

CIRUGÍA DE INTERVALO

CITORREDUCCIÓN ÓPTIMA EN CÁNCER DE OVARIO ESTADIO III

LUIS PALACIOS F, CARMEN SUÁREZ, ALIRIO MIJARES, RAÚL VERA G, BEATRIZ DELGADO

HOSPITAL ONCOLÓGICO "PADRE MACHADO" INSTITUTO CLÍNICO "LA FLORESTA" ASURVE CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Demostrar que la cirugía de intervalo constituye una opción terapéutica efectiva en el aumento de la resecabilidad tumoral, mejorando la sobrevida de aquellas pacientes con tumores epiteliales de ovario clasificados como estadio III y catalogados como "no resecables". **MÉTODOS:** Estudio retrospectivo y descriptivo de las pacientes pertenecientes al servicio de ginecología del Hospital Oncológico "Padre Machado" con el diagnóstico de tumor epitelial de ovario clasificados como estadio III, incluidos en un protocolo de cirugía de intervalo, en el período septiembre 2002 - septiembre 2007. **RESULTADOS:** Fueron identificadas 13 pacientes. El esquema de quimioterapia utilizado en todos los casos fue el de paclitaxel a dosis de 175mg/m² y carboplatino 5ABC, con una media de 4,46 ciclos. Se estableció una respuesta posterior a la quimioterapia primaria mayor al 50 % 76,92 % de los pacientes. **CONCLUSIONES:** La cirugía de intervalo aumenta el porcentaje de resecabilidad y disminuye el porcentaje de complicaciones posoperatorias, no evidenciándose beneficios estadísticamente significativos en términos de aumento de la sobrevida libre de enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, ovario, intervalo, resecabilidad, sobrevida.

SUMMARY

OBJECTIVE: To demonstrate that interval debulking surgery constitutes an effective therapeutic option in the increase of the tumor like resected, improving the over life of those patients with epithelial tumors of ovary classified III stage, catalogued like "none resected". **METHODS:** Retrospective and descriptive study of the patients that assisted the service of gynecology of the Oncology Hospital "Padre Machado" with the diagnosis of epithelial tumor of ovary III stage, included in protocol interval debulking surgery, during the period September 2002 - September 2007. **RESULTS:** 13 patients were identified. The scheme of chemotherapy used in all the cases was paclitaxel at dose of 175mg/m² and carboplatin 5ABC, with a media of 4.46 cycles. An answer greater than 50 % was settled down subsequent to the primary chemotherapy in a 76.92 % of the patients. **CONCLUSIONS:** The interval debulking surgery increases the percentage of respectability and diminishes the percentage of postoperative complications, not demonstrating itself significant benefits in terms of increase in the free disease period.

KEY WORDS: Cancer, ovary, interval, resects, over life.

INTRODUCCIÓN

E

l carcinoma epitelial de ovario es uno de los cánceres ginecológicos más comunes y representa en EE.UU la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres mayores de 65 años. El

Recibido:17/11/2008 Revisado:21/12/2008

Aceptado para publicación:20/01/2009

Correspondencia: Dr. Luis J. Palacios

Hospital Oncológico "Padre Machado" Calle Alejandro Calvo L.

Urb. Los Castaños, el Cementerio. Caracas, Venezuela.

Telf: (0416) 6331337. E-mail = ljpf2511@gmail.com

Instituto Nacional del Cáncer estima que para el año 2007 se diagnosticarán aproximadamente 22 430 casos nuevos de cáncer del ovario en EE.UU, produciéndose un estimado de 15 280 defunciones por esta causa ^(1,2).

En Venezuela, según cifras del Ministerio del Poder Popular para la Salud, para el año 2005 el cáncer ocupó la segunda causa de mortalidad general, de estas, los tumores de los órganos genitales femeninos representaron el 1,83 % de las causas de muertes diagnosticadas con 362 fallecimientos por tumores malignos de ovario.

Sólo el 19 % de todos los casos de cáncer del ovario se detecta en esta etapa temprana, realizándose el mayor porcentaje de diagnósticos en estadios avanzados, con la consiguiente pobre expectativa de vida, por lo que ha surgido la necesidad de brindar una opción terapéutica efectiva a las pacientes con tumores epiteliales de ovario estadio III (FIGO), diversos estudios han establecido que la cirugía de intervalo disminuye las complicaciones posoperatorias y aumenta la sobrevida global de estas pacientes⁽³⁾, para lo cual se han ideado una serie de protocolos de neoadyuvancia para aumentar la resecabilidad y por consiguiente la sobrevida de estas pacientes. Anteriormente las pacientes con cáncer de ovario en estadios avanzados no eran candidatas a resección quirúrgica, por lo que su expectativa de vida disminuía drásticamente, pero posterior a los trabajos de Meig's (1934) ⁽²⁾, se plantea que la remoción quirúrgica de los tumores de ovario podrían mejorar el efecto de la radiaciones posterior a la cirugía en pacientes con enfermedad avanzada.

La línea de razonamiento más frecuentemente citada para explicar el valor aparente de la cirugía de intervalo consta de 5 puntos ^(4,5).

1. Este tipo de cirugía fue ideado para remover los clones de las células tumorales resistentes de tal manera que decreciera la probabilidad de inicio precoz de resistencia de las drogas.
2. La extirpación de grandes masas probablemente

se hizo en áreas mal vascularizadas del tumor, mejorando aparentemente la probabilidad de dar drogas en dosis adecuadas a las células cancerígenas remanentes.

3. El gran crecimiento de las fracciones de las pequeñas áreas mejor vascularizadas aumentaban el efecto de la quimioterapia.
4. En principio masas pequeñas requieren menos dosis de quimioterapia y de esta manera disminuye la probabilidad de resistencia a drogas.
5. La extirpación de enfermedad voluminosa teóricamente mejora el sistema inmune.

Desde la década del 70, Griffiths y col.⁽⁴⁾ publican evidencia en donde se plantea que la reducción de los nódulos tumorales a menos a 1,5 cm de diámetro por medio de cirugía reductora de intervalo, seguida de quimioterapia, aumentaba la sobrevida. Estas observaciones han sido corroboradas por numerosos ensayos clínicos, los cuales han sido agrupados en metaanálisis. Se ha analizado el efecto relativo en la supervivencia del porcentaje de cirugía citorreductora y de otros factores pronósticos, en diferentes subgrupos de pacientes con cáncer de ovario avanzado tratadas durante la era del platino.

De 1989 hasta 1998, una búsqueda de *Medline* identificó 81 cohortes de 53 estudios (6 885 pacientes) de pacientes con cáncer de ovario estadios III o IV tratados con quimioterapia basada en platino ^(6,7). El resultado del análisis demostró que existe una correlación positiva estadísticamente significativa entre el porcentaje de máxima citorreducción y la mediana del tiempo de supervivencia. Cada incremento del 10 % en la proporción de pacientes sometidas a cirugía de citorreducción máxima se asociaba a un incremento del 5,5 % en la mediana de supervivencia. Los autores concluyeron que en la era del platino, la proporción de pacientes con cáncer de ovario estadio III o IV sometidas a cirugía citorreductora máxima es uno de los determinantes más potentes de la supervivencia de

cada cohorte. El valor de la cirugía citorreductora de intervalo ha sido el sujeto de ensayos en estadio III. En el primer ensayo, llevado a cabo por la Organización Europea para la investigación y tratamiento de cáncer, los pacientes sometidos a citorreducción después de cuatro ciclos de ciclofosfamida y cisplatino (con ciclos adicionales que se administran después) tuvieron una mejor supervivencia que los pacientes que completaron 6 ciclos de esta quimioterapia sin cirugía de intervalo ⁽³⁾. La limitación principal de este estudio consiste en que las pacientes no se trataron con platino y paclitaxel. En el estudio del *Gynecologic Oncology Group* en el que se comparó el uso de paclitaxel y cisplatino con el de ciclofosfamida y cisplatino en pacientes con cáncer ovárico a reducción quirúrgica subóptima del volumen tumoral, el tiempo mediano de supervivencia de las pacientes que recibieron paclitaxel mejoró de manera impresionante sobre el de las que recibieron ciclofosfamida (38 en comparación con 20 meses). No está claro si la cirugía de intervalo confiere un beneficio adicional a la supervivencia de las mujeres tratadas con paclitaxel y cisplatino ⁽⁸⁾. Se hace necesario esperar los resultados del estudio fase III de la rama de ginecología oncológica de la Organización Europea para la búsqueda y tratamiento del cáncer (EORTC 55971), en donde luego del análisis prospectivo y aleatorio se podrán responder varias de las interrogantes presentes en cirugía de intervalo.

Si la cirugía de intervalo constituye una opción terapéutica efectiva en pacientes con tumores epiteliales de ovario estadio III (FIGO) catalogadas como “no resecables” al momento de la valoración inicial entonces esta tendrá un impacto positivo en el aumento del porcentaje de resecabilidad, disminución de las complicaciones posoperatorias y en la sobrevida global.

OBJETIVO GENERAL

Demostrar que la cirugía de intervalo constituye una opción terapéutica efectiva

en el aumento de la resecabilidad tumoral, mejorando la sobrevida libre de enfermedad de aquellas pacientes con tumores epiteliales de ovario estadio III (FIGO) catalogadas como “no resecables” al momento de la valoración inicial.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar la respuesta inicial de las pacientes al tratamiento con esquema neo-adyuvante (Paclitaxel-carboplatino) durante tres a seis ciclos previos a la realización de la cirugía de intervalo (medido por la resecabilidad tumoral).

Establecer el grupo de pacientes elegibles para cirugía de intervalo.

Evaluar las complicaciones posoperatorias de las pacientes sometidas a cirugía de intervalo.

MÉTODOS

Se realiza un estudio retrospectivo y descriptivo de las pacientes pertenecientes al servicio de ginecología del Hospital Oncológico “Padre Machado” Caracas con el diagnóstico de tumor epitelial de ovario estadio III (FIGO), incluidos en protocolo de cirugía de intervalo, en el período septiembre 2002 - septiembre 2007.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Estadio III de cáncer de ovario (FIGO) que cumplieran con los criterios de Vergote ⁽⁶⁾ para quimioterapia primaria seguida de cirugía de intervalo (excluyendo estadios IV FIGO).

Pacientes que en su evaluación incluyeran:

- CA- 125
- Ultrasonido pélvico
- TAC de abdomen y pelvis con doble contraste
- RX de tórax PA y lateral
- Valoración endoscópica digestiva (superior-inferior)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes catalogadas como resecables al momento de la valoración inicial.

Paciente con contraindicación médica para recibir quimioterapia neoadyuvante.

PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Una vez que la paciente ingrese al servicio de ginecología se aplicaran los criterios de inclusión y exclusión, luego de la aprobación del consentimiento informado por la misma o familiares, se procederá a su estadiaje mediante la valoración clínica, paraclínica y diagnóstico histológico acorde a cada caso. Una vez establecido lo anterior serán referidas al servicio de oncología médica de nuestro centro para su posterior valoración, una vez cumplido los tres a seis ciclos de terapia neo-adyuvante (Paclitaxel 175 mg/m² superficie corporal y carboplatino ABC 5). Al ser valoradas se establecerá la respuesta tumoral medida por tomografía de abdomen y pelvis, marcador tumoral CA-125 y posteriormente se planificarán acorde al caso para una cirugía citorreductora óptima.

La muestra fue de tipo intencional no probabilística, de una serie de casos seleccionados en el Hospital Oncológico “Padre Machado”.

REGISTRO DE DATOS

Se recolectarán los datos acorde al instrumento de registro elaborado para el protocolo de investigación.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

Los recursos humanos que se emplearan serán:

Personal adscrito al servicio de ginecología y oncología médica del Hospital Oncológico “Padre Machado”.

Pacientes con diagnóstico de tumor epitelial de ovario estadio III (FIGO), que ingresen al servicio de ginecología del Hospital Oncológico

“Padre Machado”.

Personal adscrito al servicio de archivo e historias médicas del Hospital Oncológico “Padre Machado”.

Asesoría aportada por tutor y estadista.

Los recursos materiales empleados serán:

Historia clínica

Instalaciones del servicio de ginecología, oncología médica, área quirúrgica, diagnóstico por imágenes y laboratorio del Hospital Oncológico “Padre Machado”

Instrumento de recolección de datos

Herramientas de *Microsoft Office 2003*[®]

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO PROPUESTO

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales sus frecuencias y sus porcentajes.

Los contratos de las variables nominales se basaron en la prueba Chi-cuadrado de Pearson con corrección de Yates, esta se aplicó en el caso de las frecuencias con celdas menores de 5.

Los contrastes se consideraron significativos si $P < 0,05$; los datos fueron analizados con SPSS 15.0 para Windows[®].

RESULTADOS

Durante el período septiembre 2002 a septiembre 2007 fueron identificadas 13 pacientes con cáncer epitelial de ovario los cuales cumplieron con los criterios de inclusión. El rango de edad de estas pacientes fue de 33-72 años con una media de 55,77. En relación con los síntomas de presentación el aumento de la circunferencia abdominal fue reportado en 7 pacientes lo cual representó un 53,8 % dolor en 38,5 %

En relación con los hallazgos de tomografía de abdomen y pelvis con utilización de doble

contraste (oral y endovenoso) se evidenció que la presencia de tumor pélvico estuvo presente en 9 pacientes lo cual representó un 76,9 %. El marcador tumoral CA-125 fue determinado en los 13 pacientes con un rango de valores desde 0 UI/cm³ hasta 5000 UI/cm³ con una media de 818,54. Este marcador de igual manera fue determinado posterior al tratamiento de quimioterapia de inducción evidenciándose un rango de valores desde 0 UI/cm³ hasta 167 UI/cm³ con una media de 34,69.

En relación al procedimiento quirúrgico para el estadiaje de las pacientes se evidenció que la toma de biopsia se realizó en 8 pacientes (61,53 %), siendo este procedimiento realizado por abordaje laparoscópico en 4 pacientes (30,8 %).

El tipo histológico predominante fue el carcinoma seroso papilar poco diferenciado en 9 pacientes (69,23 %), seguido del adenocarcinoma endometroide en 2 pacientes (15,38 %).

El estadio predominante según la FIGO fue el III-C (8 pacientes con el 61,5 %). Describiéndose la presencia de carcinomatosis peritoneal en 9 pacientes (69,2 %) seguido de implantes mayores de 2 cm en 8 pacientes (61,5 %) y afectación de grandes vasos en 30,8 %.

El esquema de quimioterapia utilizado en todos los casos fue el de paclitaxel a una dosis de 175 mg/m² de superficie corporal y el carboplatino a una dosis de 5 del área bajo la curva. El rango de ciclos estuvo entre 0 y 6 con una media de 4,46. La respuesta clínica posterior a la quimioterapia fue determinada por los hallazgos clínicos, de tomografía doble contraste y al valor de CA-125. Se estableció una respuesta mayor al 50 % en 10 pacientes (76,92 %).

En 2 pacientes la respuesta fue establecida en 100 % (15,38 %). Una paciente abandonó el tratamiento y falleció por progresión pulmonar de su enfermedad. En relación al procedimiento de citorreducción este fue considerado como óptimo en 9 pacientes (69,2 %) y en 4 (30,8 %) no. Se obtuvo respuesta patológica completa en 2

pacientes (15,38 %). En relación al seguimiento de las pacientes se evidenció recaída de enfermedad a los 6 meses en 3 pacientes (23,1 %) y recaída de enfermedad al término de 12 meses de seguimiento en 5 pacientes (46,2 %). En el Cuadro 1 se compara el porcentaje de respuesta a la quimioterapia y la presencia de recaída de enfermedad evidenciada a los 6 y 12 meses de seguimiento. Y en el Cuadro 2 la distribución de la muestra según porcentaje de respuesta al tratamiento y recaída a los 6 y 12 meses.

Cuadro 1. Distribución de la muestra según respuesta al tratamiento

% de respuesta	n	%
Ninguna	1	7,7
> 50	4	30,8
> 60	1	7,7
> 70	1	7,7
> 80	1	7,7
> 90	3	23,1
hasta 100	2	15,4
Total	13	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos / Archivo de Historias Médicas del Hospital Oncológico "Padre Machado".

DISCUSIÓN

Está claramente establecido que la cirugía citorreductora primaria es beneficiosa para los pacientes si la carga tumoral es considerada como mínima posterior al procedimiento⁽⁹⁾. En nuestro estudio se identificaron 13 pacientes los cuales cumplían con los criterios de inclusión de nuestra serie retrospectiva. Todos estos pacientes fueron manejados en un servicio de ginecología oncológica, lo cual se establece como premisa fundamental en las recientes series de revisión publicadas por Van Gorp y col.⁽⁷⁾.

Cuadro 2. Distribución de la muestra según porcentaje de respuesta al tratamiento y recaída a los 6 y 12 meses

% de respuesta	6 meses				12 meses			
	Recaída		No recaída		Recaída		No recaída	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	1	10,0
> 50	2	66,7	2	20,0	0	0,0	4	40,0
> 60	0	0,0	1	10,0	1	33,3	0	0,0
> 70	0	0,0	1	10,0	1	33,3	0	0,0
> 80	0	0,0	1	10,0	1	33,3	0	0,0
> 90	1	33,3	2	20,0	2	66,7	1	10,0
100	0	0,0	2	20,0	1	33,3	1	10,0
Total	3	100,0	10	100,0	6	100,0	7	100,0

A los 6 meses: $P = 0,729$

A los 12 meses: $P = 0,217$

Fuente: Instrumento de recolección de datos / Archivo de Historias Médicas del Hospital Oncológico “Padre Machado”.

Una vez que se sean claramente establecidos los criterios de inclusión para ser considerados como irresecables al momento de la valoración inicial se debe posterior a la quimioterapia primaria valorar la respuesta mediante la valoración clínica y paraclínica. En nuestro estudio se evidenció un porcentaje de respuesta mayor al 50 % en un 76,92 %, lo cual aunque no fue determinado de manera objetiva coincide con el trabajo reportado por Zénzola y col. del Instituto de Oncología “Dr. Luis Razetti”⁽⁸⁾.

Al comparar esta respuesta con el porcentaje de citorreducción óptima vemos que constituyó un factor pronóstico en vista de haberse logrado un porcentaje de citorreducción óptima cercana al 70 %.

En relación con uno de los objetivos específicos planteados al inicio de este proyecto evidenciamos que el porcentaje de complicaciones posoperatorias fue menor del 8 %, presentándose únicamente en una paciente la cual tenía patología pulmonar de base. Este dato a

pesar que nuestro proyecto no es de tipo aleatorio coincide con lo reportado por Giannopoulos y col., donde reportaron una menor utilización de recursos hospitalarios y de ingresos a la unidad de cuidados intensivos en el grupo de pacientes sometidas a cirugía de intervalo⁽⁹⁾.

Al comparar la respuesta clínica posterior a la quimioterapia de inducción con las tasas de recaída a los seis y doce meses respectivamente encontramos que no existe diferencia estadística significativa entre porcentaje de respuesta y el porcentaje de recaída ($P = 0,729$ / $P = 0,217$). Estos datos traducen el poco efecto en términos de sobre vida libre de enfermedad en las pacientes seleccionadas para cirugía de intervalo. Esto no coincide con la información aportada por Van Der Burg y col., quienes establecen en su serie que en los pacientes seleccionados para cirugía de intervalo había un aumento tanto en la sobrevida libre de enfermedad como en sobrevida global⁽¹⁾.

Sin embargo, los datos reportados por

Giannopoulos y col., coinciden con los obtenidos en este proyecto, reportando que la cirugía de intervalo pareciera no tener mayores efectos en términos de sobrevida global en estas pacientes⁽⁹⁾.

Se hace necesario esperar los resultados del estudio fase III de la rama de ginecología oncológica de la Organización Europea para la búsqueda y tratamiento del cáncer (EORTC 55971), donde luego del análisis prospectivo y aleatorio se podrán responder varias de las interrogantes presentes en cirugía de intervalo. Podemos concluir en:

La cirugía de intervalo constituye una opción válida en términos del aumento del porcentaje de resecabilidad y disminución del porcentaje de complicaciones posoperatorias en aquellas pacientes catalogadas como “no resecables” al momento de la valoración inicial.

En este proyecto no se evidenciaron beneficios estadísticamente significativos de la cirugía de intervalo en términos de sobrevida libre de enfermedad.

Las pacientes con cáncer epitelial de ovario deben ser manejadas por médicos con entrenamiento en el área de ginecología oncológica.

REFERENCIAS

1. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G. The effect of debulking surgery alter induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1995;332:629-634.
2. Meig's J. Tumors of the female pelvic organs. Nueva York, NY: Macmillan; 1934.
3. Covens AI. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2000;78(3 Pt 1):269-274.
4. Griffit CT, Gorgan R, Hall T. Advanced ovarian cancer: Primary treatment with surgery, radiotherapy, and chemotherapy. *Cancer*. 1972;29:1-7.
5. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002;(20):1248-1259.
6. Vergote I, de Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, Van Dam P. Interval debulking surgery: An alternative for primary surgical debulking? *Semin Surg Oncol*. 2000;19:49-53.
7. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Berteloot P, Leunen K, Vergote I. The position of neoadjuvant chemotherapy within the treatment of ovarian cancer. *Minerva Ginecol*. 2006;58(5):393-403.
8. Zénzola V, Sánchez JL, Hidalgo F, Soto G, Castillo J, Andrade A, et al. Cirugía citorreductora posterior a quimioterapia neoyuvante: En cáncer epitelial de ovario avanzado. *Rev Venez Oncol*. 2005;17(3):122-128.
9. Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Taylor A, Ngeh N, Thomas H. Clinical outcomes of neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2006;27(1):25-28.