un PLE de la mitad respecto a las que no tienen con una HR: 0,55 [IC (95%: 0,32; 0,94)] con  $P < 0,05$ .

**8. Linfadenectomía retroperitoneal:** las pacientes a las que se le ha realizado una linfadenectomía tienen una supervivencia y un PLE tres veces mayor respecto a las que no se les realiza, con una  $P < 0,05$ .

#### **1.6.2. Análisis multivariado**

En el análisis multivariado, no encontramos diferencias significativas en términos de supervivencia y periodo libre de enfermedad entre la cirugía óptima completa (TR=0) o la incompleta con tumor residual entre 0,1-10mm, independientemente del tipo de cirugía, ya sea de citoreducción primaria o intervalo; sin embargo cuando dejamos tumor residual de más de 1cm en ambos tipos de cirugía, la probabilidad de muerte es 4 veces superior independientemente del marcador CA 125, el tipo histológico y la realización de una linfadenectomía retroperitoneal con una  $P < 0,05$ .

La ausencia de ascitis en las pacientes, si que apunta a una mayor supervivencia respecto a las que la presentan aunque con una  $P$  de 0,082.

Respecto al tipo de cirugía realizada, la cirugía de intervalo apunta a una mejor supervivencia que la cirugía primaria, según la Hazard ratio, pero sin alcanzar la significación estadística, por lo que habría que aumentar el tamaño de la muestra.

Tablas LXVI-VII.

**Tabla LXVI.** Modelo multivariante de regresión de Cox para la supervivencia global del cáncer de ovario IIIc

MODELO UNI / BIVARIANTE		Univariante			Multivariante		
<b>Cirugía</b>	Cirugía primaria	1			1		
	C. intervalo	1,9	(1,16;3,18)	0,0108	0,68	(0,33; 1,39)	0,2875
<b>Edad (agrupada)</b>	≤60	1					
	61-69	1,2	(0,66;2,21)	0,0326			
	≥70	2,3	(1,23;4,33)				
<b>CA125</b>	≤500	1			1		
	>500	1,3	(0,80;2,19)	0,2691	1,43	(0,82; 2,50)	0,2064
<b>Grado de citoreducción</b>	Cirugía óptima con TR=0	1			1		
	Cirugía no óptima con TR>1cm	4,5	(2,42; 8,43)	0,0000	4,41	(2,07; 9,41)	0,0003
	Cirugía óptima con TR ≤1cm	1,0	(0,44;2,53)		1,15	(0,44; 2,98)	
<b>Ascitis</b>	Sí	1			1		
	No	0,4	( 0,28; 0,83)	0,0082	0,54	(0,27; 1,08)	0,0825
<b>Tipo histológico</b>	Seroso Papilar	1					
	Mucinoso	4,1	( 1,88; 9,02)				
	Endometrioide asociado a endometriosis	1,0	( 0,45; 2,31)				
	Cel claras y/o asociadas a endometriosis	0,4	( 0,13; 1,34)	0,0029			
	Indiferenciado	1,1	( 0,57; 2,22)				
<b>Complicaciones</b>	Sí	1					
	No	0,5	( 0,32; 0,94)	0,0278			
<b>Linfadenectomía</b>	Sí	1		0,0003			
	No	3,4	( 1,77; 6,65)				



**Tabla LXVII.** Modelo multivariante de regresión de Cox para el tiempo libre de enfermedad del cáncer de Ovario IIIC.

MODELO UNI / BIVARIANTE		Univariante			Multivariante		
Cirugía	Cirugía primaria	1			1		
	Cirugía de intervalo	1,72	(1,11;2,67)	0,0156	1,01	(0,56; 1,83)	0,9628
Edad (agrupada)	≤ 60	1					
	61-69	0,93	(0,54;1,61)	0,0582			
	≥ 70	1,85	(1,06; .23)				
CA125	≤ 500	1					
	> 500	1,22	(0,78;1,90)	0,3748			
Grado de citoreducción	Cirugía óptima con TR=0	1			1		
	Cirugía no óptima con TR>1cm	3,92	(2,14;7,18)	0,0001	3,88	(1,88; 8,01)	0,0010
	Cirugía óptima con TR ≤1cm	1,43	(0,75;2,70)		1,42	(0,71; 2,84)	
Ascitis	Sí	1					
	No	0,58	(0,36;0,94)	0,0262			
Tipo histológico	Seroso Papilar	1					
	Mucinoso	5,41	(2,46;11,9)				
	Endometriode o asociado a endometriosis	0,80	(0,38;1,70)				
	Cel claras y/o asociadas a endometriosis	0,52	(0,21;1,32)	0,0002			
	Indiferenciado	1,10	(0,60;1,99)				
Complicaciones	Sí	1					
	No	0,59	(0,37;0,96)	0,0320			
Linfadenectomía	Sí	1					
	No	2,48	(1,35;4,54)	0,0034			

## **6. DISCUSIÓN**

## 6.1. DISCUSIÓN

El tratamiento del estadio IIIC del cáncer de ovario se basa en dos grandes pilares: la cirugía citoreductora<sup>401,402</sup> y la quimioterapia basada en platino y taxol<sup>403-405</sup>, ya que, han demostrado un gran impacto en la supervivencia de las pacientes.

Esta combinación es actualmente el tratamiento estándar para los estadios avanzados de cáncer de ovario, aunque en los últimos años se han añadido la quimioterapia intraperitoneal y el tratamiento antiangiogénico con bevacizumab<sup>378</sup> actualmente aceptado en Europa como terapia de mantenimiento en estadios avanzados, ya que, aumenta el PLE aunque sin mejorar la supervivencia global; respecto a la quimioterapia intraperitoneal se están buscando nuevos modelos que disminuyan la toxicidad, ajustando las dosis sin perder eficacia y que permita un manejo ambulatorio para mejorar la calidad de vida de las pacientes.

La SPV global media del cáncer de ovario a los 5 años es del 49,7%, pero la SPV media global del estadio IIIC a los 5 años es del 32%<sup>7</sup>.

Con el actual tratamiento se consiguen el 50% de las remisiones completas clínicas y el 25-30% de las respuestas completas patológicas, con una media del PLE entre 15,5 – 22 meses y una media de SPV entre 31-44 meses<sup>403,406-408</sup>, pero con una tasa de recidiva del 70%.

El manejo quirúrgico de estas pacientes se rige por el modelo pautado por la FIGO en 1988 y por el último consenso internacional celebrado en Vancouver<sup>237</sup>. Sabemos por la experiencia clínica que la respuesta clínica-patológica no es idéntica en todas las pacientes afectas de un cáncer epitelial de ovario, ni dentro de un mismo subestadio de la FIGO.

Las dos principales causas de las diferencias en los resultados terapéuticos, reside por un lado en el factor biológico tumoral y por otro lado en el factor quirúrgico. El factor quirúrgico es un factor cirujano-dependiente, tal como lo han demostrado los trabajos iniciales de Griffiths<sup>235</sup> hasta los últimos meta-análisis en cirugía citoreductora primaria y de intervalo de Bristow<sup>241</sup> y Vergote<sup>238</sup> en los que se aprecia un aumento del tiempo de la SPV de las pacientes intervenidas por

equipos de ginecólogos-oncólogos respecto a las pacientes operadas por ginecólogos o cirujanos generales.

Los comités de expertos intentan marcar unas pautas a seguir para las pacientes con cáncer de ovario, en especial en las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado. Chen<sup>409</sup> evidenció las diferencias entre los especialistas a la hora de seguir unas pautas de actuación en este tipo de pacientes. El 94% de los especialistas que cumplimentaron un cuestionario sobre tratamiento del cáncer de ovario avanzado en el que se planteaban distintas situaciones clínicas, estuvieron de acuerdo con el tratamiento estándar (citoreducción y quimioterapia); en cambio, el 50% de los mismos estuvieron de acuerdo en emplear la quimioterapia neoadyuvante sólo en los casos muy avanzados.

La cirugía del cáncer de ovario avanzado suele precisar de una cirugía agresiva y ultraradical siendo una de las cirugías más completas que existen, puesto que se trabajan todos los cuadrantes abdominales; una de estas áreas es la que marca la diferencia con los distintos grupos de trabajo. Se trata del abdomen superior, donde se realiza desde una peritonectomía diafragmática hasta una resección hepática, esplenectomía, etc.

Actualmente con el estudio randomizado de Vergote<sup>238</sup> y CHORUS<sup>410</sup> donde se pone de manifiesto que la QT neoadyuvante no es inferior a la cirugía primaria, se ha abierto una vía de tratamiento en pacientes con gran afectación de la cavidad abdominal y abdomen superior que con lleva a cirugías muy radicales con gran morbi-mortalidad; a pesar de los datos de este estudio sigue habiendo múltiples discrepancias respecto a cuál es el mejor tratamiento para estas pacientes, ya que la experiencia del equipo quirúrgico es fundamental para obtener un mayor rendimiento quirúrgico y una cirugía óptima sin tumor residual. Autores como Chi<sup>411</sup> y Sehouli<sup>412</sup> son críticos con el tratamiento de QTNA porque defienden su alta tasa de cirugía óptima en cirugía primaria; por eso en el consenso de cáncer de ovario celebrado en Vancouver en el 2010 se ha establecido como tratamiento principal del cáncer de ovario la cirugía primaria, excepto en pacientes con alto riesgo quirúrgico, las que no cumplen criterios de operabilidad o cuando la cirugía no pueda ser óptima.

El criterio sobre cirugía óptima también se ha modificado en dicho consenso tras el estudio randomizado de Vergote y el Consenso del Gynecologic Cancer Inter

Group (GCIG)<sup>237,238</sup>, por lo que se considera actualmente cirugía óptima completa, aquella en la que el tumor residual es nulo o no visible macroscópicamente, esto es debido a que las tasas de supervivencia en TR=0 son mucho mayores respecto al TR macroscópico menor a 1cm que es lo que se consideraba hasta ahora cirugía óptima.

### **6.1.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Se presentaron dos dificultades principales en la realización de este trabajo:

a/ Sesgo en la selección de las pacientes.

El sesgo se debería a varios motivos:

1. El estudio comparativo según el tipo de cirugía practicada no fue aleatorio, sino retrospectivo.
2. Las pacientes con factores de riesgo anestésicos (ASA III o IV) no pudieron realizar todos los procedimientos quirúrgicos establecidos por la FIGO. Por lo que las pacientes pertenecientes a dicho grupo de riesgo anestésico (GRUPO II-II) fueron descartadas en determinados estudios estadísticos para el estudio comparativo de las cirugías.
3. Se ha elegido el tumor residual  $\leq 1$ cm como valor de la cirugía óptima, por ser el valor establecido por la FIGO hasta el 2010.

b/ 4 pacientes (3,6%) recibieron pautas distintas de quimioterapia primaria en función del periodo en el que se inició el tratamiento, aunque estos datos no son significativos para cambiar resultados.

### **6.1.2. ESTUDIO DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA POBLACIÓN**

La media de edad de las pacientes fue de 60 años, similar a la edad media de la mayoría de los trabajos consultados en la literatura sobre los estadios avanzados del cáncer de ovario<sup>413</sup>.

El 56,7% de las pacientes tenían un antecedente de cirugía previa sobre la zona abdominal, en el 71,4% por cirugía no ginecológica y un 22,2% por cirugía ginecológica lo que supone un factor de riesgo de complicaciones posteriores.

El índice de masa corporal de nuestras pacientes fue de 26,6 similar al trabajo de Angioli<sup>414</sup>. Aunque no hay una relación entre el IMC y el cáncer de ovario, el IMC de las pacientes con cáncer de ovario avanzado no ha mostrado cambios en la supervivencia. El porcentaje de pacientes con IMC superiores al límite de la obesidad mórbida es bajo. Chi<sup>415</sup> encontró un 8% de su población con valores IMC>35 kg/m<sup>2</sup>. En nuestra serie, el IMC>30 kg/m<sup>2</sup> fue el menos frecuente.

Respecto a la procedencia de las pacientes del estudio, la procedencia principal fue a través de los Centros de Asistencia Primaria (65,7%), urgencias del hospital general y maternal (25,3%) y consultas externas del hospital maternal y del hospital general con un (9%).

El principal síntoma de las pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado fue la distensión y el dolor abdominal, que presentaron el 75,7% de las pacientes, coincidiendo con lo descrito en la literatura<sup>416</sup>.

El diagnóstico del cáncer de ovario se realizó a través de la clínica y las pruebas complementarias, las 3 que han mostrado una mejor sensibilidad han sido la ecografía transvaginal, el valor del Ca 125 y el TC abomino-pélvico, cuya capacidad predictiva para valorar la resecabilidad quirúrgica óptima oscila entre el 40 y el 94%<sup>417,418</sup>. El diagnóstico definitivo casi siempre se realizó a través de una biopsia peroperatoria en la mayoría de ocasiones o por citología de líquido ascítico o pleural. El porcentaje de pacientes con diagnóstico histológico tras una intervención previa fue muy bajo.

En nuestro estudio al 95,5% de las pacientes se les realizó una ecografía ginecológica transvaginal y al 94,5 un TAC abomino-pélvico y a todas el Ca 125.

El valor mediano del marcador Ca 125 en nuestras pacientes fue de 708 U/ml con una media de 1.270 U/ml, la media del valor del Ca 125 de los diferentes estudios publicados se sitúa entre los 500 y 900 UI/ml<sup>217,418</sup> excepto en el trabajo de Rossi que obtuvo un valor de 1.351 U/ml.

La laparoscopia exploradora se ha introducido prácticamente dentro del estudio preoperatorio para la evaluación de la resecabilidad quirúrgica en las pacientes con cáncer de ovario avanzado<sup>419,420</sup>. Las ventajas de la laparoscopia incluyen una visión directa de la anatomía pélvica y abdominal, la visualización de las metástasis del abdomen superior, de la superficie del hígado y diafragma y del fondo de saco de Douglas, exceptuando la visión de los ganglios retroperitoneales y la parte posterior de las cúpulas diafragmáticas. También permite la obtención de biopsias que nos confirmarán el origen ovárico primario o metastásico. Además, el tiempo de estancia hospitalaria es menor ya que, el no realizar una laparotomía permite una rápida recuperación, reduce la morbilidad y evita la demora del inicio de la quimioterapia.

La percepción de la resecabilidad óptima primaria tras una laparoscopia varía según los autores. Vergote<sup>242</sup> consideró factible la citoreducción en un 79% y Fagotti<sup>421</sup> en un 61%; precisamente Fagotti ha validado un score predictivo sobre la resecabilidad quirúrgica en cáncer de ovario avanzado según unos parámetros que denomina índice predictivo de evaluación (PIV) que incluyen:

Omental Cake, carcinomatosis peritoneal, infiltración gástrica, carcinomatosis diafragmática, infiltración intestinal, retracción mesentérica, metástasis hepáticas y una puntuación de entre 0 y 2 según la afectación.

Cuando el PIV es superior a 8, las posibilidades de citoreducción óptima son nulas, por lo que estas pacientes se beneficiarían de quimioterapia neoadyuvante. En un estudio prospectivo de la misma autora publicado en 2013<sup>422</sup> presenta los resultados sobre 300 pacientes valoradas con estadificación laparoscópica según el Score descrito previamente, de esta forma al 50% de las pacientes se les realiza cirugía primaria y al 50% quimioterapia neoadyuvante; del primer grupo en el 62% consiguen TR=0, en el 27% TR≤ a 1cm y en un 10% un TR> a 1cm; en el grupo de neoadyuvancia, un 20% de las pacientes progresaron; de las que finalmente se les realizó cirugía de intervalo, en el 57% de las pacientes obtiene un TR=0, en un 22% TR≤ a 1cm y en un 20% un TR> a 1cm, por lo que concluye

que la estadificación laparoscópica en un centro de referencia terciario no parece tener un impacto negativo en términos de supervivencia y puede ser útil para Individualizar el tratamiento y evitar laparotomías y complicaciones quirúrgicas innecesarias.

### **6.1.3. ANÁLISIS DE RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL ESTADIO IIIC DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO**

#### **6.1.3.1. Descriptivo del tratamiento quirúrgico del estadio IIIC en el cáncer epitelial de ovario**

Tal como ya habíamos definido la cirugía primaria tiene como objetivo la extirpación de la mayor masa tumoral posible con el propósito de dejar la menor cantidad de tumor residual y va seguida siempre del tratamiento quimioterápico correspondiente; esta cirugía tiene una gran relevancia clínica importante porque la supervivencia de las pacientes viene determinada por el tamaño del tumor residual.

Cuando se logra obtener un tamaño residual nulo o menor a 1cm, hablamos de cirugía óptima (actualmente se considera con TR=0), cuando el tamaño residual es mayor o igual a 1cm consideramos que la cirugía es cirugía subóptima; estos cambios en el tumor residual llevan implícitos cambios en la supervivencia evidenciados en los meta-análisis de Hunter<sup>423</sup> y Bristow<sup>241</sup>.

En el último volumen del Annual Report cancer de la FIGO<sup>7</sup>, se muestran las distintas supervivencias dentro del estadio IIIC que se obtuvieron según el tamaño residual alcanzado en la cirugía primaria citoreductora. Para las pacientes sin TR microscópico, la supervivencia a los 5 años fue del 63,5%, para las pacientes sin tumor residual macroscópico, la supervivencia fue del 62,1%, con una OR de 1,0 (IC 95%= 0,6-1,6). Cuando el tamaño residual fue igual o superior a pocos milímetros de lesión tumoral residual, el porcentaje de supervivencia a los 5 años descendió a la mitad, respecto a las pacientes con nula presencia de tumor residual. Para las pacientes con TR≤ 2 cm, fue del 32,9% y para las pacientes con TR> 2 cm, fue de 24,8%. En las pacientes en las que se desconocía el valor de TR obtenido al finalizar la cirugía, la supervivencia a los 5 años fue del 24,1%.



La alta morbilidad y la dificultad técnica en algunos casos a la hora de realizar una cirugía citoreductora primaria cuando hay una gran diseminación peritoneal, ha sido percibido como un factor limitante en la consecución de una resección macroscópica completa en citoreducción quirúrgica primaria, lo que ha hecho plantear a la comunidad científica la posibilidad de iniciar previamente el tratamiento quimioterápico durante 3-4 ciclos, reevaluar a la paciente y realizar la cirugía de citoreducción posteriormente; a este proceso terapéutico le llamamos cirugía de intervalo y ha ido adquiriendo cierto peso en estos últimos años sobre todo después del estudio de Vergote<sup>238</sup>, donde los resultados entre la cirugía primaria y la cirugía de intervalo son comparables; aunque dichos resultados no han sido acogidos por toda la comunidad científica de igual modo<sup>424</sup>.

Las tasas de citoreducción primaria no son alentadoras, varían entre un 25-40%. En su metanálisis, Bristow<sup>425</sup> describió una tasa del 41,9%.

En nuestro estudio se realizó una cirugía de citoreducción primaria en el 59,5% de las pacientes, de estas pacientes en un 87,8% se obtuvo una cirugía óptima con  $TR \leq 1$  cm y en un 77,2% un  $TR = 0$  cm. Se realizó quimioterapia neoadyuvante al 40,5% de las pacientes en un 33% se consiguió un  $TR = 0$  y en un 57,7% un  $TR \leq 1$  cm.

Nuestros resultados son similares a los descritos por diferentes autores en la literatura, pero superiores a los dos randomizados de la EORTC y CHORUS.

Chi<sup>411</sup> en un estudio donde comparaba una cohorte de pacientes con la cohorte del estudio de Vergote, obtenía una citoreducción  $\leq 1$  cm en el 71% de pacientes aunque se incluían estadios IV, lo que podría explicar que nuestra tasa fuera superior. Fagotti<sup>421</sup> obtiene un 84% de citoreducción primaria con  $TR \leq 1$  cm y un 62% con  $TR = 0$ , en su estudio aleatorio entre cirugía primaria y cirugía de intervalo. Sin embargo en el estudio de la EORTC la tasa de citoreducción óptima ( $\leq 1$  cm) fue del 41% en el grupo de cirugía primaria y del 80% en el grupo de cirugía de intervalo, en el CHORUS se obtuvieron resultados similares, 41% de citoreducción  $\leq 1$  cm en el primer grupo y un 80% en el segundo.

Gerestein<sup>426,427</sup> en un estudio sobre mortalidad postoperatoria en los 30 primeros días de cirugía, sobre 293 pacientes sometidas a cirugía de citoreducción primaria consiguió una citoreducción óptima en el 46% de los casos.

Respecto al tipo de cirugía realizada en el 93,4% de las pacientes se realizaron todos los procedimientos quirúrgicos descritos en la cirugía recomendada para el cáncer del ovario por la FIGO<sup>174</sup> y en un 22% se realizaron variaciones de la cirugía primaria de la FIGO, que incluían las peritonectomías de cualquier cuadrante abdominal, las resecciones intestinales de intestino delgado o grueso o exéresis de vísceras, entre las más frecuentes la pelviperitonectomía con resección en bloque de recto- sigma, las peritonectomías diafragmáticas y las resecciones de intestino delgado. Estos resultados son comparables a los obtenidos por los diferentes grupos de la literatura.

Aletti<sup>428</sup> practicó todos los procedimientos agresivos necesarios para lograr una tasa de citoreducción óptima en el 50-76% de las pacientes, inclusive en las pacientes con extensa carcinomatosis. El mismo Aletti<sup>429</sup> en uno de sus trabajos concluye, que la práctica de la cirugía del diafragma permite alcanzar una citoreducción óptima, mejorando la supervivencia si se compara con las pacientes a quienes no se les efectúa una cirugía del diafragma, con una SPV a los 5 años del 40% frente a un 22,5%, con significación estadística (p=0,022).

Con respecto a la linfadenectomía retroperitoneal como parte de la citoreducción primaria o estadificación, está contemplada por la FIGO y subdividida en la última clasificación de la FIGO 2013<sup>174</sup>, de forma que al estadio IIIA1 con afectación ganglionar lo subdivide en IIIA1 (i): cuando el tamaño ganglionar es  $\leq$  a 10mm y en IIIA1 (ii): cuando es  $>$  de 10mm.

En nuestro estudio se realizó una linfadenectomía retroperitoneal al 85,3% de las pacientes, en el grupo de cirugía primaria al 92,4% de las pacientes y en el grupo de cirugía de intervalo al 72,2%; en el análisis univariado las pacientes con linfadenectomía obtuvieron una mayor supervivencia, pero en el análisis multivariado dichas diferencias no fueron significativas.

En la literatura encontramos estudios en los que la SPV tras linfadenectomía es mayor que sin linfadenectomía, como concluyen, Di Re, Scarabelli, Burghardt y Du bois<sup>430</sup>, que en una revisión de 3 estudios prospectivos aleatorizados sobre 1924 pacientes asoció una mayor supervivencia a las pacientes a las que se les había realizado una linfadenectomía y no se dejó enfermedad residual visible; con un tiempo medio de supervivencia de 103 meses respecto a los 84 meses, en las pacientes sin linfadenectomía (P = 0,0166).

Sin embargo otros estudios como el de Benedetti-Panicci, Saygili, Parazzini y Clybi<sup>431</sup>, no demuestran dichas diferencias.

Sigue habiendo un gran interés por conocer si la linfadenectomía además de un factor pronóstico para la SPV, también presenta un valor terapéutico, por lo que se espera que los resultados del estudio randomizado LION (lymphadenectomy in ovarian neoplasma) donde compara cirugía citoreductora completa en cáncer de ovario avanzado con y sin linfadenectomía retroperitoneal, aclaren el papel de la linfadenectomía en este tipo de cirugía.

#### **6.1.4. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS**

La cirugía del cáncer de ovario es normalmente muy extensa a nivel de toda la cavidad abdominal, requiriendo un buen entrenamiento quirúrgico para poder efectuar una disección meticulosa de las lesiones tumorales que afectan a estructuras como la vejiga, recto, uréteres y grandes vasos de la pelvis.

Gran parte de las complicaciones intra y postoperatorias se producen como consecuencia de amplias resecciones, ya sean peritoneales, resecciones gastrointestinales o linfadenectomías, sobre todo en aquellas pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante con fibrosis y necrosis tumoral.

Las principales complicaciones son, la hemorragia, la infección y lesiones viscerales (intestinal, del tracto urinario, fístulas), la de mayor gravedad el fallo de sutura colorrectal que se produce entre el 3 y 5% según las series<sup>432</sup>.

En nuestro trabajo hemos tenido 2 fallos de sutura en cirugía primaria (3%) y uno en el grupo de cirugía de intervalo (2,7%), por tanto, nuestros resultados son similares a los de la literatura. Peiretti<sup>433</sup> en una revisión retrospectiva en 238 pacientes halló un 3% de fallo de sutura colorrectal, un 7% de abscesos pélvicos y un 7% de íleos paralíticos, en nuestra serie hemos tenido un 9% de íleos paralíticos en cirugía primaria y un 5,6 % en cirugía de intervalo, así como un 3% de hemoperitoneos en cirugía primaria y ninguno en cirugía de intervalo.

La morbilidad global de la cirugía citoreductora en el cáncer avanzado de ovario se encuentra entre el 33-67% y la morbilidad severa varía entre el 15-19% (sepsis, cardiopatía isquémica, pancreatitis, dehiscencia de sutura intestinal entre las más importantes)<sup>434,435</sup>.

En nuestra serie hemos tenido un 28,4% de complicaciones totales un 8,8% intraoperatorias y 19,6% post operatorias precoces de las cuales un 5,88 % de pacientes precisaron de estancia en UCI, en algunas ocasiones por indicación anestésica y en otras por necesidad de cuidados post operatorios debido a complicaciones mayores.

Cuando las dividimos por cirugía primaria o intervalo, en el primer grupo ha habido un 33% respecto al segundo que ha sido de un 19%.

Estos resultados son comparables a los de otros trabajos aunque algo más elevados en el grupo de cirugía primaria.

Chi<sup>436</sup> en un estudio de 141 pacientes con estadio IIC obtiene un 22% de complicaciones en cirugía primaria. Zheng<sup>437</sup> en una serie de 67 pacientes, divididas en dos brazos (cirugía primaria e intervalo) observó un 16,7% de complicaciones en cirugía de intervalo y un 24,3% para cirugía primaria sin significación estadística.

En el estudio citado de Peiretti<sup>433</sup> sobre cirugía primaria frente cirugía de intervalo evidenció un 28% de complicaciones menores, que incluyeron desde derrame pleural leve, hasta íleo paralítico y un 14% de complicaciones mayores que incluían fallo de sutura intestinal, tromboembolismo pulmonar, etc.

Sin embargo en el estudio de la EORTC<sup>238</sup> (European Organization for Research and Treatment of Cancer) encontraron un índice de complicaciones del 2,5% para cirugía primaria y un 0,7% para cirugía de intervalo y en el CHORUS de Khejoe<sup>410</sup> (Chemotherapy or upfront surgery) obtuvo un 24% de complicaciones en cirugía primaria y un 14% en cirugía de intervalo. A los 28 días, las complicaciones se presentaron en el 5,6 % de pacientes en el primer grupo y en un 0,5% en el segundo grupo.

Pero tras analizar estos estudios podemos afirmar que la inclusión de las complicaciones fueron más restrictivas en los trabajos de la literatura y que sólo se informó de las complicaciones quirúrgicas severas, excluyendo las de menor riesgo para la vida de la paciente, es decir han contabilizado, lesión de grandes vasos, fallos de sutura intestinal, sin contemplar íleos paralíticos y abscesos intraabdominales que si hemos incluimos en nuestro estudio, lo que podría explicar las diferencias descritas.

La mortalidad operatoria oscila entre el 2-6% según los diversos autores y según la radicalidad de la cirugía realizada<sup>435</sup>.

La mortalidad global operatoria de la cirugía citoreductora primaria en nuestra serie fue del 3% dentro de los primeros 28 días, siendo nula en el grupo de cirugía de intervalo.

Gerestein y cols.<sup>438</sup> publicaron en el 2009 un metanálisis, donde encontraron que las principales causas de morbi-mortalidad postoperatoria son: las complicaciones pulmonares, tromboembólicas, cardiovasculares, seguidas de fallo renal, íleo paralítico y hemorragias.

Un aspecto cada vez más importante a valorar para disminuir las complicaciones en la realización de cirugías tan agresivas es, la comorbilidad y la edad de las pacientes. En una revisión del 2011 sobre 5.475 mujeres mayores de 65 años de la SEER<sup>439</sup> (Surveillance, Epidemiology and end Results Program) sobre complicaciones en cirugía de citoreducción primaria de cáncer de ovario avanzado, obtuvo una mortalidad global a los 30 días del 8,2% y en aquellas mujeres mayores de 75 años la mortalidad ascendió hasta el 12,5 % con una  $p < 0,05$ , por lo que concluye que factores como la edad y la comorbilidad nos pueden ayudar a identificar a aquellas pacientes que pueden beneficiarse de estrategias alternativas, como la quimioterapia neoadyuvante para disminuir la morbi-mortalidad operatoria.

Dicha revisión establece un riesgo bajo de mortalidad cuando es menor al 5%, intermedio entre el 5-10% y alto, superior al 10%, siendo este último inaceptable, por lo que en este grupo se situarían las mujeres mayores de 75 años con estadio IIIC o IV con más de una comorbilidad, grupo que puede representar hasta el 25,7% de las pacientes con cáncer de ovario.

Podemos concluir que en nuestro estudio hemos presentado complicaciones similares a las descritas en la literatura; que la cirugía de intervalo presenta un número de complicaciones menores que en cirugía primaria como han mostrado los dos estudios randomizados de la EORTC y CHORUS y que se ha de considerar la QTNA en los estadios avanzados con comorbilidad y edad avanzada.

## **6.1.5. RECIDIVA TUMORAL**

### **6.1.5.1 Resultados generales de la recidiva**

Entre un 55% y 75% de las pacientes a las que se le realiza cirugía citoreductora y quimioterapia obtienen una respuesta completa, pero presentarán una recidiva dentro de los dos primeros años con una supervivencia media de 20 meses; cuanto más prolongado sea el intervalo libre de progresión tras el tratamiento primario que incluye quimioterapia basada en platino, mayor es la posibilidad de respuesta y de la supervivencia a una segunda línea de quimioterapia<sup>440,441</sup>. En base a este factor predictivo, las pacientes con cáncer de ovario recurrente las dividimos en 3 grupos principales: aquellas que recaen más allá de los 12 meses tras finalizar la primera línea con platino y taxol (**pacientes platino sensibles**), aquellas que progresan o recaen antes de los 6 meses o durante el tratamiento (**pacientes platinos resistentes**) y el grupo que recae entre los 6 y 12 meses (**pacientes platino parcialmente sensibles**).

En nuestra serie presentaron una recidiva el 66,6% de las pacientes con un promedio de seguimiento de 4,2 años.

Respecto a los lugares de la localización de la recidiva, en nuestro estudio los más frecuentes han sido: carcinomatosis peritoneal, afectación ganglionar múltiple y carcinomatosis con afectación visceral.

Eisenkop<sup>442</sup> en su estudio de cohorte prospectivo concluye que los lugares de mayor frecuencia de recidiva son la afectación pélvica masiva, la afectación ganglionar, la afectación diafragmática e intestinal y la carcinomatosis visceral.

La frecuencia de recidiva en nuestro estudio fue del 62,1% en el grupo de cirugía primaria y de un 75% en el grupo de cirugía de intervalo.

Taskin et al<sup>443</sup> presentan en su estudio retrospectivo una tasa de recidiva del 76% para cirugía primaria con una media de seguimiento de 31 meses y una tasa de recidiva en cirugía de intervalo del 70% con una media de seguimiento del 19,5 meses, diferencias que pueden atribuirse a las diferencias en el tiempo de seguimiento y que difieren ligeramente de nuestros resultados.

Eisenkop<sup>442</sup>, en el estudio comentado previamente donde incluyó a 106 pacientes intervenidas, obtuvo un 82% de cirugía óptima y una mediana de supervivencia de 44 meses respecto a los 19 meses para el grupo de cirugía subóptima con diferencias estadísticamente significativas, siendo las variables independientes, la resección completa, el estado general de la paciente, el tumor residual, el estadio FIGO y la ausencia de ascitis.

Chi<sup>316</sup> aporta resultados de supervivencia de hasta 56 meses en casos de tumor residual menor a 5m con diferencias estadísticamente significativas y Amstrong<sup>272</sup> en su estudio sobre quimioterapia intraperitoneal frente a endovenosa, describe la supervivencia máxima obtenida en un estudio, que es de 65 meses para el grupo de quimioterapia intraperitoneal basada en platino y taxol respecto a los 49 meses del grupo de QT endovenosa basada en el mismo régimen.

Respecto al tratamiento de la recidiva, el papel de la cirugía de rescate no ha sido claramente establecido, ya que no existe ningún ensayo aleatorizado sobre el papel de la citoreducción secundaria, pero los datos aportados por estudios prospectivos no aleatorizados informan de un beneficio en la supervivencia global cuando se consigue una cirugía citoreductora óptima es decir, sin resto tumoral macroscópico, considerándose que las tasas de cirugía óptima oscilan entre el 38 y el 86%<sup>444</sup>.

Actualmente está en fase de reclutamiento el estudio aleatorizado fase III AGO-OVAR DESKTOP y el GOG 213, que analiza la supervivencia de pacientes con recidiva de cáncer de ovario y un periodo libre de enfermedad mayor de 6 meses, según el brazo de tratamiento realizado, es decir, cirugía con quimioterapia o sólo quimioterapia. Por lo que esperamos nuevos datos sobre la estrategia terapéutica a seguir con estas pacientes.

Mientras tanto y según el consenso del intergrupo sobre cáncer ginecológico la cirugía puede ser apropiada en pacientes seleccionadas en las que se pueda conseguir una cirugía citoreductora óptima; parece razonable que en recidiva múltiple el tratamiento de inicio sea el quimioterápico y en recidiva única la cirugía, pero esto dependerá de la experiencia de cada centro. Autores como Chi<sup>316</sup> defienden la cirugía de citoreducción secundaria incluso en caso de carcinomatosis, ya que obtiene unos buenos datos de supervivencia, como de muestra en su estudio, sobre cirugía de citoreducción secundaria, en el cual tras

una cirugía de citoreducción secundaria, obtuvo que aquellas pacientes con un intervalo libre de enfermedad antes de la recurrencia de entre 6 meses y 12 meses, la mediana de supervivencia fue de 30 meses en comparación con 39 meses para las pacientes que tuvieron un intervalo libre de enfermedad entre los 13 y 30 meses, sin embargo las pacientes con un intervalo libre de enfermedad superior a 30 meses tuvieron una SPV de 51 meses ( $p = 0,005$ ). Para aquellas pacientes con una recurrencia única, la supervivencia media fue de 60 meses en comparación con 42 meses para las pacientes que tenían múltiples sitios de recidiva y de 28 meses para los pacientes que tenían carcinomatosis ( $P < 0,001$ ). La mediana de supervivencia para las pacientes con enfermedad residual menor o igual a 0,5 cm fue de 56 meses en comparación con los 27 meses para las pacientes que tenían enfermedad residual superior a los 0,5 cm ( $P < 0,001$ ).

En nuestro estudio, el grupo que tras cirugía primaria presentó una recidiva se le pudo realizar una citoreducción secundaria en un 36,6% de casos, de los cuales en un 29,3% se consiguió una cirugía óptima; en el grupo de cirugía de intervalo tras recidiva se le realizó cirugía secundaria al 29,7% con un 14,9% de cirugía óptima.

Teniendo en cuenta el tamaño muestral de los dos grupos, en el de cirugía primaria se obtuvieron los mejores resultados quirúrgicos probablemente porque en el grupo de cirugía de intervalo, un 48% de las pacientes debutaron con carcinomatosis y por tanto no tuvieron opción de cirugía, en cambio en cirugía primaria únicamente un 24% debutaron con carcinomatosis, estos datos son comparables a los descritos por Rauh-Hain<sup>445</sup>, donde presenta una serie de 95 pacientes intervenidas tras QT neoadyuvante, donde el 88% presentaron una recidiva en los primeros 6 meses, sin embargo las pacientes a las que se les realizó una cirugía primaria presentaron una recidiva en un 55% de casos, con diferencias estadísticamente significativas.



### **6.1.6. ANALISIS ESTADISTICO DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y DEL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD DEL ESTADIO IIIC DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO**

#### **6.1.6.1 Función de supervivencia global y periodo libre de enfermedad**

De los diferentes factores pronósticos citados en la literatura el estadio, el grado histológico, el tamaño residual postquirúrgico y el estado vital de la paciente son los factores de pronóstico de supervivencia con mayor impacto en las pacientes, El informe del 26 Annual Report de la FIGO<sup>7</sup> pone de manifiesto que la supervivencia global a los 5 años en el cáncer epitelial de ovario es del 49,7% y que dicha supervivencia es menor a medida que aumenta el estadio, siendo la del estadio IIIC de 32,5 años.

En nuestro estudio la supervivencia global a los 5 años del estadio IIIC fue del 49,5% (IC 95%:39,22- 59,10) y un PLE de 1,75 años (IC 95%: 0,93-4,71). Dentro de los factores pronósticos relacionados con la supervivencia se incluyen la edad, la presencia de ascitis, el elevado valor del CA 125 y el tipo de citoreducción.

Múltiples estudios han demostrado que la edad es uno de los factores de pronóstico independientes para la SPV de las pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario, con un peor pronóstico para las pacientes de edad más avanzada<sup>446,447</sup>.

La supervivencia y el periodo libre de enfermedad en las pacientes de más de 65 años es significativamente inferior a las pacientes más jóvenes, incluso cuando se corrige por estadio, tamaño residual y estado vital<sup>448</sup>.

Partridge<sup>449</sup> en su serie describió que la media de edad del cáncer de ovario en el estadio IIIA fue de 40,5 años, 51 años para el estadio IIIB y 62 años para el estadio IIIC, con una  $p=0,0001$ .

En nuestro estudio la media de edad se corresponde con la descrita en la literatura que fue de 60,4 años, con una mediana de supervivencia de 6,3 años respecto a los 2,61 años en las pacientes de más de 70 años y los 4,58 años en el grupo de 61 a 69 años; respecto al PLE también se han mantenido estas

diferencias pero en menor medida, las pacientes menores de 60 años han presentado un PLE de 2,17 años respecto al 1,54 en las mayores de dicha edad. En el estudio randomizado de la EORTC<sup>238</sup> la media de edad para cirugía primaria fue de 62 años y para el grupo de intervalo de 63 años, mientras que las mujeres menores de 40 años tienen una supervivencia global del 65%, en las pacientes mayores ésta disminuye hasta el 20% en relación a un tratamiento subóptimo, tanto quimioterápico como quirúrgico, por la morbilidad operatoria y la toxicidad del tratamiento quimioterápico<sup>450,451</sup>.

Aunque también es cierto que las pacientes de edad avanzada presentan una mayor patología de base, un peor estado vital y un estado de la enfermedad más avanzado que las más jóvenes, las mujeres con edades superiores a los 70 años que no tienen asociada una patología médica severa y que muestran un buen estado vital, presentan una buena tolerancia a los tratamientos quirúrgicos agresivos.

En nuestro estudio un 73,8% de las pacientes presentaban antecedentes médicos (HTA, DM, etc.) y un 56,7 % quirúrgicos, lo que corrobora la dificultad de aplicar tratamientos más agresivos por la incidencia de complicaciones en las pacientes más añosas.

Según el National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, (SEER)<sup>452</sup> al 22% de las pacientes con edades comprendidas entre los 75 y 84 años no se les administró ningún tratamiento quimioterápico y esta cifra ascendió a un 45% en aquellas pacientes cuya edad superaba los 85 años, sin embargo al 83% de las pacientes menores de 65 años si se les administró el tratamiento estándar, lo que muestra la desventaja de estas pacientes y la disminución de la SPV de las mismas.

La ascitis es otro de los factores pronósticos en cuanto a supervivencia en cáncer de ovario avanzado. Ayhan<sup>453</sup> en un estudio retrospectivo, analizó la supervivencia de 372 pacientes con cáncer de ovario avanzado en relación a la ascitis, observando que las pacientes con ascitis presentaban una supervivencia de 31,6 meses respecto a las que no tenían que era de 40,3 meses. En su análisis univariado, la presencia de ascitis, así como de la cantidad de ascitis fueron factores de pronóstico significativos para supervivencia pero en el estudio

multivariado no se encontraron que dichas diferencias fueran estadísticamente significativas, probablemente por el tamaño de la muestra.

Kosary<sup>454</sup> en un análisis de 21.240 pacientes con cáncer de ovario obtuvo datos del registro SEER del periodo 1987-1973 y determinó que la ascitis era uno de los factores de pronóstico independiente para la supervivencia de las pacientes.

Los datos obtenidos en nuestro estudio ratifican los obtenidos en la literatura ya que las pacientes con ascitis presentaron una mediana de supervivencia de la mitad respecto a las pacientes con ausencia de ascitis.

Otro factor que se ha estudiado es el impacto del marcador Ca 125 en las posibilidades de resección completa y en la supervivencia según su valor.

En la mayoría de estudios descritos en la literatura, se encuentra una correlación entre el valor del Ca 125 y la supervivencia y resecabilidad tumoral. Mury<sup>455</sup> en un estudio retrospectivo encontró que aquellas pacientes con citoreducción primaria y tumor residual menor a 1cm tenían valores preoperatorios de Ca 125 menores, con significación estadística y que aquellas pacientes con valores elevados tenían una supervivencia menor, probablemente porque las pacientes con valores más elevados presentan mayor carcinomatosis y ascitis y por tanto mayor dificultad de resecabilidad quirúrgica, lo que condiciona la supervivencia.

Coussy<sup>456</sup> encuentra que valores menores a 500UI/ml previos a la cirugía primaria y menores a 35UI/ml tras la quimioterapia neoadyuvante se correlacionan con una cirugía óptima y una mejor supervivencia global y libre de progresión, por lo que considera que el valor del Ca 125 es un factor de pronóstico y predictivo muy importante para una atención personalizada.

Van Altena<sup>212</sup> en un estudio retrospectivo de 331 pacientes describe que aquellas pacientes que mostraron valores de Ca 125 menores de 500 UI/ml consiguieron una cirugía óptima, una mejor supervivencia y periodo libre de enfermedad que aquellas pacientes con valores superiores con idéntica cirugía, considerándolo un factor independiente tanto del tipo histológico, como del estadio FIGO y tumor residual, con una  $p < 0,05$ .

Cherèau<sup>457</sup> afirma que valores preoperatorios del CA 125 superiores a 500 UI parecen estar relacionados con un aumento del riesgo de cirugía subóptima, aunque dicho valor presenta una sensibilidad, especificidad y valor predictivo muy variables.

Vorgias<sup>458</sup> en un estudio retrospectivo sobre 426 pacientes con cáncer de ovario estadio IIIC-IV y considerando cirugía óptima ( $TR \leq 1\text{cm}$ ) encuentra que el valor de CA 125  $< 500\text{U/ml}$  es un factor predictivo de resecabilidad para conseguir una cirugía óptima con un valor predictivo del 84% y una especificidad del 89,6% y que por tanto aquellas pacientes con valores superiores a 500U/ml, se han de considerar candidatas a quimioterapia neoadyuvante teniendo en cuenta los datos clínicos y radiológicos. En nuestro estudio obtuvimos resultados similares a los descritos en la literatura, es decir, las pacientes con valores de Ca 125  $< 500\text{U/ml}$  viven 12 meses más que las que presentan valores mayores, aunque sin alcanzar la significación estadística, por lo que el valor del Ca 125 preoperatorio en nuestro estudio, se puede considerar como una variable de pronóstico relativa en cáncer de ovario avanzado.

Respecto a los tipos histológicos encontrados en nuestro estudio son similares a los de otros trabajos<sup>7</sup> con algunos matices; el más frecuente fue el seroso de alto grado, seguido del indiferenciado, endometriode, células claras y mucinoso. En lo referente a la SPV global en el tipo seroso obtuvimos una supervivencia mediana de 5,34 años, seguido del endometriode con 4,93 años y el indiferenciado con 4,68 años, en el células claras no se ha podido analizar la supervivencia mediana porque en el tiempo que hay observaciones no se han observado el 50% de las defunciones, con lo cual no se pudo obtener. Aún así los datos obtenidos son estadísticamente significativos.

En el último Annual Report de la FIGO<sup>7</sup> la SPV global a los 5 años de los estadios avanzados de cáncer de ovario fueron el tipo histológico endometriode que presentó la mejor tasa de SPV con un 37%. Sin embargo Brun<sup>459</sup> en un estudio prospectivo de 287 pacientes que incluyó todos los estadios de cáncer de ovario encontró un riesgo de mortalidad para el tipo seroso 1,7 veces mayor que para el resto de tipos histológicos, con una  $P < 0,001$ , aunque hay que tener en cuenta que al introducir todos los estadios y que los tipos histológicos células claras, endometriode y mucinoso debutan con mayor frecuencia en estadios iniciales se puede explicar estas diferencias en la supervivencia a favor de estos, respecto a nuestro estudio, donde sólo analizamos los estadios IIIC y donde estos tipos histológicos presentan mayor mortalidad.

### **6.1.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA SUPERVIVENCIA Y DEL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD GLOBAL EN FUNCION DEL TIPO DE CIRUGÍA, CIRUGIA PRIMARIA O CIRUGIA DE INTERVALO, PARA EL ESTADIO IIIC DEL CÁNCER DE OVARIO**

#### **6.1.7.1. Función de supervivencia global y periodo libre de enfermedad**

Uno de los puntos más discutidos actualmente sobre el tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario avanzado es el papel de la quimioterapia neoadyuvante; sobre todo tras el ensayo de la EORTC<sup>238</sup> y CHORUS<sup>410</sup> que comparan la cirugía primaria frente a la cirugía de intervalo y que concluyen que la quimioterapia neoadyuvante no es inferior a la cirugía primaria.

En nuestra serie hemos encontrado una supervivencia global de 59 meses y un PLE de 20 meses para el estadio IIIC; cuando analizamos por grupos de cirugía, en el de cirugía primaria la supervivencia global fue de 76 meses respecto a la cirugía de intervalo que fue de 52 con un PLE de 30 meses para el primer grupo y 19 meses para el segundo ( $P > 0,05$ ), estos datos son superiores a los obtenidos en el estudio de la EORTC que obtiene 45 meses de SPV global en el análisis por protocolo para el grupo de cirugía primaria con TR=0 y de 38 meses para el grupo de intervalo, con un seguimiento de 4 años igual que el seguimiento promedio de nuestra serie que fue de 4,2 años en cirugía primaria y 3,2 en cirugía de intervalo, respecto al periodo libre de enfermedad en el estudio de la EORTC fue de 12 meses en ambos grupos, en nuestro estudio el PLE fue de 30 meses en el grupo de cirugía primaria y 19 meses en cirugía de intervalo.

En el metanálisis de Bristow<sup>341</sup> este muestra una supervivencia global en cirugía primaria que oscila entre los 10 y 42 meses con una media de 24 meses y en el retrospectivo de Chi<sup>411</sup>, este consigue una supervivencia global de 50 meses en el grupo de cirugía primaria y un PLE de 17 meses en TR≤1cm.

Colombo<sup>460</sup> en su estudio sobre 203 pacientes presenta una supervivencia para cirugía primaria de 38 meses frente 26 meses en cirugía de intervalo con tumor residual ≤ a 1cm.

En el estudio CHORUS obtienen una supervivencia global de 22,8 meses para cirugía primaria y 24,5 para intervalo con un PLE de 10,3 y 11,7 respectivamente en un seguimiento a 3 años. Otros estudios también muestran diferencias en supervivencia, en el retrospectivo de Vergote<sup>419</sup> sobre 287 pacientes muestra una supervivencia del 42 % para el grupo de cirugía primaria y un 23% para el grupo de intervalo.

Esta disparidad de datos nos muestra la falta de consenso entre los diferentes grupos de la literatura a pesar de los estudios.

#### **6.1.7.2. Análisis bivariado de la supervivencia global en función de los factores de pronóstico según cirugía primaria y cirugía de intervalo**

Como comentamos anteriormente los factores pronóstico más importantes en cáncer de ovario son la edad, el Ca 125, la ascitis, el tipo histológico y el tumor residual postquirúrgico, indistintamente de si se realiza cirugía primaria o cirugía de intervalo.

En la literatura, nos encontramos dos cortes de edades distintas para categorizar a las pacientes de mayor edad aunque varía según los autores, Fanfani<sup>461</sup> según el riesgo quirúrgico considera una paciente anciana a las comprendidas entre los 65 y 75 años y gran anciana a las mayores de 75 años ; Mellissa y cols.<sup>438</sup> tras analizar una base de datos de la SEER (periodo 1995-2005) sobre 5475 mujeres con cáncer de ovario, estratificó los riesgos de morbi-mortalidad según edad y comorbilidad y llegó a la conclusión que las pacientes mayores de 75 años con Estadio III y una puntuación de comorbilidad superior a uno presentaban una tasa de mortalidad del 12,71 % considerándolo inaceptable para la realización de una cirugía primaria, de ahí esta clasificación sobre la edad de las pacientes.

Con respecto a **la edad** en nuestro estudio las hemos dividido en menores de 60 años, de 61 a 69 años y mayores de 70 años.

Las pacientes más jóvenes con cáncer de ovario avanzado tienen una mejor supervivencia global y un PLE. En nuestro grupo las menores de 60 años tienen una mediana de supervivencia y un PLE mayor que el grupo mayor de 60 y estas cifras también se corresponden cuando realizamos el análisis tanto para la cirugía

primaria como para la de intervalo, el grupo de cirugía primaria presenta una mediana de supervivencia de 8,76 años respecto a los 4,46 años del grupo de cirugía de intervalo y un PLE del doble en cirugía primaria que intervalo.

Estos datos son similares a los descritos en la mayoría de trabajos de la literatura.

En el análisis de 2.123 pacientes con estadio III-IV de cáncer de ovario sobre seis estudios de la GOG (Gynecologic Oncology Group)<sup>462</sup> se observó que la edad, el tamaño residual y el estado vital fueron los únicos factores de pronóstico independientes para supervivencia global.

Chan<sup>448</sup> en una revisión de la SEER sobre 30.243 mujeres diagnosticadas de cualquier tumor maligno de ovario, en el análisis multivariado encuentra que las pacientes con edad  $\geq 65$  años presentan tasas de supervivencia inferior a las pacientes más jóvenes, incluso cuando se corrige por estadio, tamaño residual y estado vital.

Lee y cols.<sup>451</sup> en una revisión de 3 estudios aleatorizados de fase III en mujeres con cáncer epitelial de ovario avanzado y menores de 40 años, concluyó que tras un seguimiento de 66,7 meses el 65% de las mujeres menores de 40 años estaban vivas en comparación con el 20% de las mayores de 40 años con un PLE del 59% frente a un 19%. También se analizaron, el estadio FIGO, el tumor residual, el estado funcional y el grado histológico, sin embargo la única diferencia que encontraron en este comparativo, fue el tipo histológico, lo que sugiere que existen diferencias biológicas en el comportamiento del carcinoma seroso de ovario en mujeres en edad reproductiva en comparación con las mujeres de mayor edad.

Winter<sup>463</sup> tras una revisión retrospectiva sobre datos demográficos, patología, tratamiento y resultados de 1895 pacientes con CEO estadio IIIC que habían sido sometidas a cirugía primaria seguida de seis ciclos de QT con platino y taxol, realiza un modelo de riesgos proporcionales para evaluar la asociación de los factores de pronóstico con periodo libre de enfermedad y supervivencia global. El aumento de la edad se asoció con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad (HR = 1,06, IC 95%, 1,2 a 1,11 para un incremento de 10 años) y muerte (HR = 1,12, IC 95%, 1,06 a 1,18).

Tognon<sup>464</sup> y Dubois también han demostrado que la edad es uno de los factores de pronóstico independientes para la supervivencia de las pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario, con peor pronóstico para las pacientes de edad más avanzada; Sin embargo, otros autores no han podido demostrar que la edad representara un factor de pronóstico negativo para supervivencia, pero no hay estudios randomizados que hayan demostrado que la edad sea un factor pronóstico independiente.

Las diferencias que encontramos a favor de la cirugía primaria en supervivencia respecto a la de intervalo, las podemos explicar porque aquellas pacientes que de inicio no son operables tienen una afectación mayor peritoneal y por tanto una mayor agresividad biológica, lo que contribuye a posibles mayores resistencias en los tratamientos quimioterápicos y por consiguiente a obtener una cirugía menos óptima; hipótesis compartida con otros autores como Furuya<sup>465</sup>.

Varios estudios han sugerido el valor del Ca 125 como factor pronóstico independiente de supervivencia<sup>310</sup>, sobre todo el descenso a niveles < 35 UI/ml tras una cirugía citoreductora óptima<sup>214,215</sup>, tal como describieron Yoo y cols.<sup>466</sup>

El valor de corte del **CA 125** obtenido en el área bajo el ROC para predecir la cirugía citoreductora subóptima en la mayor parte de series es aproximadamente de 500 U/ml<sup>216</sup>, Sin embargo, el área bajo el ROC alcanza unos límites entre el 0,65 y 0,89. Si se utilizaran estos valores para seleccionar a las pacientes para una cirugía citoreductora, aproximadamente la mitad de las pacientes no serían candidatas para una citoreducción óptima. Es por ello que se discute la utilidad clínica del valor del Ca 125 obtenido por la ROC como único valor para predecir la resecabilidad quirúrgica.

En nuestro estudio hemos encontrado resultados similares a los de la literatura.

La supervivencia global es mayor en las pacientes con cifras inferiores a 500ml/UI, tanto en cirugía primaria como cirugía de intervalo, destacando que en cirugía primaria la mediana de supervivencia es el doble que en cirugía de intervalo; cuando se analiza el PLE la supervivencia también es mayor en el grupo de cirugía primaria y el doble cuando la comparamos con la de intervalo, sin embargo en el grupo de cirugía de intervalo el valor del marcador no afecta al



PLE, ya que dicho periodo es igual para ambos grupos, aunque dichos resultados no son estadísticamente significativos.

En el estudio retrospectivo de Le y cols.<sup>467</sup> no se encontró que el marcador CA 125 fuese un factor independiente de supervivencia global tras quimioterapia neoadyuvante tras normalizar o no los valores del Ca 125 en supervivencia global y PLE. Kolwijck<sup>468</sup> encuentra que las pacientes con valores menores a 500 UI/ml tienen una mejor supervivencia independientemente de la cirugía realizada pero sin ser un valor de pronóstico independiente ya que éste lo asoció al estadio FIGO y al grado de citoreducción.

Chi<sup>250</sup> en un retrospectivo en pacientes con estadio de ovario avanzado y una media de CA 125 de 816 UI/ml, evidenció que el valor superior a 500 UI/ml era un factor predictor negativo de reseccabilidad quirúrgica óptima, por lo que estas pacientes tienen un PLE y una supervivencia menor aunque no como factor independiente.

Wanq<sup>469</sup> en un estudio sobre 151 pacientes, también evidencia que los valores elevados de Ca 125 tras tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y antes de la cirugía se relacionan con una menor reseccabilidad quirúrgica y por tanto con una menor supervivencia y un PLE, con una  $p < 0,01$ , sin embargo no relacionaba estos datos con la proporción de Ca 125 ( $p > 0,05$ ).

Mury<sup>455</sup> también encuentra que los valores elevados del Ca 125 antes de la cirugía se correlacionan con peores resultados quirúrgicos, pero no pudo relacionar un valor de corte determinado.

Rossi<sup>470</sup> en su estudio, comparó los valores inferiores de 500 UI/ml de Ca 125 con los superiores de 500 en estadios avanzados e iniciales y observó una relación no estadísticamente significativa en el grado histológico y la enfermedad residual tras cirugía primaria, es decir, las pacientes con valores superiores a 500 UI/ml se relacionaban con el grado histológico indiferenciado y la cirugía subóptima, aunque no logró relacionar las recurrencias ni el PLE.

Uzunoglu<sup>471</sup> en un análisis retrospectivo también asocia con una peor SPV a las pacientes con estadio III y IV que presentaban una media de CA 125 superior a 400 UI/ml, tras cirugía y QT neoadyuvante, por lo que sugiere que podría utilizarse el Ca 125 para evaluar como un factor independiente para valorar la respuesta al tratamiento con QT y enfermedad residual tras cirugía.

Por tanto en la literatura hay diferencias respecto a la relación del valor del Ca 125 con resecabilidad y supervivencia aunque la mayoría de los estudios, relacionan valores elevados con peor pronóstico.

**La ascitis** presenta valores muy paralelos al marcador Ca125 en términos de supervivencia, ya que se relaciona con la afectación peritoneal al igual que el marcador, en nuestro análisis hemos obtenido algunas diferencias al comparar la cirugía primaria con la cirugía de intervalo, de modo que las pacientes con ascitis en el grupo de cirugía primaria tienen una menor supervivencia y PLE que las que tienen ascitis, con significación estadística; como se comentó anteriormente por la mayor afectación peritoneal que dificulta o limita la capacidad citoreductora de la cirugía, sin embargo en el grupo de cirugía de intervalo hemos obtenido que las pacientes con ascitis tienen una supervivencia mayor que las que no tienen, esto es debido a que el número de pacientes sin ascitis únicamente han sido 6 y además de las 6 pacientes fallecieron 5, disminuyendo la supervivencia pero sin alcanzar la significación estadística.

Los diferentes trabajos descritos en la literatura también coinciden con nuestros resultados.

En el estudio de Huang<sup>472</sup> también se relacionó la cantidad de ascitis con la supervivencia, valores mayores a 1800ml mostraron una supervivencia de 24 meses en comparación con valores menores, que presentaron 58 meses; en este estudio el análisis multivariado encontró que la ascitis masiva y la mala diferenciación fueron factores independientes de mal pronóstico para las pacientes en estadio III - IV y el volumen de ascitis aumentó significativamente con el grado de la enfermedad metastásica.

Gaducci<sup>473</sup> en su estudio de 313 pacientes con estadio III de cáncer de ovario que se sometieron a cirugía primaria de citoreducción y a quimioterapia adyuvante con taxano/platino encontró que la enfermedad residual ( $\leq 1$  vs  $> 1$  cm) y la ausencia de ascitis fueron las únicas variables relacionadas con la posibilidad de lograr una respuesta completa a la quimioterapia y por tanto una mayor PLE y mayor supervivencia global.

Polcher<sup>474</sup> en un ensayo multicéntrico aleatorizado evaluó los criterios de respuesta temprana y los resultados de la cirugía en pacientes con estadio IIIC o IV de carcinoma de ovario con grandes volúmenes de ascitis tratados con quimioterapia neoadyuvante, las pacientes fueron aleatorizadas a recibir 6,2 frente a 6,3 ciclos de carboplatino y docetaxel antes de la operación y la respuesta fue medida mediante la evaluación del volumen de ascitis residual y niveles del Ca 125. Se encontró que la reducción en el volumen de ascitis a menos de 500 ml y Ca 125 a menos del 50% del valor inicial, fueron predictores de buena respuesta, de resecabilidad y por tanto de incremento de la supervivencia.

Peiretti<sup>433</sup> en su estudio retrospectivo y tras el análisis uni y multivariado encuentra diferencias entre la ascitis, la carcinomatosis y la enfermedad residual, es decir, las pacientes con menor ascitis (< 1000ml) se asocian con una mayor capacidad de cirugía óptima, sin embargo estos datos no se confirmaron en el análisis multivariado con respecto al Ca125 > a 750mUI/l, la edad y el ASA.

Eisenkop<sup>435</sup> en su serie de 163 pacientes también encuentra como factores de supervivencia y posibilidad de citoreducción primaria óptima la edad menor a 61 años, la ascitis menor a 1000 ml, el tipo histológico y el estadio III frente al IV.

Cuando analizamos los resultados de supervivencia y citoreducción según ascitis y el tipo de cirugía realizada (primaria o intervalo) en la literatura encontramos pocos al respecto, el más destacado es el de Khun<sup>475</sup> que en un estudio prospectivo no aleatorizado de fase II, compara los resultados de supervivencia entre un grupo de cirugía primaria estadio IIIC con un grupo de quimioterapia neoadyuvante de las mismas características incluida la ascitis mayor de 500ml y concluye que el grupo de neoadyuvancia consigue una exéresis tumoral mayor con una supervivencia global de 42 meses respecto a los 23 meses del grupo de cirugía primaria; datos que no coinciden con los de nuestro estudio, teniendo en cuenta que este estudio compara únicamente 64 casos entre los dos grupos aunque con diferencias estadísticamente significativas.

Por tanto podemos concluir que, en nuestro estudio las pacientes con menos de 1litro de ascitis previa a la cirugía primaria tienen una mejor supervivencia respecto a las que la presentan, siendo además, un factor independiente. Aunque estas diferencias no están extensamente documentada en la literatura cuando se compara la cirugía primaria respecto a la de intervalo.

Con respecto a **los tipos histológicos** en el grupo de cirugía primaria hemos encontrado que el tipo seroso es el que presenta una mediana de supervivencia mayor con 7,7 años seguido del indiferenciado con 6,3 años, el endometriode y el mucinoso. Con respecto al PLE el tipo histológico indiferenciado es el que presenta la mejor mediana de SPV, seguido del endometriode, células claras, seroso y mucinoso con  $P < 0,05$ .

Al analizar el grupo de cirugía de intervalo hemos obtenido que el tipo seroso tiene una mediana de supervivencia de 4,5 años seguido del indiferenciado y mucinoso. Respecto al PLE el seroso es el que presenta una mayor SPV seguido del indiferenciado y mucinoso. Sin embargo en este grupo no se alcanza la significación estadística respecto a supervivencia y tipos histológicos.

Por tanto el tipo histológico seroso presenta una mayor supervivencia tanto en la cirugía primaria como en la de intervalo, el resto de tipos histológicos debido a su menor frecuencia limita el análisis sobre todo en el grupo de cirugía de intervalo, donde la n es menor.

El tipo histológico más frecuente en todas las series es el seroso de alto grado. Rosen<sup>476</sup> en una revisión sobre tipos histológicos presenta las siguientes frecuencias, seroso de alto grado (30-70%) seguido del endometriode (10–20%), mucinoso (5–20%), células claras (3–10%), e indiferenciado (1%) y la SPV a los 5 años es de 20–35%, 40–63%, 40–69%, 35–50%, y 11–29%, respectivamente.

Cuando comparamos nuestros datos con los de la literatura encontramos similitudes con respecto a la frecuencia, pero en SPV el tipo endometriode es el que presenta una mayor supervivencia en la mayoría de los artículos publicados, pero debido a la baja frecuencia en nuestra serie de algunos tipos histológicos, no hemos podido correlacionarlo.

Ferreira<sup>477</sup> en un estudio prospectivo sobre 152 pacientes con cáncer de ovario avanzado analizó la supervivencia entre tumores serosos y no serosos, cuando realizó el análisis multivariado no encontró diferencias en la supervivencia global entre los diferentes tipos histológicos pero si observó que los tumores serosos presentaban un grado histológico mayor (G3) que los no serosos.

Vergote<sup>238</sup> en el estudio de la EORTC obtiene que la histología endometriode, seguido, por el seroso, el mixto, el mucinoso, el indiferenciado y el tipo de células claras son los que presentan una mayor supervivencia, independientemente de si se realizó una cirugía primaria o de intervalo, aunque sin alcanzar la significación estadística.

Bamias y cols.<sup>478</sup> en un estudio con 420 pacientes diagnosticadas de carcinoma de ovario estadio IIIC- IV de la FIGO con 367 tumores serosos, 24 mucinosos y 29 células claras, tratados con cirugía y quimioterapia basada en taxol y platino, concluyó que la media de supervivencia para el seroso fue de 47,7 meses, 15,4 para el mucinoso y 36,6 para el células claras. El análisis de regresión de Cox mostró que la histología mucinosa fue un predictor independiente de mal pronóstico en comparación con los tumores serosos (hazard ratio= 0,360 [IC del 95 %(0,215 a 0,603,  $p= 0,001$ )]. Por el contrario, tal diferencia entre células claras y carcinomas serosos no se encontró ( $p= 0,337$ ).

Mackay<sup>479</sup> en una revisión sobre cáncer epitelial de ovario en estadio III-IV sobre 7 ensayos aleatorios obtuvo que el tumor de células claras y mucinoso, tenían un PLE menor que los serosos con una mediana de supervivencia global para seroso de 40 meses, 21 meses para células claras, 14 para mucinoso y 51 meses para el endometriode.

Por lo que tras lo revisado en la literatura podemos concluir que los tumores endometrioides y serosos son los que presentan una mayor supervivencia global en estadios avanzados en las grandes series, bastante similar a los obtenidos en nuestro estudio independientemente de si el tratamiento quirúrgico realizado fue cirugía primaria o de intervalo.

## **El Grado de citoreducción y el tipo de cirugía**

El grado de citoreducciones el factor pronóstico de supervivencia más importante en cáncer de ovario avanzado.

La importancia de la cirugía citoreductora fue citada por primera vez por Meigs en 1934. Más tarde, fue Griffiths en 1975 quien confirmó la relación inversa que existía entre el tumor residual postquirúrgico y la supervivencia. Desde entonces, múltiples autores han confirmado el beneficio de este tipo de cirugía para la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario avanzado (Hoskins, Eisenkop, Du bois). No existen dudas sobre el papel de la cirugía en el tratamiento del cáncer de ovario, la evidencia científica así lo determina; lo que ha sido siempre un punto de discusión es el umbral sobre el concepto de cirugía óptima “ y “subóptima” por lo que ha variado a lo largo de los años hasta el actual concepto de cirugía óptima completa.

Bristow<sup>241</sup> en su metaanálisis del 2002 concluyó que la citoreducción completa tumoral fue el factor pronóstico de supervivencia más importante en la SPV global del cáncer de ovario avanzado , Eisenkop<sup>435</sup>, en su estudio prospectivo publicó el impacto de la SPV a favor de las pacientes con enfermedad microscópica frente a las que presentaban enfermedad residual menor o igual a 1cm.

Inicialmente se consideraba que la cirugía óptima era aquella que lograba reducir el tumor visible macroscópico a un tumor residual  $\leq 2$  de cm, posteriormente en el año 1984 tras el estudio de Hoskins<sup>480</sup>, el grupo americano de ginecología oncológica consideró la cirugía óptima  $\leq 1$ cm y desde el año 2010 tras el consenso de Vancouver y los trabajos de Du Bois<sup>481</sup> y Eisenkop<sup>435</sup> se ha establecido la cirugía óptima como aquella que consigue eliminar totalmente el tumor macroscópico, debido al incremento de la supervivencia de más de 50 meses en este grupo.

La supervivencia global de las enfermas con estadio IIIc a los 4 años, desciende de un 60% para las pacientes con enfermedad residual microscópica a un 35% con enfermedad macroscópica pero menor de 1 cm y hasta menos de un 20% cuando es mayor de 2cm<sup>482</sup>.

Tras el análisis de de resultados hemos obtenido que en el grupo de cirugía primaria cuando se consiguió una cirugía de citorreducción óptima completa con tumor residual igual a cero, la mediana de supervivencia fue de 8,7 años respecto a la óptima menor a un cm que fue de 0,77 años y la subóptima de 0,62 años con diferencias estadísticamente significativas.

Respecto al PLE la cirugía óptima con tumor residual igual a cero también fue la que obtuvo un PLE mayor que el grupo con tumor residual menor y mayor a 1cm con significación estadística.

En el grupo de cirugía de intervalo, el grupo de pacientes con tumor residual igual a cero fue el que presentó una supervivencia mayor comparado con el resto de grupos, 4,46 años frente 2,53 años en cirugía subóptima sin ser estadísticamente significativas dichas diferencias. Sin embargo en el grupo de cirugía primaria se obtuvo el doble de supervivencia que en el de intervalo cuando se realizó una citoreducción completa óptima (TR=0).

Al analizar el PLE en el grupo de cirugía de intervalo prácticamente no hay diferencias en ninguno de los subgrupos respecto a cirugía óptima o subóptima.

Es decir las pacientes a quienes se les puede realizar una cirugía primaria óptima con tumor residual igual a cero son las que presentan mejores tasas en términos de supervivencia global y PLE, que aquellas con el mismo grado de citoreducción pero que se les realizó una cirugía de intervalo.

Existen 3 estudios randomizados en la literatura con impacto de actuación en el manejo del cáncer de ovario avanzado y con cambios en la SPV comparando cirugía con quimioterapia.

El primer estudio con resultados significativos de supervivencia favorables a cirugía de citoreducción fue el de la EORTC de Van der Burg<sup>320</sup> en 1995, donde quedó claro el impacto de la supervivencia global y el PLE tras cirugía secundaria en aquellas pacientes intervenidas por ginecólogos no oncólogos con cirugía subóptima y 3 ciclos de quimioterapia previa.

Un segundo estudio fue el GOG 152 de Rose<sup>321</sup> en el 2005 en el cual no se obtuvo mejoría de la SPV tras cirugía subóptima (>1cm) realizada por ginecólogos oncólogos más 3 ciclos de quimioterapia y nueva cirugía posterior.

El tercer estudio randomizado ha sido el de la EORTC<sup>238</sup> de Vergote en 2010 que ha comparado cirugía primaria más 6 ciclos de quimioterapia adyuvante basada

en platino y taxol con otro grupo que recibió 3 ciclos de QT neoadyuvante del mismo régimen, más cirugía posterior y 3 ciclos más de quimioterapia, con un seguimiento de 4 años.

Un cuarto estudio randomizado, es el CHORUS<sup>410</sup> del cual aún, no hay datos publicados definitivamente excepto el abstract, que compara los mismos grupos que el de la EORTC, con un seguimiento de 3 años.

Como comentamos en el apartado sobre el análisis global de supervivencia; en el estudio de la EORTC se obtuvo una PLE de 12 meses para los dos grupos con una supervivencia global de 30 meses para cirugía de intervalo y 29 meses para cirugía primaria; la mediana de supervivencia para el tumor residual igual a cero fue de 45 meses en el grupo de cirugía primaria y 38 meses para el de intervalo, sin embargo cuando el tumor residual fue entre 0 y 1 cm se obtuvo una mediana de supervivencia de 32 meses para el primer grupo y 27 meses para el segundo, por lo que no encuentra diferencias entre cirugía primaria e intervalo.

En el CHORUS se obtuvo un PLE de 10,3 meses para cirugía primaria y 11,7 meses para cirugía de intervalo y 22,8 meses versus 24,5 en supervivencia global, es decir tampoco encuentra diferencias entre ambas cirugías.

Cuando comparamos nuestros datos con los obtenidos en estos dos estudios, especialmente el de la EORTC, encontramos resultados discordantes, ya que en cirugía primaria con TR=0 obtuvimos el doble de supervivencia (104 meses VS 45 meses) y en cirugía de intervalo la mitad de supervivencia (19 meses Vs 27meses).

¿Porqué estas diferencias?, en primer lugar nuestro tamaño muestral en el grupo de cirugía de intervalo es mucho menor, en segundo lugar la mediana de seguimiento es mayor en 2 años respecto al CHORUS y en 5 meses al de la EORTC. Además hemos seleccionado mediante estadificación laparoscópica aquellas pacientes tributarias de cirugía de citoreducción óptima ( $TR \leq 1\text{cm}$ ) de aquellas que no lo son y por tanto han pasado al grupo de cirugía de intervalo, lo que les da un peor pronóstico seguramente por múltiples factores: ascitis, biología tumoral, etc. Y probablemente por este motivo hemos obtenido peores resultados en cirugía de intervalo, respecto al grupo de Fagotti<sup>422</sup> y Vergote<sup>238</sup> que obtuvieron para TR=0 un 57 y un 41% respecto al 33,3% de TR=0 y un 57,7% de  $TR \leq 1\text{cm}$  en nuestro estudio, con un 22,2% de pacientes que progresaron y a las que no se



les pudo realizar la cirugía de intervalo correspondiente. Por el contrario sí hemos conseguido un grado de citoreducción muy elevado en cirugía primaria: 77% para el grupo de TR=0 y 87% para TR≤ a 1cm, respecto a Fagotti que consigue un TR=0 del 62% o Vergote del 41%, por tanto podemos concluir que lo más importante es conseguir clasificar a las pacientes a las que le podremos ofrecer una cirugía de citoreducción óptima porque es el factor pronóstico más importante en la SPV del cáncer de ovario.

También es importante analizar con detalle algunos puntos de los dos estudios randomizados.

Del estudio EORTC hemos de destacar como puntos fuertes que es un randomizado, con una buena potencia estadística, bien diseñado con grupos comparables, homogéneos (estadio, pruebas diagnósticas) y lo que les diferenció prácticamente fue el tipo de cirugía realizada; sin embargo a pesar de todo también presenta puntos débiles o controvertidos.

1. Se excluyeron a las pacientes con metástasis ganglionares menores a 2cm con o sin metástasis extrapélvicas.
2. Se administró platino y taxol a un mayor número de pacientes en el grupo de cirugía de intervalo (84,2%) comparado con el grupo de cirugía primaria (72,3%).
3. Las tasas de citoreducción completa variaron ampliamente, según los centros de los países participantes, por ejemplo un 3,9% en Holanda respecto al 62,9 % en Bélgica, lo que puede llevar a sesgos importantes.
4. Las pacientes del grupo de cirugía primaria con TR=0 obtuvieron una mayor supervivencia que las del grupo de intervalo con el mismo grado de citoreducción (45 meses frente a 38) pero sin significación estadística, probablemente porque el tamaño de la muestra no fue suficiente para mostrarlas.
5. La cohorte de cirugía primaria obtuvo peores resultados de supervivencia en cirugía subóptima pero también fue la que contó con más pacientes, lo que puede contribuir a un sesgo.

Del ensayo CHORUS hay que puntualizar que las pacientes incluidas se basaron únicamente en pruebas de imagen sin confirmación histológica, la quimioterapia fue con un solo agente, carboplatino +/- otro citotóxico, pero debido a que sólo es posible consultar el abstract no hemos tenido un análisis detallado de sus datos. Faltará estudiar con detalle estos aspectos cuando los datos esten publicados.

De este análisis, la conclusión que obtenemos es que todos los estudios tienen sus limitaciones y sus resultados se han de tomar con prudencia.

Además de estos estudios hay que destacar otros prospectivos o revisiones.

En una revisión de la Cochrane del 2012<sup>483</sup> que incluía los 26 estudios de mayor relevancia hasta el 2011 concluye que la cirugía de citoreducción primaria ha de ser el tratamiento estándar para el cáncer epitelial de ovario avanzado y que el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante es una alternativa razonable para las mujeres con tumores voluminosos, con mal estado general, mayores de 80 años o aquellas en las cuales no se pueda realizar una citoreducción óptima, ya que aunque puede aumentar el índice de citoreducción completa no se traduce en un aumento de la supervivencia global, aconsejando poder tomar como referencia los criterios de Lovaina 2011 descritos por Vergote<sup>484</sup> como modelo de selección de las pacientes, para la realización de QTNA en estadios IIIC-IV.

El grupo de Milam<sup>485</sup> del Md Anderson, en un estudio de revisión sobre pacientes con cáncer de ovario avanzado concluyó que con la QTNA se consiguen mejores resultados perioperatorios incluyendo la citorreducción óptima pero sin cambios en la supervivencia global.

En el estudio de Kuhn<sup>475</sup> prospectivo no aleatorizado de fase II, con 31 pacientes afectas de carcinoma de ovario avanzado FIGO estadio IIIC y con un volumen de gran ascitis (> 500 ml) recibieron 3 ciclos de platino y taxol, seguidos de cirugía de intervalo y 3 ciclos adicionales con la misma quimioterapia y lo comparó con 32 pacientes de las mismas características pero a las que se le realizó inicialmente cirugía primaria con quimioterapia adyuvante, tras el análisis de resultado encontró menor morbi-mortalidad, una tasa de resección tumoral y una mediana de supervivencia de 42 meses frente a 23 meses en cirugía primaria.

Es decir, la quimioterapia neoadyuvante puede beneficiar a aquellas pacientes con cáncer de ovario avanzado cuyos parámetros clínicos, radiológicos puedan indicarnos una dificultad de completar una cirugía óptima inicial.

El grupo de Loizzi y Cormio<sup>323</sup> compara pacientes con estadio IIIC tratadas con quimioterapia neoadyuvante y las tratadas convencionalmente con cirugía de citoreducción primaria, tras 11 años de seguimiento, el grupo de mujeres que se sometieron a cirugía de citoreducción primaria seguido de quimioterapia basada

en platino fue seleccionado como control. Se realizó un análisis estadístico con test de Kaplan-Meier y Cox para determinar los factores predictores de SPV.

Las pacientes del grupo de neoadyuvancia presentaban mayor edad y tenían un estado funcional más pobre en comparación con el grupo control. Sin embargo, no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en la SPV global específica de la enfermedad ( $P=0,66$ ) y el PLE ( $P = 0,25$ ) entre los dos grupos. Por lo que concluye que esta modalidad de este tratamiento no empeora la supervivencia.

Kumar<sup>486</sup> en un estudio randomizado con un seguimiento de 3 años en el cual dividió a las pacientes en dos brazos, cirugía primaria (65 pacientes) y cirugía de intervalo (63 pacientes) con cáncer de ovario avanzado estadio IIC-IV en el que se realizó Taxol y platino 6 ciclos en cirugía primaria y 3 ciclos, seguido de cirugía y 3 ciclos restantes en el grupo de intervalo, con TR =0, analizó la supervivencia y el PLE obteniendo en el grupo de cirugía primaria una supervivencia mediana de 42 meses frente a 29 en cirugía de intervalo y un PLE de 20 meses frente a 25 meses, con  $P>0,05$ ; por lo que concluye que las pacientes del brazo de neoadyuvancia tuvieron una mayor tasa de citoreducción óptima con una  $P<0,0001$ , pero sin cambios en la SPV.

Cornelius<sup>487</sup> en una encuesta a los miembros de la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica ( $n= 1177$ ), obtuvo respuesta del 40%, afirmando el 70% de tener suficiente evidencia para utilizar QTNA seguida de cirugía de intervalo en el estadio IIC-IV del CEO, sin embargo el 30% utilizaban QTNA en menos del 10% de sus pacientes y un 5% no la utilizaban nunca. Respecto al tumor residual igual a cero, un 20% de los encuestados lo obtuvieron en el 60% de las pacientes en citoreducción primaria y un 34% en cirugía de intervalo. En el 51% de los encuestados el TC y la exploración física (79 y 72%) fueron la modalidad más usada para preveer la reseccabilidad quirúrgica óptima y sólo el 46% utilizaban la laparoscopia exploradora. Las razones más importantes para elegir QTNA fueron la enfermedad voluminosa en el abdomen superior (64,7%) y el estadio IV (58,7%).

Van Meurs<sup>488</sup> utilizando los datos del estudio de la EORTC/Vergote<sup>238</sup> realiza un análisis de las 670 pacientes, con el objetivo de identificar que subgrupos de pacientes, se podrían beneficiar más de la cirugía primaria o de la quimioterapia neoadyuvante; concluyendo que el tamaño del tumor metastásico y el estadio se asociaron significativamente con la magnitud del beneficio del tratamiento, en términos de supervivencia a los cinco años (p: 0,008 y 0,016 respectivamente). Las pacientes con estadio IIIC de CEO y tumores metastásicos  $\leq 45$  mm se beneficiaban más de la cirugía primaria, mientras que las pacientes con estadio IV y metástasis  $> 45$  mm, se beneficiaban más de la quimioterapia neoadyuvante; sin embargo aquellas pacientes con estadio IIIC y tumores metastásicos  $> 45$ mm o las pacientes con estadio IV y tumores metastásicos  $\leq 45$ mm, ambos tratamientos fueron igualmente efectivos. Al seleccionar el tratamiento de las pacientes basado en el tamaño del tumor metastásico y el estadio clínico, la tasa de supervivencia a cinco años en el potencial de la población de pacientes tratadas sería del 27,3% [(IC95%) 21,9 a 33,0], un 7,8% superior que si todas las pacientes hubiesen sido tratadas con cirugía primaria y un 5,6% más alto que si todas hubiesen sido tratadas con quimioterapia neoadyuvante.

Una pregunta frecuente que nos realizamos es ¿la cirugía primaria con tumor residual entre 5-10mm tiene mejor supervivencia que el TR=0 en cirugía de intervalo?, la respuesta es que actualmente el factor de tumor residual en cáncer de ovario avanzado avanzado es el factor pronóstico más importante y por tanto el objetivo fundamental de la cirugía ya sea primaria o intervalo.

En el estudio de la EORTC<sup>238</sup>, cuando realizan el análisis estadístico por protocolo y comparan la SPV según tamaño residual y cirugía realizada, obtienen en el grupo de cirugía primaria con TR<10mm, una SPV de 32 meses respecto a los 38 meses del grupo de intervalo con TR =0

Tras el análisis de los diferentes estudios, observamos que hay discrepancias entre los diferentes autores respecto a que tratamiento quirúrgico es el más apropiado, discrepancias que han aumentado tras los dos ensayos randomizados, que comparan ambas modalidades quirúrgicas. Actualmente hay dos ensayos abiertos sobre neoadyuvancia y cirugía primaria, el de Yoshikawa en Japón y el de Kumar<sup>489</sup> en la india, de los que esperamos aporten nuevos datos sobre cirugía primaria y QTNA en cáncer epitelial de ovario avanzado.

### **6.1.7.3. Análisis de supervivencia según complicaciones de cirugía de intervalo y primaria**

El tratamiento en el cáncer de ovario epitelial en estadio avanzado (EOC) se basa en la cirugía de citorreducción primaria seguida de quimioterapia basada en platino. La citorreducción exitosa es aquella en la que se consigue el mínimo tumor residual postoperatorio, ya que es el factor determinante más importante de pronóstico. Sin embargo, los procedimientos quirúrgicos extensos para lograr una citorreducción máxima están inevitablemente asociados a un incremento en la morbilidad y mortalidad postoperatorias. Evidentemente en nuestro estudio como en el resto de la literatura, las pacientes que no tuvieron complicaciones obtuvieron una mejor supervivencia y PLE tanto en cirugía primaria como cirugía de intervalo. Se ha de destacar que en el grupo de cirugía primaria las diferencias en SPV a favor de las pacientes sin complicaciones fueron estadísticamente significativas, 40 meses frente a 16 meses, sin embargo en el grupo de cirugía de intervalo las diferencias no alcanzaron la significación estadística, a pesar de que las pacientes sin complicaciones tuvieron una mediana de SPV de 52 meses, respecto a los 37 meses de las pacientes con complicaciones, probablemente por el reducido tamaño muestral de este grupo.

De los pocos estudios de la literatura que comparan la supervivencia entre cirugía primaria e intervalo, según el número y grado de complicaciones destaca el del grupo de Revaux<sup>490</sup>, que comparó la tasa de complicaciones y de supervivencia entre un grupo de cirugía primaria (50 pacientes) y de intervalo (13 pacientes)

obteniendo una citoreducción óptima del 80% en cirugía primaria y un 69% en intervalo, La tasa global de complicaciones fue del 76% y la mediana de SPV fue de 49,4 meses para cirugía primaria y 27,1 meses para intervalo, con un periodo libre de enfermedad para ambos grupos de 20 meses.

Estos datos de supervivencia son superponibles a los obtenidos en nuestro estudio a pesar que en el estudio de Reveaux también se incluyeron estadios 4 y se realizaron un mayor número de exanteraciones posteriores.

Otro estudio del grupo de Tsolakidis y Vergote<sup>491</sup> sobre 163 pacientes divididas en dos grupos, cirugía de intervalo y primaria, comparó la supervivencia entre ambos respecto al debulking de la zona diafragmática y obtuvieron una supervivencia similar tras la citorreducción primaria y la de intervalo.

Tharll<sup>492</sup> realiza una revisión a través del SEER, sobre pacientes con cáncer de ovario avanzado (estadio III-IV), identificó a 6844 mujeres de las cuales al 71% se les realizó cirugía primaria, al 14% de intervalo y a un 15% quimioterapia paliativa; del grupo de intervalo sólo se sometieron a cirugía el 60%, con un menor número de ostomias, infecciones y complicaciones pulmonares que las pacientes con cirugía primaria (8,5% vs 19,2%,  $p < 0,001$ ). Respecto a la SPV, las enfermas con estadio III y cirugía primaria presentaron una SPV de 27,8 meses frente a los 23,3 meses para QTNA; sin embargo la mediana de SPV para las enfermas con estadio IV fué similar en ambos grupos; 17,8 meses para el grupo de cirugía primaria , respecto a los 18,7 meses para el grupo de neoadyuvancia.

El riesgo de muerte a los 2 años fue un 16% mayor para las mujeres con enfermedad en estadio III y neoadyuvancia, en comparación con el grupo de cirugía primaria; sin embargo para las pacientes con estadio IV la QTNA, se asoció con una reducción del riesgo de muerte en 1 año del 31% y hasta un 15% a los 2 años.

Por lo que la morbi-mortalidad post operatoria es un factor a tener en cuenta en la estrategia quirúrgica de las pacientes, ya que puede tener un impacto en la SPV global, aunque los estudios no tienen el impacto suficiente para obtener datos concluyentes.

### **6.1.8. ANÁLISIS MULTIVARIADO SEGÚN REGRESIÓN DE COX**

Al analizar el análisis multivariado entre cirugía primaria y cirugía de intervalo, hemos obtenido, que la cirugía citoreductora es el factor pronóstico independiente más importante cuando el tumor residual es  $\leq 1\text{cm}$  como publicaron Bristow, Eisenkop, Hoskins, Aletti, Griffiths y otros autores, sin embargo no se encontraron diferencias entre el TR=0 y el TR  $\leq 1\text{cm}$  como han publicado autores como Partridge, Spirtos y Vergote.

En segundo lugar tampoco encontramos diferencias ni en SPV global ni en PLE entre cirugía de intervalo y cirugía primaria, por tanto nuestros resultados son comparables a los randomizados de Vergote (EORTC) y Kehoe (CHORUS) o el prospectivo de Milam<sup>485</sup>, donde no encontraron diferencias en supervivencia entre ambos tipos de cirugía, por lo que concluyeron que la cirugía de intervalo no es inferior a la cirugía primaria.

A pesar de los datos de estos estudios y de su nivel de evidencia, hay diferencias entre los expertos, debido a la tasa de citoreducción conseguida que difiere entre los diferentes centros, Chi<sup>411</sup> en un estudio retrospectivo en el que incluyó a 316 pacientes con los mismos criterios que el de vergote, respecto a quimioterapia y estadio, excepto el grado de citoreducción que fue  $\leq$  ó  $>$  a 1cm; obtuvo un 71% de TR  $\leq 1\text{cm}$  (TR=0, 24%) en el grupo de cirugía primaria con una tasa de supervivencia de 50 meses y un PLE de 17 meses; en el grupo de cirugía de intervalo obtuvo un 86% de TR  $\leq 1\text{cm}$  (TR=0, 47%) con 37 meses de SPV global y 13 meses de PLE, por lo que defiende que la cirugía primaria debe seguir siendo el tratamiento principal en este tipo de tumores aún con TR  $\leq 1\text{cm}$  y que la QTNA debe reservarse para aquellas pacientes que no puedan tolerar una cirugía primaria o en las que la citoreducción no sea factible.

Onda y Yoshikawa<sup>493</sup> de Japón en una revisión sobre QTNA de los diferentes estudios de la literatura concluye que es una alternativa para aquellos tumores inicialmente irsecables o en pacientes con comorbilidad asociada, pero sin olvidar que el objetivo de la cirugía ha de ser el TR= 0, ya que las pacientes con TR  $\leq 1\text{cm}$  presentan un pronóstico más pobre, por lo que la QTNA podría mejorar estas tasa de citoreducción con menor morbilidad.

El grupo de consenso de cáncer Ginecológico (GCIG)<sup>237</sup> presentó en 2010 y publicó en 2011 los niveles de evidencia sobre el manejo del cáncer de ovario y con un nivel de evidencia A (acuerdo entre los 23 miembros del grupo), concluyó que el objetivo de la cirugía ha de ser el TR=0 y que la QTNA es un opción para casos seleccionados de pacientes con estadio IIIC- IV.

El grupo de Cormio<sup>323</sup> tras 11 años de seguimiento de pacientes con cáncer de ovario avanzado no encuentra diferencias en supervivencia entre ambas cirugías; Taskin<sup>443</sup> en un estudio retrospectivo sobre 297 pacientes comparando cirugía primaria con cirugía de intervalo, en el que consigue la misma tasa de citoreducción ( $\leq 1$ cm) en ambos grupos (63% VS 60%) muestra supervivencias de 41 meses para cirugía primaria y 37 meses para intervalo.

En un metanálisis de Day-yuan<sup>494</sup> sobre 226 estudios de artículos encontrados en Pubmed, Cochrane y Medline sobre 1220 mujeres con estadio III-IV, tampoco encontró diferencias entre cirugía primaria y de intervalo.

Por tanto hay disparidad en los estudios sobre si la cirugía primaria obtiene mejores resultados de citoreducción y por tanto de supervivencia que la de intervalo, o viceversa. Actualmente la recomendación tras la cuarta conferencia del grupo de consenso de cáncer ginecológico la cirugía primaria es la primera opción de tratamiento en aquellas pacientes en las que sea posible un TR=0 cm.

Por lo que cada centro según su experiencia y capacidad, es el que ha de decidir la cirugía que ha de realizar a las pacientes, con el objetivo de conseguir la máxima cirugía de citoreducción sin enfermedad macroscópica, que es el factor pronóstico más importante.

Ningún otro factor del análisis multivariado (tipo histológico, ascitis, CA 125, linfadenectomía, edad) ha tenido la potencia estadística para ser un factor de pronóstico independiente en el cáncer de ovario estadio IIIC de nuestro estudio. Aunque en algunos estudios<sup>495</sup> se ha observado que el CA 125 preoperatorio podría tener un valor pronóstico, en los trabajos más importantes, no se ha conseguido demostrar una correlación con la supervivencia ni con la respuesta al tratamiento de forma independiente al estadio o grado de citoreducción realizado.



Tampoco ha habido datos concluyentes respecto a la ascitis y el tipo histológico, aunque en las pacientes con ascitis, la significación estadística apunta a una mayor supervivencia respecto a las pacientes que la presentan.

Respecto al tipo histológico, el carcinoma endometriode apunta a una mayor supervivencia respecto al resto, pero sin alcanzar la significación estadística, como ocurrió también en el estudio de la EORTC<sup>238</sup>, donde el tipo endometriode fue el de mejor pronóstico pero con una  $P=0,05$ .

## **7. CONCLUSIONES**

## 7.1. CONCLUSIONES

1. La cirugía primaria y la cirugía de intervalo, en el análisis multivariado no han mostrado diferencias significativas ni en la supervivencia global ni el periodo libre de enfermedad.

2. La tasa de recidiva es mayor en el grupo de cirugía de intervalo que en el de cirugía primaria.

3. La primera recidiva se presenta antes en el grupo de cirugía de intervalo que en el de cirugía primaria.

4. La morbi-mortalidad post operatoria es menor en el grupo de cirugía de intervalo que en el de cirugía primaria.

5. En cirugía primaria se realizaron procedimientos más radicales que en cirugía de intervalo.

6. El factor pronóstico, más importante en términos de supervivencia y periodo libre de enfermedad para las pacientes afectas de estadio IIIC de cáncer epitelial de ovario, tanto en cirugía primaria como en cirugía de intervalo, es la obtención del tumor residual postquirúrgico  $\leq$  a 1 cm.

7. En el estadio IIIC del cáncer epitelial de ovario, la selección preoperatoria de las pacientes, según su estado vital, pruebas complementarias y laparoscopia es fundamental para lograr una cirugía de citoreducción óptima completa, ya sea primaria o de intervalo.

## **8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 8.1. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2): 71-96.
3. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 2004 Incidence and Mortality. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; Washington, DC: National Cancer Institute; 2007.
4. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Eng J Med* 2004; 24: 2519-29.
5. [http://americancancersociety.org/downloads/STT/CAFF\\_finalPWSecured.pdf](http://americancancersociety.org/downloads/STT/CAFF_finalPWSecured.pdf).
6. Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* 1993; 71: S517-S23.
7. Volumen 26 of the FIGO Annual Report on the results of treatment in gynaecological cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 95: S161-192.
8. DM Parkin, SL Whelan, J Ferlay, L Teppo, DB Thomas. Cancer Incidence In Five Continents. Vol.VIII ARC, Scientific Publications No 155. Lyon 2002.
9. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer Clinic* 2005; 55: 74-108.
10. Centro Nacional de Epidemiología. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Mortalidad por Cancer en España, 2012. [http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi\\_cancer.jsp](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_cancer.jsp).
11. De Angelis R , Milena S, Coleman M , Francisci S, Baili P, Pierannunzio D , Trama A, Visser O, Brenner B, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R. EUROCORE-5. Working Group Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCORE-5 a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23–34.

12. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, Santaquilani M. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 773-83.
13. Fathalla MF. Incessant ovulation-a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; 2: 163-9.
14. Risch HA, Marrett LD, Howe GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 585-97.
15. Cramer DW, Welch WR, Scully RE, Wojciechowski CA. Ovarian cancer and talc: a case-control study. *Cancer.* 1982; 50: 372-6.
16. Godwin AK, Testa JR, Hamilton TC. The biology of ovarian cancer development. *Cancer.* 1993; 71: 530-6.
17. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2003 20;104(2):228-32.
18. Stadel BV. The etiology and prevention of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 772-4.
19. Cramer D, Hadow B, Titus-Ernstaff L, Bohlke K, Welch WR, Greenberg ER. Over-the-counter analgesics ND Risk of ovarian cancer. *Lancet* 1998; 351: 104-7.
20. Smith E, Daly B, Xu X-Xi. A mechanism for Cox-2 inhibitor anti-inflammatory activity in chemoprevention of epithelial cancers. *Cancer epidemiol Biomarkers Prevent* 2004; 13:144-5.
21. Sampson J. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925; 10: 1-72.
22. Scott R. Malignant changes in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1953; 2: 283-9.
23. Ames BN, Gold LS, Willet WC. The causes and prevention of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 6; 92(12): 5258-65.
24. Erzen M, Kovacic J. Relationship between endometriosis and ovarian cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 1998; 6: 553-5.
25. Harlow BL, Cramer DW, Bell DA, Welch WR. Perineal exposure to talc and ovarian cancer risk. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 19-26.

26. Mills PK, Riordan DG, Cress RD, Young HA. Perineal talc exposure and epithelial ovarian cancer risk in the Central Valley of California. *Int J Cancer* 2004; 112: 458-64.
27. Gertig DM, Hunter DJ, Cramer DW, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hankinson SE. Prospective study of talc use and ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 249-52.
28. Wong C, Hempling RE, Piver MS, Natarajan N, Mettlin CJ. Perineal talc exposure and subsequent epithelial ovarian cancer: a case-control study. *Obstet Gynecol* 1999; 93:372-6.
29. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, Callahan MJ, Garner EO, Gordon RW, Birch C, Berkowitz RS, Muto MG, Crum CP. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31: 161–169.
30. Kurman, RJ, Ming Shih, I. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer: A Proposed Unifying Theor. *Am J Surg Patholgy*. 2010; 34: 433-443.
31. Cho KR, Shih I. Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol*. 2009; 4: 287–313.
32. Kuo KT, Guan B, Feng Y, Mao TL, Chen X, Jinawath N, Wang Y, Kurman RJ, Shih IeM, Wang TL. Analysis of DNA copy number alterations in ovarian serous tumors identifies new molecular genetic changes in low-grade and high-grade carcinomas. *Cancer Res*. 2009; 69: 4036–4042.
33. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BE, Miller BA, Clegg L, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 1999.
34. Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman W T, Mcguire WP, Hoskins WJ, Stephen W: Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 1993; population-based study. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 104-09.
35. Tew WP, Lichtman SM. Ovarian cancer in older women. *Semin Oncol*. 2008; 35: 582-9.
36. Cress RD, O'Malley C, Leiserowitz S, Campleman SL. Patterns of henotherapy use for women with ovarian cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1530-5

37. Sundararajan V, Hersman D, Grann V, Jacobson J, Neugut A. Variations in the use of chemotherapy for elderly patients with advanced ovarian cancer: a population based study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 173-8.
38. Hightower R, Nguyen H, Averette H, Hoskins W, Harrison T, Steren A. National survey of ovarian carcinoma: IV. Patterns of care and related survival for older patients. *Cancer* 1994; 73: 377-383.
39. Chan JK, Loizzi V, Lin YG, Osann K, Brewster WR, DiSaia PJ. Stages III and IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: what prognostic factors are important? *Obstet Gyencol* 2003; 102: 156-61.
40. Robbins CL, Whiteman MK, Hillis SD, Curtis KM, McDonald JA, Wingo PA. Influence of reproductive factors on mortality after epithelial ovarian cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18 : 2035-41.
41. Zikan M, Jancarkova N, Pohlreich P, Matous B, Kleibl Z, Stribrna J . Hereditary predisposition for the development of breast and ovarian carcinoma. *Cas Lek Cesk.* 2004; 143: 26-30.
42. Sowter HM, Ashworth A. BRCA1 and BRCA2 as ovarian cancer susceptibility genes. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1651-6.
43. Easton D, Peto J. The contribution of inherited predisposition to cancer incidence. *Cancer Surv* 1990; 9: 395-416.
44. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene, BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.
45. Wooster R, Bignell G, Lancaster J Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of a breast cancer gene, BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789-91.
46. Risch HA, Mclaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Kwan E, Jack E, Vesprini DJ, Kuperstein G, Abrahamson JL, Fan I, Wong B, Narod SA. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 700–10.



47. Risch HA, McLaughlin JR, Rosen B, Bradley L, Fan I, Tang J, Li S, Zhang S, Shaw PA, Narod SA. General population frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations and their penetrance for cancer; results of a population based kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1694–706.
48. Kauff ND, Perez-Segura P, Robson ME, Scheuer L, Siegel B, Schulger A. Incidence of non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in high risk Ashkenazi breast and ovarian cancer families. *J Med Genet* 2002; 39: 611-4.
49. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302: 643-6.
50. Ben David Y, Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Friedman E, Beck BD, Beller U, Ben-Baruch G, Fishman A, Levavi H, Lubin F, Menczer J, Piura B, Struewing JP, Modan B. Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20 :463-6.
51. Moslehi R, Chu W, Karlan B, Fishman D, Risch H, Fields A, Smotkin D, Ben-David Y, Rosenblatt J, Russo D, Schwartz P, Tung N, Warner E, Rosen B, Friedman J, Brunet JS, Narod SA. BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1259-72.
52. Byrd LM, Shenton A, Maher ER, Woodward E, Belk R, Lim C., Lalloo F, Howell A, Jayson GC, Evans GD. Better life expectancy in women with BRCA2 compared with BRCA1 mutations is attributable to lower frequency and later onset of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 ; 17: 1535-42.
53. Ramus SJ, Pharoah DP, Harrington P, Pye C, Werness B, Bobrow L, Ayhan A, Wells D, Fishman A, Gore M, DiCioccio RA, Piver MS, Whittemore AS, Ponder BA, Gayther SA. BRCA Mutation status influences somatic genetic progression in inherited and sporadic epithelial ovarian cancer cases. *Cancer Research* 2003; 63: 417-23.
54. Milne RL, Osorio A, Cajal TR, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res.* 2008; 14: 2861-9.

55. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA 1 and BRCA 2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 1329-33.
56. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary non polyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003 ;138: 560-70.
57. Leiserowitz GS, Gumbs JL, Oi R, Dalrymple JL, Smith LH, Ryu J, Scudder S, Russell AH.I. Endometriosis related malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 466-71.
58. Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 395-400.
59. Sampson J. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925; 10: 1-72.
60. Brinton LA, Sakoda LC, Sherman ME, Frederiksen K, Kjaer SK, Graubard BI, Olsen JH, Mellekjaer L. Relationship of benign gynecologic diseases to subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2929-35.
61. Thomas EJ, Campbell IG. Evidence that endometriosis behaves in a malignant manner. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50: S2-S10.
62. Ness R. Endometriosis and ovarian cancer: thoughts on Shared pathophysiology. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 280-94.
63. Yoshikawa H, Jimbo H, Okada S, Matsumoto K, Onda T, Yasugi T, Taketani Y. Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50: 11-7.
64. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ. Infertility, fertility drugs and ovarian cancer: a pooled analysis case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 217-24.
65. Goodman MT, McDuffie K, Kolonel LN, Terada K, Donlon TA, Wilkens LR . Case control study of ovarian cancer and polymorphisms in genes involved in catechol estrogen formation and metabolism. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10: 209-16.

66. Seeger H, Wallwiener D, Kraemer E, Mueck AO. Estradiol metabolites are potent mitogenic substances for human ovarian cancer cells. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 383-5.
67. Kang SK, Choi KC, Tai CJ, Auersperg N, Leung PC. Estradiol regulates Gonadotropin releasing hormone (GnRH) and its receptor gene expression and antagonizes the growth inhibitory effects of GnRH in human ovarian surface epithelial and ovarian cancer cells. *Endocrinology* 2001; 142: 580-8.
68. Lukanova A, Kaaks R. Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Jan; 14: 98-107.
69. Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1774-86.
70. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Gordon GB, Longcope C, Bush TL, Hoffman SC, Comstock GW. Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer. *JAMA* 1995; 274: 1926-30.
71. Cotreau CM, Ness RB, Modugno F, Allen GO, Goodman MT. Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5142-4.
72. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1739-48.
73. Bull D, Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369: 1703-10.
74. Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288: 334-41.
75. Cunat S, Hoffmann P, Pujol P. Estrogens and epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 25-32.

76. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 497-504.
77. Kazerouni N, Greene MH, Lacey JV Jr, Mink PJ, Schairer C. Family history of breast cancer as a risk factor for ovarian cancer in a prospective study cancer 2006 1; 107(5): 1075-83.
78. Bakken K, Alsaker E, Eggen AE, Lund E. Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian Women and Cancer study. *Int J Cancer* 2004; 112: 130–4.
79. Lacey Jr JV, Brinton LA, Leitzmann MF, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, Hartge P. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health–AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1397–405.
80. 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; 96: 151–6.
81. Zhou B , Qingmin S, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, Wan B. Corrigendum to “Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: A meta-analysis”. *Gynecologic Oncology* 2008; 108: 641–651.
82. Brinton L. Long-term effects of ovulation-stimulating drugs on cancer risk. *Reprod Biomed Online*. 2007 ; 15: 38-44.
83. Brinton LA, Moghissi KS, Scoccia B, Westhoff CL, Lamb EJ. Ovulation induction and cancer risk. *Fertil Steril*. 2005; 83: 261-74.
84. Mahdavi A, Pejovic T, Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertil Steril*. 2006; 85: 819-26.
85. Jensen A, Sharif H, Frederiksen K, Kjaer SK. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish population based cohort study. *BMJ*. 2009; 338: b249
86. Venn A, Healy D, McLachlan R. Cancer risks associated with the diagnosis of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 343-67.
87. Rossing MA, Tang MT, Flagg EW, Weiss LK, Wicklund KG. A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1070-8.

88. Niwa Y, Wakai K, Suzuki S, Tamakoshi K, Lin Y, Yatsuya H et al; JACC Study Group. Cigarette smoking and the risk of ovarian cancer in the Japanese population: findings from the Japanese Collaborate Cohort study. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31: 144-51.
89. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006 ; 103(3) :1122-9.
90. Zhang Y, Coogan P, Palmer J, Strom B, Rosenberg L. Cigarette smoking and increased risk of mucinous epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 133-9.
91. Modugno F, Ness RB, Allen GO. Alcohol consumption and the risk of mucinous and non mucinous epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2003; 102 :1336-43.
92. Peterson NB, Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Chen Z, Hampton JM, Willett WC. Alcohol consumption and ovarian cancer risk in a population-based case-control study. *Int J Cancer.* 2006 ; 119: 2423-7.
93. Tworoger SS, Gertig DM, Gates MA, Hecht JL, Hankinson SE. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *Cancer.* 2008; 112: 1169- 77.
94. Tavani A, Gallus S, Dal Maso L, Franceschi S, Montella M, Conti E . Coffee and alcohol intake and risk of ovarian cancer: an Italian case-control study. *Nutr Cancer.* 2001;39: 29-34.
95. Silvera SA, Jain M, Howe GR, Miller AB, Rohan TE. Intake of coffee and tea and risk of ovarian cancer: a prospective cohort study. *Nutr Cancer* 2007; 58:22-7.
96. Goodman MT, Tung KH, McDuffie K, Wilkens LR, Donlon TA. Association of caffeine intake and CYP1A2 genotype with ovarian cancer. *Nutr Cancer.* 2003 ; 46: 23-9.
97. Lueth NA, Anderson KE, Harnack LJ, Fulkerson JA, Robien K. Coffee and caffeine intake and the risk of ovarian cancer: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control.* 2008 Aug 14. [Epub ahead of print].

98. Baker JA, Boakye K, McCann SE, Beehler GP, Rodabaugh KJ, Villella JA, Moysich KB. Consumption of black tea or coffee and risk of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17: 50-4.
99. Steevens J, Schouten LJ, Verhage BA, Goldbohm RA, Van den Brandt PA. Tea and coffee drinking and ovarian cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study and a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2007; 97: 1291-4.
100. Song YJ, Kristal AR, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Rossing MA. Coffee, tea, colas, and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 ; 17: 712-6.
101. Terry KL, De Vivo I, Titus-Ernstoff L, Sluss PM, Cramer DW. Genetic variation in the progesterone receptor gene and ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 442-51.
102. Genkinger JM, Hunter DJ, Spiegelman D, Anderson KE, Beeson WL, Buring JE, Colditz GA, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA, Hankinson SE, Koenig KL, Larsson SC, Leitzmann M, McCullough ML, Miller AB, Rodriguez C, Rohan TE, Ross JA, Schatzkin A, Schouten LJ, Smit E, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Dairy products and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15: 364-72.
103. Qin LQ, Xu JY, Wang PY, Hashi A, Hoshi K, Sato A. Milk/dairy products consumption, galactose metabolism and ovarian cancer: meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14: 13-9.
104. Koralek DO, Bertone-Johnson ER, Leitzmann MF, Sturgeon SR, Lacey JV Jr, Schairer C, Schatzkin A. Relationship between calcium, lactose, vitamin D, and dairy products and ovarian cancer. *Nutr Cancer*. 2006 ; 56:22-30.
105. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Milk, milk products and lactose intake and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006 15;118:431-41.
106. Navarro Silvera SA, Jain M, Howe GR, Miller AB, Rohan TE. Dietary folate consumption and risk of ovarian cancer: a prospective cohort study. *Eur J Cancer Prev*. 2006; 15: 511-5.

107. Schouten LJ, Goldbohm A, Van den Brandt PA. Height, weight, weight change, and ovarian cancer risk in the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Am JEpidemiol* 2003; 157: 424-33.
108. Niwa Y, Yatsuya H, Tamakoshi K, Nishio K, Kondo T, Lin Y et al; JACC Study Group. Relationship between body mass index and the risk of ovarian cancer in the Japanese population: findings from the Japanese Collaborate Cohort (JACC) study. *JObstet Gynaecol Res* 2005; 31: 452-8.
109. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-38.
110. Fairfield KM, Willett WC, Rosner BA, Manson JE, Speizer FE, Hankinson SE. Obesity, weight gain, and ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 288-96.
111. Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyrén O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Adam HO. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2001; 12:13-21.
112. Schouten LJ, Rivera C, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Arslan A, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA, Hankinson SE, Lacey JV Jr, Leitzmann M, Lukanova A, Marshall JR, Miller AB, Patel AV, Rodriguez C, Rohan TE, Ross JA, Wolk A, Zhang SM, Smith-Warner SA.. Height body mass index, and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 17: 902-12.
113. Kurian AW, Balise RR, McGuire V, Whittemore AS. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? *Gynecol Oncol.* 2005; 96: 520-30.
114. Tung Ko-Hui, Goodman MT, Wu AH, McDuffie K, Wilkkins LR, Kolonel LN. Reproductive factors and epithelial ovarian cancer risk by histologic type: A multiethnic case-control study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 629-38.
115. Soegaard M, Jensen A, Hogdall E, Christensen L, Hogdall C, Blaakaer J, Kjaer SK. Different risk factor profiles for mucinous and non mucinous ovarian cancer: results from the Danish MALOVA study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16: 1160-6.

116. Chiaffarino F, Parazzini F, Bosetti C, Franceschi S, Talamini R, Canzonieri V. Risk factors for ovarian cancer histotypes. *Eur J Cancer*. 2007;43:1208-13.
117. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Body size and risk of epithelial ovarian and related cancers: a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2008 ; 123: 450-6.
118. Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC, Moore SP, Bain CJ, Gertig DM, Webb PM. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer*. 2008; 122: 1598-603.
119. La Vecchia C. Oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998-2004. *Eur J Cancer Prev*. 2006; 15: 117-24.
120. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 335: 651.
121. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371: 303-14.
122. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2007; 166: 894-901.
123. Kurian AW, Balise R, McGuire V, Whittemore AS. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? *Gynecol Oncol* 2005; 96: 520-30.
124. McGuire V, Felberg A, Mills M, Ostrow KL, DiCioccio R, John EM, West DW, Whittemore AS. Relation of contraceptive and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and non carriers of BRCA1 gene mutations. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 613-8.
125. McLaughlin JR, Harvey A, Lubinski J, Pal M, Ghadirian P, Lynch H, Karlan B. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 26–34.



126. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, DiCioccio R A, Oakley-Girvan I , Ramus SJ, Daly M, Usinowicz M B, K, Garlinghouse-Jones K, Ponder B A J, Buys S, Senie R, Andrulis I, John E, Hopper J L. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 2004; 91: 1911–15.
127. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, Cybulski C, Sun P, Tulman A, Narod SA, Lubinski J. Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers from Poland. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95: 105–09.
128. Fujiwara M, McGuire VA, Felberg A, Sieh W, Whittemore AS, Longacre TA. Prediction of BRCA1 germline mutation status in women with ovarian cancer using morphology-based criteria: identification of a BRCA1 ovarian cancer phenotype. *Am J Surg Pathol.* 2012 ; 36(8): 1170-7.
129. Friedman LC, Kramer RM. Reproductive issues for women with BRCA mutations. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 83–86.
130. Grenader T, Peretz T, Lifchitz M, Shavit L. BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations and oral contraceptives; to use or not to use. *Breast* 2005; 14: 264–68.
131. Risch HA, Marrett LD, Howe GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 585-97.
132. Chiaffarino F, Pelucchi C, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, Talamini R, Montella M, Ramazzotti V, La Vecchia C. Breastfeeding and the risk of epithelial ovarian cancer in an Italian population. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 304-8.
133. Rosenblatt KA, Thomas DB. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 933-5.
134. Adami HO, Hsieh CC, Lambe M, Trichopoulos D, Leon D, Persson I, Ekblom A, Janson PO. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet* 1994; 344: 1250-4.

135. Whiteman DC, Siskind V, Purdie DM, Green AC. Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer epidemiol Biomarkers Preven* 2003; 12: 42-6.
136. Chiaffarino F, Pelucchi C, Parazzini F, Negri E, Franceschi F, Talamini R, Conti E, Montella. Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 337-41.
137. Modugno F, Ness RB, Wheeler JE. Reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer according to histologic type and invasiveness. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 568-74.
138. Eeles RA, Powles TJ. Chemoprevention options for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2000; 18: 93S-9S
139. Llort G, Peris M, Blanco I. Hereditary breast and ovarian cancer: primary and secondary prevention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Med Clin (Barc)*. 2007 ;128 :468-76.
140. Laki F, Kirova YM, This P, Plancher C, Asselain B, Sastre X . Prophylactic salpingo-oophorectomy in a series of 89 women carrying a BRCA1 or a BRCA2 mutation. *Cancer*. 2007; 109: 1784-90.
141. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, Murphy J, Ghadirian P, Friedman E, Foulkes WD, Kim-Sing C, Wagner T, Tung N, Couch F, Stoppa-Lyonnet D, Ainsworth P, Daly M, Pasini B, Gershoni-Baruch R, Eng C, Olopade OI, McLennan J, Karlan B, Weitzel J, Sun P, Narod SA. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA*. 2006; 296: 185-92.
142. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Clifford A, Natham A E, Boyd J, Borgen P I, Barakat R. Risk-reducingSalpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609-15.
143. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616-22.

144. Levine DA, Argenta PA, Yee CJ. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with BRCA mutations. *J Clin Oncol* 2003;21:4222-7.
145. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, Weber B, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Tung N, Neuhausen SL. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet* 2001; 357: 1467-70.
146. Paley PJ, Swisher EM, Garcia RL, Agoff SN, Greer BE, Peters KL, Goff BA. Occult cancer of the fallopian tube in BRCA-1 germline mutation carriers at prophylactic oophorectomy: a case for recommending hysterectomy at surgical prophylaxis. *Gynecol Oncol* 2001 ;80: 176- 80.
147. Chiaffarino F, Parazzini F, Decarli A, Franceschi S, Talamini R, Montella M, La Vecchia C. Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005 ; 97: 318-22.
148. Berchuck A, Schildkraut JM, Wenham RM, Calingaert B, Ali S, Henriott A, Halabi S, Rodriguez GC, Gertig D, Purdie DM, Kelemen L, Spurdle AB, Marks J, Chenevix-Trench G. Progesterone receptor promoter +331A polymorphism is associated with a reduced risk of endometrioid and clear cell ovarian cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 2141-7.
149. Occupational exposures and ovarian cancer in textile workers. Wernli KJ, Ray RM, Gao DL, Fitzgibbons ED, Camp JE, Astrakianakis G, Seixas N, Wong EY, Li W, De Roos AJ, Feng Z, Thomas DB, Checkoway H.. Show all.*Journal Epidemiology.* 2008; 19(2): 244-50.
150. Wernli KJ, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Egan KM. Inverse association of NSAID use and ovarian cancer in relation to oral contraceptive use and parity. *Br J Cancer.* 2008; 98:1781-3.
151. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D. Aspirin, ibuprofen, and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non selective COX-2 blockade (review). *Oncol Rep.* 2005; 13: 559-83.
152. Zhang M, Xie X, Lee AH, Binns CW. Prolonged lactation reduces ovarian cancer risk in Chinese women. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13: 499-502.
153. Zhang M, Lee AH, Binns CW. Reproductive and dietary risk factors for epithelial ovarian cancer in China. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 320-6.

154. McCann SE, Moysich KB, Mettlin C. Intakes of selected nutrients and foods groups and risk of ovarian cancer. *Nutr Cancer* 2001; 39: 19-28.
155. Tung KH, Wilkens LR, Wu AH, McDuffie K, Hankin JH, Nomura AM, Kolonel LN, Goodman MT. Association of dietary vitamin A, carotenoids, and other antioxidants with the risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 669-76.
156. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Anderson KE, Arslan AA, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Cerhan JR, Colditz GA, Fraser GE, Freudenheim JL, Genkinger JM, Goldbohm RA, Hankinson SE, Koenig KL, Larsson SC, Leitzmann M, McCullough ML, Miller AB, Patel A, Rohan TE, Schatzkin A, Smit E, Willett WC, Wolk A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Fruits and vegetables and ovarian cancer risk in a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(9): 2160-7.
157. Christopher P. Crum. Tracto genital femenino en Patología estructural y funcional de Robbins & Cotran. Editorial: Masson. 7a ed. 2005. Pag 1063-1121.
158. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours; Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press Lyon 2003. Pag 113-196.
159. Crum CP. Ovaries. In Cotran RS, Tucker C, eds. *Pathologic Basis of Disease*, Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1999.
160. Fujita M, Enomoto T, Murata Y. Genetic alterations in ovarian carcinoma: with specific reference to histological subtypes. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 202: 97-9.
161. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco DL, Saigo PE, Almadrones LA, Barakat RR, Brown CL, Chi DS, Curtin JP, Poyner EA, Hoskins WJ. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000 ;283: 2260-5.
162. Seidman JD, Kurman RJ. Pathology of ovarian carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 909-25.
163. McGuire V, Jessor CA, Whittemore AS. Survival among U.S. women with invasive epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 399-403.

164. Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 281-92.
165. Hinson FL, Ambrose NS. Pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg* 1998; 85: 1332-9.
166. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, Gonchoroff N, Goelner JR, Wilson TO, Naessens JM, O'Brien PC, van Heerden JA. Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg* 1994; 219: 112-9.
167. Sugarbaker PH, Ronnett BM, Archer A, Averbach AM, Bland R, Chang D, Dalton RR, Ettinghausen SE, Jacquet P, Jelinek J, Koslowe P, Kurman RJ, Shmookler B, Stephens AD, Steves MA, Stuart OA, White S, Zahn CM, Zoetmulder FA. Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Adv Surg* 1996; 30: 233-80.
168. Pieretti M, Hopenhayn-Rich C, Khattar NH, Cao Y, Huang B, Tucker TC. Heterogeneity of ovarian cancer: relationships among histological group, stage of disease, tumor markers, patient characteristics, and survival. *Cancer Invest* 2002; 20: 11-23
169. Fearon ER. Colorectal cancer: molecular genetic studies and their future clinical applications. *Med Pediatr Oncol Suppl* 1996; 1: 35-40.
170. Hess V, A'Hern R, Nasiri N, King DM, Blake PR, Barton DP, Shepherd JH, Ind T, Bridges J, Harrington K, Kaye SB, Gore ME. Mucinous epithelial ovarian cancer: a separate entity requiring specific treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1040-4.
171. Halperin R, Zehavi S, Hadas E, Habler L, Bukovsky L, Schneider D. Simultaneous carcinoma of the endometrium and ovary vs. endometrial carcinoma with ovarian metastases: a clinical and immunohistochemical determination *Int J Gynecol Cancer*. 2003; 13(1): 32-7.
172. Ricci R, Komminoth P, Bannwart F, Torhorst J, Wight E, Heitz PU, Caduff RF. PTEN as a molecular marker to distinguish metastatic from primary synchronous endometrioid carcinomas of the ovary and uterus. *Diagn Mol Pathol* 2003; 12:71-8.

173. Ueda H, Watanabe Y, Nakai H, Hemmi H, Koi M, Hoshiai H. Microsatellite status and immunohistochemical features of ovarian clear-cell carcinoma. *Anticancer Res* 2005; 25: 2785-8.
174. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and Peritoneum. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 124 2014;1-5.
175. Shepherd JH: Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 889-92.
176. Petignat P, Gaudin G, Vajda D, Joris F, Obrist R. Ovarian cancer: the symptoms and pathology. The cases of the Cantonal Cancer Registry (1989-1995). *Schweiz MedWochenschr* 1997; 29: 1993-9.
177. [http://www.statistics.gov.uk/downloads/theme\\_health/MB1\\_No29/MB1\\_No29.pdf](http://www.statistics.gov.uk/downloads/theme_health/MB1_No29/MB1_No29.pdf)
178. Wikborn C, Pettersson F, Moberg PJ. Delay in diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 52: 263-7.
179. Vine MF, Ness RB, Calingaert B, Schildkraut JM, Berchuck A. Types and duration of symptoms prior to diagnosis of invasive or borderline ovarian tumor. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 466-71.
180. De Priest PD, van Nagel Jr, Gallion HH, et al: Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 205-209.
181. Yawn BP, Barrette BA, Wollan PC. Ovarian cancer: the neglected diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1277-82.
182. Chan YM, Ng TY, Lee PW, Ngan HY, Wong LC. Symptoms, coping strategies, and timing of presentations in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 651-6.
183. Kirwan JM, Tincello DG, Herod JJ, Frost O, Kinstong R. Effect of delays in primary care referral on survival of women with epithelial ovarian cancer: retrospective audit. *BMJ* 2002; 321: 148-151.
184. Itakura T, Kikkawa F, Kajiyama H, Mitsui T, Kawai M, Mizutani S. Doppler flow and arterial location in ovarian tumors. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83: 277-83.
185. Togashi K. Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI. *Eur Radiol* 2003; 13: S87-S104.
186. Hricak H, Chen M, Coakley FV, Kinkel K, Yu KK, Sica G, Bacchetti P, Powell CB. Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging

- multivariate analysis. *Radiology* 2000; 214: 39-46.
187. Sohaib SA, Mills TD, Sahdev A, Webb JA, Vantrappen PO, Jacobs IJ, Reznik RH. The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clin Radiol* 2005; 60:3.
  188. Sohaib SA, Sahdev A, Van Trappen P, Jacobs IJ, Reznik RH. Characterization of adnexal mass lesions on MR imaging. *AJR* 2003; 180: 1297-304.
  189. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, Fishman EK, O'Neill MJ, Trimble EL, Montz FJ. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer* 2000; 89: 1532-40
  190. Forstner R, Hricak H, Occhipinti KA, Powell CB, Frankell SD, Stern JL. Ovarian cancer staging with CT and MR imaging. *Radiology* 1995; 197: 619-26.
  191. Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 166-72.
  192. Tempany CM, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB, McNeil BJ. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities-report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 2000; 215: 761-7.
  193. Romer W, Avril N, Dose J, Ziegler S, Kuhn W, Herz M, Jänicke F, Schwaiger M. Metabolic characterization of ovarian tumors with PET and 18F- FDG. *Rofortschr-Geb-Rontgenstr-Neuen- Bildgeb-Verfahr* 1997; 166(1): 62-8.
  194. Jimmy M, Schroder W, Wolters W, Cremerius U, Rath W, Bull U. FDG - PET in ovarian carcinoma. Methodology and preliminary results. *Nuklearmed* 1997; 36 (7): 228-233.40.
  195. Börner AR, Weckesser M, Nitz U, et al. F-18-FDG PET in comparison to CT in ovarian cancer. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1049.
  196. Torizuka T, Nobezawa S, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H, Takekuma M, Maeda M, Ouchi Y. Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy- D-glucose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 797-803.
  197. Pannu HK, Bristow RE, Cohade C, Fishman EK, Wahl RL. PET-CT in recurrent ovarian cancer: initial observations. *Radiographics* 2004; 24: 209-23.

198. Faulhaber P, Nelson A, Mehta L, O'Donnell J. The Fusion of Anatomic and Physiologic Tomographic Images to Enhance Accurate Interpretation. *Clin Positron Imaging* 2000; 3: 178.
199. Kabawat SE, Bast RC Jr, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic-epithelium related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol* 1983; 2: 275-85.
200. Bast RC, Feeny M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68: 1331-7.
201. Duffy MJ. Evidence for the clinical use of tumour markers. *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 370-7.
202. Rustin GJ, Nelstrop AE, Stilwell J, Lambert HE. Savings obtained by CA 125 measurements during therapy for ovarian carcinoma. The North Thames Ovary Group *Eur J Cancer* 1992; 28: 79-82.
203. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996; 7: 361-4.
204. Eisenhauer EA, Vermorken JB, van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer. A multivariate analysis of 704 patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 936-8.
205. Meyer T, Rustin GJ. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 1535-8.
206. Makar AP, Kristensen GB, Bormer OP, Tropé CG. CA 125 measured before second-look laparotomy is an independent prognostic factor for survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 323-8.
207. Sjøvall K, Nilsson B, Einhorn N. The significance of serum CA 125 elevation in malignant and nonmalignant diseases. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 175-8.
208. Tate S, Hirai Y, Takeshima N, Hasumi K. CA125 regression during neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic factor for survival in patients with advanced ovarian serous adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 143-9.



209. Sabbatini P, Mooney D, Iasonos A, Thaler H, Aghajanian C, Hensley M, Konner J, Spriggs D, Abu-Rustum NR, Dupont J. Early CA-125 fluctuations in patients with recurrent ovarian cancer receiving chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17: 589-94.
210. Crombach G, Zippel HH, Wurz H. Clinical significance of cancer antigen 125 (CA 125) in ovarian cancer. *Cancer Detect Prev* 1985; 8: 135-9.
211. Van der Burg ME, Lammes FB, Verweij J. The role of CA 125 and conventional examinations in diagnosing progressive carcinoma of the ovary. *Surg Gynecol Obstet*. 1993; 176: 310-4.
212. Van Altena AM, Kolwijck E, Spanjer MJ, Hendriks JC, Massuger LF, de Hullu JA. CA 125 nadir concentration is an independent predictor of tumor recurrence in patients with ovarian cancer: a population-based study. *Gynecol Oncol*. 2010; 119(2): 265-9.
213. Chéreau E, Ballester M, Rouzier R, Coutant C, Daraï E. Advanced ovarian cancer: criteria of resectability. *Bull Cancer*. 2009; 96(12): 1189-97.
214. Prat A, Parera M, Peralta S, Perez-Benavente MA, Garcia A, Gil-Moreno A, Martinez-Palones JM, Roxana I, Baselga J, Del Campo JM. Nadir CA-125 concentration in the normal range as an independent prognostic factor for optimally treated advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2008; 19(2): 327-31.
215. Spacek J, Jílek P, Petera J, Tesarík Z. Histopathologic prognostic factors, serum markers and selected molecular biologic factors in ovarian carcinoma. *Ceska Gynecol* 2002; 67(6): 343-9.
216. Gemer O, Lurian M, Gdalevich M, Kapustian V, Piura E, Schneider D, Lavie O, Levy T, Fishman A, Dgani R, Levavi H, Beller U. A multicenter study of CA 125 level as a predictor of non-optimal primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 1006-10.
217. Rossi AC, Di Vagno G, Cormio G, Cazzolla A, Stefanelli S, D'Elia E, Selvaggi L. A Retrospective study of preoperative CA 125 levels in 82 patients with ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2004; 269(4): 263-5.

218. Woolas RP, Xu FJ, Jacobs IJ, Yu YH, Daly L, Berchuck A, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Oram DH, Bast RC Jr. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1748-51.
219. Woolas RP, Conaway MR, Xu FJ, Jacobs IJ, Yu Y, Daly L, Davies AP, O'Briant K, Berchuck A, Soper JT. Combination of multiple serum markers are superior to individual assays for discriminating malignant from benign pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 111-6.
220. Diamandis EP, Scorilas A, Fracchioli S, Van Graberen M, De Bruijn H, Henrik A, Soosaipillai A, Grass L, Yousef GM, Stenman UH, Massobrio M, Van Der Zee AG, Vergote I, Katsaros D. Human kallikrein 6 (hK6): A new potential serum biomarker for diagnosis and prognosis of ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1035-43.
221. Hutchinson S, Luo LY, Yousef GM, Soosaipillai A, Diamandis EP. Purification of human kallikrein 6 from biological fluids and identification of its complex with alpha(1)-antichymotrypsin. *Clin Chem* 2003; 49: 746-51.
222. Luo LY, Katsaros D, Scorilas A, Fracchioli S, Bellino R, Van Gramberen M, de Bruijn H, Henrik A, Stenman UH, Massobrio M, van der Zee AG, Vergote I, Diamandis EP. The serum concentration of human kallikrein 10 represents a novel biomarker for ovarian cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Res* 2003; 63: 807-11.
223. Zhang Z, Chan DW. Cancer proteomics: in pursuit of "true" biomarker discovery. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2283-6.
224. Cooper BC, Ritchie JM, Broghammer CL, Coffin J, Sorosky JI, Buller RE, Hendrix MJ, Sood AK. Preoperative serum vascular endothelial growth factor levels: significance in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3193-7.
225. Magklara A, Scorilas A, Katsaros D, Massobrio M, Yousef GM, Fracchioli S, Danese S, Diamandis EP. The human KLK8 (neuropsin/ovasin) gene: identification of two novel splice variants and its prognostic value in ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2001;7(4): 806-11.
226. Borgono CA, Kishi T, Scorilas A, Harbeck N, Dorn J, Schmalfeldt B, Schmitt M, Diamandis EP. Human kallikrein 8 protein is a favorable prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2006; 12: 1487-93.

227. Scorilas A, Borgono C, Harbeck N, Dorn J, Schmalfeldt B, Schmitt M, Diamandis EP. Human kallikrein 13 protein in ovarian cancer cytosols: a new favorable prognostic marker. *J Clin Oncol* 2004; 22: 678-85.
228. Boyce EA, Kohn EC. Ovarian cancer in the proteomics era: diagnosis, prognosis and therapeutics targets. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 266-73.
229. Stevens E, Liotta LA, Kohn EC. Proteomic analysis for early detection of ovarian cancer: A realistic approach? *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 133-139.
230. Molina R, Escudero JM, Augé JM, Filella X, Foj L, Torné A, Lejarcegui J, Pahisa J. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases *Tumor Biol.* 2011; 32:1087–1095.
231. Bast RC Jr, Brewer M, Zou C, Hernandez MA, Daley M, Ozols, Lu K, Lu Z, Badgwell D, Mills GB, Skates S, Zhang Z, Chan D, Lokshin A, Yu Y. Prevention and early detection of ovarian cancer: mission impossible?. *Recent Results Cancer Res.* 2007; 174: 91-100.
232. Heintz APM. Surgery in ovariam cancer: The concept of cytorreducyive surgery. *Curr. Opin Obstet Gynecol* 1996; 8:8-11.
233. Allen DG,Heintz APM. A metanalysis of residual disease and survival in satage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur J Gynecol Oncol* 1995; 16: 349-356.
234. Redman CW, Warwick DM. Cytorreductive surgery in advanced ovarian carcinoma. *Brit.JObstet Gy-Necol* 1994; 101: 142-146.
235. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian arcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr.*1975; 42:101-4.
236. Münstedt K, Franke FE. Role of primary surgery in advanced ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2004; 2: 32.
237. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M , RN, Du Bois A, Friedlander M, Ledermann J, Marth C, Thigpen T, Trimble E, and on behalf of the participants of the 4th Ovarian Cancer Consensus Conference (*Int J Gynecol Cancer* 2011;21: 010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Statement on Clinical Trials in Ovarian Cancer.

238. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010 Sep 2; 363(10): 943-53.
239. Aure JC, Hoeg K, Kolstad P. Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma. Long-term followup of 990 cases. *Obstet Gynecol* 1971; 37:1-9.
240. Griffiths CT, Fuller A. intensive surgical and chemotherapeutic management of advanced ovarian cancer. *Surg Clin of North America* 1978; 58:131-142.
241. Bristow RE, Tomacruz RS, Armtrong D, 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; 20: 1248-1259.
242. Vergote I, De Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecologic Oncology* 1998; 71:431-436.
243. Eisenkop SM, Spirtos NM. What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologist treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gyn Oncol* 2001; 82 :489-497.
244. Kehoe S, Powell J, Wilson S, Woodman C. The Influence of the Operating Surgeons Specialization on Patient Survival in Ovarian-Carcinoma. *British J Can* 1994; 70: 1014-7.
245. Heintz APM, Hacker NF, Berek JS, Rose TP, Munoz AK, Lagasse LD. Cytoreductive Surgery in Ovarian- Carcinoma-Feasibility and Morbidity. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 783-788.
246. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, et al. Patterns of Pelvis and Paraaortic Lymph –Node Involvement in Ovarian-Cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 40:103-106.
247. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary Cytoreductive Surgery for Epithelial Ovarian- Cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 413-420.

248. Hunter RW, Alexander NDE, Soutter WP. Meta-analysis of Surgery in Advanced Ovarian-Carcinoma. Is Maximum Cytoreductive Surgery An Independent Determinant of Prognosis. *American J Obst Gynecol* 1992; 166: 504-511.
249. Obeidat B, Latimer J, Crawford R. Can optimal primary cytoreduction be predicted in advanced stage epithelial ovarian cancer? Role of preoperative serum CA-125. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 57: 153-6.
250. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 227-31.
251. Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Preoperative CA 125 levels: an independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 59-64.
252. Rossi AC, Di Vagno G, Cormio G, Cazzolla A, Stefanelli S, D'Elia E, Selvaggi L. A retrospective study of preoperative CA 125 levels in 82 patients with ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269: 263-5.
253. Eltabbakh GH, Mount SL, Beatty B, Simmons-Arnold L, Cooper K, Morgan A. Factors associated with cytoreducibility among women with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 377-83.
254. Song MJ, Lee SH, Choi MR, Son HJ, Lee CW, Yoon JH, Park YG, Hur SY, Ryu KS, Lee JM. Diagnostic value of CA125 as a predictor of recurrence in advanced ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013; 34(2): 148-51.
255. Everett EN, Heuser CC, Pastore LM, Anderson WA, Rice LW, Irvin WP, Taylor PT. Predictors of suboptimal surgical cytoreduction in women treated with initial cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 568-74.
256. Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 166-72.
257. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, Fishman EK, O'Neill MJ, Trimble EL, Montz FJ. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer* 2000; 89: 1532-40.

258. Leblanc E, Querleu D, Narducci F. Laparoscopic restaging of early stage invasive adnexal tumors: a 10-year experience. *Gynecology Oncology* 2004; 94: 624-629.
259. Childers JM, Lang J, Surwit EA. Laparoscopic Surgical Staging of Ovarian Cancer. *Gynecology Oncology* 1995; 59:25-33.
260. Chi DS, Abu-Rustum NR, Sonoda Y. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging of apparent stage I ovarian cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 192: 1614-1619.
261. Tozzi R, Köeler C, Ferrara A, Schneider. Laparoscopy treatment of early ovarian cancer:surgical and survival outcomes.*Gynecologic Oncology* 2004;93: 199-203.
262. Querleu D, Leblanc E, Ferron G, Narducci F. The role of laparoscopy in ovarian carcinoma. *Rev Prat.* 2004;31;54(16):1791-4.
263. Spirtos NM, Scott M, Eisekop, Boike G, Schlaerth JB. Laparoscopic staging in patients with incompletely staged cancers of the uterus, ovary, fallopian tube, and primary peritoneum: A Gynecologic Oncology Group (GOG)study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 193:1645-1649.
264. Lécuru F, Desfeux P, Camatte S. Impact of initial surgical access on staging and survival of patients with stage I ovarian cancer. *International Journal of Gynecology Cancer* 2006; 16:87-94.
265. Ghezzi F, Cromi A, Uccella S. Laparoscopy versus laparotomy for the surgical management of apparent early stage ovarian cancer. *Gynecology Oncology* 2007; 105:409-413.
266. Spirtos NM, Schlaerth JB, Spirtos TW. Laparoscopic bilateral pelvic and paraaortic lymph node sampling: An evolving technique. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995; 173: 105-111.
267. Schlaerth, Nadeen, Feroze. The pathology, diagnosis and management of malignant tumours of the ovary. *Radiation Oncology* 2006; 11: 895-901.
268. Querleu D, LeBlanc E. Laparoscopic infrarenal paraaortic lymph node dissection for restaging of carcinoma of the ovary. *Cancer* 1994; 73:1467-1471.

269. Jung US, Lee JH, Kyung MS. Feasibility and efficacy of laparoscopic management of ovarian cancer. *Journal Obstetrics and Gynecology Research* 2009; 35(1): 113–118.
270. Husain A, Chi DS, Prasad M, Abu-Rustum N, Barakat RR, Brown CL, Poyner EA, Hoskins WJ, Curtin JP. The Role of Laparoscopy in Second-Look Evaluations for Ovarian Cancer. *Gynecology Oncology* 2001; 80:40-47.
271. Takizawa E, Shin L, Masters F. The role of laparoscopy in the diagnosis and treatment of peritoneal carcinomatosis. *Journal Clinical Oncology* 2008; 14: 671–679.
272. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *New England Journal Medicine* 2006; 354 (1): 34-43.
273. Enakpene Christopher A, Omigbodun Akinyinka O. Preoperative evaluation and triage of women with suspicious adnexal masses using risk of malignancy index. *Journal Obstetrics and Gynecology Research* 2009; 35(1): 131–138.
274. Rouzier R, Pomel C. Update on the role of laparoscopy in the treatment of gynecological malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 77-82.
275. Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo Voi R, Bifulco G, Testa AC, Scambia G. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 729-35.
276. Panici PB, Angioli R. Role of lymphadenectomy in ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16(4): 529-51.
277. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, Pomel C, Lhommé C, Duvillard P, Castaigne D. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: Analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* 2003; 197(2): 198-205.
278. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Celik NY, Usubutun A, Kucukali T, Yuce K. Lymphatic metastasis in epithelial ovarian carcinoma with respect to clinic pathological variables. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 400-4.
279. Ferraris G, Lanza A, Re A, Raspollini M, Proserpio D, Bellino R. The significance of lymph node status at pelvic, common iliac and para-aortic levels. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1988; 2: 913-20.

280. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21:1180-9.
281. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cutillo G. Pelvic and aortic lymphadenectomy. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 841-58.
282. Saygili U, Guclu S, Uslu T, Erten O, Ture S, Demir N. Does systematic lymphadenectomy have a benefit on survival of suboptimally debulked patients with stage III ovarian carcinoma? A DEGOG Study. *J Surg Oncol* 2002; 81:132-7.
283. Morice P, Joulie F, Rey A, Atallah D, Camatte S, Pautier P, Thoury A, Lhomme C, Duvillard P, Castaigne D. Are nodal metastases in ovarian cancer chemoresistant lesions? Analysis of nodal involvement in 105 patients treated with preoperative chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25: 169-74.
284. Burghardt E, Winter R. The effect of chemotherapy on lymph node metastases in ovarian cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 167-71.
285. Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, Stettner H. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 315-9.
286. Di Re F, Baiocchi G. Value of lymph node assessment in ovarian cancer: Status of the art at the end of the second millennium. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 435-442.
287. Wang Z, Xiong Z, Wang S. Effect of retroperitoneal lymphadenectomy on prognosis of patients with epithelial ovarian cancer. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 588-92.
288. Ayhan A, Gultekin M, Dursun P, Dogan NU, Aksan G, Guven S, Velipasaoglu M, Yuce K. Metastatic lymph node number in epithelial ovarian carcinoma: does it have any clinical significance?. *Gynecol Oncol*. 2008; 108(2): 428-32.
289. Friedlander ML. Prognostic Factors in ovarian cancer. *Seminars in Oncology* 1998; 25: 305-14.
290. Benedetti-Panici P, Greggi S, Maneschi F, Scambia G, Amoroso M, Rabitti C, Mancuso S. Anatomical and pathological study of retroperitoneal nodes in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 150-4.



291. Di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F, di Re E. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 360-5.
292. Trimbos JB, Parmar M, Vergotte I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, Vermorken JB, Torri V, Mangioni C, Pecorelli S, Lissoni A, Swart AM. International Collaborative Ovarian Neoplasma trial I and Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 105-12.
293. Scarabelli C, Gallo A, Campagnutta E y colbs: Splenectomy during primary and secondary cytoreductive surgery for epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 215-221.
294. Weber AM, Kennedy AW. The role of bowel resection in the primary surgical debulking of carcinoma of the ovary. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 465-70.
295. Shimada M, Kigawa J, Minagawa Y, Irie T, Takahashi M, Terakawa N. Significance of cytoreductive surgery including bowel resection for patients with advanced ovarian cancer. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 481-4.
296. Chia YN, Tay EH, Cheong DM, Eu KW, Low J, Ho TH, Yam KL. Bowel surgery for epithelial ovarian cancer an early case series. *Ann Acad Med Singapore* 2003; 32: 661- 4.
297. Tamussino K, Lim P, Webb M, Lee R, Lesnick T. Gastrointestinal surgery in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 79-84.
298. Scarabelli C, Gallo A, Campagnutta E y colbs: Splenectomy during primary and secondary cytoreductive surgery for epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 215-221.
299. Van der Burg ME. More than 20 years second-look surgery in advanced epithelial ovarian cancer: what did we learn? *Ann Oncol* 1997; 8: 627-9.
300. Chi DS, Prasad M, Abu-Rustum N, Barakat RR, Brown CL, Poynor EA, Hoskins WJ, Curtin JP. The role of laparoscopy in second-look evaluations for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;80:44-7.
301. Kim S, Chung JK, Kang SB, Kim MH, Jeong JM, Lee DS, Lee MC. [18F]FDG

- PET as a substitute for second-look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 196-201.
302. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194-200.
303. Williams L, Brunetto VL, Yordan E, Di Saia PJ, Creasman WT. Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 171-8.
304. Uxen MK, Strauss G, Lund B, Hansen M. The role of second-look laparotomy in the long-term survival in ovarian cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 643-8.
305. Sato N, Akahira J, Kitamura T, Aoki M, Yoshinaga K, Okamura C, Utsunomiya H, Shimizu T, Niikura H, Ito K, Okamura K, Yaegashi N. Prognostic significance of second look laparotomy for surgically confirmed early-stage epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study. *Int J Clin Oncol* 2003; 8: 40-4.
306. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, Kristensen G, Mediola C, Coens C, Qian W, Parmar MK, Swart AM. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer: a randomised trial. *Lancet* 376 (9747): 1155-63, 2010.
307. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2000; 88: 144-153.
308. Salom E, Almeida Z, Mirhashemi R. Management of recurrent ovarian cancer: evidence-based decisions. *Curr Opin Oncol*. 2002; 14: 519-527.
309. Pectasides D, Aravantinos G, Fountzilas G, Kalofonos C, Efstathiou E, Karina M, Pavlidis N, Farmakis D, Economopoulos T, Dimopoulos MA. Brain metastases from epithelial ovarian cancer. The Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) experience and review of the literature. *Anticancer Res* 2005; 25:3553-8.

310. Van der Burg ME, Lammes FB, Verweij J. The role of CA 125 in the early diagnosis of progressive disease in ovarian cancer. *Ann Oncol* 1990; 1: 301-2.
311. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, Wagner U, Stähle A, Stuart G, Kimmig R, Olbricht S, Le T, Emerich J, Kuhn W, Bentley J, Jackisch C, Lück HJ, Rochon J, Zimmermann AH, Eisenhauer E. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol*. 2006; 24(29): 4699-707.
312. Zang RY, Li ZT, Tang J, Cheng X, Cai SM, Zhang ZY, Teng NN. Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma: who benefits? *Cancer*. 2004; 100: 1152-61.
313. Zang RY, Zhang ZY, Li ZT, Cai SM, Tang MQ, Chen J, Liu Q. Impact of secondary cytoreductive surgery on survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 798-804.
314. Gronlund B, Lundvall L, Christensen IJ, Knudsen JB, Hogdall C. Surgical cytoreduction in recurrent ovarian carcinoma in patients with complete response to paclitaxel-platinum. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 67-73.
315. Ozols RF. Recurrent ovarian cancer: evidence-based treatment. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1161-3.
316. Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, Venkatraman ES, Aghajanian C, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Barakat RR. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2006;106(9): 1933-9.
317. Fotopoulou C, Richter R, Braicu IE, Schmidt SC, Neuhaus P, Lichtenegger W, Sehouli J. Clinical outcome of tertiary surgical cytoreduction in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(1): 49-57.
318. Zylberberg B, Dormont D, Jankiewicz S, Daraï E, Madelenat P, Antoine JM. Secondary cytoreductions in the treatment of ovarian cancers. *Gynecol Obstet Fertil*. 2000; 28(2): 127-36.

319. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, Giuntoli RL 2nd, Gardner GJ, Armstrong DK, Bristow RE. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer*. 2007; 109: 685-91.
320. Van der Burg ME, Van Lent M, Kobiensk A, Colombo N, Favalli G, Lacave AJ, Nardi M, Renard J, Pecorelli S. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer co-operative Group of the EORTC. *N Engl J Med* 1995; 332: 675- 7.
321. Rose PG, Nerestone S, Brady M, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, Moore DH. A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group study. *Proc ASCO* 2002,21: Abstract 802:20a.
322. Hegazy MA, Hegazi RA, Elshafei MA, Setit AE, Elshamy MR, Eltatoongy M, Halim AA. Neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in advanced ovarian carcinoma. *World J Surg Oncol* 2005; 3: 57.
323. Loizzi V, Cormio G, Resta L, Rossi CA, Di Gilio AR, Cuccovillo A, Selvaggi L. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: a case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 217-23.
324. Martínez-Said H, Rincón DG, Montes de Oca MM, Ruiz GC, Ponce JLA, Lopez- Graniel CM. Predictive factors for irresectability in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 423-30.
325. Ansquer Y, Leblanc E, Clough K, Morice P, Dauplat J, Mathevet P, Lhomme C, Scherer C, Tigaud JD, Benchaib M, Fourme E, Castaigne D, Querleu D, Dargent D. Neoadjuvant chemotherapy for un resectable ovarian carcinoma: a French multicenter study. *Cancer* 2001; 91: 2329-34.
326. Shibata K, Kikkawa F, Mika M, Suzuki Y, Kajiyama H, Ino K, Mizutani S. Neoadjuvant chemotherapy for FIGO stage III or IV ovarian cancer: Survival benefit and prognostic factors. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 587-92.

327. Caprotti R, Bonardi C, Crippa S, Mussi C, Angelini C, Uggeri F. Palliative surgery for recurrent bowel obstruction due to advanced ovarian cancer. *Minerva Ginecol.* 2006;58:239-44.
328. Pothuri B, Vaidya A, Aghajanian C, Venkatraman E, Barakat RR,. Palliative surgery for bowel obstruction in recurrent ovarian cancer: an updated series. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 306-13.
329. Caceres A, Zhou Q, Iasonos A, Gerdes H, Chi DS, Barakat RR, Chi DS. Colorectal stents for palliation of large-bowel obstructions in recurrent gynecologic cancer: an updated series. *Gynecol Oncol.* 2008;108(3): 482-5.
330. Silva A, León E, Serrano A. Quimioterapia neoadyuvante en cancer de ovario epitelial *Cancerologia* 2; Suplemento 1 (2007); s49-s50.
331. Poveda A. Ovarian cancer treatment: what is new. *Int J Gynecol Cancer.* 2003; 13 : 241-50.
332. Seiden MV. Ovarian cancer. *Oncologist.* 2001; 6(4): 327-32.
333. Bookman MA. Standard treatment in advanced ovarian cancer in 2005: the state of the art. *Int J Gynecol Cancer.* 2005; 15: 212-20.
334. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, Stuart G, Kaye S, Vergote I, Blom R, Grimshaw R, Atkinson RJ, Swenerton KD, Trope C, Nardi M, Kaern J, Tumolo S, Timmers P, Roy JA, Lhoas F, Lindvall B, Bacon M, Birt A, Andersen JE, Zee B, Paul J, Baron B, Pecorelli S. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 3; 92(9): 699-708.
335. Kaye SB, Paul J, Cassidy J, Lewis CR, Duncan ID, Gordon HK, Kitchener HC, Cruickshank DJ, Atkinson RJ, Soukop M, Rankin EM, Davis JA, Reed NS, Crawford SM, MacLean A, Parkin D, Sarkar TK, Kennedy J, Symonds RP. Mature results of a randomized trial of two doses of cisplatin for the treatment of ovarian cancer. Scottish Gynecology Cancer Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2113-9.

336. Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, Langenberg P, Goldbloom EP, Burroughs JN, Goodlow JL, Tan S, Wiltshaw E. Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 520-8.
337. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Quimioterapia para el cáncer de ovario avanzado. *La Biblioteca Cochrane Plus* 2006; 2. ISSN 1745-9990.
338. Alberts DS, Green S, Hannigan EV, O'Toole R, Stock-Novack D, Anderson P, Surwit EA, Malvlya VK, Nahhas WA, Jolles CJ. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 706-17.
339. Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, Roy M, Krepart G, Carmichael J, Drouin P, Stanimir R, O'Connell G, MacLean G. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 718-26.
340. Atkins CD. Re: randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 6;92(17):1446-7.
341. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 2006; 103(3): 1070-6.
342. 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; 104(2): 480-90.
343. Morrison J, Swanton A, Collins S, Kehoe S. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database of Systematic reviews* 2007; (4) CD005343344.
344. Liu EL, Mi RR. Neoadjuvant intraarterial chemotherapy and embolization in treatment of advanced ovarian epithelial carcinoma. *Chinese Medical Journal* 2004; 117: 1547-51.

345. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, 4. No: CD006014.
346. Heintz APM, Hacker NF, Berek JS, Rose TP, Munoz AK, Lagasse LD. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma: Feasibility and morbidity. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 783– 787.
347. Lawton FG, Redman CW, Luesley DM, Chan KK, Blackledge G. Neoadjuvant chemotherapy combined with interval debulking surgery in advanced, unresected epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1989;73: 61-5.
348. Onnis A, Marchetti M, Padovan P, Castellan L. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996; 17: 393-6.
349. Jacob JH, Gershenson DM, Morris M, Copeland LJ, Burke TW, Wharton JT. Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1991; 42(2): 146-50.
350. Lim JT, Green JA. Neoadjuvant carboplatin and ifosfamide chemotherapy for inoperable FIGO stage III and IV ovarian carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993; 5: 198-202.
351. Recchia F, De Filippis S, Rosselli M, Saggio G, Carta G, Rea S. Primary chemotherapy in stage IV ovarian cancer. A prospective phase II study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22: 287-91.
352. Kayikcioglu F, Kose MF, Boran N, Caliskan E, Tulunay G. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 466-70.
353. Ushijima K, Ota S, Komai K, Matsuo G, Motoshima S, Honda S, Tomonari R, Sugiyama T, Kamura T. Clinical assessment of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreductive surgery for unresectable advanced ovarian cancer. *Int Surg* 2002; 87: 185- 90.
354. Hatae M, Onishi Y, Nakamura T, Yamamoto H, Kusumoto M, Matsui T, Mihara K, Taniguchi H. Neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2001; 28(12): 1833-7.
355. Conte PF, Gadducci A, Cianci C. Second-line treatment and consolidation therapies in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: S52-6.

356. Du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, Bowtell D, Brady M. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005; 16. Suppl 8:7-12.
357. Herzog TJ. Update on the role of topotecan in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Oncologist* 2002; 7: S3-10.
358. Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, Jones W, Almadrones L, Lewis JL Jr. Secondline platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9:389-93.
359. Cannistra SA. Is there a "best" choice of second-line agent in the treatment of recurrent, potentially platinum-sensitive ovarian cancer? *J Clin Oncol* 2002; 20: 1158-60.
360. McGuire WP, Ozols RF. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 340-8.
361. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, Wheeler S, Swart AM, Qian W, Torri V, Floriani I, Jayson G, Lamont A, Tropé C. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099-106.
362. Gonzalez-Martin AJ, Calvo E, Bover I, Rubio MJ, Arcusa A, Casado A, Ojeda B, Balañá C, Martínez E, Herrero A, Pardo B, Adrover E, Rifá J, Godes MJ, Moyano A, Cervantes A. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. *Ann Oncol* 2005;16:749-55.
363. Pfisterer J, Ledermann JA. Management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol*. 2006; 33(2 Suppl 6): S12-6.
364. Gonzalez A. Treatment of Recurrent disease: Randomized trials of mono versus combination chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15



365. Dunder I, Berker B, Atabekoglu C, Bilgin T. Preliminary experience with salvage. weekly paclitaxel in women with advanced recurrent ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 79-82.
366. Kita T, Kikuchi Y, Takano M, Suzuki M, Oowada M, Konno R, Yamamoto K, Inoue H, Seto H, Yamamoto T, Shimizu K. The effect of single weekly paclitaxel in heavily pretreated patients with recurrent or persistent advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 813-8.
367. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W; Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 1-8
368. Taiwanese Gynecologic Oncology Group; Chou HH, Wang KL, Chen CA, Wei LH, Lai CH, Hsieh CY, Yang YC, Twu NF, Chang TC, Yen MS.. Pegylated liposomal doxorubicin (Lipo-Dox) for platinum-resistant or refractory epithelial ovarian carcinoma: a Taiwanese gynecologic oncology group study with long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 423-8.
369. Penson RT, Seiden MV. Topotecan: weighing in when there are many options. *Oncologist* 2005; 10: 698-700.
370. Piura B, Rabinovich A. Topotecan in heavily pretreated patients with recurrent ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 612-7.
371. Poveda A. Gemcitabine in patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 2005; 31:S29-37.
372. Sood AK, Lush R, Geisler JP, Shahin MS, Sanders L, Sullivan D, Buller RE, Sorosky JI. Sequential intraperitoneal topotecan and oral etoposide chemotherapy in recurrent platinum resistant ovarian carcinoma: results of a phase II trial. *Clin Cancer Res* 2004;10: 6080-5.
373. Komiyama S, Tsuji H, Asai S, Dokoh J, Ishikawa M, Mikami M. A pilot study of weekly docetaxel therapy for recurrent ovarian cancer, tubal cancer, and primary peritoneal cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 299-302.

374. Berkenblit A, Seiden MV, Matulonis UA, Penson RT, Krasner CN, Roche M, Mezzetti L, Atkinson T, Cannistra SA. A phase II trial of weekly docetaxel in patients with platinum-resistant epithelial ovarian, primary peritoneal serous cancer, or fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 2004 ; 95: 624-31.
375. Sorensen P, Hoyer M, Jakobsen A, Malmstrom H, Havsteen H, Bertelsen K. Phase II study of vinorelbine in the treatment of platinum-resistant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2001; 81: 58-62.
376. Sessa C, Marsoni S. Randomized single-agents trials in recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: S247-51.
377. Bamberger ES, Perrett CW. Angiogenesis in epithelial ovarian cancer. *Mol Pathol* 2002; 55: 348-59.
378. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Webe rB, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergotel, Witteveen P, Bamias A, Pereira D, Wimberger P, Oaknin A, Mirza MR, Follana P, Bollag D, Ray-Coquar dl, on behalf of the ENGOT-GCIG investigators AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30 suppl LBA 5002.
379. Eisenhauer EA. Trial design for testing new therapies in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 Suppl 3: 258-65.
380. Underhill C, Toulmonde M, Bonnefoi H. A review of PARP inhibitors: from bench to bedside. *Ann Oncol*. 2010 advanced access published.
381. Gajweski WH, Fuller Jr AF, Pastel-Ley C, Flotte TJ, Bell DA. Prognostic significance of DNA content in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 6: 761-781.
382. Tropé C, Kaern J. DNA ploidy in epithelial ovarian cancer: a new independent prognosis factor? *Gynecol Oncol* 1994; 53: 1-4.
383. Rice LW, Mark SD, Berkowitz RS, Goff BA, Iage JM. Clinicopathologic variables, operative characteristics and DNA ploidy in predicting outcome in ovarian epithelial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 379-385.

384. Scully RE, Silva E. Pathology of ovarian cancer. In Gersheson GM, McGuire WP (HRSG). Ovarian Cancer. Controversies in management. Churchill Livingstone, New York Edinburgh London Madrid Melbourne San Francisco Tokio 1988; 425-444.
385. Pejovic T. Genetic changes in ovarian cancer. *Ann Med* 1995; 27: 73-78.
386. Leary JA, Doris CP, Boltz EM, Houghton CR, Kefford RF, Friedlander ML. Investigation of loss of heterozygosity at specific loci on chromosomes 3p, 6q, 11p, 17p and 17q in ovarian cancer. *Int J Gynecol cancer* 1994; 4: 194-199.
387. Scully RE, Young RH, Clement PB. Atlas of Tumor Pathology; Third series, Fascicle 23. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1998. Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament.
388. Scambia G, Benedetti-Pacini P, Ferrandina G. Epidermal growth factor, oestrogen and progesterone receptor expression in primary ovarian cancer: correlation with clinical outcome and response to chemotherapy. *Br J Cancer* 1995; 72: 361-366.
389. Chan JK, Loizzi V, Magistris A, Lin F, Rutgers J, Osann K et al. Differences in prognostic molecular markers between women over and under 45 years of age with advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8538-43.
390. Sueblinvong T, Manchana T, Khemapech N, Triratanachat S, Termrungruanglert W, Tresukosol D. Lack of prognostic significance of her-2/neu in early epithelial ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2007; 8: 502-6.
391. Bast RC, Jacobs I, Berchuck A. Malignant transformation of ovarian epithelium. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 556-558.
392. Cho RC. Molecular Biology. In: Kurman, RJ. Ed, Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, New York, Springer-Verlag; 1994.p.1163-1198.
393. Isola J, Kallioniemi OP, Korte JM. Steroid receptors and Ki67 reactivity in ovarian cancer and in normal ovary: correlation with DNA flow cytometry biochemical receptor assay, and patient survival. *J Pathol* 1990; 162: 295-301.

394. Rubin SC, Benjamín I, Behbakht K. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *New Engl J Med* 1996; 335: 1413-1416.
395. Gomez- Raposo C, Mendiola M, Barriuso J, Casado E, Hardisson D, Redondo A. Angiogenesis and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2009; 11: 564-71.
396. Mendiola M, Barriuso J, Redondo A, Mariño-Enríquez A, Madero R, Espinosa E, Vara JA, Sánchez-Navarro I, Hernández-Cortes G, Zamora P, Pérez-Fernández E, Miguel-Martín M, Suárez A, Palacios J, González-Barón M, Hardisson D.. Angiogenesis-related gene expression profile with independent prognostic value in advanced ovarian carcinoma. *Plos One*. 2008; 3: e4051.
397. Martinez J. Angiogenesis tumoral. XLVII Reunion Nacional de la AEHH yXXI Congreso Nacional de la SETH, Leccion conmemorativa Hematologica. edicion española .90 (Supl 1): 85- 94. 2005.
398. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1135-49.
399. Demeter A, Varkonyi T, Csapo Z, Szantho A, Olah J, Papp Z. Assessment of prognostic factors in common ovarian tumors of varying malignancy. *Magy Onkol*. 2004; 48: 259-65.
400. Merrit WM, Sood Ak. Markers of angiogenesis in ovarian cancer. *Dis Markers* 2007; 23(5-6): 419-31.
401. Randall TC, Rubin SC. Cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Surg Clin North Am*. 2001 Aug;81(4):871-83.
402. Fanfani F, Ferrandina G, Corrado G, Fagotti A, Zakut HV, Mancuso S, Scambia G.. Impact of interval debulking surgical on clinical outcome in primary unresectable FIGO stage IIIc ovarian cancer patients. *Oncology* 2003; 65: 316-22.2007;23. 419-31.
403. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Eng J Med* 1996; 334: 1-6.

404. Conte PF, Cianci C, Gadducci A. Up date in the management of advanced ovarian carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999; 32: 49-58.
405. Morgan RJ, Alvarez RD, Armstrong DK, Boston B, Chen LM, Copeland L, Fowler J, Gaffney DK, Gershenson D, Greer BE, Grigsby PW, Havrilesky LJ, Johnston C, Lancaster JM, Lele S, Matulonis U, O'Malley D, Ozols RF, Remmenga SW, Sabbatini P, Schink J, Teng N. Ovarian cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;(8):766-94.
406. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3084-92.
407. Harries M, Gore M, Part I: Chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment at first diagnosis. *Lancet Oncol* 2002; 3: 529-36.
408. Ozols RF. Paclitaxel (taxol)/carboplatin combination chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000; 3 Suppl (7): 3-7.
409. Chen SS, Lee L. Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1983; 16: 95-100.
410. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al: Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial. 2013 ASCO Annual Meeting. Abstract 5500. Presented June 1, 2013.
411. Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM, Levine DA, Gardner GJ, Abu-Rustum NR, Barakat RR. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol*. 2012; 124(1): 10-4.
412. Sehouli J, Savvatis K, Braicu EI, Schmidt SC, Lichtenegger W, Fotopoulou C. Primary versus interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from a systematic single-center analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20(8): 1331-40.
413. Eltabbakh GH, Mount SL, Beatty B, Simmons-Arnold L, Cooper K, Morgan A. Factors associated with cytoreducibility among women with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 377-83.

414. Angioli R, Plotti F, Palaia I, Calcagno M, Montera R, Cafà EV, Sereni MI, Panici PB. Update on lymphadenectomy in early and advanced ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008; 20(1): 34-9.
415. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Hensley M, Barakat RR. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006;103: 559-64.
416. Ojeda, B., Marsé, R. y Páez, D. Cáncer epitelial de ovario. *Tratado de Oncología* (pp. 999-1040).
417. Eltabback GH, Belinson JL, Kennedy AW, Gupta M, Webster K, Blumenson LE. Serum CA 125 measurements > 65 U/ml: clinical value. *J Reprod Med* 1997; 42: 617-24.
418. Obeidat B, Latimer J, Crawford R. Can optimal primary cytoreduction be predicted in advanced stage epithelial ovarian cancer? Role of preoperative serum CA-125. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 57: 153-6.
419. Vergote I, van Gorp T, Amant F, Neven P, Berteloot P. Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Oncology (Williston Park)* 2005; 19: 1615-22; discussion 1623-30.
420. Eisenhauer EA. Trial design for testing new therapies in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 Suppl 3: 258-65.
421. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, Salerno MG, Scambia G. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199(6): 642.
422. Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, Costantini B, Ferrandina G, Gallotta V, Gueli Alletti S, Tortorella L, Scambia G. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: impact on prognosis in a single institution experience. *Gynecol Oncol*. 2013; 131(2):341-6.
423. Hunter RW, Alexander ND, Soutter WP. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol* 1992;166: 504-11

424. Karin K. Shih, Dennis S. Chi. Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *Gynecol Oncol* 2010; 21(2): 75-80.
425. Bristow R, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of Maximal Cytoreductive Surgery for advanced Ovarian Cancer During the Platinum Era: A Meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20 :1248-59.
426. Gerestein CG, Eijkemans MJ, Bakker J, Elgersma OE, van der Burg ME, Kooi GS, Burger CW. Nomogram for suboptimal cytoreduction at primary surgery for advanced stage ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2011; 31(11): 4043-9.
427. Gerestein CG, Nieuwenhuyzen-de Boer GM, Eijkemans MJ, Kooi GS, Burger CW. Prediction of 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2010; 46(1): 102-9.
428. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope R, Wilson TO, Podratz KC, Cliby WA. Aggressive Surgical Effort and Improved Survival in Advanced-Stage Ovarian. *Cancer. Obstet Gynecol* 2006; 107: 77-85.
429. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian. *Cancer. Gynecol Oncol* 2006; 100: 283-7.
430. Du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J; Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol.* 2010; 28(10): 1733-9.
431. Cliby WA, Aletti GD, Wilson TO, Podratz KC. Is it justified to classify patients to Stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only?. *Gynecologic Oncology* 2006; 103: 797–801.
432. Aletti GD, Podratz KC, Jones MB, Cliby WA. Role of rectosigmoidectomy and stripping of pelvic peritoneum in outcomes of patients with advanced ovarian cancer. *J Am Coll Surg.* 2006; 203: 521–526.
433. Peiretti M, Zanagnolo V, Aletti GD, Bocciolone L, Colombo N, Landoni F, Minig L, Biffi R, Radice DC, Maggioni A. Role of maximal primary cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian and tubal cancer: Surgical and oncological outcomes. Single institution experience. *Gynecologic Oncology* 2010; 119: 259–264.

434. Clarke-Pearson DL, Kohler MF, Hurteau JA, Elbendary A. Surgery for advanced ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37: 439-460.
435. 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; 69: 103-8.
436. Chi DS, Zivanovic O, Palayekar MJ, Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Leitao MM, Brown CL, Barakat RR. A contemporary analysis of the ability of preoperative serum CA-125 to predict primary cytoreductive outcome in patients with advanced ovarian, tubal and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;112(1): 6–10.
437. Zheng H, Gao YN. Debulking surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with advanced ovarian cancer. *Chin J Cancer Res.* 2012; 24(4): 304–309.
438. Gerestein CG, Damhuis RA, Burger CW, Kooi GS. Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: asystematic review. *Gynecol Oncol* 2009; 114(3): 523–7.
439. Melissa M. Thrall, Barbara A. Goff, Rebecca Gaston Symons, David R. Flum, and Heidi J. Gray. Day Mortality After Primary Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Cancer in the Elderly. *Obstet Gynecol.* Sep 2011; 118(3): 537–547.
440. Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 985-993.
441. Heintz APM. Surgery in ovarian cancer: The concept of cytorreductive surgery. *Curr.Opin Obstet Gynecol* 1996; 8:8: 8-11.
442. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 2000; 88(1): 144-53.
443. Taşkin S, Güngör M, Ortaç F, Oztuna D. Neoadjuvant chemotherapy equalizes the optimal cytoreduction rate to primary surgery without improving survival in advanced ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;. 2924-7.



444. Zang R.-Y, LI Z.-T, Zang, Z.-Y,Cai, S.-M. Surgery and salvage chemotherapy for Chinese women with recurrent advanced epithelial ovarian carcinoma: retrospective case-control study. *Internacional journal of Gynecological* 2003; 13(4): 419–427.
445. Rauh-Hain JA, Nitschmann CC, Worley MJ Jr, Bradford LS, Berkowitz RS, Schorge JO, Campos SM, del Carmen MG, Horowitz NS. Platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy compared to primary surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2013; 129(1): 63-8.
446. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol.*2003;101(5): 885-91.
447. Maas HA, Kruitwagenb RF, Lemmensc VE, Goeyd SH, Janssen-Heijnc ML. Theinfluence of age and co-morbidity on treatment and prognosis of ovarian cancer: a population-based study. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 104-09.
448. Chan JK, Urban R, Cheung MK, Osann K, Husain A, Teng NN, Kapp DS, Berek S, Leiserowitz GS. Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. *Br J Cancer* 2006; 95: 1314-20.
449. Partridge EE, Barnes MN. Epithelial ovarian cancer: prevention, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin.* 1999; 49(5): 297-320.
450. Giannice R, Susini T, Ferrandina G, Poerio A, Margariti PA, Carminati R,Marana E, Mancuso S, Scambia G. Systematic Pelvic and Aortic Lymphadenectomy in Elderly Gynecologic Oncologic Patients. *Cancer* 2001; 92: 2562-2568.
451. Lee CK, Pires de Miranda M, Ledermann JA, Ruiz de Elvira MC, Nelstrop AE, Lambert HE, Rustin GJ, Trask CW. Outcome of epithelial ovarian cancer in women under 40 years of age treated with platinum-based chemotherapy.*Eur J Cancer.* 1999; 35(5): 727-32.
452. Ries LA. Ovarian cancer: Survival and treatment differences by age. *Cancer* 1993; 15;71(2 Suppl): 524-9.
453. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Dursun P, Firat P, Bozdog G, Celik NY, Yuce K. Ascites and epithelial ovarian cancers: a reappraisal with respect to different aspects. *IntJ Gynecol Cancer* 2007; 17: 68-75.

454. Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva and vagina. *Semin Surg Oncol* 1994; 10: 31-46.
455. Mury D, Woelber L, Jung S, Eulenburg C, Choschzick M, Witzel I, Schwarz J, Jaenicke F, Mahner S. Prognostic and predictive relevance of CA-125 at primary surgery of ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011; 137(7):1131-7.
456. Coussy F, Chéreau E, Daraï E, Dhombres F, Lotz JP, Rouzier R, Selle F. Interest of CA 125 level in management of ovarian cancer. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011; 39(5): 296-301.
457. Chéreau E, Ballester M, Rouzier R, Coutant C, Daraï E. Advanced ovarian cancer: criteria of resectability. *Bull Cancer*. 2009; 96(12): 1189-97.
458. Vorgias G, Iavazzo C, Savvopoulos P, Myriokefalitaki E, Katsoulis M, Kalinoglou N, Akrivos T. Can the preoperative Ca-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study. *Gynecol Oncol*. 2009; 112(1): 11-5.
459. Brun JL, Bouzigon E, Saurel J, Chêne G, Briex M, Brun G, Hocke C. Prognostic factors for survival of ovarian epithelial cancers: apropos of 287 cases. *Gynecol Obstet Fertil*. 2000; 28(3): 223-31.
460. P.E. Colombo, A. Mourregot, M. Fabbro, M. Gutowski, B. Saint-Aubert, F. Quenet, S. Gourgou, P. Rouanet. Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage IIIc and IV patients. *Eur. J. Surg. Oncol* 2009; 35(2): 135–143.
461. Fanfani F, Fagotti A, Salerno MG, Margariti PA, Gagliardi ML, Gallotta V, Vizzielli G, Panico G, Monterossi G, Scambia G. Elderly and very elderly advanced ovarian cancer patients: does the age influence the surgical management? *Eur J Surg Oncol*. 2012; 38(12): 1204-10.
462. Hoskins WJ: Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71(4 Suppl): 1534-40.

463. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, Markman M, Armstrong DK, Muggia F, McGuire WP; Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007; 25(24): 3621-7.
464. Tognon G, Carnazza M, Ragnoli M, Calza S, Ferrari F, Gambino A, Zizioli V, Notaro S, Sostegni B, Sartori E. Prognostic factors in early-stage ovarian cancer. *Ecancermedicalscience*. 2013; 7: 325.
465. Furuya M. Source. Ovarian cancer stroma: pathophysiology and the roles in cancer development. *Cancers (Basel)*. 2012;18; 4(3): 701-24.
466. Yoo SC, Yoon JH, Lyu MO, Kim WY, Chang SJ, Chang KH, Ryu HS. Significance of postoperative CA-125 decline after cytoreductive surgery in stage III C/IV ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2008; 19(3): 169-72.
467. Le T, Faught W, Hopkins L, Fung-Kee-Fung M. Importance of CA125 normalization during neoadjuvant chemotherapy followed by planned delayed surgical debulking in patients with epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008; 30(8): 665-70.
468. Kolwijck E, Span PN, Thomas CM, Bulten J, Sweep FC, Massuger LF. Prognostic value of CA 125 in ovarian cyst fluid of patients with epithelial ovarian cancer. *Oncol Rep*. 2010; 23(2): 579-84.
469. Wang XY, Ye J, Feng SW, Lü WG, Wan XY, Xie X. Value of serum CA(125) detection for predicting recurrence and prognosis in ovarian epithelial cancer. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2010; 45(11): 813-6.
470. Rossi AC, Di Vagno G, Cormio G, Cazzolla A, Stefanelli S, D'Elia E, Selvaggi L. A retrospective study of preoperative CA 125 levels in 82 patients with ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2004; 269(4): 263-5.
471. Uzunoglu S, Aybatli A, Kaplan PB, Cicin I, Sut N, Sayin C, Varol F. Assessment of CA-125 area under the curve as a prognostic factor in patients with ovarian cancer. *Med Oncol*. 2013; 30(1): 447.
472. Huang H, Li YJ, Lan CY, Huang QD, Feng YL, Huang YW, Liu JH. Clinical significance of ascites in epithelial ovarian cancer. *Neoplasma*. 2013; 60(5): 546-52.

473. Gadducci A, Sartori E, Landoni F, Zola P, Maggino T, Maggioni A, Cosio S, Frassi E, LaPresa MT, Fuso L, Cristofani R. Relationship Between Time Interval From Primary Surgery to the Start of Taxane- Plus Platinum-Based Chemotherapy and Clinical Outcome of Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Results of a Multicenter Retrospective Italian Study. *JCO* 2005; 23(4):751-758.
474. Polcher M, Mahner S, Ortmann O, Hilfrich J, Diedrich K, Breitbach GP, Höss C, Leutner C, Braun M, Möbus V, Karbe I, Stimmler P, Rudlowski C, Schwarz J, Kuhn W. "Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and docetaxel in advanced ovarian cancer a prospective multicenter phase II trial. *Oncol Rep.* 2009; 22(3): 605-13.
475. Kuhn W, Rutke S, Späthe K, Schmalfeldt B, Florack G, von Hundelshausen B, Pachyn D, Ulm K, Graeff H. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer* 2001;15; 92(10): 2585-91.
476. Rosen DG, Yang G, Liu G, Mercado-Uribe I, Chang B, Xiao XS, JZheng, Zhenq J, Xue FX, Liu J. Cancer: pathology, biology, and disease models. *Front Biosci* 2009; 14: 2089–2102.
477. Ferreira PA, Sallum LF, Sarian LO, Andrade LA, Derchain S. Serous and non-serous ovarian carcinoma: histological tumor type as related to the grade of differentiation and disease prognosis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012; 34(5): 196-202.
478. Bamias A, Psaltopoulou T, Sotiropoulou M, Haidopoulos D, Lianos E, Bournakis E, Papadimitriou C, Rodolakis A, Vlahos G, Dimopoulos MA. Mucinous but not clear cell histology is associated with inferior survival in patients with advanced stage ovarian carcinoma treated with platinum-paclitaxel chemotherapy. *Cancer* 2010; 116(6): 1462-8.

479. Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Swart AM, Siddiqui N, Colombo N, Bookman MA, Pfisterer J, du Bois A. Gynecologic Cancer InterGroup. Prognostic relevance of un common ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20(6): 945-52.
480. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170(4): 974-9.
481. 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; 115(6): 1234-44.
482. Winter WE , Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, Rubin SC, Muggia F, McGuire WP; Gynecologic Oncology Group. 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.
483. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 15; 8: CD005343.
484. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *European Journal of Cancer* 2011; 47(3): S88–91.
485. Milam MR, Tao T, Coleman RL, Harrell R, Bassett R, dos Reis R, Ramirez PT. Prolonged Primary Treatment Intervals in Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer *Int J Gynecol Cancer* 2011;21.

486. Kumar L, R. Hariprasad, S. Kumar, N. Bhatla, S. Thulkar, M. Vijayaraghavan, S. Deo, N. Shukla and R. Singh. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by interval debulking surgery versus upfront surgery followed by chemotherapy (CT) in advanced epithelial ovarian carcinoma (EOC): A prospective randomized study Interim results. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition); 25,18S: 5531.
487. Cornelis S, Van Calster B, Amant F, Leunen K, Van der Zee AG, Vergote I. Role of neoadjuvant chemotherapy in the management of stage IIIC-IV ovarian cancer: survey results from the members of the European Society of Gynecological Oncology. *Int J Gynecol Cancer*. 2012; 22(3): 407-16.
488. Van Meurs HS, Tajik P, Hof MH, Vergote I, Kenter GG, Mol BW, Buist MR, Bossuyt PM. Which patients benefit or not from 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; 49(15): 3191-201.
489. Kumar L, Hariprasad R, Kumar S. Upfront surgery vs neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian carcinoma (EOC): a randomized study. IGCS. Prague; 2010.
490. Revaux A, Rouzier R, Ballester M, Selle F, Daraï E, Chéreau E. Comparison of morbidity and survival between primary and interval cytoreductive surgery in patients after modified posterior pelvic exenteration for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012; 22(8): 1349-54.
491. Tsolakidis D, Amant F, Leunen K, Cadron I, Neven P, Vergote I. Comparison of diaphragmatic surgery at primary or interval debulking in advanced ovarian carcinoma: an analysis of 163 patients. *Eur J Cancer*. 2011; 47(2): 191-8.
492. Thrall MM, Gray HJ, Symons RG, Weiss NS, Flum DR, Goff BA. Neoadjuvant chemotherapy in the Medicare cohort with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011; 123(3): 461-6.
493. Onda T, Yoshikawa H. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2011; (7): 1055–1069.

494. Dai-yuan M, Bang-xian T, Xian-fu L, Ye-qin Z, Hong-Wei C. A meta-analysis: neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in ovarian carcinoma FIGO stage III and IV. *World J Surg Oncol* 2013; (11): 267.
495. Markman M, Liu PY, Rothenberg ML, Monk BJ, Brady M, Alberts DS. Pretreatment CA-125 and risk of relapse in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 20; 24(9): 1454-1457.