

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

**DEPARTAMENT DE PEDIATRIA,
OBSTETRÍCIA I GINECOLOGIA
I MEDICINA PREVENTIVA**

**EVALUACIÓN DE
LOS RESULTADOS TERAPÉUTICOS
EN EL CÁNCER AVANZADO DE OVARIO**

**Tesis doctoral presentada por la licenciada
M^a Assumpció Pérez i Benavente
para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía**

**A mi “twin” Montse,
a mis padres,
a M^aPilar, Pere y Enric,
por estar a mi lado
todos los días de mi vida.**

Los que llegamos a viejos no nos hacemos sabios por el mero transcurso de los años, sino por haber tenido más ocasiones de aprender tanto de los muchos errores que hemos ido cometiendo a lo largo de nuestras vidas, como de los modestos aciertos con los que la providencia nos haya querido regalar.

Es esta actividad sincera y honesta de someter nuestras acciones a veredicto, es lo que nos permite avanzar en el gran camino del ser humano, que no es otro que ser útil a los demás como única forma de ser útiles a nosotros mismos.

Nguyen Van Be. Delta del Mekong 1926-1993.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Jordi Xercavins, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Materno-Infantil del Valle de Hebrón de Barcelona, por su voto de confianza en mis inicios como ginecóloga oncológica en su servicio y por su incansable perseverancia para que culminara mi formación universitaria con este proyecto, que cariñosamente lo titulé como “la asignatura pendiente”.

Al Doctor Josep M^a Martínez i Palones, de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Materno-Infantil del Valle de Hebrón de Barcelona, por enseñarme el mundo de la ginecología oncológica, desde los principios básicos hasta llegar a disfrutar y a compartir juntos muchas horas científicas y quirúrgicas, sin olvidarme de agradecerle la fe depositada en mi en cuanto al manejo de mi arma preferida se refiere, el bisturí eléctrico, alias “el tres en uno”.

Al Dr. Antonio Gil, de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Materno-Infantil del Valle de Hebrón de Barcelona, por transmitirme su inagotable ilusión por la cirugía ginecológica-oncológica, por la laparoscopia radical y por haberme demostrado que los retos personales no son “imposibles”, sólo es cuestión de paciencia y de valentía.

Al Dr. Xavier Martínez y a la Dra. Laia Alemany, del Departamento de Medicina Preventiva del Hospital Valle de Hebrón, por el inicio de una nueva amistad. En especial, quiero agradecerle a Xavi la enorme paciencia que ha tenido conmigo ya que le he hecho pasar por un largo *vía crucis*. Gracias a sus incalculables conocimientos estadísticos, este análisis estadístico, hecho a partir de una base de datos “monstruosa”, se ha podido elaborar este proyecto. Gracias a Xavi i Laia, los arduos “momentos estadísticos” de este trabajo los he podido superar, convirtiendo el Everest en una llanura fértil del delta del Mekong, y la mujer que se encontraba perdida entre

números, gráficas, *odds ratio*, análisis estratificados...del "montruo-SPSS", ha descubierto un nuevo mundo para explorar: el estadístico!

A todos los miembros de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Materno-Infantil del Valle de Hebrón de Barcelona, Dr. Ignacio Aguilar, Dra. Berta Díaz y Dr. Oriol Puig, por su inestimable colaboración y trabajo en equipo. Sin duda, la integración entre todos los miembros de esta Unidad hace posible el magnífico trabajo que realizamos día a día.

A todos los miembros del comité de Oncología Ginecológica, Dr. Angel García, Dr. Josep Castellví, Dr. Josep M^a del Campo, Dra. Ramona Vergés, Dra. Rosa Domínguez, Dr. Xavier Merino, por aportar en las mañanas de los viernes, el enriquecimiento científico de las patologías ginecológicas y en especial del cáncer de ovario, que me ha ayudado a hacer posible la realización de este trabajo.

A todo el equipo del Servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Universitario Materno-Infantil del Valle de Hebrón de Barcelona, por compartir las horas de quirófano y por su trabajo en la asistencia médica intra y postoperatoria.

A todo el equipo de enfermería del área Quirúrgica, del área de Reanimación, del área de hospitalización del Hospital Universitario Materno-Infantil del Valle de Hebrón de Barcelona, por su apoyo profesional en el cuidado de nuestras pacientes.

A la enfermera y secretaria de las consultas externas del Hospital Universitario Materno-Infantil del Valle de Hebrón de Barcelona, Concepción Rafart y Pilar Seoane respectivamente, por su inestimable ayuda en la búsqueda de las historias clínicas y por su incondicional apoyo moral.

A Elvira Santamaria, bibliotecaria del Hospital Universitario Materno-Infantil del Valle de Hebrón de Barcelona, por su gran colaboración en la búsqueda y captura de los artículos de este trabajo, entregados con la máxima puntualidad y diligencia.

Al Dr. Francesc Baró del Hospital Universitario Materno-Infantil del Valle de Hebrón de Barcelona, por compartir mis duros inicios laborales, pero por encima de todo, por su amistad, optimismo y risa contagiosa.

A la Dra. M^a Dolors Sabadell del Hospital Universitario Materno-Infantil del Valle de Hebrón de Barcelona, por haber cuidado de mi madre, por su gran corazón y carácter único y por haberme encaminado al buen “vicio” del trabajo duro.

A todos mis amigos, por seguir siendo mis amigos después de tenerlos medio abandonados por esta prueba académica maratónica y mostrarme sus propias capacidades de superación ante sus diversas y particulares adversidades de esta vida. Siento no poderlos nombrarlos uno a uno por razones obvias de espacio, para no cabe duda que ellos saben colocarse en “la lista de mis amistades” de la infancia, de la adolescencia, de la facultad, de la residencia, de los viajes y del día a día.

A mi familia, que aunque esté en el último párrafo de este capítulo de agradecimientos, son las principales personas a quienes les debo agradecer este trabajo por ser mis mejores “*supporters*” y por trabajar en equipo, cada uno con una función específica. Probablemente sin su ayuda no estaría en el ámbito hospitalario y por tanto, no estaría completando una de las mejores etapas de mi vida y que me ha permitido cumplir un antiguo deseo. Desde pequeña tuve un gran interés por la cirugía y por la medicina. De pequeñas jugábamos por un lado a comercios. Yo tenía una “carnicería” donde disfrutaba cortando a láminas finas unos restos de la tocinería que

había traído mi madre. Y por otro lado, empecé mis pinitos de médico suplantando la identidad del “Doctor Ganon” en aquellos tiernos años 60.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	9
I.	INTRODUCCIÓN	11
I.1.	EPIDEMIOLOGÍA.....	11
I.2.	ETIOLOGÍA.....	18
I.2.1.	Teoría de la ovulación incesante.....	18
I.2.2.	Teoría de las gonadotropinas.....	19
I.2.3.	Otras teorías:.....	19
I.2.3.1.	Inflamación	19
I.2.3.2.	Exposición a carcinógenos o contaminantes en la pelvis	20
I.3.	FACTORES DE RIESGO Y DE PROTECCIÓN.....	21
I.3.1.	FACTORES DE RIESGO	21
I.3.1.1.	Edad	21
I.3.1.2.	Cáncer hereditario familiar	22
I.3.1.3.	Tipo histológico.....	24
I.3.1.4.	Nuliparidad – Infertilidad.....	25
I.3.1.5.	Endometriosis.....	26
I.3.1.6.	Terapia hormonal sustitutiva	27
I.3.1.7.	Hormonas: estrógenos y andrógenos	27
I.3.1.8.	Tabaco.....	28
I.3.1.9.	Dieta	28
I.3.1.10.	Índice de masa corporal	29
I.3.2.	FACTORES DE PROTECCIÓN	29
I.3.2.1.	Anticoncepción hormonal	29
I.3.2.2.	Paridad y embarazo. Lactancia materna.....	30
I.3.2.3.	Histerectomía. Ligadura tubárica.....	31
I.3.2.4.	Ooforectomía profiláctica.....	31
I.3.2.5.	Dieta y nutrición.....	32
I.3.2.6.	Progesterona	32
I.4.	CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA.....	34
I.4.1.	TIPOS DE TUMORES.....	35
I.4.1.1.	Tumores serosos.....	35
I.4.1.2.	Tumores mucinosos	36
I.4.1.3.	Tumores endometriodes.....	37

I.4.1.4. Tumores de células claras.....	38
I.4.1.5. Tumores transicionales	39
I.4.1.6. Tumores mixtos	40
I.4.1.7. Tumores Indiferenciados	40
I.4.2. GRADO HISTOLÓGICO	41
I.5. CLÍNICA	42
I.6. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	45
I.6.1. Marcadores tumorales.....	45
I.6.1.1. Marcador tumoral CA 125	45
I.6.1.1.1. CA 125 y cribado poblacional	46
I.6.1.1.2. CA 125 y diagnóstico de cáncer de ovario	47
I.6.1.1.3. CA 125 y monitorización de la respuesta terapéutica y de la recidiva ...	48
I.6.1.2. Otros marcadores.....	49
I.6.1.3. Marcador Proteonómico	50
I.6.2. Ultrasonografía y Doppler.....	51
I.6.3. Tomografía axial computarizada	52
I.6.4. Resonancia magnética	53
I.6.5. Radiología convencional	54
I.6.6. Tomografía por emisión de positrones	54
I.6.7. Endoscopia del tracto inferior intestinal.....	56
I.7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	57
I.7.1. Vías de diseminación	58
I.7.1.1. Diseminación por contigüidad y transperitoneal.....	58
I.7.1.2. Diseminación linfática.....	59
I.7.1.3. Diseminación hematogena	61
I.7.2. Cinética tumoral y tamaño tumoral.....	61
I.7.3. Estadificación del cáncer epitelial de ovario.....	63
I.7.4. Tipos de cirugía del cáncer epitelial de ovario en los estadios avanzados.....	67
I.7.4.1. Cirugía de citoreducción primaria.....	69
I.7.4.2. Laparoscopia	80
I.7.4.3. Linfadenectomía	83
I.7.4.4. Resección peritoneal: peritonectomía diafragmática y pelvipertonectomía...	87
I.7.4.5. Resección de vísceras intraabdominales	89
I.7.4.6. Cirugía citoreductora de intervalo.....	90
I.7.4.7. Cirugía de <i>second look</i>	92
I.7.4.8. Cirugía citoreductora secundaria.....	95
I.7.4.9. Cirugía paliativa	102

I.8. FACTORES DE PRONÓSTICO.....	104
I.8.1. Factores de pronóstico clínico-histológicos.....	104
I.8.2. Factores de pronóstico moleculares.....	105
I.8.2.1. Oncogenes	105
I.8.2.1.1. p53 y cáncer de ovario	106
I.8.2.1.2. HER2-neu y cáncer de ovario.....	108
I.8.2.2. Otros factores.....	109
I.9. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO	111
I.9.1. Quimioterapia primaria	111
I.9.2. Quimioterapia neoadyuvante.....	114
I.9.3. Quimioterapia intraperitoneal	116
I.9.4. Quimioterapia en la recidiva	120
I.9.5. Nuevos tratamientos en el cáncer de ovario	122
II. HIPÓTESIS DE TRABAJO	127
III. OBJETIVOS	133
III.1. General.....	133
III.2. Específicos	133
IV. PACIENTES Y MÉTODOS.....	137
IV.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	137
IV.2. PACIENTES.....	138
IV.2.1. Definición de los grupos de pacientes a estudiar.....	139
IV.2.2. Criterios de inclusión.....	144
IV.2.3. Criterios de exclusión.....	144
IV.2.4. Variables del estudio.....	145
IV.3. MÉTODOS	149
IV.3.1. Historia clínica y estudio preoperatorio	149
IV.3.2. Cuidados preoperatorios.....	150
IV.3.3. Metodología exploratoria operatoria	151
IV.3.3.1. Vía laparotómica	151
IV.3.3.2. Vía laparoscópica.....	154
IV.3.4. Tratamiento quimioterápico	155
IV.3.5. Seguimiento	156
IV.3.6. Análisis estadístico	157
V. RESULTADOS	161

V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA POBLACIÓN	161
V.1.1. Antecedentes familiares	162
V.1.2. Antecedentes personales médicos y quirúrgicos	163
V.1.3. Antecedentes ginecológicos-obstétricos	166
V.1.4. Factores epidemiológicos	168
V.1.5. Procedencia de las pacientes	170
V.1.6. Clínica	171
V.2. ANÁLISIS DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	174
V.2.1. Ecografía vaginal	174
V.2.2. TAC abdomino-pélvico	176
V.2.3. Marcadores tumorales	180
V.2.4. Otras pruebas complementarias	183
V.3. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS ESTADIOS AVANZADOS DEL CÁNCER DE OVARIO	184
V.3.1. Descriptivo del tratamiento quirúrgico de los estadios avanzados del cáncer de ovario	184
V.3.1.1. Grupo de pacientes en función del tipo de cirugía primaria realizada	184
V.3.1.2. Complicaciones quirúrgicas de la cirugía primaria	196
V.3.1.3. Resultados operatorios de la cirugía primaria	198
V.3.1.4. Linfadenectomía retroperitoneal (ilíaca y para-aórtica)	202
V.3.1.5. Resultados operatorios de la cirugía de intervalo	203
V.3.1.6. Recidiva tumoral	208
V.3.1.7. Análisis descriptivo del tratamiento con quimioterapia adyuvante de los estadios avanzados del cáncer de ovario	212
V.3.1.8. Seguimiento	214
V.3.2. Resultados de los distintos procedimientos quirúrgicos	215
V.3.2.1. Análisis bivariado de la cirugía citoreductora primaria del tratamiento quirúrgico de los estadios avanzados del cáncer de ovario	215
V.3.2.2. Análisis bivariado estratificado de la cirugía primaria y del CA 125 según la ascitis	219
V.3.2.3. Análisis de la linfadenectomía en la cirugía primaria del tratamiento quirúrgico de los estadios avanzados del cáncer de ovario	220
V.3.2.3.1. Exéresis de ganglios y cirugía	220
V.3.2.3.2. Análisis bivariado de la linfadenectomía y la cirugía citoreductora primaria de los estadios avanzados del cáncer de ovario	220
V.3.2.3.3. Función de Supervivencia y del Periodo libre de enfermedad en función de la realización de la linfadenectomía retroperitoneal	224

V.3.2.3.4. Función de Supervivencia en función de la realización de la linfadenectomía retroperitoneal en los grupos de pacientes con cirugía citoreductora primaria óptima (TR=0cm y TR>0-<2cm) y cirugía citoreductora primaria subóptima	227
V.3.2.3.5. Análisis del Período libre de enfermedad en función de la realización de la linfadenectomía retroperitoneal en los grupos de pacientes con cirugía citoreductora primaria óptima (TR=0cm y TR>0-<2cm) y cirugía citoreductora primaria subóptima	229
V.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA SUPERVIVENCIA Y DEL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD GLOBAL	232
V.4.1. Función de Supervivencia global	232
V.4.2. Análisis bivariado de la Supervivencia global en función de los factores de pronóstico	233
V.4.3. Función del Periodo libre de enfermedad global.....	239
V.4.4. Función del Periodo libre de enfermedad global en función de los factores de pronóstico.....	240
V.5. COMPARACIÓN DE LAS FUNCIONES DE SUPERVIVENCIA ENTRE LOS ESTADIOS INICIALES Y LOS AVANZADOS DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO ..	248
V.6. ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LOS ESTADIOS AVANZADOS	250
V.6.1. Análisis bivariado de los estadios avanzados de la FIGO del cáncer epitelial de ovario.....	250
V.6.2. Análisis del subestadio IIIC de la FIGO del cáncer epitelial de ovario.....	252
V.6.2.1. Análisis descriptivo del subestadio IIIC de la FIGO	252
V.6.2.2. Análisis de la Supervivencia del subestadio IIIC.....	254
V.6.2.3. Estudio de los subgrupos del subestadio IIIC con cirugía citoreductora primaria (óptima-subóptima).....	256
V.6.2.4. Análisis de la Supervivencia de las pacientes de los subgrupos del estadio IIIC con cirugía citoreductora primaria (óptima-subóptima).....	260
V.6.2.5. Análisis del Período libre de enfermedad de los subgrupos del estadio IIIC con cirugía citoreductora primaria (óptima-subóptima)	262
V.6.2.6. Análisis de la Supervivencia de los subgrupos del estadio IIIC entre cirugía citoreductora primaria óptima y cirugía de intervalo.....	264
V.7. MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	268
V.7.1. Modelo de regresión logística de la cirugía citoreductora primaria.....	268
V.7.2. Modelo de regresión logística en función de la realización de la linfadenectomía	271

V.7.3. Modelo de supervivencia de las pacientes con estadios avanzados del cáncer de ovario.....	274
V.7.4. Modelo de supervivencia en las pacientes del estadio IIIC	276
V.7.5. Modelo de Período libre de enfermedad en las pacientes del estadio IIIC.....	278
V.8. TASA DE RECIDIVA.....	280
V.8.1. Análisis bivariado de la recidiva tumoral en el cáncer de ovario avanzado	280
V.8.2. Análisis de la Supervivencia global y del Periodo libre de enfermedad de la recidiva tumoral	283
V.9. ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO.....	285
V.9.1. Análisis descriptivo del tratamiento quimioterápico	285
VI. DISCUSIÓN.....	289
VI.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	292
VI.2. ESTUDIO DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA POBLACIÓN.....	293
VI.3. ANÁLISIS DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (ecografía vaginal, CA 125, TAC abdomino-pélvico) Y DE LA LAPAROSCOPIA EXPLORADORA.....	296
VI.3.1. CA 125 y resecabilidad	298
VI.3.2. TAC abdomino-pélvico y resecabilidad.....	302
VI.3.3. Laparoscopia exploradora y resecabilidad.....	305
VI.4. EVALUACIÓN DE LOS DISTINTOS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS EMPLEADOS EN LA CIRUGÍA CITOREDUCTORA PRIMARIA (resecciones viscerales y peritoneales).....	309
VI.5. ESTUDIO DEL PAPEL DE LA LINFADENECTOMÍA EN LOS ESTADIOS AVANZADOS DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO	318
VI.6. FACTORES DE PRONÓSTICO DE LA CIRUGÍA CITOREDUCTORA PRIMARIA ÓPTIMA.....	331
VI.7. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA SUPERVIVENCIA ENTRE LAS PACIENTES CON ESTADIOS INICIALES Y AVANZADOS.	339
VI.8. ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA EN LOS ESTADIOS AVANZADOS DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO.	341
VI.9. ESTUDIO DEL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD EN LOS ESTADIOS AVANZADOS DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO	351
VI.10. ESTUDIO DEL ESTADIO IIIC.....	352
VI.11. ANÁLISIS DE LA CIRUGÍA DE INTERVALO	357
VII. CONCLUSIONES.....	365
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	371
IX. ANEXOS.....	429

IX.1. Índice de Tablas.....	429
IX.2. Índice de Figuras	434
IX.3. Hoja de Recogida de Datos	437
IX.4 Protocolo del cáncer epitelial de ovario en el Hospital Universitario Materno-Infantil del Valle de Hebron de Barcelona.....	444
IX.5 Abreviaturas.....	446
IX.6 Terminología.....	444

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

I.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer epitelial de ovario es la cuarta neoplasia ginecológica, pero alrededor del 50% de las muertes por neoplasias femeninas son debidas al cáncer epitelial de ovario.

La tasa de incidencia más elevada se halla en los países industrializados, entre ellos los Estados Unidos de América (USA), Europa, Australia y Nueva Zelanda (9-17/100.000 mujeres-año) [1]. La Asociación Americana del Cáncer [2] estimó que en el año 2004 se diagnosticarían 25.580 nuevos casos y de ellos 16.090 pacientes morirían por la enfermedad. La incidencia del cáncer de ovario varía según las áreas del mundo y el tipo de población estudiada. En USA la tasa de incidencia es mayor que en el Norte de Europa. Dentro de USA, la población de mujeres blancas y hawaianas es la que presenta un mayor riesgo comparado con el grupo de mujeres afro-americanas e hispanas con un riesgo medio y bajo respectivamente [3].

En USA el riesgo de desarrollar un cáncer de ovario es de un 1,4%, o dicho de otra forma 1 de cada 70 mujeres podrán padecer esta enfermedad a lo largo de su vida [2, 4]. El 40% de las pacientes diagnosticadas por este tumor tienen una edad superior a los 65 años y su mayor incidencia se presenta entre los 75 y 79 años. [5]. La prevalencia en la mujer postmenopáusica es de 40/100.000 mujeres-año.

En la tabla I se detallan las tasas de incidencia, de prevalencia y de mortalidad al primer y quinto año a nivel mundial, de las regiones más y menos desarrolladas y de España. En España la incidencia es de 9,9/100.000 mujeres-año, la tasa de mortalidad es de 4,3/100.000 mujeres-año y la tasa de prevalencia es de 9.159 mujeres a los 5 años [6].

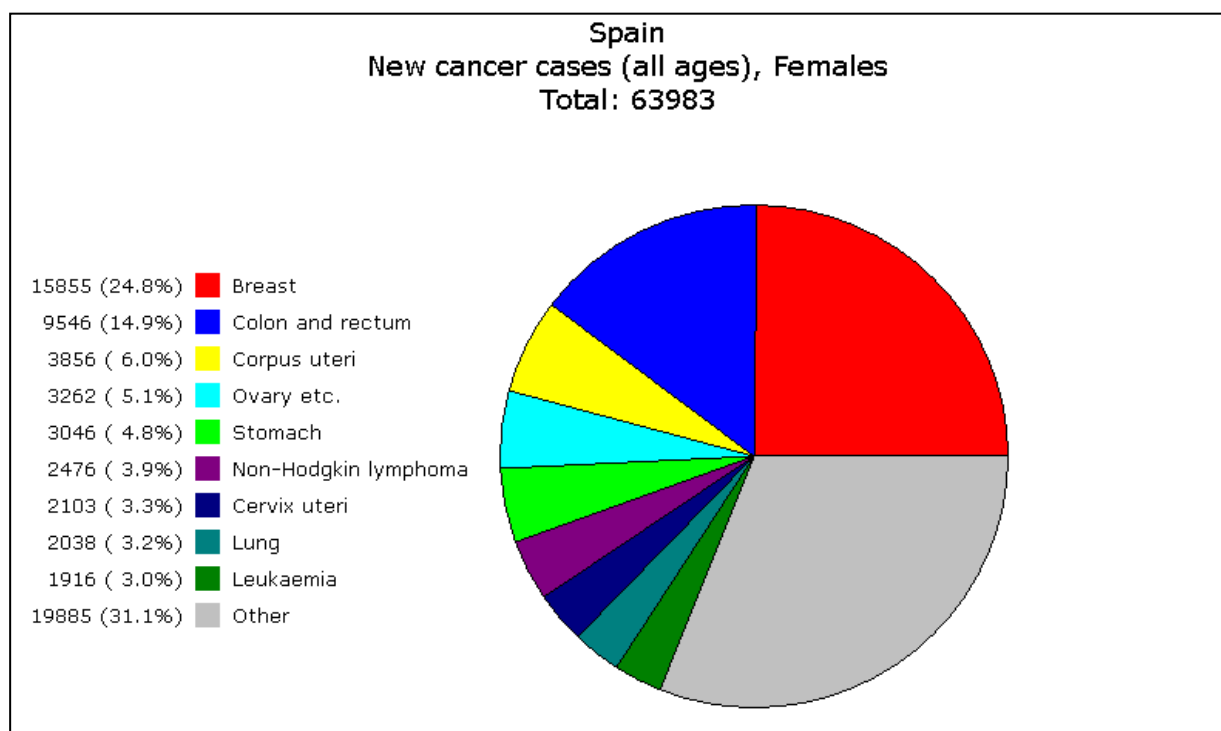
Tabla I. Epidemiología mundial del cáncer de ovario. En la tabla, se detallan las cifras de incidencia, de mortalidad y de prevalencia en función de los países estudiados: población mundial, países desarrollados, países subdesarrollados y España. GLOBOCAN 2002-IARC.

País	Incidencia			Mortalidad			Prevalencia	
	Casos	Tasa Cruda	TEE (M)	Muertes	Tasa Cruda	TEE (M)	1 año	5 años
Mundial	204.499	6,6	6,6	124.860	4,1	4,0	153.761	538.499
Países más desarrollados	96.769	15,8	10,2	62.248	10,2	5,7	76.396	262.328
Países menos desarrollados	107.541	4,4	5,0	62.512	2,5	2,9	77.365	276.171
España	3.262	16,0	9,9	1.679	8,2	4,3	2.529	9.159

TEE (M)= Tasa estandarizada por edad (Mundial)

En España, los tumores malignos del ovario se encuentran en el cuarto lugar más frecuente de todos los tumores femeninos, después del cáncer de mama, del cáncer de colon-recto y del cáncer endometrial, tal como se observa en la figura 1.

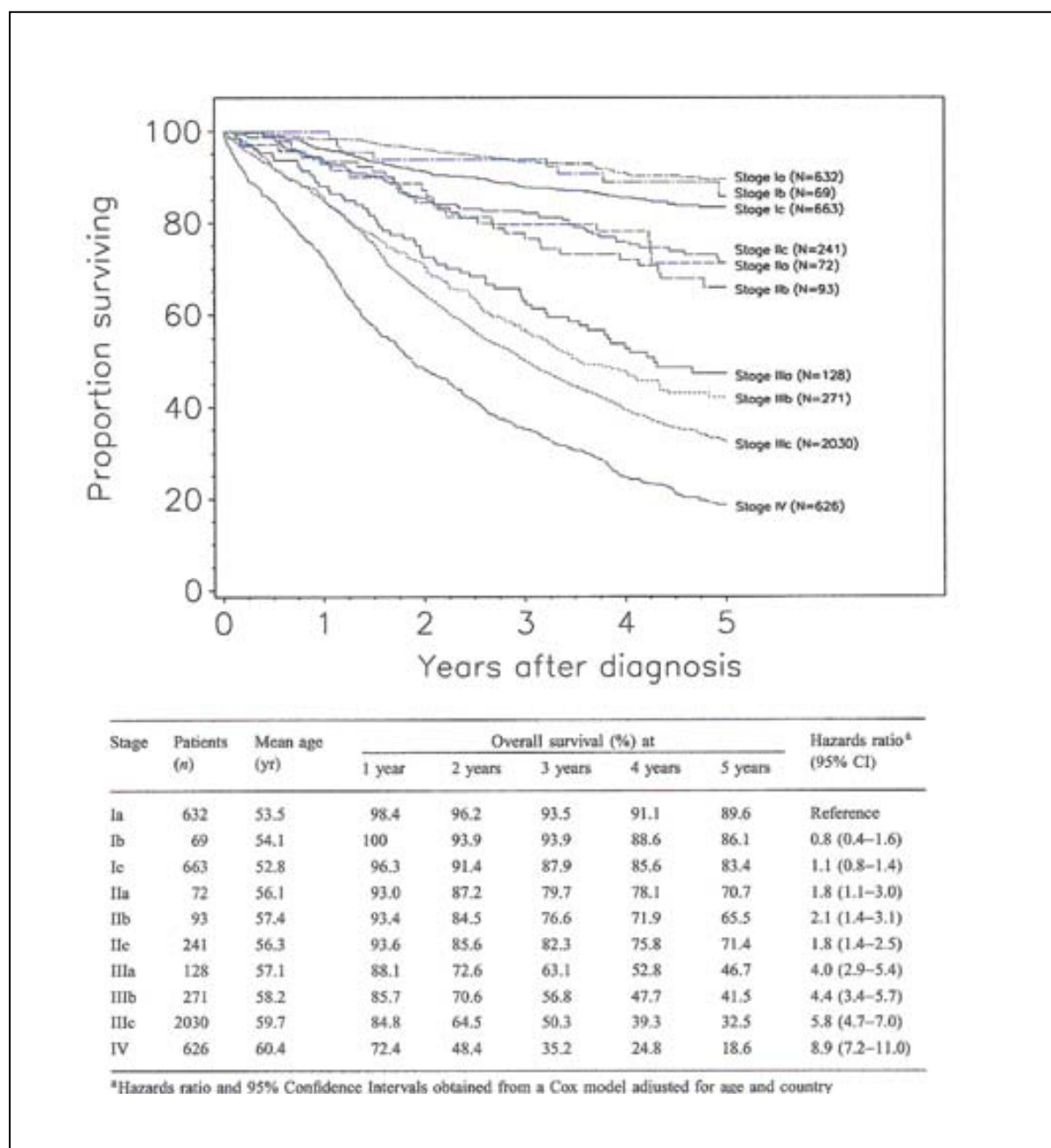
Figura 1. Gráfico de la incidencia de tumores malignos en España. GLOBOCAN 2002-IARC.



La supervivencia global a los 5 años en el cáncer epitelial de ovario es del 49,7% según el volumen 26th of the FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer [7] y lo cual representa la mejor tasa de supervivencia global a los 5 años comparada con los anteriores informes.

Las tasas de supervivencia a los 5 años varían entre el 89,6 % en el estadio IA al 18,6% en el estadio IV. En la tabla II, se detalla la tasa de supervivencia global a los 5 años para cada subestadio de la FIGO. Para el estadio IA es del 89,6%, para el estadio IB del 86,1% con una *Odds Ratio* (OR) de 0,8 (IC 95%= 0,4-1,6), para el estadio IC del 83,4% con una OR de 1,1 (IC 95%= 0,8-1,4), para el estadio IIA del 70,7% con una OR de 1,8 (IC 95%= 1,1-3,0), para el estadio IIB del 65,5% con una OR de 2,1 (IC 95%= 1,4-3,1), para el estadio IIC del 71,4% con una OR de 1,8 (IC 95%= 1,4-2,5), para el estadio IIIA del 46,7% con una OR de 4,0 (IC 95%= 2,9-5,4), para el estadio IIIB del 41,5% con una OR de 4,4 (IC 95%= 3,4-5,7), para el estadio IIIC del 32,5% con una OR de 5,8 (IC 95%= 4,7-7,0) y para el estadio IV del 18,6% con una OR de 8,9 (IC 95%= 7,2-11,0).

Tabla II. Tabla de Supervivencia global a los 5 años según los estadios de la FIGO del cáncer epitelial de ovario de las 4.825 pacientes tratadas durante el período 1999-2001 (26th of the FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer).



En Europa la tasa de supervivencia para los estadios avanzados es del 32% [8] y según la FIGO [7] la media de supervivencia de los estadios avanzados a nivel mundial (estadio IIB-IV) es del 46%.

El origen de los cánceres de ovario se estima entre el 90-95% de las ocasiones como no genético o esporádico y en el 5-10% restante los tumores presentan caracteres

hereditarios [9, 10]. La mayoría de los cánceres familiares de ovario se producen como resultado de la elevada penetrancia de las mutaciones genéticas de las células germinales con predisposición genética. Las mutaciones genéticas más frecuentes del cáncer epitelial de ovarios se encuentran en los genes supresores *BRCA 1* y *BRCA 2* [11].

La mortalidad del cáncer de ovario se ha mantenido relativamente constante en los últimos 30 años [12], y el hecho de su baja incidencia anual (40-50 por 100.000 mujeres-año) para mujeres de edad superior a los 50 años, crea una barrera importante para poder realizar un eficaz diagnóstico precoz. Para reducir la tasa de mortalidad en las pacientes afectadas por el cáncer de ovario se han realizado estudios de cribado en mujeres postmenopáusicas y en pacientes con riesgo genético para desarrollar un cáncer de ovario [13]. Generalmente se asume que si el cáncer de ovario fuera diagnosticado en estadios iniciales habría una importante reducción de la mortalidad y una mayor supervivencia [14].

En las recomendaciones para la prevención del cáncer epitelial de ovario, en el año 2005, dentro de la lucha contra el cáncer genital femenino, se aconseja la necesidad de efectuar unos exámenes periódicos en mujeres a partir de los 20 años y en hacer hincapié en los factores de riesgo conocidos para el cáncer de ovario [15].

En cambio, en el grupo de pacientes con riesgo genético, el cribado poblacional es importante. Se emplea la combinación de la determinación sérica del CA 125 y la realización de la ecografía vaginal una o dos veces al año, empezándola a partir de los 25-35 años, o bien de los 5 a 10 años antes de la primera aparición familiar más joven diagnosticada en aquella familia [16].

La histología más frecuente del cáncer de ovario es la de estirpe epitelial con una tasa cercana al 80%, con predominio de los serosos-papilares.

La clínica es en la gran mayoría de las ocasiones muy inespecífica, lo cual conlleva que la enfermedad se diagnostique en estadios avanzados, empobreciendo así los resultados de la supervivencia a 5 años.

El 70% de las pacientes diagnosticadas de un cáncer epitelial de ovarios se encuentran en estadios avanzados [17]. La mayoría de las pacientes presentan en el

momento del diagnóstico una carcinomatosis peritoneal difusa, ascitis e incluso metástasis a distancia hasta en un 28% [18]. Solamente un tercio de las pacientes se diagnostican en estadios iniciales.

El tratamiento quirúrgico primario citoreductor seguido del tratamiento quimioterápico basado en platino y taxanos, representa actualmente el tratamiento estándar para las pacientes con estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario [19-21].

La citoreducción primaria quirúrgica es uno de los factores de pronóstico independiente que más impacta en la supervivencia a los 5 años en estas pacientes que se presentan en estadios avanzados de cáncer de ovario epitelial. La cifra del tamaño residual fue establecida por primera vez por Griffiths en 1975 [22]. En el seguimiento de las pacientes con un valor de tumor residual inferior a los 2 cm de diámetro se obtenía una supervivencia mayor para las pacientes en las que se superaba esta cifra. Esta cirugía citoreductora máxima que logra reducir el tamaño y el volumen de la carga tumoral a la mínima expresión es la que se define como cirugía citoreductora óptima. A medida que va descendiendo el valor numérico del diámetro del tumor residual se ha demostrado una mejoría en la supervivencia. En cambio, cuando este tamaño residual es mayor a los 2 cm de diámetro no se ha podido demostrar un beneficio en la supervivencia a los 5 años al practicar esta cirugía citoreductora [22-23].

Los tratamientos habituales son capaces de obtener una tasa de respuesta clínica completa aproximadamente de un 50%, una tasa de respuesta patológica completa entre el 25 y 30%, una media de periodo libre de enfermedad de 15,5 a 22 meses y una supervivencia global de 31 a 44 meses [24-31].

A pesar de las terapias agresivas que se aplican, muchas pacientes presentarán una recidiva [32]. Cuando una paciente recidiva, la supervivencia a los 5 años desciende y la mortalidad lógicamente se eleva.

En la actualidad, se están trabajando en la búsqueda de nuevas terapias, tanto en instrumental quirúrgico como en nuevas líneas farmacológicas, terapias génicas,

inmunológicas...para aumentar la expectativa de vida de las pacientes diagnosticadas de estadios avanzados de cáncer epitelial de ovario. Hoy por hoy, aumentar la tasa de curación en estas pacientes supone un reto para cualquier equipo ginecológico oncológico.

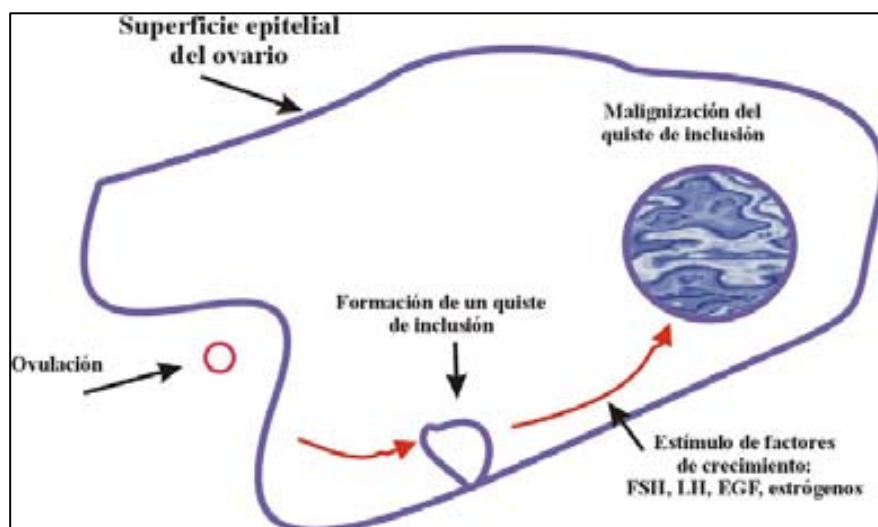
I.2. ETIOLOGÍA

Se han postulado varias etiologías del cáncer de ovario. Entre ellas, las dos etiologías más propugnadas son la teoría de la ovulación incesante y la teoría de las gonadotropinas.

I.2.1. TEORÍA DE LA OVULACIÓN INCESANTE

En los modelos de carcinogénesis ovárica, la teoría de la ovulación incesante descrita por primera vez en 1971 por Fathalla [33] se relaciona la edad de una persona con el inicio de la ovulación. La ovulación es la responsable de originar los microtraumas en la superficie del epitelio ovárico. La estimulación estrogénica, que aumenta el poder mitótico del folículo, junto con la ovulación incesante, son los dos factores principales para el incremento del riesgo del cáncer de ovario, especialmente si se produce en la tercera década de la vida [34] como se aprecia en la figura 2.

Figura 2. Esquema del trabajo en la superficie cortical del ovario, con la expulsión del óvulo en la ovulación y la formación de quistes de inclusión cortical. Estos quistes, con la estimulación de factores de crecimiento (FSH, LH, EGF, estrógenos), favorecen la transformación maligna del quiste de inclusión.



La edad de la ovulación y el número de ciclos ovulatorios a lo largo de la vida son un índice para el riesgo individualizado de cada mujer para cáncer el ovario [35-36]. Un incremento de 1 año de ovulaciones se asocia a un incremento de un 6% del riesgo de cáncer de ovario [34].

I.2.2. TEORÍA DE LAS GONADOTROPINAS

En 1975, Stadel [37] postuló que la permanente exposición a los niveles de gonadotropinas tiene un efecto carcinogénico sobre el epitelio ovárico. Las gonadotropinas estimulan la superficie ovárica epitelial e inducen la transformación celular [38]. La estimulación en la superficie ovárica induce cambios por la acción de la ciclo-oxigenasa-2 (Cox-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 [39].

I.2.3. OTRAS TEORÍAS:

I.2.3.1. Inflamación

Dentro de los distintos subtipos histológicos se proponen unas vías de malignización distintas, así por ejemplo en los cánceres de ovario de tipo endometriode y de tipo célula clara, la malignización se originaría en los focos endometriósicos benignos [40-41] a través de la alteración de la respuesta inmune en los procesos inflamatorios continua en un ambiente hormonal esteroideo desequilibrado (exceso de estrógenos y deficitaria en progesterona) [42]. La asociación entre los tumores endometriodes de cáncer de ovario y los focos de endometriosis se encuentra entre un 5-10% [43].

I.2.3.2. Exposición a carcinógenos o contaminantes en la pelvis

La exposición a contaminantes y carcinógenos en la pelvis y en los ovarios puede jugar un papel en la patogénesis del cáncer de ovario.

Tal como sucede en otros tipos de cánceres epiteliales, los datos epidemiológicos sugieren que estos factores ambientales podrían ser importantes en el desarrollo del cáncer de ovario. Se ha sugerido una asociación entre la exposición a talcos y asbestos con la neoplasia ovárica [44-46] aunque otros trabajos no han conseguido demostrar esta relación [47]. 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 [45], 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.

I.3. FACTORES DE RIESGO Y DE PROTECCIÓN

Estudios epidemiológicos y estudios genético-moleculares han identificado numerosos factores de riesgo y factores protectores en el cáncer de ovario.

I.3.1. FACTORES DE RIESGO

I.3.1.1. Edad

La edad está asociada al cáncer de ovario. La tasa de incidencia ajustada por la edad para los tumores más frecuentes tanto para hombres como para mujeres (cáncer de colon, próstata, mama, ovario y pulmón), está de 6 a 10 veces más elevada en las personas con edades por encima de los 65 años. La tasa de mortalidad muestra también un patrón similar [5].

La tasa de incidencia y de mortalidad en pacientes mayores de 80 años afectas de cáncer de ovario es de 61,8/100.000 y 56/100.000 mujeres-año [48].

La proporción de pacientes tratadas disminuye con la edad [49]. Las pacientes mayores no suelen recibir el tratamiento estándar (cirugía citoreductora más quimioterapia basada en platino), potencialmente curativo, con la misma frecuencia que reciben las pacientes jóvenes [50-51]. Uno de los principales condicionantes es el estado vital de la paciente y la presencia de enfermedades concomitantes [52-53]. El incremento de la disminución de la tasa de supervivencia en las pacientes mayores se debería a la realización de tratamientos más conservadores [54]. Chan [55] 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.

Sundararajan [51], tras incluir a 7.525 pacientes de edades igual o superior a los 65 años observó que la tasa de administración de la quimioterapia adyuvante en el grupo de pacientes de mayor edad era inferior a las del grupo de pacientes más jóvenes. La administración de la quimioterapia mostró valores distintos en función del grupo de edades. La OR de las pacientes entre los 65-69 años fue de 0,96 (IC 95%= 0,63-1,46), la OR del grupo de pacientes entre los 70-74 años fue de 0,65 (IC 95%= 0,43-1,00), la OR entre los 75-79 años fue de 0,24 (IC 95%= 0,15-0,37) y la OR entre las pacientes de 80-84 años fue de 0,12 95% (IC 95%= 0,07-0,19).

Por otro lado, la edad de menarquia y de la menopausia es un factor de riesgo de cáncer de ovario, puesto que la menarquia precoz y la menopausia tardía aumentarían el número de ciclos ovulatorios [36].

I.3.1.2. Cáncer hereditario familiar

Otro de los más importantes factores de riesgo se halla referido a la historia familiar de cáncer de ovario. Las mujeres con historia familiar de neoplasias ováricas y/o mamarias, sobre todo de primer grado familiar (madre, hija, hermana), tienen una mayor probabilidad de presentar cáncer de ovario.

Las pacientes portadoras de una mutación genética en los genes *BRCA1* y 2 tienen un porcentaje de desarrollar la enfermedad a lo largo de su vida de un 16–54% y 10-25% respectivamente [56-57], sin embargo el riesgo es menor cuando la alteración se encuentra en el gen *BRCA2* comparado con el *BRCA1*.

El estudio de familias con cáncer de mama hereditario permitió identificar como responsables de dicha predisposición familiar en un primer lugar al gen *BRCA1* localizado en el cromosoma 17 (17q12-q21) [58] y descubierto en el año 1990 [10] y el gen *BRCA2* localizado en el cromosoma 13 (13q12-q13) y descubierto en 1995 [59].

Ambos genes aumentan el riesgo de padecer un cáncer de ovario hasta la edad de 80 años [60-61]. El *BRCA1* aumenta el riesgo en un 60% y el *BRCA2* en un 27%, a diferencia

del riesgo inferior al 1% de la población general que no presentan estas alteraciones genéticas. La curva de penetrancia se inicia antes en las portadoras de la mutación del gen *BRCA1* que en las portadoras del *BRCA2* [10, 60, 62].

Los genes *BRCA1* y 2 son dos genes supresores tumorales. Las mutaciones de estos genes se asocian también con cánceres de ovario, próstata, colon, hígado, páncreas, vías biliares, estómago, etc [63].

Existen grupos poblacionales con alto riesgo de predisposición genética como la población judía Ashkenazi [64-66].

Las características clínicas que debe reunir el cáncer hereditario son:

- Edad de aparición temprana
- Multifocalidad o bilateralidad de las lesiones
- Aparición de distintos tumores primarios en un mismo individuo
- Antecedentes familiares de la misma neoplasia (1º y 2º grado)
- Alta incidencia de cáncer en la familia

La histología del cáncer de ovario hereditario es principalmente del tipo seroso-papilar (89%) [67]. En cambio, en los casos de cáncer de ovario esporádico las cifras de tumores del tipo seroso-papilar no son tan elevadas como en los cánceres de ovario hereditarios, alcanzando solo un 49%.

En dos trabajos retrospectivos [68-69] se sugiere que las mujeres con mutaciones del *BRCA1* tienen un peor pronóstico de supervivencia comparadas con mujeres sin la alteración mutagénica [Nivel de Evidencia: IIIA].

El cáncer de ovario con vinculación familiar se podría englobar en 4 grandes grupos:

- **Cáncer de ovario específico:** Presentan una expresión parcial del gen *BRCA1*. Para su adscripción se precisa la existencia de 3 o más familiares de 1º-2º grado con cáncer de ovario [10].

- **Cáncer de ovario asociado a cáncer de mama:** Es el grupo más frecuente. Presentan una expresión completa del gen *BRCA1*. Se precisan de 5 o más familiares de 1º-2º grado con cáncer de ovario y/o cáncer de mama [10].

- **Síndrome de Lynch tipo II:** Presentan una alteración en los genes asociados a los errores en la reparación del ADN, como son el *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* [70-73]. En este grupo la alteración genética se debería a la mutación de los genes de reparación del ADN y no a los genes supresores. El cáncer colorectal hereditario no-polipoideo (HNPCC) se encuentra asociado al cáncer de mama, endometrio, ovario, estómago y vías urinarias. El riesgo de presentar un cáncer de ovario a lo largo de la vida en mujeres afectas por esta mutación genética se cifra en un 8-12% y en un 25-50% para el riesgo de presentar un cáncer de endometrio [74].

- **Asociación con cáncer endometrial:** En el cáncer de ovario tipo endometriode-célula clara asociado al cáncer de endometrio (tumor sincrónico) se ha relacionado con alteraciones en el metabolismo de la galactosa, el N314D alelo homocigoto del gen *GALT* (galactosa-1-fosfato uridil transferasa) [75]. El riesgo relativo de desarrollar un cáncer endometrial es de alrededor del 1,5 entre las madres y hermanas de las pacientes con cáncer de ovario.

I.3.1.3. Tipo histológico

La histología de los tumores epiteliales de ovario muestra unas diferencias en cuanto a los factores de riesgo que hacen pensar en una distinta etiopatogenia entre los diferentes subtipos histológicos [76]. Los tumores mucinosos son uno de los subtipos histológicos que se comportan de forma distinta a los otros tipos histológicos. Presentan diferencias en los factores de protección (gestaciones a término, anticonceptivos hormonales) y de riesgo (tabaco) [77-78].

I.3.1.4. Nuliparidad – Infertilidad

La nuliparidad se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de ovario [79-80]. El aumento de las estimulaciones que se producen a nivel de la superficie del ovario o bien las alteraciones sucedidas en esta superficie ovárica después de sufrir una enfermedad inflamatoria pélvica pueden ser los mecanismos de acción para el desarrollo de un cáncer de ovario en las mujeres infértiles que se someten a tratamientos inductores de la ovulación. [81].

McGowan demostró que las nulíparas tienen hasta 2,45 veces más posibilidades de desarrollar una neoplasia que las mujeres que habían tenido tres o más embarazos, y el riesgo disminuyó a 1,27 para las mujeres que tuvieron al menos un embarazo [82]. Las mujeres infértiles que presentan una endometriosis tienen un riesgo relativo de cáncer de ovario de 1,73 (IC 95%= 1,10- 2,71) [83].

No parece haber un incremento del riesgo de cáncer de ovario asociado a los tratamientos de fertilidad [80, 84], pero si parece existir un riesgo en el subgrupo de pacientes infértiles [85]. En cambio, los tratamientos de la fertilidad están asociados a un aumento del riesgo de la presencia de tumores borderline de ovario [80, 86-87], con un riesgo relativo de 2,43 (IC 95%= 1,01- 5,88) [83]. En la población estéril-infértil, los tratamientos inductores de la ovulación han motivado una preocupación por el posible aumento del riesgo del cáncer de ovario en las pacientes sometidas a estos tratamientos. La mayoría de estudios epidemiológicos relativos a los fármacos inductores de la ovulación y riesgo de cáncer de ovario, están sesgados por problemas metodológicos que afectan al poder estadístico (pequeño tamaño de la muestra, periodo corto de seguimiento), el desconocimiento de los tipos de fármacos empleados y a la baja prevalencia de la esterilidad. Tres estudios han mostrado un aumento del riesgo para las mujeres estériles expuestas a estos fármacos respecto a la población general y también un aumento del riesgo para las mujeres estériles tratadas comparadas con las mujeres estériles que nunca

se han sometido a estos tratamientos con un riesgo relativo de 1,45 (IC 95%= 0,28-7,55) [80, 86, 88].

I.3.1.5. Endometriosis

La endometriosis es una enfermedad ginecológica común, con una incidencia del 7-10% [89]. Sampson [40] describió por primera vez el inicio del cáncer de ovario sobre un foco endometriósico benigno en el que se encontraban elementos epiteliales y estromales. La localización más frecuente de la malignización de un foco endometriósico se encuentra en el tejido ovárico, con una frecuencia del 63% [90]. La endometriosis parece predisponer al desarrollo de un cáncer de ovario, con una elevada asociación a los tipos histológicos de célula clara y endometriode [91-93].

La patogénesis de la endometriosis es multifactorial; por un lado, estarían los factores hormonales estrogénicos que alterarían al sistema inmune [93] y por otro lado, por el hecho que aproximadamente la mitad de las mujeres con endometriosis presentan cambios genéticos, tales como la pérdida de heterocigosidad del cromosoma 5q, 6q, 9p, 11q y 22q [94-95], las mutaciones o deleciones del gen PTEN [95-96] o las alteraciones enzimáticas del metabolismo de la galactosa [92] como la del enzima GSTM1 [97].

Las mujeres que padecen de una endometriosis presentan un aumento del riesgo de cáncer de ovario, con una OR de 1,34 (IC 95%=1,03-1,75) [98]. La prevalencia de la endometriosis en cada subtipo histológico de cáncer de ovario es distinta, siendo el grupo con prevalencia más elevada el del tipo de célula clara (26,3-39,2%), seguido por los tumores endometriodes (21,2%), los mixtos (22,2%), los serosos (3,3-3,6%) y los mucinosos (3-5,6%) [99-100].

I.3.1.6. Terapia hormonal sustitutiva

La terapia hormonal sustitutiva (THS) se ha asociado a un pequeño aumento del riesgo de cáncer de ovario (OR de 1,15). La exposición superior a los 10 años de THS con preparados de estrógenos supone un riesgo relativo del 1,27 [101-103]. El riesgo de cáncer de ovario con tratamiento hormonal sustitutivo es un riesgo reversible tras dejar la terapia hormonal sustitutiva [104].

En el estudio sueco en el que se randomizó a 3.899 mujeres entre 50-70 años de edad [103], se valoró el riesgo relativo de cáncer de ovario con el empleo de los distintos esquemas terapéuticos, pautas y vías de administración. Las pacientes que emplearon terapia estrogénica sustitutiva tuvieron una OR de 1,43 (IC 95%= 1,02-2,00) y las que emplearon la pauta secuencial de progestágenos en la THS presentaron una OR de 1,54 (IC 95%= 1,15-2,05); el riesgo fue más elevado para los tipos histológicos serosos, mucinosos y endometriodes.

I.3.1.7. Hormonas: estrógenos y andrógenos

La etiología del cáncer de ovario está asociada a la influencia de los estrógenos [105]. Algunos determinados metabolitos de los estrógenos (17 β -estradiol, 2-hidroxiestradiol, 4-hidroxiestradiol y 16 α -hidroxiestrone) juegan un papel en la carcinogénesis del cáncer de ovario, a través de la apoptosis y de la proliferación celular [106]. La regulación de las células de la superficie epitelial ovárica por parte de los estrógenos y sus receptores hormonales (α -Receptor y β -Receptor) junto con la GnRH y su receptor, modificarían la capacidad de regulación del crecimiento celular de las células neoplásicas [107].

Se ha observado una tendencia al incremento del riesgo ante la presencia de andrógenos endógenos ováricos en mujeres premenopáusicas [108], a través de un efecto

estimulador de las células epiteliales ováricas [109] y por una elevación de la androstendiona y de la dehidroepiandrostendiona [110]. 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) [111].

I.3.1.8. Tabaco

El tabaco se ha asociado a un aumento del riesgo de cáncer de ovario [112-113], mayoritariamente del tipo mucinoso mayoritariamente [114-117], aunque otros estudios no han podido encontrar esta relación [114]. En un estudio caso-control americano se estudiaron 709 casos de cáncer de ovario [114], y se halló 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 se encontró asociación con otros tipos histológicos.

Goodman, encontró una relación del tabaco con un incremento del riesgo de tumores serosos borderline, pero no con los carcinomas invasores de ovario [118].

Otros hábitos tóxicos, como el café y el alcohol también se han relacionado con un aumento del riesgo del cáncer de ovario [119-121].

I.3.1.9. Dieta

Las dietas ricas en grasa saturadas incrementan el riesgo de cáncer de ovario [122]. Los productos lácteos (leche y mantequillas), han sido relacionados con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en unos estudios [123] y aunque en otros no sido posible [124].

I.3.1.10. Índice de masa corporal

El aumento del índice de la masa corporal (IMC) a los 18 años se ha relacionado con el incremento del riesgo de cáncer de ovario en mujeres premenopáusicas [125] y en las mujeres postmenopáusicas [126]. Otros estudios no encontraron una asociación entre el IMC y el riesgo de cáncer de ovario en la mujer adulta [127]. El IMC es un factor independiente en varios estudios. En el trabajo de Niwa y colaboradores, las pacientes que presentaron un IMC entre el 25,0-29,9 kg/m² tuvieron un riesgo relativo de cáncer de ovario de 2,24 (IC 95%= 1,10-4,21) y las pacientes con un IMC>30kg/m² presentaron un riesgo relativo de 1,78 (IC 95%= 0,24-13,34) [128].

I.3.2. FACTORES DE PROTECCIÓN

Los factores etiológicos que han demostrado una asociación en la reducción del riesgo de padecer un cáncer de ovario son los relacionados con la anovulación: la paridad [129], la lactancia [130] y el uso de anticonceptivos hormonales orales [131].

I.3.2.1. Anticoncepción hormonal

Estudios epidemiológicos han mostrado que tanto el uso de anticonceptivos como el embarazo reducen de forma importante el riesgo de desarrollar cáncer de ovario entre un 40-50% [131-132]. Este efecto se incrementa con el uso prolongado del fármaco y persiste incluso entre 10 y 20 años tras finalizar su empleo [133]. Hay una reducción del 10-12% por cada año de su uso tanto en nulíparas como en multíparas, así como también en la mujer menopáusica y en la no menopáusica [134]. Con el empleo durante 5 años de anticonceptivos hormonales, la mujer reduce el riesgo de cáncer de ovario a la mitad. Los

anticonceptivos hormonales orales presentan un carácter protector para todos los subtipos histológicos del cáncer epitelial de ovario [131] a diferencia de un incremento en el riesgo de aparición de cáncer de mama con el empleo de los anticonceptivos. Pero la protección está solamente relacionada con los tipos histológicos no-mucinosos [134-136].

En las mujeres portadoras de la mutación del *BCRA1* y *BCRA2* el empleo de los anticonceptivos hormonales produce también un efecto protector para el cáncer de ovario [137-138] con una disminución del riesgo en un 5% por año de uso [139].

Los mecanismos que explicarían esta reducción del riesgo serían: la disminución del número de ovulaciones, de los niveles de gonadotropinas, del estrés oxidativo, de los errores de la reparación del ADN, de la reducción de los quistes de inclusión del ovario y también del efecto protector de la progesterona a través de su mecanismo de estimulación de la apoptosis [140-141].

I.3.2.2. Paridad y embarazo. Lactancia materna

La lactancia inhibe la secreción de gonadotropinas y aumenta el período de anovulación sobre todo en los primeros meses de la misma. Gracias a estos mecanismos, la lactancia reduce el riesgo de cáncer de ovario [81, 142-143].

Al igual que la lactancia, la gestación conduce a la anovulación y a la inhibición de las gonadotropinas. Uno de los hallazgos epidemiológicos más consistente es el efecto protector de las gestaciones a término en el cáncer de ovario [144].

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) [135] y una OR de 0,6 cuando el número de partos es de tres y de una OR de 0,5 cuando son cuatro los partos [129]. Modugno [116], no encontró diferencias en los subtipos histológicos referidos a la paridad y la lactancia.

I.3.2.3. Histerectomía. Ligadura tubárica

En la mayoría de trabajos, la histerectomía tiene un papel protector del cáncer de ovario [76, 81, 103, 143]. La histerectomía reduce entre un 33-36% el riesgo de cáncer de ovario, con una OR de 0,67 (IC 95%= 0,45-0,99) y un riesgo relativo de 0,64 (IC 95%= 0,48-0,85) respectivamente [143, 145]. El efecto protector perdura en el tiempo tras la realización de la cirugía en más de 10 años y el riesgo es similar para todos los tipos histológicos [145].

La ligadura tubárica disminuye el riesgo de cáncer de ovario [146-147], 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 (≥ 10 años) con una TIE de 0,65 (IC 95%= 0,4-1,0) [143, 145, 146, 148, 149]. La ligadura tubárica está asociada a una disminución del riesgo de cáncer de ovario en un 39% con una OR de 0,61 (IC 95%= 0,46-0,85) [145].

I.3.2.4. Ooforectomía profiláctica

El *BRCA1* y *BRCA2* aumentan el riesgo de cáncer de ovario a lo largo de la vida de la portadora de dichas mutaciones; para el *BRCA1* se estima el riesgo en un 60% a los 80 años y para el *BRCA2* en un 27% hasta los 80 años [150]. La ooforectomía profiláctica bilateral está recomendada a pacientes con riesgo de padecer un cáncer de ovario hereditario, ya que disminuye el riesgo de sufrir esta enfermedad [151-152]. La reducción del riesgo de cáncer de ovario se ha estimado en un riesgo relativo de 0,04 (IC 95%= 0,01-0,16) [153].

La práctica de la anexectomía bilateral también reduce el cáncer primario peritoneal a un 2-10% [154]. El Consenso del NIH sobre cáncer de ovario recomienda que a estas mujeres se les efectúe la ooforectomía después de cumplir sus deseos genésicos o bien entre los 35-40 años.

I.3.2.5. Dieta y nutrición

Zhang [155-158], efectuó 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, betacarotenos 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 [159]. 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 [160]. 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 [161].

I.3.2.6. 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 endometriode y célula clara [162].

En la tabla III se resumen los principales factores de riesgo para el cáncer de ovario, según el esquema de Holschneider [163].

Tabla III. Relación de los distintos factores epidemiológicos de protección y de riesgo para el cáncer de ovario con sus valores de riesgo relativo y riesgo relativo estimado para cada uno de los factores. Holschneider CH and Berek JS. 2000.

	Riesgo estimado	Riesgo relativo estimado
Riesgo basal a lo largo de la vida	1,4-1,8	1
FACTORES DE RIESGO		
▪ Historia familiar	9,4	5-7
▪ Mutación BRCA 1	30-40	18-29
▪ Mutación BRCA2	27	16-19
▪ Lynch II/HPNCC	10	6-7
▪ Infertilidad	-	2-5
▪ Nuliparidad	-	2-3
▪ Menopausia tardía	-	1,5-2
▪ Menarquia precoz	-	1-1,5
FACTORES PROTECTORES		
▪ Multiparidad	-	0,4-0,6
▪ Anticoncepción hormonal oral		
- x 4 años	-	0,6
- x 8 años	-	0,5
- x 12 años	-	0,4
▪ Histerectomía/ligadura tubárica	-	0,4-0,6

I.4. CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

En la tabla IV se muestra la clasificación histopatológica de los tumores malignos de la superficie epitelial-estromal del ovario según la Organización Mundial de la Salud (WHO) y la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecológicos (ISPG) [1]. El 90% de los cánceres de ovario son epiteliales (adenocarcinomas), con los distintos tipos histológicos: serosos, mucinosos, endometriodes, célula clara, mixtos e indiferenciados.

Tabla IV. Clasificación histopatológica de los tumores malignos de la superficie epitelial-estromal del ovario (WHO/SPIG 2003).

- **Tumores serosos**
 - Adenocarcinoma
 - Adenocarcinoma de superficie papilar
 - Adenocarcinofibroma (adenofibroma maligno)
- **Tumores mucinosos**
 - Adenocarcinoma
 - Adenocarcinofibroma (adenofibroma maligno)
- **Tumores endometriodes**
 - Adenocarcinoma (sin otra especificación)
 - Adenocarcinofibroma (adenofibroma maligno)
 - Tumor mülleriano mixto maligno (carcinosarcoma)
 - Adenosarcoma
 - Sarcoma estroma endometrial (bajo grado)
 - Sarcoma ovario indiferenciado
- **Tumor de célula clara**
 - Adenocarcinoma
 - Adenocarcinofibroma maligno (adenofibroma maligno)
- **Tumores de células transicionales**
 - Carcinoma de células transicionales (tipo no-Brenner)
 - Tumor de Brenner maligno
- **Tumores escamosos**
 - Carcinoma de células escamosas
- **Tumores mixtos (especificar componentes)**
 - Tumor mixto maligno
- **Tumores indiferenciados e Inclasificables**
 - Carcinoma indiferenciado
 - Adenocarcinoma sin otra especificación

I.4.1. TIPOS DE TUMORES

La historia natural del cáncer de ovario aún no está bien determinada. Parece probable que existan dos vías posibles de desarrollo tumoral: la carcinogénesis de novo y la que se originaría sobre una lesión benigna preexistente [164].

El cáncer epitelial de ovario presenta distintos subtipos histológicos, fundamentalmente el tipo seroso, mucinoso, endometriode, célula clara, mixto e indiferenciado. Los subtipos histológicos del cáncer epitelial de ovario se caracterizan por ser heterogéneos, por mostrar distintos fenotipos y diferentes caracterizaciones moleculares [165-167].

I.4.1.1. Tumores serosos

Los tumores serosos papilares son los más prevalentes en los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario (60% de todos los cánceres epiteliales de ovario) [168]. La supervivencia de los estadios avanzados de los tumores serosos es baja [169], con una tasa de supervivencia global a los 5 años del 41% [7].

Son tumores que no suelen alcanzar tamaños superiores a los 20cm y suelen ser bilaterales en más del 60% de las ocasiones. Solo un tercio de los casos se encuentran en estadio I.

Los tumores serosos bien diferenciados son tumoraciones sólido-quísticas con algunas papilas en su interior. Cuando los tumores son indiferenciados, las características morfológicas macro y microscópicas son más marcadas, con un aumento de la proporción de las zonas sólidas respecto a las quísticas, son más friables, presentan abundantes papilas, con extensas áreas de necrosis y de hemorragia y en un 30% de ellos es posible, en su estudio histopatológico, identificar los cuerpos de psamoma. Los adenocarcinomas

serosos del ovario presentan una asociación muy elevada con la presencia de metástasis peritoneal [170] y con marcadas elevaciones del marcador tumoral CA 125. Las características histológicas son muy similares a las del carcinoma primario peritoneal. La supervivencia global a los 5 años es del 40%.

Inmunohistoquímicamente, los tumores serosos son positivos para las citoqueratinas 7, CAM5.2, AE1/AE3, B72.3, Leu M1 y CA125 en el 85% de los casos y negativos para la citoqueratina 20.

Se ha descrito que los cambios histológicos de los tumores serosos son casi siempre de alto grado y morfológicamente parecidos a los tumores de estadios más avanzados.

El 60% de los tumores serosos que se encuentran en estadios avanzados presentan mutaciones en la p53, mientras que los tumores borderline serosos presentan con mayor frecuencia alteraciones en el *k-ras* que en la p53 [170].

Las mujeres portadoras de alteraciones genéticas en el cromosoma *BRCA1* y *BRCA2* presentan de forma más frecuente tumores serosos del ovario, así como tumores de la trompa y tumores peritoneales primarios [171].

I.4.1.2. Tumores mucinosos

Los carcinomas mucinosos del ovario representan el 7-14% de todos los cánceres epiteliales del ovario [172]. 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 tumores endocervicales, gástricos o intestinales. Suelen ser tumores mejor diferenciados que los serosos. Predominan los tumores unilaterales (80-90%) y pueden alcanzar grandes tamaños. Macroscópicamente suelen ser multiloculares con la presencia de contenido mucinoso. Cuando se diagnostica un tumor mucinoso de ovario debe realizarse el diagnóstico diferencial con los tumores metastáticos gastrointestinales: apéndice, intestino grueso, páncreas, tracto biliar, estómago o 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 [173]. No suelen presentar elevaciones del marcador tumoral CA 125 como en los tumores serosos.

EL carcinoma mucinoso de ovario puede estar asociado al pseudomixoma peritoneal, descrito por primera vez por Werth en 1884. El pseudomixoma peritoneal es una colección gelatinosa fluida (ascitis mucinosa), que también presenta implantes en la superficie peritoneal y del omento [174]. La supervivencia global a los 5 años se cifra en un 65,4% [7].

El 50% de estas pacientes presentan recidivas a los 2-5 años [175], a pesar de realizar tratamientos quirúrgicos agresivos [176]. Estudios recientes moleculares apoyan la hipótesis de que los tumores mucinosos presentan alteraciones genéticas en el codon 12/13 del *k-ras*, tanto en tumores benignos, como en los borderline o los malignos [177]. Presentan como peculiaridad que el *k-ras* también se sobreexpresa en los carcinomas mucinosos de origen gastrointestinal (colon y páncreas) [178]. Los estadios avanzados mucinosos presentan una peor respuesta al tratamiento quimioterápico con platino comparado con los demás tipos histológicos y su supervivencia en también peor [25, 29, 179]. Hess [179], propone tratar a los carcinomas mucinosos con fluoracilo, tal y como se tratan los carcinomas gastrointestinales.

I.4.1.3. Tumores endometriodes

Los tumores endometriodes del ovario representan el 10-20% de todos los tumores malignos del ovario y se diagnostican en la quinta y sexta década de la vida. La mayoría de tumores son unilaterales (70-80%). La supervivencia global a los 5 años es del 64,8% y del 37,0% para los estadios III y IV respectivamente y aunque la de estos últimos descende respecto al total de estadios, este tipo endometriode es el tumor que presenta mejor tasa

de supervivencia a los 5 años dentro de los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario [7].

El 42% de los tumores endometriodes están asociados a la presencia de endometriosis en el mismo ovario afectado [180] y el 15-20% están asociados a cáncer de endometrio sincrónico [181]. Estas asociaciones sugieren los mismos factores de riesgo que los tumores endometriales de tipo endometriode. Las pacientes que son diagnosticadas de cáncer de ovario endometriode son de 5 a 10 años más jóvenes que el resto de pacientes sin asociación con la endometriosis. En estas pacientes el marcador tumoral CA125 se encuentra elevado en el 80% de los casos.

Las posibilidades para el diagnóstico diferencial entre los tumores primarios sincrónicos endometrio-ovario y las metástasis ováricas de un carcinoma de endometrio se basan en los datos clínicos y en sus características histopatológicas [182-184]. La inmunohistoquímica ayudaría a realizar este diagnóstico, permitiendo identificar el 63% de los tumores simultáneos. Suelen ser tumores bilaterales en menos del tercio de las ocasiones, pudiendo alcanzar los 20cm de diámetro.

La diferenciación escamosa se encuentra alrededor del 30-50% de los casos. Los tumores endometriodes son positivos a la vimentina, citoqueratina, antígeno de membrana superficial y al receptor de progesterona, pero negativos para la α -inhibina. Las alteraciones genéticas esporádicas más frecuentes en el carcinoma de ovario endometriode son la β -catenina (CTNNB1) en el 38-50% de las ocasiones, el PTEN en el 20%, en el 46% para la pérdida de la heterocigosidad 10q23 (LOH) [185] y en un 12,5-15% en lo relativo a la inestabilidad de los microsatélites (IM) [186].

I.4.1.4. Tumores de células claras

Son los tumores compuestos por células claras ya que contienen glicógeno y células en tachuela y ocasionalmente otros tipos celulares. La media de edad se halla cercana a la sexta década de la vida. Se originan en la superficie del ovario o en zonas con

quistes endometriósicos ováricos o de las endometriosis pélvicas. Este tipo histológico se halla asociado a endometriosis en un 67% de los casos.

Macroscópicamente suelen presentar un diámetro medio de 15 cm, son unilaterales, predominantemente sólidos y en sus quistes se hallan múltiples formaciones papilares. En los estadios avanzados de cáncer ovárico los tumores de célula clara suelen encontrarse en un 19% en estadio III y en un 29% en estadio IV. La supervivencia a los 5 años de estos estadios avanzados es muy baja (14 y 4% respectivamente). La supervivencia global a los 5 años es del 63,6% [7].

Presentan positividad en un 50% al CA 125 y en un 38% al antígeno carcinoembrionario. Algunos tumores de célula clara presentan positividad a la α -fetoproteína. Debe realizarse un diagnóstico diferencial con los tumores endometriodes, del seno endodérmico (Yolk Sac), con el disgerminoma y con el estruma ovárico. Son tumores del ovario que muestran una mayor resistencia a la quimioterapia y por tanto una peor supervivencia.

I.4.1.5. Tumores transicionales

Los tumores transicionales son tumores de ovario compuestos por elementos epiteliales histológicamente parecidos a los tumores uroteliales. En este grupo se incluyen a los tumores de Brenner y a los tumores 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. De forma infrecuente son tumores bilaterales y macroscópicamente no se distinguen del resto de tumores.

En el tercio de los casos, suelen presentar diseminación en el momento del diagnóstico. Microscópicamente se identifican por los típicos nidos de células transicionales distribuidas de forma irregular en el estroma fibrótico. También se encuentran asociados a otros tipos de tumores malignos del ovario, sobre todo con los tumores serosos.

El perfil inmunohistoquímico es de negatividad para el uroplaquina, trombomodulina y las citoqueratinas 13 y 20, positividad para el CA125 y la citoqueratina 7 [1]. La supervivencia a los 5 años de estos tumores es baja (35%). No presentan una buena quimiosensibilidad.

I.4.1.6. Tumores 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% [7].

I.4.1.7. Tumores 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 estadios 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 metastáticos indiferenciados.

I.4.2. GRADO HISTOLÓGICO

Las pacientes con grados histológicos bien diferenciados presentan una tasa de supervivencia global a los 5 años del 57,2%, mientras que los tumores moderadamente diferenciados es del 31% y en los indiferenciados del 28,5% [7]. Cuando se relaciona el estadio con el grado histológico, la supervivencia desciende en función del aumento de indiferenciación, de manera 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 la supervivencia desciende al 31,45%. Lo mismo sucede con los estadios IV y el grado I y III (42,8% y 13,1% respectivamente) [7].

I.5. CLÍNICA

El 70% de las pacientes son diagnosticadas en estadios avanzados [187] y raramente en sus fases iniciales. La media del tiempo que transcurre desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico es de 12 semanas a 4 meses [188-189].

Kirwan [190], 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 solo en un 11%.

El tiempo prolongado de la clínica inespecífica de las pacientes con cáncer de ovario, la demora en la visita médica y la agresividad tumoral hacen que el estadio de la enfermedad sea avanzado en el momento del diagnóstico [191-193].

Hasta en un 68% de las ocasiones, las pacientes consultan por sus síntomas a un médico generalista antes que a un ginecólogo [194]. Un tercio de las pacientes con cáncer de ovario son remitidas a centros quirúrgicos o médicos. Las pacientes dirigidas a unidades hospitalarias no ginecológicas son más frecuentemente las pacientes de mayor edad, las cuales se encuentran con peores condiciones del estado vital y en estadios más avanzados que las pacientes más jóvenes [195].

La clínica inespecífica se encuentra en el 90-95% de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados [196-200] y en muchas ocasiones esta clínica sugiere o bien patología gastrointestinal o una enfermedad neoplásica de la cavidad abdominal superior, de manera que el diagnóstico de la enfermedad sufre un retraso "fatal" para la supervivencia de la paciente. Existe un 10-15% de pacientes en estadios avanzados que se encuentran asintomáticas en el momento del diagnóstico [201-203], en

las que la exploración física y las pruebas complementarias de las revisiones ginecológicas rutinarias y los hallazgos casuales desde otras especialidades, detectan las masas anexiales tumorales.

Más del 70% de las pacientes presentan más de un síntoma [195, 199, 204], pero menos de un 25% de las pacientes en estadios avanzados de cáncer epitelial de ovario presentan síntomas relacionados directamente con la pelvis o el aparato genital [202].

Alrededor del 50% de las pacientes presentan ascitis y masa abdomino-pélvica en el momento del diagnóstico. Los síntomas más frecuentes son: la distensión abdominal, que dificulta la exploración, las alteraciones gastrointestinales, el dolor abdominal, las alteraciones menstruales y las metrorragias, los síntomas urinarios y la anorexia-pérdida de peso-náuseas-vómitos [194, 195, 204-205]. La ascitis es un signo que está relacionado con un fuerte indicio de malignidad. Debe descartarse la posibilidad de una gran masa ovárica quística en lugar de una ascitis, ya que el movimiento del abdomen también produce oleaje en el interior de la masa ovárica. Otros hallazgos clínicos durante la exploración física son la presencia/ausencia de derrame pleural, nódulo umbilical ("nódulo de la Hermana Mary Joseph's"), signos paraneoplásicos (hipercalcemia, signo de Leser-Trélat, síndrome de Trousseau, dermatomiositis, fascitis palmar) [4, 206] y adenopatías en territorios supraclaviculares, inguinales y axilares.

Esta inespecificidad motiva una demora en la percepción de enfermedad por parte de la paciente y una demora también en el acierto del diagnóstico por parte del médico. Diagnosticar un cáncer epitelial de ovario en pacientes asintomáticas en estadios avanzados suele ser más infrecuente (3%) [197].

Cuando la enfermedad se encuentra diseminada en la cavidad abdominal-pélvica, pueden detectarse nódulos en fondo de saco de Douglas, ascitis, tumores en

hemiabdomen superior por nódulos e induración del epiplón, nódulos umbilicales o bien detectarse nódulos linfáticos en las áreas extrabdominales, como en el territorio axilar, supraclavicular o inguinal. La enfermedad avanzada se asocia con anorexia, dolor intenso, pérdida de peso y náuseas. La presencia de náuseas-vómitos y dolor abdominal son frecuentes cuando existe un cuadro de suboclusión intestinal; cuando hay derrame pleural existe un cuadro de hipofonesis pulmonar y tos irritativa.

I.6. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

I.6.1. MARCADORES TUMORALES

I.6.1.1. Marcador tumoral CA 125

El CA 125 es una glicoproteína antigénica de elevado peso molecular que se encuentra en los adultos en los tejidos derivados del epitelio celómico fetal (células mesoteliales de la pleura, pericardio y peritoneo) y en los tejidos derivados del epitelio Mulleriano (trompas de Falopio, endometrio y endocérvix). La superficie del epitelio ovárico no expresa CA 125, excepto los quistes de inclusión, las áreas de metaplasia y las excrecencias papilares [207].

El CA 125 fue detectado en cánceres de ovario en humanos mediante anticuerpos monoclonales por Bast en 1981 [208]. El CA 125 ha sido validado como el marcador tumoral del cáncer epitelial de ovario, tanto para el diagnóstico de la enfermedad, para la monitorización del tratamiento, como para el seguimiento y la detección precoz de la recidiva [209-211].

La utilización del CA 125 se ha ampliado a nuevos campos en el manejo del tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario, aunque todavía no está validado. La regresión del CA 125 durante el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante ha sido un factor pronóstico independiente para la supervivencia de las pacientes con estadios avanzados de cáncer seroso de ovario [212]. Cuando se emplean nuevos fármacos en ensayos clínicos en fase II (Paclitaxel, Raltitrexed, Rhizoxin, Talimustine, Topotecan), el incremento de los niveles de CA 125 predicen entre un 50 y un 75% de casos la existencia de una recidiva [213]

La vida media del CA125 es de 2 semanas. En el año 2001, Yin y cols. clonaron el CA 125 [214], demostrando que era una mucina de 1 millón de daltons procedente del gen

MUC16. Su clonación permitirá en el futuro entender mejor su papel en el cáncer de ovario. En la actualidad, los trabajos con el marcador CA 125 emplean el valor cinético del CA 125 -area bajo la curva- para predecir la supervivencia en las pacientes afectas de cáncer de ovario [215-6].

I.6.1.1.1. CA 125 y cribado poblacional

La baja prevalencia del cáncer epitelial de ovario (40/100.000) en la población postmenopáusica y la ausencia de una lesión precursora bien establecida y el alto coste que supone las actuaciones quirúrgicas que derivan de la aplicación de un cribado poblacional para la detección de los estadios iniciales del cáncer de ovario, limitan la práctica de un test de cribado para la población general. Ninguno de los actuales marcadores tumorales pueden ser empleados de forma individual en el cribado poblacional [217]. En el estudio prospectivo de Pauler [218], se estudiaron los niveles de CA 125 de 18.748 mujeres postmenopáusicas y sus características epidemiológicas (raza, paridad, anticonceptivos, hábitos tóxicos, histerectomías...). Destacó la distinta magnitud de los valores del CA 125 entre las razas africanas y asiáticas, con una diferencia entre el 20-50% del aumento del valor en las mujeres asiáticas. La heterogenicidad de los marcadores en la población menopáusica plantea la necesidad de utilizar más de un marcador en los programas de cribado (CA125, HER-2/neu, UGP, LASA, DM/70K) [219].

Estudios longitudinales realizados en Europa, Japón y USA han evaluado el impacto en la supervivencia y en la mortalidad cuando se emplea la estrategia de combinar el CA 125 con la ecografía vaginal [220-221]. Los primeros resultados han mostrado un aumento en la supervivencia de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario a través de esta pauta de cribado.

La determinación del valor de CA 125 empleado en los programas de cribado poblacional tiene una sensibilidad del 71% [221]. Skates [222], emplea el algoritmo matemático para calcular la probabilidad de padecer un cáncer de ovario incorporando la

edad individual y la tasa de cambio de CA 125 junto con el valor absoluto de CA 125 y clasifica a las mujeres en tres grupos según el riesgo: bajo, intermedio y alto.

En las mujeres postmenopáusicas, la combinación de una elevación sérica del CA 125 (>35 U/ml) y una ecografía vaginal con criterios de sospecha de malignidad predicen de forma elevada el diagnóstico de cáncer de ovario. Para Eltabback [223], esta cifra se eleva a 65 U/ml. En cambio, estos mismos parámetros pueden encontrarse en la patología benigna del ovario de mujeres jóvenes.

La *Society of Gynecologic Oncologist* y el *American College of Obstetricians and Gynecologist* [224] han validado un algoritmo para el diagnóstico de las masa pélvicas sospechosas de cáncer de ovario en un estudio efectuado a 1.035 mujeres, basado en la exploración clínica, la elevación del CA 125 de >200U/ml en mujeres premenopáusicas (<50 años) y de >35 U/ml en mujeres postmenopáusicas (≥50 años) y la ecografía vaginal. El valor predictivo positivo (VPP) para las mujeres premenopáusicas fue del 33,8% y en el grupo de mujeres postmenopáusicas del 59,5%, ambas con un valor predictivo negativo (VPN) de más del 90%. El nivel de evidencia es III [224].

I.6.1.1.2. CA 125 y diagnóstico de cáncer de ovario

El CA 125 puede estar aumentado antes del diagnóstico de cáncer de ovario, de 10 a 60 meses antes del diagnóstico, pero las elevaciones del marcador sólo detecta entre un 50-60% de las pacientes en estadio I de la FIGO. En los estadios más avanzados del cáncer epitelial de ovario la tasa de pacientes que presentan una elevación sérica del marcador CA 125 es del 90% en el estadio II, del 92% en estadio III y del 94% en estadio IV.

El CA 125 ha demostrado ser útil en el diagnóstico de masa ovárica con niveles elevados en el momento del diagnóstico, aunque los niveles negativos de CA125 no excluyen la presencia de la enfermedad [225]. La especificidad es del 99% en la primera

determinación. En las pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario, aunque el nivel del CA 125, se encuentra elevado en más del 80% de las ocasiones, este valor no es suficientemente sensible ni bastante específico para dar el diagnóstico de cáncer epitelial de ovario [226-228]. Es necesario siempre el estudio histológico para correlacionarlo con cáncer de ovario [229-230].

El marcador CA 125 puede presentar niveles elevados en otras enfermedades distintas del cáncer epitelial de ovario [231-232]:

- Enfermedades malignas ginecológicas: cáncer de endometrio, trompas, endocérvix y mama.
- Enfermedades malignas no ginecológicas: páncreas, hígado, colon, pulmón.
- Patología de carácter benigno del ovario: embarazo, endometriosis, adenomiosis, miomas, enfermedad pélvica inflamatoria, menstruación y quistes benignos.
- Patologías benignas abdominales: pancreatitis, hepatitis, insuficiencia renal.

I.6.1.1.3. CA 125 y monitorización de la respuesta terapéutica y de la recidiva

Los niveles de CA 125 se han correlacionado con la monitorización de la respuesta al tratamiento tras la cirugía y quimioterapia de primera línea un mes después del tercer ciclo de quimioterapia en los estadios III-IV [233-237] con un nivel de evidencia I [238], en el diagnóstico de la recidiva [226], y en la monitorización del tratamiento quimioterápico “salvaje”.

Los descensos del valor del CA 125 en un tiempo medio de 20 días después de la cirugía de citoreducción muestran una mejoría en la supervivencia [239].

Cuando se aprecia un aumento y una elevación persistente del valor del CA125 en las pacientes tratadas por cáncer epitelial de ovarios se debe pensar en una progresión de la enfermedad y/o de la recidiva.

Un incremento del valor del CA 125 después de una normalización de su valor tras completar el tratamiento quirúrgico-quimioterápico, predice con bastante exactitud la recidiva en más del 90% de los casos [233, 240-41]. También cuando el marcador CA 125 muestra unos valores persistentes tras finalizar la quimioterapia e inicia el doblaje numérico de sus valores, predice la aparición de una recidiva hasta un 90% de los casos [242-244]. Sin embargo, los valores normales del CA 125 después de finalizar el tratamiento quimioterápico no excluyen la enfermedad residual microscópica [225, 245].

La elevación del marcador CA 125 sucede unos 4 meses de promedio (1-6 meses) antes de objetivar la recidiva por clínica y/o por imagen [241]. Pero a pesar de apreciar este aumento en el marcador tumoral, no está bien establecido en la comunidad científica cuando tomar la decisión de iniciar una nueva tanda terapéutica ya sea en función de los incrementos del CA 125, o bien ante la presencia de enfermedad medible por técnicas de imagen [18].

Pero el CA125 presenta también unas limitaciones para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de ovario epitelial. Por un lado, el 20% de los cánceres de ovario no expresan CA125 y también el CA125 se encuentra elevado en enfermedades benignas y en otros tipos de patologías [218]. Por otro lado, la normalización del valor del CA125 puede estar presente hasta en un 50% de pacientes con enfermedad persistente de pequeño volumen.

I.6.1.2. Otros marcadores

La utilidad de otros marcadores tumorales, distintos al CA 125, no está todavía bien establecida. Existe una gran variedad de marcadores estudiados que se han empleado para diferenciar benignidad/malignidad de las masas tumorales ováricas, o bien para determinar características histopatológicas, o para el diagnóstico y pronóstico de la neoplásia ovárica.

Dentro de este grupo de marcadores distintos al CA 125 se hallan: el CA 19.9, el CEA, el OVX1, el LASA, el CA 72-4 [246-247], la calicreína humana 6 (hK6) [248-249] y la

calicreína 10 (hK10) [250], el factor estimulador de las colonias de macrófagos (MCSF), los marcadores proteonómicos y genómicos [251] y el factor de crecimiento del endotelio vascular [252].

El CA 19.9 puede encontrarse elevado tanto en tumores epiteliales mucinosos del ovario como en otros tumores: páncreas, endometriales, pulmonares y gastrointestinales.

El antígeno carcinoembrionario (CEA) también se puede encontrar aumentado en el cáncer de ovario entre un 25-50%. Las elevaciones del marcador CEA se elevan en otras patologías: tumoraciones de tipo mucinoso como los carcinomas de colon, páncreas, lesiones benignas hepáticas, pulmonares, gastrointestinales y en mujeres fumadoras.

I.6.1.3. Marcador Proteonómico

Desde la codificación del mapa genético, se han ido determinando los distintos genes con su ADN, ARN y proteínas respectivas. La síntesis de más de $1,5 \times 10^6$ proteínas comporta la creación de las sustancias ejecutoras del mapa genético. El tumor presenta un microambiente entre el estroma, epitelio y endotelio del tejido ovárico. Para analizar el suero o el tejido tumoral es necesario una tecnología sofisticada, como la espectrometría de masas de alta resolución y un soporte bioinformático.

La aplicación de los marcadores proteonómicos para el diagnóstico o seguimiento del cáncer de ovario es todavía un proyecto. La exactitud de estos marcadores es del 80% [216, 253]. Estos biomarcadores podrían ser útiles en el diagnóstico precoz y para la prevención del cáncer de ovario [254-256]. Petricoin [257], estudió el comportamiento de cinco proteínas para discriminar a las pacientes afectas de un cáncer de ovario. Las pacientes que fueron correctamente diagnosticadas fueron 50 con una sensibilidad del 100%, una especificidad del 95% y un VPP del 94%.

Pero todavía hay que encontrar los patrones proteonómicos que puedan determinar si una paciente presenta o no un cáncer de ovario, si se puede identificar en que estadio se

encuentra la paciente (inicial o avanzado) y si se puede identificar a la paciente que presenta una recidiva [258].

A nivel individual, el marcador proteonómico no tiene ningún valor. El estudio de mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario, realizado con SELDI-TOF-MS (*surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry*) [254], ha de responder a la pregunta de si se puede identificar el patrón adecuado para poder diagnosticar la primera remisión en una paciente afecta de cáncer de ovario y de la posibilidad de detectar nuevos modelos para segregar a las pacientes que no tienen un cáncer de las mujeres que sí lo presentan.

I.6.2. ULTRASONOGRAFÍA Y DOPPLER

El empleo de la ecografía transvaginal y el doppler-color en las patologías ginecológicas del tracto genital inferior, ha mejorado el diagnóstico de las masas anexiales [259-261], así como el diagnóstico precoz del cáncer de ovario [262-264]. El ovario de una mujer en edad reproductiva y en edad menopáusica no se visualiza de la misma forma a través de un ecógrafo. El ovario presenta unos cambios funcionales a lo largo del ciclo menstrual en la mujer premenopáusica que deben tenerse en cuenta para poder entender aquellas imágenes ecográficas que ofrecen unas similitudes con otras entidades benignas y/o tumorales del ovario [265-267].

La sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de la ecografía se cifra en un 90,3%, 73,4%, 94,0%, 78,9% y en un 83,9%, 98,4%, 96,3%, 92,6%, 93,7% para el doppler-color respectivamente [268].

El tamaño límite para considerar que una masa anexial diagnosticada por una ecografía vaginal sea sospechosa de malignidad es distinto según la edad reproductiva de la mujer. Las mujeres menopáusicas que presentan masas quísticas o sólido-quísticas con tamaños mayores o iguales a 5 cm de diámetro deben someterse a protocolos de estudio

de masa anexial sospechosa de malignidad. En cambio, en mujeres fértiles los tamaños de masas anexiales entre 5-7 cm pueden corresponder a quistes funcionales.

Las características morfológicas más importantes para la evaluación de las masas anexiales por ecografía son el tejido sólido (no graso) vascularizado, los septos gruesos y las papilas. El doppler-color permite la identificación de la localización de la vascularización de la masa anexial y el doppler espectral valora la morfología de las ondas (índice de pulsabilidad e índice de resistencia). La ecografía proporciona también información de si el tumor es uni o bilateral, de la existencia de ascitis, de implantes peritoneales, etc. [269-271].

I.6.3. TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA

Todas las técnicas radiológicas de imagen avanzadas pretenden alcanzar dos objetivos para ayudar al clínico a obtener un diagnóstico preoperatorio lo más preciso posible. Por un lado, deben tipificar la masa anexial y valorar el grado de extensión de enfermedad en la pelvis, en la cavidad abdominal superior, en el retroperitoneo y fuera de la cavidad abdominal. Entre estas técnicas están la tomografía axial computarizada (TAC), la Resonancia magnética (RM) y la Tomografía de emisión de positrones (PET).

La TAC no ha demostrado una superioridad diagnóstica en el área pélvica frente a la ecografía vaginal. Sin embargo, la TAC proporciona una gran información del resto de la cavidad abdominal: implantes peritoneales y/o carcinomatosis peritoneal, afectación de los ganglios retroperitoneales, del epiplón, metástasis hepáticas y a otras vísceras y la presencia de ascitis y/o derrame pleural.

La posibilidad, mediante la TAC, de visualización de la enfermedad presente en el hemiabdomen superior, en el caso de los estadios avanzados de cáncer de ovario,

representa una gran ayuda al equipo quirúrgico a la hora de planificar la cirugía citoreductora primaria.

Bristow y cols. [272] elaboraron un modelo predictivo de resecabilidad quirúrgica en el cáncer epitelial de ovario basado en la valoración preoperatoria de la tomografía axial computerizada (TAC) con una elevada tasa de acierto en la aproximación al resultado final de la cirugía citoreductora primaria óptima.

La TAC y la RM, son técnicas no invasivas, menos traumáticas y más precisas para predecir el éxito de la cirugía en los estadios avanzados de ovario con unas tasa del 70-90% [273-274]. Qayyum [275], en un estudio retrospectivo de 137 pacientes, comparó los resultados obtenidos por las dos técnicas de imagen para el estudio del cáncer de ovario, la TAC y la RM. Concluyó que ambas técnicas mostraban igual exactitud para la determinar la imposibilidad de resecabilidad tumoral completa quirúrgica y por consiguiente en la predicción de la cirugía subóptima en pacientes diagnosticadas por primera vez de cáncer de ovario, con una sensibilidad del 76%, una especificidad del 99%, un VPP del 94% y un VPN del 96%. Tempany [276], también encontró una eficacia similar entre ambas técnicas comparadas con la ecografía para detectar las metástasis peritoneales sobre todo en los espacios subdiafragmáticos, en la superficie hepática, en los ganglios linfáticos y en el parénquima hepático.

Las tres modalidades, TAC, 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 exactitud en el diagnóstico de malignidad [23].

I.6.4. RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

La RM también muestra una tasa de exactitud diagnóstica elevada (93%) para las masas ováricas sospechosas de malignidad [277-278].

Cuando se compara la capacidad diagnóstica de los distintos métodos diagnósticos para determinar la extensión de la enfermedad, es decir, si esta se encuentra ubicada en la pelvis o se encuentra diseminada en la cavidad abdominal, la especificidad de la ecografía es más elevada que la de RM (96% y 88% respectivamente). En cambio, las tasas de sensibilidad son más elevadas para la RM y la TAC que para la ecografía (98%, 92% y 75% respectivamente) [23]. Las mujeres que tienen clínicamente un relativo bajo riesgo de malignidad con una imagen ecográfica compleja, la RM puede ser más útil en el diagnóstico [279].

Las características iconográficas de la RM con mayor capacidad predictiva de malignidad anexial primaria son la multilocularidad [280], las vegetaciones en la cavidad quística [278, 281] y la ascitis [281].

I.6.5. RADIOLOGÍA CONVENCIONAL

La radiología simple de tórax permite evaluar la existencia o no del derrame pleural. Cuando se observa la presencia de un derrame pleural en estas pacientes es preceptivo efectuar un estudio citológico del líquido pleural. Únicamente la confirmación de la presencia de células malignas en el exudado categorizará a la paciente en el estadio IV de la enfermedad.

I.6.6. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

La PET es una nueva técnica de imagen no invasiva que se ha intentado introducir en el diagnóstico del cáncer de ovario y en la valoración de la respuesta a los tratamientos,

o sea, en el diagnóstico primario del tumor [282-284], en el estado post-tratamiento inicial [285-286], en la respuesta a la neoadyuvancia [287] y en la presencia de recidiva [288-290].

La PET utilizada para el diagnóstico de las lesiones tumorales previas a la cirugía muestra una mejor sensibilidad que la TAC para las lesiones retroperitoneales [282]. La combinación del PET-TAC para la detección de la carcinomatosis peritoneal es mejor que la TAC sola, con una sensibilidad del 66,7%, un VPP del 92,3% frente al 22% y 50% respectivamente [291].

Rose [286], empleó la PET en 22 pacientes para poder predecir la respuesta patológica completa después de la aplicación del tratamiento primario del cáncer de ovario avanzado que muestran una respuesta clínica completa tras finalizar la quimioterapia. La sensibilidad fue solo del 10% y la especificidad del 42%.

Avril [287], estudió la eficacia de la PET en 33 pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante frente a los cambios de los valores del marcador CA 125. Observó que la PET presentaba una buena correlación entre la respuesta metabólica de la PET y la respuesta clínica tras la administración del primer y tercer ciclo de quimioterapia neoadyuvante con una $p=0,008$ y $p=0,005$ respectivamente. En las pacientes respondedoras metabólicas la supervivencia fue de 38,3 meses a diferencia de los 23,1 meses de las pacientes no respondedoras metabólicas.

La PET es un método diagnóstico de imagen no invasivo que permite localizar las lesiones metastásicas peritoneales de pequeño volumen en las pacientes en las que se sospecha de una recidiva tumoral por una elevación del marcador CA 125 [289, 290, 292-3]. 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.

I.6.7. ENDOSCOPIA DEL TRACTO INFERIOR INTESTINAL

La práctica de la colonoscopia y/o sigmoidoscopia en pacientes que presentan unas masas pélvicas tumorales, clínica intestinal y elevación del marcador CA 125, es necesaria para descartar la posibilidad de un cáncer intestinal primario [294]. La colonoscopia en los casos avanzados de cáncer de ovario nos informará de una ausencia de lesión en la mucosa intestinal, de la presencia de compresión extrínseca o bien de una afectación de la mucosa y también al mismo nos permite realizar una toma biopsica dirigida.

La capacidad de la colonoscopia para predecir la necesidad de realizar la resección intestinal en los cánceres de ovario avanzado tiene una sensibilidad del 18% y un valor predictivo positivo del 56% [206, 295]. La colonoscopia se practicaría durante el estudio preoperatorio de las pacientes con cáncer de ovario avanzado sólo en determinadas ocasiones. La situación primordial sería en aquellos casos en los que la paciente presenta una clínica de sangrado intestinal o un cambio en el ritmo deposicional con una exploración física y unas pruebas complementarias que motivaran unas dudas acerca del origen primario del tumor, es decir, de si las masas anexiales son producto de un cáncer primario de ovario con extensión al tracto intestinal o bien de si se trata de un cáncer de colon con metástasis ováricas.

I.7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía de los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario, a parte del tratamiento del proceso, permite además alcanzar la información necesaria para planificar la estrategia terapéutica más adecuada para cada paciente. Un primer aspecto muy importante de la cirugía es que logra obtener tejido tumoral para la confirmación histológica de la neoplasia ovárica primaria; la cirugía posibilita también la exploración exhaustiva de la cavidad abdominal informando del alcance de la extensión de la enfermedad y por último, la cirugía en las pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario, en función de los dos apartados anteriores, se planteará como cirugía citoreductora primaria [296-7] o como cirugía de intervalo [298-9].

El diagnóstico anátomo-patológico de la masa anexial sospechosa es uno de los primeros actos operatorios. La obtención del diagnóstico preoperatorio del tipo de neoplasia es imprescindible para confirmar la naturaleza del tipo de cáncer y actuar en consecuencia a los protocolos terapéuticos establecidos por cada Unidad de Ginecología Oncológica. El resultado de la biopsia preoperatoria indica si la neoplasia es de tipo ovárica (epitelial / no epitelial), o bien se trata de otras patologías no ováricas, como pueden ser las patologías neoplásicas metastásicas (colon, mama, estómago, apéndice, etc) o las patologías benignas (endometriosis, actinomicosis, etc) [206, 300-2].

El papel de la cirugía en el cáncer epitelial avanzado de ovario no posee el nivel de evidencia I porque no existen trabajos randomizados al respecto.

Las dos armas terapéuticas que han demostrado mejorar la estadística de la tasa de supervivencia del cáncer epitelial de ovario avanzado, son por un lado la extirpación o la eliminación del tumor residual mediante cirugía (cirugía citoreductora máxima) [8, 22, 303-4], y por otro lado la quimioterapia basada en platino [8]. La combinación de cisplatino-taxol ha demostrado mejores resultados en la supervivencia que la combinación de cisplatino-ciclofosfamida, con un nivel de evidencia I [305]. A pesar de la aplicación de esta

combinación terapéutica, la tasa de supervivencia a los 5 años de los estadios avanzados de ovario sigue siendo baja [198].

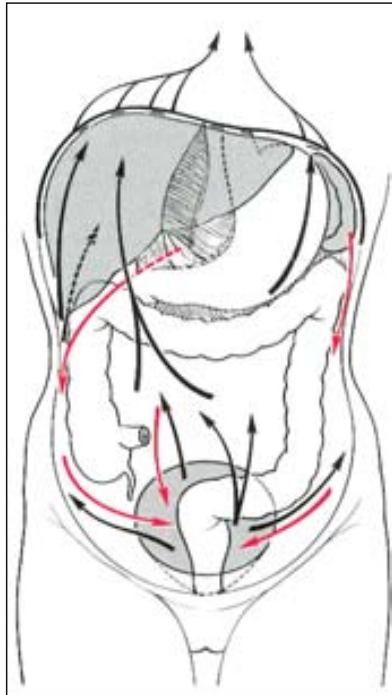
I.7.1. VÍAS DE DISEMINACIÓN

Para comprender los distintos actos quirúrgicos que se efectúan en los estadios avanzados del cáncer de ovario es necesario el conocimiento de las vías de diseminación y de la cinética celular. Existen varias vías de diseminación tumoral del cáncer epitelial de ovario: por contigüidad, transperitoneal, por vía linfática y por vía hematógena.

I.7.1.1. Diseminación por contigüidad y transperitoneal

El cáncer de ovario se origina a través de restos embrionarios del epitelio de la superficie ovárica. Primero se forma un quiste en la corteza ovárica (quiste de inclusión) y progresivamente penetra hacia la cápsula ovárica, produciéndose la exfoliación de las células neoplásicas a la circulación del líquido peritoneal y entrando en contacto con todos los órganos y todas las superficies de la cavidad abdominal. Las vías de diseminación más importantes son la local (diseminación hacia los tejidos contiguos a los ovarios: útero y trompas, vejiga, intestino grueso) y la transperitoneal tal como se puede apreciar en la figura 3.

Figura 3. Esquema del flujo del líquido peritoneal. Las flechas de color negro indican la trayectoria del líquido peritoneal en condiciones de normalidad dentro de la cavidad abdominal. Las flechas de color rojo indican las direcciones anómalas que realiza el líquido peritoneal dentro de la cavidad abdominal (esquema de Clarke-Pearson 1994).



I.7.1.2. Diseminación linfática

La diseminación linfática es la segunda vía de diseminación. La metastatización linfática puede encontrarse en distintos territorios ganglionares de la cavidad abdominal y fuera de la cavidad abdominal. La localización que muestra la mayor frecuencia de ganglios es la de los ganglios retroperitoneales pélvicos y para-aórticos.

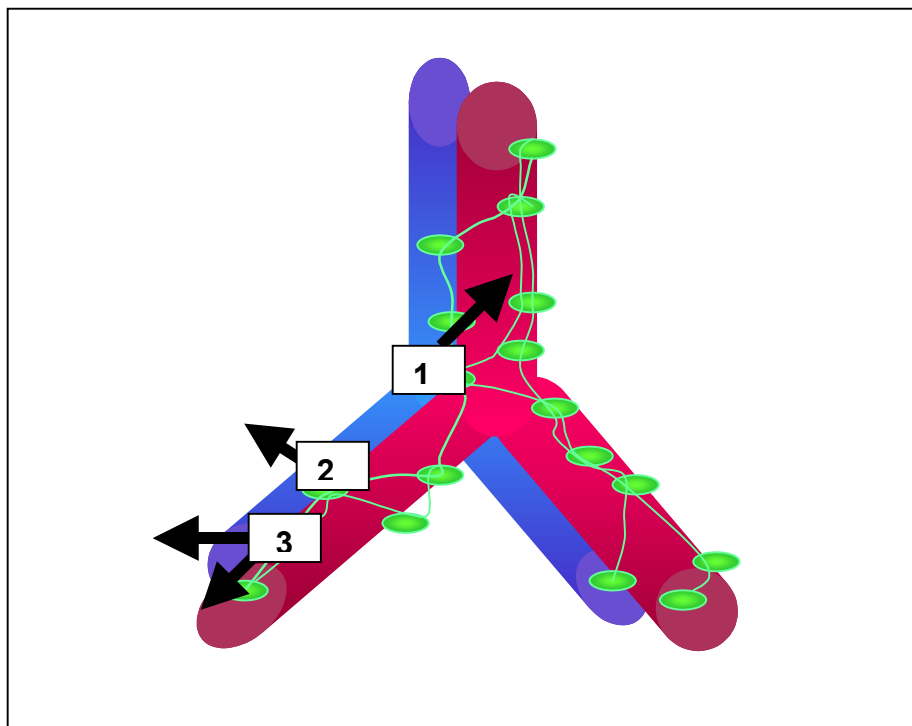
En la figura 4 se esquematizan las tres rutas de drenaje linfático que presentan los ovarios:

- 1- Desde los vasos linfáticos del ligamento infundíbulo-pélvico hacia los ganglios linfáticos para-aórticos o intercavo-aórticos.

2- Desde los vasos linfáticos del ligamento ancho y parametrios hacia los ganglios interilíacos.

3- Desde los vasos linfáticos del ligamento redondo hacia los ganglios ilíacos externos e inguinales.

Figura 4. Rutas de los vasos linfáticos en el cáncer epitelial de ovario: (1); a través del ligamento ancho y parametrios (2) ligamento ancho y parametrios y (3) ligamento redondo.



La incidencia de nódulos linfáticos positivos en el momento de la primera cirugía aumenta a medida que el estadio es más avanzado. De esta forma, las pacientes con cáncer de ovario en estadio II, la afectación ganglionar se encuentra entre el 35,7-50%, en las pacientes en estadio III del 41-74% y en las pacientes en estadio IV del 73-87,5% [306-8]. Burghardt [308], encontró que la afectación de ganglios ilíacos y para-aórticos eran muy frecuentes.

El bloqueo de los vasos linfáticos peritoneales por las células tumorales origina la ascitis. La diseminación transdiafragmática de las células tumorales causa el derrame pleural y determina que la paciente sea diagnosticada en un estadio IV de la enfermedad.

I.7.1.3. Diseminación hematológica

Las metástasis por vía hematológica en el cáncer epitelial avanzado de ovario se encuentran principalmente en órganos intrabdominales (metástasis intraparenquimatosas hepáticas, bazo, etc) y en órganos no abdominales (cerebro).

I.7.2. CINÉTICA TUMORAL Y TAMAÑO TUMORAL

Los mecanismos de proliferación de las clones de células tumorales son esenciales para entender las bases teóricas de la cirugía citoreductora, así como el efecto de los fármacos citotóxicos sobre estos mecanismos. El crecimiento de los tumores epiteliales de ovario sigue el patrón de crecimiento de los tumores sólidos, con un cierto aplanamiento de los extremos de la curva de crecimiento gompertziana.

Los principios en los que se basa la cirugía citoreductora para proporcionar los beneficios terapéuticos son [309-13]:

1- La cirugía elimina los clones celulares tumorales resistentes a la quimioterapia y de esta forma se disminuye la probabilidad de una resistencia precoz de los fármacos quimioterápicos.

2- La extirpación de grandes volúmenes tumorales está asociado a la eliminación de tejidos con mala vascularización y mejoran así la posibilidad de que las dosis habituales de los agentes quimioterápicos sean las más adecuadas para el tratamiento de las células tumorales restantes.

3- El fragmento de crecimiento más alto en la vascularización de las masas pequeñas mejoran el efecto de quimioterapia.

4- Las masas más pequeñas requieren menos ciclos de quimioterapia y así disminuyen la probabilidad de resistencia a estas drogas.

5- La eliminación de la enfermedad voluminosa teóricamente mejora el sistema inmunológico.

El tratamiento quirúrgico en el cáncer epitelial de ovario permite realizar la estadificación del tumor y la reducción de la carga tumoral, sobre todo en los estadios avanzados. La cirugía del cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados requiere una gran experiencia y esfuerzo de los cirujanos que intervienen en la operación.

La comunidad científica consensuó en 1998, que el pronóstico de esta enfermedad dependía de la maestría técnica del cirujano para efectuar la citoreducción primaria y de la influencia de la biología del propio tumor [305].

La influencia de la reducción del volumen tumoral mediante cirugía, se ha estudiado en dos meta-análisis [314-5]. En el meta-análisis de Bristow [315] se analizaron 81 estudios concluyendo que la realización del tratamiento quirúrgico en centros con experiencia logra una tasa de citoreducción mayor con un aumento de la supervivencia.

Young [316], encontró que en un tercio de las pacientes intervenidas por facultativos no especialistas se infraestadiaban por falta de una adecuada aplicación de los procedimientos quirúrgicos.

El cáncer epitelial de ovario en fases avanzadas exige que el cirujano-ginecológico-oncólogo sea capaz de evaluar la afectación intra-abdominal y medir el esfuerzo quirúrgico a realizar con la intención de poder lograr una adecuada citoreducción primaria óptima.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) estableció en la Reunión de Río de Janeiro de 1988 la metodología terapéutica que debía realizarse en el

tratamiento quirúrgico del cáncer epitelial de ovario. En las pacientes con afectación severa de las estructuras de la cavidad abdominal (peritoneo, vísceras, ganglios...) se pueden realizar otros procedimientos quirúrgicos para lograr la intención citoreductora (pelviperitonectomía, resección visceral...), aunque se sabe que la aplicación de estos procedimientos aumenta la tasa de morbi-mortalidad. Existen estudios recientes sobre el beneficio aparente de la citoreducción primaria “óptima” en las pacientes con cáncer de ovario en estadio IV [293, 310, 317-322].

I.7.3. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) [323] y el Comité de Junta Americana del Cáncer (AJCC) [324], han clasificado a los tumores de ovario según el resultado de la estadificación quirúrgica (tabla V).

Tabla V. Comparación entre la clasificación de la estadificación del cáncer epitelial de ovario según la FIGO (1998) y la clasificación TNM de la UICC.

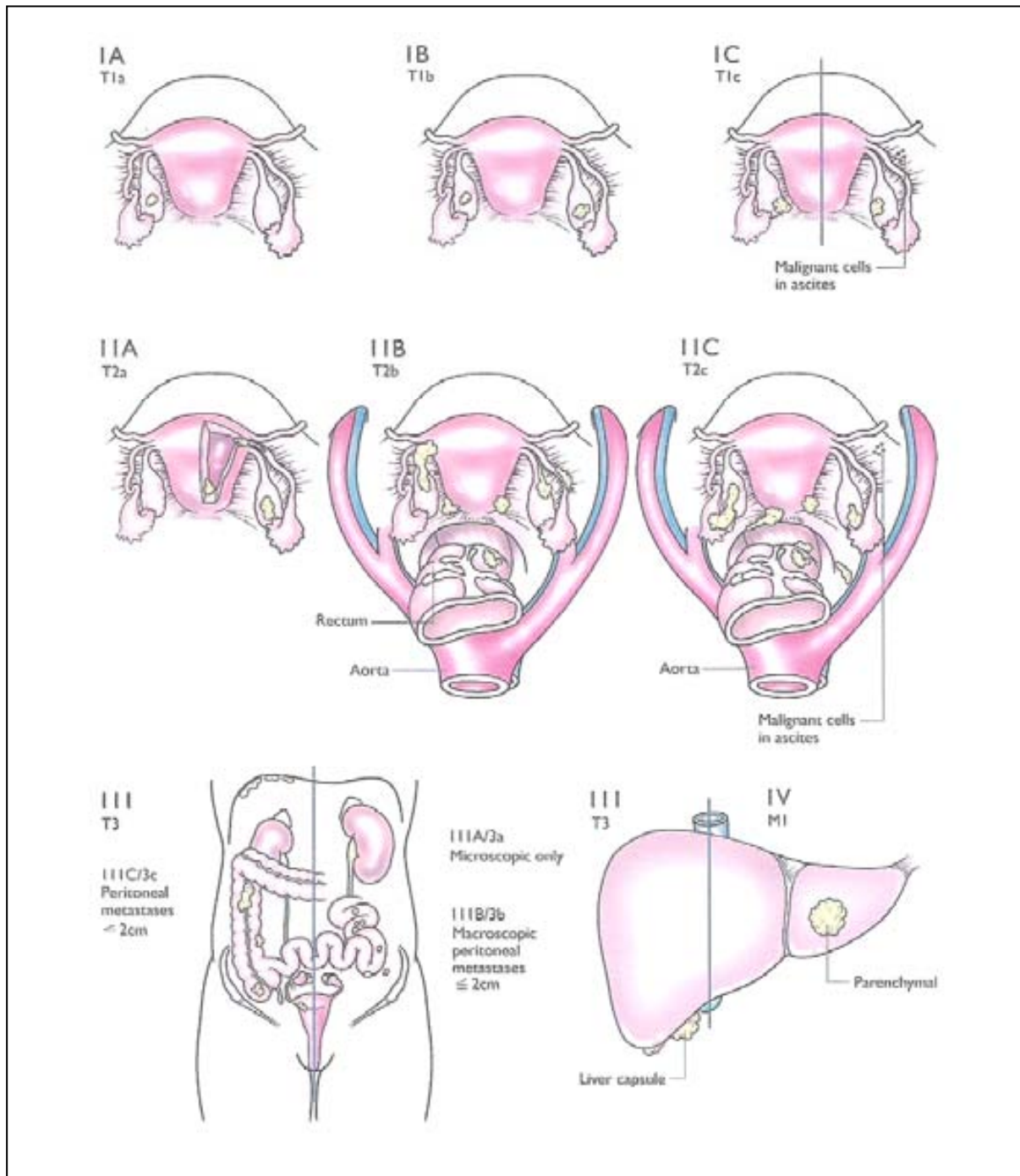
FIGO	UICC		
	T	N	M
Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b	N0	M0
Ic	T1c	N0	M0
IIa	T2a	N0	M0
IIb	T2b	N0	M0
IIc	T2c	N0	M0
IIIa	T3a	N0	M0
IIIb	T3b	N0	M0
IIIc	T3c	N0	M0
	Cualquier T	N1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

El estadio de la enfermedad, definido como el grado de extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, solo puede ser establecido después de la evaluación intraoperatoria de toda la cavidad abdominal incluyendo todas las áreas de riesgo de metástasis. Existe un 30-46% de pacientes con cáncer avanzado de ovario, en las que no se ha podido efectuar la exploración quirúrgica necesaria para establecer de forma correcta el subestadio en el que se encuentra la paciente. Son casos en los que se sospecha que la paciente se halla en un estadio avanzado de cáncer de ovario, pero que por presentar una edad avanzada y/o por tener un elevado riesgo anestésico no pueden ser intervenidas [325].

Se recomienda efectuar una laparotomía media xifo-pubiana para poder permitir una exploración meticulosa de toda la cavidad abdominal superior y de la pelvis, con la realización de todos los procedimientos quirúrgicos enumerados por la FIGO tanto para los estadios iniciales como para los estadios avanzados. Con la práctica de todos los procedimientos se evita una situación que empeora la supervivencia de la paciente: la infraestadificación.

Los tumores en estadio I y IIA son considerados generalmente como los estadios iniciales del cáncer de ovario, sin evidencia de enfermedad avanzada [326]. La mayoría de autores engloban al estadio I y al subestadio IIA como tumores en la fase inicial de la enfermedad. El resto de estadios, es decir desde el estadio IIB al estadio IV, se engloban en los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario (figura 5).

Figura 5. Clasificación de la estadificación del cáncer epitelial de ovario: tumor primario y metástasis, según la clasificación FIGO y la TNM.



ESTADIO I

Estadio I del cáncer de ovario es el que se encuentra limitado a los ovarios.

- Estadio IA: Tumor limitado a un ovario; cápsula intacta, ausencia de tumor en la superficie ovárica; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.*
- Estadio IB: Tumor limitado a ambos ovarios; cápsulas intactas, ausencia de tumor en la superficie ovárica; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.*
- Estadio IC: Tumor limitado a uno o ambos ovarios con una de las siguientes afectaciones: cápsula rota, tumor en superficie ovárica, presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.

(*La presencia de ascitis no debe afectar a la estadificación, a menos de que las células malignas estén presentes).

ESTADIO II

Estadio II de cáncer de ovario el tumor envuelve a uno o ambos ovarios con extensión pélvica.

- Estadio IIA: Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
- Estadio IIB: Extensión a otros tejidos pévicos; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
- Estadio IIC: Extensión pélvica y/o implantes (estadio IIA o IIB) con células malignas en ascitis o lavados peritoneales.

ESTADIO III

Estadio III de cáncer de ovario es aquel que envuelve a uno o ambos ovarios con metástasis peritoneales confirmadas microscópicamente fuera de la pelvis y/o metástasis ganglionares regionales. Las metástasis de la cápsula hepática se clasifican como estadio III.

- Estadio IIIA: Metástasis microscópica peritoneal fuera de la pelvis (no tumor macroscópico).
- Estadio IIIB: Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño de igual o menor a 2cm.
- Estadio IIIC: Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor de 2 cm y/o metástasis en los ganglios regionales.

ESTADIO IV

Estadio IV de cáncer de ovario es aquel cuyo tumor afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia (excluidas las metástasis peritoneales). Si hay derrame pleural, se considerará estadio IV si hay citología positiva para células malignas. Metástasis en el parénquima hepático es igual a estadio IV.

I.7.4. TIPOS DE CIRUGÍA DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO EN LOS ESTADIOS AVANZADOS

Dentro del grupo de pacientes afectas por estadios avanzados de carcinoma epitelial de ovarios se encuentran distintas modalidades en función del momento de su aplicación dentro del esquema terapéutico, de la presentación de una persistencia o de una recidiva de la enfermedad, de la valoración del estado de la enfermedad postratamientos y del tratamiento de las fases finales de la enfermedad.

- 1. Cirugía de citoreducción primaria:** es el tratamiento estándar para los estadios avanzados de cáncer de ovario (estadios III y IV con derrame pleural, metástasis única supraclavicular o metástasis cutánea). El principal objetivo de esta cirugía es la de eliminar cualquier nódulo tumoral y cualquier metástasis antes de iniciar la quimioterapia.
- 2. Cirugía citoreductora de intervalo:** es la intervención realizada en aquellas pacientes después de unos breves ciclos de quimioterapia (habitualmente de 2 a 3 ciclos), con respuesta parcial y sin progresión de su enfermedad, con la intención de eliminar la máxima cantidad de tumor para facilitar la respuesta a la consiguiente quimioterapia.
- 3. “Second-look” (revisión quirúrgica postratamiento primario):** es la cirugía exploradora realizada en pacientes en las que se quiere valorar la respuesta clínica tras la administración de los 6 ciclos de quimioterapia adyuvante, con un periodo libre de enfermedad ≥ 6 meses y sin sospecha de enfermedad tanto por clínica como por marcadores tumorales o pruebas complementarias. La vía quirúrgica realizada y recomendada por el manual de la GOG de 1993 es la laparotómica [301]. Pero hay trabajos de *second-look* que utilizan la vía laparoscópica con iguales resultados que los trabajos que emplean la vía laparotómica. En la actualidad, la práctica del second-look solamente se recomienda realizarla en aquellos casos en los que se inicie un estudio randomizado para evaluar los resultados terapéuticos quirúrgico-quimioterápicos [301].
- 4. Cirugía citoreductora secundaria:** es la cirugía efectuada en aquellas pacientes con persistencia de la enfermedad en el momento de completar los ciclos quimioterápicos planificados o de la cirugía que se efectúa en las pacientes que presentan una recidiva tras un periodo libre de enfermedad superior a los seis meses tras haber finalizado el tratamiento primario del cáncer de ovario.

- 5. Cirugía paliativa:** es la intervención realizada en aquellas pacientes con signos y clínica de progresión de enfermedad con un intento de mejorar los síntomas por un breve periodo de tiempo, como son las molestias producidas por las obstrucciones gastrointestinales.

I.7.4.1. Cirugía de citoreducción primaria

El tratamiento quirúrgico primario del cáncer epitelial de ovario avanzado es uno de los factores independientes más estrechamente relacionados con la supervivencia [8].

Al igual que en los estadios iniciales de los tumores epiteliales malignos del ovario debe seguirse la metodología exploratoria recomendada por la FIGO (tabla VI), con objeto de poder evaluar el grado de reseccabilidad en las pacientes que debutan con gran afectación visceral por la invasión tumoral.

Tabla VI. Metodología exploratoria del cáncer epitelial de ovario.

Descripción
EXPLORACIÓN BAJO ANESTESIA
<i>Incisión media infra y supraumbilical</i>
<i>ESTUDIO CITOLÓGICO</i> <i>Si no hubiera ascitis se procede a realizar lavados peritoneales de:</i> <ul style="list-style-type: none"> . Fondo saco de Douglas . Gotieras paracólicas (derecha e izquierda) . Cúpulas diafragmáticas (derecha e izquierda) <i>Si presencia de ascitis:</i> <ul style="list-style-type: none"> . obtener muestras de la ascitis
<i>Inspección intraabdominal meticulosa:</i> <ul style="list-style-type: none"> . Intestino delgado (de Treitz a válvula ileocecal) . Intestino grueso desde ciego hasta recto . Superficies peritoneales y mesentéricas . Hígado, vesícula, bazo, estómago, riñones

Los procedimientos quirúrgicos, que se deben realizar para alcanzar una buena citoreducción primaria, serían los mismos que se efectúan en la cirugía de los estadios iniciales por vía laparotómica [306], a excepción del hecho de la ampliación de la omentectomía total y de la exéresis de los tejidos y/o vísceras intrabdominales afectos siempre que sea factible:

- Lavados peritoneales y/o toma citológica de la ascitis
- Histerectomía total abdominal + doble anexectomía
- Linfadenectomía ilíaca bilateral
- Linfadenectomía para-aórtica
- Biopsias peritoneales y/o de cualquier zona sospechosa como las adherencias.
- Apendicectomía para tumores mucinosos
- Omentectomía supramesocólica
- Resección peritoneal: pelviperitonectomía, peritonectomía diafragmática
- Resección visceral: resección rectosigma, hemicolectomía, resección de intestino delgado, hepatectomía parcial, esplenectomía, gastrectomía parcial etc.

Un concepto clave, que marca una diferencia en el pronóstico de la supervivencia de las pacientes en estadios avanzados, es la valoración del tamaño del tumor residual restante tras la cirugía.

La intención del tratamiento quirúrgico en el cáncer avanzado epitelial de ovario es la eliminación de todos o de la mayoría de los tejidos neoplásicos que se encuentran tanto en el interior de la cavidad abdominal como en el territorio de las cadenas linfáticas del retroperitoneo pélvico y para-aórtico.

El papel del cirujano-oncológico es fundamental para la clasificación del tipo de cirugía obtenida. El cirujano valora el estado de la cavidad abdominal tras dar por finalizada la realización de todos aquellos procedimientos quirúrgicos necesarios y a la vez posibles, para erradicar la mayor cantidad de carga tumoral [327-328]. De esta forma, se introduce el

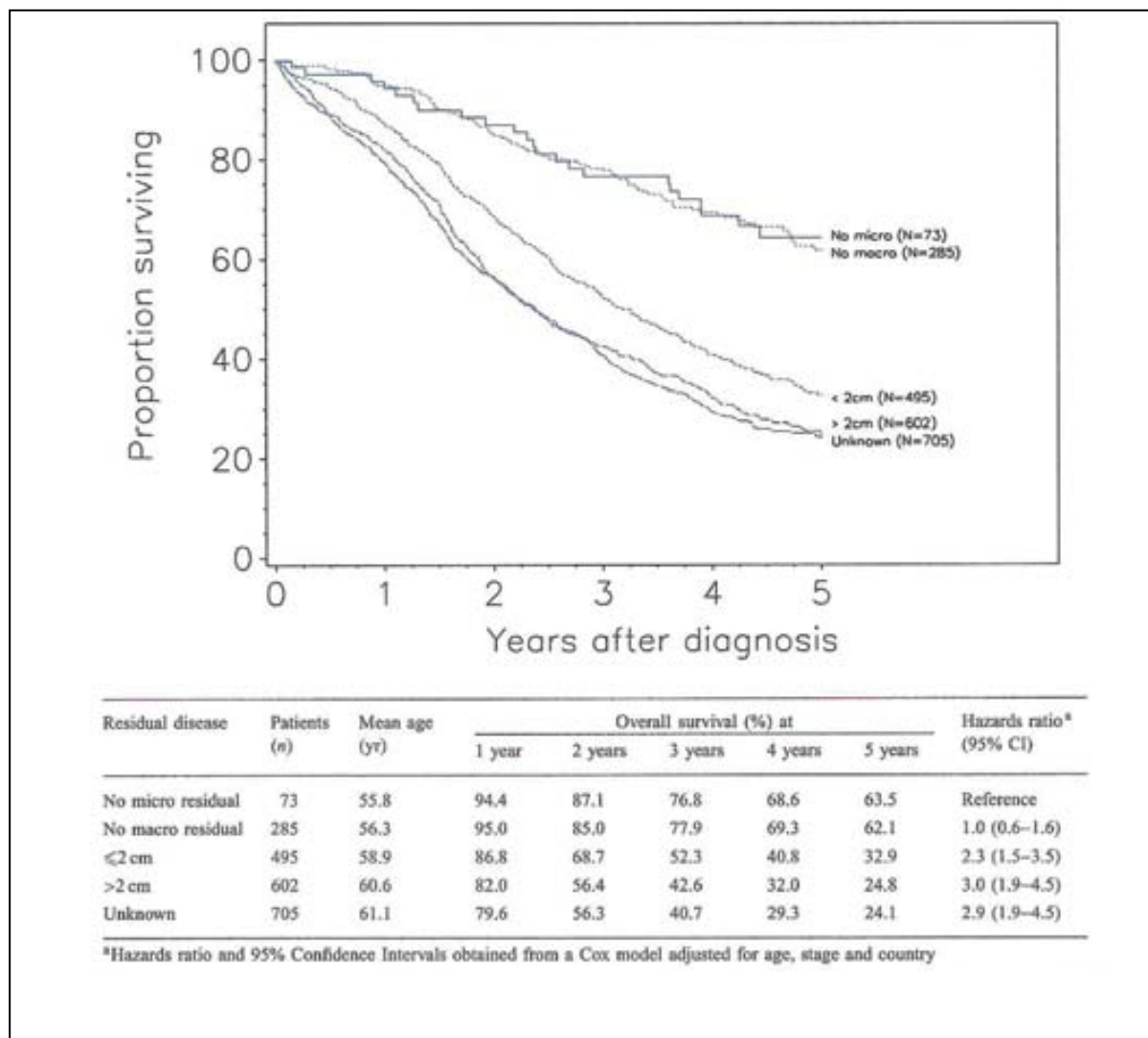
concepto de cirugía citoreductora primaria óptima frente a la cirugía citoreductora primaria subóptima. Las tasas de citoreducción óptima publicadas en la literatura muestran unas cifras con un rango amplio; los valores van desde el 17- 87% [322, 329, 330-1].

Los primeros autores que introdujeron el concepto de la citoreducción como un factor de pronóstico independiente fueron Meigs en 1935 [332] y Munell en 1968 [333]. No fue hasta la década de los 70 cuando se reconoció la importancia de la cirugía como estrategia terapéutica en el cáncer de ovario avanzado. Aure y colaboradores presentaron las mejores cifras de supervivencia en las pacientes a quienes se les extirpó una mayor cantidad de tejido tumoral [334] y Griffiths [22] fue quien estableció el concepto cuantitativo de la “**cirugía citoreductora 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 postcirugía. Se introdujo también el concepto de “tamaño residual” postquirúrgico. En su trabajo utilizaron la regresión lineal multivariante y observaron que el factor más importante relacionado con la supervivencia de la paciente con cáncer de ovario avanzado era el grado histológico y el tamaño residual al finalizar la cirugía primaria inferior a 1,5 cm comparado con el grupo de pacientes cuyo tamaño residual presentaba valores superiores a 2 cm. La supervivencia para el primer grupo de pacientes se incrementaba la mediana en 17 meses. Progresivamente se ha ido intentando determinar el mínimo valor de diámetro de tumor residual (<1cm, 0,5cm...) el cual tuviera una influencia en las cifras de supervivencia de las pacientes con estadio avanzado de cáncer epitelial de ovario [330, 335-336].

En el *volumen 26 del Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer* de la FIGO [7] se pueden apreciar unas mayores diferencias entre la supervivencia 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 ≤ 2 cm, del 24,8% para el tamaño > 2 cm y del 24,1% para el tamaño desconocido (tabla VII).

Tabla VII. Supervivencia del estadio III C de las 2.160 pacientes con cáncer epitelial de ovario intervenidas con cirugía citoreductora primaria durante el período 1999-2001 (*volumen 26 del Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer de la FIGO*).



Eisenkop [337] observó que las pacientes a las que se realizó una “cirugía citoreductora óptima completa”, es decir, con un resultado quirúrgico de no residuo tumoral macroscópico, presentaron una supervivencia media de 37 meses a diferencia de los 26 meses de supervivencia en aquellas pacientes con resultados quirúrgicos de tumor residual mayor de un centímetro. En la revisión de la literatura encontramos que las pacientes que tienen una citoreducción óptima seguida de quimioterapia basada en platino, presentan una

media de 39 meses de supervivencia comparada con la supervivencia de solo 17 meses en las pacientes con cirugía subóptima [19, 306, 336, 338]. Pero en aquellas pacientes que presentan grandes volúmenes tumorales y en las que se consigue una reducción importante de la masa tumoral tienen peor pronóstico que las pacientes con pequeño volumen inicial y con el mismo resultado quirúrgico [338]. Desde estos trabajos de Hoskins pasando por el meta-análisis de Allen [339] y Bristol [315], se ha demostrado que la citoreducción es un factor pronóstico independiente para la supervivencia.

Desde entonces, este valor ha ido descendiendo en su medida centimétrica, hasta el extremo de llegar a considerar como cirugía óptima a aquella en la que se consigue no dejar ningún resto tumoral microscópico. En el estudio del *Gynecologic Oncology Group* de (GOG-97), el tamaño residual mínimo necesario para considerar a la cirugía como cirugía óptima es el tamaño inferior a 1cm [338].

Hasta la fecha, no existe una evidencia científica en la cual se determine cual es la cifra precisa para considerar a la cirugía citoreductora primaria como óptima. Cada grupo de trabajo ha empleado un valor distinto ($\leq 2\text{cm}$, $1,5\text{cm}$, 1cm , $0,5\text{cm}$ y 0cm).

Eisenkop [340] realizó un estudio basado en los resultados de las respuestas a un cuestionario de varios colectivos de ginecólogos-oncólogos. Observó una disparidad en el criterio de cual era el corte en centímetros del tamaño residual para considerar a una cirugía citoreductora como óptima. Un 12% de ellos creían que una cirugía óptima era la que obtenía un tamaño de tumor residual igual a 0cm , un 13,7% cuando el tamaño era $<0,5\text{cm}$, un 60,8% cuando el tumor era $\leq 1\text{cm}$, un 3,6% cuando el tumor era de $\leq 1,5\text{cm}$, un 8,7% cuando el tumor era $\leq 2\text{cm}$ y un 1,3% no contestaron al cuestionario.

Münstedt [341], en un intento de categorizar a la cirugía citoreductora primaria, ha clasificado a esta cirugía en cuatro tipos de cirugía, en función del estado del tumor residual tras finalizar la cirugía:

-**Óptima:** Diámetro máximo del tumor residual es microscópico y el volumen tumoral máximo es invisible.

-**Mínima:** Diámetro máximo es $<1\text{cm}$ y el volumen $\leq 10\text{cm}^3$.

-**Intermedia:** Diámetro máximo es entre $1\text{-}2\text{cm}$ y el volumen $>10\text{cm}^3$ pero $\leq 100\text{cm}^3$.

-**No óptima:** Diámetro máximo es $>2\text{cm}$ y el volumen $>100\text{cm}^3$.

Cuando un cirujano se enfrenta a la intervención en este tipo de pacientes, la medición de las lesiones y la valoración cuantitativa del número y del tamaño de las pastillas tumorales restantes, es muy difícil. La extensión de la enfermedad residual y la enfermedad peritoneal hacen difícil definir la cirugía óptima.

Las pacientes diagnosticadas de estadio IV de la FIGO con un derrame pleural con citología positiva para células malignas del tipo adenocarcinoma son pacientes tributarias también de una citoreducción primaria [342]. En estas pacientes es recomendable realizar además una exéresis total del peritoneo de la cúpula diafragmática.

La media de supervivencia en el grupo de pacientes con estadio III fue de 58 meses y en el grupo con estadio IV de 30 meses ($p=0,016$).

En el tratamiento quirúrgico del cáncer epitelial de ovario en los estadios avanzados, el cirujano-ginecólogo oncólogo intenta buscar aquellas pruebas complementarias que le permitan predecir la resecabilidad quirúrgica de forma preoperatoria. Es decir, si las pruebas complementarias permiten establecer el grupo de pacientes en estadios avanzados de cáncer epitelial de ovario a quienes se les podrá efectuar una cirugía citoreductora primaria óptima, con la máxima radicalidad y con el menor número posible de tamaño tumoral residual al finalizar el acto quirúrgico.

La media del número de procedimientos quirúrgicos que el cirujano realiza durante la intervención quirúrgica es de unos 9 (rango: 0-15) [343].

Con la valoración de estas pruebas se intenta conocer la extensión de la enfermedad de forma preoperatoria de las pacientes con estadios avanzados de cáncer de

ovario y poder indicar un cambio en la pauta terapéutica clásica. En los casos en los que se sospeche que no se podrá lograr la citoreducción óptima, estaría indicada la práctica de una laparoscopia que permitiría la exploración completa de la cavidad abdominal, conocer la extensión de la enfermedad y por otro lado, la posibilidad de obtención de muestras biópsicas para determinar la naturaleza tumoral, e iniciar una quimioterapia neoadyuvante.

Las dos pruebas principales que nos permiten evaluar el grado de resecabilidad previo a la cirugía son la determinación del CA125 y estudio detallado de las imágenes de la TAC y en menor grado se encuentra la práctica de la ecografía-doppler:

- Para el CA 125, el umbral del valor sérico que determina el límite entre la cirugía citoreductora óptima ≤ 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% [344-349]. La tasa de citoreducción óptima alcanzada con este valor de CA 125 fue del 52-76% [344-345, 350]. Para otros autores este nivel de corte sería más elevado: 586U/ml (sensibilidad 80,0%, especificidad 88,5%, VPP 85,7%) [351]; 912U/ml (sensibilidad 58%, especificidad 54%, VPP 78%y VPN 31%) y con el mismo porcentaje de pacientes con citoreducción óptima primaria (73%) [352]. No se logró obtener una citoreducción óptima primaria en ninguna de las pacientes con valor de CA 125 superior a 1.500U/ml [353].

El valor CA 125 preoperatorio correlaciona bien con el estadio FIGO pero no con la edad, grado, tamaño residual postcirugía, recidiva y periodo libre de enfermedad [347] (tabla VIII).

Tabla VIII. Relación de estudios para determinar el papel del marcador tumoral CA 125 en la capacidad de predecir la posibilidad de lograr una citoreducción primaria o no en los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario. N= número pacientes, R= rango, TR= tumor residual, S= Sensibilidad, E= especificidad, VPP= valor predictivo positivo, VPn= valor predictivo negativo. ¹Estudio multicéntrico retrospectivo, ²estudio retrospectivo. [*]= Referencia bibliográfica.

Autor [*]	N	Valor medio CA125 (U/ml)	Valor de corte CA125 (U/ml)		C. óptima		S %	E %	VPP %	VPn %
	Estadio FIGO		absoluto	ROC	TR	%				
Chi DS et al. ² [345]	100 EIII	819 (R: 5,6-26.200)	500	-	<1cm	45	78	73	78	73
Cooper et al. ² [252]	142 30 EI-II / 112 EIII-IV	582 (R: 7-52.930)	500	-	<1cm	82	-	-	82	48
Memarzadeh et al. ² [352]	99 EIIIC-IV	569 (R : sin información)	-	912	<1cm	75	-	-	74	77,7
Brockbank et al. ² [351]	97 EI-IV	397 (R: 15-23.803)	-	586	<1cm	53,6	80	88,5	85,7	-
Obeidat et al. ² [344]	40 EIII	467 (R: 19-10.000)	<500	-	≤1cm	76	72	73	68	76
Rossi et al. ² [347]	82 18 E I-II / 64 EIII-IV	1351,8 (R: 30-18.000)	<500	-	<1cm	40	-	-	-	-
Eltabbakh et al. ² [223]	72 EIII-IV	680 (R: 13-22.000)	500	-	0cm	31,9	73	74	-	-
					≤1cm	48,6				
Gemer et al. ¹ [349]	424 EIII-IV	495 (R: 3-52.777)	-	400	≤1cm	60	69,2	57,0	54,8	71,1

▪ TAC ABDOMINAL

La TAC valora todas aquellas imágenes que puedan implicar una irreseabilidad quirúrgica [354-356], 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 paraaórticos suprarrenales ($\geq 1\text{cm}$)
7. la extensión de la afectación del omento (bazo, estómago)
8. la afectación pleural
9. la afectación de la pared pélvica con/sin englobamiento del uréter

Se han buscado modelos de predicción de reseabilidad según las afectaciones de los distintos sitios más frecuentes de afectación de los estadios avanzados de cáncer de ovario.

Bristow [272], ha descrito su modelo predictivo basado en 13 parámetros tomográficos junto con la valoración del estado vital de la paciente. Según su modelo predictivo, las pacientes con una puntuación ≥ 4 podrían tener una cirugía subóptima con una tasa de exactitud del 92,7% y un VPP del 85% y un VPN del 85%. En cambio, en las pacientes con una puntuación inferior a 4 se conseguiría una cirugía óptima con un VPN del 100%. En el trabajo de Dowdy [357], solo la afectación difusa del peritoneo fue una variable independiente para predecir que pacientes finalizarían con una cirugía subóptima ($p=0,016$).

Los modelos predictivos que se están perfilando muestran una mejor exactitud que la TAC sola. Byron [358], relaciona los hallazgos de la TAC con la edad, el CA 125 y el tamaño tumoral residual, con una sensibilidad del 88%, una especificidad del 98% y un VPP del 95%.

Cuando existe una masiva afectación de la cavidad abdominal la posibilidad de alcanzar una citoreducción primaria óptima es muy baja. Se considera una cirugía irreseccable cuando la paciente presenta lesiones mayores de 2cm en una o en más localizaciones de las zonas críticas que se describen a continuación [358-60]:

a/ Afectación peritoneal: afectación de la porta hepática, de la fisura intersegmentaria, fosa de la vesícula biliar, espacio subfrénico, ligamento gastrohepático, ligamento gastroesplénico, mesenterio del intestino delgado, cúpula de la superficie hepática y carcinomatosis difusa.

b/ Situación de los nódulos tumorales: nódulos retroperitoneales (por encima del hilio renal), nódulos en el eje celíaco y nódulos supradiafragmáticos.

c/ Otros: metástasis de parénquima hepáticas, invasión de la pared abdominal.

Las características clínicas y moleculares del tumor que influyen en la posibilidad de completar una cirugía citoreductora primaria, aunque no están del todo bien definidas, pueden ser [348, 361]:

- **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:**

- Paciente: edad, estado vital
- Ascitis
- Valor del CA 125 preoperatorio
- Diámetro de la mayor metástasis antes de realizar la cirugía
- Tamaño residual postcirugía
- Grado histológico
- Estadio de la FIGO
- Tipo histológico
- Extensión de las metástasis peritoneales
- Cirujano: Experiencia personal en este tipo de cirugía (entrenamiento).

- **CARACTERÍSTICAS MOLECULARES:**

- Reguladores de la apoptosis: p53, p21, Bcl₂, Bclx, Bax.
- Reguladores de la quimioresistencia: PGP, MRP, LRP, GST

I.7.4.2. Laparoscopia

La laparoscopia en el cáncer epitelial avanzado de ovario se ha empleado en distintas etapas del tumor con el fin de ayudar al cirujano a decidir si la paciente es tributaria de una citoreducción primaria y/o secundaria. Las indicaciones de la laparoscopia en el cáncer avanzado de ovario son:

- 1- Diagnóstico (obtención de muestras biópsicas) y evaluación del grado de reseabilidad de la cirugía primaria en aquellas pacientes en las que se sospecha que hay una gran extensión de la enfermedad y serán candidatas a la quimioterapia neoadyuvante y a una posterior cirugía.
- 2- Cirugía de *Second look*. Valoración de la respuesta clínica-patológica tras la realización de la citoreducción primaria junto con la quimioterapia adyuvante.
- 3- Valoración de la afectación de la cavidad abdominal en las pacientes con sospecha de recidiva.

La práctica de la laparoscopia en el tratamiento quirúrgico del cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados (estadio II-IV) no ha sido recomendada en ninguna de las guías terapéuticas del cáncer de ovario [362]. El principal inconveniente de esta técnica es la dificultad para conseguir resecar completamente todas las masas tumorales dentro de la cavidad abdominal y del retroperitoneo.

Un planteamiento terapéutico de la laparoscopia es su realización para evaluar el grado de reseabilidad quirúrgica en el cáncer epitelial de ovario avanzado. Tal como se ha comentado en el apartado de cirugía citoreductora primaria, las pacientes en las que no se consigue un valor de citoreducción óptima muestran un peor pronóstico de vida. La

quimioterapia neoadyuvante se planteó como una alternativa terapéutica para el grupo de pacientes en las que la cirugía primaria no logra obtener un valor de tamaño tumoral residual inferior al centímetro, pero que tras la administración de unos ciclos se podría valorar realizar una cirugía de intervalo. Pero para indicar el tratamiento médico primario quimioterápico es necesario confirmar la imposibilidad de lograr esta cirugía óptima. Las tres pruebas complementarias que han intentado evaluar el alcance de la diseminación tumoral y afectación del retroperitoneo han sido la TAC, el CA 125 y la laparoscopia.

La laparoscopia muestra una gran ventaja frente a las anteriores pruebas, ya que permite la visualización directa de la cavidad abdominal y evalúa de forma más adecuada la extensión de la enfermedad. La extensión y el diámetro de las pastillas tumorales de la carcinomatosis peritoneal, sobre todo de las áreas de las cúpulas diafragmáticas y del meso intestinal delgado, es uno de los puntos más difíciles de determinar por una TAC o por un valor de CA125. La visualización de forma "directa" del estado tumoral de la cavidad abdominal ayuda al cirujano a concretar las imágenes obtenidas en la TAC abdomino-pélvica y a identificar y cuantificar las lesiones no valoradas por la TAC. Otras ventajas son la rápida recuperación postoperatoria, la disminución de la morbilidad y el menor tiempo de demora para el inicio del primer ciclo quimioterápico. Por el contrario, la laparoscopia transperitoneal no permite la evaluación del espacio retroperitoneal pélvico y para-aórtico, si bien es cierto que es infrecuente la existencia de enfermedad retroperitoneal en forma de mazacotes ganglionares sin que exista una importante afectación de la cavidad abdominal.

Vergotte y colaboradores [363] publicaron la primera serie de 285 casos de tumores avanzados de ovario, en los que realizaron una laparoscopia abierta para evaluar la resecabilidad y la consecución de una cirugía óptima. En aquellas condiciones en las que tras la evaluación de la paciente no se creía poder lograr la citoreducción primaria óptima la paciente se trataba primero con quimioterapia neoadyuvante.

Fagotti [364] cifra la tasa media que alcanza la laparoscopia para determinar si se logrará una cirugía óptima en el 90% de los casos (84-100%) y con un valor predictivo

negativo del 100%. La evaluación de las diferentes áreas de la cavidad abdominal es factible practicarla mediante la laparoscopia. Se pudo realizar una cirugía óptima en el 87% de los casos en los que la laparoscopia predecía que era resecable. Pero la laparoscopia presenta unos puntos débiles, por un lado no pudo evaluar el estado de la afectación ganglionar retroperitoneal (adenomegalias, infiltración de los grandes vasos) en el 80% de los casos y por otro lado cuando la paciente presenta un gran síndrome adherencial de la cavidad abdominal no es posible efectuar muchas veces su evaluación.

La laparoscopia es una técnica quirúrgica que ofrece unas buenas ventajas con respecto a la laparotomía exploradora para determinar si la paciente podrá ser sometida a una cirugía de extirpación agresiva. En primer lugar, la rápida recuperación postquirúrgica de la laparoscopia permite iniciar precozmente la quimioterapia neoadyuvante en los casos en los que no se ha podido efectuar la cirugía citoreductora máxima; no tiene gran morbilidad postquirúrgica y la tasa de metástasis en los trócares de punción no es elevada, variando entre un 0 y un 1,2% [365]. A este respecto, Ramírez y colaboradores [366] encontraron que de las 30 pacientes a quienes se les efectuó una laparoscopia diagnóstica en estadio avanzado, el 97% presentaban carcinomatosis y ascitis en el 74%. El tiempo medio del diagnóstico de la metástasis en la zona de los trócares fue de 17 días (rango: 4-730) y su localización más frecuente fue en la zona de manipulación y extracción del ovario, siendo una metástasis aislada en el 71% de las ocasiones. Para disminuir esta tasa se recomienda cerrar el peritoneo de los trócares del número 10-12 mm e instilar una solución al 5% de povidona yodada en los orificios de los trócares e iniciar la quimioterapia lo antes posible.

El impacto de estas metástasis en la supervivencia del cáncer de ovario es desconocido porque es difícil de evaluar. No hay evidencia en la literatura que la aparición de metástasis de los orificios de los trócares debidas a la laparoscopia esté asociada a un peor pronóstico de supervivencia comparada con las pacientes que fueron tratadas con una laparotomía convencional [367].

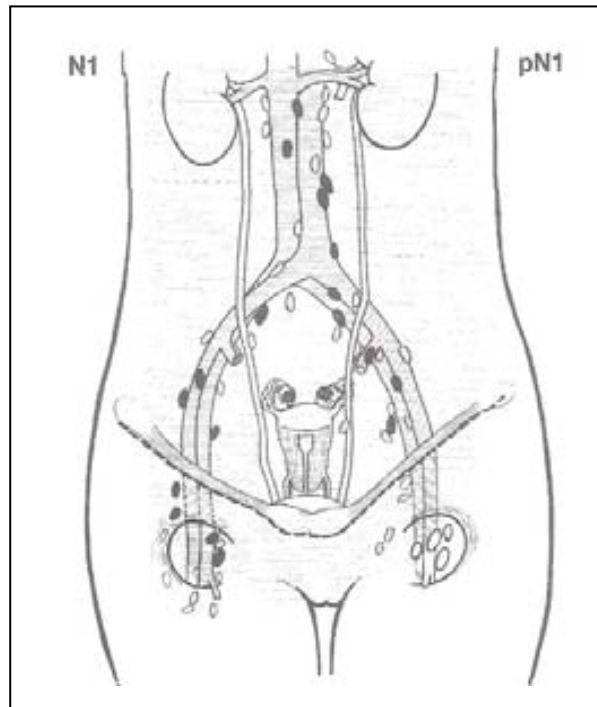
El empleo de la laparoscopia para la valoración de la cirugía de *second look* no ha sido tampoco recomendado en el manejo habitual de la paciente con cáncer de ovario. No existen trabajos randomizados que permitan concluir que la detección precoz de metástasis en una paciente tratada de forma primaria con la combinación de cirugía + quimioterapia y que se halle a su vez asintomática, mejore la tasa de supervivencia [368]. A diferencia de la laparotomía de *second look*, la laparoscopia es menos agresiva que la laparotomía, y sólo se contempla efectuarla bajo la realización de ensayos clínicos.

Una nueva aplicación de la laparoscopia en pacientes con cáncer de ovario recidivado, es la administración del ácido 5-amino-levulínico para detectar por fluorescencia la localización de las recidivas. La sensibilidad de esta técnica es mejor que la laparoscopia sola (92% frente a un 69%) [369].

I.7.4.3. Linfadenectomía

La diseminación tumoral a los ganglios linfáticos retroperitoneales es una de las vías importantes de progresión del cáncer de ovario (figura 6) y también un importante factor pronóstico [302,304]. Es por este motivo por lo que se recomienda realizar la linfadenectomía retroperitoneal pélvica (ganglios obturadores e ilíacos externos-internos y primitivos) y para-aórtica (ganglios desde la bifurcación de la aorta hasta la vena renal izquierda), dentro del contexto del tratamiento del cáncer avanzado de ovario.

Figura 6. Ganglios linfáticos regionales: ilíacos externos, ilíacos primitivos, obturadores, sacros y paraórticos.



Se han descrito tres sistemas para determinar la afectación ganglionar retroperitoneal en el cáncer epitelial de ovario [370]:

- 1. Biopsia de los ganglios palpables**
- 2. Muestreo ganglionar**
- 3. Exéresis completa ganglionar**

1. Biopsia de los ganglios palpables

El número de ganglios examinados cuando se realiza una exéresis-biopsia selectiva de los ganglios palpables es inferior a 5. La palpación de las posibles adenopatías sospechosas de afectación maligna, no ha mostrado ser un buen método para detectar la metástasis ganglionar. La sensibilidad clínica durante el acto quirúrgico presenta valores

inferiores a un 50%. Las metástasis ganglionares pueden ser microscópicas hasta un 40% de los ganglios afectados [7].

2. Muestreo ganglionar

El muestreo ganglionar o la linfadenectomía selectiva permiten extraer un promedio de 10 ganglios (>5 y ≤ 20) procedentes de distintos territorios ganglionares seleccionados (ilíacos comunes y externos, obturadores y para-aórticos).

La probabilidad de positividad ganglionar es mayor al aumentar el número de ganglios extraídos. Carnino y cols. [302] observaron que el riesgo de encontrar ganglios histológicamente positivos era mayor en las pacientes a las que se les extirpaban más de 10 ganglios durante el procedimiento de la linfadenectomía 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

La linfadenectomía sistemática es aquella en la que se extirpan 20 o más ganglios retroperitoneales.

El valor terapéutico de la linfadenectomía en la citoreducción del cáncer avanzado de ovario no está tan ampliamente reconocido como en el tratamiento quirúrgico de los cánceres cervicales [371-372]. 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. Los ganglios invadidos no muestran una gran sensibilidad a la quimioterapia (cisplatino, carboplatino y taxol) [373-374], con cifras de afectación ganglionar similares en los casos de cirugía citoreductora primaria y en los de cirugía de intervalo (53 y 58% respectivamente) [375].

Las cifras de supervivencia a los 5 años de las pacientes en estadio III, 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%) [376-377].

La linfadenectomía completa es la técnica aconsejada por la mayoría de grupos, excepto cuando la cirugía citoreductora primaria no puede considerarse óptima ya que la linfadenectomía no ha mostrado un claro beneficio en la supervivencia de estas pacientes [372,378]. En el estudio de Saygili [327] se observó una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre las pacientes que presentaron un tumor residual superior a 2 cm y se les practicó una linfadenectomía comparadas con las pacientes con el mismo tamaño residual sin la realización de la linfadenectomía. También estas pacientes presentaron un mayor número de metástasis linfáticas con una media de 7 ganglios positivos (5-10) pero en el análisis uni/multivariado no mostraron un valor pronóstico para la supervivencia.

Las pacientes con estadio IIIC, catalogadas de esta forma únicamente por la afectación de los ganglios 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%) [370, 374].

La diseminación linfática del cáncer de ovario avanzado es más frecuente en el territorio retroperitoneal, pélvico y para-aórtico. Las pacientes con afectación ganglionar suelen presentar positividad a uno o dos grupos ganglionares con una media de 1-3 ganglios histológicamente positivos. Existen pacientes con 7 u 8 territorios ganglionares afectados con una media de 44 ganglios invadidos [304].

La invasión ganglionar se relaciona con los estadios FIGO más avanzados, el grado tumoral indiferenciado, los tipos histológicos serosos, indiferenciados, células claras y mucinosos [303, 372, 379], el valor CA 125 [379] y la edad [378, 379].

La incidencia de los ganglios histológicamente positivos de los territorios para aórticos/pélvicos varía en función del estadio de la 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, por encima de la arteria mesentérica inferior [380-381].

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%, célula clara 25/25% y mucinoso 14,3/14,3% [303, 382]. Di Re [383] cifró las tasas para los tipos histológicos en un 67,2% para los endometriodes, un 36,4% para los tumores célula clara y un 25% para los tumores mucinosos.

La diseminación linfática, en las pacientes con estadios avanzados de cáncer epitelial de ovario, puede alcanzar territorios más lejanos de la zona abdominal, con una frecuencia del 19% [304], tales como la presencia de adenopatías inguinales, axilares y escalénicas.

I.7.4.4. Resección peritoneal: peritonectomía diafragmática y pelviperitonectomía

El peritoneo es una membrana serosa que recubre las paredes y las vísceras de la cavidad abdominal; las paredes con su hoja parietal (peritoneo parietal), y a su vez la hoja visceral (peritoneo visceral) recubre los órganos digestivos que se encuentran en el interior de la cavidad abdominal (órganos peritonizados), formando pliegues (*mesos* o *mesenterios*) de los que penden estos órganos y al mismo tiempo posibilitando su vascularización.

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

Para lograr una citoreducción óptima en el cáncer epitelial de ovario avanzado deben extirparse además de las masa anexiales tumorales todos los implantes tumorales, tanto en el peritoneo como en las vísceras.

La infiltración tumoral del peritoneo suele ser generalmente superficial, por lo que la extirpación de la serosa peritoneal es factible. La extensión de la extirpación no tendría límites.

Las áreas que con mayor frecuencia requieren de una extirpación amplia, son la pelvis y el diafragma, practicando entonces una pelviperitonectomía y un “stripping” diafragmático respectivamente.

- **Peritonectomía diafragmática**

El diafragma es uno de los lugares frecuentes de localización de las micro-macrometástasis de los tumores epiteliales de ovario. 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 [384].

La peritonectomía diafragmática en los cánceres epiteliales en estadios avanzados es primordial para reducir el número de lesiones tumorales [385].

- **Pelviperitonectomía**

La pelviperitonectomía 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 y 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 [386-387]. La afectación del intestino grueso (sigma y recto) suele ser tan frecuente en los cánceres avanzados de ovario que su extirpación se realiza entre el 50-82% de la cirugía primaria citoreductora [318, 388-391].

La morbilidad de dicha cirugía se cifra entre un 10-24% [388-390, 392-393] y la mortalidad se sitúa entre un 6,9-7,8% [390, 392]. Estos resultados se consideran aceptables para seguir realizando una cirugía agresiva en las pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario con la intención de conseguir la máxima radicalidad en la extirpación de toda la carga tumoral.

En el trabajo retrospectivo de Todo y colaboradores [394], observaron que las pacientes con estadios III de cáncer de ovario que precisaron de la práctica de la resección en bloque del recto-sigma presentaron la misma supervivencia a los 5 años que el grupo de pacientes en estadio III de cáncer de ovario que no precisaron de la extirpación de un fragmento de intestino y que obtuvieron una cirugía citoreductora óptima. A su vez, la supervivencia a los 5 años fue mejor en el grupo de pacientes con resección en bloque y con cirugía citoreductora óptima comparada con el grupo de pacientes sin resección intestinal pero con una cirugía subóptima ($p < 0,01$).

I.7.4.5. Resección de vísceras intraabdominales

La resección de las vísceras afectas por el tumor epitelial de ovario solo se contempla cuando con su exéresis se logra al final del tiempo quirúrgico una cirugía óptima, con un tamaño del residuo tumoral ≤ 2 cm [385]; si el tamaño residual tumoral resulta superior a este valor, estamos por lo tanto delante de una cirugía subóptima, la morbi-mortalidad que experimentará la paciente por un lado y el esfuerzo quirúrgico por otro lado, no impactarán en una mejoría de las cifras de la tasa de supervivencia.

Se pueden realizar hepatectomías parciales [395], colecistectomías, hemicolectomía derecha o izquierda, esplenectomías [396], gastrectomía parcial, resecciones de intestino delgado, etc.

I.7.4.6. Cirugía citoreductora de intervalo

Cuando la extensión de la diseminación tumoral no permite al cirujano extirpar todos aquellos tejidos afectados por la neoplasia no se puede por tanto conseguir una citoreducción óptima, es entonces cuando se plantea demorar la realización de un nuevo intento de citoreducción tras la administración de un número reducido de ciclos de quimioterapia neoadyuvante basada en la combinación de platino con taxol. Esta cirugía recibe el nombre de cirugía de intervalo.

La laparoscopia sería la prueba más específica que permitiría valorar la operabilidad o irreseabilidad de la paciente [397]. Uno de las principales preocupaciones en la utilización de la laparoscopia es la implantación de metástasis a nivel de los orificios de los trócares. El cierre del peritoneo reduce el riesgo de implantación [398].

Existen dos trabajos randomizados que han estudiado la supervivencia en pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario tras la combinación de quimioterapia neoadyuvante más la cirugía de intervalo frente a las pacientes tratadas con cirugía citoreductora primaria no óptima más quimioterapia adyuvante. El primer trabajo que ha demostrado que la combinación de quimioterapia neoadyuvante más la cirugía de intervalo es mejor que la realización de cirugía no óptima (tumor residual mayor a 1cm) más quimioterapia en el grupo de pacientes con estadio IIB-IV, es el de EORTC [319], con una reducción del 49% del riesgo de muerte. El segundo estudio randomizado del Grupo de Oncología Ginecológica (GOG) 152 [399], incluyendo a pacientes con estadio III-IV y tamaño del tumor residual mayor a 1 cm no encontró diferencias en la supervivencia comparando con aquellas pacientes en las que se puede efectuar una máxima citoreducción primaria.

Una alternativa para las pacientes con pocas probabilidades de alcanzar una exéresis completa del tumor en la primera intención terapéutica, es iniciar la quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía citoreductora [319,399-403]. Con la administración de la quimioterapia neoadyuvante en este grupo seleccionado de pacientes se consigue una

menor agresividad terapéutica, con menor tasa de pérdida de sangre, menor estancia en Unidades de Cuidados Intensivos y disminuyendo su estancia hospitalaria, con diferencias significativas cuando son comparadas con las pacientes tratadas de forma convencional [400, 404]. Kuhn [405], observó que la tasa de citoreducción en las pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante fue mayor que en el grupo de pacientes con el planteamiento convencional, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,04$). Otro objetivo de esta pauta de tratamiento es la de mejorar la calidad de vida de estas pacientes en estadios avanzados de carcinoma de ovario y mal estado general [406].

Una parte de los trabajos de la literatura, no encontró diferencias significativas respecto al Periodo libre de enfermedad y a la Supervivencia cuando se compararon con las pacientes tratadas inicialmente con quimioterapia neoadyuvante (con un mínimo de 3 ciclos) más cirugía de intervalo y con las pacientes intervenidas con citoreducción primaria no óptima [400, 407]. Pero existen otros trabajos en los que si se encontró una diferencia significativa en la supervivencia entre estos dos grupos de pacientes anteriormente descritos, con una supervivencia media de 22 meses ($p<0,001$) en el primer grupo de pacientes [360,408]. Shibata [409], tampoco encontró diferencias significativas en la supervivencia de las pacientes que realizaron la quimioterapia neoadyuvante más cirugía de intervalo según el tipo de tumor histológico o de los fármacos empleados en la quimioterapia neoadyuvante.

Existen dudas a cerca de cual debe de ser el mejor número de ciclos que deben administrarse antes de realizar la cirugía de intervalo.

Los dos estudios randomizados iniciales trabajaron con la pauta de administración de tres ciclos quizás por un planteamiento de resistencia de clonas a la quimioterapia [410-411]. La tasa de frecuencia de pacientes en las que se puede realizar la cirugía de intervalo por debajo de los tres ciclos de quimioterapia (18 de 50 pacientes; 36%) es menor que la tasa de frecuencia de las pacientes que pueden permitir realizar la cirugía de intervalo tras seis ciclos (32 de 50 pacientes; 64%) [412].

Dutta [413], encontró un aumento de la apoptosis por la vía de la p53 en las 12 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante con un total de seis ciclos comparada con las 12 pacientes que recibieron solo tres ciclos de quimioterapia.

I.7.4.7. Cirugía de *second look*

Los oncólogos ginecológicos y los oncólogos médicos han mostrado un gran interés en poder evaluar de forma fehaciente la respuesta completa clínica y en especial la respuesta completa patológica de las pacientes en estadios avanzados de cáncer de ovario, tratadas mediante una cirugía citoreductora primaria, tras finalizar la pauta de primera línea quimioterápica.

La laparotomía de *second look* se planteó en la década de los 70 como un arma para conocer el estado anatomopatológico de la enfermedad neoplásica ovárica [414-415] y más tarde para poder determinar la eficacia del tratamiento [416-419], sobre todo en aquellas pacientes en las que se alcanza una citoreducción óptima.

Después de efectuar una cirugía de *second look*, los hallazgos anatomopatológicos pueden ser de “ausencia de enfermedad patológica”, de “enfermedad microscópica” o de “enfermedad macroscópica”, con una supervivencia media de 66,6, 57,2 y 19 meses respectivamente ($p=0,0001$) [420].

En los primeros trabajos, la cirugía de *second look* consiguió demostrar la presencia de enfermedad microscópica o macroscópica entre el 55 y el 70% de las pacientes con respuesta clínica completa [421-426].

Cuando se realiza una laparotomía de *second look* en pacientes tratadas por estadios avanzados de cáncer epitelial de ovario y el resultado anatomopatológico es negativo, estas pacientes no están excluidas de poder desarrollar una recidiva abdominal o extra-abdominal de la enfermedad. La tasa de recidiva intrabdominal oscila entre un 25 y un 67% [422-423, 427-432].

Gadducci [429], en su estudio retrospectivo sobre 192 pacientes en estadios avanzados de cáncer de ovario, efectuó una laparotomía de *second look* en las que habían obtenido una cirugía citoreductora primaria óptima. Los resultados del estudio estimaron la recidiva pélvica en el 47,9%, la recidiva abdominal en el 44,7%, la recidiva ganglionar retroperitoneal en el 13,8% y las metástasis a distancia en el 21,2% de los casos. El Periodo Libre de Enfermedad después de una cirugía de *second look* con ausencia de enfermedad es de 47,4 meses. Los factores de riesgo relacionados con la cirugía de *second look* con resultados negativos anatomopatológicos son el grado de diferenciación tumoral (indiferenciados) y el tamaño del tumor residual (>2cm) obtenido en la cirugía citoreductora primaria [429, 433-436]. El riesgo de recidiva fue de 3,118 (IC 95%= 1,515-6,416) para los indiferenciados y de 2,156 (IC 95%= 1,324-3,511) para las pacientes con tumor residual >2cm [429].

El impacto de la cirugía de *second-look* es distinto según el resultado alcanzado en la cirugía citoreductora primaria. Rahaman [437] estudió a 118 pacientes con cirugía óptima y a 47 con cirugía subóptima. Cuando la cirugía fue óptima, los resultados de la cirugía de *second-look* no mostraron ninguna ventaja en la supervivencia de las pacientes con una cirugía óptima con o sin la cirugía de *second-look*. En cambio, en los casos en los que se obtuvo una cirugía citoreductora subóptima y se les realizó una cirugía de *second-look* mostraron una supervivencia a los 5 años del 36% frente a un 13% en las pacientes con cirugía subóptima y sin cirugía de *second-look*.

El valor predictivo negativo de las distintas pruebas que se han empleado para valorar la respuesta terapéutica en las pacientes con estadios avanzados del cáncer de ovario no alcanza el 100%. Por un lado, el marcador CA 125, cuando su valor sérico es normal, no permite excluir la presencia de enfermedad. Hasta un 40% de las pacientes en la fase de respuesta clínica completa presentan un valor de CA 125 normal y en cambio se demuestra una enfermedad microscópica o macroscópica a través de la realización de la laparotomía de *second-look*. En cambio, cuando el marcador CA 125 está elevado después de haber

mostrado una respuesta clínica completa, se detecta hasta un 90% de enfermedad en la cirugía de *second-look* [438]. Las pruebas de imagen (TAC, RM), no alcanzan a detectar la enfermedad cuando el tamaño de las lesiones es reducido. El PET, en un estudio retrospectivo de 55 pacientes con cáncer de ovario, mostró un valor pronóstico similar a la laparotomía de *second-look* [428].

La vía de acceso generalmente y tradicionalmente ha sido la vía laparotómica. La exploración minuciosa es fundamental para poder descartar cualquier foco de residuo tumoral. La laparotomía permite la exploración completa de la cavidad abdominal en el 95% de las ocasiones frente al 41% en los casos en los que se ha realizado una laparoscopia. La principal causa de dificultad exploratoria en la laparoscopia son las adherencias severas [439-440]. El valor predictivo positivo de la laparoscopia se cifra en el 100% de los casos, mientras que el valor predictivo negativo para el diagnóstico de la enfermedad residual oscila entre el 82-86% de las ocasiones [439-440]. La tasa de conversión de laparoscopia a laparotomía es de un 12% y la tasa de morbilidad del 2,7% [426].

El empleo de la laparoscopia, a pesar de obtener unos mejores resultados de la morbilidad comparados con las frecuentes complicaciones de la laparotomía, no ha adquirido todavía un papel importante para este tipo de cirugía de *second-look*.

Cuando no se visualiza enfermedad macroscópica es necesario realizar la toma de múltiples biopsias a ciegas. El número de biopsias necesarias a realizar durante el acto quirúrgico de la cirugía de *second-look* para obtener una buena correlación con la verdadera ausencia de enfermedad microscópica no está bien precisado. Friedman [427] efectuó una media de 109 biopsias (rango 60-160). Pero en cambio, Rubin [434] no encontró un aumento en la predicción del riesgo de recidiva correlacionado con el número de biopsias efectuadas durante una cirugía de *second-look*.

Tras la realización de una cirugía de *second-look*, Friedman [427] halló que un 55,1% de las pacientes mostraron unos resultados anatómo-patológicos negativos, un 25,6% presentaron enfermedad tumoral microscópica y un 19,2% manifestaron la presencia de

tumor macroscópico. Así mismo el 27,9% de las pacientes con resultados histológicos negativos en el *second-look* presentaron posteriormente una recidiva.

La cirugía de *second-look* es 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 [441-443], al igual que se observa en los estadios iniciales del cáncer de ovario [444]. La práctica de la cirugía de *second-look* en la actualidad se reduce únicamente al contexto de estudios estudios protocolizados para valorar los resultados de los diferentes tratamientos en los estadios avanzados de cáncer de ovario epitelial.

I.7.4.8. Cirugía citoreductora secundaria

Después de la administración de la quimioterapia de primera línea, el 25-60% [422-423] de las pacientes con cáncer de ovario en estadios avanzados recidivan dentro de los 5 primeros años de seguimiento. El porcentaje de pacientes que sobreviven tras el diagnóstico de una recidiva es bajo. La supervivencia media de estas pacientes después de una quimioterapia de segunda línea es de 18 a 22 meses [445-446].

Se define la recidiva de cáncer de ovario como la detección de la presencia de tumor tras un periodo igual o superior a los seis meses después haber finalizado el tratamiento primario (cirugía citoreductora + quimioterapia).

El diagnóstico de la recidiva del cáncer de ovario se realiza generalmente a través de las pruebas complementarias y en menor porcentaje por la clínica que presenta la paciente (alteraciones gastrointestinales, distensión abdominal, dolor abdominal...). La mayoría de las recidivas se localizan en la cavidad abdominal, de forma única y más frecuentemente en múltiples localizaciones. Las recidivas extra-abdominales son excepcionales, como las metástasis en el cerebro que se detectan en el 1,17% de las ocasiones [447].

Dentro de las pruebas complementarias validadas para el diagnóstico de la recidiva de cáncer de ovario se encuentran las elevaciones de los títulos séricos del CA 125 y las imágenes de la TAC abdominal-pélvica: ascitis, carcinomatosis peritoneal, tumoraciones viscerales (hepáticas, bazo...). Otras pruebas que permiten el diagnóstico de la recidiva de cáncer de ovario situado en la cavidad abdominal y en otras localizaciones distintas al abdomen, son la TAC cerebral [448-449], la radiografía convencional [450], el PET [451-453] y el PET-TAC [454-457].

La prueba funcional del PET aumenta su sensibilidad y especificidad cuando se le añade la combinación de un estudio de imagen el cual dibuja la anatomía de la cavidad abdominal, la TAC. La combinación permite ubicar la lesión tumoral dentro de la cavidad abdominal, peritoneal, tumoral o ganglionar retroperitoneal. La combinación del PET con el TAC, presenta una sensibilidad del 72,7%, una especificidad del 40% y una correlación del 62,5%. La capacidad del PET-TAC para diagnosticar la recidiva tumoral es distinta en función del territorio estudiado: 100% para las adenopatías, 13% para las lesiones peritoneales inferiores a 1 cm y 50-83,3% para las lesiones peritoneales superiores a 1 cm [456-457]. El PET-TAC identifica por consiguiente mejor que la TAC a un grupo específico de pacientes con recidiva por cáncer de ovario: las que muestran una situación clínica de recidiva detectada mediante elevación de los marcadores tumorales pero que no ha sido identificada por el TAC convencional pueden ser diagnosticadas por las imágenes en el PET-TAC si la lesión es superior al centímetro. Estos tumores son potencialmente resecables en el 72,2% de las ocasiones.

Al igual que en la cirugía citoreductora primaria, la valoración prequirúrgica del grado de resecabilidad se realiza a través de las pruebas complementarias como el TAC, el PET-TAC y la laparoscopia [451, 458].

Una vez que la paciente es diagnosticada de una recidiva de cáncer de ovario, ésta requiere la valoración del equipo médico de forma individual para poder adecuarle el mejor esquema terapéutico. No todas las pacientes diagnosticadas de una recidiva tumoral por cáncer de ovario podrán ser sometidas a una cirugía citoreductora secundaria.

El planteamiento terapéutico ante una recidiva de cáncer de ovario baraja de nuevo las dos posibilidades terapéuticas del cáncer de ovario que muestran mayor impacto en la supervivencia de la paciente que padece un cáncer de ovario. Estas dos armas son la cirugía citoreductora y las distintas líneas de quimioterapia (en función de la resistencia al platino, tiempo transcurrido del Periodo libre de enfermedad, toxicidad farmacológica y respuesta a la línea de quimioterapia).

El papel de la cirugía citoreductora presentó unos resultados negativos en los primeros trabajos publicados a finales de los años 80, probablemente debidos a la falta de una buena quimioterapia de segunda línea [459]. A partir de principio de la década de los 90, los beneficios de los resultados quirúrgicos de la cirugía citoreductora secundaria fueron superiores [460-461].

Al igual que en la cirugía citoreductora primaria, la primera intención de la cirugía citoreductora secundaria es la de lograr la exéresis completa del tumor y a ser posible, con un tamaño de tumor residual microscópicamente nulo.

Se ha descrito que la cirugía citoreductora secundaria óptima puede alcanzar cifras entre el 9-82% de las ocasiones [462-465].

Existe un grupo seleccionado de pacientes con recidiva tumoral que se benefician de una cirugía citoreductora agresiva. La tasa de supervivencia experimenta una mejoría, incrementando este tiempo a 44-60 meses comparadas con las pacientes que presentan una recidiva de cáncer de ovario sin conseguir una cirugía citoreductora secundaria óptima [466-467]. El impacto en la supervivencia media en las pacientes a quienes se les ha practicado una citoreducción secundaria es mayor cuanto mayor es el tiempo que la enferma se encuentra libre de enfermedad y cuando la citoreducción secundaria ha conseguido ser óptima. En este grupo de pacientes, la cirugía secundaria muestra una mejoría en la supervivencia en aquellas en las que tras haber realizado la cirugía citoreductora secundaria óptima, no presentan ascitis (<500 ml) y cuyo PLE es igual o superior a los 12 meses (29 meses frente a 8 meses si el PLE es ≥ 12 meses frente a un PLE <12 meses, con una $p=0,002$) [468-470].

La tasa de supervivencia de las pacientes que son diagnosticadas de una recidiva y sometidas a una cirugía citoreductora secundaria subóptima junto con la administración de poliquimioterapia es de alrededor de 35 meses. Cuando se compara a las pacientes con recidiva por cáncer de ovario y en las que se ha obtenido una cirugía subóptima con las pacientes tratadas solo con quimioterapia, estas pacientes muestran una disminución de la supervivencia (9 meses frente a los 12 meses, sin diferencias estadísticamente significativas) [463].

Para lograr la erradicación completa de la carga tumoral deben realizarse todos los procedimientos quirúrgicos necesarios. Los valores de complicaciones quirúrgicas, incluida la mortalidad relacionada por el acto quirúrgico están consideradas por la literatura como aceptables para conseguir el objetivo principal: la ausencia de tumor residual tumoral. La cifra de morbilidad moderada-leve se encuentra en el 30% [471] y la de morbilidad severa se halla entre un 8,7%-16,7% [445, 472]. La cifra de mortalidad está entre el 0-2% [463, 471-472].

Los criterios de operabilidad en las pacientes con una recidiva de cáncer de ovario serían los mismos que para las pacientes diagnosticadas por primera vez de cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados. Las pacientes sometidas a una cirugía citoreductora secundaria pueden presentar una lesión abdominal única (60%) o bien dos lesiones (24%), o más de tres lesiones (16%) [462]; estas lesiones pueden encontrarse a su vez en el hemiabdomen superior, inferior o en ambas localizaciones. Los procedimientos quirúrgicos realizados de forma más frecuente son la cirugía intestinal en el 63% (resección y anastomosis intestinal ileal, colónica o rectosigmoidea), la linfadenectomía retroperitoneal en el 33%, la exéresis de nódulos peritoneales en el 20%, la esplenectomía y resección parcial hepática en el 7%, la cirugía del aparato urinario en el 6%, seguidas de la pancreatometomía, estomas, etc [462, 470].

Los factores predictivos para la resecabilidad quirúrgica de las pacientes sometidas a la cirugía citoreductora secundaria por una recidiva de cáncer de ovario son [293, 301, 462, 464, 471, 473-477]:

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

Los factores de pronóstico independientes que influyen en la supervivencia de las pacientes con recidivas de cáncer epitelial de ovarios son por orden de importancia las siguientes [433, 476]:

- 1- El tamaño residual tras la cirugía (0 mm mejor que < 2 cm)
- 2- El número de localizaciones de la recidiva (única mejor que múltiple)
- 3- La administración de poliquimioterapia (topotecan, paclitaxel semanal, oxaliplatin, doxorubicina liposomal, epirubicina, gemcitabina, etc).

A diferencia de la cirugía citoreductora primaria, el estadio FIGO, la edad, el grado tumoral, el tipo histológico o la localización de la recidiva, no muestran una influencia en la supervivencia de las pacientes intervenidas por una recidiva tumoral [470].

Un punto clave para el tratamiento de las recidivas es saber cual es el mejor momento para iniciar el tratamiento: a) cuando la paciente es diagnosticada de una recidiva por una elevación o un doblaje del valor del CA 125 sin evidencia de clínica o sin alteración morfológica en alguna de las técnicas de imagen, es decir, cuando el tumor se halla en la fase de pequeño volumen (correspondería al 50% de las pacientes) y b) cuando la paciente presenta sintomatología clínica.

En la actualidad existen dos trabajos randomizados en marcha [478-479] que estudiarán el impacto en la supervivencia de las mujeres con una recidiva de cáncer de

ovario tratadas de forma precoz ante una elevación del CA 125 o bien de forma tardía tras la aparición de la clínica [479].

En la tabla IX se recogen los distintos trabajos de la literatura, donde se detallan los resultados de la cirugía citoreductora secundaria y las tasas de Supervivencia y Periodo Libre de Enfermedad.

Tabla IX. Relación de trabajos publicados sobre los resultados quirúrgicos de la cirugía citoreductora secundaria y los resultados de la Supervivencia y del Período de Libre Enfermedad en las pacientes con una recidiva abdomino-pélvica por cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados.

N= número de pacientes, **R=** estudio retrospectivo consecutivo.

Autor [Referencia bibliográfica]	Año	N	Tipo estudio	Definición cirugía citoreductora (cm)	% Pacientes Cirugía óptima	Supervivencia grupo cirugía óptima (meses)	Supervivencia grupo cirugía subóptima (meses)	Valor <i>p</i>
Morris et al. [480]	1989	30	R	<2	60	18	13,3	<i>p</i> =no significativa
Janicke et al. [470]	1992	30	R	<2	87	29	9	<i>p</i> =0,004
Segna et al. [461]	1993	100	R	<2	60	27	9	<i>p</i> =0,0001
Vaccarello et al. [460]	1995	57	R	<0,5	39	41	23	<i>P</i> <0,0001
Eisenkop et al. [471]	1995	36	R	<0,5	83	43	5	<i>P</i> =0,003
Eisenkop et al. [466]	2000	106	R	<0,5	85	44,4	19,3	<i>P</i> =0,007
Gadducci et al. [331]	2000	30	R	-	83	37	19	<i>p</i> =0,004
Zang et al. [476]	2000	60	R	<1	38	19	8	<i>p</i> =0,0000
Munkarah et al. [462]	2001	25	R	<2	72	56,9	25,1	<i>P</i> =0,008
Scarabelli et al. [481]	2001	149	R	<1	70	-	-	-
Tay et al. [472]	2002	46	R	<1	72	38	11	<i>P</i> =0,002
Zang et al. [482]	2002	117	R	<1	62	26	20	<i>p</i> =0,0041
Onda et al. [483]	2005	44	R	-	59,1	47	20	<i>P</i> <0,0001
Gronlund et al. [484]	2005	34	R	0	42	51,8	19,9	<i>P</i> <0,0001
Gungor et al. [463]	2005	75	R	0	77	19	9	<i>p</i> =0,005
Ayhan et al. [433]	2006	64	R	-	62,5	28	18	<i>p</i> =0,004

Están en marcha dos estudios randomizados para el estudio de la influencia de la citoreducción secundaria en pacientes con recidivas (protocolo 55963 de la EORTC) y el protocolo 213 de la GOG, en los que los criterios de inclusión contemplan un periodo libre de recidiva tras finalizar los 6 ciclos de quimioterapia de primera línea y un intervalo libre de recidiva de ≥ 12 meses. En estos trabajos se ha depositado la confianza de obtener unos resultados concluyentes para demostrar el beneficio de la cirugía citoreductora secundaria y del tratamiento quimioterápico.

I.7.4.9. Cirugía paliativa

Aproximadamente entre un 20 a un 30% de pacientes con cáncer epitelial de ovarios en estadios avanzados nunca presentarán una remisión clínica completa después de haber aplicado una pauta de cirugía citoreductora primaria y/o de intervalo y de haber administrado la quimioterapia de primera línea, realizando una estabilización y/o una progresión de la enfermedad.

La cirugía ofrece a la paciente la posibilidad de mejorar la sintomatología causada por la obstrucción intestinal que se presenta en la mayoría de las ocasiones. Se considera que la cirugía paliativa consigue su objetivo cuando la paciente logra ingerir y tolerar de forma regular una dieta basada en alimentos con residuos bajos al menos 60 días después de la cirugía paliativa. Esta cirugía se consigue en el 71% de las ocasiones [485-486]. Cuando se logra la resolución del problema obstructivo intestinal se puede realizar posteriormente quimioterapia en el 79% de las veces, con una supervivencia media de 4,5-8 meses [486-487].

El tiempo de oclusión, la localización de la obstrucción y el estado vital de la paciente marcan la decisión terapéutica clínica-quirúrgica para aliviar la sintomatología acompañante a la obstrucción intestinal.

La cirugía para solucionar la oclusión incluye tanto la colostomía como la gastrostomía percutánea [488]. Las complicaciones operatorias oscilan en un 22% (fístulas

enterocutáneas, infecciones, peritonitis, embolismo pulmonar). La adición del octeotride a una dosis de 0,48 mg/día [485, 490], después de la cirugía intestinal mejora los resultados de los síntomas (nauseas, vómitos, anorexia y fatiga) y del estado vital de la paciente terminal ($p=0,03$) [489].

I.8. FACTORES DE PRONÓSTICO

Los factores de pronósticos se agrupan en dos grandes apartados: los factores clínico-histopatológicos y los factores biológicos moleculares. Se ha intentado poder predecir la biología del tumor para poder determinar el pronóstico ya sea referido a las tasas de respuesta a la quimioterapia, y a las tasas de supervivencia, y de esta forma poder establecer una terapia individualizada. A continuación se describen estos factores de pronóstico.

I.8.1. FACTORES DE PRONÓSTICO CLÍNICO-HISTOLÓGICOS

La supervivencia del cáncer epitelial de ovarios está influida por factores clínicos y por factores histopatológicos. Los factores de pronóstico del cáncer epitelial de ovario que se asocian a una peor supervivencia son [52, 491-504]:

- el estadio FIGO (III-IV)
- la edad en el momento del diagnóstico (>65 años)
- el grado histológico tumoral (indiferenciado)
- el tipo histológico (célula clara)
- el tamaño tumoral residual al finalizar la cirugía (>2cm)
- la presencia de ascitis preoperatoria
- el valor del CA 125 no disminuido al finalizar el tercer ciclo de quimioterapia

- el valor del CA 125 no inferior a 20 U/ml al finalizar la quimioterapia

Los factores que han mostrado significancia estadística en los análisis uni y multivariados han sido los tres primeros: edad, estadio y grado tumoral [505]. Presentan un peor pronóstico aquellas pacientes que han sido diagnosticadas en una edad más avanzada (>65 años), en un estadio FIGO III-IV y con un grado tumoral indiferenciado [506].

En estudios multivariados los factores de pronóstico más importantes que muestran ser favorables para la paciente con cáncer de ovario en estadios avanzados son [19, 198, 338, 507-508]:

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. Tamaño tumoral pequeño tras realizar la cirugía citoreductora

I.8.2. FACTORES DE PRONÓSTICO MOLECULARES

I.8.2.1. Oncogenes

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.

Los principales factores estudiados han sido las proteínas de los tumores de supresión tumoral p53, *K-ras*, *bcl-2*, *bax* y los proto-oncogenes *Her-2*, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y la doble murina munita-2 (*mdm2*).

I.8.2.1.1. p53 y cáncer de ovario

El gen de supresión tumoral p53 es uno de los genes supresores tumorales más comunes. Se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 y compuesto por 11 exones. Su función principal es la de suprimir el crecimiento celular mediante el control de la entrada de la célula en la fase S del ciclo celular [509]. En condiciones normales el gen p53 se activa en respuesta al daño en el ADN dando lugar a la apoptosis celular. Gracias a la vida media corta que presenta aumenta la estabilidad de las formas mutantes. El mecanismo por el cual la elevación de los valores del p53, el “guardián del genoma”, puede bloquear el crecimiento y la diferenciación celular todavía es desconocido. La inactivación del gen p53 causado por una mutación es la causa genética más común en los cánceres humanos [510-512]. Las mutaciones en el gen p53 se presentan en los cánceres de ovario esporádicos de forma frecuente pero no se encuentran generalmente en las células germinales [513]. Desde los trabajos de Kupryjanczyk, Milner y Teneriello [514-516], se ha relacionado la disfunción del gen p53 con el cáncer de ovario. Está alteración se ha encontrado presente en el 26-79% de estos tejidos tumorales y en el suero de las pacientes que padecen de cáncer de ovario (Estadio I-IV) [514, 517-518]. La mutación del p53 que se halla presente en el 50-60% de los casos en los estadios avanzados de cáncer de ovario [167, 519-520], pero la detección de la mutación de la p53 no está relacionada con la consecución o no de una cirugía óptima según el estudio de la GOG 114 [521].

La vida media de las proteínas del gen p53 mutado es más larga que las proteínas del p53 normal, produciéndose un acúmulo en los núcleos de las células afectadas [522]. A su vez, esta vida media prolongada permite identificarlo inmunohistoquímicamente [523].

La mutación del gen *p53* se halla también implicada en la respuesta celular a un elevado número de agresiones citotóxicas, en la disregulación del ciclo celular, en el daño del ADN y en la apoptosis [524].

La regulación de la apoptosis en las neoplasias de ovario es compleja y distinta para cada tipo histológico de cáncer epitelial de ovario. En una reciente publicación de De la Torre y cols. [525] encontraron diferencias en las distintas vías proteicas de la apoptosis según el subtipo histológico del cáncer epitelial de ovario analizado. De esta manera, el subtipo seroso expresó la proteína *p53* en la mayoría de casos, el subtipo endometriode y células claras expresaron la *bcl-2* y el subtipo mucinoso prácticamente no expresó ni la *p53*, la *bcl-2* ni la *bax*.

La inactivación del gen *p53* puede conferir una resistencia al cisplatino, reduciendo la susceptibilidad celular para activar la respuesta apoptótica [526]. En cambio, los taxanos presentan una buena eficacia a pesar de la mutación del gen *p53* en el carcinoma de ovario, gracias a su mecanismo de acción (alteración de la función de los microtúbulos) que no precisan del gen *p53* para la inducción de la apoptosis. Las pacientes que padecen de un cáncer epitelial de ovario y que a su vez presentan una mutación de la *p53* responden mejor al tratamiento quimioterápico basado en paclitaxel en combinación con compuestos derivados del platino. La determinación del estado mutagénico de la *p53* se puede utilizar para predecir la respuesta terapéutica al tratamiento quimioterápico [527].

La alteración de la función del *p53* podría explicar la diseminación de algunos tumores de ovario. Los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovarios están más frecuentemente asociados a una resistencia a los fármacos quimioterápicos [505].

I.8.2.1.2. HER2-neu y cáncer de ovario

El HER-2/neu es un oncogen localizado en el cromosoma 17 que codifica a una proteína de membrana que atraviesa la proteína p185. A su vez la p185 es un receptor del factor de crecimiento de la tirosina-cinasa con una homología cercana al receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) [528]

La sobre-expresión de los proto-oncogenes HER-2, EGFR y el *p53* se han relacionado con un peor pronóstico de la enfermedad. [167, 529-530]. Aunque también es cierto que existe una discrepancia con el valor pronóstico de estos marcadores moleculares ya que en otros estudios su valor no ha mostrado significancia [531-532]. El motivo principal puede ser la distinta metodología aplicada para determinar a estos marcadores: el uso de distintos anticuerpos, el tipo de secciones en fresco o en parafina, los niveles de corte (cutt-off), los tratamientos empleados, los subtipos histológicos, la edad y el estadio en el momento del diagnóstico [533-534].

Nielsen y cols. [535] evaluaron el impacto del *p53*, Her-2 y EFGR tanto en tumores malignos de ovario (783 pacientes) como en tumores borderline (85 pacientes). En el grupo de tumores invasores epiteliales de ovario el *p53* se detectó en el 53% de los tumores, el Her-2 se sobre-expresó en el 35% y el EGFR en el 62% de estas neoplasias. En el análisis multivariado la positividad del *p53* mostró un incremento del riesgo de la mortalidad dependiente del grado histológico, el Her-2 mostró un incremento en la supervivencia dependiendo del grado histológico pero el EGFR no mostró ninguna asociación significativa con la supervivencia. En cambio el EFGR si mostró un valor positivo en la supervivencia en los tumores borderline de ovario. Cuando se evaluaron conjuntamente los factores de pronóstico clásicos con los marcadores moleculares, en el estadio multivariado, el *p53* mostró un valor más marcado de significancia estadística cuando se le relacionó con los tumores de grado indiferenciado [OR de 0,585 (IC 95%= 0,380-0,902)]. Dogan [536]

encontró una relación entre la sobre-expresión de la proteína p53 y los subtipos histológicos serosos, grados indiferenciados, citología positiva, estadio FIGO y tamaño residual tumoral en su estudio multivariado. También estudió la mdm2, proteína que regula negativamente la transcripción de la activación de la función de la p53. A diferencia de la p53, la sobre-expresión de la mdm2 solo se relacionó con los grados indiferenciados. Tanto la p53 como la mdm2 parecen ser determinantes para la quimiosensibilidad in vivo [537]. En el trabajo de Dogan se apunta que la sobre-expresión de la proteína mdm2 podrá predecir que pacientes serán quimioresistentes.

I.8.2.2. Otros factores

- **Ploidía del ADN** [538-540]

- **Proteínas reguladoras del ciclo celular**

- **Enzimas, proteasas.** La elevación de la calicreína humana 6 (hK6) está fuertemente asociada a los estadios más avanzados de la FIGO, a los grados histológicos indiferenciados y a los tumores de ovario del tipo seroso [248].

La calicreína humana13 (hK13), se encuentra elevada en un 50% de los tumores de ovario a diferencia de los bajos niveles encontrados en la patología benigna del ovario y en el ovario normal. La hK13 se encuentra de forma más frecuente en los tumores de ovario del tipo no seroso (tumores mucinosos y de célula clara) [541]. Las pacientes con hK13 positivo tienen una mejor supervivencia y mejor periodo libre de enfermedad que las pacientes hK13 negativas ($p < 0,01$).

- **Factores de crecimiento** [540, 542-3].

- **Componentes de la matriz extracelular.** La degradación de la matriz extracelular está asociada a la invasión de la membrana basal celular y del estroma, a la penetración de los vasos sanguíneos y a las metástasis [544].

- **Factores de la angiogénesis.** Ali-Femhi [545], estudió los marcadores de la ciclooxigenasa-2 y del CD34. Estos se correlacionan con los factores de proliferación y de la angiogénesis en los tumores indiferenciados adenocarcinoma de tipo seroso en estadios avanzados del cáncer de ovario y en cambio, no se correlacionan con los factores de la apoptosis.

I.9. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

I.9.1. QUIMIOTERAPIA PRIMARIA

Los tratamientos quimioterápicos actuales para el tratamiento del cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados consiguen una tasa de respuesta clínica entre un 60 y 80% [546]. La remisión completa clínica está definida por una exploración física anodina, una normalidad del CA 125 y una ausencia de alteraciones en las imágenes del TAC [210, 441].

El tratamiento estándar de primera línea para el cáncer epitelial de ovario consiste en la quimioterapia combinada con alguno de los compuestos del platino (cisplatino/carboplatino) [492, 547] y de los compuestos de taxanos (paclitaxel, docetaxel) [25, 27, 28, 31, 548-549]. En la actualidad, la combinación de carboplatino y paclitaxel es el régimen estándar más eficaz para el tratamiento primario quimioterápico [441]. Nivel de evidencia 1iiDiii [550].

Los análogos del platino (cisplatino/carboplatino) son uno de los agentes más activos para esta enfermedad, actuando a nivel del ADN. Los taxanos realizan su efecto citotóxico mediante un único mecanismo de acción, a través de la estabilización de los microtúbulos celulares y de esta forma previenen la reorganización celular, bloqueando el crecimiento y la división celular [551].

La dosis estándar para el cisplatino es la de 75 mg/m² cada tres semanas con carácter ambulatorio y con un número de 6 ciclos [25, 552] y la del carboplatino es la dosis de 5 a 7,5 del área bajo la curva (AUC) [553]. La dosis estándar para el paclitaxel es de 175

mg/m² administrado durante 3 horas cada tres semanas y también con una administración total de seis ciclos [552-3].

En la revisión de 49 estudios que realizó la Cochrane en 1998 [554], se incluyeron a un total de 8.763 pacientes con cáncer de ovario en estadios avanzados tratadas con distintos quimioterápicos y pautas, en las que se aplicaba el platino (cisplatino y carboplatino). Las tasas de SPV fueron mejores en las pautas combinadas que incluían al platino (cisplatino) y no hubieron diferencias entre los dos tipos de platino (cis/carboplatino) [555, 556] o con taxol [441], con un nivel de evidencia 1iiB para cada uno de los estudios comparativos [550].

Cuatro trabajos randomizados demostraron el impacto positivo en el PLE y en la tasa de SPV global cuando el paclitaxel se combinó con el cisplatino [28, 557-9] o bien cuando se combinaba con el carboplatino [25, 560-2]. Nivel de evidencia 1iiA [550].

La diferencia entre ambas combinaciones se encontró en la presentación de los efectos secundarios a la toxicidad del fármaco. La combinación que mostró una mejor tolerancia fue la de paclitaxel + carboplatino [26, 29, 31, 548].

Los resultados de los dos estudios randomizados que emplearon la combinación de paclitaxel con cisplatino mostraron una mejoría en los valores de la SPV y PLE en las pacientes en estadios avanzados de cáncer epitelial de ovario, comparados con las antiguas combinaciones (cisplatino+ciclofosfamida) [19, 25, 319, 551, 563-5].

La inclusión del paclitaxel en la primera línea del tratamiento quimioterápico permite la reducción del 30% del riesgo de muerte [25,28].

El estudio randomizado de SCOTROC [566] no reveló diferencias en la tasa de respuesta, PLE y SPV entre las combinaciones quimioterápicas derivadas de la familia de los taxanos y del platino: docetaxel + carboplatino *versus* paclitaxel + carboplatino. La combinación docetaxel + carboplatino mostró una menor neurotoxicidad y una mayor mielosupresión que la otra combinación.

Las pacientes en las que se obtuvo una cirugía citoreductora óptima y realizaron como quimioterapia de primera línea la combinación de taxano con platino, presentaron un PLE de unos 20 meses y una media de la tasa de SPV de 57 meses [31]. En cambio cuando el tamaño residual tumoral es >1cm, el PLE descendió hasta los 18 meses y a 36 meses el tiempo de SPV [25].

La media de la SPV en las pacientes con una carga tumoral >1cm y tratadas con cisplatino más taxol fue de 37 meses, a diferencia de los 25 meses en las pacientes que recibieron la combinación de cisplatino más ciclofosfamida [25].

Existen pocos datos acerca de la diferente eficacia relacionada con el tiempo de inicio de la administración de la quimioterapia después de haber realizado la cirugía citoreductora en el cáncer epitelial de ovario.

En el trabajo del grupo de investigación *Scottish Gynaecological Cancer Trial Group* [567], el intervalo medio desde la cirugía primaria al inicio de la quimioterapia fue de 22 días (rango de 5 a 113 días). En el estudio multivariado este intervalo reveló que no era un factor pronóstico independiente para el PLE. Gadducci y colaboradores, [411] encontraron que la enfermedad residual postcirugía y la presencia de ascitis fueron factores pronósticos independientes para la tasa de respuesta completa, y por otro lado el estadio FIGO y el tumor residual fueron factores pronósticos independientes para el PLE. El inicio de la quimioterapia tras la cirugía primaria fue de 11 días en el 25%, a los 21 días en el 50% y a los 31 días en el 75% de los casos.

La quimioresistencia a la terapia basada en platino es uno de los principales contratiempos en con la buena respuesta al tratamiento médico del cáncer epitelial de ovarios. La presencia de clones quimioresistentes explica la baja supervivencia global de los estadios avanzados del cáncer de ovario. Los estudios actuales están dirigidos a estudiar los mecanismos de quimioresistencia para elaborar nuevos agentes quimioterápicos.

Los tratamientos quimioterápicos de mantenimiento y de consolidación han mostrado una mejoría en la tasa de PLE, pero en cambio, los trabajos actuales no han constatado diferencias en los valores de la tasa de SPV. En todas las guías oncológicas se recomienda no emplear estas terapias en las pacientes que presentan una remisión clínica completa y que realizarán los controles del seguimiento clínico.

I.9.2. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La quimioterapia neoadyuvante se ha propuesto como un nuevo modelo terapéutico para el tratamiento de tumores sólidos del ovario cuando la enfermedad no puede ser erradicada totalmente mediante la cirugía citoreductora en el momento del diagnóstico. La presencia de tumor residual después de la cirugía es uno de los factores de pronóstico en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario avanzado. Cuando no se puede conseguir la cirugía “agresiva” óptima primaria, la quimioterapia neoadyuvante permite conseguir la realización de una posterior cirugía óptima en una elevada proporción de pacientes que inicialmente estaban desestimadas para este propósito.

En la tabla X se describen los trabajos iniciales no randomizados de las pacientes que inician una quimioterapia neoadyuvante con una cirugía de intervalo posterior por imposibilidad de resección completa tumoral, destacando las conclusiones más relevantes de sus trabajos [312-3, 364, 400, 405, 408, 568-73]. La tasa de citoreducción óptima alcanza cifras hasta un 78% [313, 400, 568] y una tasa menor cuando el tumor residual es inferior a los 2 cm (42%) [570]. En ninguno de los trabajos se encontró una peor supervivencia que la de las pacientes con cirugía citoreductora primaria [312, 364, 405, 408, 572-3].

Tabla X. 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 [568]	1989	36	Tasa citoreducción en C. Intervalo: 78%
Jacob JH [313]	1991	22	Tasa citoreducción en C. Intervalo: 77%
Lim JT [569]	1993	30	La NeoQT permite operar a las pacientes irresecables
Onnis A [570]	1996	88	Tasa citoreducción en C. intervalo con TR<2cm. 42%
Schwartz PE [312]	1999	59	SPV similar entre la NeoQT y la C.C1 ^a
Vergote I [363]	2000	75	SPV más alta seleccionando pacientes para NeoQT
Ansquer Y [408]	2001	54	Mejor SPV en el grupo NeoQT que C.C1 ^a
Kuhn W [405]	2001	37	Mejor SPV en el grupo NeoQT que C.C1 ^a
Recchia F [571]	2001	34	Sólo pacientes en estadio IV; SPV media de 28 m
Kayikcioglu F [572]	2001	45	NeoQt + C. Intervalo no tiene peor pronóstico
Ushijima K [573]	2002	65	SPV similar entre la NeoQT y la C.C1 ^a
Hegazy MA [400]	2005	59	Tasa citoreducción en C. Intervalo: 72,2%.
TOTAL		648	

C.Intervalo= cirugía de intervalo; NeoQT= quimioterapia neoadyuvante; C.C1^a= cirugía de citoreducción primaria; SPV= supervivencia.

El impacto en la SPV de las pacientes sometidas a una quimioterapia neoadyuvante frente a una cirugía primaria no tiene aún una respuesta firme. Quizás las respuestas se obtendrán en el estudio randomizado (EORTC 55971) de la Organización Europea para la Búsqueda del Tratamiento del Cáncer, que comenzó en 1999 y 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 más cirugía de intervalo. Pero cabe mencionar la recomendación de la última Conferencia de Consenso del 2004 que hace referencia a la

cirugía de intervalo tras la administración mínima de tres ciclos de quimioterapia neoadyuvante en los casos en los que la cirugía citoreductora primaria no pueda ser factible [574].

I.9.3. QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

En 1950 se empleó por primera vez la quimioterapia intraperitoneal (QT-IP) para el tratamiento de la ascitis maligna. En 1978, se demostró el aclaramiento peritoneal lento del fármaco. En 1984 se demostró la capacidad de actuación de la QT-IP en volúmenes tumorales. En 1996 se publicó el primer trabajo a cerca de los beneficios en la supervivencia de la QT-IP comparada con la quimioterapia endovenosa para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado [577].

La indicación del uso de la QT-IP se establecería por emplear una ruta que permita la distribución del fármaco por toda la cavidad peritoneal, por la capacidad de reducir el volumen tumoral por la acción directa de la droga sobre el tumor tras la cirugía citoreductora y por la exposición del tumor peritoneal residual durante un periodo más prolongado de tiempo y a concentraciones más elevadas.

La administración de cisplatino por vía intraperitoneal incrementa de 10 a 20 veces la exposición en la cavidad abdominal al fármaco comparado con el alcance que se obtiene con la administración endovenosa. Además, el empleo de la vía intraperitoneal al eliminar los fármacos de forma más lenta al sistema circulatorio, prolonga la exposición sistémica de los fármacos [575].

Las limitaciones del uso de la QT-IP podrían ser por un lado, la escasa penetración del fármaco en el interior del tumor (no superior a 1-2 mm), la mala distribución del fármaco en la cavidad abdominal, por las múltiples adherencias y por otro lado, debido al aumento del número de complicaciones. Las complicaciones de la QT-IP son la obstrucción del flujo

del catéter o la inadecuada distribución del quimioterápico, los procesos infecciosos (peritonitis, abscesos de la pared abdominal y del catéter) y la perforación intestinal [576].

En el trabajo de la GOG-104 [577] se randomizaron un total de 546 pacientes con cáncer de ovario avanzado, divididas en dos brazos, ambos con una cirugía óptima (tumor residual < 2 cm) y tratamiento combinado con cisplatino y ciclofosfamida a las mismas dosis y ciclos, exceptuando la vía de administración: la endovenosa o la intraperitoneal. Los resultados con diferencias significativas a nivel de la toxicidad hematológica fue de un 69% para el tratamiento endovenoso frente a un 56% para el tratamiento intraperitoneal ($p=0,002$). A nivel de la toxicidad no hematológica las diferencias se encontraron en un mayor porcentaje de pacientes con dolor abdominal con la QT-IP (18%) frente a un 2% en la QT-EV ($p<0,001$), y las complicaciones pulmonares fueron de un 3% con la QT-IP frente a un 0,4% con la QT-EV ($p=0,002$). El 47% de las pacientes que realizaron el tratamiento IP presentaron un resultado negativo tras el second-look frente a un 36% de la quimioterapia endovenosa. La supervivencia global en el grupo de tratamiento endovenoso fue de 41 meses frente a 49 meses en el grupo de tratamiento intraperitoneal, como podemos observar en la tabla XI.

En similar estudio comparativo Markman [578], empleó una pauta terapéutica distinta en el brazo del tratamiento IP y determinó el valor de cirugía óptima por debajo de 1cm en pacientes con cáncer de ovario en estadios avanzados (GOG-172). Las toxicidades hematológicas y no-hematológicas fueron más elevadas en el grupo IP, por lo que menos de la mitad de las pacientes lograron finalizar los 6 ciclos de tratamiento IP. Los hallazgos tras el second-look fueron mejores en este grupo de IP que en el grupo del tratamiento endovenoso, con un 69% de negatividad frente a un 49% respectivamente. La supervivencia global presentó una diferencia significativa entre los dos grupos, con un valor de 65,6 meses para el grupo IP y de 49,7 meses para el grupo endovenoso ($p=0,0076$) tal como apreciamos en la tabla XI.

Armstrong DK [579], obtuvo SPV media de 66 meses para las pacientes tratadas con QT-IP frente a los 50 meses de las pacientes que recibieron la QT-EV

(cisplatino+paclitaxel), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,03$). Las pacientes del brazo de la QT-IP presentaron un mayor número de efectos secundarios debidos a la dosis de 100 mg/m^2 de cisplatino y a la administración doble de paclitaxel IP y EV (tabla XI). El cumplimiento de los 6 ciclos de tratamiento de paclitaxel IP fue bajo comparado con las pacientes que realizaron los 6 ciclos de paclitaxel EV (42% frente 83%), debido al importante incremento de los efectos secundarios.

Tabla XI. Resultados terapéuticos del empleo de la quimioterapia intraperitoneal en los carcinomas avanzados de ovario.

Autor [Refer.] / año	N Estadio TR	Esquema terapéutico		TCT (%)		PLE Global (meses)			SPV Global (meses)		
				EV	IP	EV	IP	OR (IC95%)	EV	IP	OR (IC95%)
Alberts et al. [577] / 1996 GOG-104	N= 546 Estadio III TR=<2cm	EV (21d x 6)	EV- CDDP 100 mg/m ² EV- Ciclofosfamida 600 mg/m ²	58	58	-	-	-	41	49	0,76 (0,75-1,03) p= 0,02
		IP (21d x 6)	IP- CDDP 100 mg/m ² EV- Ciclofosfamida 600 mg/m ²								
Markman et al. [578] / 2001 GOG-114	N= 462 Estadio III TR=<1cm	EV (21d x 6)	EV- Paclitaxel 135 mg/m ² EV- Cisplatin 75 mg/m ²	86	71	22	28	0,78 (0,66-0,94) p= 0,01	52	63	0,81 (0,65-1,00) p= 0,05
		IP (21d x 6)	EV- carboplatino AUC=9 x2; EV- Paclitaxel 135 mg/m ² IP- Cisplatin 100 mg/m ²								
Armstrong et al. [579] / 2006 GOG-172	N=415 Estadio III TR<1cm	EV (21d x 6)	EV- Paclitaxel 135 mg/m ² /24h EV- Cisplatin 75 mg/m ²	90	42	18,3	23,8	0,80 (0,64-1,00) p= 0,03	49,7	65,6	0,75 (0,58-0,97) p= 0,008
		IP (21d x 6)	EV- Paclitaxel 135 mg/m ² /24h IP- Cisplatin 100 mg/m ² (día 2) IP- Paclitaxel 60 mg/m ² (día 8)								

N= número de pacientes, TR= tamaño residual, TCT= Tasa de cumplimiento del tratamiento

PLE= Periodo libre de Enfermedad, SPV Global= Supervivencia global, EV= endovenoso, IP= intraperitoneal, OR= Odds ratio

I.9.4. QUIMIOTERAPIA EN LA RECIDIVA

Los regímenes de quimioterapia actualmente utilizados resultan eficaces en cuanto a la tasa de respuesta, sin embargo la mayor parte de las respondedoras (más del 80%) experimentarán una recidiva dentro de los dos primeros años posteriores al tratamiento inicial, entre los 18 y 22 meses [446].

La sensibilidad al platino marca la evolución de las pacientes sometidas a la primera línea de quimioterapia. La aparición de la recidiva tumoral antes o después de finalizar el periodo de los seis ciclos de tratamiento definen a los grupos de pacientes con sensibilidad o resistencia al platino. La mejor respuesta se obtiene cuanto mayor es el tiempo que transcurre entre el final del primer tratamiento quimioterápico y la fecha de la detección de la recidiva [580].

Se define la **resistencia al platino** cuando la detección de la recidiva se produce antes de finalizar los 6 ciclos de la primera línea de agentes quimioterápicos. Estas pacientes necesitarán de una segunda línea de tratamiento ya que se ha producido una resistencia al platino [581-2]. En el otro extremo, se encuentran las pacientes que muestran una **sensibilidad al platino**, la cual se entiende cuando el diagnóstico de la recidiva se determina en un periodo superior o igual a los 6 meses después de finalizar el tratamiento adyuvante quimioterápico. Si la detección de la recidiva se efectúa pasados los 12 primeros meses de haber finalizado el tratamiento quimioterápico, se considera que la paciente es **muy sensible al platino**.

El empleo de la quimioterapia en las recidivas del cáncer de ovario avanzado es el tratamiento más utilizado. En estos casos, la respuesta al tratamiento quimioterápico se correlaciona con la respuesta inicial al tratamiento con platino (sensibilidad al platino) [583-4], con el intervalo libre desde la última dosis de quimioterapia y la recidiva, y con el tamaño del tumor.

El tratamiento estándar para las pacientes con un periodo superior a los 6 meses de finalización de la primera línea quimioterápica (sensibles al platino) es la reintroducción de los mismos fármacos que se utilizaron en la primera línea [580, 585-7]. Para las pacientes refractarias al platino puede valorarse el tratamiento con paclitaxel [587].

La tasa de respuesta al tratamiento con topotecan, en las pacientes con recidiva de cáncer de ovario, varía en función de la sensibilidad al platino. En las pacientes platino-sensibles, el rango se encuentra entre el 19-33%, en las pacientes platino-resistentes entre el 14-18% y en las pacientes platino-refractarias entre el 5-11% [446]. Cuando se comparan los efectos secundarios que presentan las pacientes que reciben topotecan para el tratamiento de la recidiva con las pacientes que reciben como tratamiento el paclitaxel, el topotecan resulta el fármaco que presenta mayor disminución en la toxicidad hematológica, mejores parámetros en el test de calidad de vida (Protocolo EORTC QOL-30). El topotecan también presenta mejor tasa de SPV que el taxano, con un tiempo medio de progresión de la enfermedad de 18,9 semanas frente a las 14,7 semanas que muestra el taxol, con una $p=0,44$ [588].

Las opciones terapéuticas cuando se diagnostica una recidiva son:

- **Paclitaxel y carboplatino** (vía endovenosa; cada 3 semanas por ciclo) [589-92].
- **Docetaxel** (vía endovenosa; semanalmente o cada 3 semanas por ciclo) [593-4].
- **Doxorubicina liposomal** (vía endovenosa; diario cada 3-4 semanas por ciclo) [595-9]]. La doxorubicina presenta una toxicidad de alrededor de un 40% (síndrome palmar, eritema manos y pies, estomatitis).
- **Topotecan** (vía endovenosa; semanalmente o diario del día 1 al 5 cada 3 semanas). La tasa de respuesta oscila entre el 13-33% [446, 600-7]. La tasa media de supervivencia es de 21,1 meses (IC95%= 14,8-22,1) [608].
- **Gemcitabina** (vía endovenosa; días 1,8 y 15 cada 4 semanas por ciclo). La tasa de respuesta oscila entre el 13-19% [474, 609-12].
- **Etopósido**. (vía oral). La tasa de respuesta oscila entre el 6 y 26% [613-8].

▪ **Otros:**

- **Ifosfamida.** La tasa de respuesta es del 20% [619-20].
- **Tamoxifeno** (20 mg /12horas/día). La tasa de respuesta es del 18% [621].
- **Fluoracilo- leucovorina.** La tasa de respuesta es del 10% al 17% [622-3].
- **Hexametilmelamina.** La tasa de respuesta en pacientes refractarias es del 12 al 14% [624-6].
- **Capecitabina** [627].

El objetivo de los estudios actuales es el desarrollo de terapias salvajes eficaces que permitan incrementar la tasa de SPV y PLE, manteniendo a su vez una buena calidad de vida para la paciente que presenta una recidiva [595].

I.9.5. NUEVOS TRATAMIENTOS EN EL CÁNCER DE OVARIO

Desde hace una década, han ido surgiendo nuevos agentes terapéuticos no citostáticos que podrían mejorar la SPV de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados. Pero hoy por hoy, no pueden desplazar al arsenal terapéutico clásico ni las pautas estándares de administración (secuencial, altas dosis, intraperitoneal, mantenimiento y consolidación) porque ninguno de estos nuevos agentes ha mostrado una mayor respuesta que la pauta estándar.

La angiogénesis es uno de los factores responsables de la progresión y del crecimiento tumoral. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es un importante regulador de la angiogénesis. Se ha demostrado que la expresión de VEGF y de sus receptores muestra un mal pronóstico de la enfermedad y que a su vez influyen en la progresión de la enfermedad [628]. Fármacos dirigidos a la inhibición de la angiogénesis tumoral como el bevacizumab (rhuMAB VEGF) se utilizaron por primera vez en los cánceres de colon [629]. Actualmente están siendo estudiados para el cáncer epitelial de

ovario. Está abierto un estudio en fase II por la GOG (Protocolo 170-D) con bevacizumab como fármaco único aplicable a los casos de resistencia al platino en cáncer de ovario y peritoneal primario. Monk [630] ha publicado el primer trabajo acerca del empleo del bevacizumab en un caso de recidiva de cáncer de ovario con buena respuesta en cuanto a la reducción de la masa tumoral.

El mecanismo de acción de estos nuevos fármacos se produciría 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 incluida la vía de la angiogénesis. Eisenhauer recoge en una tabla las dianas terapéuticas en el cáncer de ovario [631] (tabla XII).

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

Mecanismo acción	Dianas moleculares terapéuticas
Relacionados con la apoptosis	XIAP, BCL-2, TRAIL
Relacionados con el receptor y las moléculas de la señal intracelular	EGFR, HER2, Ras, Raf, MAPK PI3K, Akt, PTEN
Relacionados con el antígeno tumoral	CA 125 (MUC 16), MUC1
Relacionados con factores de crecimiento	TGF α
Relacionados con el ciclo celular	RB, P53, Ciclinas y cdk5
Relacionados con las metástasis/angiogénesis	VEGF y receptores bFGF

En la literatura se encuentran estudios randomizados en fase I, II y III que estudian los posibles beneficios de la adición de estos fármacos a la terapia convencional con los mínimos efectos secundarios y el menor coste posible.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El tratamiento de los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario presenta unas particularidades que lo diferencia del tratamiento de los otros tipos de tumores malignos ginecológicos.

En la mayoría de las ocasiones, las pacientes diagnosticadas en estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario pueden ser sometidas al esquema terapéutico primario que ha demostrado una mejoría en la tasa de supervivencia de estas pacientes: la citoreducción primaria y la quimioterapia basada en platino.

Desde los trabajos de Griffiths en 1975, el esfuerzo del “cirujano” durante el acto quirúrgico es fundamental para lograr mejorar la supervivencia a los 5 años de estas pacientes. La gran extensión de afectación de la cavidad abdominal obliga al cirujano a tener conocimiento de la biología tumoral y de la anatomía de toda la cavidad abdominal que le permitan conseguir la máxima citoreducción posible.

El esfuerzo quirúrgico alcanza su verdadero sentido cuando logra reducir el tamaño tumoral residual por debajo de los 2 cm de diámetro y es entonces cuando este esfuerzo se ve compensado por la mejoría de la supervivencia global a los 5 años sin excesiva morbi-mortalidad quirúrgica. Cuando la afectación tumoral es muy extensa y es poco probable que la cirugía consiga reducir la carga tumoral con cifras de tamaño residual por encima de los 2 cm de diámetro, la cirugía citoreductora queda en un segundo plano (cirugía de intervalo), detrás de la quimioterapia neoadyuvante.

En 1995 se creó en nuestro hospital la Unidad de Ginecología Oncológica y el Comité de Tumores Ginecológicos Oncológicos. Las pacientes con neoplasias ginecológicas han sido tratadas siguiendo las pautas que marcaban los protocolos terapéuticos establecidos por los miembros de la Unidad de Ginecología Oncológica y del Comité de Tumores.

Los miembros que integran la Unidad de Ginecología Oncológica pertenecen a distintas especialidades, entre ellas:

- **Ginecología:** Está formada por cinco miembros ginecólogos-oncólogos y por dos ginecólogos subespecializados en ecografía ginecológica.

De los cinco miembros de ginecología oncológica, dos de ellos cambiaron durante el periodo del estudio, sin embargo, todos los miembros aplicaron las mismas pautas quirúrgicas a las pacientes afectas de cáncer de ovario epitelial en estadios avanzados.

- **Cirugía general:** Está formada por un cirujano-oncológico.
- **Anatomía Patológica:** Está formado por dos anatómo-patólogos dedicados fundamentalmente al diagnóstico de las enfermedades ginecológicas.
- **Oncología médica:** Está formado por un equipo de oncólogos médicos, pero uno de ellos dedicado especialmente al tratamiento de las pacientes oncológicas ginecológicas, entre ellas las pacientes afectas de cáncer epitelial de ovarios.
- **Radioterapia:** Al igual que en la especialidad de oncología médica, está constituida por un equipo de radioterapeutas.
- **Diagnóstico por la imagen: (Radiología convencional, Ecografía abdominal, TAC y RM).** En el apartado de Diagnóstico por la imagen los miembros que integran el Comité de Tumores Ginecológicos Oncológicos son dos ginecólogos especializados en ecografía y cinco radiólogos.

Desde su creación, la mayoría de sus miembros han permanecido estables en la Unidad, dando una homogeneidad en los resultados terapéuticos.

Todos los miembros que integran esta Unidad interdisciplinaria, realizan su principal actividad laboral y científica en el área de la Ginecología Oncológica. Un día a la semana se efectúa una reunión conjunta para someter a discusión cada caso clínico y decidir las pautas terapéuticas que se seguirán en cada paciente. Por lo que se refiere a este último aspecto, cabe mencionar que la Unidad de Ginecología Oncológica y el Comité de Tumores han ido aplicando todas aquellas terapéuticas que han ido apareciendo en la comunidad científica y que han mostrado una influencia positiva en la mejora de la morbi-mortalidad quirúrgica y por ende de la supervivencia de la paciente, la aplicación también de todas las técnicas quirúrgicas que permiten una mejor evaluación del estado prequirúrgico (como la laparoscopia) así como también todas las nuevas pruebas de imagen para el estudio del tumor primario y/o de la recidiva (doppler pulsado, tomografía por emisión de positrones).

En nuestro estudio la introducción de la aplicación de la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía de intervalo tras los resultados de los dos estudios randomizados de la EORTC y de la GOG, ha marcado una nueva pauta terapéutica en las pacientes con estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario.

Nuestra hipótesis principal de trabajo es que la máxima citoreducción primaria en el cáncer de ovario avanzado mejora los resultados con respecto al intervalo libre de enfermedad y a la supervivencia global.

Para ello se inicia el estudio desde el momento en que se crea la Unidad de Ginecología Oncológica, ya que es a partir de ese momento cuando se desarrolla una conducta más agresiva (máximo esfuerzo quirúrgico) con la incorporación de un cirujano en la Unidad y la utilización de nuevas tecnologías. Por otra parte a partir de ese momento se potencia la función del Comité de Ginecología Oncológica.

Nuestras hipótesis secundarias son que la linfadenectomía pélvica y para-aórtica mejora la supervivencia, independientemente de la cirugía abdominal realizada. En el período de este estudio se ha iniciado la aplicación de la cirugía endoscópica en el cáncer

de ovario, lo que ha hecho ampliar nuestro convencimiento inicial con la hipótesis de que la laparoscopia aplicada en el cáncer de ovario avanzado, representa un papel fundamental en la evaluación de la resecabilidad quirúrgica previa a la cirugía y en la posibilidad de que los tumores no resecables sean sometidos a quimioterapia neoadyuvante para una posterior citoreducción de intervalo, aunque el hecho de que el número de casos sea escaso no nos permita evaluar de forma fehaciente esta hipótesis.

Al no poder realizar un estudio comparativo randomizado de nuestra hipótesis comparamos nuestros resultados de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad con las series bibliográficas publicadas hasta el presente.

III. OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

III.1. GENERAL

Evaluar los resultados clínico-quirúrgicos de las pacientes tratadas por cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados.

III.2. ESPECÍFICOS

1. Estudiar la epidemiología de la población.
2. Analizar el valor predictivo positivo de las pruebas complementarias preoperatorias (ecografía ginecológica, tomografía axial computerizada de la región abdomino-pélvica y marcadores tumorales séricos).
3. Evaluar los distintos procedimientos quirúrgicos empleados en la cirugía citoreductora primaria (resecciones viscerales y peritoneales).
4. Estudiar si la linfadenectomía mejora la supervivencia de las pacientes en estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario.

5. Estudiar los factores de pronóstico de poder realizar la cirugía citoreductora primaria óptima.

6. Comparar la Tasa de Supervivencia entre los estadios iniciales y avanzados de las pacientes afectas de cáncer epitelial de ovario.

7. Determinar la Tasa de Supervivencia en los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario y sus factores de pronóstico.

8. Analizar el Periodo Libre de Enfermedad en los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario y sus factores de pronóstico.

9. Analizar la Supervivencia y el Periodo Libre de Enfermedad del estadio IIIC según el tipo de cirugía realizada.

10. Evaluar los resultados de las pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante y a la cirugía de intervalo.

11. Analizar la Tasa de Recidiva global y la Supervivencia de la Recidiva, estratificadas por los estadios FIGO y medida tanto en proporción de pacientes vivas como en tiempo de primera recidiva de la enfermedad (en meses) después del tratamiento.

IV. PACIENTES Y MÉTODOS

IV. PACIENTES Y MÉTODOS

IV.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes retrospectivo consecutivo, con pacientes diagnosticadas de carcinoma epitelial de ovario en estadios avanzados FIGO (IIB-IV). A partir del año 2000 el seguimiento de la cohorte se realizó de manera prospectiva.

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Materno-Infantil del Valle de Hebrón de Barcelona. El periodo de inclusión de las pacientes empezó el 1 de enero de 1995 y finalizó el 31 de diciembre de 2003. El periodo de seguimiento del estudio se cerró el día 30 de abril del 2004.

IV.2. PACIENTES

Todas las pacientes diagnosticadas de un cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados FIGO (IIB – IV), en el Hospital Universitario del Valle de Hebrón de Barcelona, en las que el primer tratamiento recibido de forma mayoritaria fue la cirugía radical y también el tratamiento primario de quimioterapia adyuvante.

Se incluyeron a las pacientes diagnosticadas y tratadas de cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados a partir de enero de 1995, con la estadificación quirúrgica sistemática en todas las pacientes afectas de carcinoma epitelial de ovario, por acuerdo del Comité de Tumores Ginecológicos de nuestro Hospital.

Las pacientes del estudio fueron remitidas a nuestra consulta por 3 vías:

1. Pacientes remitidas a las consultas por sospecha de tumoración anexial maligna por clínica y/o pruebas complementarias (marcadores tumorales, ecografía ginecológica y/o TAC).
2. Pacientes sometidas a una cirugía previa con un hallazgo anátomo-patológico postoperatorio de carcinoma epitelial de ovario. Estas pacientes, tras ser evaluadas por nuestro Comité de Tumores y de ser informadas de un peor resultado en la supervivencia por una infraestadificación o una cirugía incompleta, aceptaron realizar una cirugía de estadificación.
3. Pacientes con el resultado del estudio de la citología de líquido ascítico positivo para células malignas de adenocarcinoma y sospecha clínica o por imagen de carcinoma epitelial de ovario.

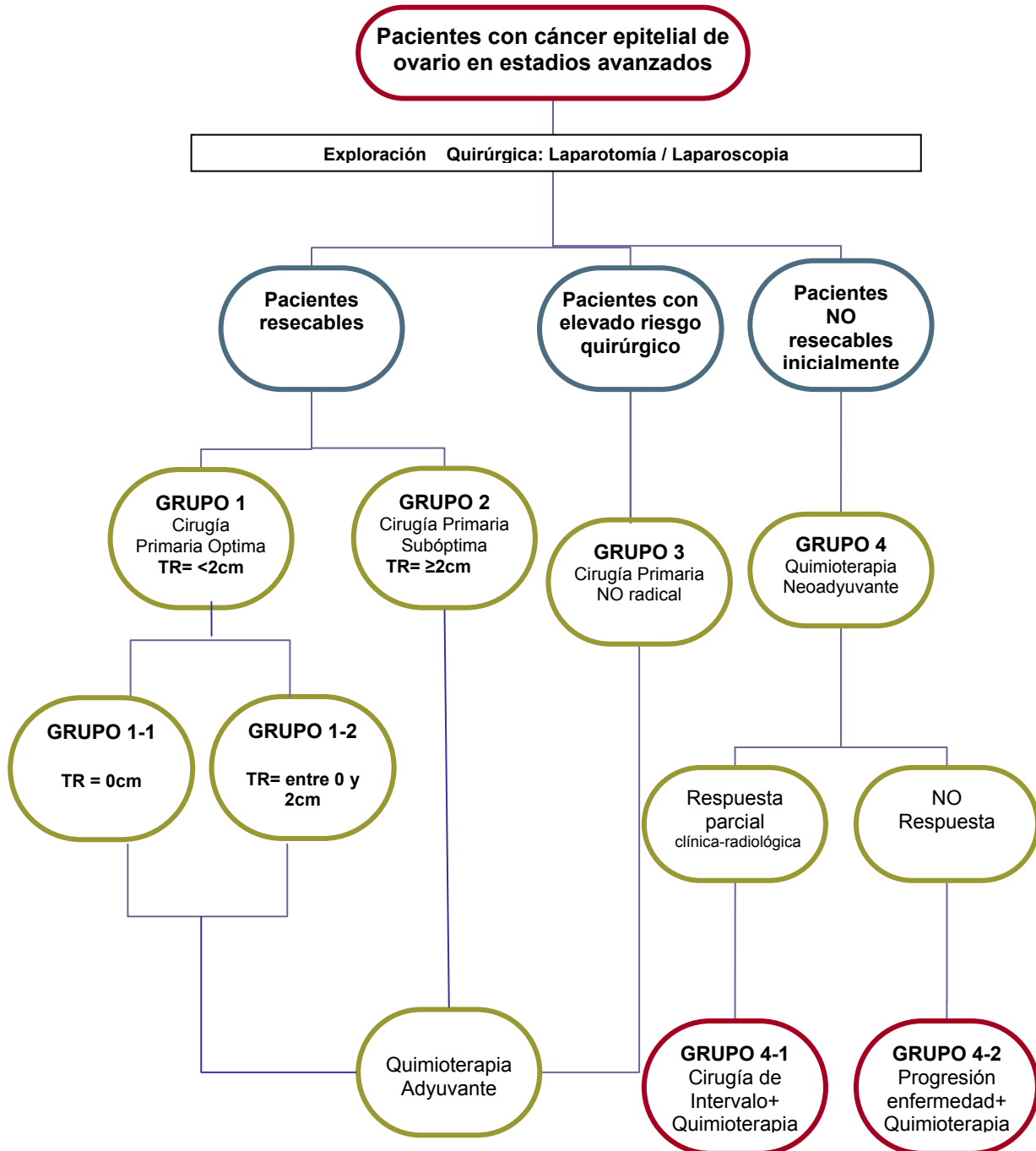
Todas las pacientes incluidas en el estudio fueron informadas de la sospecha de malignidad ovárica y de los procedimientos que se efectuarían en el acto quirúrgico:

1. En primer lugar, se realizaría una exploración de la cavidad abdominal para evaluar el alcance de la afectación tumoral. Cuando la valoración del cirujano del grado de extensión fuera satisfactoria para lograr una citoreducción primaria, se procedería a su realización. Si el grado de afectación presentara una gran magnitud y se sospechara que no se podría lograr el efectuar una cirugía radical óptima, se desestimaría iniciar una cirugía primaria citoreductora y mediante abordaje laparoscópico-laparotómico y se procedería a la toma de biopsias, seguido del inicio precoz de la quimioterapia neoadyuvante.
2. En todos los casos se solicitaría un estudio anátomo-patológico peroperatorio en congelación de la pieza extirpada, a excepción de los casos que ya hubieran tenido una cirugía previa no reglada. Si el resultado histológico confirmara que la muestra biopsiada fuera de naturaleza neoplásica no metastásica se procedería a efectuar todo el protocolo quirúrgico para el tratamiento adecuado de la neoplasia ovárica epitelial.
3. En los casos en que se realizara la citoreducción primaria, se practicarían todos aquellos procedimientos quirúrgicos necesarios para obtener una citoreducción óptima en función de los hallazgos intraoperatorios de la extensión de la enfermedad.
4. Todas las pacientes firmarían el consentimiento informado anestésico y quirúrgico.

IV.2.1. DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE PACIENTES A ESTUDIAR

Las pacientes del estudio fueron divididas en 4 grupos principales en función de los resultados anestésicos, quirúrgicos y quimioterápicos. Dos de los cuatro grupos principales fueron subdivididos en dos grupos más, lo que hace un total de seis grupos, tal como se refleja en la figura 7.

Figura 7. Tipo de pacientes del estudio y tipos de tratamientos de empleados de acuerdo con los resultados de la evaluación anestésica prequirúrgica, de la exploración quirúrgica inicial y de la respuesta a la quimioterapia (TR = tumor residual postquirúrgico).



1. Grupo de pacientes con cirugía de citoreducción óptima

En este grupo de pacientes se incluyeron a las pacientes intervenidas por cáncer epitelial de ovario en estadio avanzado y con exéresis completa de todas las masas tumorales macroscópicas visibles, siendo el tumor residual nulo o inferior a 2 cm de diámetro (pacientes con citoreducción primaria óptima). En este grupo de pacientes se subdividieron en dos grupos en función del tamaño residual obtenido en la cirugía:

1-1. Grupo de pacientes con cirugía citoreductora óptima completa (tumor residual nulo ó igual a 0cm).

La cirugía citoreductora primaria que se alcanza en este grupo de pacientes consiste en eliminar cualquier foco macroscópico de la enfermedad, no pudiendo evitar una posible enfermedad microscópica.

1-2. Grupo de pacientes con cirugía citoreductora óptima no completa (tumor residual entre el valor >0-<2cm).

La cirugía citoreductora primaria que se obtiene en estas pacientes oscila entre un mínimo tamaño residual a un tamaño inferior a los 2cm de diámetro.

2. Grupo de pacientes con cirugía de citoreducción subóptima

Pertenecían a este grupo aquellas pacientes en las que no se pudo conseguir una citoreducción primaria óptima, dejando tumor residual en cavidad abdominal ≥ 2 cm de diámetro.

3. Grupo de pacientes de riesgo elevado anestésico-quirúrgico

En las pacientes, que tras una evaluación clínico-anestésica, fueron catalogadas como pacientes de riesgo elevado de morbi-mortalidad y por tanto con una categoría ASA

IV o superior (ver la tabla XIII), en la cuales se desestimó practicar una cirugía citoreductora reglada, realizando solamente algunos de los procedimientos quirúrgicos según la FIGO.

Tabla XIII. Sistema de clasificación del riesgo anestésico según la Sociedad Americana de anestesiología (ASA).

CLASIFICACIÓN ASA	DESCRIPCIÓN
I	Paciente sana
II	Enfermedad sistémica media sin limitación funcional
III	Enfermedad sistémica severa con limitación funcional definida
IV	Enfermedad sistémica severa que amenaza la vida y que es una amenaza constante para la vida
V	Moribunda, con pocas probabilidades de sobrevivir 24 horas, con o sin intervención

4. Grupo de pacientes no resecables de forma primaria: quimioterapia neoadyuvante

En este grupo se agruparon aquellas mujeres en las que se confirmó la imposibilidad de conseguir una citoreducción primaria óptima. Se practicaron múltiples biopsias y recogida de muestras de citología de la ascitis para la confirmación del diagnóstico de neoplasia epitelial de ovario.

En un primer periodo (periodo 1995-2002), se realizó laparotomía a este grupo de pacientes. En un segundo periodo (a partir del año 2003), se efectuó laparoscopia exploradora, con múltiples tomas de biopsias, así como del estudio citológico de la ascitis para la confirmación del diagnóstico de la neoplasia epitelial de ovario. Este cambio de actitud en el manejo quirúrgico de las pacientes con cáncer avanzado de ovario se debió a

los buenos resultados obtenidos por Vergotte [364] y Fanfani [359] en el abordaje laparoscópico para determinar la resecabilidad quirúrgica de la paciente.

Las pacientes de ambos periodos fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante, basada en platino (carboplatino + paclitaxel) y con la administración de 3 a 6 ciclos.

Las pacientes que iniciaron la quimioterapia neoadyuvante se subdividieron en dos grupos:

4-1. Grupo de pacientes con quimioterapia de neoadyuvancia + cirugía de intervalo.

Cuando la clínica y las pruebas complementarias mostraban una respuesta clínica parcial en el control de los tres primeros ciclos y una respuesta clínica parcial o completa al finalizar los 6 ciclos de quimioterapia, se practicó una cirugía de intervalo con una intención citoreductora máxima.

4-2. Grupo de pacientes con quimioterapia de neoadyuvancia + progresión clínica de la enfermedad.

En este subgrupo de pacientes, no se pudo indicar la realización de la cirugía posterior, dada la progresión de la enfermedad. Las pacientes continuaron realizando tratamiento quimioterápico.

IV.2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- 1/ Diagnóstico histopatológico de carcinoma epitelial de ovario.
- 2/ Diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario avanzado: estadios FIGO II (IIB-IIC), III (IIIA-IIIB-IIIC) y IV.
- 3/ Cirugía previa no reglada según el protocolo de la FIGO, y con aceptación posterior de ser reestadificadas adecuadamente en una segunda cirugía.
- 4/ Las pacientes que aceptaron someterse a una cirugía citoreductora primaria.
- 5/ Las pacientes que tras efectuar tres o seis ciclos de quimioterapia neoadyuvante, aceptaron realizar la cirugía citoreductora de intervalo.

IV.2.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Tras el resultado histopatológico se han excluido a los siguientes grupos de pacientes:

- 1/ Diagnóstico de cáncer epitelial de ovario en estadio inicial (I-IIA FIGO).
- 2/ Diagnóstico de tumores borderline de ovario.
- 3/ Diagnóstico de carcinoma no epitelial de ovario.
- 4/ Diagnóstico de metástasis ováricas.
- 5/ Diagnóstico de enfermedades benignas.

El grupo de pacientes intervenidas bajo la sospecha de carcinoma de ovario que fueron excluidas del trabajo se han utilizado para completar alguno de los objetivos secundarios del estudio de las pacientes diagnosticadas de estadios avanzados de cáncer epitelial de ovarios.

IV.2.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables fueron especificadas en la hoja de recogida de datos (véase Anexo 1) para cada una de las pacientes.

Se recogieron varios grupos de variables, entre ellas:

- **Datos de la filiación:** los números de la historia clínica de la paciente tanto del Hospital General como del Hospital Maternal del Valle de Hebrón, la edad, la fecha de nacimiento.
- **Antecedentes familiares de neoplasias,** remarcando las neoplasias ginecológicas de mama, de ovario y de origen genital no ovárico, neoplasias digestivas (colon, estómago, páncreas) y otras neoplasias en familiares directos: madre/padre, abuelo/a, hermano/a, tía/o y etc.
- **Antecedentes personales:**
 - **Valores antropomórficos:** Talla, peso, índice de masa corporal.
 - **Antecedentes médicos:**
 - ➔ **Patología cardiovascular** incluyendo hipertensión arterial, arritmias, cardiopatía isquémica, accidente cerebro vascular, hipertensión pulmonar, trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar postquirúrgico.
 - ➔ **Patología endocrina** incluyendo diabetes Mellitus tipo II, hipotiroidismo, hipertiroidismo e hipercolesterolemia.
 - ➔ **Patología digestiva** incluyendo diverticulosis, colon irritable, esteatosis hepática, gastritis, hepatopatía crónica, poliposis intestinal, colestiasis biliar y hemorragia digestiva alta.
 - ➔ **Patología neurológica** incluyendo depresión, enfermedad de Parkinson, discapacidad mental y migrañas.
 - ➔ **Patología sistémica-reumatológica** incluyendo lupus, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y artritis reumatoide.

- **Antecedentes neoplásicos** incluyendo cáncer de mama, digestivo, hematológico, tiroides y etc.
- **Otras patologías** incluyendo asma bronquial, tuberculosis pulmonar, distrofia muscular y osteoporosis.
- **Hábitos tóxicos** incluyendo tabaquismo, enolismo y drogas por vía parenteral.
- **Antecedentes quirúrgicos** incluyendo apendicectomía, colecistectomía, colostomía, herniorrafia umbilical e inguinal, nefrectomía, hemitiroidectomía, lipectomía, prótesis de cadera y/o rodilla, faquelectomía, polipectomía intestinal, cirugía benigna y oncológica de cáncer de mama, meningioma cerebral, cirugía oncológica de cáncer de colon y/o gástrico y biopsias ganglionares de axila.
- **Antecedentes ginecológico-obstétricos:** menarquia, menopausia, fecha última regla en mujeres no menopáusicas, paridad, empleo de anticonceptivos hormonales y de tratamiento hormonal sustitutivo. Patología y cirugía ginecológica-obstétrica (incluyendo cesárea, gestaciones ectópicas, esterilidad primaria, endometriosis, cirugía anexial benigna o maligna, ligadura tubárica, histerectomía (abdominal/vaginal), plastias vaginales, conizaciones, legrado endometrial y biopsias endometriales vía histeroscópica)
- **Datos clínicos:** lugar de procedencia, tiempo de inicio de la sintomatología, tipo de clínica, exploración física y realización de paracentesis previa a la intervención.
- **Datos de las pruebas complementarias:** ecografía transvaginal, tomografía axial computerizada abdomino-pélvica, marcadores tumorales séricos (CA125 [antígeno carbohidrato 125], CA19.9 [antígeno carbohidrato 19.9], CEA [antígeno carcinoembrionario], α FP [alfa-fetoproteína], β HCG [beta-hormona coriónicagonadotrofa]) y otras pruebas en función de la clínica y/o de los hallazgos en las anteriores pruebas complementarias (colonoscopia, estudio citológico del líquido pleural, mamografía, etc).

- **Datos del tratamiento quirúrgico:** fecha de ingreso, fecha de la intervención quirúrgica, tiempo de estancia postoperatoria, tipo de cirugía practicada, procedimientos quirúrgicos realizados, así como el tipo de linfadenectomías retroperitoneales hechas con el número de ganglios extirpados y su grado de afectación histopatológica, el tamaño residual tumoral postcirugía, las complicaciones intraoperatorias y las postoperatorias. Se especificó si, a juicio del cirujano responsable, el tratamiento quirúrgico citoreductor primario se consideró como óptimo o no (variable dependiente).

En las pacientes con quimioterapia neoadyuvante además se recogieron los datos de la intervención de la cirugía de intervalo: fecha de la intervención, tipo de cirugía, procedimientos quirúrgicos, resultado anátomo-patológico, número de ciclos de quimioterapia administrada antes de realizar la cirugía de intervalo.

- **Datos anátomo-patológicos y citológicos.** incluyendo estudio histológico en congelación de la pieza intraoperatoria y estudio histológico en parafina de los tejidos viscerales, peritoneales y linfáticos extirpados durante el acto quirúrgico, valorando la existencia o no de una infiltración tumoral. Los resultados del tipo histológico y del grado histológico de la tumoración ovárica se clasificaron según la clasificación de la OMS.

Se realizó el estudio de la citología de la ascitis o en su ausencia de los lavados peritoneales de toda la cavidad abdominal.

- **Datos de la estadificación FIGO:** la clasificación de las pacientes fue realizada según el estadio obtenido tras el análisis de todas las muestras obtenidas.
- **Datos del tratamiento quimioterápico** incluyendo pauta aplicada: adyuvante, neoadyuvante, paliativa, dosis, así como las fechas de inicio y final de las distintas líneas quimioterápicas empleadas. Se recogieron hasta cinco líneas de quimioterapia administradas a las pacientes con recidivas.
- **Datos de otros tratamientos adyuvantes:** radioterapia

- **Datos de otros tratamientos quirúrgicos:** la cirugía de “Second-look” y las pacientes que efectuaron una cirugía de citoreduccción secundaria, incluyendo la fecha de intervención, el tipo de tratamiento quirúrgico realizado y el tratamiento posterior efectuado en estas pacientes.
- **Datos de la recidiva:** la fecha del diagnóstico, los resultados de los marcadores tumorales y radiológicos, el tipo y la fecha del tratamiento aplicado.
- **Datos del seguimiento clínico:** la fecha de la última visita de seguimiento (tanto en el Hospital General como en el Hospital Maternal), el estado vital al final de estudio, la fecha de la defunción y su causa (en caso de muerte).

Toda la información sobre las pacientes intervenidas se obtuvo mediante la revisión de los datos de la historia clínica.

Los datos se recopilaron en una base de datos de *Microsoft Excel*[®] especialmente diseñada para este estudio, de manera que posteriormente pudo ser analizada con el paquete estadístico *SPSS 13.0*[®].

IV.3. MÉTODOS

IV.3.1. HISTORIA CLÍNICA Y ESTUDIO PREOPERATORIO

A todas las pacientes del estudio se les aplicó el “Protocolo del cáncer epitelial de ovario del Hospital Materno-Infantil del Valle de Hebrón de Barcelona” (Ver Anexo-Protocolo del cáncer epitelial de ovario del Hospital Materno-Infantil del Valle de Hebrón de Barcelona, donde se detallan los distintos apartados que integran el protocolo).

Tras la recogida de los datos de la historia clínica y de la valoración de la exploración clínica, se solicitaron las pruebas preoperatorias:

1. El estudio preoperatorio básico que constaba de un electrocardiograma, una radiografía de tórax y una analítica general, incluyendo la determinación de los marcadores tumorales para neoplasias ováricas (epitelial y no epitelial) y digestivas (colon o estómago).

Si las pacientes tenían una edad inferior a los 35 años, los marcadores solicitados fueron: CA 125, CA 19.9, CEA, α FP y β HCG. Si la edad de la paciente era superior a los 35 años, los marcadores solicitados fueron: CA 125, CA 19.9 y el CEA.

2. Las pruebas complementarias necesarias para poder determinar el alcance de la extensión de la enfermedad y aquellas pruebas que permitieron realizar un diagnóstico diferencial para descartar las metástasis ovárica (ecografía transvaginal, doppler pulsado, tomografía axial computerizada (TAC) abdomino-pélvica, colonoscopia, citología del derrame pleural, mamografía bilateral o punción citológica en la valoración de las adenomegalias extra-abdominales).

3. Una vez estudiados los resultados de los apartados anteriores por parte del grupo de trabajo, las pacientes realizaron una visita preanestésica. Se aplicó la escala de 5 grupos de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) para la valoración anestésica. Según la evaluación del anestesista, las pacientes del estudio se dividieron en tres grupos:

- A.** Grupo de pacientes sin riesgo anestésico elevado (ASA I y II): el ASA no mostraba contraindicaciones anestésicos para la consecución de una cirugía citoreductora del cáncer epitelial de ovario.
- B.** Grupo de pacientes de riesgo anestésico moderado (ASA III): si el ASA era moderado pero no mostraba una contraindicación para poder realizar la cirugía citoreductora del cáncer epitelial de ovario.
- C.** Grupo de pacientes con contraindicación anestésica: si la paciente presentaba una ASA IV-V era excluida para realizar una cirugía citoreductora primaria.

Las pacientes de los grupos A y B de la evaluación anestésica, se distribuyeron entre los grupos de pacientes con cirugía de citoreducción óptima, las pacientes con cirugía de citoreducción subóptima y las pacientes no resecables de forma primaria (quimioterapia neoadyuvante).

Por contra, las pacientes del grupo C, fueron las pacientes que pertenecieron al Grupo de pacientes de riesgo elevado anestésico-quirúrgico.

IV.3.2. CUIDADOS PREOPERATORIOS

Tras la exploración física y los resultados de las pruebas complementarias las pacientes fueron ingresadas en el Hospital Maternal del Valle de Hebrón, 30 horas antes de la cirugía para poder efectuar la preparación preoperatoria. Las pacientes que tenían ya un ingreso hospitalario por su cuadro clínico, también realizaron los mismos preparativos preoperatorios que las anteriores pacientes.

Se efectuó a todas las pacientes del estudio las siguientes medidas para la preparación preoperatoria:

1. Preparación intestinal con fosfosoda y administración de profilaxis antibiótica con eritromicina.
2. Profilaxis tromboembólica con heparina (Clexane 40mg ó 60mg/SC/24h) a las 22 horas del día anterior a la cirugía.
3. Reserva del Banco de Sangre de concentrados de hematíes o cualquier otro derivado sanguíneo según los valores de la analítica preoperatoria.

IV.3.3. METODOLOGÍA EXPLORATORIA OPERATORIA

La cirugía primaria se realizó por vía laparotómica hasta el periodo de enero de 2000. A partir de esta fecha, las vías de abordaje quirúrgico fueron dos: la laparotómica y la laparoscópica.

IV.3.3.1. Vía laparotómica

Cuando las pruebas complementarias efectuadas en la fase prequirúrgica fueron favorables para poder intentar una citoreducción primaria óptima, se eligió la vía clásica de abordaje: la vía laparotómica. La vía de abordaje principal en la mayoría de las pacientes fue la vía laparotómica media xifo-pubiana, para lograr alcanzar todas las zonas evaluables para obtener la información necesaria para la toma de decisión sobre el abordaje quirúrgico para la citoreducción.

Las pacientes que acudieron a nuestra consulta tras el hallazgo anatomopatológico en una cirugía previa no reglada de cáncer epitelial de ovario, se sometieron a una segunda cirugía para realizar la estadificación completa y la citoreducción primaria de la enfermedad, efectuando los mismos procedimientos quirúrgicos que en las pacientes

diagnosticadas por clínica y por pruebas complementarias de masa anexial tumoral pendientes de ser intervenidas, e incluyendo la exéresis de los trayectos de los trócares si la vía quirúrgica anterior fue la laparoscopia.

La estadificación quirúrgica incluyó la realización de todos o algunos de los siguientes actos quirúrgicos (total o parcialmente):

- Citología peritoneal de la ascitis o, en su ausencia, estudio citológico de los lavados peritoneales del fondo de saco de Douglas, de ambas gotieras paracólicas y de ambos espacios subdiafragmáticos.
- 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 tumoral para la confirmación histológica del carácter neoplásico de la enfermedad. En los casos en los que la accesibilidad para la exéresis individual del anejo era muy dificultosa, se procedió a extirpar cualquier otro fragmento sospechoso de tumor maligno.
- Histerectomía total con salpingooforectomía contralateral.
- Linfadenectomía ilíaca bilateral y paraórtica.
- Omentectomía total.
- Biopsias peritoneales de distintas zonas de la cavidad abdominal, incluyendo el área subdiafragmática.
- Exéresis-biopsia de zonas de adherencias gruesas y /o de cualquier zona sospechosa de implante tumoral.
- Apendicectomía (la apendicectomía se realizó en los tumores de ovario de tipo mucinoso de forma sistemática).

En aquellas pacientes en la que extensión tumoral afectaba a otras estructuras intrabdominales y/o extrabdominales se realizó uno o varios de los siguientes procedimientos para conseguir la citoreducción primaria:

- Pelviperitonectomía.
- Peritonectomía diafragmática.

- Resección en bloque de recto-sigma.
- Esplenectomía.
- Gastrectomía parcial.
- Hepatectomía parcial.
- Resección parcial de intestino grueso con colostomía
- Resección parcial de intestino delgado
- Linfadenectomía axilar, inguinal, etc.

Se emplearon como técnicas quirúrgicas la electrocirugía y el 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 Reticulator*® 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 son de 4,8 mm de titanio y generalmente se utilizan los diámetros de 25, 28 o 31 mm. Están indicados en los casos que precisan la anastomosis término-terminal del 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.

IV.3.3.2. Vía laparoscópica

La vía laparoscópica se reservó para aquellas pacientes con alta sospecha clínico-radiológica de imposibilidad de resección completa. Cuando el grado de reseccabilidad fue valorado como poco probable para conseguir una cirugía citoreductora primaria óptima, se realizó una laparoscopia exploradora. Se valoró el estado de la cavidad abdominal y tras descartar la posibilidad de llevar a cabo una citoreducción óptima, se procedió a recoger muestras biópsicas de la masa tumoral o de implantes peritoneales para obtener el diagnóstico de la enfermedad.

El material empleado para la realización de la laparoscopia fueron 3 ó 4 trócares según las necesidades (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.

La puerta de entrada para la introducción de la óptica laparoscópica (de 0° o de 30° de ángulos de visión) fue fundamentalmente el área periumbilical o subcostal izquierda en las pacientes con alta sospecha de cuadros adherenciales secundarios a las cirugías previas. El calibre del trocar empleado para esta puerta de entrada fue de 11mm. A parte de esta puerta de entrada para la óptica, se colocaron de dos a tres más accesorias de 5mm para la introducción de los instrumentos del material quirúrgico y otra puerta de 12mm para la extracción de las muestras biópsicas. Estas biopsias fueron extraídas embolsadas y retiradas a través del trocar de 12mm. Posteriormente, en los trayectos de los orificos se vertió una solución de povidona yodada diluida con suero fisiológico y se cerraron en todas sus capas los orificios de los trócares de 11 y 12mm con un punto abarcando la fascia y el peritoneo. La posición de la paciente fue en la posición de Trendelenburg.

IV.3.4. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

Las pacientes que ofrecían un estado vital bueno o conservado tras el postoperatorio, se sometieron al segundo tratamiento, la quimioterapia adyuvante. A lo largo del periodo de estudio se emplearon dos tipos de primeras líneas quimioterápicas con un mínimo de 6 ciclos. Las combinaciones más empleadas fueron:

1. Cisplatino con ciclofosfamida.
2. Platino (Cis/Carboplatino) con paclitaxel.

Los agentes quimioterápicos se administraron en regímenes de 21 días hasta un total de de 6 ciclos, excepto cuando los parámetros hematológicos y/o la clínica de la paciente no permitieron iniciar el ciclo en la fecha prevista.

Cuando la paciente presentó una resistencia al platino (detección de reaparición de la enfermedad antes de finalizar los 6 ciclos de la primera línea quimioterápica) se optó por inst

En las pacientes con tumores no resecables quirúrgicamente de forma primaria tras la valoración en la cirugía exploradora se inició la quimioterapia neoadyuvante como tratamiento primario.

Al finalizar el tercer ciclo de quimioterapia se efectuaron controles analíticos con marcadores tumorales y una TAC abdominal para analizar la tasa de respuesta al tratamiento.

1. Si el resultado fue satisfactorio se procedió a la realización de la cirugía de intervalo para continuar con el resto de ciclos de quimioterapia tras el alta hospitalaria quirúrgica.
2. Cuando la valoración a los tres meses de quimioterapia no mostró grandes cambios clínico-radiológicos se prosiguió con la administración de más ciclos de

quimioterapia, volviendo a valorar la respuesta clínica-radiológica a los 4, 5 ó 6 meses. Si la respuesta fue parcial se realizó finalmente la cirugía citoreductora.

3. En el caso de persistencia del mismo grado de afectación de la enfermedad a los 3 y/o 6 meses de la quimioterapia neoadyuvante, se desestimó la cirugía y la paciente continuó con el tratamiento quimioterápico.

IV.3.5. SEGUIMIENTO

Para la recogida de los datos del seguimiento clínico, se efectuaron llamadas telefónicas, según los teléfonos anotados en la Historia Clínica, a aquellas pacientes en las cuales no constaba en la Historia Clínica una nueva visita de control y/o una defunción hospitalaria o en algún centro de Soporte Paliativo.

Las pacientes fueron controladas por la Unidad de Oncología Ginecológica, el Servicio de Oncología Médica y el Servicio de Radioterapia del mismo Hospital.

El seguimiento de la paciente se realizó como se observa en la tabla XIV:

1. El tiempo de seguimiento de la paciente se efectuó de la siguiente manera:
 - Trimestralmente, dentro de los dos primeros años posteriores al tratamiento primario.
 - Semestralmente, a partir del segundo hasta el quinto año.
 - Anualmente, a partir del sexto año.
2. En los controles trimestrales se realizaron una valoración clínica onco-ginecológica y las determinaciones séricas de hematología, de bioquímica y de marcadores tumorales. En los controles semestrales y anuales además se añadieron la práctica de la TAC abdominal, de la citología vaginal y de la radiografía simple de tórax.

Tabla XIV. Pruebas complementarias efectuadas a lo largo del seguimiento de las pacientes con cáncer de ovario avanzado.

	1º- 2º año		3º- 5º año	6º- 10º año
	ciclo QT	3 meses	6 meses	Anual
Clínica	X	X	X	X
Hemograma	X	X	X	X
Bioquímica	-	X	X	X
Marcadores Tumorales	X	X	X	X
Citología vaginal	-	-	X	X
TAC abdominal	-	-	X	X
Radiografía tórax	-	-	-	X

IV.3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha realizado un análisis descriptivo univariado para detectar valores extremos así como para describir la distribución de las variables. Esta descripción ha sido realizada mediante cuenta y proporción, en el caso de las variables cualitativas, y media (desviación estándar) o mediana (rango), en el caso de las variables cuantitativas. La media se ha usado para variables cuantitativas que seguían una distribución normal mientras que en los casos que no seguían dicha distribución se ha utilizado la mediana. Además se han llevado a cabo representaciones gráficas de las variables en forma de diagramas de barra (variables categóricas) e histogramas (variables continuas).

A continuación, se ha llevado a cabo un análisis bivariado utilizando como variable dependiente aquellas consideradas de interés (mortalidad, tipo de cirugía realizada, recidiva, etc) y como variables independientes todas aquellas que pudieran explicar diferencias en la aparición de la variable repuesta.

Estos análisis han sido realizados utilizando para las variables independientes categóricas la prueba de χ^2 (o bien el test exacto de Fisher, en caso de la aparición de valores inferiores a 5 en las casillas esperadas), mientras que para las variables independientes continuas se han utilizado las pruebas de t de Student o ANOVA para variables normales (en función del número de grupos comparados) y el test de Wilcoxon para variables con distribución no normal. Se ha considerado como nivel de significación estadística los valores de p inferiores a 0,05.

Para estudiar los diferentes elementos relacionados con los factores pronósticos de la enfermedad, se han llevado a cabo modelos de regresión logística dicotómica, con el objetivo de determinar asociaciones independientes entre las diferentes variables de pronóstico (edad, CA 125...) y las variables dependientes (citoreducción óptima, linfadenectomía...). Se introdujeron en el modelo variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado, así como, variables que pudieran resultar clínicamente significativas. El método usado para la introducción de estas variables fue el backwards (p de entrada: 0,05 y p de salida: 0,10).

Además, se realizó un estudio de interacciones entre las variables del modelo final que otorgara verosimilitud.

Se determinó el punto de corte para la citoreducción óptima en función del marcador tumoral CA 125 mediante el uso de curvas ROC y el área bajo la curva.

Se estudiaron correlaciones entre variables continuas utilizando el índice de Kappa.

También se ha realizado análisis de la Supervivencia (SPV) y del Tiempo libre de enfermedad (PLE). En ambos casos se calculó la mediana (percentil 25 - percentil 75). La SPV y el PLE acumulado se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier y las comparaciones mediante el Log Rank test. En aquellas distribuciones que cumplieran los requisitos necesarios se llevó a cabo el estudio de HR de riesgo mediante el método de riesgos proporcionales de Cox.

Todo el análisis se ha realizado con el paquete estadístico SPSS versión 13.0®.

V. RESULTADOS

V. RESULTADOS

V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA POBLACIÓN

Fueron intervenidas 370 pacientes por sospecha de masa anexial neoplásica en la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Valle de Hebron.

Se excluyeron un total de 203 pacientes que fueron intervenidas en nuestro centro por la sospecha de masa anexial tumoral pero cuyo resultado anatomopatológico fue distinto al motivo de estudio. De ellas, se descartaron 95 pacientes diagnosticadas de cáncer epitelial de ovarios en estadio inicial, 42 pacientes diagnosticadas por tumores borderline de ovario, 36 pacientes diagnosticadas de carcinoma no epitelial de ovario, 29 pacientes diagnosticadas de metástasis ováricas y una paciente diagnosticada de actinomicosis abdominal.

Un total de 167 pacientes cumplían los criterios de inclusión por lo que fueron seleccionadas para “la evaluación de los resultados terapéuticos de los estadios avanzados del cáncer de ovario”. Las pacientes valoradas para la inclusión en el estudio se detallan en la siguiente tabla XV.

Tabla XV. Relación de pacientes incluidas y excluidas del estudio según el resultado anatomopatológico.

PACIENTES	TIPO DE NEOPLASIA	Número	%
INCLUIDAS	Cáncer epitelial de ovario. Estadios avanzados FIGO (IIB-IV)	167	45,1
EXCLUIDAS	Cáncer epitelial de ovario. Estadios iniciales FIGO (IA-IIA)	95	25,7
	Cáncer Borderline de ovario	42	11,4
	Cáncer No epitelial de ovario	36	9,7
	Cáncer metastático de ovario	29	7,8
	No neoplasia (actinomicosis abdominal)	1	0,3
TOTAL		370	100

V.1.1. ANTECEDENTES FAMILIARES

Hubo un total de 61 pacientes (36,52%) con antecedentes familiares de cáncer, mientras que el total de antecedentes fue de 84 (1,4 antecedentes por cada paciente, de promedio). En varias pacientes se presentaron más de un antecedente familiar de neoplasia: el más frecuente fue el cáncer digestivo (neoplasia de colon seguida de neoplasia gástrica, vesicular y pancreática) con un total de 25 casos, seguido del cáncer de mama con 21 casos, 14 casos de cáncer genital (incluyendo los 4 casos de cáncer de ovario) y 24 casos de otros tipos de cáncer (pulmón, leucemia, laringe, tiroides...). En la tabla XVI se detallan el tipo de neoplasias y el grado de parentesco familiar.

Tabla XVI. Relación de tipos de antecedentes familiares neoplásicos y el grado de parentesco familiar de cada uno de los tipos de antecedentes.

Tipo Antecedente	Número	%	Grado de parentesco	Ca. Mama	CA. Genital	Ca. Ovario	Ca. Digestivo	Otros tipos Ca.	TOTAL
				N	N	N	N	N	
Cáncer digestivo	25	29,8	Padre/Madre	4	2	0	12	16	34
Cáncer de mama	21	25,0	Hermano/a	9	7	2	8	3	29
Cáncer genital	10	11,9	Abuelo/a	0	0	2	2	1	5
Cáncer de ovario	4	4,8	Tío/a	1	0	0	0	3	4
Otros tipos de cáncer	13	15,4	Otros/as	7	1	0	3	1	12
Cáncer respiratorio	7	8,3	TOTAL	2	10	4	25	24	84
Leucemia	4	4,8		1					
TOTAL	84	100							

V.1.2. ANTECEDENTES PERSONALES MÉDICOS Y QUIRÚRGICOS

En la tabla XVII, se resumen los antecedentes personales médicos y quirúrgicos de las pacientes del estudio, que han sido detallados previamente en el apartado IV.2.4- Variables del estudio.

Las pacientes del estudio presentaron algún tipo de antecedente personal en un 86,2% (144/167). Un total de 127 pacientes del estudio presentaron antecedentes personales médicos (76%). El total de antecedentes médicos fue de 221 (el promedio de antecedentes entre las pacientes que los presentaban fue de 1,7).

Las patologías médicas más frecuentes fueron la cardiovascular en un 39,2% del total de los antecedentes (incluyendo la hipertensión arterial), la endocrina en un 15,8% (incluyendo la diabetes mellitus tipo II, la cual representa el 75,9% de las pacientes con antecedente de patología endocrina), la digestiva en un 7,7%, la neurológica en un 4,8%, la neoplásica en un 3,8% (7 neoplasias mamarias, que representa el 87,5% del total de neoplasias y 1 neoplasia tiroidea), la patología inmunológica y reumática en un 2,4% y en un 26,3% otras patologías. El 7,2% de las pacientes referían presentar antecedentes de hábito tabáquico, representando el 5,7% del total de antecedentes personales.

Además, durante el seguimiento de las pacientes, 7 de ellas fueron diagnosticadas de una segunda neoplasia. Una paciente fue diagnosticada de carcinoma de mama (tipo ductal infiltrante) de forma simultánea al diagnóstico de cáncer de ovario y otras 3 pacientes de neoplasia endometrial (tipo endometriode). Tres pacientes presentaron una tercera neoplasia primaria a lo largo del seguimiento clínico (1 paciente con cáncer de pulmón y 2 pacientes con neoplasia mamaria).

88 mujeres de la muestra presentaban antecedentes personales quirúrgicos, lo que representa un 52,7%, siendo el total de 108 antecedentes (el promedio de antecedentes entre las pacientes que los presentaban fue de 1,2). Las cirugías previas se distribuyeron entre 65 laparotomías no-ginecológicas (36 antecedentes de apendicectomía, 13 colecistectomías y 16 cirugías de distintas áreas abdominales) y 43 cirugías ginecológicas (23 laparotomías-laparoscopias, 9 cirugías mamarias y 11 intervenciones vaginales). De los 108 antecedentes quirúrgicos, el 39,8% eran ginecológicos.

Tabla XVII. Relación del tipo de antecedentes médicos y quirúrgicos que presentaron las pacientes del estudio.

ANTECEDENTES PERSONALES					
ANTECEDENTES MÉDICOS	Número	ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS NO GINECOLÓGICOS	Número	ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS GINECOLÓGICOS	Número
Patología Cardiovascular	82	Apendicectomía	36	Cirugía mamaria (benigna + maligna)	9 (2 +7)
Otras patologías	55	Cirugía ginecológica vía abdominal	23	Cirugía anexial reciente maligna	8
Patología Endocrina	33	Otras cirugías	16	Cesárea	7
Patología Digestiva	16	Colecistectomía	13	Cirugía vaginal (plastias, cono)	6
Patología Neurológica	10	Cirugía ginecológica no vía abdominal	11	Cirugía endometrial (histeroscopia, legrado)	5
Hábitos tóxicos	12	Cirugía mamaria (benigna + maligna)	9 (2 +7)	Histerectomía (abdominal, vaginal)	5
Patología Neoplásica (mamaria + tiroidea)	8 (7 + 1)			Laparoscopia (quiste ovario, ligadura tubárica)	3
Patología Sistémica y reumatológica	5				
TOTAL Pacientes	127 (76%)		88 (52,7%)		40 (24,0%)
TOTAL Antecedentes	221		108		43

El 15,6% de las pacientes presentaron más de tres antecedentes médicos, el 12% dos antecedentes quirúrgicos. El 28,8% de las pacientes presentaron tres o más antecedentes combinados médico-quirúrgicos y el 25,1% presentaron dos antecedentes.

V.1.3. ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS-OBSTÉTRICOS

La edad media de presentación de la menarquia fue de 12,7 años (DE \pm 1,8). 28 pacientes se encontraban en edad reproductiva y/o en la perimenopáusica (16,8%), mientras que el resto (83,2%) se encontraban en menopausia. El tiempo de duración total del periodo reproductivo de las pacientes menopáusicas fue de 36,4 años (DE \pm 4,2). Hubo un total de 139 pacientes menopáusicas (83,2%), siendo la edad media de la menopausia de 49,1 años (DE \pm 3,9).

En las figuras 8, 9 y 10 se muestran los histogramas de la edad de la menarquia, de la menopausia y del tiempo de la edad reproductiva respectivamente.

Figura 8. Edad de la menarquia de las pacientes del estudio en años.

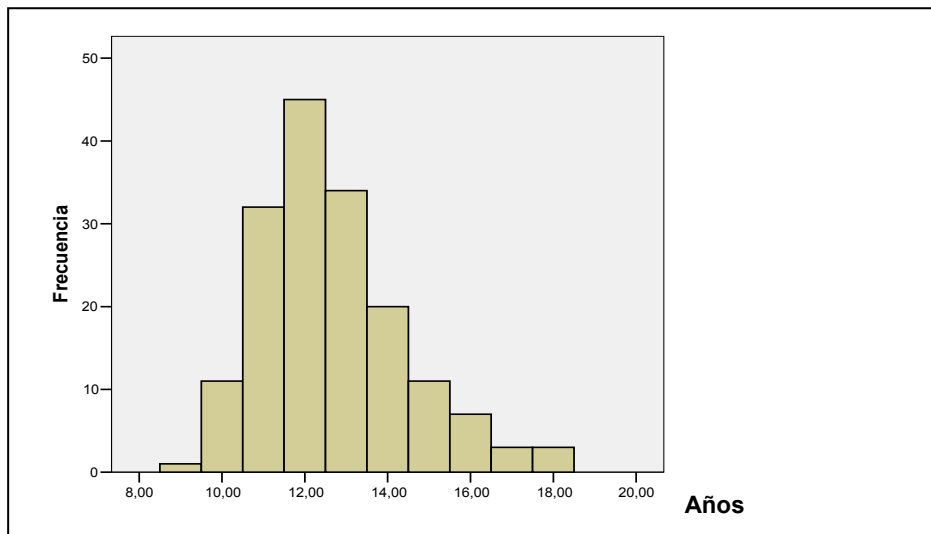


Figura 9. Edad de la menopausia de las pacientes del estudio en años.

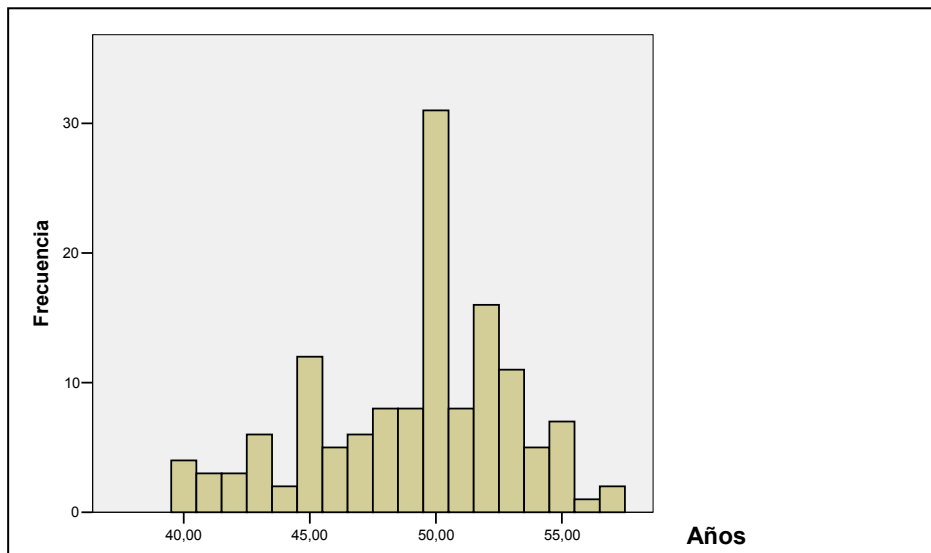
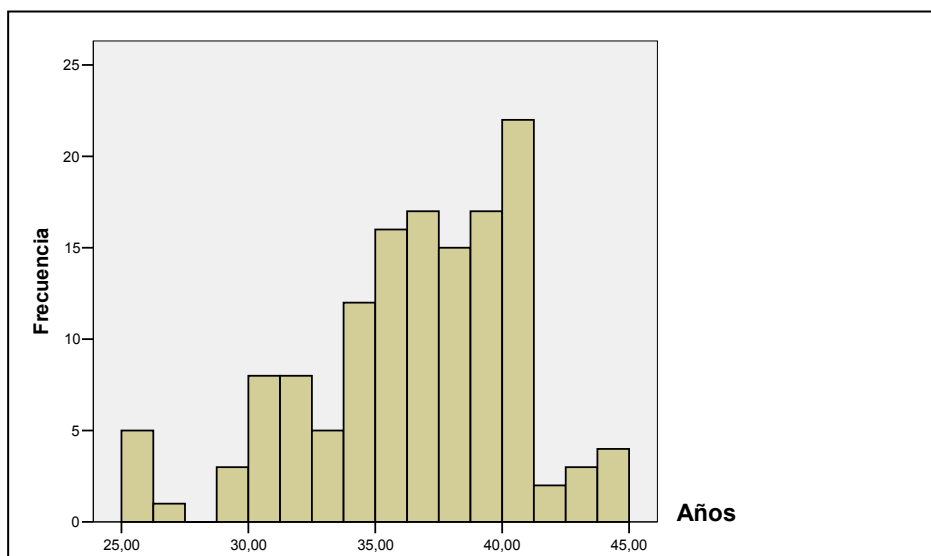


Figura 10. Tiempo de la edad reproductiva de las pacientes del estudio en años



Entre las mujeres con hijos, la mediana de paridad fue de 2,2 hijos, con un rango de entre 1 y 7. El 83,9% de las pacientes tuvieron un hijo a término, mientras que 27 fueron nulíparas.

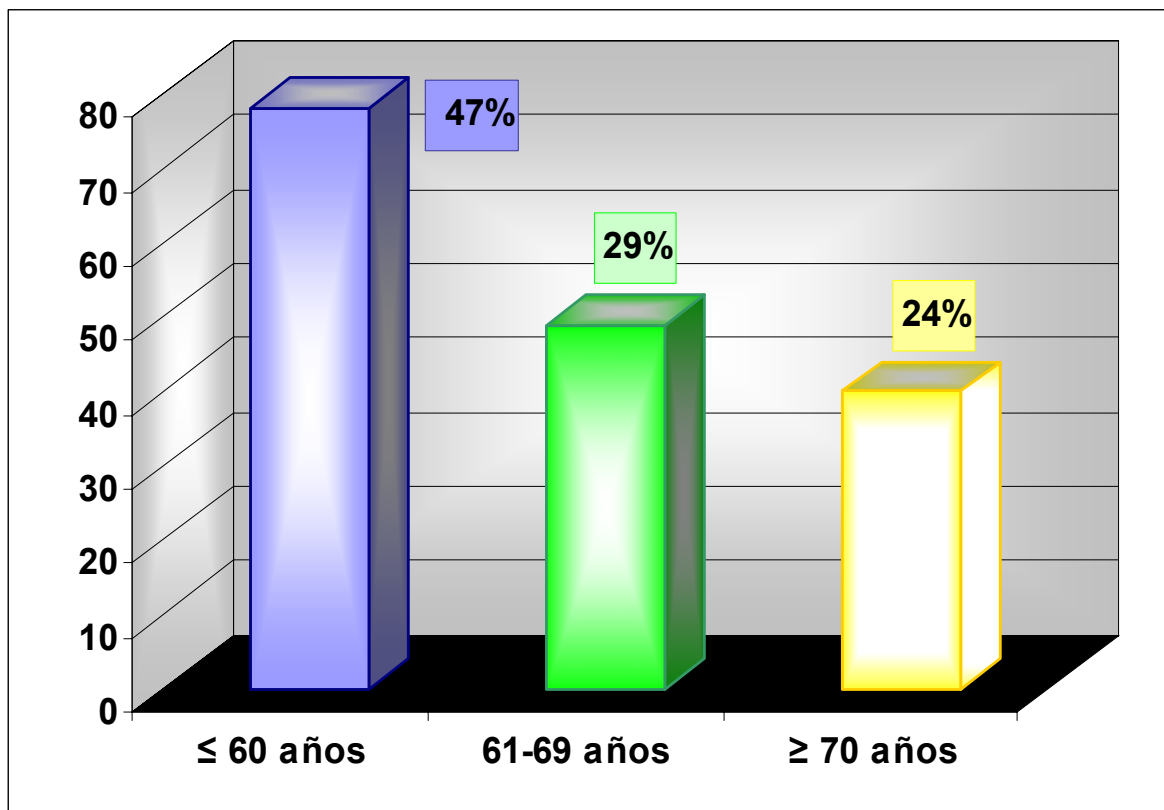
Un 14,4% referían haber empleado los anticonceptivos orales para la planificación familiar, un 53,3% no los utilizaron nunca y no constaba en la historia clínica este dato en el 32,3%. 4 mujeres referían haber empleado terapia hormonal sustitutiva, 110 no utilizaron nunca y en 53 casos se desconocía este dato.

Un 4,8% de las pacientes presentaron una cirugía reciente por masa anexial cuyo resultado anatómo-patológico fue el de neoplasia epitelial de ovario. A 2 de las 8 pacientes se les había efectuado una cirugía previa por vía laparoscópica y el resto por vía laparotómica (ver tabla XVII).

V.1.4. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

La edad media de las pacientes estudiadas en el momento de la primera visita fue de 60 años (DE \pm 11,7). El 47% tenían una edad inferior o igual a los 60 años, el 29% se encontraba entre los 61 y 69 años y el 24% tenían edades igual o superiores a los 70 años, tal como se observa en la figura 11.

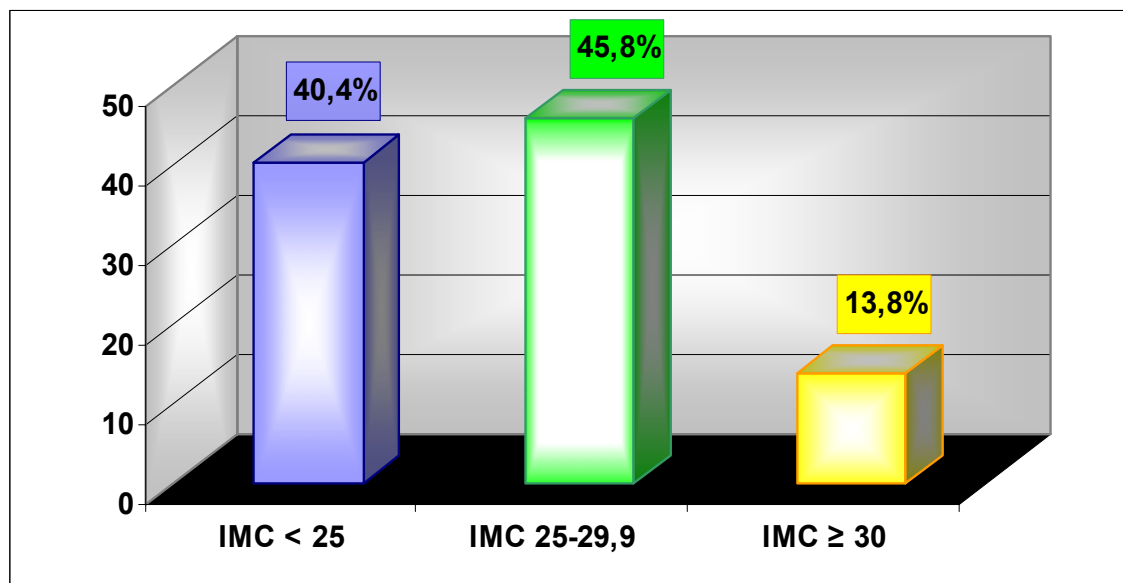
Figura 11. Distribución porcentual de las pacientes por grupos de edad: ≤ 60 años, entre 61-69 años y ≥ 70 años.



Los valores antropométricos medios de las pacientes fueron: una talla de 1'57 m (DE $\pm 6,1$), mientras que el peso fue de 64,75 kg (DE $\pm 10,5$).

El IMC presentado por nuestra población fue de 26,2 kg/m² (DE $\pm 4,2$). Cuando se dividió esta variable en tres categorías, se obtuvo que un 40,4% de pacientes tenían un IMC inferior a 25 (pacientes con normopeso); un 45,8% tenían un IMC entre 25 y 29,9 (pacientes con sobrepeso) y un 13,8% tenían un IMC igual o superior a 30 (pacientes con obesidad). La distribución de estos valores se aprecia en la figura 12.

Figura 12. Distribución de las pacientes en función de los tres grupos de valores del índice de masa corporal (IMC): normalidad, sobrepeso y obesidad.



V.1.5. PROCEDENCIA DE LAS PACIENTES

Las pacientes procedían de varios ámbitos sanitarios. La procedencia más frecuente fue la que se generó en los Centros de Asistencia Primaria (CAP) y los centros médicos no públicos, aportando el 44,9% de las pacientes, seguido del Área de Urgencias del Hospital General y Materno-Infantil Valle de Hebron (43,7%) y finalmente, el 11,4% se derivaron desde las distintas Consultas Externas de nuestro hospital, como se observa en la tabla XVIII.

Tabla XVIII. Frecuencia de los lugares de origen de procedencia de las pacientes con sospecha clínica de tumoración anexial maligna.

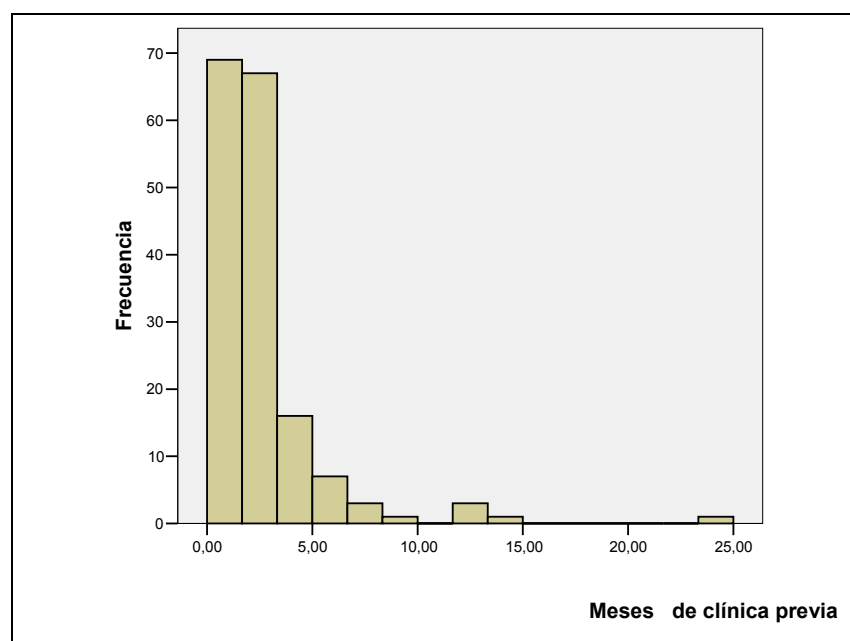
LUGAR DE PROCEDENCIA	Número pacientes	%
CAP y otros centros	75	44,9
Urgencias (HMI+HG)	73	43,7
Consultas externas (HMI+HG)	19	11,4
TOTAL	167	100

HMI= Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona; HG= Hospital General Vall d'Hebron de Barcelona; CAP= Centros de Asistencia Primaria.

V.1.6. CLÍNICA

El tiempo medio de presentación de la clínica previa al diagnóstico en las pacientes de nuestra serie fue de 2,5 meses ($DE \pm 2,8$). En 5 pacientes, el tiempo de clínica previa fue superior a los 10 meses, con un tiempo de entre 12 y 24 meses de duración (figura 13).

Figura 13. Histograma de los meses de clínica previa al diagnóstico de cáncer de ovario epitelial en estadio avanzado.



El principal motivo de consulta de las pacientes en estadios avanzados de cáncer epitelial de ovarios fue el dolor abdominal, con o sin distensión acompañante, en un 65,3% de las ocasiones. En la tabla XIX se detallan los motivos de consulta más frecuentes.

Tabla XIX . Relación de los motivos de consulta de las pacientes del estudio.

MOTIVO DE VISITA	Número pacientes	%
Dolor y/o distensión abdominal	109	65,3
Sangrado genital	22	13,2
Hallazgo casual	19	11,4
Otros motivos de visita	13	7,8
Oclusión intestinal	2	1,2
Fiebre	1	0,6
Masa inguinal	1	0,6
TOTAL	167	100

La exploración física, abdominal y ginecológica se efectuó en todas las pacientes. Los hallazgos clínicos de la exploración se muestran en la tabla XX.

Tabla XX. Exploración física de las pacientes en estadios avanzados de cáncer de ovario.

EXPLORACIÓN FÍSICA	Número pacientes	%
Distensión abdominal + masa anexial y/o ascitis	107	64,1
Síndrome paraneoplásico	26	15,6
Otros signos físicos	16	9,6
Normal	9	5,6
Afectación inguinal	4	2,4
Desconocidos	5	3,0
TOTAL	167	100

Se practicó una paracentesis evacuadora con el fin de mejorar la sintomatología en el 24,6% de las ocasiones. La media de volumen extraído en la paracentesis fue de 2,9 litros ($DE \pm 2,3$). El volumen mínimo fue de 200 ml y el máximo de 12 litros.

V.2. ANÁLISIS DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

V.2.1. ECOGRAFÍA VAGINAL

Se practicaron un total de 166 ecografías vaginales para el estudio de imágenes de las masas anexiales.

En el 94% (VPP), se encontró un resultado patológico tras realizar la ecografía ginecológica. Se consideró como resultado patológico toda aquella descripción de masa anexial con características de malignidad (incluidas las alteraciones en el estudio Doppler-pulsado) así como la presencia de ascitis, carcinomatosis y mucina que acompañaban a dichas masas anexiales.

Se detectaron 151 masas anexiales con alta sospecha de malignidad (90,4%) y 5 pacientes (3%) con los signos acompañantes a este tipo de lesiones. De los 7 casos considerados como falsos negativos (la ecografía y el doppler-pulsado valoraron el resultado como no compatible con cáncer de ovario), se informó de un mioma gigante en 2 pacientes, de masa anexial benigna (teratoma, quiste, absceso tuboovárico) en otras 4 pacientes y de sarcoma uterino en una paciente.

Las medidas de las masas anexiales del útero y del endometrio halladas durante la exploración ecográfica, así como la media del índice de resistencia del estudio Doppler de las masas anexiales, se detallan en la tabla XXI. La media del tamaño del ovario derecho fue de 73,4mm (DE \pm 58,2), alcanzándose un tamaño máximo de 300mm de diámetro; la media del ovario izquierdo de 58,4mm (DE \pm 38,5), alcanzándose un máximo de 200mm de diámetro.

Tabla XXI. Descripción de las medidas de los genitales internos (útero y ovarios) y el estudio con el doppler pulsado del índice de resistencia intratumoral de la masa anexial patológica.

ECOGRAFIA	Media (mm)	DE	Máximo (mm)
Ovario Derecho	73,4	58,2	300
Ovario Izquierdo	58,4	38,5	200
Utero	70,1	19,2	173
Endometrio	5,3	4,8	50
DOPPLER - IR	0,39	0,21	1,39

DE= Desviación estándar, IR= índice de resistencia.

El tamaño superior a los 50mm fue considerado como valor patológico o altamente sospechoso de malignidad. Presentaron valores superiores a 50mm, el 52,1% de los ovarios derechos y el 48,5% de los ovarios izquierdos.

Mostraron un valor patológico en ambos ovarios el 19,2% de las pacientes (32 casos) (tabla XXII).

Tabla XXII. Tamaño de los ovarios según la ecografía, medidos en milímetros.

TAMAÑO OVARIO - ECOGRAFIA VAGINAL				
Tamaño	Ovario Derecho		Ovario Izquierdo	
	Número	%	Número	%
≤50mm	79	47,3	85	50,9
>50mm	87	52,1	81	48,5
TOTAL	166	100	166	100

Se valoró la presencia de la ascitis en cantidad moderada-severa en el 52,12% de las pacientes (86/165). En 73 pacientes se detectó la presencia de ascitis, tanto por la

exploración física como por la ecografía. En 13 pacientes la ecografía encontró una ascitis que no había sido detectada durante la exploración física.

El 87,8% de las pacientes mostraron una correlación entre los resultados encontrados durante la exploración física y la ecografía respecto a la presencia o ausencia de ascitis en las pacientes del estudio (tabla XXIII).

Tabla XXIII. Detección de ascitis en las pacientes del estudio por exploración física o por ecografía vaginal.

ASCITIS		Presencia ascitis según ecografía		TOTAL
		Presente	Ausente	
Presencia ascitis en exploración física	Presente	73	7	80
	Ausente	13	71	84
TOTAL		86	78	164

V.2.2. TAC ABDOMINO-PÉLVICO

Se realizaron un total de 156 TAC abdomino-pélvicos. El resultado patológico del estudio se determinó en 153 casos (98,1%) [VPP] y el resultado de benignidad sólo en el 1,9% (3 casos). La ascitis moderada-severa se encontró en el 63,5%, la carcinomatosis en el 51,9%, la afectación ganglionar en el 21,8% y la afectación visceral (hígado, bazo, suprarrenal, endometrio, sigma) en el 16,0%. En tres pacientes (1,9%) la TAC no encontró signos de sospecha de neoplasia ovárica. Otras tres pacientes fueron orientadas como "otras enfermedades neoplásicas": un sarcoma uterino y dos sospechas de absceso pélvico por neoplasia sigmoidea.

En la tabla XXIV se enumeran los hallazgos más frecuentes encontrados en la TAC abdomino-pélvica.

Tabla XXIV. Afectaciones peritoneales, viscerales y ganglionares de las pacientes del estudio según la TAC abdomino-pélvica.

AFECCIONES SEGUN HALLAZGOS DE LA TAC ABDOMINO-PELVICA				
		OTRAS LOCALIZACIONES	Número	%
CARCINOMATOSIS	AUSENTE	SIN afectación hemiabdomen superior	60	38,4
		CON afectación ganglionar y/o visceral	11	7,0
	PRESENTE + ASCITIS	Carcinomatosis + Ascitis	48	30,8
		Carcinomatosis + Ascitis + Afectación ganglionar	13	8,4
		Carcinomatosis + Ascitis + Afectación visceral	13	8,4
		Carcinomatosis + Ascitis + Afectación ganglionar y visceral y/o derrame pleural	11	7,0
		TOTAL	156	100

N= número de pacientes

La media del tamaño del ovario derecho por TAC fue de 74,6mm (DE \pm 58,1) alcanzando un tamaño máximo de 300 mm de diámetro, mientras que la media del ovario izquierdo fue de 60,9mm (DE \pm 40,0) alcanzando un máximo de 200mm de diámetro, tal como figura en la tabla XXV.

Tabla XXV. Tamaño de los ovarios según el TAC abdominal, medidos en milímetros.

Tamaño	Media (mm)	DE	Máximo (mm)
Ovario Derecho	74,6	58,1	300
Ovario Izquierdo	60,9	40,0	200

DE= Desviación estándar

En la tabla XXVI, se detallan el número de pacientes con tamaños de los ovarios inferiores o superiores a los 50mm. En el 19,8% de las ocasiones (33), se encontraron los

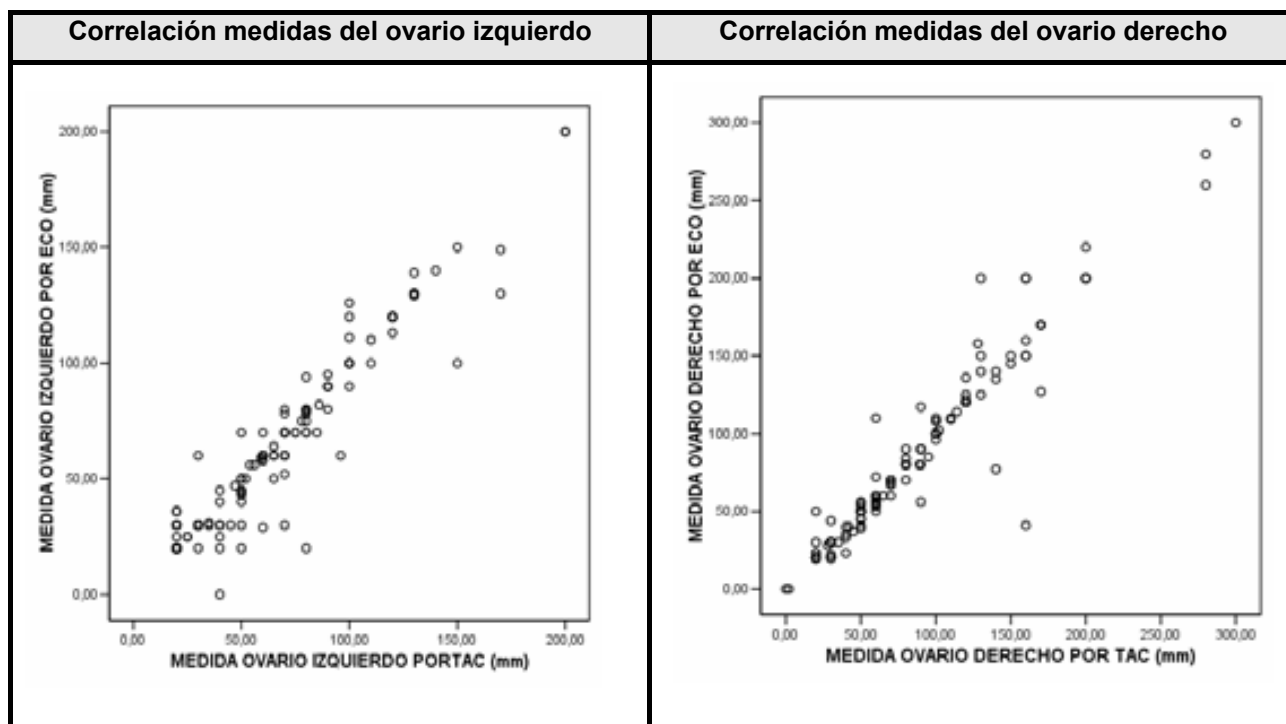
dos ovarios aumentados de tamaño (>50mm). 28 pacientes presentaron una bilateralidad de afectación ovárica tanto por ecografía como por TAC.

Tabla XXVI. Relación de pacientes según el tamaño de los ovarios descritos en el TAC abdominal.

TAMAÑO OVARIO - TAC				
Tamaño (mm)	Ovario Derecho		Ovario Izquierdo	
	Número	%	Número	%
≤50	75	44,9	77	46,1
>50	81	48,5	79	47,3
No hecho	11	6,6	11	6,6
TOTAL	167	100	167	100

A continuación se realizó un estudio de correlación entre las medidas de ambos ovarios por las dos técnicas: la ecografía ginecológica y la TAC abdomino-pélvica, resultando las siguientes figuras (figura 14):

Figura 14. Correlación entre los tamaños ováricos según la prueba exploratoria utilizada: ecografía ginecológica y TAC abdomino-pélvico. La correlación entre la ecografía y el TAC en el ovario derecho fue de $r=0,964$ y para el ovario izquierdo de $r=0,957$.



Las correlaciones entre las mediciones de ambos ovarios por ecografía y por TAC fueron estadísticamente significativas, con valores del 95,7% para el ovario izquierdo y del 96,4% para el ovario derecho (tabla XXVIII):

Tabla XXVII. Mediciones del tamaño de los ovarios por ecografía ginecológica y por TAC abdomino-pélvico.

	Ecografía		TAC		Indice Kappa	
	N	Media (DE)	N	Media (DE)	Valor	p
Ovario Izquierdo	166	57,7 (38,7)	156	60,9 (40,0)	0,957	<0,05
Ovario Derecho	166	72,5 (58,4)	156	74,6 (58,1)	0,964	<0,05

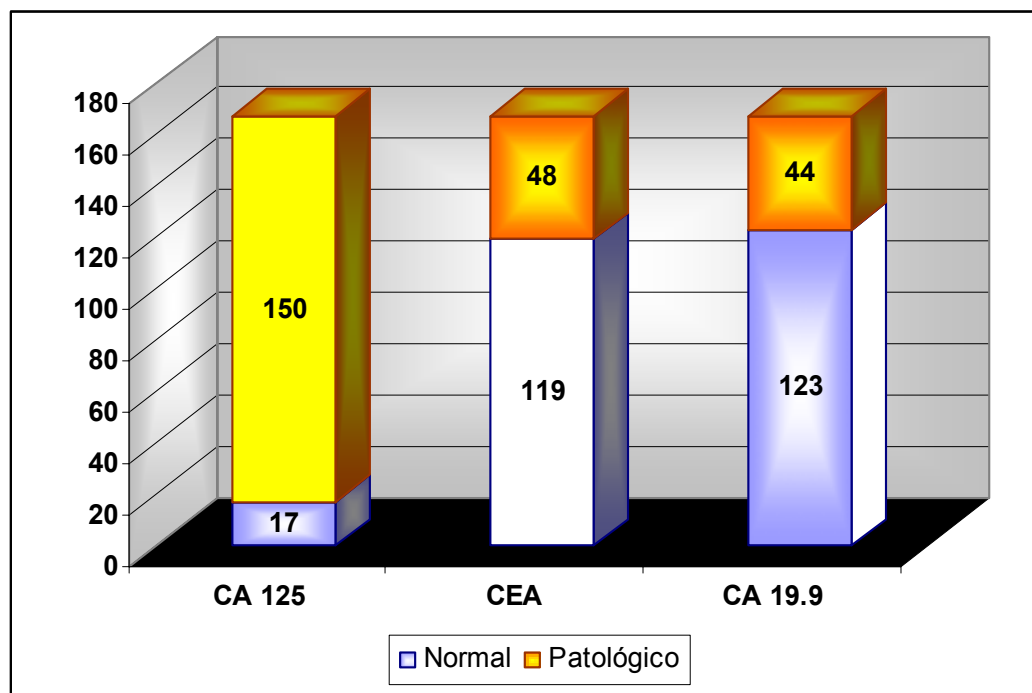
En 28 casos la ecografía vaginal y la TAC abdominal determinaron valores por encima de la normalidad en ambos ovarios, con un índice de Kappa del 100%.

V.2.3. MARCADORES TUMORALES

El valor medio de CA 125 fue de 1.308,0U/ml (DE \pm 4.129,8), el valor de CA 19.9 fue de 750,8U/ml (DE \pm 5.741,8) y del CEA fue de 1,7U/ml (DE \pm 2,8).

El marcador tumoral más frecuentemente detectado en las pacientes de nuestra serie con valores patológicos fue el CA125, encontrándose alterado en 150 pacientes (89,8%) tal como se muestra en la figura 15.

Figura 15. Valores de los marcadores tumorales (CA 125, CA 19,9 y CEA) de las pacientes del estudio en función del valor de corte de la normalidad (N= normal, P= patológico).



Un 10,2% (17/167) de las pacientes en estadios avanzados de ovario no presentaron elevaciones patológicas del CA125. En la tabla XXVIII se detallan las características de estas pacientes. De ellas, 9 pacientes mostraron un valor positivo en el marcador CA19.9 o en el CEA (en 3 casos los dos marcadores eran positivos, en otros 3 la positividad sólo

correspondía al CA19.9 y en los otros 3 casos la positividad era exclusiva del CEA). Así, sólo 8 casos no presentaron alteración en ninguno de los marcadores tumorales (4,8%). El estadio FIGO más frecuente en estas pacientes fue el estadio IIIC (58,8%), el grado histológico el indiferenciado (64,7%) y los tipos histológicos seroso-papilar (35,3%) y endometriode (23,4%). Las pacientes mostraron una sospecha ecográfica de malignidad anexial en el 82,4% y un 76,5% por TAC abdomino-pélvico. En 6 pacientes existía una elevación en los marcadores tumorales CA 19.9 o CEA.

Tabla XXVIII . Descripción de las pacientes en estadios avanzados de cáncer de ovario y con valor del marcador tumoral CA 125 dentro de la normalidad.

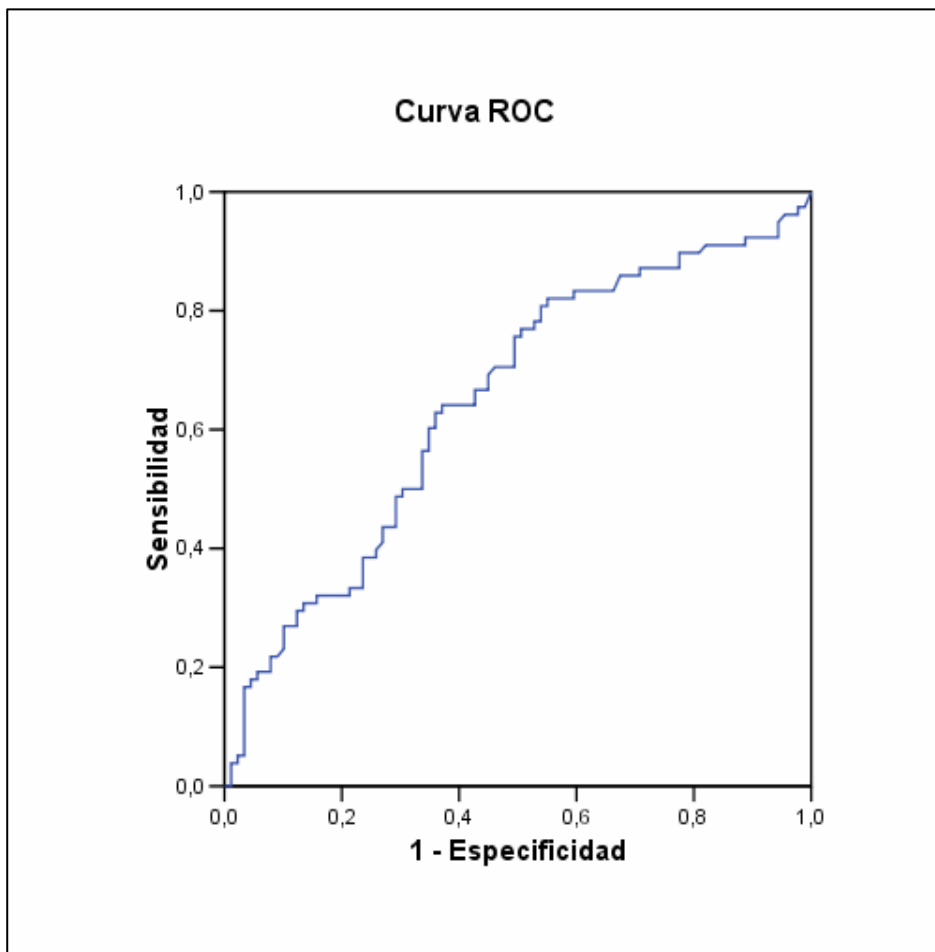
PACIENTES CON UN VALOR DE CA 125 NEGATIVO			Número	%
MARCADOR TUMORAL	Ca 19.9	Normal	11	64,7%
		Patológico	6	35,3%
	CEA	Normal	11	64,7%
		Patológico	6	35,3%
ESTADIO	IIC	1	5,9	
	IIIA	1	5,9	
	IIIB	3	17,6	
	IIIC	10	58,8	
	IV	2	11,8	
GRADO HISTOLÓGICO	I-II	6	35,3	
	III	11	64,7	
HISTOLOGIA	Serosopapilar	6	35,3	
	Mucinoso	3	17,6	
	Endometriode	4	23,4	
	Células claras	1	5,8	
	Indiferenciado	2	11,8	
	Mixto	1	5,8	
ECOGRAFÍA VAGINAL	Masa patológica	14	82,3	
	Mioma gigante	1	5,9	
	Mucina	1	5,9	
	No hecho	1	5,9	
TAC ABDOMINAL	Masa patológica	13	76,4	
	Abcesos pélvicos	2	11,8	
	No hecho	2	11,8	
TOTAL	17	100		

Se determinó el análisis del punto de corte de máxima sensibilidad y especificidad entre los valores del CA125 y la citoreducción óptima completa o su ausencia.

Se ha desarrollado una curva ROC con los siguientes resultados (figura 16). El análisis determinó un área bajo la curva estadísticamente significativa, con un valor de 64,6%. El punto de máxima sensibilidad y especificidad es el valor de 485U/ml (sensibilidad del 62,8% y especificidad del 64,0%).

Teniendo en cuenta la proximidad de este valor al publicado en la literatura (valor de corte de CA 125 de 500U/ml) se decidió utilizar este último valor como punto de corte.

Figura 16. Curva ROC entre los valores de CA 125 y la ausencia de citoreducción óptima completa tras la cirugía primaria.



V.2.4. OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se practicaron 49 pruebas complementarias para el estudio de las pacientes, con el resultado de 13 pruebas positivas: 8 citologías positivas del líquido pleural, 4 colonoscopias con infiltración de la mucosa rectal por neoplasia primaria de ovario y 1 biopsia positiva de endometrio. Sólo en 3 pacientes se efectuaron más de una prueba complementaria, como se observa en la tabla XXIX.

Tabla XXIX. Pruebas complementarias para el estudio peroperatorio de la paciente con sospecha del estadio avanzado de cáncer de ovario.

PRUEBA REALIZADA	Resultado "maligno"	Malignidad	Resultado "benigno"	Benignidad	TOTAL
	Número	%	Número	%	
Colonoscopia	4	14,8	23	85,2	27
Biopsia de endometrio	1	8,3	11	91,7	12
Citología del líquido pleural	8	100	0	0	8
Otras pruebas (PAAF hepática...)	0	0	2	100	2
TOTAL	13	26,5	36	73,5	49

V.3. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS ESTADIOS AVANZADOS DEL CÁNCER DE OVARIO

V.3.1. DESCRIPTIVO DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS ESTADIOS AVANZADOS DEL CÁNCER DE OVARIO

V.3.1.1. Grupo de pacientes en función del tipo de cirugía primaria realizada

En la tabla XXX se describen los tipos de cirugía primaria que se efectuaron en las pacientes del estudio.

Se realizó cirugía citoreductora primaria en el 77,9% (GRUPO 1 + 2). El 53,3% de todas las intervenciones alcanzaron el grado de cirugía óptima completa (GRUPO 1-1), el 16,8% el grado de cirugía citoreductora óptima pero con un tamaño residual por encima de 0 cm e inferior a los 2cm (GRUPO 1-2) y el 7,8% obtuvo una cirugía subóptima con un tamaño residual igual o superior a los 2cm (GRUPO 2).

5 pacientes del estudio presentaron un nivel de ASA anestésica de IV o superior, lo que supone un 3% de la muestra, considerándose como pacientes con alto riesgo quirúrgico (GRUPO 3).

Un cuarto grupo de pacientes (32 pacientes, GRUPO 4) presentaban por clínica y pruebas complementarias de imagen y/o por grandes elevaciones del CA 125, una elevada probabilidad de no poder efectuar una cirugía citoreductora primaria óptima.

Inicialmente todas las pacientes de este grupo fueron sometidas a una laparotomía/laparoscopia exploradora, para la evaluación del grado de resecabilidad y la obtención de biopsias para su diagnóstico histológico.

Se dividieron en dos grupos en función de la posibilidad de realizar una cirugía de intervalo tras un número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante. En 19 pacientes (GRUPO 4-1), se efectuó quimioterapia neoadyuvante con cirugía de intervalo (11,4%), mientras que 13 pacientes (GRUPO 4-2) no se pudo realizar una cirugía de intervalo después de iniciar la quimioterapia neoadyuvante, debido a la progresión de la enfermedad (7,8%).

Tabla XXX. Grupos de pacientes según el tipo de cirugía citoreductora primaria realizada.

CIRUGÍA PRIMARIA			Número	%
CIRUGÍA CITOREDUCTORA PRIMARIA	GRUPO 1-1	Citoreducción óptima completa Tumor Residual: 0cm	89	53,3
	GRUPO 1-2	Citoreducción óptima no completa Tumor Residual: >0-<2cm	28	16,8
	GRUPO 2	Citoreducción subóptima Tumor Residual: ≥2cm	13	7,8
CIRUGÍA DE RIESGO	GRUPO 3	Pacientes de riesgo quirúrgico-anestésico	5	3,0
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE + VALORACIÓN CIRUGÍA INTERVALO	GRUPO 4-1	Pacientes con valoración de cirugía de intervalo (Biopsias) con cirugía de intervalo	19	11,4
	GRUPO 4-2	Pacientes con valoración de cirugía de intervalo (Biopsias) sin cirugía de intervalo	13	7,8
TOTAL			167	100

Las pacientes del estudio en función de los elementos extirpados durante el acto quirúrgico se distribuyeron en los siguientes grupos tal como se puede observar en la tabla XXXI:

- Protocolo de la FIGO:

- **Protocolo de la FIGO + SIN afectación visceral abdominal:** Realización de todos los procedimientos quirúrgicos para el cáncer de ovario según la FIGO y con ausencia de afectación macroscópica en vísceras abdominales o de carcinomatosis peritoneal.

- **Protocolo de la FIGO + CON afectación visceral abdominal:** Realización de todos los procedimientos quirúrgicos para el cáncer de ovario según la FIGO, pero por encontrar una afectación visceral y/o carcinomatosis peritoneal, se realizan los procedimientos quirúrgicos oportunos para alcanzar la máxima citoreducción: la resección en bloque del recto-sigma, la pelviperitonectomía englobando o no a la extirpación del útero y los anejos, la pelviperitonectomía con resección de recto-sigma, esplenectomías, resección parcial hepáticas, etc.

- Modificaciones protocolo de la FIGO:

Realización parcial de los procedimientos quirúrgicos descritos por la FIGO en las pacientes con riesgo quirúrgico-anestésico o en pacientes con gran afectación tumoral e inestabilidad quirúrgica-anestésica.

- **Biopsias:** Realización sólo de biopsias por imposibilidad de resección quirúrgica.

Tabla XXXI. Relación de pacientes según el tipo de elementos extirpados durante el acto quirúrgico de todas las pacientes del estudio.

ELEMENTOS EXTIRPADOS EN EL ACTO QUIRÚRGICO		Número pacientes	%	
PROTOCOLO FIGO	SIN afectación visceral abdominal	58	34,7	73,3
	CON afectación visceral abdominal	65	38,9	
MODIFICACIONES FIGO	Cirugía no completa	10	6,0	
BIOPSIAS	Pacientes de riesgo quirúrgico + Quimioterapia neoadyuvante ± Cirugía de intervalo	34	20,4	
TOTAL		167	100	

Globalmente, en el 34,7% de las pacientes se practicó una cirugía citoreductora primaria según el protocolo de la FIGO. En todas las pacientes del GRUPO 1 (incluyendo a los dos subgrupos) junto con 6 pacientes del GRUPO 2, se practicaron todos los procedimientos establecidos por el protocolo quirúrgico de la FIGO (73,6%). En el 38,9% de las pacientes, se añadieron otros procedimientos quirúrgicos a los establecidos por la FIGO dada la afectación de otros tejidos u órganos.

En 7 pacientes del GRUPO 2 no se pudo completar el protocolo de la FIGO, bien por complicaciones hemorrágicas intraoperatorias o por no poder realizar la exéresis de todo el tejido tumoral.

En las pacientes del GRUPO 3 (un 6% del total), la cirugía realizada no completó todo el protocolo quirúrgico de la FIGO, bien por la edad avanzada de la paciente o bien por el riesgo anestésico. En 3 pacientes se realizó alguno de los procedimientos del protocolo de la FIGO y en 2 pacientes sólo se practicaron biopsias.

A todas las pacientes del GRUPO 4 (4-1 y 4-2) y a dos pacientes del GRUPO 3 (lo que supone un 20,4% del total de pacientes) sólo se les practicó la toma de biopsias para confirmar el diagnóstico de cáncer epitelial de ovario y se prosiguió con el tratamiento quimioterápico dada la gran afectación tumoral.

Dentro del grupo de pacientes a las que se realizó una cirugía primaria de citoreducción según el protocolo de la FIGO y en las que fue preciso efectuar otros procedimientos para lograr el menor tamaño de tumor residual, la resección del recto-sigma se practicó en 40 (21 de forma separada a la extirpación de los genitales internos y 19 de forma conjunta).

La peritonectomía se realizó en 36 pacientes (en 19 conjuntamente con la resección del recto-sigma, mientras que en 16 con la exéresis del útero y anejos y/o peritoneo diafragmático; en un caso se llevó a cabo pelviperitonectomía conjuntamente con una mastectomía).

Se realizaron 5 extirpaciones de intestino delgado, 2 esplenectomías y 1 hepatectomía parcial (tabla XXXII).

Tabla XXXII. Relación de tipo de elementos extirpados en las pacientes del estudio con afectación visceral.

PROTOCOLO FIGO - CON AFECTACIÓN VISCERAL ABDOMINAL		
TIPO DE ELEMENTOS EXTIRPADOS EN EL ACTO QUIRÚRGICO	Número pacientes	%
Resección Recto-Sigma	21	32,3
Pelviperitonectomía + Resección Recto-Sigma	19	29,3
Peritonectomía (pélvica y/o diafragmática)	16	24,7
Resección parcial intestino delgado	5	7,7
Esplenectomía	2	3,0
Pelviperitonectomía + mastectomía	1	1,5
Hepatectomía parcial	1	1,5
TOTAL	65	100

A continuación se ilustra algunos de los procedimientos efectuados durante el acto quirúrgico, tanto durante la cirugía cito reductora primaria como en la cirugía de intervalo post-tratamiento con 3-6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante (figuras 17-23).

Figura 17. Iconografía de los procedimientos quirúrgicos realizados durante el acto operatorio de una citoreducción primaria.



1- Obtención de muestra para estudio citológico del líquido ascítico.



2- Apertura de la pared abdominal mediante una laparotomía media xifopúbica. Visualización de la masa tumoral anexial y afectación epiloica.



3- Visualización del omento con afectación tumoral.



3- Valoración de la cavidad abdominal inferior (pelvis).

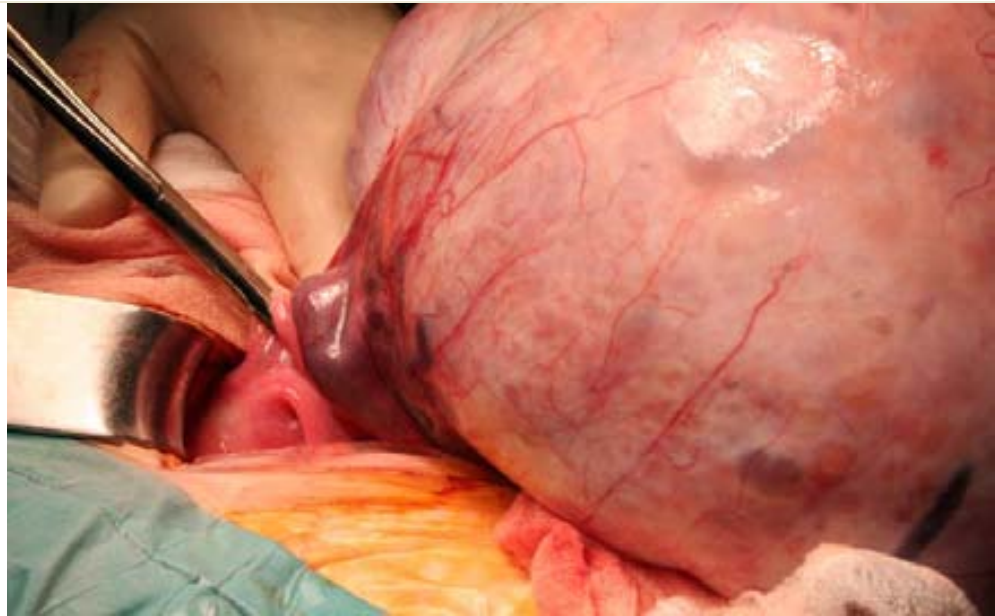


5- Identificación de nódulo tumoral abdominal.



6- Valoración de la cavidad abdominal superior.

Figura 18. Realización de la anexectomía para obtener el diagnóstico preoperatorio.



1- Identificación de la masa tumoral procedente del ovario derecho. A continuación, se procede a su exéresis para la obtención del diagnóstico histológico preoperatorio.



2-Tumor seroso-papilar



3-Tumor mixto



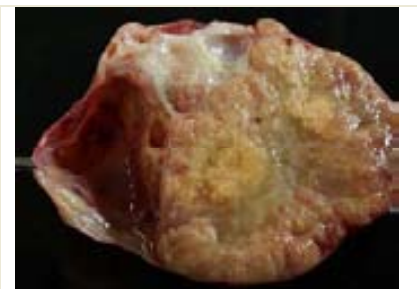
4-Tumor indiferenciado



5-Tumor mucinoso



6-Tumor endometriode

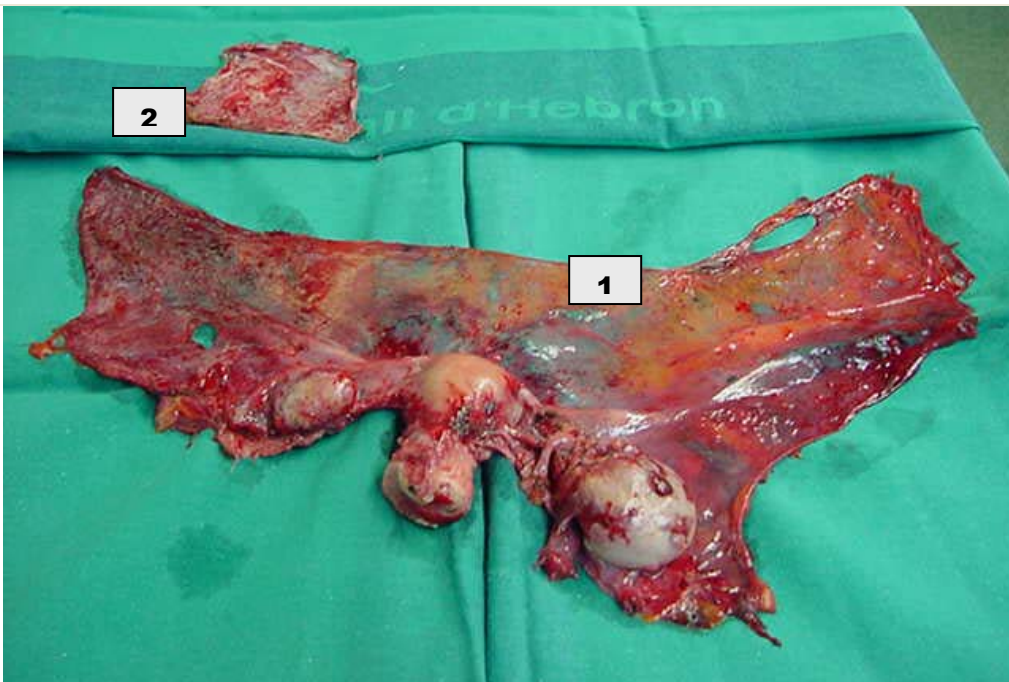


7- Tumor de células claras

Figura 19. Peritonectomía (pélvica: anterior y/o posterior; diafragmática) en cirugía citoreductora primaria y en cirugía de intervalo.



A. Pelvipéritonectomía más histerectomía-anexectomía bilateral durante la cirugía citoreductora primaria.



B. Cirugía de intervalo con: 1- peritonectomía pélvica más histerectomía-anexectomía bilateral y 2- peritonectomía diafragmática de cúpula derecha.

Figura 20. Peritonectomía pélvica con extirpación conjunta de genitales internos junto con resección de recto-sigma.

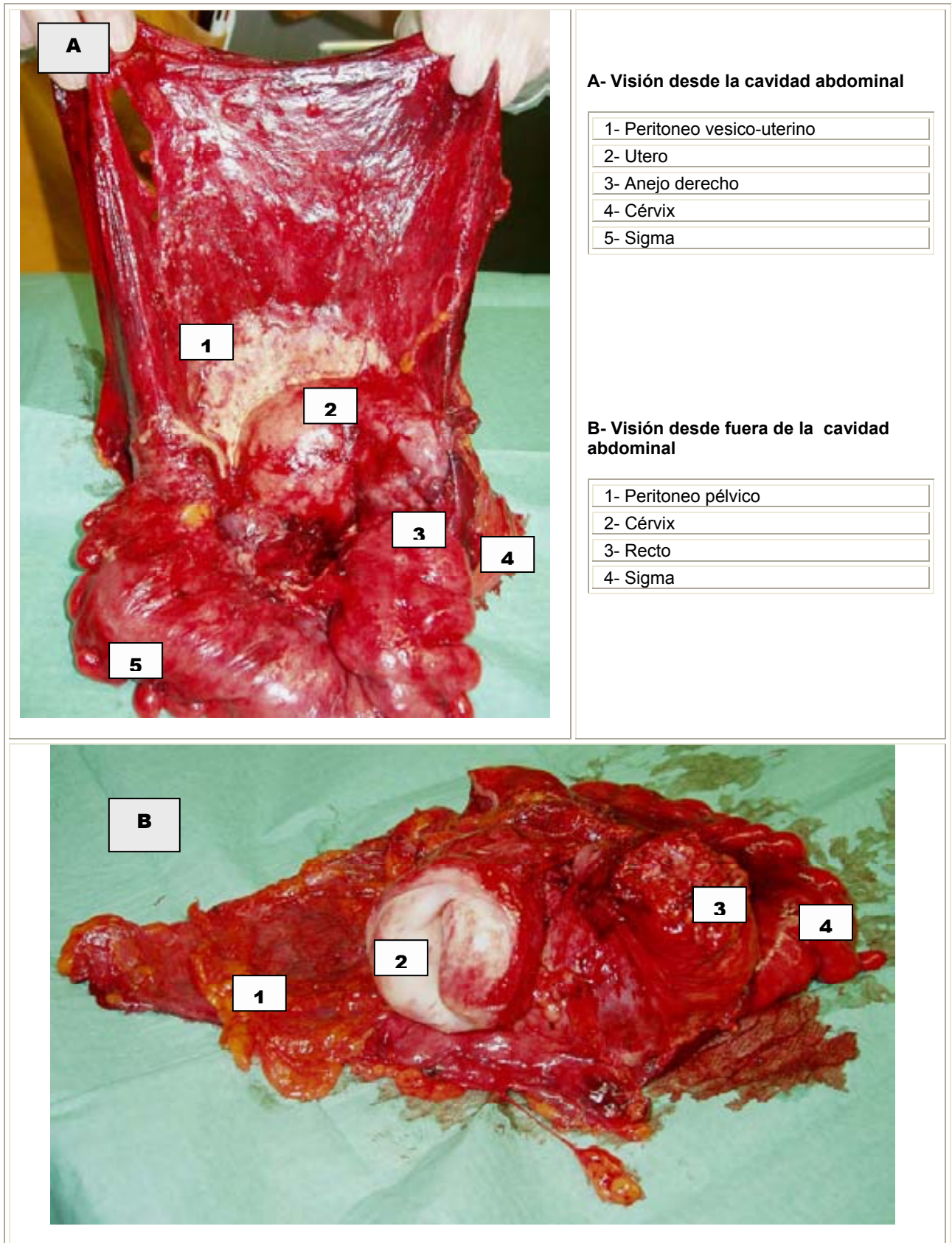


Figura 21. Linfadenectomía retroperitoneal: iliaca bilateral y para-aórtica.

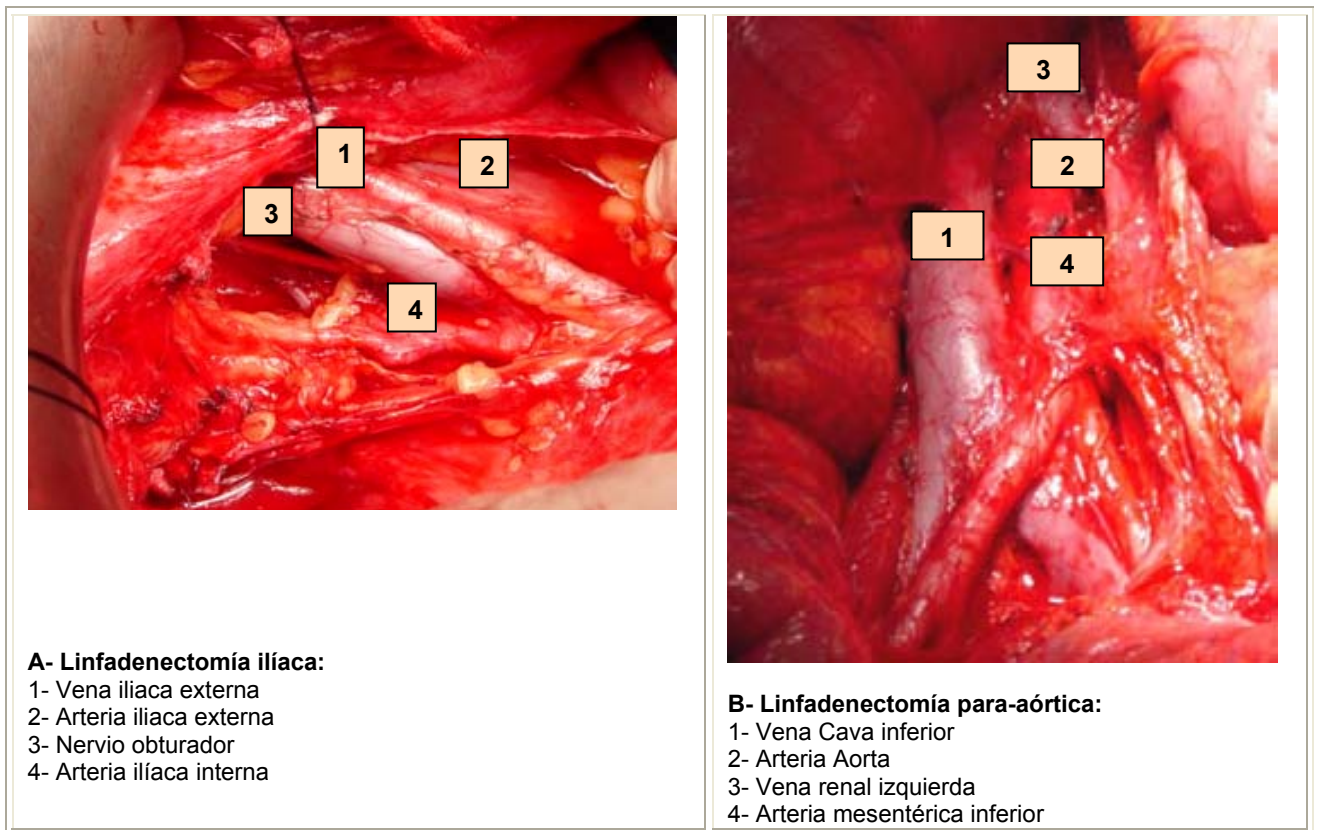


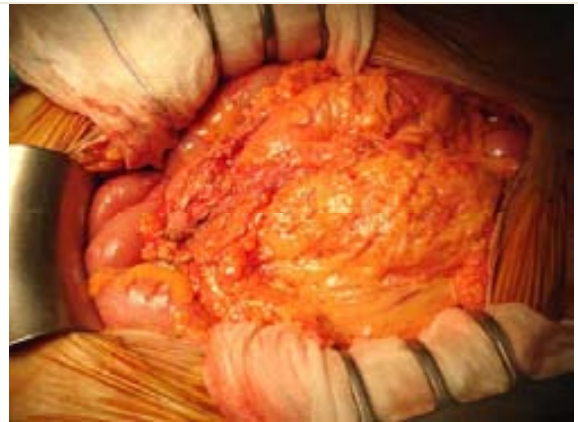
Figura 22. Evaluación laparoscópica en las pacientes con cáncer de ovario avanzado con sospecha de irresecabilidad.



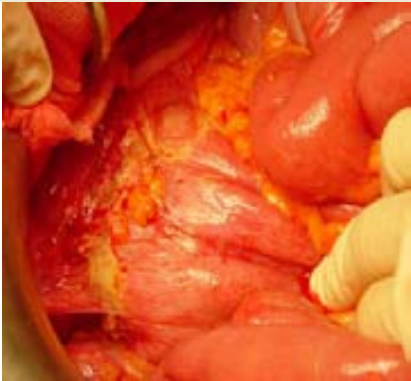
Figura 23. Iconografía correspondiente a las intervenciones quirúrgicas citoreductoras de intervalo en las pacientes que efectuaron la quimioterapia neoadyuvante (3-6 ciclos).



1- Aspecto de la cavidad abdominal en una de las pacientes.



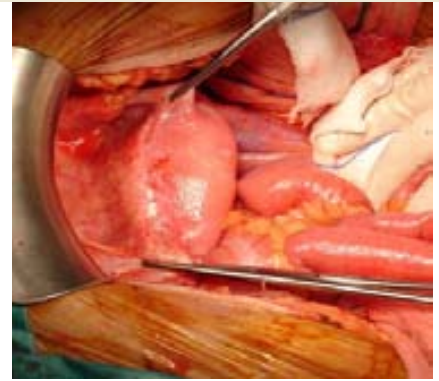
2- Aspecto de la cavidad abdominal en una de las pacientes.



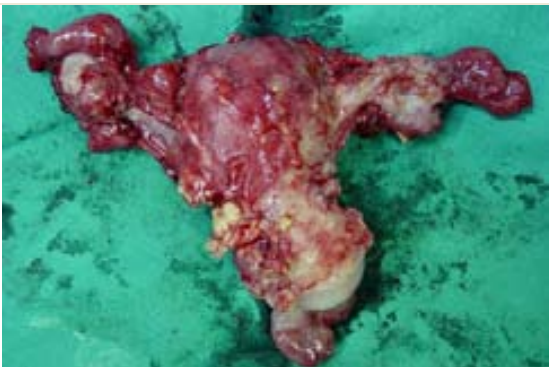
3- Antiguos implantes tumorales en la gotiera parabólica derecha.



4- Implante tumoral adherido a apéndice cecal.



5- Antiguos implantes tumorales a nivel del peritoneo pélvico vesico-uterino.



6- Aspecto de los genitales internos: útero y anejos con restos implantes tumorales.



7- Aspecto de los genitales internos: útero y anejos sin visualizar restos tumorales macroscópicos.

La estancia postoperatoria promedio fue de 10,8 días (DE \pm 7,3; con un máximo de 50 días). El valor medio de la estancia hospitalaria desde el ingreso hasta la fecha del alta hospitalaria fue de 13,6 días (DE \pm 9,5; con un máximo de 60 días). En las figura 24 y 25 se muestran los histogramas respectivos.

Figura 24. Días postoperatorios de la cirugía primaria.

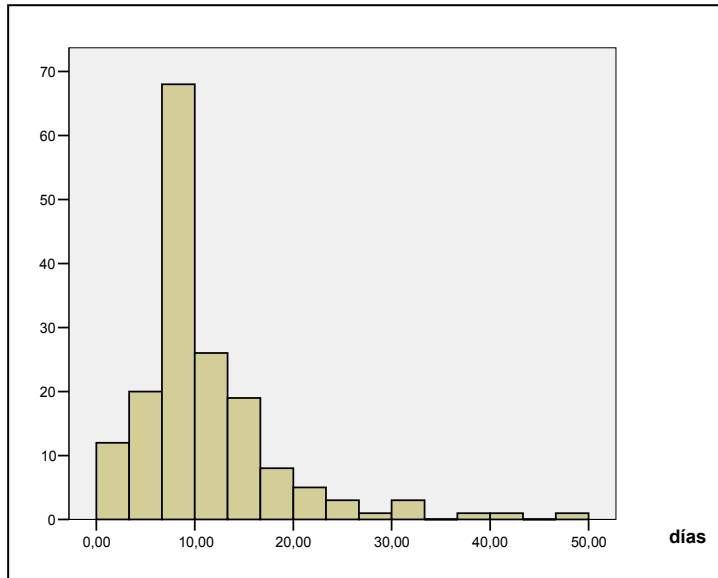
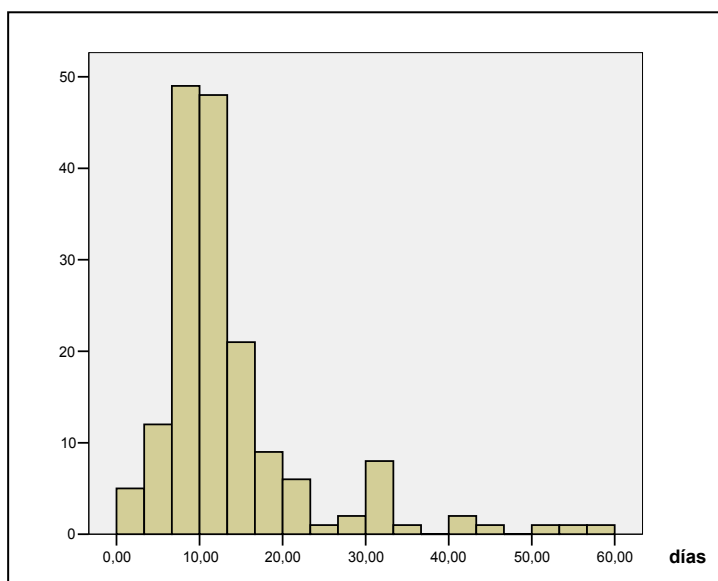


Figura 25. Días de estancia hospitalaria de la cirugía primaria.



V.3.1.2. Complicaciones quirúrgicas de la cirugía primaria

En el total de las intervenciones realizadas a las pacientes del estudio, el número de complicaciones que se presentaron de forma global fue del 40,7 % (4 de cada 10 casos) como se puede apreciar en la tabla XXXIII. Su aparición fue de manera inmediata en 11 casos (lo que supone un 16,2%), de forma intermedia en 10 (14,7%), y de forma tardía en 47 (69,1%) del total de pacientes que presentaron alguna complicación.

Tabla XXXIII . Tasas de complicaciones quirúrgicas de forma global, inmediatas o tardías.

COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS		Número	%		Número	%
COMPLICACIONES GLOBALES	SI	68	40,7	Inmediatas	11	16,2
				Intermedias	10	14,7
				Tardías	47	69,1
				TOTAL	68	100
	NO	99	59,3			
TOTAL		167	100			

Las complicaciones más frecuentes surgidas durante el acto quirúrgico fueron las hipovolemias, debidas principalmente por las lesiones vasculares de grandes vasos (vena cava, vena ilíaca y vena sacra) y por la eliminación de una importante carga de tejido tumoral, precisando de las transfusiones sanguíneas (principalmente concentrados de hematíes).

Otras complicaciones inmediatas fueron las lesiones de las vías urinarias (apertura accidental de la vejiga, sección ureteral) y las arritmias cardíacas.

La patología cardiovascular presentada en el apartado de complicaciones quirúrgicas inmediatas e intermedias fueron las arritmias, la enfermedad trombótica y el fallo multiorgánico. En la patología infecciosa se englobaron los casos de sepsis, infección urinaria, abscesos de pared abdominal y abscesos intrabdominales.

6 pacientes requirieron traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos por la descompensación hemodinámica. 2 pacientes fueron reintervenidas por un cuadro de hemoperitoneo. 69 pacientes precisaron soporte nutricional parenteral por los cuadros de obstrucción intestinal o por haberse practicado resecciones intestinales.

7 pacientes fallecieron entre el 6º y 24º día postoperatorio. 3 pacientes fallecieron entre el día 6º y 7º y 4 pacientes entre el día 9 y 24. Las causas de muerte fueron: sepsis por fallo de sutura intestinal (2 pacientes), crecimiento tumoral tras citoreducción óptima (3 pacientes), fracaso multiorgánico (1 paciente) y tromboembolismo pulmonar masivo (1 paciente).

En la tabla XXXIV se detallan el número y tipo de complicaciones que surgieron durante el acto quirúrgico, en el postoperatorio inmediato (periodo inferior a las 72 horas) y en el postoperatorio intermedio y tardío (periodo superior a los tres días e inferiores a los 30 días postoperatorios).

Tabla XXXIV. Tasas de complicaciones quirúrgicas de forma global, inmediatas o tardías.

TIPO DE COMPLICACIONES			
INMEDIATAS: intraoperatorias e inmediatas	Número	TARDIAS: intermedias y tardías	Número
Transfusiones sanguíneas	20	Transfusiones sanguíneas	20
Desgarros grandes vasos	4	Abceso de pared	16
Arritmia	1	Ileo paralítico	25
Lesión vías urinarias	4	Sepsis	2
Reintervención	2	Infección urinaria	9
Muerte	0	Abceso intraabdominal	1
TOTAL	31	Eventración	1
		Patología trombotica vascular	4
		Arritmia	3
		Fracaso multiorgánico	1
		Muerte	7
		TOTAL	89

La tasa de mortalidad operatoria fue del 4,2% (de cada 100 mujeres operadas con cáncer de ovario avanzado, 4 fallecen como consecuencia de una complicación tardía del acto operatorio).

V.3.1.3. Resultados operatorios de la cirugía primaria

Se efectuó un estudio anátomo-patológico por congelación en el 100% de las pacientes, en las que se procedió a realizar una cirugía citoreductora primaria tras el resultado de cáncer epitelial de ovario, exceptuando a las pacientes que habían sido intervenidas con anterioridad. En la tabla XXXV podemos observar la histología, el estadio FIGO y el grado histológico de las pacientes del estudio.

Tabla XXXV. Relación de resultados quirúrgicos de las pacientes del estudio.

	TIPO	Número pacientes	%
HISTOLOGÍA	Serosopapilar	87	52,1
	Endometriode	26	15,5
	Células claras	21	12,6
	Indiferenciado	16	9,6
	Mucinoso	13	7,8
	Mixto	4	2,4
ESTADIO FIGO	E IIB	3	1,8
	E IIC	10	6,0
	E IIIA	5	3,0
	E IIIB	15	9,0
	E IIIC	101	60,5
	E IV	33	19,8
GRADO HISTOLOGICO	I	2	1,2
	II	27	16,2
	III	138	82,6
TOTAL		167	100

Se encontró ascitis intraoperatoria en el 59,3% de las pacientes y se efectuaron lavados citológicos peritoneales ante la ausencia de ascitis en la cavidad abdominal en el 40,7% de las ocasiones. En el 61,0% de los lavados citológicos se detectó presencia de células malignas (tabla XXXVI).

Tabla XXXVI. Relación de resultados de la ascitis y lavados citológicos peritoneales en las pacientes del estudio.

ASCITIS/CITOLOGÍA	TIPO	Número	%
PRESENCIA DE ASCITIS INTRAOPERATORIA	SI	99	59,3
	NO	68	40,7
ESTUDIO CITOLOGICO	Positivo para células malignas	102	61,0
	Negativos para células malignas	65	39,0
TOTAL		167	100

En el 82,8% de las pacientes con ascitis quirúrgica presentaban una citología positiva para células malignas, mientras que el porcentaje de citología positiva en pacientes sin ascitis fue del 29,4% como se aprecia en la tabla XXXVII

Tabla XXXVII. Relación de pacientes con presencia de ascitis observada en el acto quirúrgico y el resultado citológico.

				PRESENCIA DE ASCITIS QUIRURGICA				TOTAL	
				SI		NO			
				N	%	N	%	N	%
RESULTADO CITOLOGIA LAVADOS PERITONEALES	NEGATIVO	N	%	17	17,2	48	70,6	65	38,9
	POSITIVO	N	%	82	82,8	20	29,4	102	61,1
TOTAL				99	100	68	100	167	100

Tras el estudio anátomo-patológico de todos los elementos extirpados durante el acto quirúrgico, encontramos una afectación del ovario derecho en el 70,7% de las pacientes del estudio, del ovario izquierdo del 72,5%, siendo la afectación ovárica bilateral en el 64,9% de las ocasiones. La cápsula de los ovarios se encontró invadida en el 78,4%.

La extensión tumoral se encontró en el área de genitales internos (útero y trompas) en el 65,3% de las pacientes, en el peritoneo infradiafragmático en el 84,4%, y en el peritoneo diafragmático en el 38,3%, en el epiplon en el 70,1%, en el intestino grueso (recto, sigma, colon descendente y ascendente) en el 50,3%, en el intestino delgado en el 3%, en el apéndice 22,8%, en el hígado en el 17,3% y en otras localizaciones en el 3,6%. Estas últimas pacientes se estadificaron en el estadio IV por encontrar una afectación tumoral en los ganglios inguinales en 1 caso, en el uréter, en el psoas en otro caso y en la citología pleural intraoperatoria en 4 pacientes.

En la tabla XXXVIII se enumeran las frecuencias de los resultados anátomo-patológicos.

Tabla XXXVIII. Relación de tejidos extirpados durante el acto quirúrgico con la evaluación histológica de cada uno de ellos.

TEJIDO BIOPSIADO	AFECTACIÓN TUMORAL	Número pacientes	%
Ovario Derecho	SI	118	70,7
Ovario Izquierdo	SI	121	72,5
Ambos ovarios	SI	109	64,9
Afectación de la cápsula	SI por invasión tumoral	131	78,4
	SI por rotura x manipulación	1	0,6
Genitales internos (útero y/o trompas)	SI	109	65,3
Peritoneo parietal (en alguna de las biopsias)	SI	141	84,4
Peritoneo de las cúpulas diafragmáticas	SI	64	38,3
Apéndice	SI	38	22,8
	No	109	65,3
	Antec. apendicectomía	12	7,2
	No realizada	8	4,8
Omento	SI	117	70,1
Hígado-Bazo-Estómago	SI	29	17,3
Intestino delgado	SI	5	3,0
Intestino grueso	SI	84	50,3
Otras localizaciones	Uréter y psoas	1	0,6
	Ganglios inguinales	1	0,6
	Citología pleural positiva (acto quirúrgico)	4	2,4

V.3.1.4. Linfadenectomía retroperitoneal (ilíaca y para-aórtica)

Se efectuó la linfadenectomía retroperitoneal (ilíaca y para-aórtica) en el 74,4% de las pacientes del estudio (123/167). No se realizó la linfadenectomía, dentro del tratamiento primario quirúrgico, en el 25,6% de las ocasiones.

La afectación metastásica de los ganglios extirpados en las pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario fue del 64,7%. La distribución de la localización de la invasión ganglionar se encontró en el 10,8% en el territorio ganglionar pélvico, en el 16,2% en los dos territorios ganglionares, en el 11,4% en la zona de los para-aórticos únicamente y en el 35,3% no se encontró ningún ganglio afectado (Tabla XXXIX).

Tabla XXXIX. Linfadenectomía en la cirugía citoreductora primaria y localización de los ganglios invadidos por neoplasia.

EXTENSIÓN GANGLIONAR RETROPERITONEAL		Número	%
INVASIÓN GANGLIONAR	Sólo pélvico	18	14,6
	Pélvico + Para-aórtico	27	22,0
	Sólo Para-aórtico	19	15,4
NO INVASION	Ningún ganglio positivo	59	48,0
TOTAL		123	100,0

Se obtuvo un total de 2.570 ganglios (ilíacos bilaterales más para-aórticos), con una mediana de 20 (rango de 4-56). De ellos, 291 resultaron positivos (11,3%) como se observa en la tabla XL.

Tabla XL. Relación de número de ganglios retroperitoneales extirpados y el número de ganglios afectados por neoplasia. (I+PA= Iliacos * para-aórticos; DE= desviación estándar).

GANGLIOS ILIACOS Y AÓRTICOS										
GANGLIOS	ILIACOS DERECHOS		ILIACOS IZQUIERDOS		TOTAL ILIACOS		PARA-AÓRTICOS		TOTAL I + PA	
	Positivo	Total	Positivo	Total	Positivo	Total	Positivo	Total	Positivo	Total
Mínimo	0	1	0	2	0	3	0	1	0	4
Máximo	9	24	7	20	13	44	16	21	24	56
Suma	75	898	85	916	160	1.814	131	756	291	2.570

En el grupo de la linfadenectomía ilíaca derecha, el número de ganglios positivos varió de 0 a 9, siendo la afectación de 2 ganglios la más frecuente (10/167; 6,0%). En el grupo de la linfadenectomía ilíaca izquierda, el rango fue de 0 a 7 ganglios positivos y la afectación de un ganglio la más frecuente (20/167; 12,0%). La cifra de ganglios invadidos en el grupo de ganglios para-aórticos osciló entre 0 a 24 ganglios.

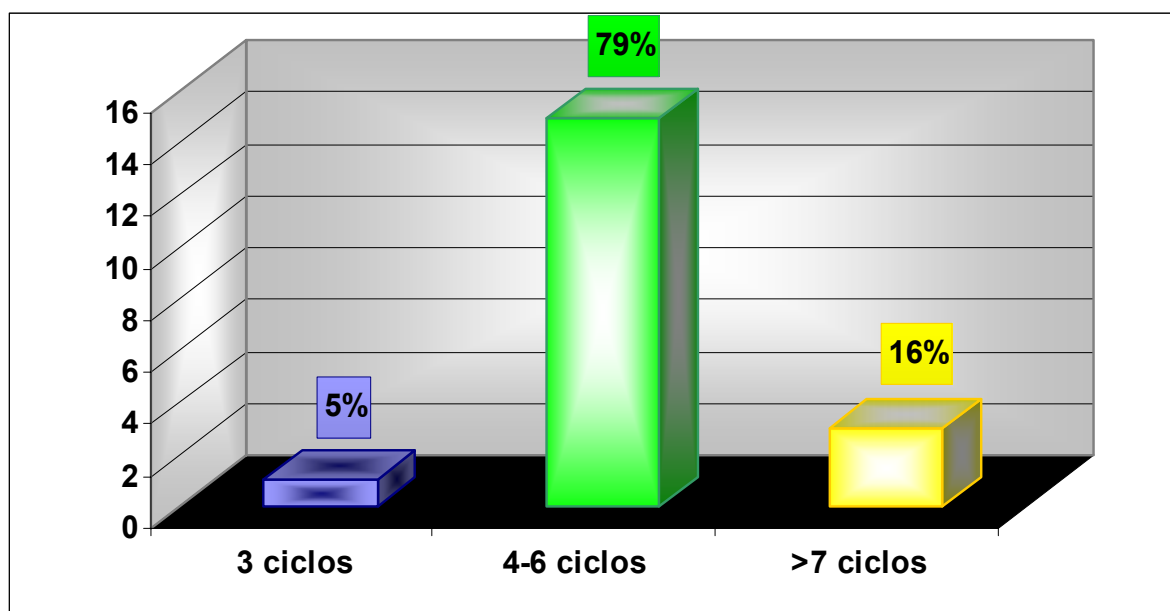
V.3.1.5. Resultados operatorios de la cirugía de intervalo

Se realizaron 19 cirugías de citoreducción de intervalo tras la administración de un número variado de ciclos de quimioterapia neoadyuvante. El grupo más frecuente fue el que recibió entre 4 y 6 ciclos de taxol-carboplatino con un total de 15 pacientes (68,4%), seguido del grupo de 3 pacientes con ≥ 7 ciclos (26,3%) y una paciente que realizó 3 ciclos (5,3%).

De las pacientes que inicialmente no fueron resecables e iniciaron la quimioterapia neoadyuvante, en 13 casos la enfermedad progresó por lo que fueron excluidas para el

análisis posterior de la cirugía de intervalo. De ellas, 3 pacientes progresaron durante los días posteriores a la cirugía exploradora y fallecieron sin iniciar ningún tipo de quimioterapia, mientras que las 10 pacientes restantes iniciaron la quimioterapia neoadyuvante (taxol-carboplatino), pero fueron sometidas a más de 9 ciclos y/o más terapias quimioterápicas por la progresión de su enfermedad (figura 26).

Figura 26. Distribución de las pacientes del GRUPO 4-1 según el número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante administrados previos a la cirugía de intervalo: 3, 4-6 y ≥ 7 ciclos.



A las pacientes diagnosticadas antes del año 2000 se les practicó una laparotomía exploradora. En cambio, a partir de este año, todas las pacientes fueron evaluadas mediante laparoscopia exploradora. Sólo en una paciente no se alcanzó el valor del tamaño residual microscópicamente nulo, no realizándose tampoco las linfadenectomías. En el resto de pacientes (18) se alcanzó la citoreducción óptima con tumor residual nulo, con una tasa de citoreducción del 94%. En el 79% de las pacientes el tipo de elementos extirpados fue el que recomienda la FIGO, mientras que en 4 se realizaron, además, otros procedimientos, como la resección del recto-sigma.

El 63,1% de los tumores en este grupo de pacientes fueron del tipo seroso-papilar, seguidos de un 31,6% indiferenciado y un 5,3% endometriode. Se practicaron las linfadenectomías ilíacas y para-aórticas en 18 pacientes. Sólo en 3 pacientes se encontraron ganglios histológicamente positivos, con una extensión en ambos territorios ganglionares en el 66,7% y en la zona de los para-aórticos en el 33,3%. En 11 pacientes (57,9%) se detectó enfermedad en otros tejidos extirpados (ovarios, genitales, epiplon, peritoneo y apéndice). Sólo en 8 de las 15 pacientes que realizaron 6 ciclos no se evidenció enfermedad, tal como se aprecia en la tabla XLI.

Tabla XLI. Resultados quirúrgicos y anatomopatológicos del Grupo 4-1 del estudio (quimioterapia neoadyuvante + cirugía intervalo).

N= número de pacientes; **Protocolo FIGO**= Realización de todos los procedimientos quirúrgicos según la FIGO. **TR=0**: Tumor residual microscópicamente nulo; **TR<2cm**: Tumor residual inferior a los 2cm. **Gn-** = Ganglios negativos; **Gn+**= Ganglios positivos; **PA**= Para-aórticos; **I+PA**= Ilíacos + Para-aórticos.

GRUPO DE PACIENTES CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE + CIRUGIA DE INTERVALO											
Número Ciclos de QT	N	Tipo Cirugía Intervalo				Resultados Anatomía Patológica					
		Protocolo FIGO		Protocolo FIGO + Resección recto-sigma		Linfadenectomía Ilíaca-Para-aórtica				Afectación tumoral de los tejidos biopsiados	
		TR=0	TR<2cm	TR=0	TR<2cm	No hecho	Gn -	Gn +	Extensión	SI	NO
3	1	1	-	-	-	-	1	-	NO	1	-
4-6	15	12	-	3	-	-	14	1	PA	7	8
7-9	3	2	-	-	1	1	-	2	I+PA	3	-
TOTAL	19	15	0	3	1	1	15	3		11	8

En la tabla XLII, se recogen el resto de características clínicas y anatómo-patológicas de las pacientes del Grupo 4-1. El 68,4% de las pacientes pertenecían al estadio IIIC y el 31,6% al estadio IV. El grado histológico fue mayoritariamente del tipo indiferenciado en el 89,5%. El 57,8% de las pacientes tenían una edad igual o inferior a los 60 años, mientras que el 26,3% tenían una edad entre 61 y 69 años y el 15,8% una edad igual o superior a los 70 años. Un 68,8% mostraban valores de CA 125 superiores a los 500 U/ml y en un 89,5% presentaban ascitis en la exploración. El 52,6% de las pacientes recidivaron y fallecieron el 42,1% del total.

Tabla XLII. Descripción del Grupo 4-1 del estudio (pacientes que inician quimioterapia neoadyuvante + cirugía de intervalo).

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y CIRUGÍA DE INTERVALO		Frecuencia	%
EDAD (años)	≤60	11	57,8
	61-69	5	26,3
	≥70	3	15,8
GRADO HISTOLOGICO	II	2	10,5
	III	17	89,5
ESTADIO FIGO	IIIC	13	68,4
	IV	6	31,6
CA 125 (U/ml)	<500	6	31,6
	≥500	13	68,4
ASCITIS	Presencia	17	89,5
	Ausencia	2	10,5
RECIDIVA	Si	10	52,6
	No	9	47,4
EVENTO	Sí	8	42,1
	No	11	57,9
TOTAL		19	100

V.3.1.6. Recidiva tumoral

Un total de 78 pacientes (46,7%) fueron diagnosticadas de una recidiva tumoral. Una paciente fue excluida del grupo de pacientes con recidiva tumoral tras la confirmación histológica de un linfocele de la región ilíaca primitiva derecha; se realizó la exéresis de la supuesta masa tumoral detectada por las imágenes de la TAC abdominal, sin clínica ni elevación del CA 125.

El 62,8% de las pacientes que mostraron una recidiva pertenecían al grupo de pacientes con estadio IIIC de la FIGO. El porcentaje del resto de estadios se distribuyeron de la siguiente manera: el 20,5% eran pacientes en el estadio IV, el 10,3% en el estadio IIIB, el 3,8% en el estadio IIC y el 2,6% en el estadio IIIA.

Las pacientes fueron diagnosticadas de sospecha de recidiva mediante la clínica, la TAC abdominal y el CA 125 (Tabla XLIII):

- El 73% presentaron clínica; los síntomas más frecuentes fueron dolor abdominal, de distensión abdominal y/o aparición de nódulos tumorales en axila o en ingles.
- El CA 125 se encontró con valores patológicos en el 61,5% de las pacientes.
- El 91% fueron diagnosticadas mediante la TAC abdominal (bien por presentar clínica o por prueba de control); los hallazgos más frecuentes fueron la carcinomatosis (40,5%) y la afectación visceral (19%), o combinadas entre ellas dos (16,5%), tal como se aprecia en la tabla XLIV.

Tabla XLIII. Hallazgos en la TAC abdominal en las pacientes con recidiva tumoral.

TAC ABDOMINAL	Número	%
Carcinomatosis	31	40,5
Afectación visceral	15	19,0
Carcinomatosis + Afectación visceral	13	16,5
Adenomegalias Retroperitoneales (pélvicas o aórticas)	8	10,1
Masa pélvica	6	7,6
Otras localizaciones (pleura, axila, ingle, pulmón)	5	6,3
TOTAL	78	100

En 10 casos no se realizó una cirugía secundaria. A 68 pacientes que mostraron una recidiva tumoral se les realizó algún tipo de procedimiento quirúrgico:

a/ En 9 pacientes sólo se realizó una **cirugía exploradora** ante la sospecha de irresecabilidad tumoral tras la exploración física y los hallazgos en las pruebas complementarias.

b/ En 59 pacientes se realizó una **cirugía citoreductora secundaria** (75,6%), siendo óptima en 35 pacientes (59,3%) y subóptima en 24 pacientes (40,7%). Dentro del grupo de pacientes con una cirugía de citoreducción óptima, se alcanzó un tamaño residual nulo en 20 pacientes (57,2%) y un tamaño inferior a los 2cm en 15 pacientes (42,8%).

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

El tipo histológico más frecuente, de las 68 pacientes intervenidas por una recidiva de carcinoma de ovario epitelial, fue el adenocarcinoma seroso-papilar (60,2%), seguido del tipo indiferenciado (12,8%), células claras (12,8%), endometriode (9%), mucinoso (2,6%) y

mixto (2,6%).

En 16 pacientes hubo un cambio en la histología del tumor hacia un tipo de peor pronóstico, como el indiferenciado. De las pacientes con tumores indiferenciados en la histología de la recidiva, sólo 7 (30,4%) presentaban la misma histología en el tumor inicial, mientras que 14 pacientes (60,9%) presentaban el tipo seroso-papilar y 2 pacientes del tipo células claras en el tumor primario. El resto de histologías fueron las mismas en el tumor primario y en la tumor de la recidiva [los tipos endometriodes (10,3%), los mucinosos (2,9%) y los mixtos (1,5%)].

Tabla XLIV. Descripción de las pacientes diagnosticadas de recidiva por carcinoma de ovario.

PACIENTES CON RECIDIVA TUMORAL							
ESTADIO FIGO		Número pacientes	%		TOTAL		
IIC		3	3,8		78 (100%)		
IIIA		2	2,6				
IIIB		8	10,3				
IIIC		49	62,8				
IV		16	20,5				
DIAGNOSTICO RECIDIVA		Número pacientes	%		TOTAL		
CLINICA	Asintomática	21	27		78 (100%)		
	Clínica	57	73				
TAC ABDOMINAL	Normal	7	9				
	Patológico	71	91				
CA 125	Normal	30	38,5				
	Patológico	48	61,5				
CIRUGÍA DE LA RECIDIVA							
Tipo de cirugía		TR=0cm	TR=>0- <2cm	TR>2 cm	Cirugía exploradora	No cirugía	TOTAL
citoreductora secundaria							
Quimioterapia	SI	20*	14	21	9	10	74
	NO	0	0	0	0	0	0
	PROGRESION	0	1	3	0	0	4
TOTAL		20	15	24	9	10	78
* excluida la paciente con cirugía x sospecha recidiva= linfocèle							
ANATOMIA PATOLOGICA		Número pacientes	%				
Serosopapilar		47	60,3				
Células claras		10	12,8				
Indiferenciado		10	12,8				
Endometriode		7	9,0				
Mucinoso		2	2,6				
Mixtos		2	2,6				
TOTAL		78	100,0				
Cambios en la Anatomía Patológica		AP-Recidiva tumoral					
		Serosopapilar	Indiferenciado	Células claras	TOTAL		
AP-Tumor primario	Serosopapilar	26	14	0	40		
	Indiferenciado	0	7	0	7		
	Células claras	0	2	8	10		
TOTAL		26	23	8	57		

V.3.1.7. Análisis descriptivo del tratamiento con quimioterapia adyuvante de los estadios avanzados del cáncer de ovario

El 91,0% de las pacientes del estudio realizaron quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. A 71,8% de las pacientes (126/167) se les administró la quimioterapia como tratamiento adyuvante tras haber realizado una cirugía citoreductora primaria o una cirugía no-radical por ser pacientes de riesgo. 19 pacientes efectuaron una quimioterapia neoadyuvante con cirugía de intervalo y cumplimentación del resto de ciclos de quimioterapia al finalizar la cirugía. 13 pacientes iniciaron una quimioterapia neoadyuvante (tabla XLV).

Tabla XLV. Relación de pacientes del estudio que realizaron quimioterapia.

QUIMIOTERAPIA			Número	%
NO			15	9,0
SI	TIPO QUIMIOTERAPIA	Adyuvante	120	71,8
		Neoadyuvante+C.intervalo+ QT	19	11,4
		Neoadyuvante+Progresión	13	7,8
TOTAL			167	100

En el 77,5% se empleó la combinación taxol con platino (fundamentalmente el carboplatino), seguida en el 18,3% de la combinación de cilcofosfamida y cisplatino. En edades avanzadas o en las pacientes que presentaron un mal estado físico se empleó el clorambucil (4,2%). El 82,5% de las pacientes realizaron 6 ciclos de la 1ª línea de quimioterapia; el 8,5% realizaron más de 7 ciclos y el 10% de las pacientes no llegaron a completar los 6 ciclos por presentar una progresión de la enfermedad y/o muerte (tabla XLVI).

Tabla XLVI. Descripción de las pacientes del estudio que realizaron quimioterapia adyuvante.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE (1ª LÍNEA)		Número	%
Tipo de quimioterápico	Ciclofosfamida+cisplatino	22	18,3
	Taxol-Platino (Carbo/Cis)	93	77,5
	Clorambucil	5	4,2
Número de ciclos	1-5	12	10,0
	6	99	82,5
	7-12	9	8,5
TOTAL		120	100

35 pacientes realizaron una 2ª línea de quimioterapia, 19 una 3ª línea y 9 una 4ª y 6 una 5ª línea (tabla XLVII).

Tabla XLVII. Descripción de las pacientes del estudio que realizaron distintas líneas de quimioterapia adyuvante y el tipo de fármaco empleado.

QUIMIOTERAPIA								
Tipo de QT	2ª Línea		3ª Línea		4ª Línea		5ª Línea	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Ninguno	77	46,1	90	53,9	95	56,9	100	59,9
Cyc+Cp	2	1,2	-	-	-	-	-	-
Tx-Platino	19	11,4	8	4,8	2	1,2	2	1,2
Topotecan	6	3,6	8	4,8	4	2,4	1	0,6
Otras líneas	8	4,8	3	1,8	3	1,8	3	1,8
Información no disponible	55	32,9	58	34,7	63	37,7	61	36,5
TOTAL	167	100	167	100	167	100	167	100

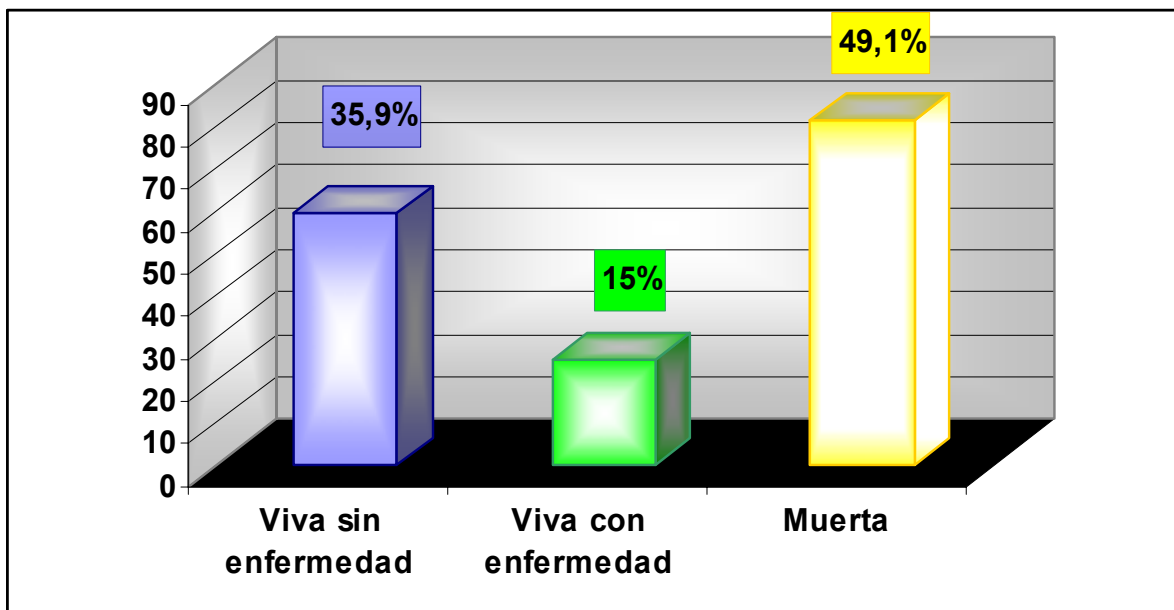
Tipo de QT= Tipo de quimioterápico, N= número, %= frecuencia, Cyc= ciclofosfamida, Cp= cisplatino, Tx= taxol

V.3.1.8. Seguimiento

Se realizó un seguimiento promedio de las pacientes de 20,2 meses (entre 0,3 y 109 meses). Durante este periodo aparecieron un total de 160 eventos (recidivas o muertes de las pacientes), y 82 de las pacientes seguidas murieron, existiendo una mortalidad del 49,1%.

De las pacientes que estaban vivas al final del estudio, el 70,6% se encontraban libres de enfermedad y el 29,4% se encontraban con enfermedad (figura 27).

Figura 27. Relación de pacientes según el estado vital de las mismas.



V.3.2. RESULTADOS DE LOS DISTINTOS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

V.3.2.1. Análisis bivariado de la cirugía citoreductora primaria del tratamiento quirúrgico de los estadios avanzados del cáncer de ovario

Los análisis bivariados se han llevado a cabo utilizando como variable dependiente la ausencia de citoreducción óptima completa o de tumor residual macroscópico (citoreducción óptima < 2cm; citoreducción subóptima \geq 2cm; biopsia; cirugía de intervalo; alto riesgo quirúrgico) versus la propia citoreducción óptima completa (TR= 0cm) como resultado a la cirugía primaria de los estadios avanzados del cáncer de ovario. Los resultados se detallan en la tabla XLVIII.

▪ EDAD

Se realizó una agrupación de las edades de las pacientes del estudio, con el resultado de tres grupos de edades: a/ \leq 60 años (categoría de referencia), b/ entre los 61-69 años y c/ \geq 70 años.

El grupo de pacientes de mayor edad (\geq 70 años) fue el grupo que presentó el mayor porcentaje de ausencia de citoreducción óptima, con un 65% frente a un 35% de pacientes que sí alcanzaron la citoreducción óptima completa, mostrando una OR de 3,4 (IC 95%= 1,5-7,3) respecto al grupo de menores de 60 años, seguida del grupo de edad entre los 61 y 69 años con una OR de 2,0 (IC 95%= 0,9-4,3).

▪ CA 125

Cuando el valor del marcador CA 125 fue inferior a 500U/ml, la tasa de citoreducción óptima completa fue del 65,2%. En cambio, cuando el valor de CA 125 fue igual o superior a

500 U/ml esta cifra descendió a un 39,7%, con una OR de 2,8 (IC 95%= 1,5-5,3).

- **ASCITIS**

La detección de la presencia de ascitis en las pacientes de la muestra mediante la exploración física, la ecografía ginecológica, la TAC abdomino-pélvica y/o durante el acto quirúrgico, presentó una OR elevada de forma estadísticamente significativa en cualquiera de las modalidades de detección, oscilando entre un 2,0 a un 3,8. En general, las pacientes que presentaron una ascitis obtuvieron peores tasas de citoreducción óptima completa que las pacientes en las que no se observó la presencia de ascitis. Las pacientes sin ascitis alcanzaron una tasa de citoreducción óptima completa entre el 63,2-73,7% y por el contrario, las pacientes con ascitis sólo consiguieron la citoreducción óptima completa entre el 39,5-46,5%.

- **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

En el estudio bivariado entre el tipo de anatomía patológica y la cirugía primaria se apreció que las pacientes que fueron diagnosticadas del subtipo histológico endometriode se consiguió el mayor porcentaje de citoreducción óptima, con un 80,8%.

En cambio, en el resto de subtipos histológicos se observaron unas tasas diferentes de citoreducción óptima completa, siendo de mayor a menor frecuencia los siguientes tipos histológicos: el tipo mixto con un 66,7% (OR de 2,1; IC 95%= 0,2-28,0), el tipo de células claras con un 52,4% (OR de 3,8; IC 95%= 1,0-14,0), los tipos serosopapilar e indiferenciado con un 47,1% (OR de 4,7; IC 95%= 1,6-13,6) y (OR de 4,7; IC 95%= 1,2-18,5) respectivamente y por último el mucinoso con un 46,2% (OR de 4,9; IC 95%= 1,1-21,2).

- **GRADO HISTOLÓGICO**

Las pacientes con grado histológico indiferenciado se consideraron como categoría de referencia.

Las pacientes que alcanzaron la citoreducción óptima completa con grado histológico III fueron el 51,4%. Los otros dos tipos de grado histológico (bien y moderadamente diferenciados) alcanzaron la citoreducción óptima completa en el 62,1% con una OR de 0,7 (IC 95%= 0,3-1,5).

▪ **ESTADIO FIGO**

Se agruparon los subtipos de estadio de la FIGO en tres grupos: el primer grupo que incluía a los subestadios IIB-IIIB, el subestadio IIIC y el subestadio IV. El primer grupo se consideró el grupo de referencia, logrando una tasa de éxito quirúrgico del 84,8%.

Las pacientes clasificadas como estadio IIIC consiguieron la citoreducción óptima completa en el 51,5%, con una OR de 5,3; IC 95%= 1,9 - 14,8. El 72,7% de las pacientes con un estadio IV no alcanzaron la citoreducción óptima completa, con una OR de 14,9; IC 95%= 4,4 - 50,1.

Tabla XLVIII. Asociación entre ausencia de citoreducción óptima tras cirugía y factores de pronóstico. Proporciones, Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza al 95% (IC 95%). Los valores en negrita presentaron significación estadística ($p < 0,05$).

Variable	Categoría	Citoreducción óptima completa		Ausencia de citoreducción óptima completa		OR (IC 95%)	
		N	%	N	%		
Edad (años)	≤60	56	64,4	31	35,6	1	
	61-69	19	47,5	21	52,5	2,0 (0,9-4,3)	
	≥70	14	35,0	26	65,0	3,4 (1,5-7,3)	
CA 125 (U/ml)	<500	58	65,2	31	34,8	1	
	≥500	31	39,7	47	60,3	2,8 (1,5-5,3)	
Ascitis	exploratoria	No	56	65,1	30	34,9	1
		Sí	33	41,3	47	58,8	2,7 (1,4-5,0)
	ecográfica	No	53	67,9	25	32,1	1
		Sí	34	39,5	52	60,5	3,2 (1,7-6,2)
	por TAC	No	42	73,7	15	26,3	1
		Sí	42	42,4	57	57,6	3,8 (1,9-7,7)
	quirúrgica	No	43	63,2	25	36,8	1
		Sí	46	46,5	53	53,5	2,0 (1,1-3,7)
Anatomía Patológica	Endometroide	21	80,8	5	19,2	1	
	Serosopapilar	41	47,1	46	52,9	4,7 (1,6-13,6)	
	Mucinoso	6	46,2	7	53,8	4,9 (1,1-21,2)	
	Células claras	11	52,4	10	47,6	3,8 (1,0-14,0)	
	Indiferenciado	8	47,1	9	52,9	4,7 (1,2-18,5)	
	Mixto	2	66,7	1	33,3	2,1 (0,2-28,0)	
Grado Histológico	I y II	18	62,1	11	37,9	0,7 (0,3-1,5)	
	III	71	51,4	67	48,6	1	
Estadio FIGO	E IIB-III B	28	84,8	5	15,2	1	
	E IIIC	52	51,5	49	48,5	5,3 (1,9-14,8)	
	E IV	9	27,3	24	72,7	14,9 (4,4-50,1)	

V.3.2.2. Análisis bivariado estratificado de la cirugía primaria y del CA 125 según la ascitis

Se realizó un estudio para valorar la relación entre la obtención de una cirugía primaria óptima completa o no en función de la detección o ausencia de ascitis durante la exploración física y el valor de corte del CA 125 de 500U/ml (Tabla XLIX).

El resultado fue que en aquellas pacientes que presentan una ausencia de ascitis en la exploración, el valor de CA125 es un marcador de riesgo de la imposibilidad de citoreducción primaria (óptima completa). Las pacientes con ausencia de ascitis pero con un valor ≥ 500 U/ml de CA 125 muestran una OR de 3,7 (IC 95%= 1,4-9,6) de no conseguir la cirugía citoreductora primaria óptima. En presencia de este signo, el valor de CA125 no es estadísticamente predictivo.

Tabla XLIX. Asociación entre ausencia de citoreducción óptima completa tras cirugía primaria y valores de CA 125 en función de la presencia o ausencia de la ascitis exploratoria. Proporciones Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza al 95% (IC 95%). Los valores en negrita presentaron significación estadística ($p < 0,05$).

Ascitis Exploratoria	Valores del CA 125 (U/ml)	Cirugía Óptima		Ausencia C. Óptima		OR (IC 95%)
		N	%	N	%	
Presente	<500	14	46,7	16	53,3	1
	≥ 500	19	38,0	31	62,0	1,4 (0,6-3,6)
Ausente	<500	44	74,6	15	25,4	1
	≥ 500	12	44,4	15	55,6	3,7 (1,4-9,6)

V.3.2.3. Análisis de la linfadenectomía en la cirugía primaria del tratamiento quirúrgico de los estadios avanzados del cáncer de ovario

V.3.2.3.1. Exéresis de ganglios y cirugía

La media de ganglios extraídos en la cirugía citoreductora óptima completa fue mayor que en el resto de tipos de cirugías realizadas a las pacientes de la muestra. La media de ganglios en el grupo de pacientes con cirugía citoreductora óptima completa fue de 22,6 (DE \pm 9,3) y en el resto de pacientes de 16,9 (DE \pm 6,3).

Cuando se evaluó el riesgo de obtener más número de ganglios positivos según el tipo de cirugía primaria efectuada, se encontró una OR de 0,92; IC 95%= 0,87-0,97 de obtener menos ganglios invadidos para el grupo de pacientes que no alcanzaron la citoreducción óptima.

V.3.2.3.2. Análisis bivariado de la linfadenectomía y la cirugía citoreductora primaria de los estadios avanzados del cáncer de ovario

Se aplicó un estudio estadístico a las 130 pacientes sometidas a una cirugía citoreductora primaria, excluyendo a las 37 pacientes que no realizaron este tipo de cirugía. Se buscó la relación entre la linfadenectomía retroperitoneal y los factores de pronóstico como la edad (dividida en tres grupos: \leq 60, 61-69, \geq 70 años), el CA 125 (según si el valor del marcador estuvo dentro de los límites de la normalidad o estaban elevados y si el valor era inferior a 500U/ml o \geq 500U/ml), la ascitis (según la forma de detección de la ascitis: a través de la exploración física, de la ecografía vaginal, del TAC o de los hallazgos en la cirugía), el tipo de cirugía primaria (óptima completa (TR=0cm), óptima no completa (TR>0-

<2cm) y subóptima), el estadio FIGO agrupados en tres grupos (IIB-IIIB, IIIC y IV), el resultado histológico (6 grupos: seroso-papilar, endometriode, células claras, mucinoso, mixto e indiferenciado), el grado histológico (agrupados en dos grupos: bien+moderadamente o mal diferenciado) y la recidiva. Los resultados se detallan en la tabla L.

- **EDAD**

Las pacientes de mayor edad fue el grupo que presentó el mayor porcentaje de linfadenectomías realizadas con un total del 96%, seguida del grupo de pacientes más jóvenes con un 93,2% y finalmente por el grupo entre 61-69 años con un 87,5%. Este último grupo es el que presenta un riesgo mayor de no realizar siempre la linfadenectomía con una OR de 1,9 (IC 95%= 0,5-7,8) en relación a las pacientes con edad ≤60 años.

- **CA 125**

Las pacientes que presentaron un valor de CA 125 <500U/ml se pudo lograr la mayor tasa de linfadenectomías con un total de 93,4% frente a un 90,7% de linfadenectomías en las pacientes con valores igual o superior a 500U/ml. Este grupo mostró una OR de 1,4 (IC 95%= 0,5-5,3).

- **ASCITIS**

En cualquiera de los métodos de detección de la presencia de ascitis (por exploración, ecografía, TAC y cirugía) se observó que las pacientes con presencia de ascitis tenían mejores tasas de realización de linfadenectomías (94,8-98,5%), con respecto a las pacientes que no presentaron una ascitis (85-90,3%).

- **TIPO DE CIRUGÍA PRIMARIA**

En el grupo de 87 pacientes sometidas a una cirugía citoreductora óptima completa se logró realizar la linfadenectomía en el 97,8% seguida de cerca por el grupo de pacientes con cirugía óptima no completa en el 92,9%. Tan solo el 53,8% de las pacientes con cirugía subóptima se pudo realizar la linfadenectomía, presentando una OR de 37,3 (IC 95%= 6,3-220,2).

- **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

El tipo histológico en el que se obtuvo una menor tasa de linfadenectomía fue el mucinoso con un valor del 77,8%. La linfadenectomía se pudo realizar en todos los tumores cuya histología fue del tipo endometriode y mixto. El estudio estadístico no ofreció OR calculables.

- **GRADO HISTOLÓGICO**

Prácticamente no hubo diferencias entre los dos grupos de grados histológicos con respecto a la realización de la linfadenectomía, con unas tasas del 91,3% en el grupo de grado histológico I y II y del 92,5% en el grupo del grado histológico III.

- **ESTADIO FIGO**

La mayor tasa de linfadenectomías realizadas en las pacientes con estadios avanzados del cáncer de ovario se observó en las pacientes con estadios IIB-IIIB con una tasa del 100% frente a un 92,8% para el estadio IIIC y a un 76,5% para el estadio IV. El estudio estadístico no ofreció OR calculables.

Tabla L. Asociación entre ausencia de linfadenectomía y factores de pronósticos. Proporciones Odds Ratio (OR) e Intervalo de Confianza al 95% (IC 95%). NC= no calculable

Variable	Categoría	Linfadenectomía realizada		Linfadenectomía no realizada		OR (IC95%)	
		N	%	N	%		
Edad (años)	≤60	68	93,2	5	6,8	1	
	61-69	28	87,5	4	12,5	1,9 (0,5-7,8)	
	≥70	24	96,0	1	4,0	0,6 (0,1-5,1)	
CA 125 (U/ml)	<500	71	93,4	5	6,6	1	
	≥500	49	90,7	5	9,3	1,4 (0,5-5,3)	
Ascitis	exploratoria	Sí	47	87,0	7	13,0	1
		No	72	96,0	3	4,0	3,6 (0,9-14,5)
	ecográfica	Sí	51	85,0	9	15,0	1
		No	66	98,5	1	1,5	11,7 (1,4-94,9)
	por TAC	Sí	61	89,7	7	10,3	1
		No	50	96,2	2	3,8	2,9 (0,6-14,4)
	quirúrgica	Sí	65	90,3	7	9,7	1
		No	55	94,8	3	5,2	2,0 (0,5-8,0)
Tipo de cirugía	Citored. óptima completa (0 cm)		87	97,8	2	2,2	1
	Citored. óptima no completa (>0- <2cm)		26	92,9	2	7,1	3,3 (0,4-24,9)
	Citoreducción subóptima (≥2 cm)		7	53,8	6	46,2	37,3 (6,3-220,2)
Anatomía Patológica	Endometroide		24	100	0	0	1
	Serosopapilar		59	92,2	5	7,8	NC
	Mucinoso		7	77,8	2	22,2	NC
	Células claras		16	88,9	2	11,1	NC
	Indiferenciado		11	91,7	1	8,3	NC
	Mixto		3	100	0	0	NC
Grado histológico	I y II		21	91,3	2	8,7	0,9 (0,2-4,3)
	III		99	92,5	8	7,5	1
Estadio FIGO	IIB-IIIB		30	100	0	0	1
	EIIIC		77	92,8	6	7,2	NC
	EIV		13	76,5	4	23,5	NC

V.3.2.3.3. Función de Supervivencia y del Periodo Libre de Enfermedad en función de la realización de la linfadenectomía retroperitoneal

La mediana de SPV global de las pacientes del estudio a quienes se les practicó la linfadenectomía retroperitoneal fue de 4,6 años (p25-p75= no calculable-1,7), mostrando diferencias estadísticamente significativas con aquellas en que no se realizó ($p < 0,05$).

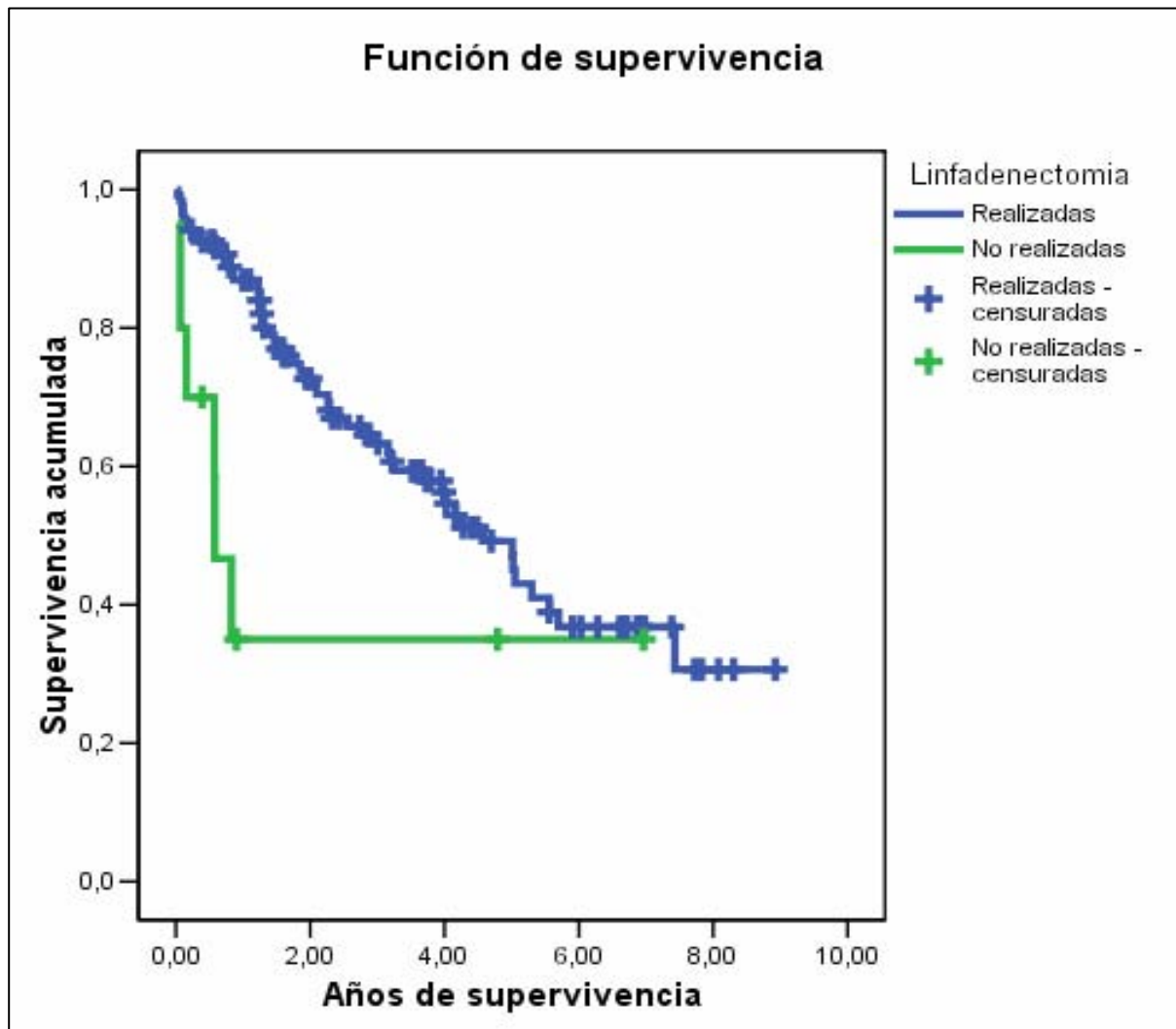
La SPV para el grupo de pacientes a quienes se les practicó la linfadenectomía ilíaca bilateral y para-aórtica fue de 55,8% y para el grupo de pacientes a quienes no se les efectuó la linfadenectomía fue del 40% (Tabla LI y Figura 28).

Tabla LI. Supervivencia de los pacientes en función de la realización de linfadenectomía retroperitoneal (iliacos y para-aórticos). Mortalidad, supervivencia, mediana de supervivencia (p25- p5) y p del test de logrank.

Linfadenectomía retroperitoneal	N	Mortalidad		Supervivencia		Mediana de supervivencia (p25-p75)	p
		N	%	N	%		
Hecha	120	53	44,2	67	55,8	4,6 (NC-1,7)	<0,05
No Hecha	10	6	60,0	4	40,0	0,6 (NC -0,6)	

NC= no calculable

Figura 28. Función de supervivencia en relación a la realización de linfadenectomía.

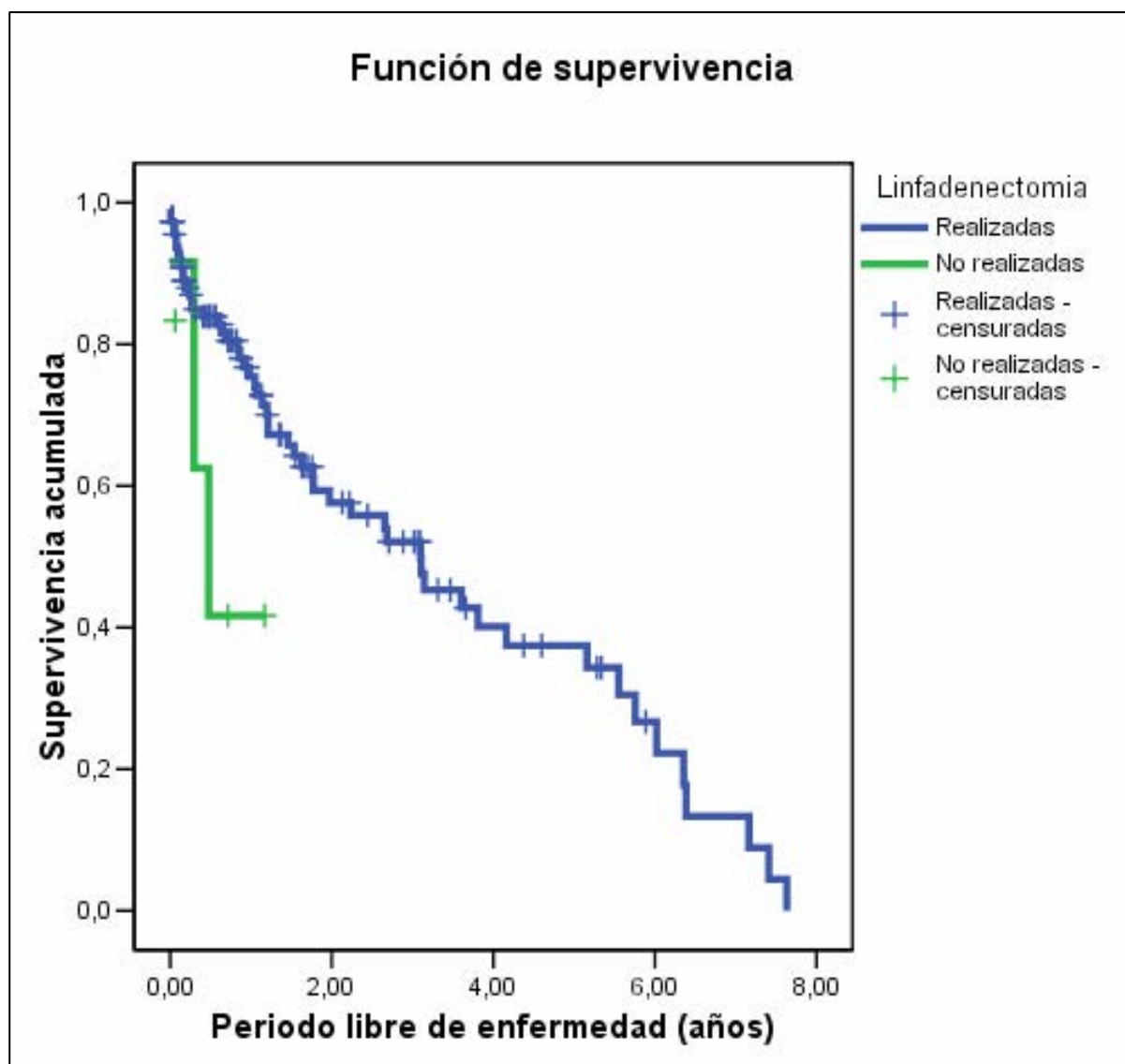


La tasa de linfadenectomías realizadas fue algo mayor en el grupo de pacientes con ausencia de recidiva. Hubo diferencias significativas para el tiempo de recidiva de las pacientes en función de la realización de la linfadenectomía ($p < 0,05$). El valor de la mediana de supervivencia fue de 3,1 años (p_{25} - p_{75} = 6,0-1,0) para el grupo de pacientes a quienes se les realizó la linfadenectomía (Tabla LII y Figura 29).

Tabla LII. Tiempo de recidiva de las pacientes en función de la realización de la linfadenectomía. Recidiva, ausencia de recidiva, mediana del tiempo de recidiva (p25-p75) y p del test de logrank.

Linfadenectomía retroperitoneal	N	Recidiva		Ausencia		Mediana de tiempo de recidiva (p25-p75)	p
		N	%	N	%		
Hecha	113	54	47,8	59	52,2	3,1 (6,0-1,0)	0,06
No Hecha	6	3	50,0	3	50,0	0,5 (No calculable-0,3)	

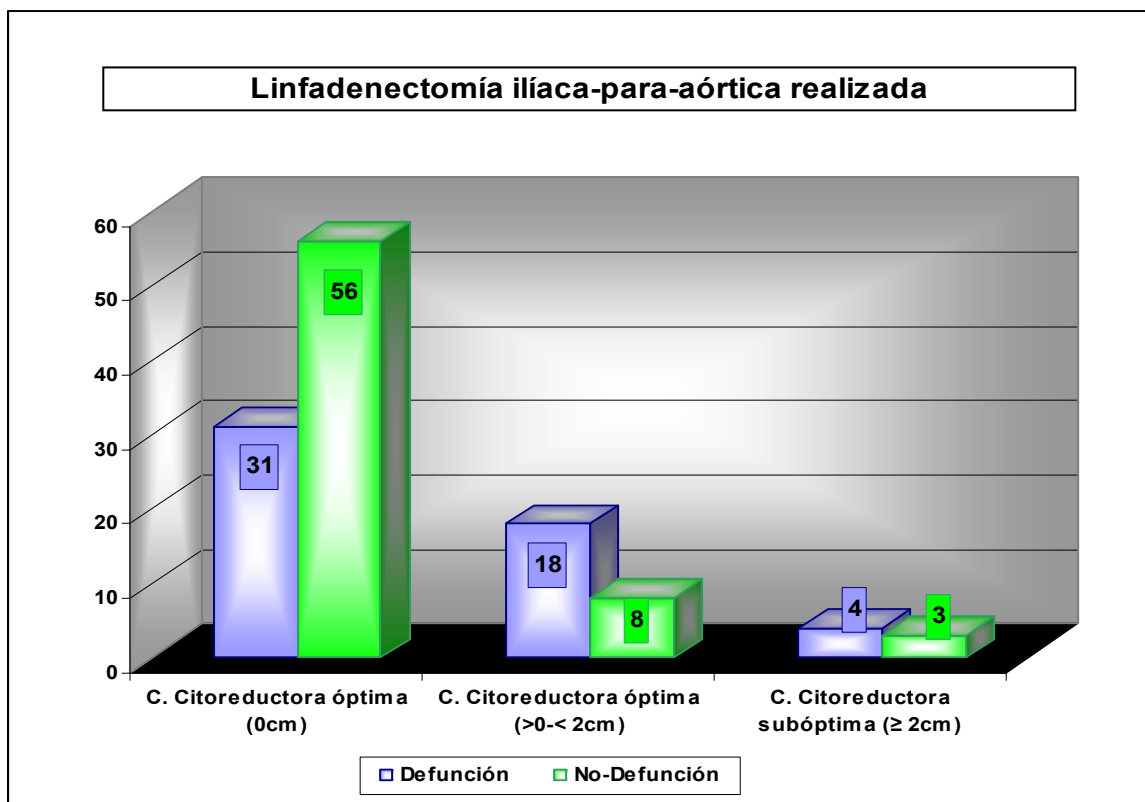
Figura 29. Función de supervivencia de la recidiva en relación a la realización de linfadenectomía.



V.3.2.3.4. Función de Supervivencia en función de la realización de la linfadenectomía retroperitoneal en los grupos de pacientes con cirugía citoreductora primaria óptima (TR=0cm y TR>0-<2cm) y cirugía citoreductora primaria subóptima

Del total de 120 pacientes a quienes se les efectuó una linfadenectomía íliaca y para-aórtica, a 87 pacientes se les realizó una cirugía de citoreducción primaria óptima completa, 26 pacientes obtuvieron un resultado de cirugía óptima no completa y 7 pacientes el de cirugía subóptima. El 44,7% de las pacientes a quienes se les realizó una linfadenectomía en la cirugía primaria murieron, tal como se puede apreciar en la figura 30.

Figura 30. Distribución de las pacientes con una linfadenectomía realizada en la cirugía primaria en función de la defunción o no de las mismas.

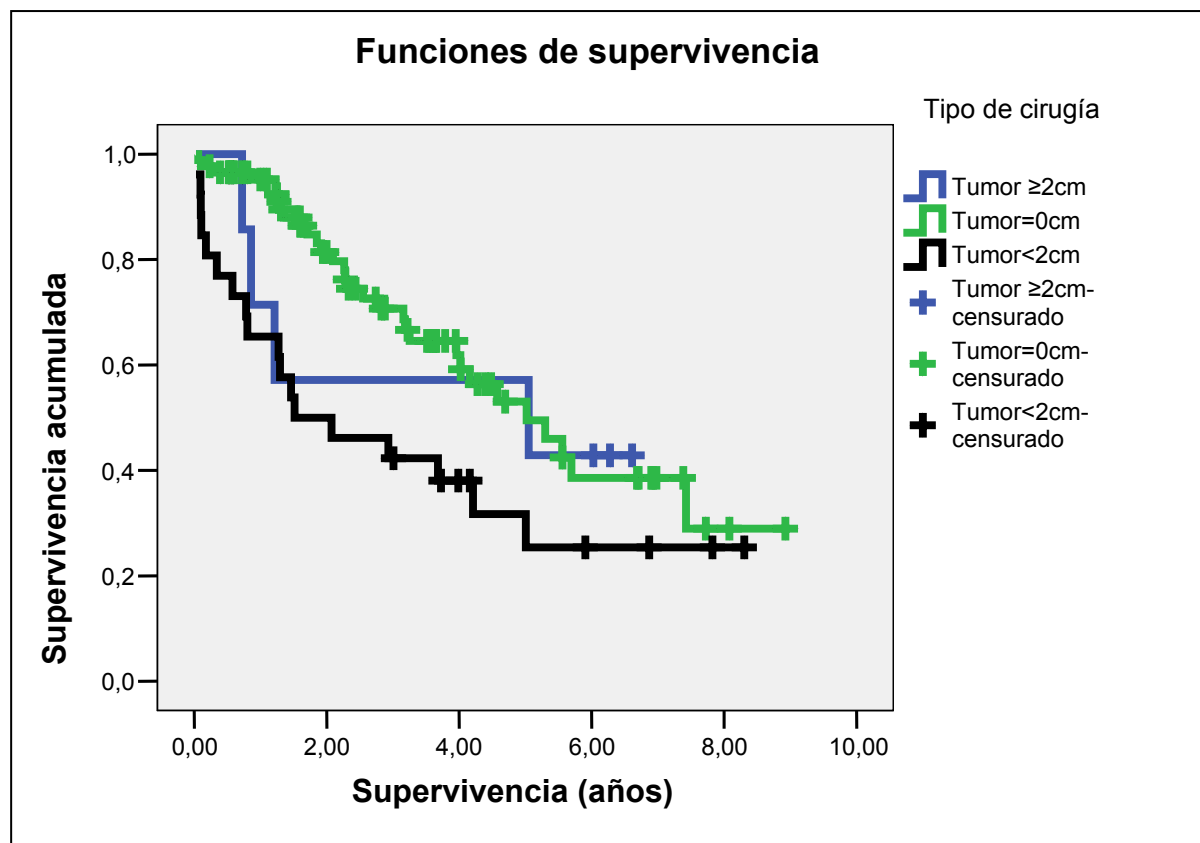


Las pacientes sometidas a una linfadenectomía y con la obtención de una cirugía citoreductora óptima completa presentaron la menor tasa de mortalidad con respecto a la cirugía óptima no completa y la cirugía subóptima, con una tasa del 35,6%, 69,2% y 57,1% respectivamente (tabla LIII y figura 31).

Tabla LIII. Supervivencia global en pacientes con una linfadenectomía realizada en función del tipo de cirugía obtenida en la cirugía citoreductora primaria.

Supervivencia global (Pacientes con linfadenectomía realizada y tipo de cirugía)							
Tipo de cirugía	N	Mortalidad		Supervivencia		Mediana de tiempo de recidiva (p25-p75)	p
		N	(%)	N	(%)		
TR=0cm	87	31	35,6	56	64,4	5,0 (NC-2,3)	<0,05
TR<2cm	26	18	69,2	8	30,8	1,5 (NC-0,6)	
TR≥2cm	7	4	57,1	3	42,9	5,0 (NC-0,9)	

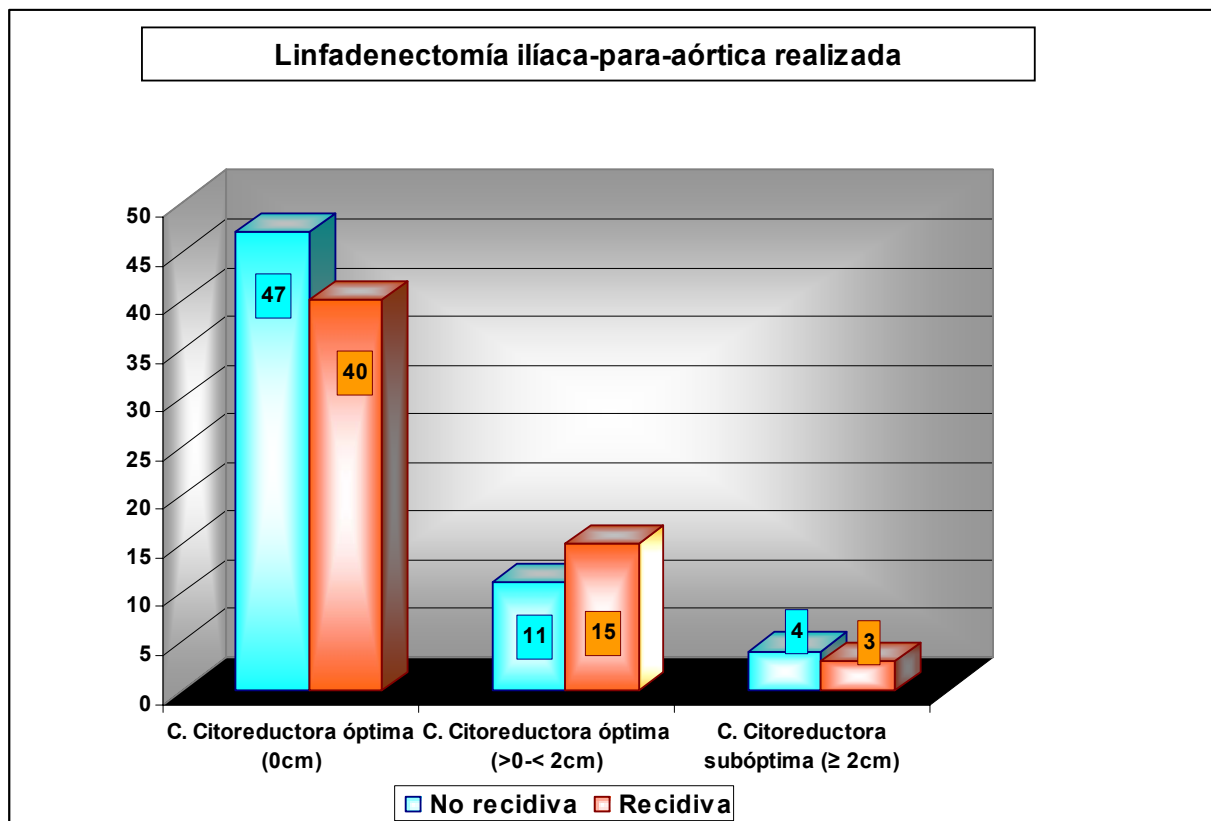
Figura 31. Curva de Kaplan-Meier y logrank test en pacientes con una linfadenectomía realizada en función del tipo de cirugía obtenida en la cirugía citoreductora primaria.



V.3.2.3.5. Análisis del Período Libre de Enfermedad en función de la realización de la linfadenectomía retroperitoneal en los grupos de pacientes con cirugía citoreductora primaria óptima (TR=0cm y TR>0-<2cm) y cirugía citoreductora primaria subóptima

El 48,3% de las pacientes con una linfadenectomía hecha presentaron una recidiva tumoral. El grupo que presentó la mayor tasa de recidivas con la práctica de la linfadenectomía fue el grupo de pacientes con el tipo de cirugía citoreductora óptima no completa con 15 recidivas en el total de 26 pacientes (Figura 32).

Figura 32. Distribución de pacientes con cirugía citoreductora primaria y linfadenectomía retroperitoneal realizada en función del diagnóstico de la recidiva tumoral.



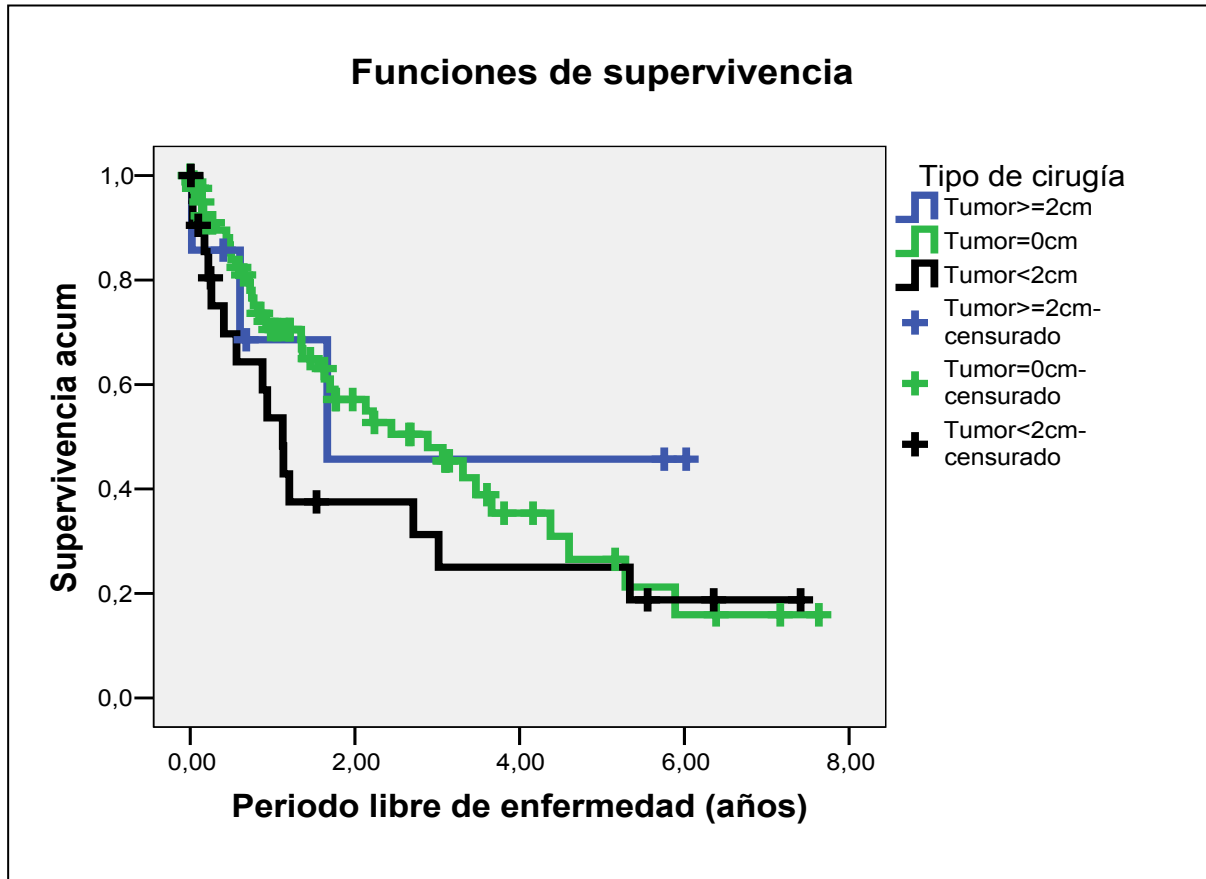
En la tabla LIV se muestran los datos del estudio de la función del PLE de las pacientes con una linfadenectomía realizada según el tipo de cirugía citoreductora primaria efectuada. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el PLE ($p=0,38$).

Tabla LIV. Periodo Libre de Enfermedad en pacientes de linfadenectomía realizada en función del tipo de cirugía obtenida en la cirugía citoreductora primaria.

Periodo Libre de Enfermedad Pacientes con linfadenectomía realizada y tipo de cirugía							
Tipo de cirugía	N	Recidiva		Ausencia		Mediana de tiempo de recidiva (p25-p75)	p
		N	%	N	%		
TR=0cm	84	40	47,6	44	52,4	2,9 (5,3-0,8)	0,38
TR<2cm	22	15	68,2	7	31,8	1,1 (5,5-0,4)	
TR≥2cm	7	3	42,9	4	57,1	1,6 (NC-06)	

A continuación se detalla la curva de la función de supervivencia del PLE de estas pacientes (figura 33).

Figura 33. Período libre de enfermedad de las pacientes sometidas a una linfadenectomía en función del tipo de cirugía practicada.

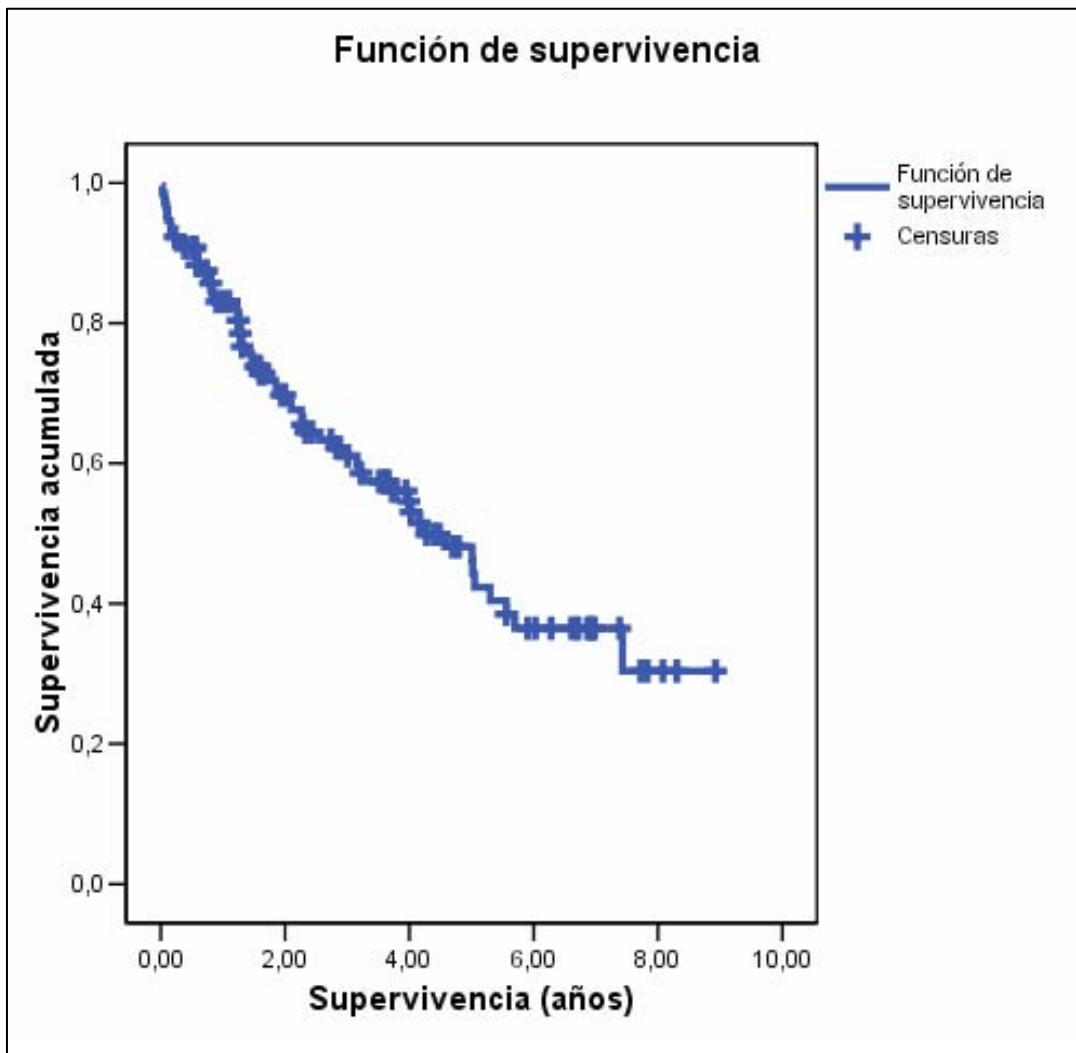


V.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA SUPERVIVENCIA Y DEL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD GLOBAL

V.4.1. FUNCIÓN DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

En la figura 34 se describe la curva de SPV global de la muestra. Dicha curva presenta una mediana global de supervivencia de 3,5 años (p25-p75= No calculable -1,3).

Figura 34. Curva de supervivencia global de la muestra.



V.4.2. ANÁLISIS BIVARIADO DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL EN FUNCIÓN DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO

A continuación, se describen los datos y las curvas de supervivencia de la muestra, en función de las diferentes variables pronósticas analizadas (Tabla LV).

▪ EDAD

Las pacientes más jóvenes de la muestra presentan una mejor SPV con respecto a los otros grupos de edades, con una SPV de 5,0 años (p25-p75= NC-1,6), mostrando diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

▪ CA 125

Las 89 pacientes que mostraron niveles del marcador CA 125 por debajo de los 500U/ml presentaron una SPV del 50% y las pacientes que tenían niveles igual o superior a los 500 U/ml esta SPV fue del 35%. La mediana de SPV en el primer grupo fue de 5,1 años (p25-p75= NC-1,7) y para el segundo grupo de 2,1 años (p25-p75= 5,0-0,8), siendo estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

▪ ASCITIS

La presencia o la ausencia de la ascitis, valorada durante la exploración física, no mostró diferencias estadísticamente significativas, con un valor de $p = 0,06$.

▪ TIPO CIRUGÍA

El grupo de 89 pacientes en las que se logró la cirugía citoreductora óptima completa obtuvieron los mejores resultados de SPV global, con una SPV del 62,9% y una mediana de SPV de 5 años (p25-p75= NC-2,3) con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). El grupo de 28 pacientes con el resultado de cirugía citoreductora óptima no completa obtuvieron un discreto peor resultado de SPV que las pacientes con cirugía subóptima (35,7% frente a un 38,5%).

Las pacientes a quienes se les efectuó una cirugía de intervalo tras la administración de la quimioterapia neoadyuvante alcanzaron mejores valores de SPV que los anteriores grupos, con una SPV global del 57,9%, con una mediana de 1,9 años (p25-p75=2,5-1,4). Cabe remarcar que este grupo de 19 pacientes sometidas a una cirugía de intervalo presentan un menor tiempo de seguimiento por la inclusión más reciente de las mismas.

▪ **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

El subtipo histológico endometriode fue de nuevo el tipo anatomopatológico con mejor tasa de SPV global con respecto al resto de subtipos histológicos, con una tasa del 80,8% frente al 45,5%. Hubo diferencia estadísticamente significativa, con una $p < 0,05$.

▪ **GRADO HISTOLÓGICO**

No se presentaron diferencias significativas en la SPV global en función de los grados histológicos, aunque la mediana de SPV fue de 7,4 años (p25-p75= NC-1,7) para los grados I y II y de 2,9 años (p25-p75= 5,8-1,3) para los grados III.

▪ **ESTADIO FIGO**

La SPV global según el grupo de subestadio de la FIGO analizado mostró diferencias significativas ($p < 0,05$), siendo el grupo de subestadios IIB-IIIB el que alcanzó una SPV mediana de 7,4 años (IC 95%= NC-4,1) y una tasa de SPV del 72,7%. Las 101 pacientes del subestadio IIIC presentaron un valor de SPV global del 50,5% y una mediana de SPV de 3,2 años (IC 95%= 5,7-1,3). El subestadio IV presentó las peores tasas de SPV, con una tasa global del 30,3%.

Tabla LV. Supervivencia de los pacientes en función de las diferentes variables pronóstico. Mortalidad, supervivencia, mediana de supervivencia (p25-p75) y p del test de logrank.

Variable	Categoría	N	Mortalidad		Supervivencia		Mediana de supervivencia (p25-p75)	p
			N	%	N	%		
Edad (años)	≤60	87	33	37,9	54	62,1	5,0 (NC-1,6)	<0,05
	61-69	40	22	56,0	18	45,0	4,0 (5,7-1,7)	
	≥70	40	27	67,5	13	32,5	1,6 (4,2-0,4)	
CA 125 (U/ml)	<500	89	39	43,8	50	56,2	5,1 (NC-1,7)	<0,05
	≥500	78	43	55,1	35	44,9	2,1 (5,0-0,8)	
Ascitis exploratoria	No	86	40	46,5	46	53,5	4,0 (NC-1,7)	0,06
	Sí	80	42	52,5	38	47,5	2,5 (5,6-1,2)	
Anatomía Patológica	Endometroide	26	5	19,2	21	80,8	NC	<0,05
	Resto tipos	141	77	54,6	64	45,4	2,8 (5,6-1,2)	
Grado Histológico	I y II	29	12	41,4	17	58,6	7,4 (NC-1,7)	0,07
	III	138	70	50,7	68	49,3	2,9 (5,8-1,3)	
Estadio FIGO	E IIB-III B	33	9	27,3	24	72,7	7,4 (NC-4,1)	<0,05
	E IIIC	101	50	49,5	51	50,5	3,2 (5,7-1,3)	
	E IV	33	23	69,7	10	30,3	1,5 (3,5-0,8)	
Tipo de cirugía	C. óptima completa	89	33	37,1	56	62,9	5,0 (NC-2,3)	<0,05
	C. óptima no completa	28	18	64,3	10	35,7	2,1 (NC-0,6)	
	Citored. subóptima	13	8	61,5	5	38,5	1,2 (NC-0,7)	
	Biopsias	13	11	84,6	2	15,4	1,5 (2,1-0,4)	
	Alto riesgo quirúrgico	5	4	80,0	1	20,0	0,4 (1,5-0,0)	
	Cirugía de intervalo	19	8	42,1	11	57,9	1,9 (2,5-1,4)	

En las figuras 35-41 se muestran las figuras de la SPV global en función de los distintos factores de pronóstico.

Figura 35. Función de supervivencia en relación a la edad.

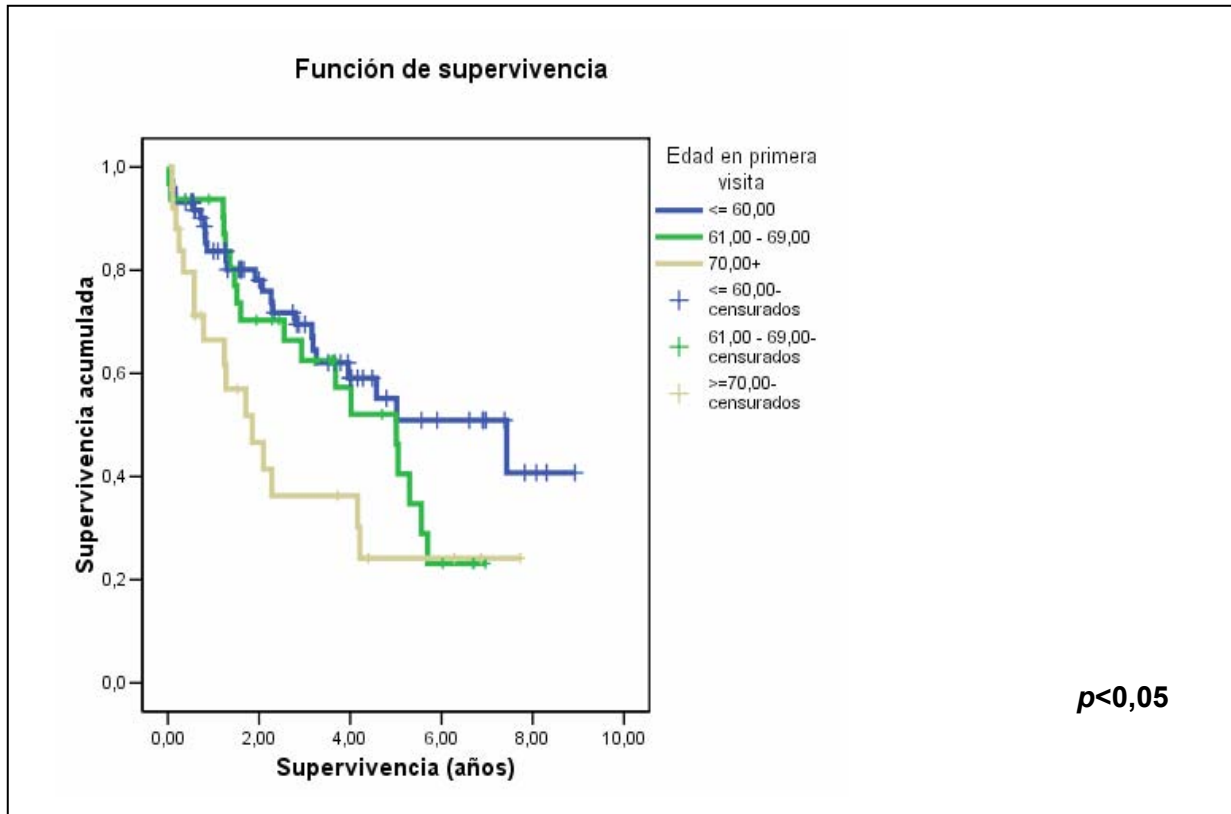


Figura 36. Función de supervivencia en relación al CA 125.

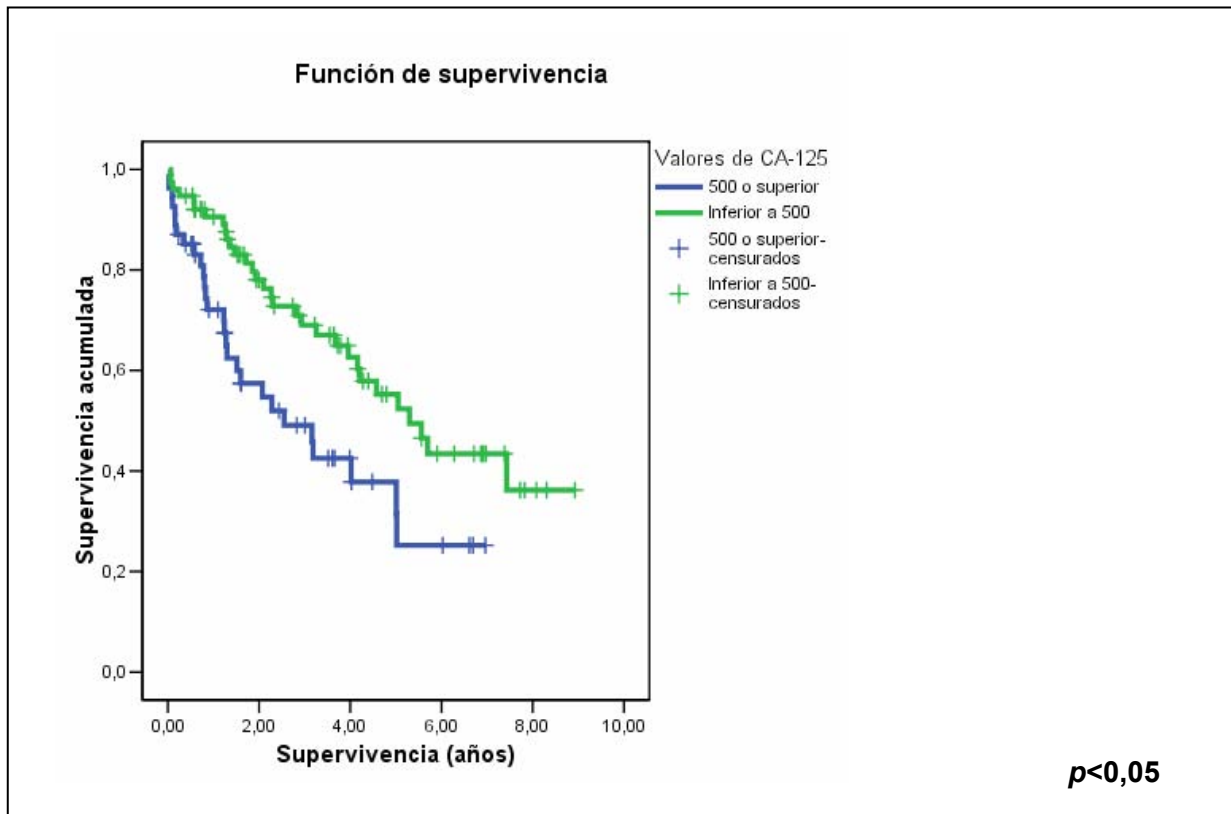


Figura 37. Función de supervivencia en relación a la ascitis en la exploración física

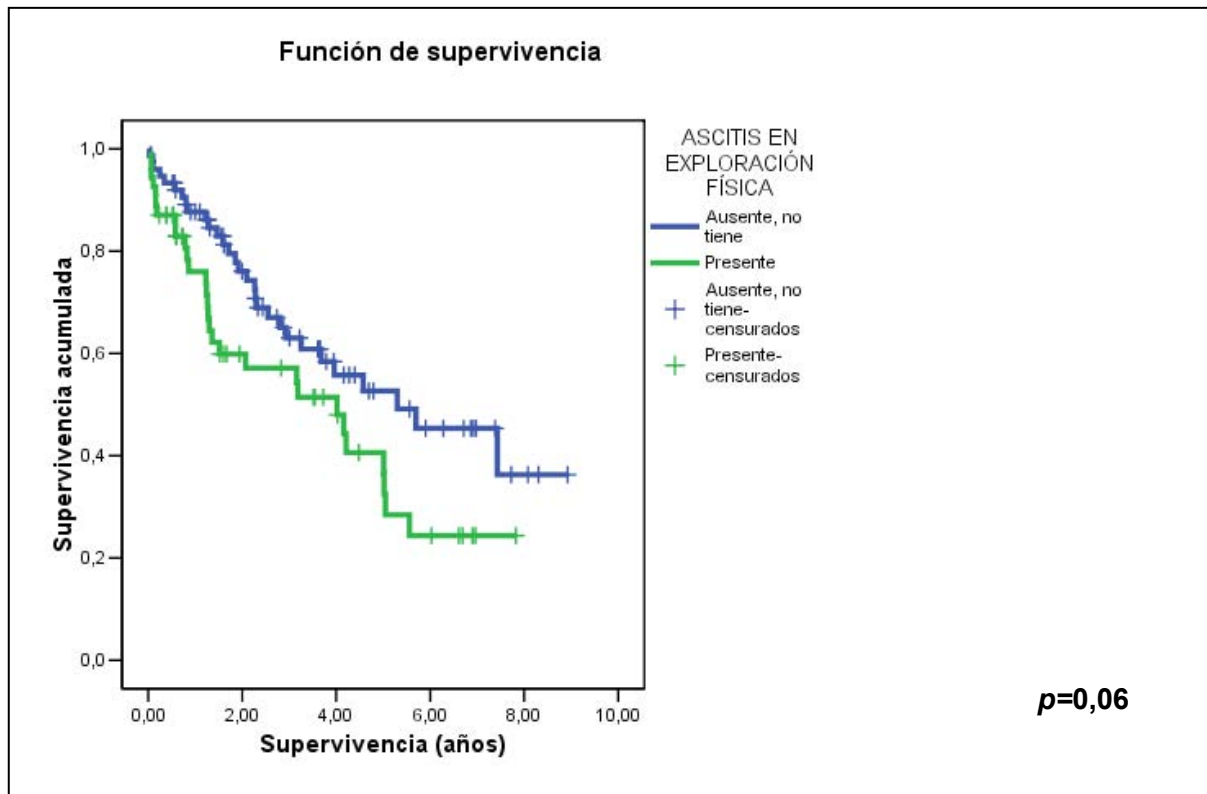


Figura 38. Función de supervivencia en relación al tipo de anatomía patológica.

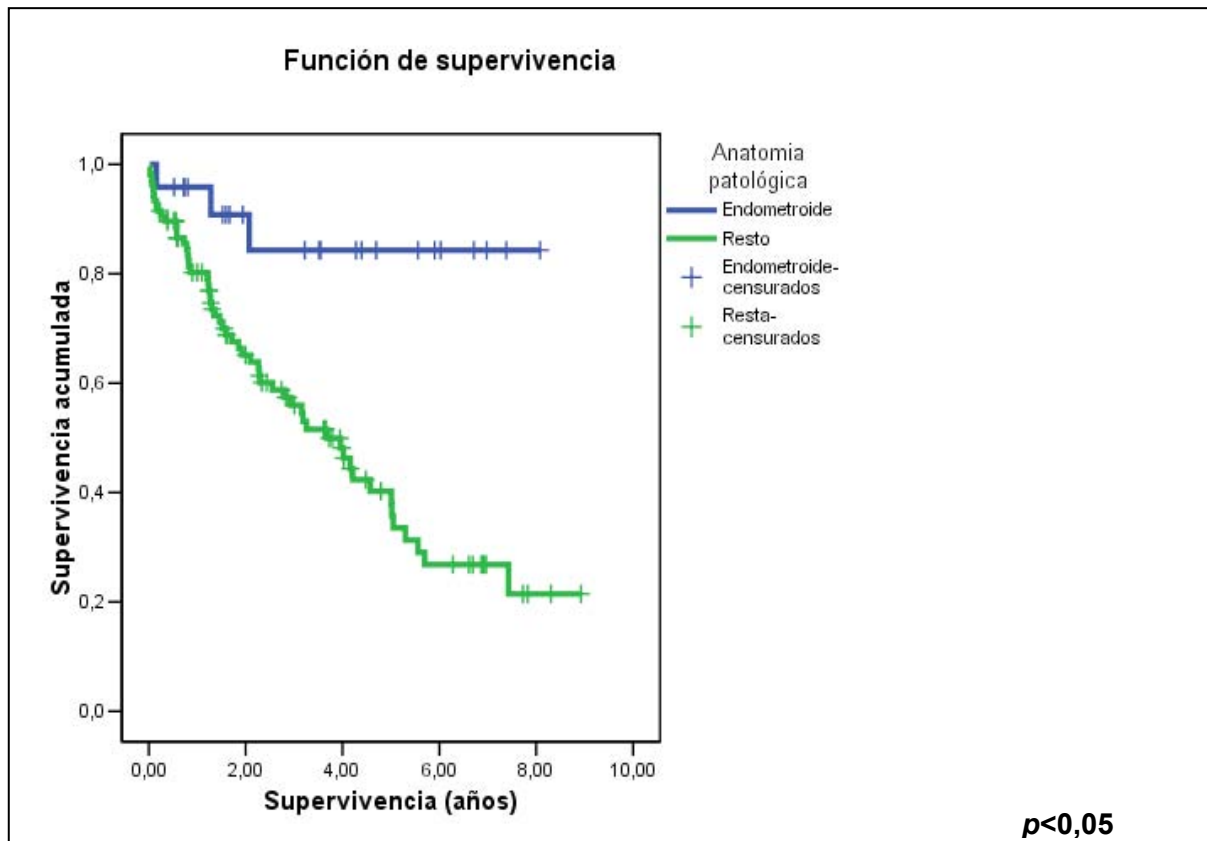


Figura 39. Función de supervivencia en relación al grado histológico.

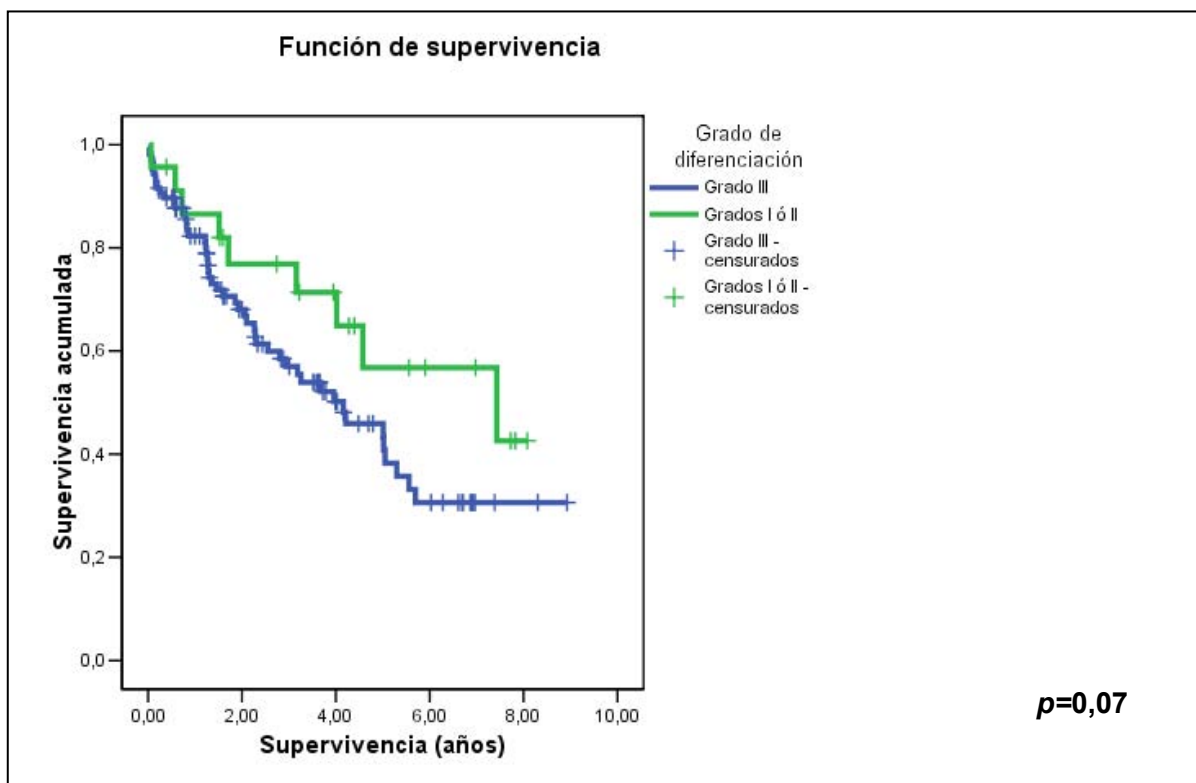


Figura 40. Función de supervivencia en relación alestadio FIGO.

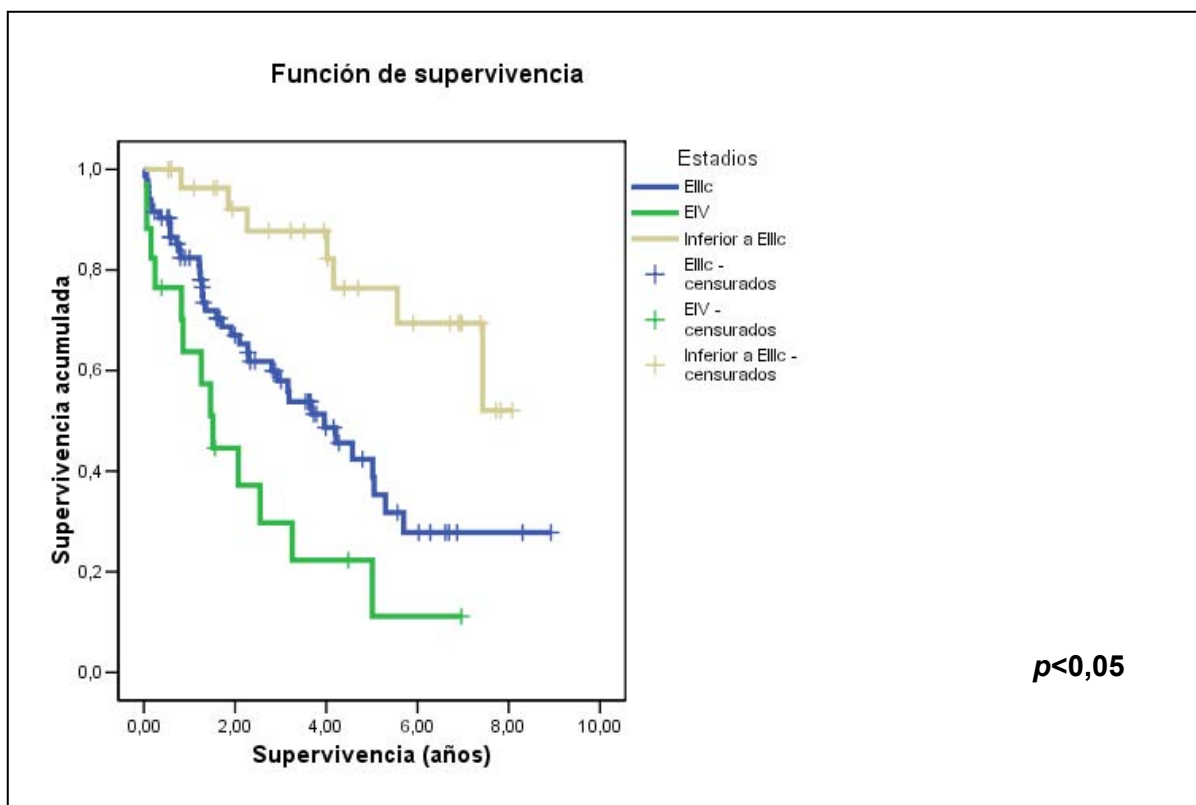
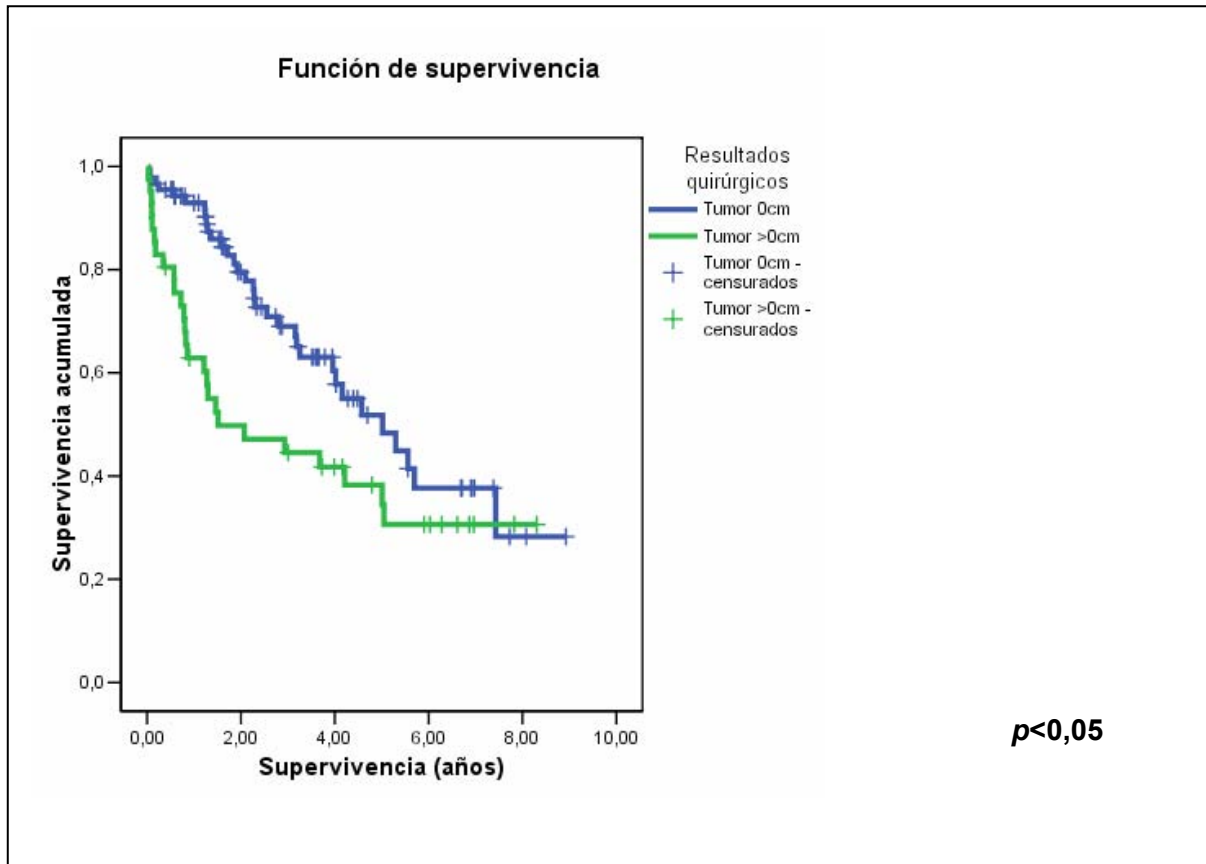


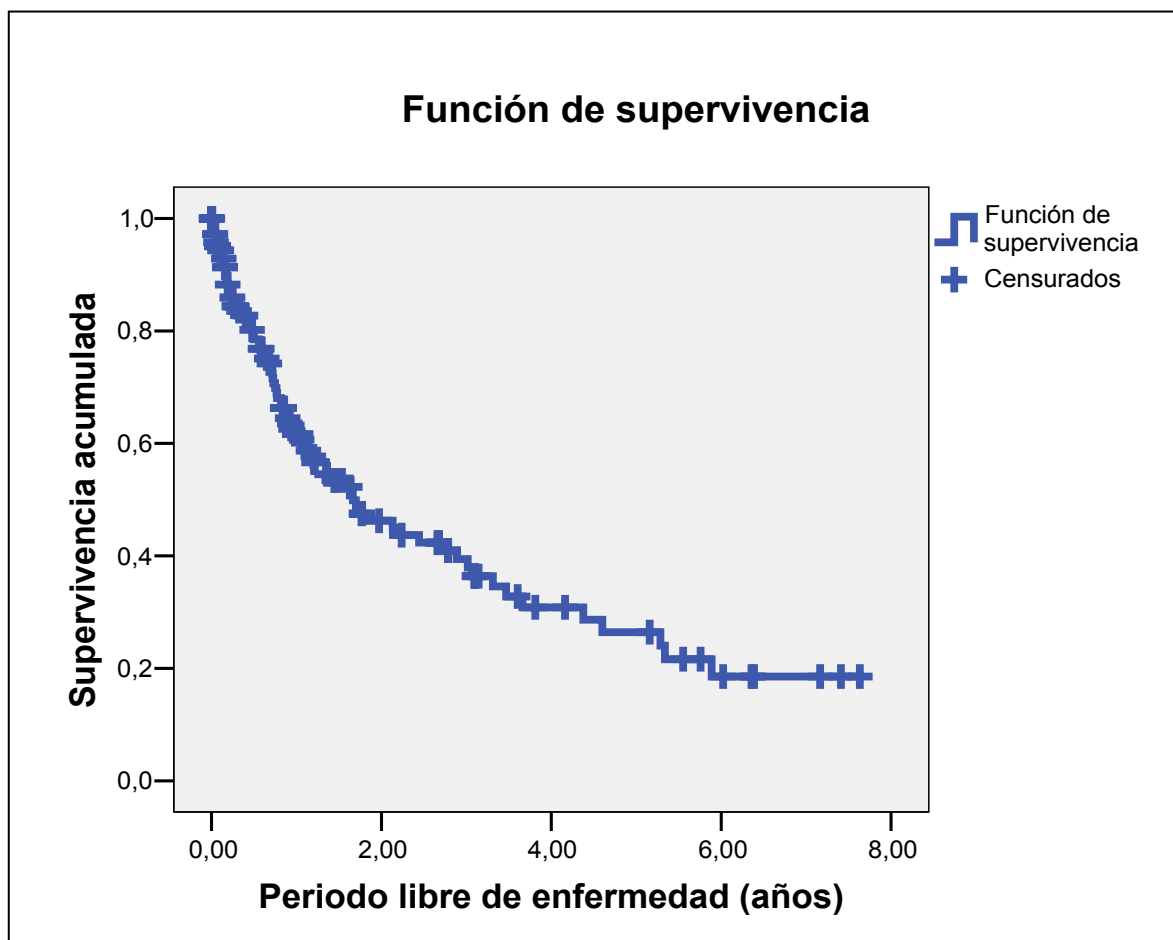
Figura 41. Función de supervivencia en relaciónal tipo de cirugía.



V.4.3. FUNCIÓN DEL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD GLOBAL

Se ha calculado la función del PLE sobre un total de 147 pacientes, de las cuales 76 fueron diagnosticadas de una recidiva (tasa de recidiva global: 51,7%) y 71 no. La mediana de PLE global fue de 1,7 años (p25-p75: 5,3-0,7). La figura 42 muestra la supervivencia en función del PLE.

Figura 42. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia del PLE global de todas las pacientes del estudio.



V.4.4. FUNCIÓN DEL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD GLOBAL EN FUNCIÓN DE LOS FACTORES DE PRONÓSTICO

El análisis de las variables relacionadas con el PLE se encuentra detallado en la tabla LVI:

- **EDAD**

Las pacientes del grupo de edad entre los 61-69 años fueron las que presentaron una tasa de recidiva mayor (62,2%) con una mediana de PLE de 1,6 años (p25-p75= 4,4-0,7). Las pacientes con edades igual o inferior a los 60 años mostraron una tasa de recidiva

ligeramente mayor que las pacientes de mayor edad (49,4% y 45,2% respectivamente), pero sin embargo la tasa de PLE fue la mejor comparada con los otros grupos de edades, con un PLE de 2,1 años (p25-p75= 5,3-0,8). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de edad ($p=0,66$).

- **CA 125**

El grupo de pacientes con un CA 125 <500 U/ml presentó una cifra algo más elevada de recidivas que las pacientes con el valor de CA 125 por encima de los 500U/ml (54,3% frente a un 48,5%). El PLE en el primer grupo fue de 2,4 años (p25-p75= 5,9-0,7) y en el segundo de 1,1 años (p25-p75= 5,3-0,6), sin mostrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,11$).

- **ASCITIS**

La detección de la ascitis tampoco presentó diferencias estadísticamente significativas con el grupo de pacientes que no la mostraron en el momento de la exploración ($p=0,49$).

- **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

El subtipo histológico endometriode ofreció una diferencia significativa de $p<0,05$ con respecto al resto de tipos histológicos en relación a la ausencia de recidiva. El tipo endometriode presenta una tasa de recidiva del 27,3% frente al 56% que muestran el resto de variedades histológicas. El PLE del tipo endometriode es de 5,9 años (p25-p75= NC-4,6).

- **GRADO HISTOLÓGICO**

El grado histológico indiferenciado presenta diferencias significativas para el PLE global con el grupo de los otros dos tipos de grado tumoral ($p<0,05$).

▪ **ESTADIO DE LA FIGO**

Las tasas de recidivas aumentan con el aumento del estadio de la FIGO, siendo para los subestadios IIB-IIIB del 41,9%, para el estadio IIIC del 52,7% y para el estadio IV del 60%. El PLE también presenta unos valores decrecientes en función del aumento de los estadios de La FIGO mostrando una significancia estadística ($p < 0,05$). De esta forma para el grupo de estadios IIB-IIIB fue del 4,6 años (p25-p75= NC-1,7) y para el estadio IV de 0,7 años (p25-p75= 0,9-0,5).

▪ **TIPO DE CIRUGÍA**

Se comparó el PLE obtenido en la citoreducción óptima completa con el del resto de tipos de cirugías primarias. El resultado del PLE mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), con una mediana de PLE en el grupo de citoreducción óptima completa de 2,9 años (p25-p75= 5,3-0,8).

Tabla LVI. Relación del PLE de las pacientes en función de las diferentes variables pronóstico. Recidiva, ausencia de recidiva, mediana de PLE (percentil 25-percentil 75) y p del test de logrank.

Variable	Categoría (N)		Recidiva		Ausencia de recidiva		Mediana de PLE (p25-p75)	p
		N	N	%	N	%		
Edad (años)	≤60	79	39	49,4	40	50,6	2,1 (5,3-0,8)	0,66
	61-69	37	23	62,2	14	37,8	1,6 (4,4-0,7)	
	≥70	31	14	45,2	17	54,8	1,4 (NC-0,4)	
CA 125 (U/ml)	<500	81	44	54,3	37	45,7	2,4 (5,9-0,7)	0,11
	≥500	66	32	48,5	34	51,5	1,1 (5,3-0,6)	
Ascitis exploratoria	No	78	42	53,8	36	46,2	1,8 (5,3-0,7)	0,49
	Sí	68	33	48,5	35	51,5	1,6 (5,3-0,6)	
Anatomía patológica	Endometroide	22	6	27,3	16	72,7	5,9 (NC-4,6)	<0,05
	Resto	125	70	56,0	55	44,0	1,4 (3,5-0,6)	
Grado histológico	I y II	26	11	42,3	15	57,7	5,9 (NC-1,4)	<0,05
	III	121	65	53,7	56	46,3	1,4 (3,7-0,6)	
Estadio FIGO	IIB-IIIB	31	13	41,9	18	58,1	4,6 (NC-1,7)	<0,05
	EIIC	91	48	52,7	43	47,3	1,7 (4,4-0,5)	
	EIV	25	15	60,0	10	40,0	0,7 (0,9-0,5)	
Tipo de cirugía	C. Optima completa	85	40	47,1	45	52,9	2,9 (5,3-0,8)	<0,05
	Resto cirugía	62	36	58,9	26	41,9	0,9 (3,0-0,4)	

A continuación se muestran las diferentes figuras (43-49) de supervivencia del estudio del PLE en función de los distintos factores.

Figura 43. Función de supervivencia del período libre de enfermedad en relación a la edad

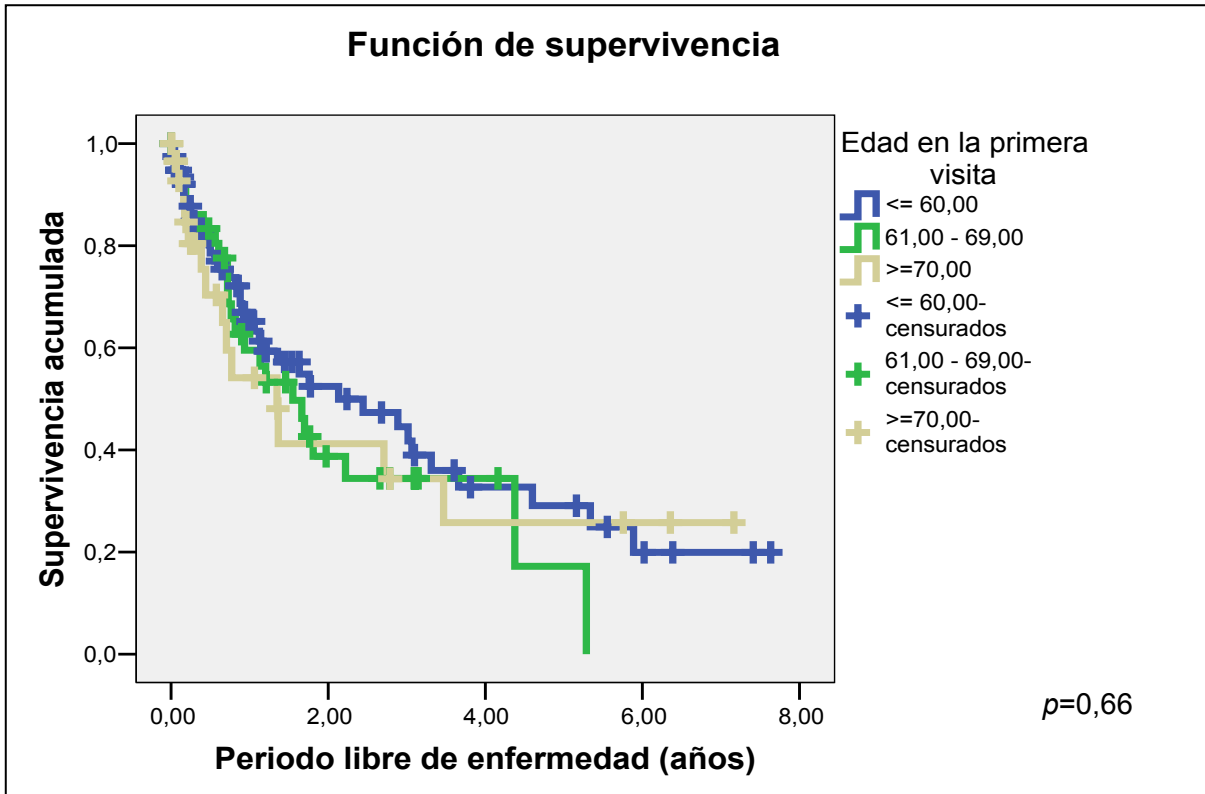


Figura 44. Función de supervivencia del período libre de enfermedad en relación al CA 125 con punto de corte en 500 U/ml.

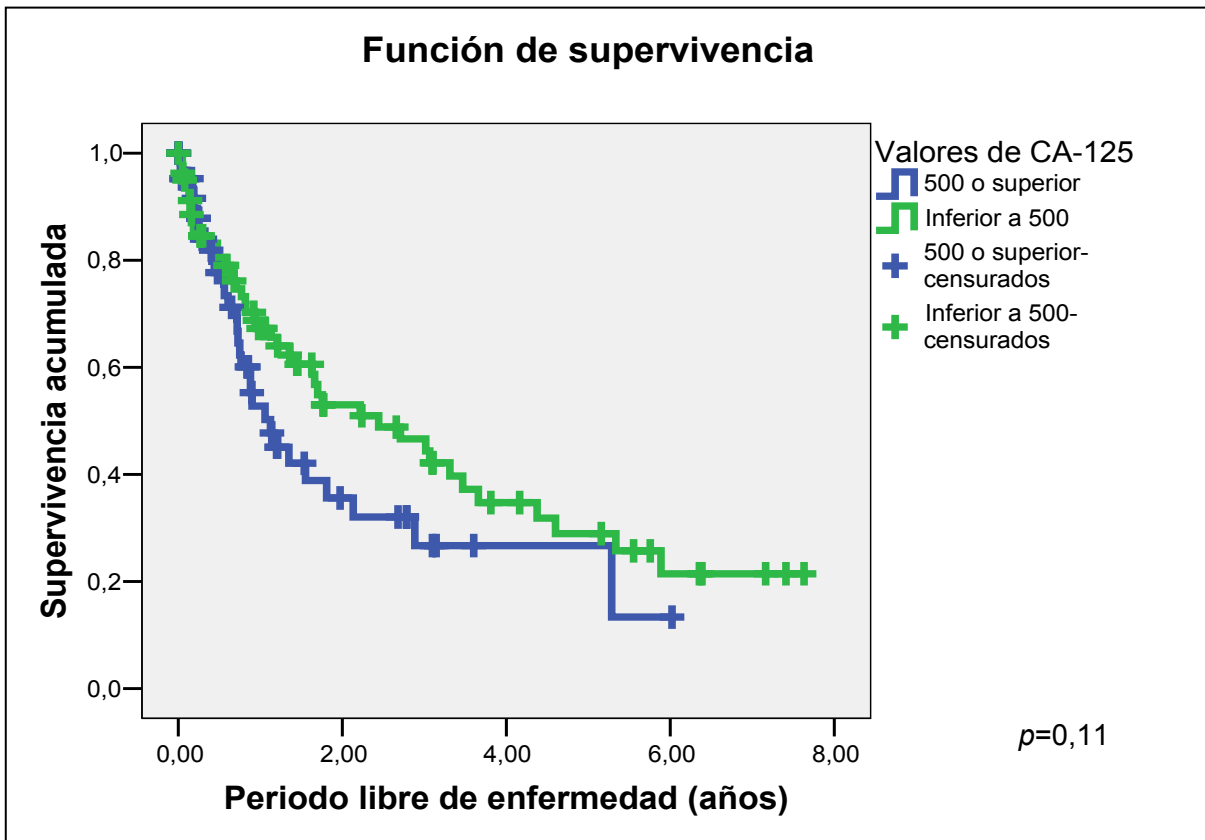


Figura 45. Función de supervivencia del periodo libre de enfermedad en relación a la presencia de ascitis en la exploración física.

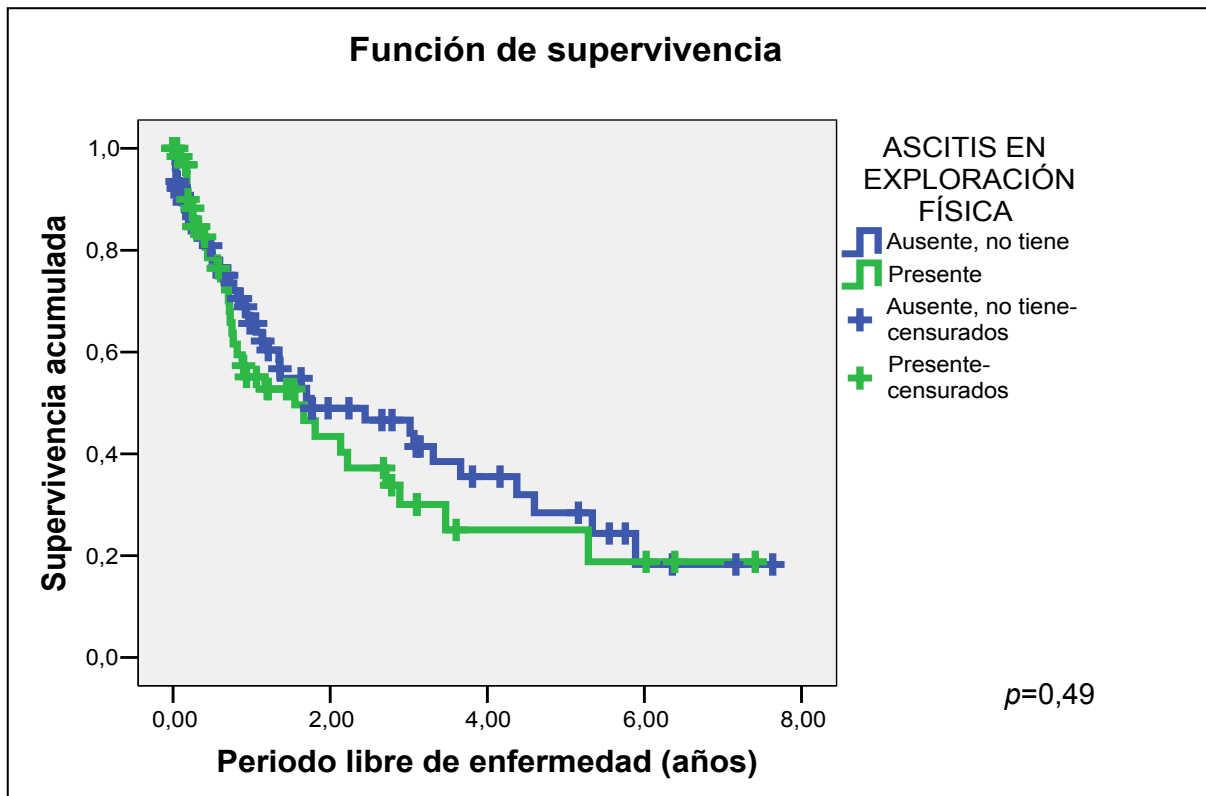


Figura 46. Función de supervivencia del periodo libre de enfermedad en relación a la histología (dos grupos: endometriode frente al resto de tipos histológicos).

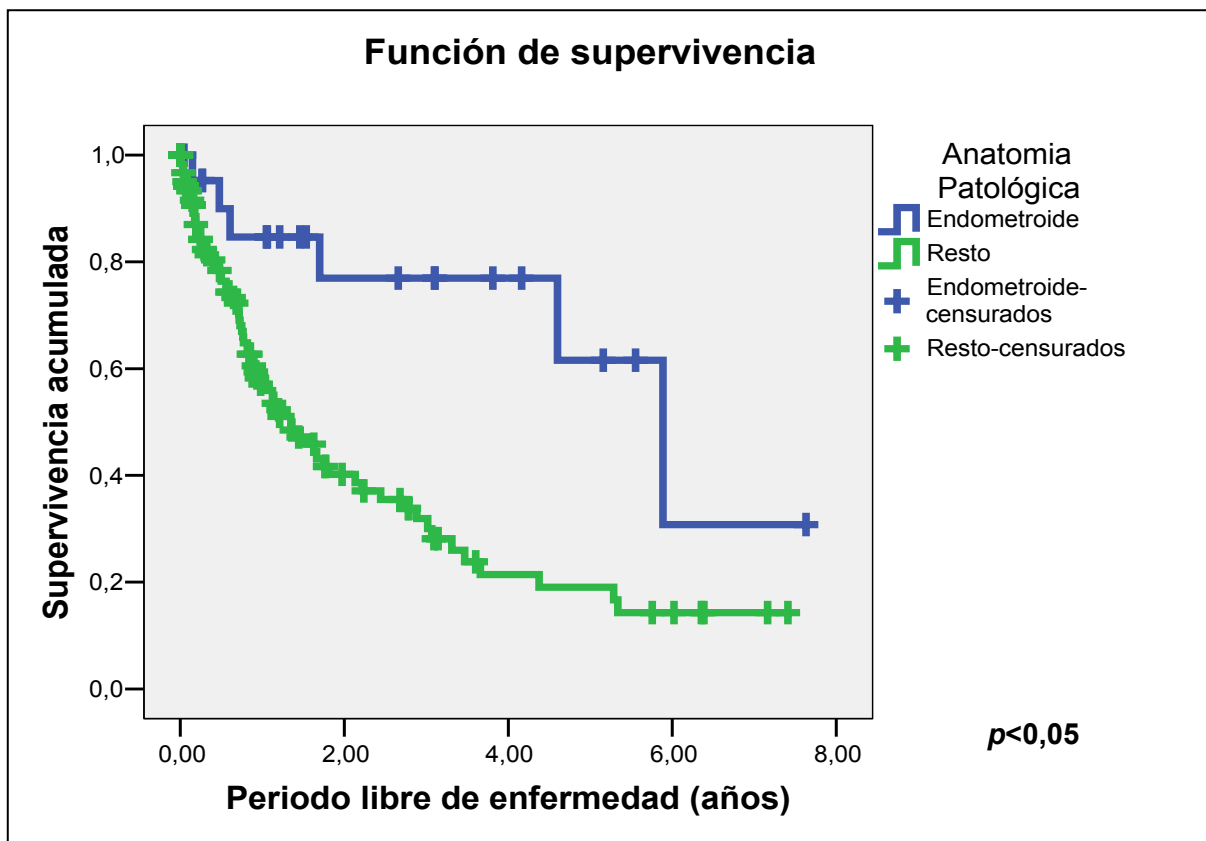


Figura 47. Función de supervivencia del periodo libre de enfermedad en relación al grado histológico, agrupados en dos grupos: GH I-II y GH III.

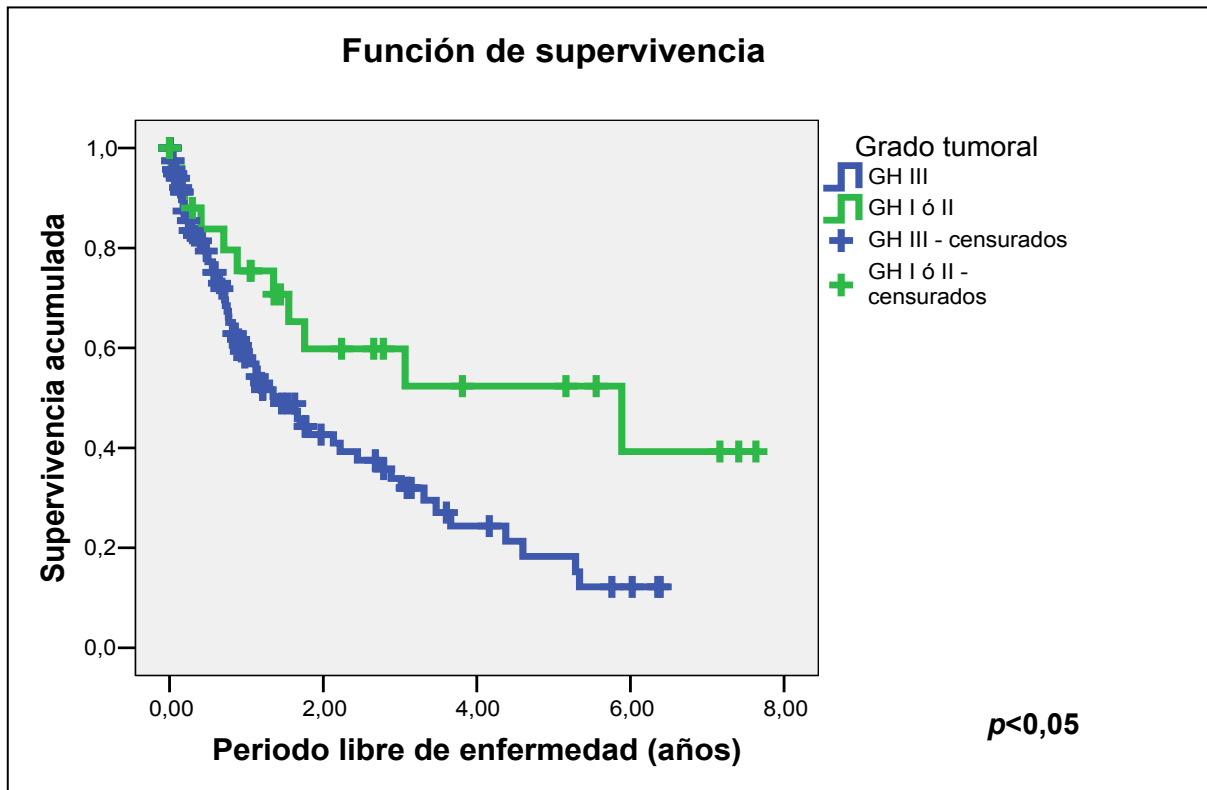


Figura 48. Función de supervivencia del periodo libre de enfermedad en relación al subestadio de la FIGO: subestadio IIB-III B, IIIC y IV.

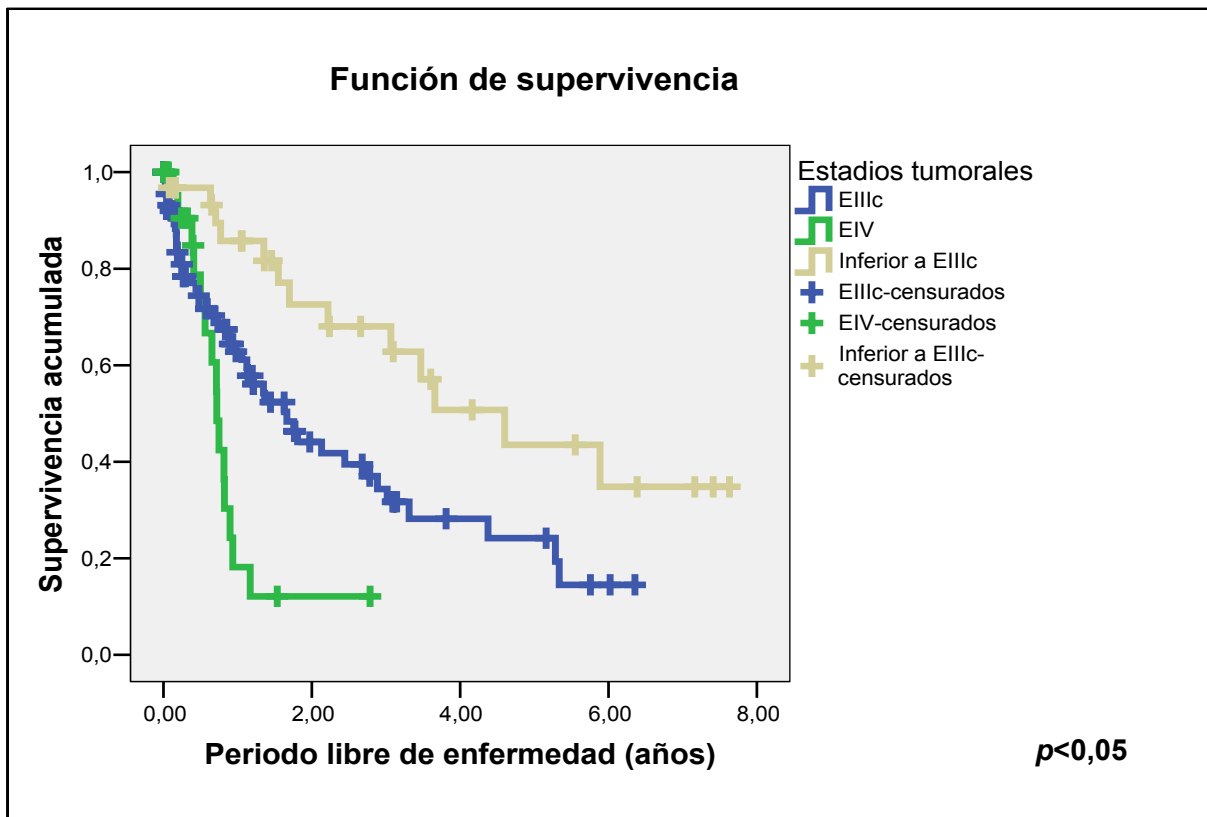
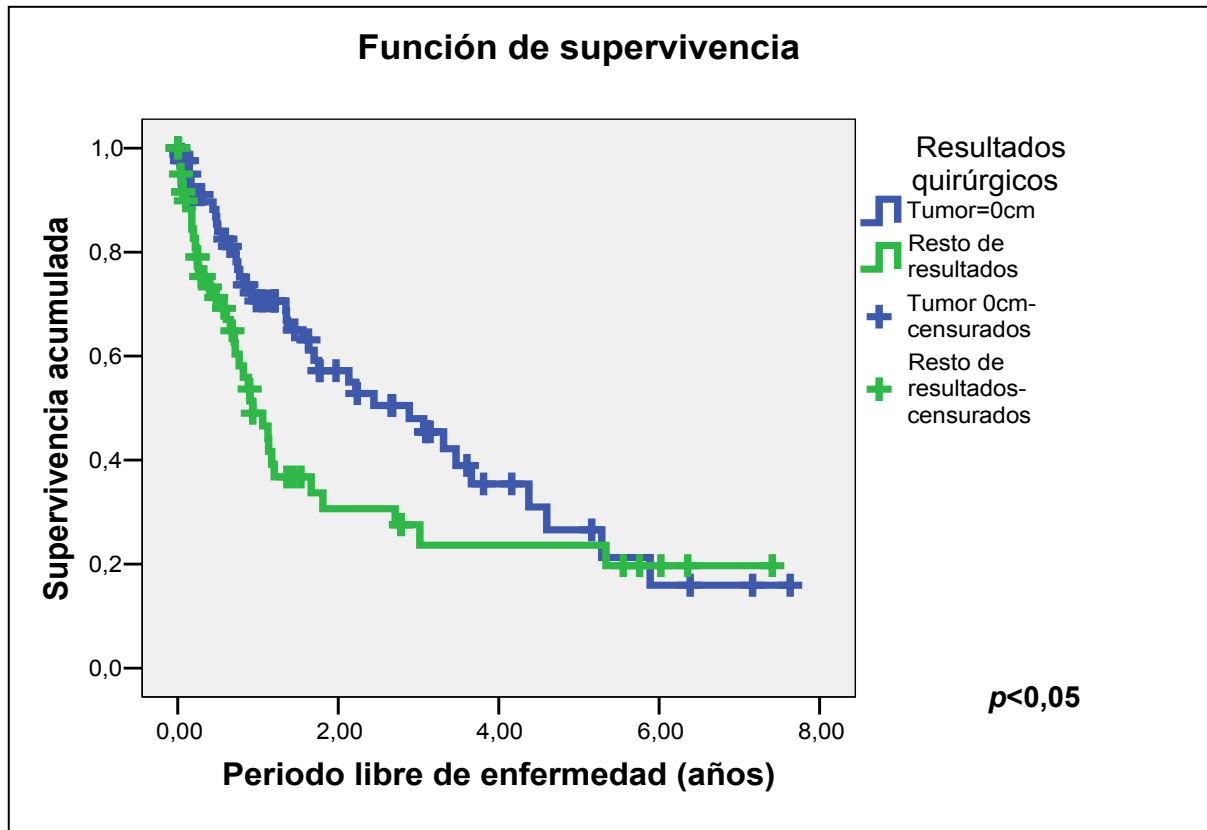


Figura 49. Función de supervivencia del periodo libre de enfermedad en relación al tipo de cirugía primaria (citoreductora óptima frente al resto de tipo de tratamientos quirúrgicos).



V.5. COMPARACIÓN DE LAS FUNCIONES DE SUPERVIVENCIA ENTRE LOS ESTADIOS INICIALES Y LOS AVANZADOS DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

Para la realización del estudio comparativo de la supervivencia entre los estadios iniciales y avanzados del cáncer de ovario, se analizaron 95 pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario en estadios iniciales del total de 370 pacientes analizadas para este estudio y 167 pacientes con cáncer de ovario avanzado, incluidas en el estudio de los “resultados terapéuticos del cáncer avanzado de ovario”.

La media de la función de SPV de las pacientes diagnosticadas en estadios iniciales del cáncer epitelial de ovario (estadio IA-IIA) durante el mismo periodo de tiempo que las pacientes del estudio con estadios avanzados del cáncer de ovario fue del 90,2% y del 51,8% respectivamente. El número de defunciones fueron de 16 del total de 94 pacientes a las que se les realizó el seguimiento (tabla LVII).

Tabla LVII. Medias del tiempo de supervivencia de los estadios iniciales y avanzados del cáncer de ovario.

Estadio FIGO	Media			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Estadios iniciales (IA-IIA)	90,240	4,186	82,035	98,445
Estadios avanzados (IIB-IV)	51,768	3,821	44,279	59,257
GLOBAL	66,248	3,157	60,059	72,436

La curva de SPV de los grupos de estadios del cáncer epitelial de ovario se muestra en la figura 50 y los valores de la supervivencia de los dos grupos de estadios del cáncer de ovario en la tabla LVIII.

Figura 50. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia de los estadios iniciales y avanzados del cáncer epitelial de ovario.

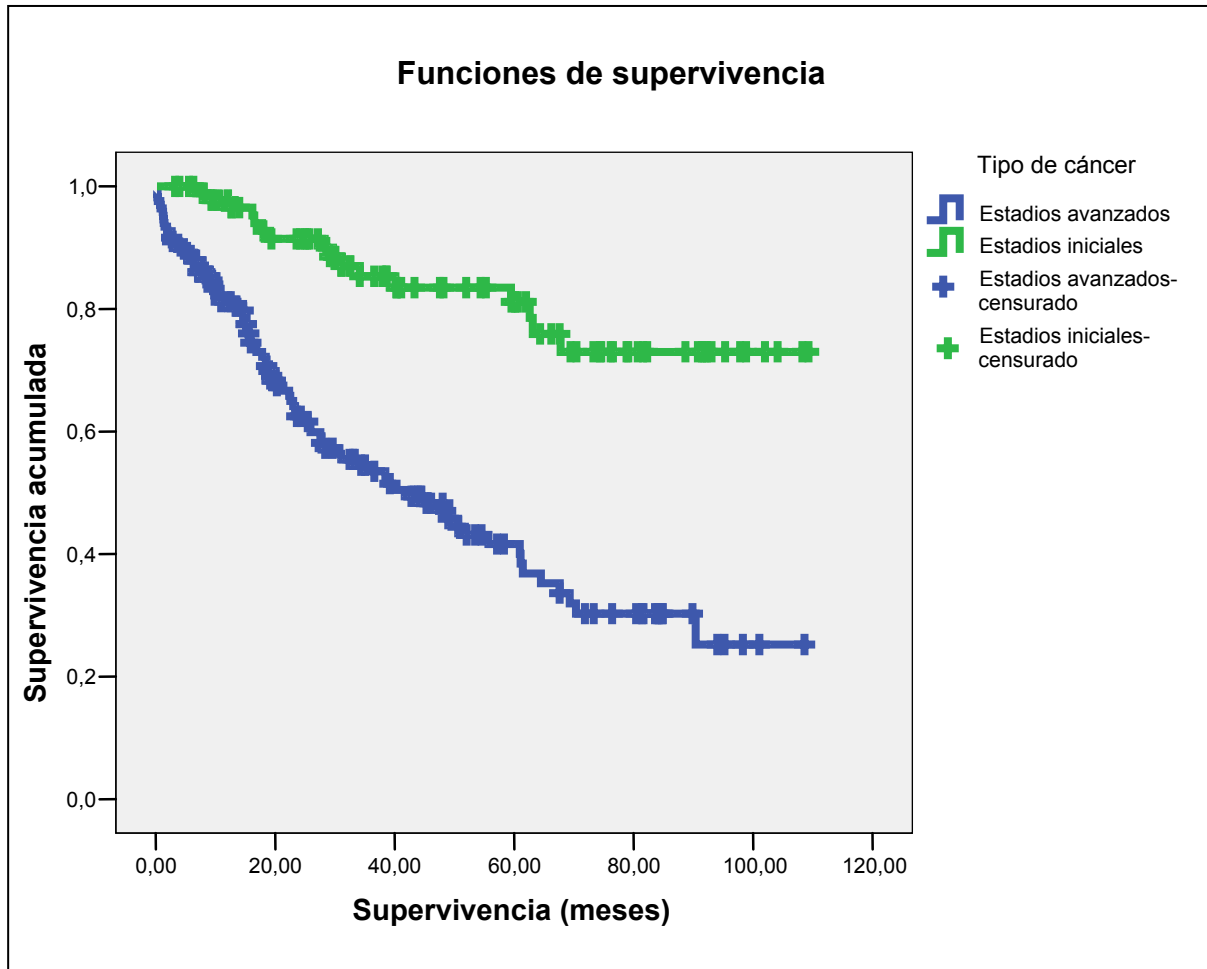


Tabla LVIII. Supervivencia en función de los estadios de la FIGO del cáncer de ovario.

Supervivencia en función de los estadios de la FIGO del cáncer epitelial de ovario							
ESTADIO FIGO	N	Muerte		Supervivencia		Media (error típico)	OR (IC95%)
		N	%	N	%		
Estadios iniciales (IA-IIA)	94	16	17,0	78	83,0	90,2 (4,2)	1
Estadios avanzados (IIB-IV)	167	82	49,1	85	50,9	51,8 (3,8)	4,3 (2,5-7,4)

V.6. ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LOS ESTADIOS AVANZADOS

V.6.1. ANÁLISIS BIVARIADO DE LOS ESTADIOS AVANZADOS DE LA FIGO DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO.

Se establecieron tres grupos dentro del total de los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario:

- **Grupo subestadios IIB – IIC – IIIA – IIIB:** 33 pacientes
- **Grupo subestadio IIIC:** 101 pacientes
- **Grupo estadio IV:** 33 pacientes

Se analizaron los distintos factores de pronóstico para cada uno de los grupos de los estadios avanzados del cáncer de ovario (Tabla LIX).

Con relación a la edad, se observó un mayor porcentaje de pacientes más jóvenes (≤ 60 años) en el grupo IIB-IIIB que en los otros dos grupos, con un total del 57,1%. Las pacientes ≥ 70 años se agruparon sobre todo en el grupo IIIC, con un 24,8%.

El tipo histológico más frecuente fue el serosopapilar con un 52,1%. Los estadios más avanzados presentaron las cifras más elevadas de este tipo histológico, siendo el grupo IV el que mostró un 63,6%, seguido del grupo IIIC con un 55,4% y el grupo IIB-IIIB con un 30,3%. El tipo endometriode se halló de forma más frecuente en el grupo IIB-IIIB, con un 36,4%.

Las pacientes del grupo IIB-IIIB presentaron un porcentaje mayor de valores de CA 125 inferiores a 500 U/ml que las pacientes del grupo IIIC y IV, con un resultado de 81,8%.

En cambio, los valores ≥ 500 U/ml de CA 125 se encontraron en el grupo 3 con una tasa del 72,7% seguido del grupo IIIC con una tasa del 47,5%.

El grupo IIIC y IV obtuvieron la misma tasa de recidivas, afectando a un 48,5% de las pacientes de dichos grupos. Y por el contrario, el grupo IIB-IIIB presentó un 60,6% de ausencia de recidivas.

Tabla LIX. Distribución de la variables de riesgo en función del tipo de estadio de la FIGO de las pacientes con cáncer de ovario avanzados. Recuento y proporción.

Variables	Categorías	Estadio FIGO						TOTAL	
		EIIB – EIIB		EIIC		EIV		N	%
		N	%	N	%	N	(%)		
Edad (años)	≤ 60	19	57,6	52	51,5	16	48,5	87	52,1
	61-69	6	18,2	24	23,8	10	30,3	40	24,0
	≥ 70	8	24,2	25	24,8	7	21,2	40	24,0
CA 125 (U/ml)	< 500	27	81,8	53	52,5	9	27,3	89	53,3
	≥ 500	6	18,2	48	47,5	24	72,7	78	46,7
Anatomía atológica	Serosopapilar	10	30,3	56	55,4	21	63,6	87	52,1
	Mucinoso	5	15,2	5	5,0	3	9,1	13	7,8
	Endometroide	12	36,4	10	9,9	4	12,1	26	15,6
	Células claras	3	9,1	15	14,9	3	9,1	21	12,6
	Indiferenciado	3	9,1	12	11,9	2	6,1	17	10,2
	Mixto	0	0	3	3,0	0	0	3	1,8
Recidiva	Sí	13	39,4	49	48,5	16	48,5	78	46,7
	No	20	60,6	51	50,5	17	51,5	88	52,7
	AP benigna	0	0	1	1,0	0	0,0	1	0,6

V.6.2. ANÁLISIS DEL SUBESTADIO IIIC DE LA FIGO DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

Se realizó un estudio específico del estadio IIIC para poder caracterizar aquellas pacientes con mejores o peores factores de pronóstico para la SPV y/o PLE.

Hubo un total de 101 pacientes en estadio IIIC, representando el porcentaje más elevado de todas las pacientes con estadios avanzados del cáncer de ovario del estudio con un 60,5%.

V.6.2.1. Análisis descriptivo del subestadio IIIC de la FIGO

Las características de las pacientes pertenecientes al grupo del subestadio IIIC, que realizaron una cirugía primaria citoreductora están definidas en la tabla LX.

El 51,5% de las pacientes diagnosticadas de un estadio IIIC de la FIGO pertenecían al grupo de edad más joven. La ascitis se encontró en un porcentaje mayor mediante la valoración del TAC abdomino-pélvico y durante el acto quirúrgico.

El 47,5% de las pacientes presentaron valores de CA 125 igual o superior a los 500U/ml. El grado histológico tipo III fue el mayoritario, con un 89,1% de los casos. El subtipo histológico más frecuente fue el serosopapilar (55,4%) seguido del tipo células claras (14,9%), indiferenciado (11,9%), endometriode (9,95), mucinoso (5%) y por último el mixto (3%).

El tipo de cirugía primaria más frecuente realizada en las pacientes en estadio IIIC fue la citoreducción óptima, con un 72,3% (51,5% citoreducción óptima completa y 20,8% citoreducción óptima no completa), seguida de la cirugía de intervalo con el 20,8%.

Tabla LX. Análisis descriptivo de las pacientes de subestadio IIIC de la FIGO.

Variables	Categorías	N	%	
Edad (años)	≤60	52	51,5	
	61-69	24	23,8	
	≥70	25	24,8	
CA 125 (U/ml)	<500	53	52,5	
	≥500	48	47,5	
Ascitis*	Por exploración	Presente	44	43,6
		Ausente	56	55,4
	Por ECO	Presente	47	46,5
		Ausente	51	50,5
	Por TAC	Presente	56	55,4
		Ausente	35	34,7
	Por hallazgo en cirugía	Presente	61	60,4
		Ausente	40	39,6
Grado Histológico	I y II	11	10,9	
	III	90	89,1	
Anatomía PATológica	Serosopapilar	56	55,4	
	Mucinoso	5	5,0	
	Endometroide	10	9,9	
	Células claras	15	14,9	
	Indiferenciado	12	11,9	
	Mixto	3	3,0	
Tipo de cirugía	Citoreducción primaria óptima completa (0cm)	52	51,5	
	Citoreducción primaria óptima no completa (>0-<2cm)	21	20,8	
	Citoreducción primaria subóptima (≥2cm)	10	9,9	
	Biopsias	3	3,0	
	Riesgo quirúrgico	2	2,0	
	Cirugía de intervalo	13	12,9	
Tipo de afectación**	Subgrupo 1	NO afectación abdominal, SIN afectación GRP	12	11,9
	Subgrupo 2	NO afectación abdominal, CON afectación GRP	24	23,8
	Subgrupo 3	Afectación abdominal, SIN afectación GRP	15	14,9
	Subgrupo 4	Afectación abdominal, CON afectación GRP	27	26,7

* Existen valores perdidos.

** Se han excluido un total de 23 pacientes cuyas cirugías fueron del tipo biopsias (17 pacientes) o bien cirugías de intervalo o modificaciones del protocolo por el riesgo anestésico (6 pacientes).
GRP= ganglios retroperitoneales.

V.6.2.2. Análisis de la Supervivencia del subestadio IIIC

Los factores de pronóstico relacionados con las pacientes pertenecientes al estadio IIIC se describen a continuación (tabla LXI):

Las pacientes más jóvenes mostraron una mejor tasa de SPV (61,5%) que el resto de pacientes. Las pacientes de mayor edad presentaron una mediana de SPV peor que las pacientes más jóvenes con una mediana de SPV de 1,3 años (p25-p75= 2,3-0,4).

No hubo diferencias significativas entre las pacientes del estadio IIIC con respecto al valor de corte de 500 U/ml de CA 125 ($p=0,09$), ni con la ausencia o presencia de ascitis en el momento de la exploración física ($p=0,25$), ni con el grado histológico ($p= 0,94$).

Al igual que en el global de las pacientes con estadios avanzados del cáncer de ovario, las pacientes que fueron diagnosticadas histológicamente del subtipo endometriode mostraron una mejor tasa de SPV global (90%) que el resto de tipos histológicos (46,2%), siendo la mediana de SPV estadísticamente significativa ($p<0,05$).

La supervivencia en función de los dos grupos de grados histológicos no mostró diferencias significativas con una $p=0,94$.

El grupo de pacientes con cirugía citoreductora óptima completa obtuvo la tasa de SPV más alta con un 61,5%, seguida del grupo de pacientes sometidas a cirugía de intervalo con el 53,9%, el grupo de pacientes con cirugía subóptima con el 50%, el grupo de pacientes con cirugía citoreductora óptima no completa con el 33,3%. No consiguieron sobrevivir ninguna de las pacientes del grupo de riesgo quirúrgico anestésico ni de las pacientes que efectuaron una quimioterapia neoadyuvante sin cirugía de intervalo.

Tabla LXI. Factores relacionados con la supervivencia en el grupo de pacientes con subestadio IIIC.

Variable	Categoría		Mortalidad		Supervivencia		Mediana de supervivencia (p25-p75)	p
		N	N	%	N	%		
Edad (años)	≤60	52	20	38,5	32	61,5	4,0 (NC-1,8)	<0,05
	61-69	24	13	54,2	11	45,8	3,7 (5,7-1,7)	
	≥70	25	17	68,0	8	32,0	1,3 (2,3-0,4)	
CA 125 (U/ml)	<500	53	25	47,2	28	52,8	4,2 (NC-1,7)	0,09
	≥500	48	25	52,1	23	47,9	1,9 (5,2-1,1)	
Ascitis exploratoria	No	56	27	48,2	29	51,8	3,7 (NC-1,6)	0,25
	Sí	44	23	52,3	21	47,7	2,5 (5,1-1,2)	
Anatomía patológica	Endometroide	10	1	10,0	9	90,0	No calculable	<0,05
	Resto	91	49	53,8	42	46,2	2,8 (5,3-1,2)	
Grado de diferenciación	I y II	11	6	54,5	5	45,5	3,2 (4,6-0,7)	0,94
	III	90	44	48,9	46	51,1	2,9 (5,7-1,3)	
Tipo de cirugía	C. óptima completa (0 cm)	52	20	38,5	32	61,5	4,0 (5,7-2,1)	<0,05
	C. óptima no completa (>0-<2cm)	21	14	66,7	7	33,3	1,3 (4,2-0,3)	
	Citored.subóptima (≥2 cm)	10	5	50,0	5	50,0	5,1 (NC-0,7)	
	Biopsias	3	3	100	3	0,0	1,5 (1,7-0,2)	
	Alto riesgo quirúrgico	2	2	100	2	0,0	0 (0,4-0)	
	Cirugía de intervalo	13	6	46,1	7	53,9	1,9 (2,5-1,6)	
Linfadenectomía	Sí	78	36	46,1	42	53,9	4,0 (NC-1,4)	<0,05
	No	23	14	60,9	9	39,1	1,6 (1,9-0,6)	

V.6.2.3. Estudio de los subgrupos del subestadio IIIC con cirugía citoreductora primaria (óptima-subóptima)

De las 101 pacientes del estadio IIIC, 23 pacientes fueron excluidas (17 pacientes con biopsias y 6 con modificaciones del protocolo FIGO) para la evaluación de los resultados quirúrgicos y anatomopatológicos de la cirugía citoreductora primaria (óptima y subóptima), incluyendo a un total de 78 pacientes.

Estas pacientes fueron reagrupadas en función del grado de afectación intrabdominal (cavidad pélvica y hemiabdomen superior) y/o la afectación ganglionar retroperitoneal. Se determinaron cuatro grupos según los lugares de invasión tumoral:

- **Subgrupo I:** No gran afectación abdominal y SIN afectación de los ganglios retroperitoneales (12 pacientes).
- **Subgrupo II:** No gran afectación abdominal y CON afectación de los ganglios retroperitoneales (24 pacientes).
- **Subgrupo III:** Afectación abdominal importante y SIN afectación de los ganglios retroperitoneales (15 pacientes).
- **Subgrupo IV:** Afectación abdominal importante y CON afectación de los ganglios retroperitoneales (27 pacientes).

Todas las pacientes que presentaron una menor afectación abdominal y/o retroperitoneal alcanzaron una cirugía citoreductora primaria óptima (91,7% con cirugía óptima completa y el 8,3% con cirugía óptima no completa en el grupo de “no afectación abdominal-sin GRP” y 79,2% con cirugía óptima completa y 20,8% con cirugía óptima no completa en el grupo de “no afectación abdominal-con GRP”). Cuando se evidenció una afectación abdominal importante no se logró la cirugía óptima en todas las pacientes, con un

mayor porcentaje en los casos en los que también se objetivó una afectación de los ganglios retroperitoneales, tal como se aprecia en la tabla LXII.

Tabla LXII. Características de las pacientes del subestadio IIIC en función de la afectación intrabdominal y retroperitoneal tras realizar una cirugía citoreductora primaria.

Variable del grupo EIIIC excluyendo los casos con biopsias o con modificaciones (no cirugía completa)	Tipos de cirugías realizadas			TOTAL
	C. óptima completa (0cm)	C. óptima no completa (>0-<2cm)	C. subóptima (≥2cm)	
No afectación abdominal, Sin GRP	11	1	0	12
No afectación abdominal, CON GRP	19	5	0	24
Afectación abdominal, SIN GRP	9	5	1	15
Afectación abdominal, CON GRP	13	10	4	27
TOTAL	52	21	5	78

GRP: ganglios retroperitoneales

En las pacientes del grupo de edad más joven se reunió el mayor porcentaje de citoreducción óptima completa con una tasa del 66,7%, manteniéndose esta mayor tasa en cualquiera de los subgrupos de afectación abdominal-retroperitoneal.

De igual forma, en todos los subgrupos de afectación abdominal-retroperitoneal el porcentaje de pacientes es mayor en el grupo de pacientes con valores del CA 125 por debajo de 500 U/ml.

Cuando se estudia los porcentajes de pacientes con presencia o ausencia de ascitis los resultados son cercanos al 50%.

El tipo histológico endometriode obtiene mejores porcentajes en los subgrupos con menos afectación tanto abdominal como retroperitoneal a diferencia del resto de tipos histológicos.

El 91,7% de las pacientes con cirugía óptima completa se encontraban en el subgrupo I. En las pacientes con cirugía óptima no completa el 37% en el subgrupo IV y el 33,3% se encontraban en el subgrupo III.

El grupo de pacientes que presentó una mayor tasa de recidivas fue el correspondiente al subgrupo III de las pacientes en estadio IIIC intervenidas con cirugía citoreductora. La tasa fue del 66,7% para el subgrupo III, del 54,2% para el subgrupo II y el 51,9% para el subgrupo IV.

Las características de las pacientes del estadio IIIC a quienes se les realizó una cirugía citoreductora primaria (óptima – subóptima) se detallan en la tabla LXIII.

Tabla LXIII. Características de las pacientes del subestadio IIIC a quienes se les realizó una cirugía citoreductora primaria (óptima-subóptima) y que fueron agrupadas en función del grado de afectación intrabdominal y/o retroperitoneal.

Variables	Categorías	Subgrupos de pacientes IIIC								Total		
		Subgrupo I		Subgrupo II		Subgrupo III		Subgrupo IV		N	%	
		N	%	N	%	N	%	N	%			
Edad (años)	≤60	5	41,7	21	87,5	3	20,0	14	51,9	43	55,1	
	61- 69	3	25,0	0	0,0	6	40,0	8	29,6	17	21,8	
	≥70	4	33,3	3	12,5	6	40,0	5	18,5	18	23,1	
Ca 125 (U/ml)	<500	9	75,0	16	66,7	8	53,3	9	33,3	9	75,0	
	≥500	3	25,0	8	33,3	7	46,7	18	66,7	3	25,0	
Ascitis	Por exploración	No	6	50,0	20	83,3	8	53,3	13	50,0	47	61,0
		Si	6	50,0	4	16,7	7	46,7	13	50,0	30	39,0
	Por TAC	No	4	40,0	14	70,0	5	35,7	8	32,0	31	44,9
		Si	6	60,0	6	30,0	9	64,3	17	68,0	38	55,1
	Quirúrgica	No	4	33,3	14	58,3	6	40,0	8	29,6	32	41,0
		Si	8	66,7	10	41,7	9	60,0	19	70,4	46	59,0
Anatomía Patol.	Endometroide	3	25,0	2	8,3	2	13,3	3	11,1	40	12,8	
	Resto	9	75,0	22	91,7	13	86,7	24	88,9	68	87,2	
Tipo de cirugía	Citored.óptima completa (0 cm)	11	91,7	19	79,2	9	60	13	48,1	52	66,7	
	C. óptima no completa (>0-<2cm)	1	8,3	5	20,8	5	33,3	10	37	21	26,9	
	C.subóptima (≥2 cm)	0	0	0	0	1	0,7	4	14,9	5	6,4	
Recidiva	Si	2	16,7	13	54,2	10	66,7	14	51,9	39	50,0	
	No	10	83,3	11	45,8	5	33,3	12	44,4	38	48,7	
	Falso -	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,7	1	1,3	
Linfadenectomía	Si	10	83,3	24	100	14	93,3	27	100	75	96,2	
	No	2	16,7	0	0,0	1	6,7	0	0,0	3	3,8	

V.6.2.4. Análisis de la Supervivencia de las pacientes de los subgrupos del estadio IIIC con cirugía citoreductora primaria (óptima-subóptima)

El análisis de la SPV global de los distintos subgrupos del estadio IIIC, según el lugar o lugares de afectación intrabdominal/retroperitoneal, no mostró diferencias estadísticamente ($p=0,67$). La tasa de SPV fue descendiendo a medida que se aumentaba los lugares de afectación, siendo la tasa más alta para el subgrupo I con un valor de 66,7% y la más baja para el subgrupo IV con una tasa del 40,7% (tabla LXIV y figura 51).

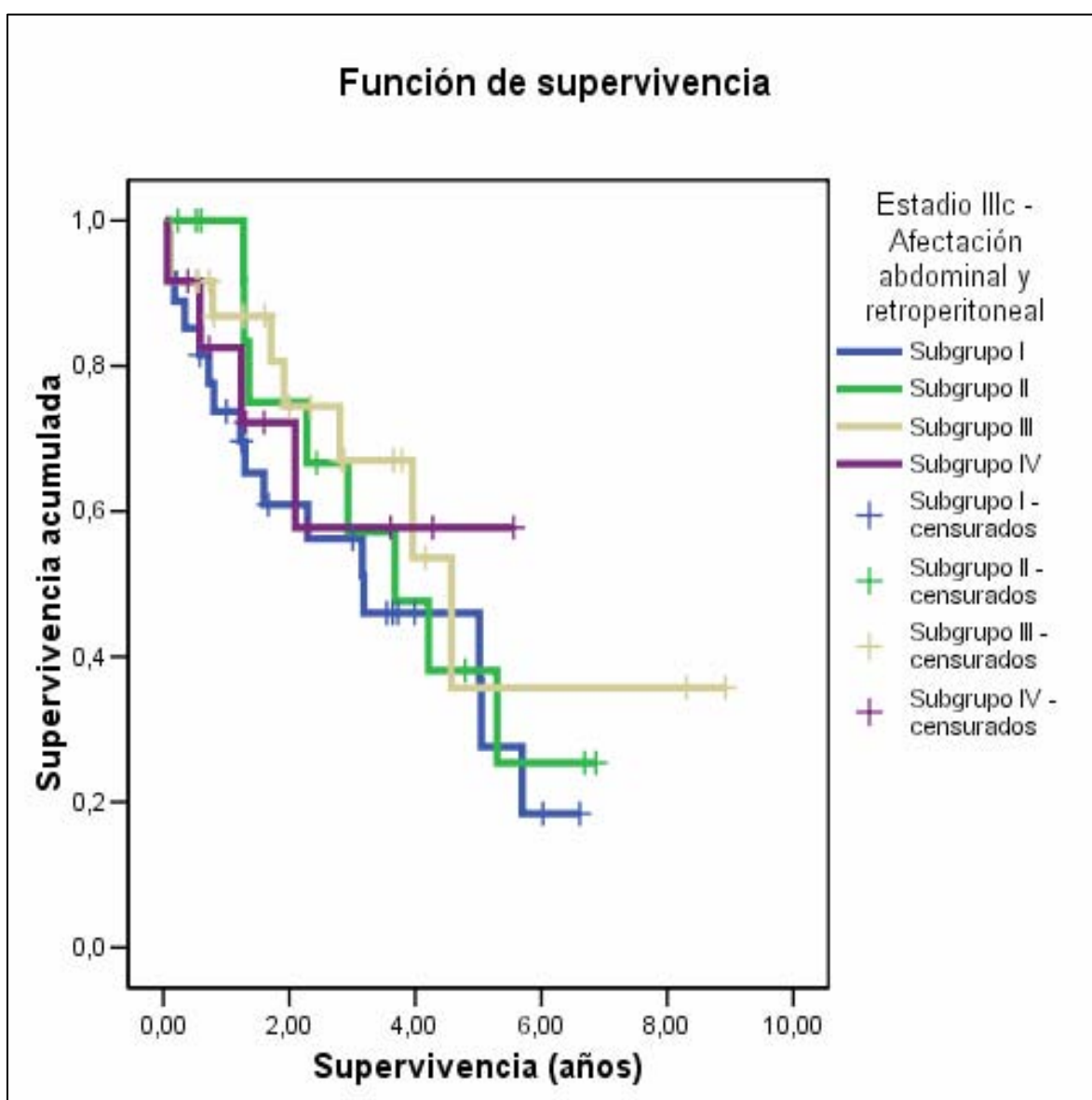
Tabla LXIV. Análisis de la Supervivencia en los subgrupos del estadio IIIC de la FIGO que alcanzaron una cirugía citoreductora primaria (óptima-subóptima) en función del grado de afectación intrabdominal y/o retroperitoneal.

Variable	Categoría		Mortalidad		Supervivencia		Mediana de supervivencia (P25-P75)	p
	Subgrupo	N	N	%	N	%		
Estadio EIIIC	I	12	4	33,3	6	66,7	NC	0,67
	II	24	8	33,3	16	66,7	4,6 (NC-1,9)	
	III	15	8	53,3	7	46,7	3,7 (NC-1,4)	
	IV	27	16	59,3	11	40,7	3,2 (5,7-0,8)	

NC = no calculable

Figura 51. Curva de Kaplan-Meyer de SPV global de los subgrupos del estadio IIIC con cirugía citoreductora primaria (óptima-subóptima) y en función del grado de afectación intrabdominal y/o retroperitoneal.

ESTADIO IIIC	GRADO DE AFECTACION ABDOMINAL Y RETROPERITONEAL
Subgrupo I	No afectación abdominal, SIN afectación ganglios retroperitoneales
Subgrupo II	No afectación abdominal, CON afectación ganglios retroperitoneales
Subgrupo III	Afectació abdominal, SIN afectación ganglios retroperitoneales
Subgrupo IV	Afectació abdominal, CON afectación ganglios retroperitoneales



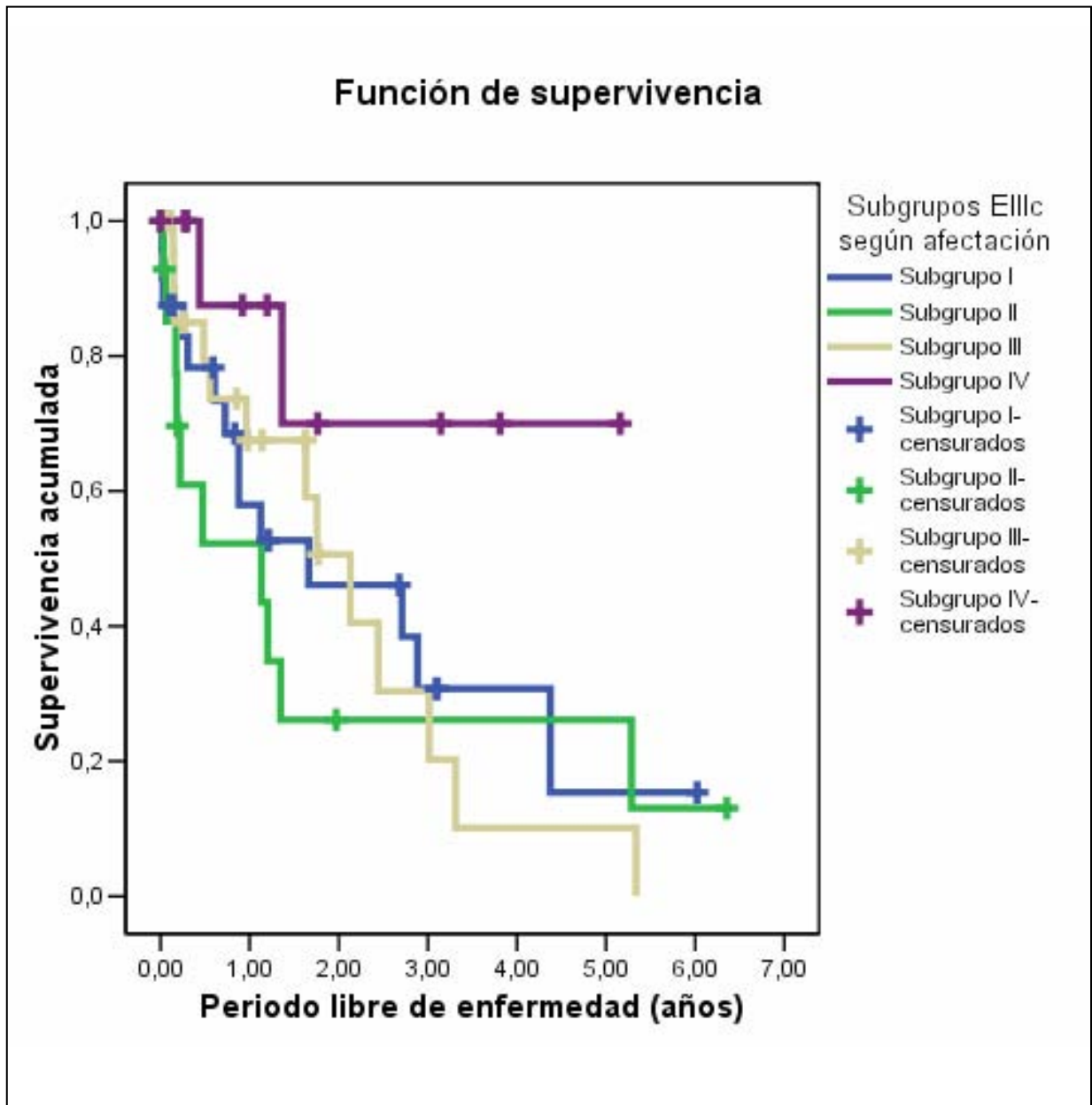
V.6.2.5. Análisis del Período Libre de Enfermedad de los subgrupos del estadio IIIC con cirugía citoreductora primaria (óptima-subóptima)

El análisis del Periodo Libre de Enfermedad de los distintos subgrupos del estadio IIIC, según el lugar o lugares de afectación intrabdominal/retroperitoneal, no mostró significación estadística ($p=0,20$). La tasa de PLE fue descendiendo a medida que se aumentaba los lugares de afectación, siendo la tasa más alta para el subgrupo I con un valor de 81,8% y la más baja para el subgrupo III con una tasa del 33,3% (tabla LXV y figura 52).

Tabla LXV. Periodo libre de enfermedad de los subgrupos del estadio IIIC de la FIGO.

Subgrupos EIIIC	N	Periodo libre de enfermedad		Recidiva		Mediana de supervivencia (p25-p75)	p
		N	%	N	%		
Subgrupo I	11	9	81,8	2	18,2	NC (NC-1,4)	0,20
Subgrupo II	22	9	40,9	13	59,1	2,1 (3,0-0,6)	
Subgrupo III	15	5	33,3	10	66,7	1,1 (5,3-0,2)	
Subgrupo IV	25	11	44,0	14	56,0	1,7 (4,4-0,6)	

Figura 52. Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia del PLE de los subgrupos del estadio IIIC con cirugía citoreductora primaria (óptima-subóptima) y en función del grado de afectación intrabdominal y/o retroperitoneal.



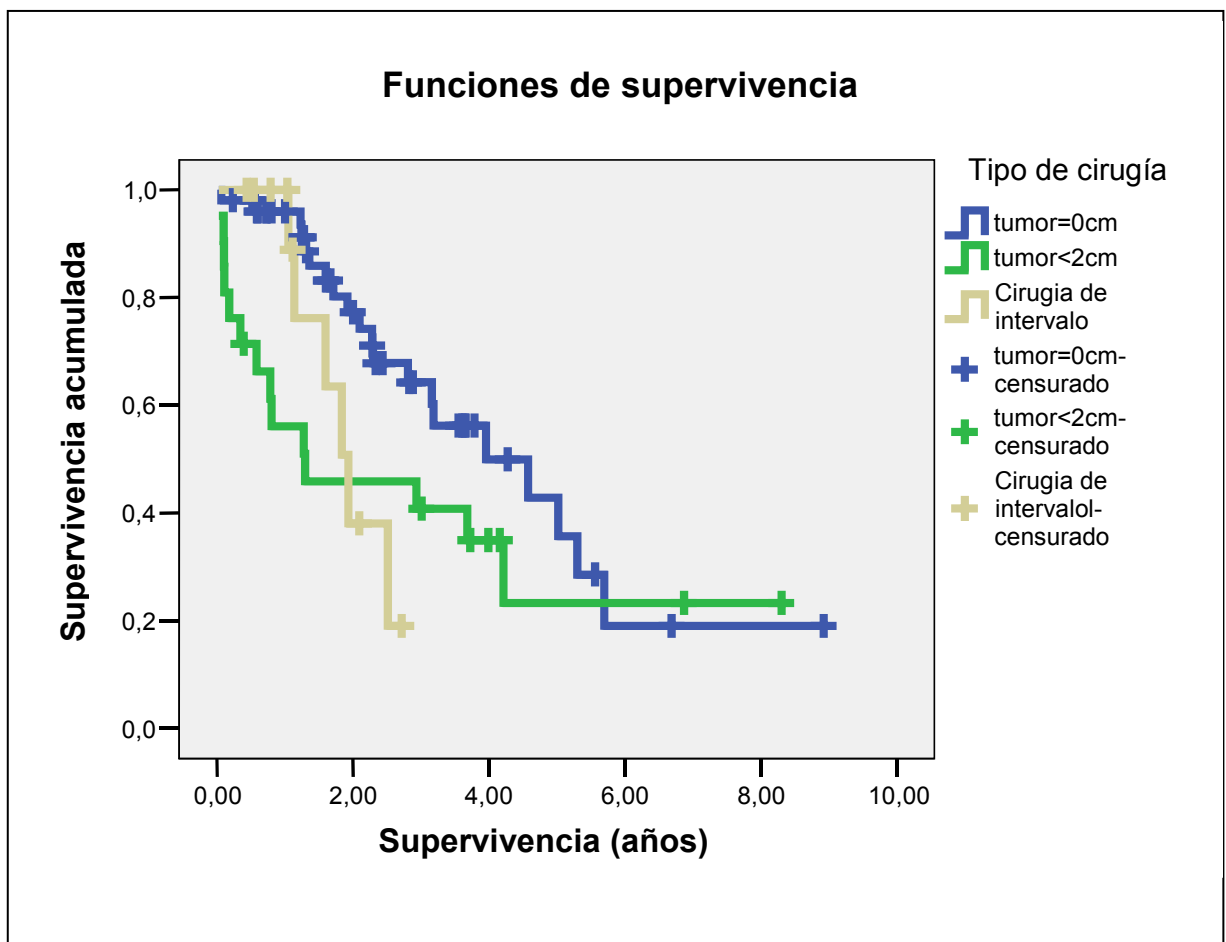
V.6.2.6. Análisis de la Supervivencia de los subgrupos del estadio IIIC entre cirugía citoreductora primaria óptima y cirugía de intervalo

Se realizó un análisis de SPV entre los grupos de cirugía citoreductora primaria óptima (TR= 0cm y TR >0-<2cm) y de cirugía de intervalo de las pacientes con estadio IIIC de la FIGO. La tasa de SPV más alta fue para el grupo de cirugía citoreductora óptima completa (TR= 0cm) con un 61,5% seguido del grupo de cirugía de intervalo con una tasa del 53,8% y finalmente del grupo de cirugía citoreductora óptima no completa con un 33,3%. Aunque las diferencias no mostraron una significación estadística ($p=0,08$) (tabla LXVI y figura 53).

Tabla LXVI. Relación de resultados de la SPV en función del tipo de cirugía primaria citoreductora óptima del subestadio IIIC y la cirugía de intervalo.

Estadio FIGO - EIIIC		N	Mortalidad		Supervivencia		Mediana de supervivencia (p25-p75)	p
			N	%	N	%		
Tipo de cirugía	C. óptima (TR=0cm)	52	20	38,5	32	61,5	3,9 (5,7-2,1)	0,08
	C. óptima (TR>0-<2cm)	21	14	66,7	7	33,3	1,3 (4,2-0,3)	
	C. intervalo	13	6	46,2	7	53,8	1,9 (2,5-1,6)	

Figura 53. Curva de SPV en función del tipo de cirugía primaria citoreductora óptima del subestadio IIIC y la cirugía de intervalo.



V.6.2.7. Estudio del Periodo Libre de Enfermedad de los subgrupos del estadio IIIC entre cirugía citoreductora primaria óptima y cirugía de intervalo

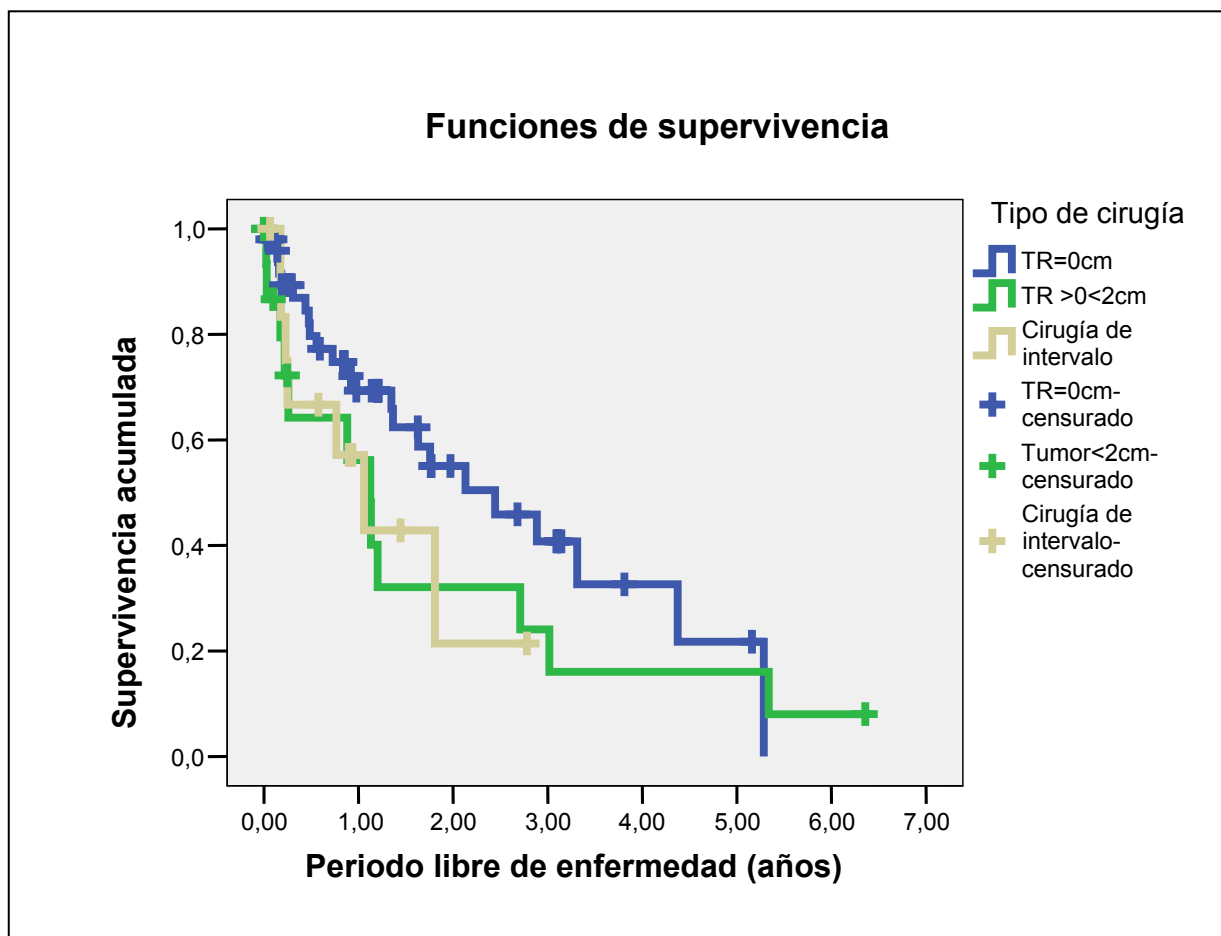
Cuando se analizó el PLE de los tres grupos de cirugía de las pacientes con estadio IIIC de la FIGO (cirugía citoreductora óptima completa, no completa y cirugía de intervalo), no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,30$).

Las pacientes que mostraron un mayor periodo ausente de reaparición de la enfermedad fue el grupo de pacientes sometidas a la cirugía citoreductora óptima completa con una tasa del 54,9%, seguida de nuevo por el grupo de pacientes con cirugía de intervalo con una tasa del 46,2% y por último de las pacientes con cirugía citoreductora óptima no completa con una tasa del 29,4% (tabla LXVII y figura 54).

Tabla LXVII. Relación de resultados de la supervivencia del Periodo libre de enfermedad a los 5 años en función del tipo de cirugía primaria citoreductora óptima del subestadio IIIC y la cirugía de intervalo.

Estadio FIGO - EIIIC		N	Periodo libre de enfermedad		Recidiva		Mediana de supervivencia (p25-p75)	p
			N	%	N	%		
Tipo de cirugía	C. óptima (TR=0cm)	51	28	54,9	23	45,1	2,4 (4,4-0,7)	0,30
	C. óptima (TR=>0-<2cm)	17	5	29,4	12	70,6	1,1 (2,7-0,3)	
	C. de intervalo	13	6	46,2	7	53,8	1,1 (1,8-0,2)	

Figura 54. Curva de supervivencia del Periodo libre de enfermedad en función del tipo de cirugía primaria citoreductora óptima del subestadio IIIC y la cirugía de intervalo.



No se ha podido efectuar un estudio comparativo de las pacientes diagnosticadas de un estadio IIIC entre las categorías del tipo de cirugía conseguida en función del tamaño residual postquirúrgico (TR=0cm, TR<2 cm, TR≥2cm) de los dos grandes tipos de cirugía en los estadios avanzados del cáncer de ovario: la citoreductora primaria y la cirugía de intervalo por el escaso número de pacientes en el grupo de pacientes con cirugía de intervalo.

V.7. MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

V.7.1. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE LA CIRUGÍA CITOREDUCTORA PRIMARIA

Dentro del análisis bivariado, se estableció la relación estadísticamente significativa entre diferentes variables y la ausencia de alcanzar una cirugía citoreductora primaria con la categoría de óptima (TR=0 cm). Así, la edad superior a 70 años se consideró categoría de riesgo 3,4 veces superior en relación a la edad inferior a 60 años; de la misma manera, el nivel de CA125 superior a 500 U/ml presentó un riesgo 2,8 veces mayor de ausencia de citoreducción primaria. En el caso de la ascitis, su presencia en cualquiera de las formas utilizadas (exploratoria, por TAC, por ecografía o intraoperatoria), se consideró una categoría de riesgo para impedir la citoreducción óptima, con cifras que oscilaron entre el 100% y el 280% (OR de 2,0 a 3,8). Cualquier tipo de anatomía patológica del tumor, siempre y cuando ésta no fuera endometroide, supuso un mayor impedimento de forma estadísticamente significativa para no conseguir la citoreducción primaria óptima, oscilando las OR entre 3,8 (tumor de células claras) y 4,9 (tumor mucinoso); el tumor mixto no presentó diferencias estadísticamente significativas en relación a la citoreducción respecto al tumor endometroide. En el análisis, el grado histológico no se halló relacionado con el éxito de citoreducción completa, mientras que en el estadio FIGO, el hecho de presentar una categoría superior a EIIIB-EIIIB presentó un riesgo significativo, siendo mayor cuanto mayor fue dicha clasificación.

Toda esta información hallada mediante el análisis bivariado fue utilizada a la hora de establecer qué variables podrían presentar la relación indicada, de manera independiente unas de las otras. Por ello, se desarrollaron modelos de regresión logística, utilizando aquellas variables que generaran un modelo con mayor nivel de explicación, en ausencia de interacciones entre las variables introducidas en el mismo y de la presencia de factores de confusión. Así, en relación a la ausencia de citoreducción primaria completa, el modelo de regresión logística escogido incluyó las siguientes variables: edad (en 3 categorías); CA125 (punto de corte en 500 U/ml) y subestadio de la FIGO (en 3 categorías).

Las pacientes con edades igual o superior a los 70 años son las pacientes que presentan un mayor riesgo de no alcanzar la citoreducción óptima completa, con una OR de 3,4 (IC 95%= 1,5-7,3) y una OR ajustada al modelo de regresión logística de 4,4 (IC 95%= 1,8-10,7). Las pacientes con valores de CA125 igual o superior a los 500 U/ml en el momento de la cirugía presentan más riesgo que las pacientes con valores inferiores a los 500 U/ml, con una OR ajustada al modelo de 2,1 (IC 95%= 1,0-4,4). Las pacientes diagnosticadas de estadio IV son las pacientes que muestran un mayor riesgo de no lograr la citoreducción óptima completa con una OR ajustada de 11,9 (IC 95%= 3,2-44,5).

De esta forma, este modelo de regresión logística nos indicaría que las pacientes de mayor edad, con valores de CA 125 por encima de los 500 U/ml y los estadios IV de la FIGO no lograrían la citoreducción óptima completa en un número mayor de casos (Tabla LXVIII).

Tabla LXVIII. Relación de factores de pronóstico para la incapacidad de conseguir la citoreducción primaria óptima completa. Los valores en negrita presentan una $p < 0,05$.

Variable	Categoría	OR (IC 95%)	OR ajustada al modelo (IC 95%)
Edad (años)	≤60	1	1
	61-69	2,0 (0,9-4,3)	1,9 (0,8-4,5)
	≥70	3,4 (1,5-7,3)	4,4 (1,8-10,7)
CA 125 (U/ml)	<500	1	1
	≥500	2,8 (1,5-5,3)	2,1 (1,0-4,4)
Ascitis	exploratoria	No	1
		Sí	2,7 (1,4-5,0)
	por ECO	No	1
		Sí	3,2 (1,7-6,2)
	por TAC	No	1
		Sí	3,8 (1,9-7,7)
	quirúrgica	No	1
		Sí	2,0 (1,1-3,7)
Anatomía Patológica	Endometroide	1	
	Serosopapilar	4,7 (1,6-13,6)	
	Mucinoso	4,9 (1,1-21,2)	
	Células claras	3,8 (1,0-14,0)	
	Indiferenciado	4,7 (1,2-18,5)	
	Mixto	2,1 (0,2-28,0)	
Grado histológico	I y II	0,7 (0,3-1,5)	
	III	1	
Estadio FIGO	EIIB-III B	1	1
	EIIIC	5,3 (1,9-14,8)	4,7 (1,6-14,0)
	EIV	14,9 (4,4-50,1)	11,9 (3,2-44,5)

V.7.2. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA EN FUNCIÓN DE LA REALIZACIÓN DE LA LINFADENECTOMÍA

Dentro del análisis bivariado, se estableció la relación estadísticamente significativa entre diferentes variables y la realización de linfadenectomía. Así, la edad superior a 70 años se consideró categoría de riesgo 2,7 veces superior en relación a la edad inferior a 60 años; de la misma manera, la presencia de ascitis en cualquiera de las formas utilizadas (exploratoria, por TAC, por ecografía o intraoperatoria), se consideró una categoría de riesgo para la realización de linfadenectomías, con cifras que oscilaron entre el 120% y el 390% (OR de 2,2 a 4,9). El nivel de CA125 no fue un factor de pronóstico para la realización de la linfadenectomía en el estudio multivariado. Respecto al tipo de anatomía patológica del tumor, los tumores que no eran del tipo endometroide presentaron un mayor riesgo de no lograr una linfadenectomía, siendo la OR de 11,3 para los tumores serosopapilares, la OR de 21,4 para los tumores mucinosos y la OR de 13,6 para los indiferenciados.

En el análisis, el grado histológico y la recidiva no se hallaron relacionados con la linfadenectomía, mientras que en la clasificación FIGO, el hecho de presentar una categoría IV presentó un riesgo estadísticamente significativo respecto a las categorías EIIIB-EIIB. Todos los tipos de cirugía (excepto las pacientes de alto riesgo quirúrgico) presentaron un riesgo mayor de llevar a cabo linfadenectomías que la categoría de referencia: cirugía citoreductora óptima.

Toda esta información hallada mediante el análisis bivariado fue tomada en cuenta a la hora de establecer qué variables podrían presentar la relación indicada, de manera independiente unas de las otras. Por ello, se desarrollaron modelos de regresión logística, utilizando aquellas variables que generaran un modelo con mayor nivel de explicación, en ausencia de interacciones entre las variables introducidas en el mismo y de la presencia de factores de confusión. Así, en relación a la realización de linfadenectomías, el modelo de regresión logística incluyó las siguientes variables: la edad (en 3 categorías), la ascitis exploratoria y la clasificación de los estadios de la FIGO (en 3 categorías).

Las pacientes con edades igual o superior a los 70 años son las pacientes que presentan un mayor riesgo de que no se les realice una linfadenectomía, con una OR ajustada al modelo de regresión logística de 2,8 (IC 95% 1,1-7,0). Las pacientes con valores “ascitis exploratoria” presentan más riesgo de no poder realizar la linfadenectomía que las pacientes con ausencia de la misma, con una OR ajustada al modelo de 2,7 (IC 95% 1,2-6,1). Las pacientes diagnosticadas de estadio IV son las pacientes que muestran un mayor riesgo de no lograr la citoreducción óptima completa con una OR ajustada de 9,0 (IC 95%= 2,1-39,0).

Tabla LXIX. Variables relacionadas con la ausencia de poder realizar la linfadenectomía en la cirugía citoreductora primaria.

Variable		Categoría	OR (IC95%)	OR ajustada al modelo (IC 95%)
Edad (años)		≤60	1	1
		61-69	1,6 (0,6-3,7)	1,1 (0,4-3,1)
		≥70	2,7 (1,2-6,3)	2,8 (1,1-7,0)
CA 125 (U/m)		<500	1	
		≥500	1,9 (0,9-4,0)	
Ascitis	exploratoria	No	1	1
		Sí	3,1 (1,5-6,4)	2,7 (1,2-6,1)
	por TAC	No	1	
		Sí	4,9 (1,9-12,4)	
	quirúrgica	No	1	
		Sí	2,2 (1,1-4,7)	
Tipo de cirugía	Citored. óptima completa (0 cm)		1	
	Citored. óptima no completa (>0-<2cm)		3,3 (4,5-24,9)	
	Citored. subóptima (>2 cm)		37,3 (6,3-220,2)	
	Biopsias		522 (43,9-6203,3)	
	Alto riesgo quirúrgico		No Calculable	
	Cirugía de intervalo		369,8 (48,7-2808,9)	
Histología	Endometroide		1	
	Serosopapilar		11,3 (1,4-87,4)	
	Mucinoso		21,4 (2,2-208,8)	
	Células claras		5,9 (0,6-57,3)	
	Indiferenciado		13,6 (1,5-127,1)	
	Mixto		No calculable	
Grado histológico	I y II		1,2 (0,5-2,9)	
	III		1	
Estadio FIGO	EIIB-IIIB		1	1
	EIIC		2,9 (0,8-10,5)	2,2 (0,6-8,4)
	EIV		12,0 (3,1-47,2)	9,0 (2,1-39,0)
Recidiva	No		1,4 (0,7-2,8)	
	Sí		1	

V.7.3. MODELO DE SUPERVIVENCIA DE LAS PACIENTES CON ESTADIOS AVANZADOS DEL CÁNCER DE OVARIO

En relación a los análisis de supervivencia, se siguieron los mismos pasos llevados a cabo en el resto de análisis: se desarrollaron los análisis bivariados para a posteriori desarrollar modelos de riesgos proporcionales de Cox, con la intención de hallar aquellas variables predictoras que explicaran mejor el modelo, en ausencia de interacciones y respetando los criterios de proporcionalidad exigidos por dicho modelo.

Dentro del análisis bivariado, sólo se pudieron estudiar el efecto en relación a la supervivencia de tres variables: CA125, tipo de tumor histológico y estadio de la FIGO. De esta manera, el nivel de CA125 >500U/ml presentaba un riesgo 2 veces superior de menor supervivencia que los niveles por debajo de ese punto de corte. De la misma manera, cualquier tipo histológico diferente del tumor endometroide presentaba un riesgo 4,2 veces superior de conseguir menor supervivencia mientras que en la clasificación FIGO, a mayor estadio, mayor riesgo, siendo el superior el del estadio IV.

Para la creación del modelo de riesgos proporcionales de Cox se tuvieron en cuenta sólo dos de las tres variables: el tipo histológico y el subestadio de la FIGO (en 3 categorías). Las mismas relaciones halladas en el análisis crudo se mantuvieron en el análisis ajustado, tal y como puede comprobarse en la tabla LXX

Tabla LXX. Variables relacionadas con la supervivencia de los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario. Los valores en negrita presentan una $p < 0,05$.

Variable	Categoría		Mediana de supervivencia (p25-p75)	p	OR Cox cruda	OR ajustada
		N				
Edad (años)	≤60	87	5,0 (NC-1,6)	<0,05	*	
	61-69	40	4,0 (5,7-1,7)			
	≥70	40	1,6 (4,2-0,4)			
CA 125 (U/ml)	<500	89	5,1 (NC-1,7)	<0,05	1	
	≥500	78	2,1 (5,0-0,8)		2,0 (1,3-3,1)	
Ascitis exploratoria	No	86	4,0 (NC-1,7)	0,06		
	Sí	80	2,5 (5,6-1,2)			
Anatomía Patológica	Endometroide	26	NC	<0,05	1	1
	Resto	141	2,8 (5,6-1,2)		4,2 (1,7-10,3)	3,2 (1,2-8,0)
Grado Histológico	I y II	29	7,4 (NC-1,7)	0,07		
	III	138	2,9 (5,8-1,3)			
Estadio FIGO	EIIB-III B	33	7,4 (NC-4,1)	<0,05	1	1
	EIIIC	101	3,2 (5,7-1,3)		3,0 (1,5-6,2)	2,3 (1,1-4,8)
	EIV	33	1,5 (3,5-0,8)		5,4 (2,5-11,9)	4,3 (2,0-9,6)
Tipo de cirugía	C. óptima completa	89	5,0 (NC-2,3)	<0,05	*	
	Resto	78	1,7 (5,1-0,8)			

*En estas variables no pudo calcularse OR cruda de Cox por ausencia de proporcionalidad.

V.7.4. MODELO DE SUPERVIVENCIA EN LAS PACIENTES DEL ESTADIO IIIC

Dentro del análisis bivariado, sólo se pudieron estudiar el efecto en relación a la supervivencia de tres variables: edad, tipo de tumor histológico y realización de linfadenectomías. De esta manera, la edad superior a los 70 años fue hallada de riesgo para una menor supervivencia con una OR cruda de 2,6 años. De la misma manera cualquier tipo histológico diferente del tumor endometroide presentaba un riesgo 6,3 veces superior de conseguir menor supervivencia, a pesar de que estas cifras no resultaron ser estadísticamente significativas. En cambio, la realización de linfadenectomías si se halló como factor de riesgo en relación a la supervivencia de este grupo de pacientes, presentando un riesgo 2,9 veces superior de menor supervivencia en relación a las pacientes en que no se llevó a cabo.

Para la creación del modelo de riesgos proporcionales de Cox se tuvieron en cuenta sólo dos de las tres variables: la edad y la realización de linfadenectomías. Las mismas relaciones halladas en el análisis crudo se mantuvieron en el análisis ajustado, tal y como puede comprobarse en la tabla LXXI

Tabla LXXI. Variables relacionadas con la supervivencia en las pacientes con estadio IIIC. Los valores en negrita presentan una $p < 0,05$.

Variable	Categoría		Mediana de supervivencia (p25-p75)	p	OR Cox cruda	OR ajustada
		N				
Edad (años)	≤60	52	4,0 (NC-1,8)	<0,05	1	1
	61-69	24	3,7 (5,7-1,7)		1,1 (0,5-2,3)	1,1 (0,5-2,2)
	≥70	25	1,3 (2,3-0,4)		2,6 (1,4-5,0)	2,7 (1,4-5,2)
CA 125 (U/ml)	<500	53	4,2 (NC-1,7)	0,09		
	≥500	48	1,9 (5,2-1,1)			
Ascitis exploratoria	No	56	3,7 (NC-1,6)	0,25		
	Sí	44	2,5 (5,1-1,2)			
Anatomía Patológica	Endometroide	10	No calculable	<0,05	1	
	Resto	91	2,8 (5,3-1,2)		6,3 (0,9-45,4)	
Grado Histológico	I y II	11	3,2 (4,6-0,7)	0,94		
	III	90	2,9 (5,7-1,3)			
Linfadenectomía	Sí	78	4,0 (NC-1,4)	<0,05	1	1
	No	23	1,6 (1,9-0,6)		2,9 (1,5-5,6)	3,1 (1,6-6,0)
Tipo de cirugía	Citored. óptima completa (0cm)	52	4,0 (5,7-2,1)	<0,05	*	
	Resto	49	1,7 (NC-0,7)			

*En estas variables no pudo calcularse OR cruda de Cox por ausencia de proporcionalidad.

V.7.5. MODELO DE PERÍODO LIBRE DE ENFERMEDAD EN LAS PACIENTES DEL ESTADIO IIIC

En el caso del estudio del periodo libre de enfermedad, se siguieron los mismos pasos descritos en los modelos de supervivencia: se desarrollaron los análisis bivariados para a posteriori desarrollar modelos de riesgos proporcionales de Cox.

Dentro del análisis bivariado, sólo se pudieron estudiar el efecto en relación a la supervivencia de tres variables: tipo de tumor histológico, grado de dicho tumor y estadio de la FIGO. De esta manera, cualquier tipo histológico diferente del tumor endometroide presentaba un riesgo 3,4 veces superior de conseguir menor periodo libre de enfermedad, los grados histológicos superiores a II presentaron también un mayor riesgo de relacionares con menor periodo libre (OR de 2,1) y en la clasificación de los estadios de la FIGO, a mayor estadio, menor periodo libre, siendo las pacientes con estadio IV las que presentaron un mayor riesgo (OR de 5,0).

Para la creación del modelo de riesgos proporcionales de Cox se tuvieron en cuenta sólo dos de las tres variables: el tipo de anatomía patológica y el subestadio de la FIGO (en 3 categorías). Las mismas relaciones halladas en el análisis crudo se mantuvieron en el análisis ajustado, tal y como puede comprobarse el la tabla LXXII

Tabla LXXII. Variables relacionadas con el periodo libre de enfermedad en las pacientes con estadio IIIC. Los valores en negrita presentan una $p < 0,05$.

Variable	Categoría		Mediana de PLE (p25-p75)	p	OR Cox crua	OR ajustada
		N				
Edad (años)	≤60	79	2,1 (5,3-0,8)	0,66		
	61-69	37	1,6 (4,4-0,7)			
	≥70	31	1,4 (NC-0,4)			
CA 125 (U/ml)	<500	81	2,4 (5,9-0,7)	0,11		
	≥500	66	1,1 (5,3-0,6)			
Ascitis exploratoria	No	78	1,8 (5,3-0,7)	0,49		
	Sí	68	1,6 (5,3-0,6)			
Anatomía Patológica	Endometroide	22	5,9 (NC-4,6)	<0,05	1	1
	Resto	125	1,4 (3,5-0,6)		3,4 (1,5-8,0)	2,6 (1,1-6,2)
Grado Histológico	I y II	26	5,9 (NC-1,4)	<0,05	1	
	III	121	1,4 (3,7-0,6)		2,1 (1,1-4,0)	
Estadio FIGO	EIIB-IIIB	31	4,6 (NC-1,7)	<0,05	1	1
	EIIIC	91	1,7 (4,4-0,5)		2,3 (1,3-4,4)	1,8 (0,9-3,5)
	EIV	25	0,7 (0,9-0,5)		5,0 (2,3-11,0)	3,9 (1,7-8,8)
Tipo de cirugía	C. óptima completa (0cm)	85	2,9 (5,3-0,8)	<0,05	*	
	Resto	62	0,9 (3,0-0,4)			

*En estas variables no pudo calcularse OR cruda de Cox por ausencia de proporcionalidad.

V.8. TASA DE RECIDIVA

V.8.1. ANÁLISIS BIVARIADO DE LA RECIDIVA TUMORAL EN EL CÁNCER DE OVARIO AVANZADO

Se realizó un estudio bivariado entre la recidiva tumoral y las variables de edad, CA 125, ascitis, tipo de cirugía realizada, anatomía patológica, grado histológico, estadio FIGO y defunción. En la tabla LXXIII se recogen los resultados del análisis bivariado.

▪ EDAD

El grupo de edad que presentó el mayor porcentaje de recidivas tumorales fue el grupo de pacientes entre los 61 y 69 años con el 57,5% de los casos, seguida por el grupo de edad más joven y luego el de mayor edad con un 47,1% y 35% respectivamente. El 65% de las pacientes que no fueron diagnosticadas de una recidiva a lo largo del estudio pertenecen al grupo de mayor edad. La *odds ratio* fue de 1,5 (IC 95%= 0,7-3,2). Sin embargo ningún grupo de edad mostró diferencias significativas.

▪ CA 125

El 57,7% de las pacientes que no presentaron una recidiva pertenecen al grupo de CA 125 por encima de 500U/ml y el 50,6% de las pacientes con CA 125 por debajo de 500 U/ml presentaron una recidiva tumoral. No hubo diferencias significativas.

▪ ASCITIS

En ninguno de los métodos de detección de la ascitis en las pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario se encontraron diferencias significativas.

▪ **TIPO DE CIRUGIA REALIZADA**

El riesgo de presentar una recidiva en los grupos de pacientes que no alcanzaron una cirugía óptima primaria fue de 1,2 (IC 95%= 0,6-2,1) aunque no fue estadísticamente significativo.

▪ **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Los tipos histológicos que presentaron diferencias significativas con el resto de tipos histológicos fueron el tipo serosopapilar y el indiferenciado con un riesgo del 3,2 (IC 95%= 1,2-8,4) y del 3,9 (IC 95%= 1,1-14,2) respectivamente.

El tipo mucinoso y el endometriode fueron los tipos histológicos que presentaron mayores porcentajes de ausencia de recidiva con un 84,6 y 73,1%.

▪ **GRADO HISTOLÓGICO**

El 48,6% de las pacientes del grupo de grado histológico III presentó una recidiva frente al 37,9% del grupo de grado histológico I-II. No se mostraron diferencias significativas.

▪ **ESTADIO FIGO**

Las recidivas tumorales se diagnosticaron con mayor frecuencia en los estadios IIIC y IV, siendo el porcentaje del 48,5% y el riesgo de 1,5 en ambos estadios, aunque no hubo diferencias significativas.

▪ **DEFUNCIÓN**

Las pacientes vivas mostraron una tasa de recidiva del 30,6%, mientras que las pacientes fallecidas fue del 63,4%, con un riesgo 3,9 veces superior de haber recidivado (IC 95%= 2,1-7,5). La defunción mostró diferencias significativas para el riesgo de presentar una recidiva tumoral.

Tabla LXXIII. Relación de variables del análisis bivariado de la recidiva tumoral en los estadios avanzados del cáncer de ovario. Los valores en negrita presentaron una $p < 0,05$.

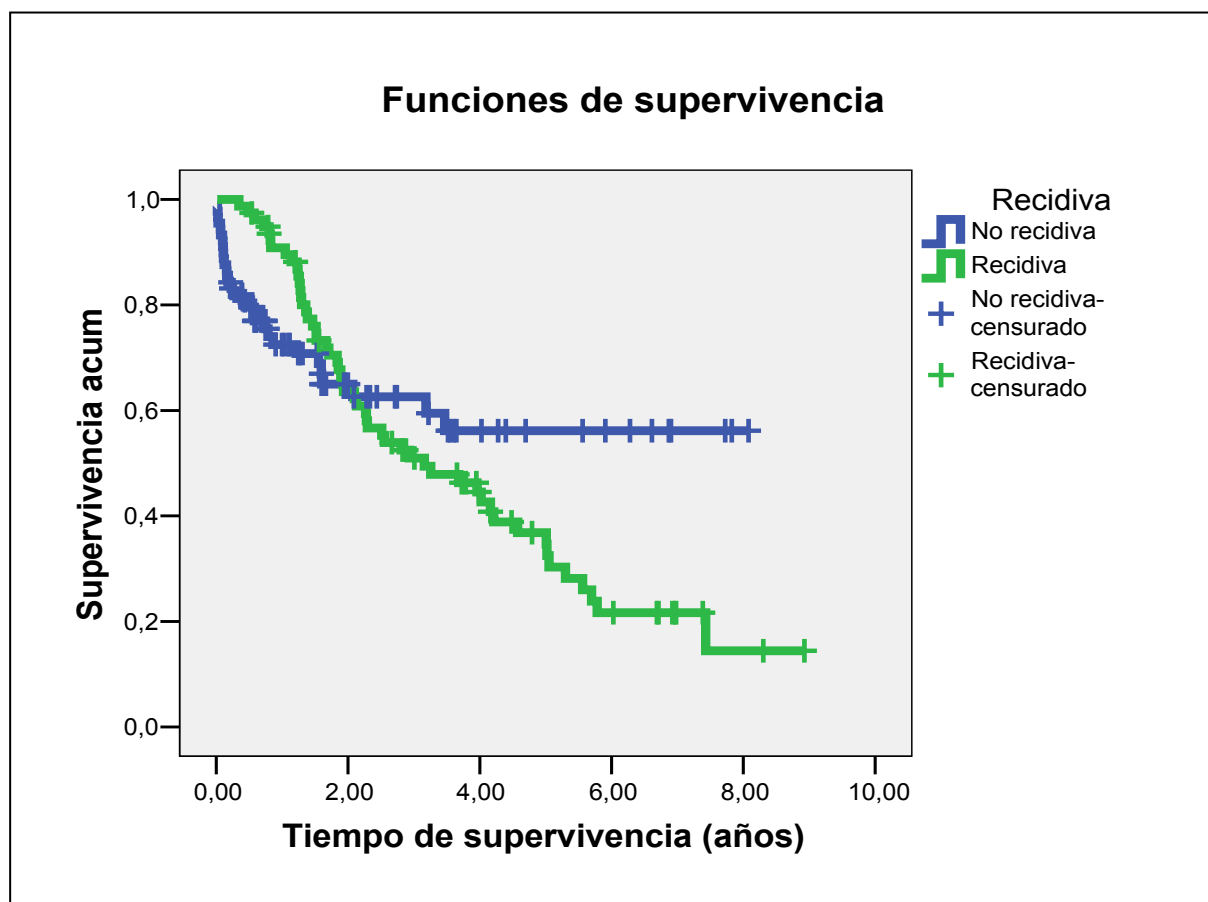
Variable	Categoría	NO RECIDIVA		RECIDIVA		OR (IC 95%)	
		N	%	N	%		
Edad (años)	≤60	46	52,9	41	47,1	1	
	61-69	17	42,5	23	57,5	1,5 (0,7-3,2)	
	≥70	26	65,0	14	35,0	0,6 (0,3-1,3)	
CA 125 (U/ml)	<500	44	49,4	45	50,6	1	
	≥500	45	57,7	33	42,3	0,7 (0,4-1,3)	
Ascitis	exploratoria	No	43	50,0	43	50,0	1
		Sí	46	57,5	34	42,5	0,7 (0,4-1,4)
	ecográfica	No	38	48,7	40	51,3	1
		Sí	51	59,3	35	40,7	0,7 (0,4-1,2)
	por TAC	No	25	43,9	32	56,1	1
		Sí	57	57,6	42	42,4	0,6 (0,3-1,1)
	quirúrgica	No	37	54,4	31	45,6	1
		Sí	52	52,5	47	47,5	1,1 (0,6-2,0)
Tipo de cirugía realizada	C. óptima	49	55,1	40	44,9	1	
	Resto	40	51,3	38	48,7	1,2 (0,6-2,1)	
Anatomía Patológica	Endometroide	19	73,1	7	26,9	1	
	Seropapilar	40	46,0	47	54,0	3,2 (1,2-8,4)	
	Mucinoso	11	84,6	2	15,4	0,5 (0,1-2,8)	
	Células claras	11	52,4	10	47,6	2,5 (0,7-8,3)	
	Indiferenciado	7	41,2	10	58,8	3,9 (1,1-14,2)	
	Mixto	1	33,3	2	66,7	5,4 (0,4-67,6)	
Grado Histológico	I y II	18	62,1	11	37,9	0,6 (0,3-1,5)	
	III	71	51,4	67	48,6	1	
Estadio FIGO	IIB-IIIB	20	60,6	13	39,4	1	
	EIIIC	52	51,5	49	48,5	1,5 (0,7-3,2)	
	EIV	17	51,5	16	48,5	1,5 (0,5-3,8)	
Defunción	No	59	69,4	26	30,6	1	
	Sí	30	36,6	52	63,4	3,9 (2,1-7,5)	

V.8.2. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y DEL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD DE LA RECIDIVA TUMORAL

De las 167 pacientes, 78 recidivaron (46,7%). De ellas, 52 murieron, representado el 66% de todas las pacientes recidivadas; en el grupo de no recidivas, la proporción de muertes fue del 33,7%. Esta proporción resultó diferente de manera estadísticamente significativa [$p < 0,05$; OR=2,0 (IC 95%:1,4-2,8)].

En relación al tiempo de supervivencia, las pacientes con recidiva presentaron una mediana de 3,2 años (p_{25} - p_{75} = 5,7-1,5); esa cifra no pudo analizarse en el caso de las pacientes sin recidiva, a pesar de que su mediana de tiempo de supervivencia fue de 5 años (1 año superior a la media del grupo de recidivas). No se observaron diferencias mediante la prueba de log-rank ($p=0,38$) (Figura 55)

Figura 55. Supervivencia de las pacientes según la presencia de la una recidiva.



En relación al tiempo hasta la recidiva, la proporción de este hecho fue aumentando en relación al mayor seguimiento de la cohorte, de manera que a los 24 meses, más de la mitad de las pacientes seguidas presentó recidiva de su enfermedad, tal como se observa en la tabla LXXIV.

Tabla LXXIV. Distribución de recidiva en función de periodo de seguimiento.

RECIDIVA	Número	Eventos	Acumulados	% Recidiva
<6 meses	96	19	77	19,8
<12 meses	89	32	57	36
<18 meses	82	38	44	46,3
<24 meses	77	43	34	55,8

V.9. ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

V.9.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

El 90,4% de las pacientes del estudio realizaron quimioterapia (151/167). Al 75,4% de las pacientes (126/167) se les administró la quimioterapia como tratamiento adyuvante, tras haber realizado cirugía citoreductora, o exploradora de reseabilidad o bien cirugía no-radical por ser pacientes de riesgo. 19 pacientes efectuaron una quimioterapia neoadyuvante con cirugía de intervalo y cumplimentación del resto de ciclos de quimioterapia neoadyuvante posterior (Tabla LXXV).

Tabla LXXV. Relación de pacientes del estudio que realizaron quimioterapia.

QUIMIOTERAPIA		Número	%
Quimioterapia Global	Si	151	90,4
	No	16	9,6
Tipo Quimioterapia	Adyuvante	120	71,8
	Neoadyuvante +C.intervalo+ QT	19	11,4
	Neoadyuvante+Progresión	18	10,8
	No Quimioterapia	10	6,0
TOTAL		167	100

El 71,5% de las pacientes recibieron una quimioterapia de primera línea con taxol-platino (principalmente carboplatino), seguido de un 16,9% de la combinación de ciclofosfamida y cisplatino y por último un 3,8% realizaron un tratamiento quimioterápico con clorambucil por motivos de edad y estado vital (tabla LXXVI).

El 76,2% completó el tratamiento adyuvante, con los 6 ciclos. Un 9,3% realizó menos de 6 ciclos, bien por progresión de la enfermedad o por toxicidad a los agentes quimioterápicos y un 6,8% recibió más de 6 ciclos por persistencia de enfermedad (tabla LXXVI).

Tabla LXXVI. Descripción de las pacientes del estudio que realizaron quimioterapia adyuvante.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE 1ª- LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA		Número	%
Tipo Quimioterapia Adyuvante	Ninguno	10	7,7
	Taxol-Platino (Carbo/Cis)	93	71,5
	Ciclofosfamida+cisplatino	22	16,9
	Clorambucil	5	3,8
Número de ciclos	0	10	7,7
	6	99	76,2
	1-5	12	9,3
	7-12	9	6,8
TOTAL		167	100

VI. DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

El tratamiento de los estadios avanzados del cáncer de ovario se fundamenta en las dos terapéuticas que han demostrado ejercer un impacto positivo en la supervivencia de estas pacientes: la cirugía citoreductora y la quimioterapia basada en el platino [22, 25, 27, 330, 335-6, 492, 547-9, 441], siendo esta combinación el tratamiento estándar para los estadios avanzados de cáncer de ovario. La SPV global media a los 5 años del cáncer de ovario es del 49,7%. Pero la SPV media global a los 5 años de los subestadios más frecuentes de los tumores avanzados del cáncer de ovario desciende hasta el 32,5% y el 18,6% para los estadios IIIC y IV respectivamente [7].

Los actuales regímenes consiguen el 50% de las remisiones completas clínicas y el 25-30% de las respuestas completas patológicas, con una media de PLE entre 15,5 - 22 meses y una media de SPV entre 31 - 44 meses [25-29, 30-31,548].

El manejo quirúrgico de estas pacientes se rige por el modelo pautado por la FIGO en 1988. Sin embargo, la respuesta clínica-patológica no es idéntica en todas las pacientes afectas por el 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 cirujano ginecológico-oncólogo no puede influir en el primer factor, pero sí en el segundo. El factor quirúrgico es un factor cirujano-dependiente, tal como lo han demostrado los trabajos iniciales de Griffiths [22] hasta los últimos meta-análisis en cirugía citoreductora primaria y de intervalo de Bristow [315, 731], 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.

Pero el manejo quirúrgico del cáncer de ovario, en especial el de los estadios avanzados con gran afectación de la cavidad abdominal superior o carcinomatosis difusa, no presenta una uniformidad. A diferencia de lo que ocurre en los tratamientos quimioterápicos de los estadios avanzados del cáncer de ovario, prácticamente no existen trabajos randomizados y muy pocos son de carácter prospectivo. Los comités de expertos intentar marcar unas pautas a seguir para las pacientes con cáncer de ovario.

Chen [311], puso de manifiesto la discordancia que existe entre los especialistas en el momento de dar una recomendación en la actuación a seguir frente de estas pacientes. El 94% de los especialistas que cumplimentaron el cuestionario en el que se planteaban distintas situaciones clínicas estuvieron de acuerdo con el tratamiento estándar (citoreducción + quimioterapia); en cambio, el 50% de los mismos estuvieron de acuerdo en emplear la quimioterapia neoadyuvante sólo en los casos muy avanzados.

Dentro de los equipos ginecológicos-oncológicos, también existen diferencias en la realización de cirugías ultraradicales, sobre todo en el área de la cavidad abdominal superior. Desde hace algo más de una década, ha surgido un nuevo planteamiento terapéutico para las pacientes que presentan un estadio IIIC o IV de ovario con pocas probabilidades de alcanzar una citoreducción óptima en el primer intento quirúrgico y/o en pacientes inoperables. La quimioterapia neoadyuvante y la posterior cirugía de intervalo sería para algunos grupos de trabajo, como el nuestro, una pauta terapéutica factible, que permite disminuir la morbi-mortalidad de la cirugía citoreductora primaria y que posibilitan en casos seleccionados, alcanzar una tasa de citoreducción óptima más elevada que en un primer intento quirúrgico.

La cirugía de la recidiva del cáncer epitelial de ovario muestra un beneficio cuando se puede lograr una citoreducción secundaria óptima. Los tratamientos quimioterápicos de

la recidiva en las pacientes sensibles al platino y con un periodo mínimo superior a los 6 meses tras la finalización de la primera línea de quimioterapia emplean el platino junto con el paclitaxel. Pero fuera de este caso en particular, se abre un abanico de posibilidades terapéuticas aunque siempre la tasa de remisiones completas va descendiendo a medida que reaparece la enfermedad.

VI.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, aunque sí fue parcialmente prospectivo, en función de los nuevos resultados terapéuticos descritos en la literatura. La introducción de la cirugía de intervalo tras la administración de la quimioterapia neoadyuvante se inició de forma más generalizada a partir del año 2000, por lo que se determinó un nuevo grupo de pacientes: el GRUPO 4 (4-1 y 4-2). El número de pacientes del GRUPO 4 fue inferior que el número de pacientes del GRUPO 2. Tal vez, en los próximos años se invierta el número de pacientes en estos dos grupos.
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 3) fueron descartadas en determinados estudios estadísticos para el estudio comparativo de las cirugías.

b/ Las pacientes recibieron dos pautas distintas de quimioterapia primaria en función del periodo en el que se inició el tratamiento, aunque cabe destacar que todas las pacientes recibieron platino, bien de forma combinada con ciclofosfamida o con paclitaxel.

VI.2. ESTUDIO DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA POBLACIÓN

Tras efectuar el estudio de nuestra población, apreciamos que es bastante similar a la estudiada en los trabajos de la literatura, por lo que se refiere a la edad, porcentaje de mujeres menopáusicas, patología médica asociada y antecedentes quirúrgicos.

La media de edad de nuestras pacientes fue de 60 años, similar a la edad media de la mayoría de los trabajos de la literatura que conciernen a los estadios avanzados del cáncer de ovario [348, 330, 338, 631]. Un 83% eran menopáusicas. Un 24% de las pacientes mostraron edades ≥ 70 años, siendo el grupo mayoritario el que tenía edades inferiores a los 60 años. Una gran parte de estas pacientes se agruparon en el GRUPO 3 (riesgo quirúrgico-anestésico), no recibiendo una cirugía radical y/o quimioterapia basada en taxol-platino.

La media de patología médica asociada fue de 1,7 y los antecedentes quirúrgicos no ginecológicos en el área abdominal se hallaron en 72 pacientes y los ginecológicos en 23 pacientes. Esta elevada tasa podría explicar las diferencias entre las tasas de complicaciones y porque se han tenido en cuenta todas las complicaciones mayores y menores. En otros trabajos la cifra de enfermedades médicas (cardiovascular, respiratoria, neurológica, nutricional, diabetes o anemia) se cifra en el 27% [631].

El índice de masa corporal de nuestras pacientes fue inferior a 30 en el 86,2%, similar al trabajo de Angioli [631]. El IMC de las pacientes con cáncer de ovario avanzado no ha mostrado una influencia en la supervivencia de las mismas. El porcentaje de pacientes con IMC superiores al límite de la obesidad mórbida es bajo. Chi [632], halló un 8% de su población con valores $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$. En nuestra serie el $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ fue el

menos frecuente, con un 13,9%. A diferencia de la patología neoplásica endometrial, en estas pacientes al no ofrecer una posible morbilidad respecto al peso, la cirugía presenta menos dificultades para la exposición de los tejidos y/o vísceras.

El origen de las pacientes del estudio fue principalmente desde las áreas básicas de asistencia y de otros centros médicos en el 44,9% de las ocasiones. El 43,7% fueron derivadas desde los servicios de urgencias del Hospital General y del Materno-Infantil de la Vall de Hebron. Sólo un 11,4% de las pacientes procedían de alguna de las consultas externas del área de ginecología general y/o endocrinología-reproducción.

Del total de 262 pacientes diagnosticadas de cáncer epitelial de ovario en estadios iniciales o avanzados, 26 pacientes presentaban una cirugía previa en los anejos con el resultado inesperado de tumoración epitelial maligna del ovario. Tras completar la cirugía de estadificación y/o citoreductora primaria, 18 pacientes fueron finalmente clasificadas dentro de los estadios iniciales y 8 pacientes dentro de los estadios avanzados, siendo el diagnóstico más frecuente el de estadio IIIC.

Wenzl [633], tras realizar 16.601 laparoscopias por masas anexiales, estimó que el hallazgo inesperado anatomopatológico de neoplasia ovárica durante el proceso de un tratamiento laparoscópico por una masa anexial era de un 0,65%.

Lehner [634], estudió el efecto de la demora de realización del tratamiento quirúrgico del cáncer epitelial de ovario (laparotomía) en las pacientes diagnosticadas de la neoplasia ovárica tras el hallazgo inesperado durante la práctica de la laparoscopia. Las pacientes que efectuaron posteriormente al diagnóstico “sorpresa” de una neoplasia ovárica una laparotomía reglada para el tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario por encima de los 17 días presentaron un riesgo relativo de empeorar su supervivencia de 9,2 (IC 95%= 0,92-481) comparados con las pacientes de los mismos estadios sometidas a la cirugía del cáncer de ovario de forma inmediata, en un único tiempo quirúrgico.

En nuestro estudio, las 8 pacientes intervenidas previamente y diagnosticadas finalmente de estadio IIIC, presentaron un periodo superior a los 17 días para la realización

de la cirugía de reestadificación. El tiempo de intervalo entre las dos cirugías fue de 25 días (DE± 10,6).

Creemos que el equipo quirúrgico laparoscopista debería ser capaz de poder ofrecer a la paciente el tratamiento quirúrgico apropiado de forma inmediata. Se han realizado estudios sobre el impacto en la supervivencia de los estadios avanzados del cáncer de ovario por el efecto de la centralización de la cirugía primaria del cáncer de ovario en hospitales universitarios [635].

Tingulstad [636], no encontró diferencias significativas cuando se compararon los resultados de la SPV de las pacientes intervenidas en estadios iniciales (I y II) del cáncer de ovario entre los dos tipos de ambientes hospitalarios: “hospital universitario” y “no universitario”. En cambio, en los estadios avanzados (III y IV) del cáncer de ovario, la supervivencia a los 5 años varió entre los dos tipos de hospitales, siendo de un 4% en los “no universitarios” y sin cirujano especialista frente a un 26% en los “hospitales universitarios”, con una media de supervivencia de 12 meses frente a 21 meses ($p=0,01$).

La realización de un mayor número de cirugías citoreductoras en los hospitales universitarios por parte de los especialistas en oncología ginecológica, mejora también la tasa de supervivencia de las pacientes en estadios avanzados de cáncer de ovario, tal como se ha demostrado en los trabajos publicados por la Sociedad de Ginecología Oncológica de los Estados Unidos de América [637], por el Servicio Nacional de la Salud inglés [638] y por los estudios poblacionales nacionales finlandeses y noruegos [635, 639].

VI.3. ANÁLISIS DE LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (ECOGRAFÍA VAGINAL, CA 125, TAC ABDOMINO-PÉLVICO) Y DE LA LAPAROSCOPIA EXPLORADORA

La aproximación al diagnóstico de presunción se realiza mediante la sospecha clínica y las pruebas complementarias que han mostrado las mejores sensibilidades y especificidades. Las tres pruebas complementarias más empleadas son la ecografía vaginal y estudio doppler, el valor sérico del CA 125 y la TAC abdomino-pélvica.

A diferencia del resto de tumores ginecológicos, el diagnóstico histológico del cáncer epitelial de ovario no puede confirmarse hasta el mismo momento del acto operatorio. Solamente se dispone de la presunción de malignidad por la clínica y por los resultados obtenidos en las pruebas complementarias del estudio preoperatorio de la masa anexial sospechosa.

En nuestro estudio, todas las pacientes con sospecha de masa anexial maligna fueron sometidas a una cirugía para obtener una muestra biopsica. El diagnóstico de cáncer epitelial de ovario se confirmó en el 70,8% de las pacientes que fueron intervenidas por una masa anexial sospechosa de neoplasia de ovario. De entre ellas, 167 pacientes fueron diagnosticadas de estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario.

Nosotros consideramos, que ante cualquier sospecha de masa tumoral ovárica en fase avanzada, existen tres motivos para obtener siempre una biopsia del tumor. Un primer motivo para obtener una biopsia en el primer acto quirúrgico es que nos permite confirmar la naturaleza maligna del tumor ovárico y de esta forma poder tratar adecuadamente a

estas pacientes. Gracias a la biopsia, del total de 370 pacientes estudiadas, nos permitió excluir del estudio a 173 pacientes diagnosticadas de una neoplasia ovárica en estadio inicial, a 29 pacientes con diagnóstico de metástasis ováricas, de tumores ováricos borderline o del tipo no epitelial y a una paciente diagnosticada de actinomicosis.

Un segundo motivo para obtener el material biopsico, es la necesidad de tener un diagnóstico histológico adecuado antes de iniciar la quimioterapia neoadyuvante en las pacientes que fueron sometidas a una cirugía exploradora y descartadas para poder realizar una cirugía citoreductora óptima. En nuestra serie, el 42,1% de las pacientes a las que se les realizó una cirugía de intervalo, no se encontró tejido invadido. La ausencia de tejidos neoplásicos en el material extirpado durante la cirugía de intervalo hubiera dificultado el diagnóstico real de la enfermedad si no hubieramos dispuesto con anterioridad de la biopsia. McCluggage [640], puso de manifiesto por primera vez, la necesidad de conseguir material tisular neoplásico para catalogar el tipo y el grado histológico debido a los cambios morfológicos que experimentan los tejidos tras la administración de la quimioterapia.

Y por último, la obtención de la biopsia permite el estudio biológico-molecular necesario para el desarrollo de las nuevas terapias adyuvantes.

Si en el manejo de la paciente con un estadio avanzado de cáncer epitelial de ovario, la obtención del diagnóstico de carcinoma de ovario ya supone una dificultad, se añade una segunda preocupación para el equipo quirúrgico. Esta preocupación es la de conocer si las pacientes que se encuentran en estadios más avanzados del cáncer de ovario alcanzarán con éxito la reseccabilidad quirúrgica completa. El cirujano que interviene a estas pacientes se prepara para garantizar que la cirugía que se efectuará alcanzará la citoreducción primaria óptima y que podrá minimizar los riesgos quirúrgicos si conoce de antemano las probables localizaciones de la enfermedad tumoral y prepara a la paciente para una posible cirugía ultraradical. Lamentablemente, la amplitud de la extensión de la enfermedad y determinadas localizaciones de la enfermedad en la cavidad abdominal

superior dificultan extraordinariamente la exéresis de todo el tejido tumoral, no permitiendo conseguir el objetivo principal de la cirugía primaria citoreductora en un 30% aproximadamente.

Dado que en la actualidad todavía no disponemos de un único o de varios criterios para poder predecir con total certeza si la cirugía citoreductora primaria en el cáncer de ovario avanzado será óptima o no, en la práctica clínica nos apoyamos en los criterios que han mostrado una aproximación a la realidad de las pacientes afectas de cáncer de ovario avanzado.

Las pruebas preoperatorias que aportan esta ayuda tan necesaria son sobretodo el valor sérico del CA 125, la TAC abdomino-pélvica, la laparoscopia exploradora y la ecografía vaginal.

La tasa de predicción para lograr una citoreducción primaria óptima, utilizando alguna de estas pruebas preoperatorias, oscila entre el 40 y el 94% [223, 252, 344-5, 347, 349, 351-2]. Este amplio margen podría indicar que no está claro si los resultados obtenidos son pacientes o son centros dependientes.

A la pregunta planteada a los especialistas de ¿Cuáles son las características clínicas de la paciente y/o las pruebas complementarias capaces de valorar de forma preoperatoria la resecabilidad quirúrgica que permitan seleccionar a las pacientes que puedan cumplir con el ideal teórico de la cirugía citoreductora primaria del cáncer de ovario y de esta forma evitar una laparotomía “innecesaria” en los casos irresecables? La respuesta obtenida en el trabajo de Aletti [641] fue la de conseguir un perfil de paciente tras obtener la información a través de la exploración clínica, de los resultados del estudio preoperatorio (CA 125, TAC abdomino-pélvico) y de la laparoscopia exploradora.

VI.3.1. CA 125 Y RESECABILIDAD

Los resultados obtenidos en nuestra serie con respecto al análisis del marcador tumoral CA 125 están de acorde con los encontrados en la literatura. El CA 125 se

encontró elevado en el 89,8% de las pacientes (estadio IIB-IV). En los estudios de Eltabbakh [223] y Gerner [349] cerca del 93% de las pacientes (estadio III) mostraron elevaciones superiores a 35U/ml del CA 125.

El valor medio de CA 125 de nuestras pacientes fue de 1.308 U/ml ($DE \pm 4.129,8$). La media del CA 125 en los trabajos retrospectivos estudiados informan de valores medios más bajos, situados entre 495 y 819U/ml [223, 252, 344-345, 349] excepto en el trabajo de Rossi [347] en el que se obtiene un valor medio de CA 125 de 1.351,8U/ml. El valor porcentual del Valor Predictivo Positivo para el CA 125 fue del 95,7%. El 46,7% de nuestras pacientes presentaron niveles de $CA\ 125 \geq 500$ U/ml, de las cuales en el 39,7% pudimos realizar una cirugía citoreductora óptima completa ($TR=0$ cm), mientras que el 60,3% restante no fue posible, mostrando una OR de 2,8 ($IC\ 95\% = 1,5-5,3$) de no poder conseguir la cirugía citoreductora óptima completa.

Todos los trabajos acerca del valor del CA 125 para la predicción de la resecabilidad quirúrgica han sido de carácter retrospectivo, con un número bajo de pacientes e incluyendo además de pacientes con estadios avanzados a pacientes con estadios iniciales de cáncer de ovario. El trabajo multicéntrico retrospectivo de Gerner y cols [349], es el único con un número elevado de pacientes (se incluyeron a 424 pacientes), todas ellas diagnosticadas en estadios avanzados de cáncer de ovario (estadio III-IV) (ver tabla VIII, página 82).

La mayoría de trabajos eligen el valor de corte del CA 125 obtenido a través de la aplicación de la determinación del valor del CA 125 determinado en la curva *ROC*, o bien, por el valor sérico del CA 125. Para el primer caso el umbral de corte es el de 400 ó 500 U/ml y para el segundo de 500 ó ≤ 500 U/ml.

La mayoría de las series publicadas encuentran que el valor de corte del CA 125 para poder alcanzar la citoreducción óptima es de 500U/ml [223, 252, 344-345, 347, 349-50] y excepcionalmente un valor elevado como el que determinó Mermazadeh [352] en su estudio, con un valor del CA 125 de 912U/ml. Eligiendo el valor de corte de CA 125 en 500U/ml, la tasa de citoreducción óptima, considerada por la mayoría de autores, como la

cirugía que obtiene un TR postquirúrgico entre $<1\text{cm} \leq 1\text{cm}$, se encuentra entre el 40 y el 76% [252, 344-345, 347, 349, 351-352]. Solamente Eltabakkh [223] clasificó a las pacientes en cuatro grupos en función del TR: TR=0cm, TR= $<1\text{cm}$, TR= $<2\text{cm}$, TR $>2\text{cm}$.

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 también aproximadamente de 500U/ml [223, 349]. Sin embargo, la área bajo el ROC alcanza unos límites entre el 0,65 al 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 tentativa quirúrgica. Es por ello que se discute la utilidad clínica del valor del CA 125 obtenido por la ROC como único valor para predecir la reseccabilidad quirúrgica.

En su trabajo de Chi y cols. [345], concluyeron que el umbral de 500UI/ml de CA 125, tras haber realizado la cirugía citoreductora primaria en 100 pacientes con estadio III de la FIGO, tenía un VPP del 78% y un VPN del 73% para una enfermedad residual óptima. En cambio, Memarzadeh y cols [352] en una serie de 99 pacientes el VPP fue del 78% y el VPN fue del 31% si el umbral del CA125 era de 912UI/ml y para Brockbank [351] si se eligía el valor de 586 UI/ml el VPP era del 85,7%. En esta serie de 99 pacientes en estadio III/IV de cáncer de ovario, obtuvieron un valor de corte del CA 125 en 912U/ml para predecir la cirugía óptima frente a la subóptima, más elevado que los anteriores trabajos. En este estudio, la citoreducción fue óptima en el 75% de los casos.

Según los resultados de Chi [345], existiría un 18,2% de su población que alcanzaría la citoreducción óptima con valores de CA125 superiores a 586UI/ml y un 17% de pacientes con valores de CA125 inferiores a 500UI/ml no alcanzarían la cirugía óptima. Cuando las cifras de CA125 superan los 1.000UI/ml, solo un 6,6% de las pacientes obtendrían una cirugía óptima.

Cooper y cols. [252], demostraron una correlación significativa de los niveles de CA 125 con los estadios avanzados, el grado histológico indiferenciado, el subtipo histológico seroso-papilar, el grado de citoreducción y la ascitis, pero no con la edad.

Obeidat [344] con un número menor de pacientes (40) no encontró diferencias significativas con la edad, con el grado histológico ni con el estadio. El valor medio de CA 125 que obtuvo Cooper [252] en los estadios avanzados comparado con los iniciales fue de 893 frente a 174 U/ml ($p=0,001$); para el subtipo seroso-papilar comparado con el resto de tipos histológicos fue de 870 frente a 334 U/ml ($p=0,02$); para el grado III comparado con los grados I-II fue de 928 frente a 323 U/ml ($p=0,001$) y la presencia de ascitis comparada con la ausencia de ascitis de 893 frente a 220 U/ml ($p=0,001$). La cirugía subóptima ($TR>1\text{cm}$) estuvo asociada a un mayor nivel de CA 125 (1.067 U/ml) comparada con la cirugía óptima (399 U/ml) ($p=0,001$).

Eltabbakh y cols. [223], concluyeron que el valor de corte del CA 125 preoperatorio en 500 U/ml fue un factor significativo para predecir la citoreducción óptima completa ($TR=0\text{cm}$) con una sensibilidad del 73% y especificidad del 74%. Un 57% de las pacientes alcanzaron el grado de citoreducción óptima completa cuando los valores de CA 125 fueron $\leq 500\text{U/ml}$, mientras que sólo un 14% lo logró cuando el valor de CA 125 fue $>500\text{U/ml}$ ($p=0,001$). Este trabajo es el único en el que se realizaron tres categorías de la variable CA 125 ($TR=0\text{cm}$, $TR=\leq 1\text{cm}$, $TR=>1-2\text{cm}$). Las pacientes con valores $\leq 500\text{ U/ml}$ de CA 125 presentaron 7,9 veces más probabilidades de completar la cirugía citoreductora óptima completa que las pacientes con valores $>500\text{U/ml}$ (IC 95%= 2,5- 24,2; $p=0,001$). Las pacientes con ausencia o escasa ascitis tuvieron una probabilidad de 7,5 veces más de conseguir la cirugía óptima completa que las pacientes con grandes volúmenes de ascitis (IC 95%= 2,0- 28,7; $p=0,001$).

Gemer y cols. [349], consiguieron realizar una citoreducción óptima a 242 pacientes. La media de CA 125 de estas pacientes con cirugía citoreductora óptima fue menor que las pacientes que obtuvieron una cirugía subóptima (304 frente 863 U/mL; $p=0,001$). El área

bajo la curva fue de 0,65 (IC 95%= 0,60–0,71) y el valor de corte del CA 125 derivado de la curva *ROC* fue de 400 U/ml, con una exactitud del 62%.

En nuestro estudio, el punto de corte del CA 125 que mostró la máxima sensibilidad y una especificidad según los datos obtenidos en la curva *ROC* fue de 485 U/ml, con una sensibilidad del 62,8% y especificidad del 64%.

Con estos resultados, por un lado un 37% de la población, que presenta un valor de CA 125 > 500 U/ml y obtiene un valor de citoreducción óptima, caeríamos en la tentación de no intentar realizar una cirugía primaria citoreductora, mientras que por otro lado un 36% de las pacientes con valor de CA 125 ≤ 500 U/ml y que no alcanza la citoreducción óptima, serían sobreestimadas para creer que se conseguiría fácilmente la eliminación del tumor.

Además, cuando efectuamos un análisis estratificado de la cirugía primaria y del valor del CA 125 por encima o debajo de 500 U/ml junto con la presencia o ausencia de ascitis durante el acto quirúrgico, solamente las pacientes con ausencia de ascitis pero con un valor de CA 125 > a 500 U/ml mostraron un riesgo relativo de 3,7 (IC 95%= 1,49-9,6) de no poder realizar una cirugía citoreductora primaria con la categoría de cirugía óptima.

Para nosotros junto con algunos autores [272, 349, 351-352], el valor aislado del CA125 tiene un valor dudoso para predecir la resecabilidad quirúrgica, dado que un único valor muy aumentado de CA125 no implica necesariamente que la paciente se encuentre con una afectación tan masiva que impida de entrada intentar realizar una cirugía citoreductora con intención de lograr un nivel óptimo.

VI.3.2. TAC ABDOMINO-PÉLVICO Y RESECABILIDAD

En nuestro estudio la TAC abdomino-pélvica diagnosticó una masa anexial como patológica en el 98,1% (VPP). La tasa de predicción del TAC de nuestro estudio no se pudo obtener debido a que los hallazgos descritos no fueron objeto de un estudio prospectivo.

Hubo una buena correlación de las medidas de la masa ovárica, cercana al 96%, entre la ecografía ginecológica y la TAC. Aunque la ecografía vaginal pudo proporcionar información adicional acerca de la presencia o ausencia de ascitis, de la carcinomatosis pélvica o de la presencia de implantes intestinales, la TAC permitió valorar las dos hemicavidades abdominales (superior e inferior) con mayor detalle y poder localizar de esta forma la existencia de metástasis viscerales, adenomegalias o mazacotes ganglionares, extensión de la carcinomatosis, derrame pleural y etc.

El 54,6% de las pacientes presentaban una gran afectación de la cavidad abdominal (carcinomatosis peritoneal junto con gran volumen de ascitis). De estas pacientes el 23,8% presentaron además una afectación ganglionar, visceral y/o pleural. Las pacientes que en la TAC no mostraron una afectación de carcinomatosis peritoneal de la cavidad abdominal superior (38,4%), en la cirugía primaria sólo un 3,7% precisó realizar una cirugía más extensa por encontrar mayor afectación tumoral de la que informaba la TAC.

Se han realizado intentos de crear un modelo de predicción preoperatoria de la cirugía citoreductora subóptima en los estadios avanzados del cáncer de ovario, pero ninguno de ellos ha podido impedir que algunas pacientes no alcancen la cirugía citoreductora óptima deseada o dicho de otra forma, no han podido evitar que la cirugía citoreductora fuera subóptima. La mayoría de los modelos evalúan los lugares anatómicos que suelen impedir la citoreducción y el valor del CA 125.

Nelson [274], fue el primer autor en publicar un modelo predictivo de resecabilidad quirúrgica en los estadios avanzados de cáncer de ovario (42 pacientes en estadio III-IV) basado en 8 parámetros de la TAC abdomino-pélvica: afectación tumoral prolongada del omento hacia el bazo, el tumor de gran volumen por encima de 2 cm en el diafragma, las metástasis del parénquima hepático, pleura, mesenterio intestinal, vejiga o adenopatías para-aórticas por encima de la vena renal izquierda. Con sólo un único parámetro alterado en la TAC se categorizaba a la paciente como "inoperable". Con este criterio, la sensibilidad del modelo para identificar a las pacientes que no alcanzarían la citoreducción óptima fue

del 92,3%. Pero su VPP fue del 66,7%, indicando que una de cada tres pacientes categorizadas de irresecables por la TAC obtendría una cirugía citoreductora óptima si se efectuara la cirugía citoreductora primaria.

Meyer [458] evaluó a 28 pacientes, 18 de las cuales se encontraban en estadios avanzados. Empleó un sistema de puntuación con 5 parámetros de la TAC. Aunque el VPP fue del 100%, en cambio, la sensibilidad de este modelo fue del 58%. Es decir, este modelo fallaba en la detección del 42% de las pacientes que obtendrían una cirugía subóptima.

Bristow [272] practicó un estudio exhaustivo radiológico de 25 parámetros de la TAC (entre ellos el tamaño de los impantes peritoneales >2cm, grosor del peritoneo, tumor del mesenterio intestinal >2cm, adenomegalias >1cm por encima de la vena renal, extensión tumoral del omento hacia el bazo, afectación tumoral de la pelvis y la presencia de uretrohidronefrosis), la edad, el estado vital y el valor del CA 125 preoperatorio. Cuando el índice de predicción era ≥ 4 , la tasa de exactitud diagnóstica fue del 92,7% e identificaba a las pacientes que obtendrían una cirugía subóptima en el 100% de los casos. Este modelo de predicción fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$) pero presenta el inconveniente de ser demasiado complejo lo que hace difícil aplicarlo en la práctica diaria del estudio preoperatorio del cáncer de ovario.

Dowdy [357] tras evaluar 17 criterios radiológicos de la TAC en 87 pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario, concluyó que la aparición de la carcinomatosis y la presencia de importantes volúmenes de ascitis estaban asociados a una tasa de citoreducción óptima del 32%.

La TAC abdomino-pélvica consigue una elevada exactitud, con valores entre el 79-93% [272, 274, 358, 458]. Aunque la RM consigue mejores resultados de exactitud (95%) que la TAC, no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre ellas, por lo que la TAC es la prueba más ampliamente empleada tras la sospecha ecográfica de masa tumoral anexial.

Aunque los avances continuos en la tecnología de la TAC aseguren cada vez una mejor resolución de imagen, se hace muy difícil la exclusión de una paciente con estadio avanzado de cáncer de ovario para un intento de realizar una cirugía citoreductora óptima con los resultados obtenidos solamente por las pruebas de imagen.

VI.3.3. LAPAROSCOPIA EXPLORADORA Y RESECABILIDAD

La laparoscopia exploradora abierta, se está introduciendo como un elemento más del estudio preoperatorio para la evaluación de la resecabilidad quirúrgica primaria y para la valoración de resecabilidad quirúrgica en la cirugía de intervalo de las pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario [397, 365, 631].

Las ventajas de la laparoscopia incluyen la visión magnificada de la anatomía pélvica y abdominal, la visualización de las metástasis del abdomen superior, de la superficie del hígado y del diafragma, del fondo de saco de Douglas, exceptuando la visión de los ganglios retroperitoneales. También permite la obtención de la biopsia que nos confirmará el origen ovárico primario o la naturaleza metastásica ovárica. 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 la exploración laparoscópica varía según los autores. Vergote [364], consideró factible la citoreducción en un 79%, Fagotti [365] y Angioli [631] en un 61%. El 96% de las pacientes, que fueron valoradas como candidatas para la citoreducción óptima tras la valoración de la exploración laparoscópica, lograron obtener una cirugía citoreductora óptima.

Gracias a la laparoscopia exploradora, el 39% de las pacientes no sufrieron una laparotomía que no aportaría a la paciente la consecución de una citoreducción primaria óptima [631], disminuyendo la morbi-mortalidad operatoria de un 12 a un 6% respectivamente y pudiendo beneficiarse de una quimioterapia neoadyuvante precoz junto

con una cirugía de intervalo, posible en un 73,5% de las veces. Las tasas de citoreducción óptima en las pacientes sometidas a la cirugía de intervalo alcanzan unas cifras elevadas de citoreducción óptima, cercanas al 80% [631]. Un 26,5% de las pacientes que iniciaron la quimioterapia neoadyuvante experimentaron una progresión de la enfermedad y por consiguiente no llegaron a efectuar nunca una cirugía laparotómica.

Nosotros efectuamos la laparoscopia de forma convencional en la gran mayoría de los casos, variando el puerto de entrada de insuflación de la zona umbilical a la subcostal izquierda en función de la dificultad de la entrada del gas. En casos seleccionados, como en las pacientes que ya habían efectuado el tratamiento primario de cirugía citoreductora y quimioterapia y que presentaron una recidiva, realizamos la laparoscopia abierta.

En nuestra serie no tuvimos ningún incremento en la morbilidad o en el aumento de los implantes tumorales en la zona de los trócares con respecto a los resultados de los trabajos con laparoscopia abierta. Los trabajos anteriores al estudio de Vergote obtuvieron una incidencia de metástasis en el lugar de implantación del trocar entre el 1-19% [642-54], con un total de 24 pacientes. Vergote [655], obtuvo un 17% de afectación metastásica en el puerto de entrada del trocar laparoscópico del total de las 30 pacientes estudiadas. Constató que en todas las pacientes que fueron diagnosticadas de implantación metastásica del trocar, estas metástasis desaparecieron durante la administración de la quimioterapia neoadyuvante, o bien fueron resecaadas en la cirugía de intervalo. Ninguna de las pacientes presentó una nueva recidiva en esa localización durante el seguimiento y ninguna mostró una metástasis en el puerto de entrada en el momento de su fallecimiento. Tras estos resultados, Vergote concluyó que la aparición de estas metástasis no tenía valor pronóstico porque no empeoraba la supervivencia de la paciente.

Entre las recomendaciones para disminuir la incidencia de la implantación tumoral en los puertos de entrada de la laparoscopia en el cáncer de ovario, se encuentran minimizar el trauma en la zona de colocación, fijando el trocar, disminuir la manipulación de entrada-retirada-entrada del trocar, aspirar la ascitis con el trocar colocado en su lugar, retirar el gas de insuflación con el trocar puesto, aplicar una solución de povidona yodada

en los orificios de todos los trócares al retirarlos y cerrar todas las capas de los puertos de entrada de 10-12mm [656].

Todas las pacientes a quienes se les practicó la laparoscopia exploradora prosiguieron con una quimioterapia neoadyuvante por haberlas desestimado para la realización de una cirugía citoreductora primaria óptima. En nuestra serie, de las 32 pacientes a las que se les realizó una laparoscopia para evaluar la resecabilidad quirúrgica, el 40,6% presentaron una progresión de la enfermedad tras iniciar una quimioterapia neoadyuvante. Las 19 pacientes que efectuaron la quimioterapia neoadyuvante tras haber sido sometidas a una evaluación prequirúrgica y laparoscópica obtuvieron una cirugía de intervalo citoreductora óptima en el 100% de los casos (el 94% con TR=0cm y el 6% con TR=>0-<2cm). Cabe destacar que la mortalidad operatoria fue del 0% y la estancia hospitalaria media fue de 4,5 días (rango: 2-9).

Se han investigado otras pruebas que muestran una buena capacidad para la evaluación de la resecabilidad quirúrgica en las pacientes con estadios avanzados del cáncer de ovario, como son la presencia de ascitis, el estudio con *microarrays* del perfil génico y la evaluación laparoscópica de la cavidad pleural.

El papel del volumen de la ascitis referido a la su capacidad de predicción para alcanzar una cirugía citoreductora óptima ha sido propuesto por varios autores [357, 405, 495], pero no existe ningún estudio que utilice la ascitis como parámetro único.

En nuestra serie, la presencia de ascitis objetivada durante el acto quirúrgico mostró una OR de 2,0; IC 95%= 1,1-3,7 ($p<0,05$) de no poder alcanzar la citoreducción óptima frente a las pacientes en las que no se halló ascitis durante la cirugía.

Berchuck [362], estudió el perfil génico, con un total de 120 genes, en 44 pacientes con cáncer serosopapilar de ovario para predecir la resecabilidad quirúrgica. Los resultados obtenidos fueron que la expresión de 32 genes ayudó a discernir si las pacientes lograrían

alcanzar una cirugía citoreductora óptima contra subóptima, con una exactitud predictiva del 72,7% y un VPP del 75%.

En el año 2002, se introdujo la realización del estudio de la cavidad pleural mediante la laparoscopia torácica VATS (Video Assisted Thoracic Surgery) en las pacientes diagnosticadas de estadio IV de cáncer de ovario por citología y por la presencia de derrames pleurales severos en la TAC. Cuando los derrames pleurales son importantes estaría incrementado el riesgo de metástasis pleurales macroscópicas y/o parenquimatosas [657]. Estas pacientes presentan un 60% de positividad en el estudio citológico del derrame pleural. La práctica del VATS permite no sólo el diagnóstico del estadio IV debido a la afectación pleural y/o a la afectación parenquimatosa pulmonar con una elevada tasa de exactitud (inclusive en los casos con pequeños volúmenes de enfermedad), sino que también facilita realizar la cirugía de la cavidad pleural (pleurodesis) y posibilita al mismo tiempo llevar a cabo la citoreducción intratorácica. Eisenkop consiguió una citoreducción intratorácica del 77% [658]. La TAC abdomino-pélvica, a diferencia del VATS, sólo puede valorar las bases pulmonares y únicamente presenta las mejores tasas de sensibilidad para predecir la efusión maligna cuanto mayor sea el volumen de la enfermedad pleural/parenquimatosa.

VI.4. EVALUACIÓN DE LOS DISTINTOS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS EMPLEADOS EN LA CIRUGÍA CITOREDUCTORA PRIMARIA (RESECCIONES VISCERALES Y PERITONEALES)

La cirugía citoreductora primaria es la operación que permite extirpar la mayor cantidad de tumor posible, incluyendo a las metástasis antes de iniciar la quimioterapia adyuvante. Pero esta cirugía citoreductora primaria sólo será beneficiosa para la paciente cuando se logre obtener un tamaño residual nulo o mínimo.

No existe hasta la fecha, ningún trabajo randomizado acerca de la cirugía citoreductora, pero en cambio, se considera que esta cirugía es una de los componentes del tratamiento estándar de los tumores avanzados de cáncer de ovario aceptados por todas las sociedades ginecológicas mundiales. En estos momentos, en el inicio del siglo XXI, todos los científicos que critican la ausencia de este tipo de estudios randomizados, tan importantes para asentar las bases del manejo terapéutico del cáncer de ovario avanzado, deberían aceptar que la cirugía citoreductora en los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario muestra un impacto en la supervivencia de estas pacientes, tal y como se aprecia en los resultados obtenidos en los meta-análisis de Hunter [314] y Bristow [315].

La consecución de una cirugía citoreductora primaria óptima presenta mayor impacto positivo en la supervivencia que la cirugía subóptima. En el último volumen del *Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer* de la FIGO [7], se informa de las distintas supervivencias dentro del mismo estadio (IIIC) que se obtuvieron según el tamaño residual postquirúrgico alcanzado en la cirugía primaria citoreductora. De esta forma, para las pacientes sin TR microscópico, la supervivencia a los 5 años fue del 63,5%. Para las pacientes sin TR 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 de las pacientes con nula presencia de tumor residual. Para las pacientes con $TR \leq 2$ cm, fue del 32,9% (OR de 2,3; IC 95%= 1,5-3,5), para las pacientes con $TR > 2$ cm, fue de 24,8% (OR de 3,0; IC 95%= 1,9-4,5). 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% (OR de 2,9; IC 95%= 1,9-4,5).

Hunter [314], realizó un meta-análisis con 58 estudios y un total de 6.962 pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario sometidas a tratamiento quimioterápico basado en platino. Obtuvo una relación directa en el modelo de regresión lineal múltiple entre el esfuerzo quirúrgico y la supervivencia. A mayor esfuerzo quirúrgico por obtener un tamaño residual <1 cm, se incrementaba la supervivencia, dándole un papel más importante en el impacto sobre la supervivencia a la quimioterapia más que al tamaño residual postquirúrgico. Por cada incremento del 10% en la obtención de un menor tamaño residual obtenía un aumento de 5,8 a 6,9 meses de supervivencia media.

Bristow [315], en otro meta-análisis sobre el total de 81 estudios de cohortes y con 6.885 pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario en estadios III-IV concluyó que la cirugía citoreductora primaria aumentaba la supervivencia con gran poder estadístico, incrementando la supervivencia un 5,5% por cada 10% de aumento en la cirugía citoreductora.

Una de las preguntas que se plantean los equipos quirúrgicos es la de saber hasta qué grado de complejidad debe alcanzar una cirugía citoreductora agresiva en los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario para conseguir la máxima reducción del tumor.

La agresividad quirúrgica es distinta para cada uno de los cirujanos, incluso dentro del mismo colectivo de ginecólogos oncólogos. En más de un 40% de pacientes deben

realizarse un promedio de 9 (rango= 0-15) procedimientos quirúrgicos agresivos para conseguir el mínimo valor del tamaño residual sin incrementar en exceso la morbi-mortalidad operatoria de este tipo de cirugía.

La cirugía citoreductora agresiva es factible incluso en las pacientes de mayor edad [5,48,52]. Wright [659], en un estudio de 175 pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario y un 26% de la población mayores de 70 años alcanzaron una citoreducción óptima (<1cm) en el 81%, similar al 82% conseguido por las pacientes de edad inferior a los 70 años.

No todos los autores catalogan a la gran mayoría de los procedimientos efectuados durante la cirugía radical del cáncer de ovario avanzado a nivel de la cavidad abdominal como de agresivos, tanto si se refieren a los realizados a nivel pélvico como a los practicados en el hemiabdomen superior. En conjunto, estos procedimientos se refieren a la resección intestinal de cualquier segmento del colon, en particular del recto-sigma, o del intestino delgado y a la cirugía diafragmática (peritonectomía, resección de nódulos), esplenectomía [660], resección parcial gástrica o hepática. La cirugía a nivel de la porción distal del colon y recto, es considerada hoy día, como una parte obligada del protocolo de tratamiento del cáncer de ovario, siendo en cambio la que se realiza a nivel del hemiabdomen superior la cirugía considerada como agresiva (hemiabdomen superior derecho e izquierdo, múltiple o extensa cirugía intestinal, linfadenectomía sistemática) [300, 501, 641].

Con las técnicas quirúrgicas más recientes, sobretodo las que se pueden aplicar sobre la superficie peritoneal, como el coagulador de argón y CUSA (cavitron ultrasonic surgical aspirator), se consigue destruir una gran cantidad de material tumoral pudiendo obtener unas cifras de cirugía citoreductora óptima muy altas (85,3%) [300, 660].

En nuestras pacientes, nosotros aplicamos el empleo del electrocauterio para la realización de las peritonectomías pélvicas y diafragmáticas (peritonectomía) y las

lindafenectomías retroperitoneales junto con la utilización del material de sutura automática para las anastomosis intestinales.

Por otro lado, la cirugía de los estadios avanzados del cáncer de ovario es cirujano dependiente. La necesidad de realizar una cirugía extensa precisa de una buena preparación quirúrgica para poder realizar todos los procedimientos necesarios para eliminar cualquier lesión tumoral por pequeña que sea ubicada en cualquier zona de la cavidad abdominal; es preciso ser metódico, tenaz y persistente. Por otro lado, no hay que olvidar que el éxito de la cirugía agresiva no sólo se basa en la experiencia del cirujano, sino que un buen equipamiento y el trabajo multidisciplinar permite lograr los mejores resultados intra y postoperatorios.

En 1995 se creó la Unidad de Ginecología Oncológica en nuestro Hospital y desde entonces todas las pacientes han sido intervenidas por nuestro equipo.

Nuestra tasa de citoreducción óptima (óptima completa y óptima no completa) fue del 70,1% del total de las 167 pacientes del estudio, la cual se asemeja a las obtenidas por la mayoría de grupos de trabajo que se dedican a esta patología ginecológica [306, 340, 641].

Otro aspecto de la cirugía citoreductora es el impacto de la cirugía agresiva en el apartado tanto de la morbi-mortalidad como de los parámetros de la SPV y PLE de las pacientes con estadios avanzados del cáncer de ovario.

La práctica de una cirugía agresiva en los estadios avanzados del cáncer de ovario tiene más defensores que detractores. Estos procedimientos pueden comportar una elevada tasa de morbi-mortalidad y un retraso en el inicio de la quimioterapia adyuvante. Gaducci [661], concluyó en su trabajo multicéntrico retrospectivo, tras valorar a 313 pacientes en estadios III-IV de cáncer de ovario, que el intervalo entre la cirugía y el inicio de la quimioterapia adyuvante basada en platino (11, 21 y 31 día), no objetivó un valor pronóstico negativo para la respuesta al tratamiento, ni para la supervivencia de estas pacientes. Pero sin el intento de la práctica de una cirugía agresiva las pacientes presentan una disminución de la probabilidad de supervivencia.

En la mayoría de las pacientes con estadios avanzados del cáncer de ovario debe efectuarse una cirugía citoreductora agresiva (resecciones viscerales intrabdominales, peritonectomías y linfadenectomías retroperitoneales sistemáticas) para alcanzar la reseabilidad quirúrgica óptima. La cirugía agresiva comporta una cierta morbi-mortalidad. La experiencia del equipo quirúrgico, anestésico y los cuidados postoperatorios inmediatos son una de las claves del éxito. Aletti [641], considera que el “buen” cirujano-oncológico es aquel que realiza los procedimientos radicales en un número superior del 50%.

Para el cirujano ginecólogo-oncológico, la afectación de la cavidad superior abdominal es un desafío. Los principales motivos para desestimar un intento de cirugía citoreductora es una extensiva presencia de metástasis peritoneales en las vísceras abdominales, una gran afectación de la cavidad superior abdominal, una extensa afectación de la serosa del intestino delgado, metástasis parenquimatosas hepáticas o un excesivo sangrado intraoperatorio [340, 631].

En un cuestionario realizados por miembros de la Sociedad de Ginecólogos Oncólogos [340], se apreció que los lugares que ofrecían mayor dificultad para conseguir la citoreducción óptima fueron tres: el diafragma, la raíz del mesenterio y la triada portal.

El número de procedimientos efectuados para alcanzar una cirugía citoreductora óptima variará en función de la extensión de la enfermedad. En nuestra serie a todas las pacientes pertenecientes al grupo “Protocolo de la FIGO” se les efectuó rigurosamente cada uno de los 7 procedimientos establecidos por la FIGO: lavados citológicos peritoneales y/o recogida de ascitis para el estudio citológico, histerectomía total abdominal con doble anexectomía, linfadenectomía ilíaca y para-aórtica sistemática, omentectomía total y biopsias peritoneales/resección de nódulos peritoneales.

En cambio, en varios trabajos que valoran la cirugía citoreductora óptima y la agresividad quirúrgica que debe realizarse para alcanzar este objetivo, se puede apreciar que exceptuando la práctica mayoría de la histerectomía abdominal con la anexectomía bilateral en las pacientes con estadio IIIC, los otros procedimientos no superan el 50%.

En el grupo de pacientes sometidas a la cirugía citoreductora primaria y dentro del grupo de "Protocolo de la FIGO con afectación intrabdominal y/o retroperitoneal", los procedimientos quirúrgicos se extendieron, además de los 7 procedimientos de la FIGO, a la resección del recto-sigma en el 32,3%, a la pelviperitonectomía junto con la resección del recto-sigma en el 29,3%, a la peritonectomía (pélvica/diafragmática) en el 24,7%, a la resección de intestino delgado en el 7,7%, a la esplenectomía en el 3,0% y a la hepatectomía parcial en el 1,5%.

En nuestra serie, apreciamos una mayor proporción de exéresis del segmento de colon recto-sigma (un 29,3% de resecciones del recto-sigma en bloque junto con los genitales internos o un 32,3% de resecciones por separado de los genitales internos), que en otras series, como la cifra del 24,2% de exéresis de resección de recto-sigma que figura en la publicación de Aletti y cols. [641]. Quizás por este motivo, nuestra tasa de complicaciones intermedias o tardías es más alta que la tasa que se observa en la literatura. El íleo paralítico y los abscesos de pared fueron las complicaciones más frecuentes de nuestra casuística.

En el trabajo retrospectivo anteriormente citado de Aletti y cols. [662] en el que se incluyeron a 194 pacientes con estadio IIIC, los procedimientos efectuados para conseguir la citoreducción primaria fueron similares a los de nuestra serie. La carcinomatosis estuvo presente en el 74,2% de las pacientes y la ascitis en el 82,5%. Realizaron la histerectomía total abdominal en el 83,5% de las pacientes, anexectomía bilateral en el 97,9%, omentectomía total en el 88,1%, cirugía en el diafragma (peritonectomía en el 3,1%, resección de nódulos en el 8,2%), linfadenectomía pélvica sistemática en el 38,7% y para-aórtica sistemática en el 38,1%, resección de recto-sigma en el 24,2%, resección de intestino delgado en el 5,7%, gastrectomía parcial en el 1% y esplenectomía en el 6,2%.

Aletti [641], practicó todos los procedimientos agresivos necesarios para lograr una tasa de citoreducción óptima al 50-76% de las pacientes, inclusive en las pacientes con extensa carcinomatosis. Estos procedimientos abarcaban desde una peritonectomía diafragmática hasta una pancreatectomía distal, esplenectomía y/o resección hepática. La

carcinomatosis no fue un factor de mal pronóstico para la supervivencia, pero la reducción del tamaño tumoral incluso en los casos de carcinomatosis peritoneal, sí presentó una ventaja en la supervivencia global. El tumor residual fue el único factor de pronóstico independiente.

Nuestra tasa de esplenectomía fue del 3,0%, inferior a la encontrada en la literatura, que se sitúa alrededor del 13,8% de la serie de Eisenkop [660], el cual observó que las pacientes que precisaban de una esplenectomía para alcanzar la cirugía óptima presentaban un tiempo quirúrgico superior, una mayor pérdida hemática, un mayor número de transfusiones sanguíneas y un mayor tiempo de estancia hospitalaria comparadas con las pacientes a las que no se les realizó dicho procedimiento quirúrgico. Aunque mejoró el PLE, sin embargo el impacto en la SPV no mostró diferencias significativas.

Al igual que en el resto de la literatura cuando una paciente precisa de la esplenectomía también se practican otros tipos de procedimientos agresivos como la resección en bloque del recto-sigma (89,8%), peritonectomía diafragmática (63,3%), resección de mazacotes ganglionares retroperitoneales (67,3%), todas ellas con diferencias significativas $p < 0,001$, $p < 0,001$ y $p = < 0,006$ comparadas con las pacientes que no precisaron una exéresis del bazo.

Aletti [662], en una de sus publicaciones 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 una significación estadística de $p = 0,022$.

Ante una enfermedad voluminosa los ginecólogos encuestados en el trabajo de Eisenkop [340], el 76,3% opinaron que la afectación voluminosa del diafragma impediría la cirugía citoreductora óptima y esta cifra se reduce al 51,4% cuando la afectación diafragmática era únicamente superficial. La morbilidad quirúrgica de la cirugía del diafragma varía lógicamente en función del tipo de cirugía aplicada. De esta forma, la tasa de complicaciones fue del 27,4% en la peritonectomía diafragmática y del 20,7% para la

resección de un implante peritoneal diafragmático. El empleo de nuevas tecnologías quirúrgicas en la cirugía del diafragma, tales como el aspirador ultrasónico Cavitron y el coagulador de argón, permitirían lograr una menor morbilidad que la aplicación del bisturí eléctrico en estos procesos.

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 y etc.) [309, 318, 470, 663-5]. La mortalidad operatoria de la literatura oscila entre el 2-6% [330, 364, 641].

La tasa total de complicaciones quirúrgicas (mayores y menores) que obtuvimos en nuestra serie con la cirugía citoreductora primaria fue del 40,7%. Si comparamos nuestra tasa de complicaciones quirúrgicas con las de la literatura apreciamos que nuestros resultados presentan valores similares con la mayoría de autores [330, 335, 495, 497, 659].

Pero tras analizar estos estudios podemos afirmar que la inclusión de las complicaciones fueron más restrictivas en los trabajos de la literatura, y que solo informan de las complicaciones severas quirúrgicas excluyendo las de menor riesgo para la vida de la paciente, inclusive las complicaciones derivadas de la administración de la nutrición parenteral que precisan todas las pacientes sometidas a una resección intestinal y/o la necesidad de transfusión sanguínea por anemia inicial y cirugía radical.

En nuestra serie, 69 pacientes recibieron soporte nutricional con nutrición parenteral. El motivo principal del soporte nutricional fue la realización de la cirugía exéretica a nivel de recto-sigma y en segundo lugar por la aparición de cuadros de íleo paralítico en el postoperatorio intermedio.

No hubo ninguna paciente fallecida en el mismo acto quirúrgico pero sí en el postoperatorio intermedio o tardío, con un total de 7 casos. En cambio no se objetivó ninguna muerte en el grupo de pacientes a las que se les practicó cirugía de intervalo.

La mortalidad de la cirugía citoreductora del ovario no sólo depende de la extensión de los procedimientos quirúrgicos sino también de la condición médica y estado vital previos de la paciente, de la experiencia del equipo quirúrgico, anestésico y la calidad de los cuidados intensivos. Nuestras pacientes presentaron un 39,2% de patologías cardiovasculares, 15,8% endocrinas, 7,7% digestivas, 4,8% neurológicas, 3,8% neoplásicas; un total de 65 antecedentes de laparotomías previas, de causa no ginecológica y de 43 laparoscopias/laparotomías propiamente ginecológicas.

En nuestra serie, la mortalidad global operatoria de la cirugía citoreductora primaria fue del 4,2%. La morbilidad quirúrgica en el GRUPO 4-1 (quimioterapia neoadyuvante + cirugía de intervalo) fue nula comparada con las pacientes pertenecientes al grupo de la cirugía citoreductora primaria óptima y subóptima (GRUPOS 1-1, 1-2 y 2), y a su vez, las pacientes con cirugía de intervalo presentaron un menor número de complicaciones severas (5%).

VI.5. ESTUDIO DEL PAPEL DE LA LINFADENECTOMÍA EN LOS ESTADIOS AVANZADOS DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

En 1988, la FIGO [666] reconoció la importancia de la afectación ganglionar retroperitoneal para la supervivencia de las pacientes con cáncer epitelial de ovario, y por este motivo en la clasificación de la estadificación se creó un nuevo subestadio, el estadio IIIC. Pero en este estadio IIIC se englobaron tres posibilidades clínicas, en las que la paciente podía presentar enfermedad peritoneal sin ninguna invasión ganglionar o bien podía mostrar afectación en ambos compartimentos, el abdominal y el retroperitoneal, pero con volúmenes tumorales distintos. Desde entonces ha habido un gran interés por conocer si la linfadenectomía además de ser un factor de pronóstico para la SPV, también presentaba un valor terapéutico.

No existe ninguna prueba de imagen (TAC, RM, linfografía) que permita diagnosticar una invasión ganglionar por debajo del centímetro (10mm) o que informe del número de ganglios afectados [667].

Tras el trabajo de Benedetti-Panici [382] en el que se realizó un exhaustivo estudio anatómico de la diseminación linfática se pueden diferenciar dos comportamientos distintos entre los estadios iniciales y avanzados del cáncer epitelial de ovario. La diseminación linfática en los estadios avanzados se extiende de forma casi totalitaria a los grupos linfáticos ilíacos (obturadores, ilíacos externos) y para-aórticos (por debajo y por encima de la arteria mesentérica inferior, paracavales, intercavo-aórticos y para-aórticos).

En los estudios radiológicos de la extensión retroperitoneal en el cáncer de ovario se califica a la adenopatía como metastásica cuando su tamaño es \geq a los 2cm. Sin embargo, el tamaño esperado en las metástasis linfáticas en la mayoría de ocasiones no es superior a

los 2cm. Tangjitgamol [667] encontró una positividad histológica ganglionar en el 55,4% en las adenopatías que medían ≤ 10 mm tras estudiar un total de 2.069 ganglios de pacientes, tanto en estadios iniciales como avanzados de cáncer de ovario.

El tamaño de la adenopatía retroperitoneal no es un buen indicador para determinar la presencia de una metástasis por cáncer de ovario [667-8]. En este contexto, Zanetta [669] obtuvo unos buenos resultados cuando realizó una linfadenectomía basada en la palpación y la biopsia selectiva de las adenomegalias en los estadios iniciales del cáncer de ovario. Por el contrario, en otros estudios, la práctica de una linfadenectomía selectiva no fueron capaces de señalar estas diferencias [670-2]

Creemos, al igual que el anteriormente citado Tangjitgamol, que la realización de la linfadenectomía no sistemática no es la forma más adecuada para conocer la verdadera tasa de incidencia de metástasis ganglionar ya que no refleja la posible metástasis linfática microscópica. Carnino [302], demostró que a medida que se aumenta el número de ganglios extraídos aumenta el riesgo de encontrar una metástasis ganglionar. Panici [673], halló en su trabajo randomizado multicéntrico, un mayor número de ganglios invadidos en el grupo de pacientes con una linfadenectomía sistemática que en el grupo con exéresis de los mazacotes ganglionares palpables (70% frente a un 42%, respectivamente).

A diferencia de los tumores endometriales y cervicales, la realización de la linfadenectomía presenta unas características distintas en los tumores epiteliales de ovario. Por un lado, en los tumores endometriales y cervicales la afectación ganglionar se suele presentar de forma escalonada en los territorios cercanos al tumor y en cambio en el cáncer de ovario existe un 25,7% de pacientes que presentan un salto ganglionar hacia el territorio para-aórtico sin afectación ganglionar pélvica [672,686].

La práctica de la linfadenectomía ilíaca y para-aórtica sistemática es lo que nos permitirá conocer el verdadero estado ganglionar. La exéresis de los ganglios según la evaluación del cirujano por la palpación o la realización de un muestreo ganglionar presenta una menor tasa de detección de invasión ganglionar [302, 667].

En los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario, la afectación metastásica ganglionar retroperitoneal está cifrada entre un 34-78,6% cuando las pacientes son sometidas a una linfadenectomía sistemática [304, 373, 384, 673-6].

En nuestra serie, la tasa de afectación ganglionar en las pacientes con cirugía citoreductora primaria y una linfadenectomía fue del 52,0%.

La amplitud de la afectación ganglionar podría deberse por un lado a que a mayor estadio mayor es la posibilidad de encontrar ganglios invadidos y por otro lado porque la realización de una linfadenectomía sistemática permite detectar un número mayor de ganglios invadidos por aumentar el número de ganglios extirpados.

Así pues, la incidencia de metástasis ganglionares retroperitoneales aumenta con la presencia de una diseminación tumoral en la cavidad abdominal, de una citología peritoneal positiva, de las metástasis en el epiplon, de la afectación de ambos ovarios y del grado histológico indiferenciado. De todo ello se deduce que los factores de riesgo más importantes para la invasión ganglionar son el grado histológico III, la diseminación abdominal y la citología peritoneal positiva [677-8].

La localización más frecuente de las metástasis ganglionares que encontramos en nuestra serie fue la combinación del territorio pélvico y para-aórtico (22,0%), seguido del para-aórtico (15,4%) y del pélvico (14,6%).

En nuestro estudio, se practicó una linfadenectomía en el 74,4% de casos. La media del número de ganglios que obtuvimos en la práctica de la linfadenectomía fue de 22,6 (DE± 9,3). El grupo de cirugía subóptima presentó un mayor número de ganglios positivos comparados con las pacientes con cirugía óptima, con una OR de 0,9.

También en nuestra serie, cuando evaluamos los factores de pronóstico para la consecución de una linfadenectomía retroperitoneal en la cirugía primaria del cáncer de ovario, sólo la presencia de ascitis y el tipo de cirugía realizada mostraron un valor estadístico significativo.

La linfadenectomía sistemática se realizó a todas las pacientes a quienes efectuamos una cirugía citoreductora primaria óptima (TR=0cm y TR>0-<2cm) y a la

mayoría de las pacientes con cirugía subóptima. La cirugía subóptima presentó una OR de 37,3 (IC 95%=6,3-220,2) de no poder alcanzar una realización completa de la linfadenectomía comparada con las pacientes que alcanzaron una cirugía citoreductora primaria óptima (TR=0cm y TR>0-<2cm) con una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,05$).

Para evaluar los resultados terapéuticos de la práctica de la linfadenectomía sistemática en los estadios avanzados del cáncer de ovario deben sopesarse los beneficios y los riesgos de su realización. Por un lado, se encontrarían los riesgos quirúrgicos, como el aumento de la morbilidad (pérdida sanguínea, lesiones vasculares, patología trombótica, linfocelos...), de la mortalidad, del tiempo operatorio y de la estancia hospitalaria. Por otro lado, se valorarían los beneficios de la práctica de la linfadenectomía en su pronóstico, como el hecho de poder completar la estadificación, el impacto en la supervivencia global y en el periodo libre de enfermedad.

En el primer apartado, vuelve a jugar un papel muy importante el equipo quirúrgico que realiza dicho procedimiento para poder determinar una valoración correcta del incremento del riesgo quirúrgico al efectuar la linfadenectomía sistemática.

Nosotros realizamos una meticulosa hemostasia, no cerramos el peritoneo para evitar los linfocelos, realizamos una profilaxis antibiótica intraoperatoria y una precoz movilización para evitar las infecciones y los tromboembolismos. De esta forma, la tasa de complicaciones severas fue muy baja (4 pacientes con desgarros de grandes vasos, 4 pacientes con patología vascular-trombótica). La tasa de mortalidad operatoria por la linfadenectomía fue del 0,8%, debida al desgarro vascular de la cava al intentar disecar un mazacote ganglionar.

En el trabajo de Panici [673] cuando valoró los resultados de las tasas de complicaciones y de mortalidad de los dos grupos (linfadenectomía sistemática versus exéresis de mazacotes ganglionares palpables), observó que la cifra de complicaciones se incrementó en las pacientes a las que se les realizó una linfadenectomía sistemática, pero

no presentaron diferencias estadísticamente significativas y tampoco aumentó el tiempo de estancia hospitalaria. Tan sólo se incrementó el tiempo operatorio y la pérdida hemática y/o la necesidad de transfusiones sanguíneas.

Por el contrario en otros estudios, la cifra de complicaciones en la práctica de la linfadenectomía sistemática no se encuentra más elevada que en la realización de una linfadenectomía selectiva, ni se encuentra elevada en las pacientes mayores de 70 años [679], únicamente se halla asociada a un aumento de pérdida de sangre y a un incremento del tiempo quirúrgico [378, 673, 679, 680-1]. Esta cifra oscila entre el 22-29%. Entre las lesiones más frecuentes que suceden con la realización de la linfadenectomía son las vasculares (3,9%), seguidas de las nerviosas-ureterales-intestinales (1,0%), de los linfoceles (13,5%), de la trombosis venosa profunda (5,0%), del tromboembolismo pulmonar (2,8%) y de las parestesias (2,7%). La tasa de mortalidad quirúrgica por la practica de la linfadenectomía se sitúa en el 0,6% [378].

En el apartado de los posibles beneficios terapéuticos de la realización de la linfadenectomía sistemática en las pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario, existen sus defensores y detractores.

En la revisión de los trabajos retrospectivos no randomizados, la práctica de una linfadenectomía sistemática ha mostrado un impacto en el PLE [682] y en la SPV [304, 384, 674-5, 683-4]. Nosotros, también encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global entre las pacientes a quienes se les efectuó una linfadenectomía y las que no (55,8% frente a un 40% respectivamente; $p < 0,05$) y con un valor cercano a la significación estadística para el PLE global (47,8% frente a un 50% respectivamente). Los únicos trabajos que no encontraron un impacto en la supervivencia por la realización de la linfadenectomía sistemática fueron los trabajos de Saygili [372] y Parazzini [685].

A este respecto Saygili [372], estudió de forma retrospectiva, el impacto de la linfadenectomía en la supervivencia global de 61 pacientes con estadio III de cáncer de

ovario y en las que el resultado de la cirugía citoreductora primaria fue subóptima. El 60,7% se encontraban en estadio IIIC, el 45,9% eran del grado histológico III y un 59% eran tumores serosos. Sólo se efectuó una linfadenectomía ilíaca y para-aórtica en 29 pacientes (47,5%), con una media de ganglios extirpados de 7 (rango: 5-10). En el análisis bi y multivariado, la linfadenectomía en las pacientes con cirugía subóptima no mostró ser un factor de pronóstico, ni presentar un beneficio en la supervivencia en estas pacientes afectas de estadio III de cáncer de ovario.

Tampoco Parazzini [685] encontró ninguna asociación entre el estadio ganglionar de las pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario y la supervivencia. La supervivencia a los 3 años en el grupo de pacientes sin afectación ganglionar fue de 46,2% y en el grupo de pacientes con afectación ganglionar del 44,6%.

Burghardt [376], demostró que la linfadenectomía sistemática realizada durante la cirugía citoreductora en las pacientes con estadios III de la FIGO del cáncer de ovario, permitía que estas presentaran una mejor supervivencia a los 5 años (53%) comparadas con las pacientes en las que no se les efectuó una linfadenectomía (13%). A su vez, en una publicación posterior [304] observó que según el número de ganglios afectados (ninguno, uno o más de uno), la SPV a los 5 años descendía (69, 58 y 28% respectivamente).

Kanawaza [686], en un estudio retrospectivo, hace referencia a las diferencias entre los distintos estadios de la FIGO (I-IV), atendiendo al tamaño de los implantes peritoneales o bien a la positividad ganglionar sin gran afectación peritoneal. Reagrupó a 125 pacientes con cáncer de ovario, en especial al estadio III (IIIA+IIIB+IIIC por ganglios positivos únicamente, IIIC por afectación peritoneal >2cm con o sin afectación ganglionar), para demostrar que la supervivencia de estos nuevos grupos reflejaba el comportamiento real de la evolución de la enfermedad. Los tumores serosopapilares y los tumores indiferenciados son los que presentaron la mayor incidencia de invasión de los ganglios retroperitoneales.

La tasa de supervivencia del grupo de pacientes (estadios I al IIIB) con ganglios positivos fue superior en las pacientes del grupo IIIC (por enfermedad peritoneal >2cm fuera de la pelvis) ($p<0,0001$).

Spirtos [675], estudió el impacto de la supervivencia al realizar la linfadenectomía sistemática en una serie de 77 pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario. Diferenció cuatro grupos de pacientes en función del resultado de la afectación ganglionar: ganglios no invadidos, ganglios invadidos de forma microscópica y ganglios invadidos de tamaño macroscópico y del resultado de la cirugía citoreductora (<1cm o > 1cm). La supervivencia de los grupos con una cirugía citoreductora óptima (<1cm) fueron las siguientes: para el grupo de no invasión ganglionar fue de un 50%, para el grupo de afectación ganglionar microscópica de un 46% y por último, para el grupo de invasión macroscópica ganglionar, la supervivencia se situó en un 43%. Para el grupo de pacientes con invasión ganglionar y cirugía citoreductora subóptima (>1cm), la supervivencia únicamente fue del 10%. Como conclusión del trabajo, los autores proponen realizar una linfadenectomía sistemática en todas aquellas pacientes que alcanzan el grado de cirugía óptima, extirpando de esta forma todos los ganglios positivos, sea una afectación macroscópica o microscópica.

Scarabelli [674], realizó un estudio comparativo no randomizado con 142 pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado (III-IV) y con una cirugía citoreductora óptima, las cuales fueron divididas en dos grupos, en función de la realización o no de una linfadenectomía sistemática y en los que se incluían tanto a pacientes tratadas previamente en otras instituciones como a las operadas en su propio centro. Ambos grupos eran similares en cuanto a la edad, estadio, tipo y grado histológico, estado vital y extensión ganglionar. La supervivencia del grupo que realizó la linfadenectomía sistemática mostró un mejor resultado que el grupo con una linfadenectomía selectiva ($p=0,02$).

Di Re [377], efectuó la linfadenectomía ilíaca y para-aórtica sistemática en el 50,8% de las 248 pacientes de su estudio. La incidencia de afectación ganglionar aumentaba a medida que aumentaba el estadio, el tamaño de la lesión residual y el tipo histológico serosopapilar. La supervivencia a los 5 años de las pacientes con cirugía citoreductora óptima fue del 46% y una media de 56 meses frente a un 30% y una media de 41 meses en las pacientes a quienes no les realizó la linfadenectomía ($p<0,05$). Pero si se comparaba a las pacientes que realizaron una linfadenectomía (con cirugía óptima o subóptima) frente a las pacientes a las que no se les practicó ningún tipo de linfadenectomía, la diferencia fue mayor, con un resultado de supervivencia media de 56 meses frente a 24 meses respectivamente ($p<0,001$). En el estudio multivariado el estado linfático dependía del estadio y del tamaño del tumor residual.

Kikkawa [684] también concluyó que la práctica de la linfadenectomía sistemática en los estadios avanzados del cáncer de ovario mejoraba la supervivencia de las pacientes comparada con el grupo de pacientes a las que no se les realizó dicha linfadenectomía ($p<0,0185$).

Onda [687], realizó un estudio comparativo retrospectivo en 103 casos de cáncer de ovario con estadio I-III, a quienes se les practicó una linfadenectomía sistemática. Las pacientes fueron divididas en tres grupos. El grupo A reunía a las pacientes con enfermedad localizada en la pelvis y sin invasión ganglionar. El grupo B incluía a las pacientes con enfermedad pélvica con afectación ganglionar (I-II-IIIC) y el grupo C incluía a las pacientes con estadio IIIC por enfermedad peritoneal fuera de la pelvis. El grupo A presentó una supervivencia a los 5 años mejor que las pacientes del grupo C (84% frente a un 26%, con una $p=0,042$). A su vez, Cliby [688] apoyaría también la teoría de que las pacientes clasificadas dentro del estadio IIIC deberían ser subclasificadas de distinta forma, habido en cuenta las diferencias mostradas en la supervivencia de los grupos realizados en función de la afectación ganglionar en estos casos con o sin afectación peritoneal fuera de

la pelvis. La supervivencia a los 5 años fue del 76% para el grupo IIIC con afectación ganglionar sin afectación peritoneal fuera de la pelvis y del 52% para el grupo IIIC con afectación en ambos compartimentos.

Aletti [689], tras analizar a 93 pacientes de un total de 219 pacientes diagnosticadas de estadio IIIC-IV, a quienes se les practicó una linfadenectomía, observó una mejoría en la supervivencia a los 5 años. Al 65,5% de estas 93 pacientes se les realizó una linfadenectomía sistemática ilíaca y para-aórtica y al resto de pacientes sólo se les realizó un muestreo ganglionar. La supervivencia para el grupo de las pacientes con linfadenectomía sistemática fue del 50% frente a un 33% para las pacientes con muestreo ganglionar y del 29% para las pacientes que no realizaron ningún tipo de linfadenectomía ($p<0,01$). Estudió varios factores de pronóstico para la supervivencia de estas pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario y con cirugía citoreductora óptima ($TR>1\text{cm}$) tales como fue la edad, el ASA de riesgo quirúrgico-anestésico (III-IV frente I-II), la ascitis (inferior o superior a 2 litros), la carcinomatosis (presencia o ausencia), la afectación diafragmática, la afectación del mesenterio intestinal, el estadio (III-IV), el grado (III o II), el tipo histológico (serosopapilar u otros), la extensión de la cirugía (radical o no) y la linfadenectomía (sistemática o muestreo). En el estudio univariado, sólo la edad, el ASA, el tipo de cirugía y el tipo de linfadenectomía presentaron diferencias estadísticamente significativas. Pero en el análisis multivariado, solo los tres últimos factores mantuvieron la diferencia estadística, con $p=0,062$, $p=0,027$ y $p=0,024$ respectivamente. En cambio, cuando estudió estos mismos factores de pronóstico para la toma de decisión relativa a la realización o no de la linfadenectomía sistemática en las pacientes a las que se les había realizado algún tipo de linfadenectomía, en el análisis multivariado mostraron diferencias estadísticamente significativas únicamente el tipo de cirugía ($p<0,001$), la decisión personal del cirujano ($p<0,001$), y la edad de la paciente por debajo de 65 años ($p=0,001$).

Panici [673], estudió el impacto de la linfadenectomía en pacientes con cirugía óptima (<1cm) en la SPV y en el PLE. Por el momento, es el único estudio randomizado multicéntrico. Encontró diferencias estadísticamente significativas en el PLE para el grupo de linfadenectomía sistemática, con un PLE de 27,4 meses (rango: 14,3-83,9) y de 22,4 meses (rango: 11,8-52,0) para el grupo de exéresis de los mazacotes ganglionares, con diferencias estadísticamente significativas ($p<0,01$); pero no sucedió lo mismo cuando se analizó la supervivencia ($p=0,85$). La SPV para el grupo de linfadenectomía sistemática fue de 62,1 meses (rango: 30,9-no alcanzado) y para el grupo de exéresis de mazacotes ganglionares de 56,3 meses (rango: 31,3-123,6).

Este trabajo es un estudio diseñado con rigurosidad, con un buen balance de las pacientes incluidas en los dos grupos y un adecuado análisis estadístico. Después de la cirugía citoreductora óptima (TR<1cm), el 88% de las pacientes recibieron tratamiento quimioterápico. Pero merece algunos comentarios ante la conclusión de la falta de valor terapéutico de la linfadenectomía en los estadios avanzados de cáncer de ovario. Con todo, una de las críticas que ha recibido este trabajo, es el corto periodo de seguimiento de las pacientes (68,4 meses; rango= 35,2-90,7 meses).

Por otro lado, la exéresis de los mazacotes ganglionares sin completar la linfadenectomía no parece tener demasiado sentido, puesto que la extirpación de la totalidad de ganglios en estas pacientes, aumentaría la detección de un mayor número de ganglios metastásicos (macroscópicos y microscópicos) y puesto que se ha alcanzado una cirugía óptima intrabdominal, la exéresis de todos los ganglios en el grupo de mazacotes ganglionares debería implicar también la realización de un esfuerzo quirúrgico máximo a nivel retroperitoneal [689, 690-1].

En nuestro primer análisis del impacto de la linfadenectomía en la supervivencia y en el periodo libre de enfermedad, podríamos haber cometido un sesgo por haber valorado a pacientes a las que no se les practicó la linfadenectomía por motivos de elevado riesgo quirúrgico-anestésico o por una gran afectación tumoral que imposibilitaba una cirugía

citoreductora primaria; por lo tanto efectuamos un segundo análisis que evaluara exclusivamente a las pacientes a quienes se les realizó una linfadenectomía completa durante la cirugía citoreductora primaria óptima (TR=0cm y TR>0-<2cm) o bien en la cirugía citoreductora primaria subóptima. En este segundo análisis también apreciamos un valor estadísticamente significativo en la supervivencia global de las pacientes ($p<0,05$), a favor del grupo con una cirugía citoreductora óptima completa (TR=0cm), con una tasa de supervivencia del 64,4% frente a un 42,9% en el grupo de cirugía subóptima y del 30,8% en el grupo de cirugía óptima no completa. Sin embargo, en esta ocasión no hallamos resultados estadísticamente significativos relativos al periodo libre de enfermedad ($p=0,38$).

Si bien en el estudio bivariado los factores de pronóstico para la imposibilidad de lograr realizar una linfadenectomía sistemática en las pacientes con estadios avanzados del cáncer de ovario fueron la edad, el CA 125, la ascitis, el tipo histológico, el tipo de cirugía primaria y el estadio, en cambio, en el estudio multivariado los factores de pronóstico fueron la edad, la ascitis y el estadio de la FIGO ($p<0,05$). Las pacientes de edad ≥ 70 años mostraron un riesgo de 2,8; IC 95%=1,1-7,0 de no poder conseguir la linfadenectomía. Las pacientes con ascitis presentaron un riesgo de 2,7; IC 95%=1,2-6,1 y las pacientes con estadio IV mostraron un riesgo de 9,0; IC 95%=2,1-39,0.

Se ha sugerido que los ganglios retroperitoneales proporcionan un “santuario farmacológico” contra los efectos de la quimioterapia sistémica. En los años 80, se consideró que la afectación ganglionar retroperitoneal mostraba una resistencia al tratamiento con quimioterápicos porque se detectó una mayor tasa de ganglios invadidos hallados en las paciente a las cuales se les sometió a una cirugía de *second-look* después de realizar la quimioterapia. Las metástasis ganglionares han sido documentadas en el 26-77% de pacientes tras efectuar una cirugía de *second look* para evaluar los resultados histopatológicos de la quimioterapia adyuvante [378] y en el 58% de las pacientes en estadio III tras la cirugía de intervalo [376]. La quimioterapia basada en el platino no parece eliminar las células tumorales en la región retroperitoneal. Estos resultados abogarían la

hipótesis de que los ganglios no presentarían la misma sensibilidad a la quimioterapia que las lesiones peritoneales [374].

Una base biológica para este fenómeno la proporciona la observación de que las metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de ovario son a menudo diploides y contienen una baja fracción de fase-S, características de un fenotipo quimiorresistente. Las metástasis peritoneales fueron más concordantes con el tumor primario (69%) que con los ganglios positivos (39%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). El valor terapéutico de la linfadenectomía se basaría en las características de la citometría de flujo de este tejido ganglionar tumoral, pudiendo de este modo, predecir que pacientes serán resistentes a la quimioterapia [692].

Onda [687], planteó la duda de que la metástasis ganglionar fuera un santuario farmacológico, tal y como habían manifestado otros autores con anterioridad [377, 384, 672], y discrepó de los anteriores autores por considerar que la supervivencia de las pacientes con estadio III por afectación ganglionar sin afectación peritoneal fuera de la pelvis, mostraba una mejor supervivencia que las pacientes clasificadas con el mismo estadio pero que presentaban enfermedad peritoneal fuera de la pelvis.

Como colofón podemos afirmar, en el apartado relativo al papel de la linfadenectomía en los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario, que deberíamos efectuar la realización de la linfadenectomía sistemática a todas las pacientes en la que se lograra una cirugía citoreductora primaria óptima ($TR \leq 1\text{cm}$) puesto que la resección de los ganglios invadidos microscópicamente mejora la supervivencia de estas pacientes. En cambio, en aquellas pacientes que no alcanzan una cirugía óptima, la linfadenectomía sistemática no muestra un beneficio en la supervivencia, aumentando el riesgo de la morbilidad operatoria.

De forma global, en nuestra serie la tasa de complicaciones derivadas de la práctica de la linfadenectomía sistemática es aceptable, aunque exista un riesgo de linfedema de las extremidades inferiores de forma crónica en un 25% de las pacientes.

VI.6. FACTORES DE PRONÓSTICO DE LA CIRUGÍA CITOREDUCTORA PRIMARIA ÓPTIMA

La actuación quirúrgica en las pacientes diagnosticadas en estadio avanzado del cáncer de ovario puede efectuarse en tres momentos distintos de la enfermedad, como son la cirugía primaria y/o de intervalo, la cirugía de la recidiva (secundaria/terciaria) y la paliativa.

La cirugía primaria en el cáncer de ovario presenta varios motivos para realizarla. En una primera fase, la cirugía permite el diagnóstico definitivo de la masa sospechosa anexial, la estadificación y/o la citoreducción tumoral. En una segunda fase, la cirugía de intervalo es una opción para las pacientes evaluadas en el primer intento de tratamiento quirúrgico como irreseccables.

El objetivo del cirujano cuando se enfrenta a un carcinoma de ovario avanzado es el de conseguir al final de la intervención un tamaño residual microscópicamente nulo, y en su defecto lograr un tamaño lo menor posible y siempre por debajo de los 2 cm. La morbilidad asociada a la cirugía ultraradical o la desestimación de la cirugía óptima son los grandes obstáculos que se encuentra el cirujano cuando observa la extensión de la afectación tumoral en la cavidad abdominal.

La cirugía citoreductora de los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario presenta unas características que la diferencian de las cirugías de otros tumores ginecológicos. Por un lado, se contraponen a uno de los principios básicos de la cirugía oncológica que es el de obtener unos márgenes libres de tumor en la resección quirúrgica del tumor para alcanzar el potencial curativo. Al operar un cáncer de ovario en estadio avanzado, la gran diseminación intraabdominal obliga a realizar exéresis amplia de tejidos, fundamentalmente del tejido peritoneal, pero también de la tumoración visceral, tanto de la

cavidad abdominal inferior como de la superior, no ajustándose al principio oncológico cuando los márgenes de éxeresis presentan tejido tumoral.

Pero no sucede así en la mayoría de las pacientes del estadio IIIC y IV que muestran una gran invasión tumoral a nivel peritoneal y visceral. En estas pacientes el concepto de cirugía citoreductora no permite la expectativa de curación sin la adición de la administración de un segundo tratamiento, la quimioterapia.

La cirugía citoreductora no puede corregir las características biológicas del tumor, pero hay suficiente evidencia que la máxima eliminación del volumen tumoral tras la cirugía primaria citoreductora influye de forma positiva en la supervivencia de la paciente, reduciendo la masa tumoral antes de iniciar la quimioterapia, mejorando la perfusión de los quimioterápicos en el área tumoral, aumentando la fracción de crecimiento según la curva Gompertziana y mejorando la competencia inmunológica [22, 338]

Los parámetros que se han establecido como factores de pronóstico para conseguir la citoreducción óptima han sido la edad, la ascitis, el CA 125 preoperatorio, el tipo y grado histológico, el tipo de cirugía efectuada, el tamaño de la lesión inicial y el tipo de quimioterapia [318, 338, 351, 693]. Como factores de pronóstico de carácter biológico el valor de la p53, p21, Bcl₂, Bcl_x, Bax, PGP, MRP, LRP, GST [348, 514, 525, 528, 544].

En los estudios multivariados pierden su potencia estadística un gran porcentaje de todos estos factores de pronóstico analizados en el estudio univariado y que inicialmente mostraron una *p* significativa. Los factores que se mantienen como factores de predicción para la citoreducción primaria en la mayoría de los estudios son la edad, la ascitis, el nivel preoperatorio del CA 125.

De igual modo nos sucedió en nuestro estudio cuando efectuamos el análisis uni y multivariado. En el modelo de regresión logística, presentaron un valor estadísticamente significativo para la imposibilidad de lograr una cirugía citoreductora primaria óptima, o lo que es lo mismo, la obtención de una cirugía subóptima, la edad ≥ 70 años, el valor de CA 125 preoperatorio por encima de los 500 U/ml y el estadio IV.

La edad, además de presentar unas características biológicas propias, condiciona la decisión de no efectuar todos los procedimientos quirúrgicos necesarios para alcanzar la citoreducción óptima. Las pacientes de mayor edad con cáncer de ovario, suelen tratarse de forma menos agresiva por el temor a un aumento tanto de las complicaciones quirúrgicas como de las quimioterápicas [5, 48, 52, 659] .

Brockbank [351], concluye en su estudio que las pacientes con edades superiores a los 60 años, presentaron una OR de 3,16 (IC 95%= 1,04-9,56) de obtener una cirugía subóptima comparada con las pacientes más jóvenes.

En el estudio retrospectivo de Uyar [693], se evaluaron a 131 pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario (estadio I-IV) con edades superiores a los 70 años. La supervivencia media de las pacientes de 70-79 años fue de 52,4 meses frente a los 36,4 meses de las pacientes con edades similares o por encima de los 80 años ($p=0,07$). Pero cuando se ajustaron para el tipo de cirugía efectuada, estadio, combinación de quimioterapia administrada y el estado vital, el riesgo de muerte no presentó diferencias significativas con el aumento de la edad, pero si para el tipo de cirugía realizada ($p<0,001$).

La capacidad de realizar una cirugía citoreductora óptima en las pacientes mayores de edad es factible y su tolerancia a la quimioterapia también es aceptable, por lo que creemos que en las pacientes mayores de 70 con un riesgo anestésico-quirúrgico elevado o un estado vital deteriorado, la cirugía citoreductora primaria radical no debe excluirse por el mero hecho de presentar una edad avanzada.

La ascitis es un hallazgo común en los estadios avanzados del cáncer de ovario y se presenta en más del 40% de las pacientes con estadios III-IV. Un segundo aspecto de la ascitis, es que se encuentra relacionada con las pacientes en las que hemos obtenido una cirugía citoreductora subóptima. Omura [19], determinó que la tasa de ascitis era más frecuente en las pacientes a quienes se les practicó una cirugía subóptima que a las pacientes que obtuvieron una cirugía óptima. De esta forma, el 73,1% de las pacientes con cirugía subóptima presentaban una ascitis en el momento de la cirugía.

Puls [694], encontró diferencias estadísticamente significativas en las pacientes con estadio IIIC que mostraban una afectación mayoritaria del epiplón (“omental cake”), comparadas con las que no tenían esta afectación masiva (97% vs 73%, respectivamente). En su estudio multivariado concluyó que la presencia de la infiltración masiva del epiplón y el número de ganglios afectados eran factores de pronóstico para la presencia de ascitis.

Ayhan [695], tras analizar a 372 pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario, encontró que la afectación masiva del epiplón y el número de ganglios metastásicos presentaban una relación con la presencia de la ascitis. Para los casos con “omental cake” el riesgo de encontrar ascitis fue de 3,21; IC 95%= 1,945-5,297; $p < 0,001$ y para el número de ganglios invadidos fue de 1,063; IC 95%=1,016-1,112; $p = 0,008$. Ayhan concluyó que para las pacientes con bajos volúmenes de ascitis, la afectación linfática y las metástasis epiplóicas parecen tener relación con la aparición de la ascitis. En cambio, cuando presencia de líquido peritoneal ya se ha desarrollado, el grado histológico parece ser el factor más importante relacionado con la presencia de la ascitis.

El tamaño residual postquirúrgico es uno de los principales factores de pronóstico independientes para la SPV del cáncer epitelial de ovario [330, 338, 341, 586, 696] y es el único factor en el que el cirujano puede influir en la mejoría del pronóstico de la SPV de la paciente, ya que los otros factores no son cirujano-dependientes, tales como la edad, el estado vital, el volumen de la ascitis, la afectación de la cavidad abdominal superior, la afectación ganglionar, el grado histológico y el tipo histológico.

Los estudios de Hoskins [338] y Partridge [201] ya se sugirió que las pacientes con enfermedad mínima dentro de la categoría de estadio avanzado de cáncer de ovario tenían un mejor pronóstico de vida que las pacientes que precisaban de una cirugía agresiva citoreductora.

No existen estudios randomizados prospectivos que comparen el esfuerzo de una cirugía citoreductora más o menos agresiva. Sin embargo, los trabajos retrospectivos muestran una mejoría en la tasa de SPV en las pacientes con una cirugía citoreductora óptima comparadas con las pacientes con una cirugía subóptima [22, 272, 502, 696].

La FIGO realiza una recogida de datos acerca del tamaño inicial y del peso del tumor, del tamaño residual postquirúrgico ($>2\text{cm}$, $\leq 2\text{cm}$, $\leq 1\text{cm}$, sin tumor residual), del número de lesiones y del volumen. La definición de la cirugía citoreductora “óptima” ha ido cambiando a lo largo de los años y aunque en la actualidad parece que la cifra del tamaño residual inferior recomendable por la comunidad científica sea la inferior a 1cm, todavía está siendo debatida y no existen por el momento unas conclusiones definitivas.

Cuando el equipo de cirujanos ginecólogo-oncológicos debe evaluar el resultado final de la cirugía citoreductora ha de tener claro que la definición de la cirugía óptima presenta matices en la cuantificación del tejido tumoral restante inter e intraobservador y por otro lado, estamos cada vez más convencidos que la definición de cirugía óptima, tomando como referencia el valor del tamaño residual inferior a los 2 cm, debe ser desestimado para las próximas evaluaciones de los resultados quirúrgicos de nuestra propia Unidad porque existen unas diferencias relativas a las tasas de supervivencia entre las pacientes con distintos tamaños de tumor residual (entre 1-2cm, 0,5-1cm, $\leq 0,5\text{cm}$ y las pacientes sin enfermedad residual), tal como han demostrado los trabajos de Chi [632] quien obtuvo unas supervivencias para los anteriores cuatro grupos de pacientes en función del tamaño residual de 33, 48, 66 y 106 meses respectivamente.

Uno de los principales sesgos de la cirugía citoreductora es la falacia de la valoración real del tamaño de la lesión tumoral residual tras finalizar la cirugía. No se utiliza ningún sistema métrico intraoperatorio, ni existe un sistema que permita contabilizar el número exacto de implantes residuales, con intención de establecer estudios comparativos. La conclusión del cirujano sobre valor del tamaño residual se basa en su propia experiencia, y sigue siendo por lo tanto cirujano dependiente. Pero siendo el valor del

tamaño residual uno de los criterios quirúrgicos que tiene un valor pronóstico para la SPV de la paciente, la medida del tumor residual suele ser inexacta tendiendo probablemente más a la infraestimación que a la sobrestimación de su tamaño.

Cuando se logra una cirugía citoreductora cabe pensar en la posibilidad de que las propiedades biológicas del tumor son menos agresivas más que no en la habilidad del cirujano, aunque no cabe duda que los resultados quirúrgicos son mejores cuando los realiza un cirujano ginecólogo-oncológico que un cirujano general o ginecólogo general [327].

En nuestro estudio bivariado para determinar cuales eran los factores de pronóstico para la consecución de la cirugía citoreductora óptima completa, los factores de pronóstico que mostraron un valor estadísticamente significativo fueron la edad, el CA 125, la ascitis, el tipo histológico y el estadio de la FIGO, todos ellos con un valor de $p < 0,05$. El grado histológico no mostró significancia estadística.

En cambio, en el estudio multivariado se mantuvieron como factores de pronóstico la edad (pacientes de ≥ 70 años presentaron una OR de 4,4; IC 95%=1,8-10,7), el CA 125 (pacientes con un CA 125 ≥ 500 U/ml mostraron una OR de 2,1; IC 95%=1,0-4,4) y el estadio (las pacientes con estadio IIIC presentaron una OR de 4,7; IC 95%=1,6-14,0 y las pacientes con estadio IV una OR de 11,9; IC 95%= 3,2-44,5).

El análisis de 2.123 pacientes con estadio III-IV de cáncer de ovario, de seis estudios de la GOG (Gynecologic Oncology Group) [310], se observó que la edad, el tamaño residual y el estado vital fueron los únicos factores de pronóstico independientes.

La supervivencia media a los 5 años en las pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario que alcanzan el grado de cirugía óptima completa, es decir, en los que el cirujano logra la eliminación macroscópica de cualquier foco tumoral de la cavidad abdominal está valorada como una supervivencia de 40-70 meses y del 40-75% [697]. El beneficio que aporta la cirugía citoreductora primaria en los estadios avanzados del cáncer de ovario es menor que el beneficio aportado por la quimioterapia. Esta aseveración se hace

más evidente cuando apreciamos que la supervivencia es similar entre dos grupos de pacientes que presentan una carga tumoral previa a la cirugía citoreductora distinta, es decir, entre las que tienen una menor carga tumoral y las que tienen una mayor carga tumoral, con grandes metástasis intrabdominales. Sería lógico pensar pues que las pacientes con mayor volumen de tumor al inicio de la cirugía expresarían una mayor agresividad biológica del tumor que las pacientes con menor carga tumoral. Pero nos sorprende ver que a veces estas pacientes sobreviven a las que tienen una carga menor inicial o que han obtenido una citoreducción óptima completa pero en las que reaparece el tumor de forma precoz, tengan una evolución peor que las pacientes con un peor pronóstico de vida "a priori". Se ha sugerido que el éxito de la citoreducción se debe a una menor agresividad biológica del tumor más que al propio esfuerzo del cirujano y que las diferencias en la biología del tumor explicarían las ventajas de supervivencia relativas a la cirugía [314, 616]. Saber si la cirugía puede influir o incidir en el camino que marca la biología tumoral del cáncer de ovario es difícil. Por este motivo, es fundamental ampliar los conocimientos a cerca de la biología tumoral del cáncer de ovario.

Spirtos [675], demostró que las pacientes que alcanzaron una cirugía óptima (TR<1cm) y una exéresis completa de las metástasis ganglionares retroperitoneales tenían un pronóstico similar a las pacientes que con idénticos resultados quirúrgicos intrabdominales sin linfadenectomía sistemática.

Naik y cols [698], analizaron a 53 pacientes en estadios II-III y concluyeron que la extensión de la cirugía para completar una citoreducción óptima no parecía influir en la supervivencia.

Eisenkop [697], en su estudio prospectivo de 243 pacientes con estadio IIIC de cáncer de ovario con un periodo de seguimiento de 31 meses, intentó contestar a la pregunta de si los resultados quirúrgicos para conseguir una citoreducción óptima se correlacionaban con la agresividad biológica y la supervivencia. Las pacientes que presentaron una extensa carcinomatosis fueron sometidas a una exéresis, ablación y aspiración del tejido tumoral con el coagulador de argón (CUSA), presentando un mejor

periodo libre de enfermedad y de supervivencia que las pacientes de los estudios de Hacker y Potter [664, 699] con citoreducción óptima con técnicas convencionales.

VI.7. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA SUPERVIVENCIA ENTRE LAS PACIENTES CON ESTADIOS INICIALES Y AVANZADOS.

Se ha demostrado que la supervivencia de los estadios iniciales del cáncer epitelial de ovario es mejor que la de los estadios avanzados.

Nosotros obtuvimos una supervivencia para los estadios I-IIA del 83,0% y una mediana de 90,2 meses (IC 95%= 82,0-98,4) a diferencia de los estadios avanzados (IIB-IV) que mostraron una supervivencia del 50,9% y una mediana de 51,8 meses (IC 95%=44,2-59,2). Cuando se realizó la comparación entre las dos curvas de supervivencia de los grupos de estadios iniciales y avanzados, se obtuvo una OR de 4,3; IC 95%= 2,5-7,4 para los grupos de estadios avanzados.

Estos resultados son comparables con los publicados en la literatura. En el volumen *26th of the FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer* [7], las tasas de supervivencia a los 5 años varían entre el 89,6 % en el estadio IA y el 18,6 % para el estadio IV. La tasa de supervivencia para cada uno de los estadios avanzados fueron los siguientes: para el estadio IIB del 65,5% con una OR de 2,1; IC 95%= 1,4-3,1, para el estadio IIC del 71,4% con una OR de 1,8; IC 95%= 1,4-2,5, para el estadio IIIA del 46,7% con una OR de 4,0; IC 95%= 2,9-5,4, para el estadio IIIB del 41,5% con una OR de 4,4; IC 95%= 3,4-5,7, para el estadio IIIC del 32,5% con una OR de 5,8; IC 95%= 4,7-7,0 y para el estadio IV del 18,6% con una OR de 8,9; IC 95%= 7,2-11,0. En nuestra serie, la tasa de supervivencia del grupo de estadios IIB-IIIIB fue del 72,7% con una mediana de supervivencia de 7,4 años (p25-p75=NC-1,3), para el estadio IIIC la supervivencia fue del 50,5% con una mediana de supervivencia de 3,2 años (p25-p75=5,7-1,3) y para el estadio IV la supervivencia fue del 30,3% con una mediana de 1,5 años (p25-p75=3,5-0,8), mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$).

Brun [700], en el análisis de 287 pacientes con estadios I-IV de cáncer de ovario en el periodo de 1975-1995 y con un tiempo medio de seguimiento de 90 meses (rango: 25-260 meses), concluyó que el estadio era un factor de pronóstico para la supervivencia según el estudio multivariado, además del tipo histológico, del tamaño residual postquirúrgico y del tipo de quimioterapia administrada.

VI.8. ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA EN LOS ESTADIOS AVANZADOS DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO.

En los diferentes estudios efectuados para conocer los factores de pronóstico relativos a la supervivencia en los estadios avanzados de cáncer de ovario, se han encontrado siete factores, tanto biológicos como quirúrgicos. Estos factores vienen representados por la edad, la ascitis, el tamaño del tumor residual postquirúrgico, el tipo y grado histológico, el estadio y el estado vital de la paciente [22, 329, 351, 666, 701-2]. De todos estos factores, 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 mencionadas publicaciones.

Del mismo modo, en nuestro estudio, los factores de pronóstico en el análisis bivariado, para la supervivencia de las pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario, fueron la edad, el CA 125, el tipo histológico, el estadio y el tipo de cirugía realizada. Solamente el tipo histológico y el estadio fueron los únicos factores independientes tras el análisis ajustado. Los tipos histológicos distintos al tipo endometriode presentaron un riesgo 3,2 veces superior de conseguir una menor supervivencia (IC 95%=1,2-8,0).

Los estadios IIB-IIIB mostraron una mejor supervivencia que el estadio IIC y IV. El estadio IIIC mostró un riesgo aumentado de 2,3 veces y el estadio IV de 4,3 veces superior de sobrevivir menos que los estadios IIB-IIIB.

Se han investigado también otros factores de pronóstico de carácter biológico para la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario, como son la ploidia del ADN, los

receptores de esteroides, el proto-oncogen Her-2/neu, la MRP, p53, Ki67, Bcl₂, Bax, P-glicoproteína, PDGFR α y el BRCA1 [68, 299, 703-4].

En el informe del *26 Annual Report de la FIGO* [7], podemos apreciar que la supervivencia global a los 5 años del conjunto de los estadios del cáncer epitelial de ovario es del 49,7%. En la década de los 80 se aprecia un cambio en el porcentaje de la supervivencia, experimentando un crecimiento con respecto a la década anterior, pero de todos modos los estadios avanzados siguen mostrando una elevada tasa de mortalidad. La supervivencia de las pacientes con cáncer epitelial de ovario disminuye a medida que avanza el estadio de la enfermedad. En nuestro estudio la supervivencia global a los 5 años fue del 46,4%, obteniendo una mediana de supervivencia global de 3,5 años (p25-p75: no calculable-1,3).

En general, en el caso de pacientes de mayor edad, los grados histológicos indiferenciados, el estado vital bajo, los tipos histológicos no endometriodes, el estadio IV son factores de baja supervivencia.

En la literatura, nos encontramos dos cortes de edades distintas para categorizar a las pacientes de mayor edad. Existen estudios en los que se considera que la edad correspondiente al grupo de pacientes mayores es la superior a los 65 años y en cambio, otros estudios la valoran como igual o superior a los 70 años.

La incidencia y la mortalidad del cáncer de ovario aumenta con la edad. En las próximas tres décadas, las pacientes con edad igual o superior a los 70 años representarán el 20% del total de la población [679]. Sundararajan [51] estimó que la incidencia de cáncer de ovario en pacientes por encima de los 80 años era de 61,8/100.000 mujeres/año y la mortalidad de 56/100.000 mujeres/año.

Varios 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 [507, 705]. La tasa de supervivencia en las pacientes ≥ 65 años es significativamente inferior a las pacientes más jóvenes, incluso cuando se corrige por estadio, tamaño residual y estado vital [706]. Sin embargo, otros autores [707], no han podido demostrar que la edad representara un factor de pronóstico.

Cuando se valora la edad media de los distintos subestadios del cáncer epitelial de ovario se aprecia un aumento progresivo del subestadio en función de la edad. Partridge [201], encontró que la media de edad en el momento del diagnóstico de 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 $p=0,0001$.

La media de edad de presentación del cáncer de ovario en estadios avanzados de nuestro estudio se equipara a los obtenidos en la literatura científica, siendo de 60 años ($DE \pm 11,7$). Un 24% de las pacientes presentaban en el momento del diagnóstico una edad igual o superior a los 70 años. Cuando se valoró el tipo de cirugía practicada en cada uno de los tres grupos de edades se apreció que en las pacientes de mayor edad se concentraban el mayor número de cirugías “no completas”.

En el tratamiento de los estadios avanzados del cáncer de ovario, las pacientes de mayor edad frecuentemente no reciben las mismas oportunidades que las pacientes más jóvenes. Tradicionalmente se pautan menos tratamientos agresivos, tanto quirúrgicos por el miedo a un aumento en la morbi-mortalidad operatoria [708-9], como quimioterápicos basados en el platino-taxol por la mayor toxicidad que estos presentan [679, 710-1]. Si bien es cierto que las pacientes en edades avanzadas diagnosticadas de cáncer de ovario suelen presentar una mayor patología asociada, 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 relativo

buen estado vital, presentan una buena tolerancia a los tratamientos quirúrgicos agresivos [712] y a los tratamientos basados en platino y taxol, siendo en estos casos las toxicidades más frecuentes las ototóxicas y las neurotóxicas [713-5].

Sharma [712], no encontró diferencias significativas entre los distintos grupos de edades de las 140 pacientes de su estudio, cuando evaluaron la tasa de complicaciones quirúrgicas, la presencia de patología asociada o la tasa de transfusiones sanguíneas. El 45% de las pacientes se encontraban con edades ≥ 65 años y el 50% de las pacientes presentaban alguna patología asociada. Realizó una cirugía citoreductora óptima ($TR \leq 1$ cm) en el 88% de las pacientes. Las pacientes que obtuvieron una cirugía subóptima presentaron una peor supervivencia que las pacientes con un resultado de cirugía óptima ($p < 0,001$).

No hay evidencia que el cambio en la pauta del tratamiento quimioterápico tenga mayores efectos adversos en esta población de edad. En el estudio multivariado del grupo de la SOG (Southwest Oncology Group) [555], la edad, el estado vital, el estadio y la raza fueron los únicos factores de pronóstico independientes.

Según los datos del *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) [716], el tratamiento quimioterápico no se administró en un 22% de las pacientes entre los 75 y 84 años ni en un 45% de las pacientes por encima de los 85 años comparadas con las pacientes jóvenes que recibieron el tratamiento estandar del cáncer de ovario en el 83% de las ocasiones. Incluso en ausencia de patología asociada, se les prescribió un menor número de tratamientos combinados a estos grupos de pacientes mayores de edad.

Nuestra población presentó al menos un antecedente médico en el 86,2% de casos, en el 15,6% presentó más de tres antecedentes médicos y en el 28,8% se observaron tres o más enfermedades concomitantes combinadas (médico-quirúrgicas). En nuestra serie, de las 167 pacientes con estadios avanzados, la edad fue un factor de pronóstico para la supervivencia sólo en el análisis bivariado pero no en el multivariado. Las pacientes con

edades superiores a los 70 años presentaron en el análisis bivariado una supervivencia menor con una OR de 1,6; IC 95%= 4,2-0,4 y una $p < 0,05$, comparadas con el grupo de edad entre los 61-69 años y el grupo de edad por debajo de los 60 años.

La ascitis ha sido estudiada como un factor de pronóstico para la supervivencia. Generalmente se ha considerado un factor negativo para la supervivencia. Pero no han sido suficientemente específicos los mecanismos por los que la ascitis puede significar un mal pronóstico para las pacientes con cáncer de ovario [19, 498, 506, 717].

Ayhan [695], estudió de forma retrospectiva, el impacto de la ascitis en la supervivencia de 372 pacientes afectas de cáncer de ovario. La supervivencia media de las pacientes con cáncer de ovario y con presencia de ascitis presentó unos valores más bajos que las pacientes con ausencia de ascitis (31,6 meses frente a 40,3 meses). En su análisis univariado, la presencia de ascitis, así como de la cantidad de ascitis extraída durante la intervención, fueron factores de pronóstico significativos. En el estudio multivariado halló cuatro factores independientes: el estadio (OR de 5,3; IC 95%= 2,5-11,1; $p < 0,001$), la cirugía citoreductora óptima (<1cm) (OR de 2,8; IC 95%= 1,9-4,0; $p < 0,001$), el grado histológico III (OR de 2,7; IC 95%= 1,4-5,0; $p = 0,02$) y niveles de CA 125 superiores a 500 U/ml (OR de 2,4; IC 95%= 1,2-4,8; $p = 0,016$). La ascitis no fue un factor de pronóstico independiente para la supervivencia de estas pacientes.

Kosary [718], tras analizar a 21.240 pacientes de cáncer de ovario obtenidos del registro SEER del periodo de años 1987-1973, determinó que la ascitis era uno de los factores de pronóstico independiente para la supervivencia de las pacientes.

La ascitis maligna que se desarrolla con frecuencia en los estadios avanzados del cáncer de ovario, contiene una mezcla compleja de factores secretados que pueden afectar al ambiente celular de las células tumorales y de las células mesoteliales. Las células tumorales se pueden encontrar en el líquido ascítico de forma aislada, agregadas o

formando esferoides. El lugar más común de las metástasis en el carcinoma ovárico es el peritoneo. Se han realizado estudios muy interesantes sobre la capacidad de invasión de los bloques celulares del carcinoma de ovario, hallados en el líquido ascítico, a nivel de las células mesoteliales del peritoneo. La matriz extracelular segrega proteínas, citoquinas, quimioquinas, factores de crecimiento y de permeabilidad vascular, factores de membrana, integrinas, ácido lipofosfatídico y otras muchas moléculas que están relacionadas con el crecimiento tumoral [719-21].

Todos hemos podido apreciar que la evolución de las pacientes con ascitis y cáncer epitelial de ovario no siempre es parecida, lo cual nos hace pensar que la capacidad de invasión de las células malignas encontradas en el líquido ascítico puedan presentar unas características biológicas diferentes que, a su vez, hacen que la respuesta a los tratamientos también sea distinta. La falta de datos en cuanto a las características biológicas fenotípicas y genotípicas de las células del carcinoma ovárico en la ascitis y en el derrame pleural limita el entendimiento de la progresión tumoral en esta enfermedad [722-5]. La heterogeneidad de modelos de expresión génica detectados en el cáncer ovárico muestran las diferencias moleculares dentro de los subgrupos tumorales con una morfología comparable.

Burleson [719], realizó un estudio in “vitro” de los esferoides encontrados en la ascitis de 8 pacientes con cáncer de ovario. Aproximadamente el 15% de los esferoides encontrados en la ascitis de las muestras nº4 y nº5, realizaron la secuencia de su desintegración en la matriz extracelular e invasión de la monocapa celular del mesotelio, dando lugar a metástasis peritoneal.

La proporción de subtipos histológicos en las pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario al igual que la proporción del grado histológico fue similar a la mayoría de series de la bibliografía [7, 168,172].

En nuestro estudio, el tipo histológico más frecuente fue el serosopapilar con un 52,1%, seguido por el endometriode (15,5%), el de células claras (12,6%), el indiferenciado (9,6%), el mucinoso (7,8%) y el mixto (2,4%).

El tipo histológico endometriode presenta las mejores tasas de supervivencia y periodo libre de enfermedad de todos los tipos histológicos. En el último *Annual Report* de la FIGO [7], la SPV global a los 5 años de los estadios avanzados de cáncer de ovario (EIII-IV) con el tipo histológico endometriode presentó la mejor tasa de SPV con un 37% [OR de 0,9 (IC 95%= 0,8-1,1)]. En nuestro trabajo, la SPV para los tumores endometriodes fue del 80,8% frente al 45,4% del resto de tipos histológicos, de forma que las pacientes que presentaron un tipo histológico distinto al endometriode tenían una OR de 2,8 (IC 95%= 5,6-1,2; $p < 0,05$). La diferencia significativa se mantuvo también cuando se comparó el PLE de las pacientes con tumores endometriodes frente al resto de tipos de tumores (72,7% frente a 44% respectivamente; $p < 0,05$).

Para Brun [700] el tipo serosopapilar presentó un riesgo mayor de mortalidad de 1,7 veces; IC 95%=1,1-2,8; $p < 0,001$, comparado con el resto de tipos histológicos, concluyendo que el estadio de la FIGO era un factor de pronóstico en el análisis multivariado de los factores que influían en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario. La supervivencia de las pacientes mostró una disminución a medida que avanzaba el estadio comparadas con los estadios iniciales (estadio I), de esta forma el riesgo de mortalidad en el estadio II fue de 2,8; IC 95%=1,2-6,3; $p = 0,01$. Para el estadio III, el riesgo fue de 5,6; IC 95%=2,9-10,8; $p < 0,001$; finalmente para el estadio IV, el riesgo de mortalidad fue de 10,5 veces; IC 95%= 4,9-22,1; $p < 0,001$.

Dentro de los distintos factores de pronóstico para la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario avanzado, el estadio de la FIGO es uno de los factores de pronóstico más importante. El estudio de todos los compartimentos abdominales y del espacio

retroperitoneal permite determinar el estadio y subestadio de la FIGO en el que se encuentra realmente la paciente.

El estadio IIIC se analizará en el apartado siguiente, pasando a analizar el estadio IV. El estadio IV de la FIGO presenta una SPV global a los 5 años del 18,6% [7]. Bonnefoi [726] pudo observar en su estudio de 192 pacientes afectas de estadio IV de cáncer de ovario, que a pesar de la buena tasa de respuesta a la quimioterapia, el PLE fue corto, con una media de 7,1 meses y una SPV mediana de 13,4 meses, siendo superior para las pacientes con derrames pleurales con citologías positivas para células malignas que para las pacientes con metástasis hepáticas intraparenquimatosas.

El estadio IV es otro de los estadios del cáncer de ovario que comporta un manejo clínico variado porque la aplicación de la primera parte del tratamiento estándar de los cánceres de ovario (cirugía citoreductora primaria) no siempre se puede completar por la afectación masiva intrabdominal o la presencia de metástasis intraparenquimatosas o extra-abdominales. De manera, que en la gran mayoría de pacientes no se puede efectuar una reseccabilidad quirúrgica inicial y han de ser sometidas a la quimioterapia neoadyuvante.

También son candidatas para la citoreducción primaria, las pacientes con derrame pleural, metástasis periférica hepática o afectación de la pared abdominal. Estas pacientes con estadio IV que alcanzan la citoreducción primaria óptima muestran mejores tasas de supervivencia que las que no logran la citoreducción óptima. La media de supervivencia de las pacientes con estadio IV y citoreducción óptima es de 34 meses comparada con los 14 meses de las pacientes con cirugía subóptima. [315, 317, 322]. Aunque a igualdad de resultado del tamaño residual tras la cirugía citoreductora, las pacientes con estadios IV tienen menor tasa de supervivencia que las pacientes con estadios IIIC.

Munkarah [322] comparó pacientes en estadio IV con derrame pleural con otras pacientes con metástasis en otras localizaciones y encontró que la media de supervivencia para la cirugía citoreductora óptima no mostró diferencias significativas (25 frente a 23 meses).

En cambio, las pacientes que presentan en el momento del diagnóstico múltiples metástasis hepáticas o pulmonares no son candidatas para la cirugía citoreductora primaria y siempre es preferible iniciar en estos casos una quimioterapia neoadyuvante. Bristow [727], en una serie de 84 pacientes en estadio IV y presencia de metástasis hepáticas demostró que si se logra una citoreducción óptima extrahepática mejora la supervivencia de las pacientes. En las pacientes que se obtenía una citoreducción óptima tanto hepática como extrahepática la media de supervivencia fue de 50 meses. Si la citoreducción extrahepática era óptima pero la hepática era subóptima la media descendió a 27 meses y por último cuando se obtenía una cirugía subóptima extra-intrahepática la supervivencia fue de sólo 8 meses.

Naik y cols. [317], tras efectuar una citoreducción óptima (<2cm) a 37 pacientes diagnosticadas de estadio IV de cáncer de ovario obtuvo una SPV mediana de 11 meses, incrementando la SPV a los 5 años en un 9% comparadas con las pacientes que no alcanzaron un TR<2cm. Pero a pesar de haber realizado resecciones hepáticas, esplenectomías en el primer grupo de pacientes, un 22% murieron a los 50 días posquirúrgicos.

Berman [343], afirmó que el logro de la cirugía citoreductora completa se desconoce si refleja la habilidad del cirujano o el comportamiento biológico intrínseco del tumor. Los trabajos retrospectivos de Eisenkop y Alleti [300, 641], concluyeron que no existían diferencias en la SPV entre las pacientes a quienes se les efectuó unos procedimientos quirúrgicos radicales cuando se las comparó con las pacientes que no precisaron de estos procedimientos agresivos, siempre y cuando, ambos grupos alcanzasen el valor de la

citoreducción óptima (≤ 1 cm). La supervivencia de las pacientes con carcinomatosis varió según el cirujano que las operó. Las pacientes intervenidas por cirujanos especialistas presentaron una mejor tasa de supervivencia que las pacientes intervenidas por cirujanos no especialistas. El motivo principal que diferenciaba la supervivencia de estos dos grupos de pacientes con carcinomatosis fue que los cirujanos especialistas realizaron un mayor número de procedimientos radicales comparado con el grupo de pacientes con carcinomatosis tratadas por cirujanos-ginecólogos que realizaron un menor número de procedimientos radicales (el 44 % contra el 17 % respectivamente, $p < 0,001$).

VI.9. ESTUDIO DEL PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD EN LOS ESTADIOS AVANZADOS DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

La determinación de los factores de pronóstico para la recidiva después de la remisión histológica completa, obtenida a lo largo de los trabajos que han realizado una cirugía de second-look es importante para plantear la estrategia terapéutica. Cerca del 50% de las pacientes con estadios avanzados del cáncer de ovario recidivan tras la finalización del tratamiento estándar primario. La quimioterapia intraperitoneal, la quimioterapia de mantenimiento y la radioterapia holo-abdominal presentan una mejoría en el periodo libre de enfermedad [728-9].

La mediana del periodo libre de enfermedad que obtuvimos en nuestro estudio fue de 1,7 años (p_{25} - p_{75} = 5,3-0,7). Tras el análisis multivariado de los distintos factores de pronóstico para el periodo libre de enfermedad detectados en el análisis bivariado de nuestras pacientes, como el grado y tipo histológico y el estadio, solo los dos últimos factores se mantuvieron como factores independientes. Las pacientes con cualquier tipo de histología a excepción del tipo endometriode presentaron un mayor riesgo de recidiva, con una OR de 2,6 años (IC 95%= 1,1-6,2) y una $p < 0,05$. El estadio IIIC presentó un riesgo de presentar un menor PLE estimado en 1,8 años (IC 95%= 0,9-3,5) y el estadio IV de 3,9 años (IC 95%= 1,7-8,8) comparados con los estadios IIB-IIIIB.

VI.10. ESTUDIO DEL ESTADIO IIIC

La clasificación de la FIGO de 1988, englobó en el mismo estadio a un conjunto de pacientes que muestran una gran diversidad en la respuesta clínica a los tratamientos quirúrgicos y/o quimioterápicos. Y en particular, observamos que las pacientes diagnosticadas de un estadio IIIC son las que muestran una mayor variedad en las tasas de SPV global y de PLE global [730].

El estadio IIIC es el estadio de presentación más frecuente dentro del total de pacientes con estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario. Sin embargo, no todas las pacientes que están diagnosticadas de estadio IIIC ofrecen una homogeneidad en cuanto a las respuestas terapéuticas. La supervivencia global media a los 5 años de este estadio es del 32,5% según los datos del volumen 26 del "Annual Report de la FIGO" [7]. Pero cuando se analizan los subestadios de este estadio, los resultados a nivel de la tasa de citoreducción primaria óptima, los de la recidiva, los de la supervivencia y los del periodo libre de enfermedad, muestran entonces unas diferencias significativas entre estos distintos subgrupos.

El estadio III está definido por la FIGO como aquel estadio que envuelve a uno o ambos ovarios con metástasis peritoneales confirmadas micro o macroscópicamente fuera de la pelvis, y/o con metástasis ganglionares regionales (pélvicas y/o para-aórticas). Las metástasis de la cápsula hepática se clasifican como estadio IIIC.

El estadio IIIC sería el subestadio que presentara una metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor de 2 cm y/o unas metástasis en los ganglios regionales. El estadio IIIC abarcaría a distintos grupos de pacientes según el grado de afectación tumoral, desde las pacientes que no presentan enfermedad peritoneal

con metástasis ganglionares retroperitoneales hasta las pacientes con afectaciones masivas intra-abdominales con o sin afectación ganglionar.

Hemos intentado buscar un perfil a través de los resultados quirúrgicos de estas pacientes para ver si existen diferencias en la supervivencia y en el periodo libre de enfermedad.

En la hoja de recogida de datos de los últimos "Annual Report" de la FIGO se valora la información tanto del tratamiento quirúrgico como quimioterápico. En el apartado de los datos quirúrgicos, se solicita el tipo de tratamiento realizado, tamaño de la mayor lesión intraoperatoria, tamaño residual postquirúrgico, número de "pastillas" residuales, afectación ganglionar y localización de la afectación ganglionar.

La pretensión de la FIGO es la de poder determinar de forma uniforme la extensión anatómica de la enfermedad, el tamaño de los nódulos y la cuantificación de la masa tumoral residual (por número de nódulos y por tamaño de los mismos). Pero en la práctica diaria, la recogida de estos valores durante el acto quirúrgico es una tarea difícil de realizar. No existe un sistema de medición objetivable y los datos obtenidos están sujetos a las percepciones del observador que recoge los datos. De forma, que todos los cirujanos que trabajamos en el área del cáncer de ovario, estamos sesgados por este error.

La extensión de la enfermedad marca la agresividad tumoral presente en el momento del diagnóstico. Las pacientes con enfermedad intra-abdominal amplia, con o sin enfermedad retroperitoneal, presentan tasas de supervivencia inferiores a las pacientes con menor afectación abdominal, pero no obstante ello no justifica disminuir el intento de esfuerzo quirúrgico intrabdominal y retroperitoneal [340,641].

A nivel de la afectación de ganglios retroperitoneales, tenemos la primera particularidad del estadio IIIC. Nos referimos al grupo de pacientes clasificadas como estadio IIIC por evidenciar enfermedad tumoral a nivel de ganglios retroperitoneales pero sin enfermedad peritoneal, en otras palabras, se clasificarían como estadio IIIC a pacientes con estadio I-IIIB con afectación ganglionar. Este grupo de pacientes presentan diferencias

en la supervivencia cuando se las compara con las pacientes del estadio IIIC con enfermedad peritoneal y ganglionar.

Onda y cols. [687], estudiaron a 103 pacientes afectas de cáncer de ovario (estadio I-IIIC), dividiéndolas en tres grupos en función de la extensión de la afectación peritoneal. El primer grupo presentaba tumor abdominal sólo a nivel de la pelvis, con un tamaño superior a los 2 cm y con ganglios retroperitoneales negativos; un segundo grupo mostraba una ausencia de lesiones peritoneales pero en cambio sí presentaba afectación ganglionar retroperitoneal (falso estadio I-II), y finalmente un tercer grupo que estaba formado por las pacientes con una extensión intraperitoneal por encima de la pelvis con afectación o no de los ganglios retroperitoneales. Obtuvo diferencias significativas en la tasa de supervivencia ($p=0,042$) entre el grupo de pacientes infraestadiadas por ganglios positivos con respecto a las pacientes con gran afectación intraperitoneal.

Cliby y cols. [688], también encontraron diferencias en los resultados de la SPV a los 5 años entre las pacientes estadiadas como IIIC por afectación ganglionar retroperitoneal sin enfermedad en la cavidad abdominal superior (estadios I-II infraestadiados) comparadas con las pacientes con afectación de la cavidad abdominal con implantes peritoneales inferiores a los 2 cm (76% frente al 52% respectivamente). Carnino [302] también objetivó estas diferencias entre estos dos grupos de pacientes (SPV a los 3 años del 46% frente al 12%). Para este último autor, la palpación de los ganglios no permite descartar la metástasis ganglionar y recomienda la linfadenectomía sistemática porque el número de ganglios afectados por la invasión tumoral está relacionado con el número de adenopatías extirpadas (OR de 3,9 para la obtención de > 10 ganglios comparados con la extirpación de 1-5 ganglios).

Otro aspecto del estadio IIIC, era el de poder demostrar que las pacientes con mayor extensión de la enfermedad peritoneal presentan una supervivencia peor que las

pacientes del mismo estadio con menor afectación peritoneal y ganglionar. El primer grupo de pacientes precisan de la realización de un mayor número de procedimientos quirúrgicos para alcanzar la cirugía citoreductora óptima.

Todo [731], en su estudio retrospectivo sobre 143 pacientes con estadios III y IV de cáncer de ovario, analizó el tipo de cirugía citoreductora realizada en estos casos. La resección combinada de órganos se realizó a 21 pacientes. La supervivencia de las pacientes que alcanzaron una cirugía citoreductora óptima ($\leq 2\text{cm}$) fue mejor que en las pacientes que obtuvieron una cirugía subóptima. Cuando analizó la supervivencia de las pacientes en estadio III, que lograron la cirugía óptima tras la cirugía radical comparadas con las pacientes con cirugía óptima sin cirugía radical, esta fue superior para las pacientes con cirugía subóptima ($p < 0,01$). Cuando centró el estudio en las pacientes del estadio III con resecciones viscerales, observó que la supervivencia de estas pacientes descendía a medida que se precisaban cirugías a nivel del hemiabdomen superior ($p = 0,0597$) o que necesitaban de más de 2 resecciones viscerales ($p = 0,0299$).

Las pacientes del estadio IIIC de nuestro estudio mostraron unas características parecidas a las de la bibliografía. El 51,5% de las pacientes tenían ≤ 60 años, presentaron valores de CA 125 por debajo de 500 U/ml en el 52,5% de los casos y presentaron ascitis en el 60,4% en el momento de la cirugía. El tipo histológico más frecuente fue el serosopapilar en el 55,4% y mayoritariamente pertenecían al grado histológico III.

El tipo de cirugía obtenida más frecuente fue la cirugía citoreductora primaria óptima completa en el 51,5% de los casos, que si le añadimos el 20,8% de las pacientes con cirugía óptima no completa ($\text{TR} < 0 \rightarrow 2\text{cm}$), el porcentaje de citoreducción se eleva al 72,3%. De esta serie, un total de 10 pacientes obtuvieron una cirugía subóptima y 13 pacientes realizaron una cirugía de intervalo.

Así mismo, cuando se evaluó de forma global al grupo de pacientes con estadio IIIC, los factores de pronóstico para la supervivencia que mostraron una diferencia estadísticamente significativa en el análisis bivariado fueron la edad, el tipo histológico, el

tipo de cirugía realizada en función del tamaño residual obtenido al final de la cirugía y la realización de la linfadenectomía.

En la valoración de la supervivencia de los diferentes subgrupos del estadio IIIC en función de los procedimientos quirúrgicos, agresivos o no, realizados para conseguir una cirugía citoreductora primaria óptima ya fuera por la afectación peritoneal y/o ganglionar retroperitoneal, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,67$), ni tampoco se observaron diferencias estadísticas para el periodo libre de enfermedad ($p=0,20$).

Quizás el principal sesgo de este análisis sea el número reducido de pacientes. Probablemente si esta cifra aumentara se podrían observar diferencias, tales como las que apreció Todo [731] en su estudio. Nosotros cuando analizamos a las pacientes en estadio IIIC en las que se logró obtener una cirugía citoreductora primaria (óptima–subóptima), obtuvimos una supervivencia del 40,7% y una mediana de supervivencia de 3,2 años (p_{25} - $p_{75}= 5,7$ - $0,8$) en el grupo que precisó de resecciones intestinales, peritonectomías, esplenectomías, a diferencia de las pacientes que no presentaron metástasis ganglionares ni gran afectación peritoneal, cuya supervivencia fue del 66,7%.

De esta forma, apreciamos que la supervivencia en las pacientes del estadio IIIC es inferior a medida que aumenta la afectación tumoral en alguno de los dos compartimentos posibles de diseminación tumoral (abdominal y retroperitoneal) y de la mayor complejidad de las cirugías exeréticas realizadas.

También se comparó la supervivencia de las pacientes del estadio IIIC en función de la cirugía realizada: citoreductora primaria óptima ($TR=0$ cm y $TR<0$ - >2 cm) y cirugía de intervalo. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,08$). La supervivencia del grupo de pacientes con cirugía óptima completa fue la más alta (61,5%), con una mediana de supervivencia de 3,9 años (IC 95%= 5,7-2,1). De igual forma, las pacientes con cirugía óptima completa mostraron un mayor periodo libre de enfermedad con una tasa del 54,9%, aunque tampoco se hallaron diferencias significativas ($p=0,30$).

VI.11. ANÁLISIS DE LA CIRUGÍA DE INTERVALO

La cirugía de intervalo se enmarcó inicialmente en el contexto de un segundo intento para una cirugía citoreductora óptima dentro del tratamiento primario de los estadios avanzados del cáncer de ovario y en inglés se denomina *Interval Debulking Surgery (IDS)*.

Bristow y cols. [732] han resumido en un reciente artículo publicado (2006), los principales motivos que han argumentado los distintos grupos de trabajo internacionales [397, 404, 405, 733-5] y nosotros mismos, para la indicación de iniciar una quimioterapia neoadyuvante en las pacientes con estadios III-IV de cáncer de ovario con serias dudas de alcanzar la reseccabilidad quirúrgica primaria deseada. Estos motivos son los siguientes:

- a/ La tasa de la citoreducción primaria óptima en este tipo de pacientes es del 35 al 50%. Sin embargo la tasa de citoreducción mejora tras efectuar el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante hasta alcanzar cifras entre el 80-90%.
- b/ Es más fácil la citoreducción tras la administración de quimioterapia neoadyuvante.
- c/ Suelen precisar un menor número de procedimientos quirúrgicos para alcanzar la citoreducción óptima, que las pacientes a quienes se les efectúa una cirugía primaria incompleta.
- d/ La administración de la quimioterapia neoadyuvante no compromete la supervivencia de estas pacientes.
- e/ La tasa de complicaciones en una cirugía agresiva radical primaria decanta el inicio de una terapéutica que ofrece una menor tasa de complicaciones en la cirugía de intervalo.
- f/ Faltan estudios de la calidad de vida de la cirugía citoreductora primaria

g/ El valor de la biología tumoral es superior a la cirugía para la influencia en la supervivencia de las pacientes.

h/ Existen pocos centros expertos en cirugía radical del cáncer de ovario y por ello se elige iniciar la quimioterapia neoadyuvante sin haber evaluado la factibilidad de la resección quirúrgica primaria.

Los primeros trabajos randomizados de la EORTC de van de Burg [319] y de la publicación de Rose (protocolo GOG-162) [399] acerca de la cirugía citoreductora de intervalo, no mostraron los mismos resultados en cuanto al PLE y del tiempo de SPV: los buenos resultados presentados en el trabajo de la EORTC no se confirmaron en el trabajo posterior del GOG-162.

En ambos estudios, las pacientes fueron sometidas a una primera cirugía citoreductora en la que no se consiguió la calidad de cirugía óptima, considerando esta cirugía como la que obtenía un TR<1 cm. A continuación se inició la quimioterapia neoadyuvante con un mínimo de 3 ciclos. Si en los controles de TAC y valores de CA 125 no mostraban signos de progresión de la enfermedad se optaba por efectuar una segunda cirugía citoreductora para alcanzar la categoría de óptima y posteriormente se proseguía con el tratamiento quimioterápico hasta un total de 6 a 9 ciclos. En el trabajo de van de Burg se administró una combinación basada en cisplatino y ciclofosfamida y en el de Rose en carboplatino y paclitaxel. Todas las pacientes del grupo de la GOG fueron intervenidas por especialistas en ginecología oncológica y en cambio en el trabajo de la EORTC no todas las pacientes fueron operadas por un equipo especializado.

El diseño del GRUPO 4 de nuestro estudio (quimioterapia neoadyuvante + cirugía de intervalo), muestra una gran diferencia con los anteriores estudios. A estas pacientes no se les efectuó una cirugía citoreductora inicial si las posibilidades de obtener una cirugía citoreductora óptima eran escasas. Con la intención de evitar una cirugía citoreductora primaria subóptima, con toda la morbi-mortalidad que conlleva este tipo de cirugía, nos basamos en la valoración preoperatoria de resecabilidad quirúrgica (clínica, valor del CA

125, hallazgos en la TAC abdomino-pélvica y laparoscopia exploradora). Las pacientes que iniciaron la quimioterapia neoadyuvante tras la evaluación “no satisfactoria” para una reseccabilidad quirúrgica óptima, mostraron dos tipos de respuesta clínica tras iniciar esta terapia: el 40,6% de las pacientes presentaron una progresión de su enfermedad y por lo tanto no se les llegó a realizar ninguna cirugía agresiva “innecesaria” y el 59,4% de las pacientes las cuales presentaron una respuesta clínica parcial tras haber realizado un total de 3 a 6 ciclos de quimioterapia, alcanzaron todas ellas un valor de TR al finalizar la cirugía de intervalo de carácter óptimo.

En nuestro estudio alcanzamos un 94,7% de tasa de citoreducción óptima en la cirugía de intervalo, similar a la tasa de citoreducción óptima obtenida en el trabajo de la EORTC. La tasa de complicaciones que presentaron nuestras pacientes cuando se les realizó la cirugía de intervalo tras la administración de la quimioterapia neoadyuvante fueron menores que en las pacientes a quienes se les practicó una cirugía citoreductora primaria y la tasa de mortalidad operatoria inmediata o tardía en el GRUPO 4 (quimioterapia neoadyuvante + cirugía de intervalo) fue nula, mientras que en el GRUPO 1 y 2 (cirugía citoreductora primaria óptima y subóptima), la tasa de mortalidad operatoria fue del 4,2%.

El conocimiento del verdadero valor del impacto en la SPV de las pacientes sometidas a la quimioterapia neoadyuvante en los estadios avanzados del cáncer de ovario es limitada. Sólo el estudio retrospectivo de 285 pacientes en estadios avanzados de cáncer de ovario realizado por Vergote [364], estudió de forma comparativa las dos diferentes pautas terapéuticas: cirugía citoreductora primaria + quimioterapia adyuvante y quimioterapia neoadyuvante + cirugía citoreductora de intervalo, concluyendo que existe un beneficio en la supervivencia en el grupo de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante + cirugía de intervalo (supervivencia a los 3 años del 42% frente al 26% en el grupo del tratamiento quirúrgico primario para el cáncer de ovario).

Sin embargo, la media de supervivencia de las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo, es notablemente inferior a la supervivencia de las pacientes sometidas a cirugía citoreductora primaria óptima. Si las comparamos con las pacientes con cirugía subóptima, la supervivencia en las pacientes con quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo es equivalente o inferior [360, 408, 409]. El rango de la supervivencia media en estos trabajos retrospectivos está entre 10,2 meses y 40 meses.

En nuestro estudio comparamos la supervivencia entre las pacientes con cirugía citoreductora óptima (completa: TR=0cm y no completa: TR<0->2 cm) y la cirugía de intervalo, pero destacamos de entrada, que el escaso número de pacientes en los grupos de la cirugía de intervalo y cirugía óptima no completa puede representar un sesgo para la interpretación final de los resultados. No obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa con una $p=0,08$. El grupo de cirugía óptima completa alcanzó un 61,5% de supervivencia con una mediana de 3,9 años; IC 95%= 5,7-2,1), seguido del grupo de cirugía de intervalo con un 53,8% y una supervivencia de 1,9 años; IC 95%= 2,5-1,6 y el grupo de cirugía óptima no completa del 33,3% y una supervivencia de 1,3 años; IC 95%= 4,2-0,3. Tampoco hubieron diferencias significativas en cuanto al periodo libre de enfermedad entre los tres grupos de cirugía anteriores ($p=0,30$).

Bristow y Chi [732] han publicado recientemente un meta-análisis de las pacientes sometidas a tratamiento quimioterápico neoadyuvante basado en platino y cirugía de intervalo, intentando demostrar el papel de esta modalidad terapéutica en la supervivencia de las pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario. Al igual que en su trabajo del 2002 [658], en el que la cirugía citoreductora primaria óptima aumentaba la tasa de supervivencia, también efectuó un estudio de regresión lineal. Por cada aumento del 10% en la citoreducción de la cirugía de intervalo, se incrementaba un 1,9 meses la media de la supervivencia ($p=0,027$). Estos resultados indican que la media de la supervivencia de las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante-cirugía de intervalo en lugar de la cirugía citoreductora primaria oscila entre los 10 y 42 meses, con un valor medio de 24,5

meses. También encontró una asociación estadísticamente significativa entre el número de ciclos administrados, el empleo de los taxanos y el impacto en el estadio IV.

La supervivencia tenía una relación inversa al incremento del número de ciclos de quimioterapia administrados, disminuyendo 4,1 meses la media de la supervivencia de las pacientes por cada aumento de un ciclo de quimioterapia (IC 95%=8,1-0,1 meses; $p=0,046$).

En la literatura no queda bien establecido cual es el adecuado número de ciclos de quimioterapia a administrar antes de realizar la cirugía de intervalo. Se admite realizar entre 2 a 6 ciclos. La mayoría de los trabajos realizan la cirugía de intervalo a los 3-4 ciclos, intentando evitar completar los 6 ciclos. Aunque la posibilidad de poder efectuar una citoreducción óptima en la mayoría de las pacientes, cuando se administran los 6 ciclos completos, la tasa de quimioresistencia aumenta y el periodo libre de enfermedad es más breve que en las pacientes que han recibido menos ciclos previos a la cirugía. Con los resultados de Bristow [732], apreciamos que sobrepasar más de 3 ciclos antes de realizar la cirugía de intervalo empeora los resultados de la supervivencia de las estas pacientes. En esta serie, un 47,7% recibieron tratamiento con taxanos (paclitaxel o docetaxel). Por cada 10% de proporción de pacientes que recibieron la terapia basada en taxol aumentó un 1,6 meses la supervivencia media (IC 95%= 0,87-2,25 meses; $p<0,0005$). El porcentaje de estadio IV de la serie fue del 27,4% (rango: 0-70,8%). Por cada incremento del 10% de porcentaje de pacientes en estadio IV de cáncer de ovario se asoció a un descenso en la supervivencia de 2,3 meses en la media de la supervivencia. (IC 95%=3,70-1,0 meses; $p=0,002$).

En la actualidad está en marcha un estudio prospectivo randomizado de la EORTC-55971 [736] para poder responder si la supervivencia en estos dos grupos terapéuticos para el tratamiento primario del cáncer de ovario en estadios avanzados es similar o existe realmente algunas diferencias para poderlas enmarcar en las próximas recomendaciones terapéuticas.

En espera de los resultados del estudio de la EORTC-55971 y con los actuales resultados del estudio EORTC-55865 tras una década de aplicación, la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía citoreductora de intervalo presenta una oportunidad para el 20% de pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario que obtendrían una cirugía subóptima y una mayor morbilidad, pudiendo mejorar su supervivencia media. Las cifras de citoreducción óptima tras la realización de la cirugía de intervalo oscila alrededor del 75% en los grupos de ginecólogos oncólogos expertos.

Existe una gran controversia en relación a la práctica de la cirugía de intervalo en los estadios avanzados de cáncer de ovario. Los criterios de inclusión para iniciar un tratamiento “alternativo” del cáncer avanzado de ovario en los casos irresecables pasan por una criterio subjetivo y cirujano-dependiente. Los intentos de crear un modelo predictivo de resecabilidad quirúrgica basados en el valor único del CA 125, la TAC no han obtenido los resultados esperados, para poder indicar sólo con la valoración de estos parámetros, la quimioterapia neoadyuvante. Solamente la laparoscopia exploradora ha obtenido el mejor VPP de predicción de la resecabilidad tumoral.

En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes que realizó quimioterapia neoadyuvante con cirugía de intervalo fue similar a la de los centros especializados en el tratamiento del cáncer avanzado de ovario europeos y americanos (20%). Consideramos que al igual que estos grupos de trabajo, la cirugía de intervalo es una opción terapéutica válida para las pacientes que son desestimadas para conseguir una citoreducción óptima en el primer intento quirúrgico y que el número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante ha administrar fuera preferiblemente entre 3 y 4 ciclos.

VII. CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

1. La tomografía axial computarizada abdomino-pélvica fue la prueba complementaria que presentó la tasa más elevada del valor predictivo positivo, siendo ésta del 98,1%.
2. El valor de corte del CA 125 que determinó la posibilidad de conseguir la resección quirúrgica óptima de las pacientes en estadios avanzados de cáncer de ovario, obtenido mediante la curva *ROC*, fue de 485 U/ml, mostrando una sensibilidad del 62,8% y una especificidad del 64,0%.
3. Las pacientes sin ascitis y con valores de CA 125 ≥ 500 U/ml mostraron un riesgo relativo de 3,7 veces superior de obtener una cirugía subóptima con respecto a las pacientes sin ascitis pero con un valor de CA 125 inferior a 500U/ml, presentando diferencias estadísticamente significativas.
4. La cirugía citoreductora primaria se efectuó en el 77,9% de los casos. Se logró la cirugía óptima en el 70,1% y la subóptima en el 7,8%.
5. En el 19,1% de los casos se desestimó la cirugía citoreductora primaria y se inició la quimioterapia neoadyuvante. Se realizó una cirugía de intervalo en el 59,4% de estas pacientes. La tasa de citoreducción óptima de la cirugía de intervalo fue del 94%.

6. El 38,9% de las pacientes precisaron de la realización de otros procedimientos quirúrgicos, además de los establecidos por la FIGO, para poder obtener una cirugía citoreductora óptima.

7. La tasa de mortalidad operatoria de la cirugía citoreductora primaria fue del 4,2% y la mortalidad operatoria en la cirugía de intervalo del 0%.

8. Los factores de mal pronóstico que fueron estadísticamente significativos en el análisis multivariado para obtener una cirugía citoreductora óptima fueron tres: la edad ≥ 70 años, los valores de CA 125 por encima de los 500 U/ml y el estadio IV.

9. La media de número de ganglios ilíacos y para-aórticos obtenidos en la cirugía citoreductora primaria, tanto pélvicos como para-aórticos, fue de 22,6 (DE \pm 9,3). La afectación metastásica de los ganglios ilíacos y para-aórticos en nuestra serie fue del 64,7%.

10. Los factores de mal pronóstico que fueron estadísticamente significativos en el análisis multivariado para lograr la realización de la linfadenectomía ilíaca y para-aórtica sistemática fueron tres: la edad ≥ 70 años, la ascitis detectada en la exploración física y el estadio IV.

11. La supervivencia global de las pacientes sometidas a la realización de una linfadenectomía ilíaca y para-aórtica comparada con la supervivencia de las pacientes a quienes no se les realizó, presentó una diferencia estadísticamente significativa, con una tasa del 55,8% y del 40% respectivamente. En cambio, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó el periodo libre de enfermedad entre ambos grupos.

12. La supervivencia del grupo de pacientes a quienes se les realizó la linfadenectomía ilíaca y para-aórtica y que obtuvieron una cirugía óptima completa, mostraron diferencias estadísticamente significativas con el resto de pacientes, siendo la tasa de supervivencia del 64,4% y una mediana de supervivencia de 5,0 años. No hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se analizó el periodo libre de enfermedad de estas pacientes.

13. La supervivencia global de todos los estadios del cáncer epitelial de ovarios fue del 66,2%. Los estadios iniciales del cáncer de ovario presentaron una tasa más elevada de supervivencia que los estadios avanzados (83% frente a un 51,8% respectivamente). Las pacientes diagnosticadas de estadios avanzados presentaron un riesgo de 4,3 veces superior de no sobrevivir que las pacientes con estadios iniciales, siendo esta diferencia, estadísticamente significativa.

14. Los factores de buen pronóstico que presentaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariado para la supervivencia de las pacientes en estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario fueron el tipo histológico endometriode y el grupo de estadios IIB-IIIB.

15. La mediana del periodo libre de enfermedad global de los estadios avanzados fue de 1,7 años.

16. Los factores de pronóstico que mantuvieron un valor estadísticamente significativo en el análisis multivariado, para la supervivencia de las pacientes pertenecientes al estadio IIIC, sólo fueron dos variables: la edad ≤ 60 años y la realización de la linfadenectomía ilíaca y para-aórtica.

17. Los factores de buen pronóstico que presentaron diferencias estadísticamente significativas en el modelo de regresión logística para el periodo libre de enfermedad de las pacientes del estadio IIIC, fueron el tipo histológico endometriode y el grupo de estadios IIB-IIIB.

18. En el estudio de las 78 pacientes del estadio IIIC que fueron sometidas a una cirugía citoreductora primaria, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia o al periodo libre de enfermedad entre los distintos grupos de pacientes según el grado de afectación abdominal-ganglionar y el tipo de cirugía realizada.

19. La tasa de recidiva global de las pacientes con estadios avanzados del cáncer de ovario fue del 51,7%. El estadio que presentó una tasa de recidiva más elevada fue el estadio IIIC, con un valor del 62,8%. La tomografía axial computarizada abdomino-pélvica fue la prueba que presentó la tasa más elevada de diagnóstico de la recidiva tumoral, con un valor del 91%. En relación al tiempo de supervivencia, las pacientes con recidiva presentaron una mediana de supervivencia de 3,2 años, sin presentar diferencias estadísticamente significativas cuando se las comparó con las pacientes sin recidiva.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health organization Classification of Tumours. Pathology and genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press 2003; Chapter 2- Tumours of the Ovary and Peritoneum.
2. http://americancancersociety.org/downloads/STT/CAFF_finalPWSecured.pdf
3. Daly M, Orams GI. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 255-64.
4. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Eng J Med* 2004; 24: 2519-29.
5. Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* 1993; 71: S517-S23.
6. <http://www-depdb.iarc.fr/globocan/GLOBOframe.htm>
7. Volumen 26 of the FIGO Annual Report on the results of treatment in gynaecological cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 95: S161-S192.
8. Voest EE, Van Howelingen JC, Neijt JP et al. A metanalysis of pronostic factors in advanced ovarian cancer with median survival measured with log (relative risk) as main objectives. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 711-720.
9. Boyd J. BRCA: the breast, ovarian, and other cancer genes. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 337-40.
10. Easton D, Peto J. The contribution of inherited predisposition to cancer incidence. *Cancer Surv* 1990; 9: 395-416.
11. Herbst A L. The epidemiology of ovarian carcinoma and the current status of tumors markers to detect disease. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1099-107.
12. Wingo PA, Ries LA, Rosenberg HM, et al. Cancer incidence and mortality, 1973-1995: A report card for the U.S. *Cancer* 1998; 82: 1197-1207.
13. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, Woolas R, Jeyarajah AR, Sibley K, Lowe DG, Oram DH. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1207-10.
14. Hogg R, Friedlander M. Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1315-27.

15. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 31-44.
16. <http://ovariancancer.gog.199.cancergov/ocp.html>
17. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6-29.
18. Lederman J, Hoskins W, Kaye S, Vergote IB. Clinical management of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 152-3.
19. Omura GA, Brady MF, Homesley HD et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1138-50.
20. Advanced Ovarian Trialist Group: Chemotherapy in advanced ovarian cancer: An overview of randomized clinical trials. *BMJ* 1991; 303: 884-93.
21. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer: NIH Consensus Conference: Ovarian cancer: Screening, treatment, and follow-up. *JAMA* 1995; 273: 491-7.
22. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 101-4
23. Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempny CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL, et al. Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis-report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1999; 212:19-27.
24. Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 1998; 25: 326-34.
25. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. 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.
26. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al. Carboplatin/paclitaxel versus cisplatin/paclitaxel as first-line therapy in advanced ovarian carcinoma. An interim analysis of a randomized phase III trial of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *Semin Oncol* 1997; 24: S15-S52.
27. Conte PF, Cianci C, Gadducci A. Up date in the management of advanced ovarian carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999; 32: 49-58.
28. Piccart MJ, Green JA, Lacave AJ, Reed N, Vergote I, Benedetti-Panici P, Bonetti A, Kristeller-Tome V, Fernandez CM, Curran D, Van Glabbeke M, Lacombe D, Pinel MC, Pecorelli S. Oxaliplatin or paclitaxel in patients with platinum-pretreated advanced ovarian cancer: A randomized phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecology Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1193-202.

29. 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.
30. Harries M, Gore M, Part I: Chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment at first diagnosis. *Lancet Oncol* 2002; 3: 529-36.
31. Ozols RF. Paclitaxel (taxol)/carboplatin combination chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: S3-S7.
32. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 73-9.
33. Fathalla MF. Incessant ovulation-a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; 2: 163-9.
34. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol* 2003; 104: 228-32.
35. Daly M, Orams GI. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 255-64.
36. Riman T, Persson I, Nilsson S. Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 695-707.
37. Stadel BV. The etiology and prevention of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 772-4.
38. 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.
39. 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.
40. Sampson J. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925; 10: 1-72.
41. Scott R. Malignant changes in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1953; 2: 283-9.
42. Ames BN, Gold LS, Willett WC. The causes and prevention of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 5258-65.
43. Erzen M, Kovacic J. Relationship between endometriosis and ovarian cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 1998; 6: 553-5.
44. Harlow BL, Cramer DW, Bell DA, Welch WR. Perineal exposure to talc and ovarian cancer risk. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 19-26.
45. 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.
46. 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.

47. 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.
48. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BE, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 1999.
49. Samet J, Hunt WC, Key C, et al. Choice of cancer therapy varies with age of patient. *JAMA* 1986; 255: 3385-90.
50. Cress RD, O'Malley C, Leiserowitz S, Campleman SL. Patterns of chemotherapy use for women with ovarian cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1530-5.
51. 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.
52. Markman M, Lewis J, Saigo P, et al. Epithelial ovarian cancer in the elderly: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer* 1993; 71: S634-S637.
53. Muñoz K, Harlan L, Trimble E. Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3408-3415.
54. Hightower R, Nguyen H, Averette H, et al. National survey of ovarian carcinoma: IV. Patterns of care and related survival for older patients. *Cancer* 1994; 73: 377-383.
55. 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 Gynecol* 2003; 102: 156-61.
56. King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302: 643-6.
57. Lu KH, Garber JE, Cramer DW, Welch WR, Niloff J, Schrag D, Berkowitz RS, Muto MG. Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2728-32.
58. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene, BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.
59. Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of a breast cancer gene, BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789-91.
60. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1457-62.
61. Ford D, Easton DF, Stratton MR, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676-89.

62. Stratton JF, Thompson D, Bobrow L, Dalal N, Gore M, Bishop DT, Scott I, Evans G, Daly P, Easton DF, Ponder BA. The genetic epidemiology of early-onset epithelial ovarian cancer: a population-based study. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 725-32.
63. Breast Cancer Linkage Consortium: Carrier risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1310-6.
64. Struwing JP, Abeliovich D, Perez T, Avishai N, Kaback MM, Collins F, Brody LC. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nat Genet* 1995; 11: 198-200.
65. Tonin P, Weber B, Offit K, Couch F, Rebbeck TR, Neuhausen S, Godwin AK, Daly M, Wagner-Costalos J, Berman D et al. Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish Breast cancer families. *Nat Med* 1996; 2: 1179-83.
66. Kauff ND, Pérez-Segura P, Robson ME, Scheuer L, Siegel B, Schulger A, Rappaport B, Frank TS, Nafa K, Ellis NA, Parmigiani G, Offit K. Incidence of non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in high risk Ashkenazi breast and ovarian cancer families. *J Med Genet* 2002; 39: 611-4.
67. 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 S. BRCA 1/2 Mutation status influences somatic genetic progression in inherited and sporadic epithelial ovarian cancer cases. *Cancer Research* 2003; 63: 417-23.
68. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, Takahashi H, Morgan MA, LiVolsi VA, Berchuck A, Muto M, Garber JE, Weber BL, Lynch HT, Boyd J. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA 1. *N Eng J Med* 1996; 335: 1413-6.
69. Aida H, Takakuwa K, Nagata H, et al.: Clinical features of ovarian cancer in Japanese women with germ-line mutations of BRCA1. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 235-40.
70. Lynch HT, Shaw TG, Lynch JF. Inherited predisposition to cancer: a historical overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004; 129: 5-22.
71. Lynch HT, Weisenburger DD, Quinn-Laquer B, Snyder CL, Lynch JF, Lipkin SM, Sanger WG. Family with acute myelocytic leukemia, breast, ovarian, and gastrointestinal cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 137: 8-14.
72. Niessen RC, Sijmons RH, Berens MJ, Ou J, Hofstra RM, Kleibeuker M. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: identification of mutation carriers and assessing pathogenicity of mutations. *Scand J Gastroenterol suppl* 2004; 241: 70-7.
73. Frank TS, Critchfield GC. Hereditary risk of women's cancers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2002; 16: 703-13.
74. Rijcken FE, Mouritz MJ, Kleibeuker JH, Hollema H, van der Zee AC. Gynaecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 9: 74-80.

75. Cramer DW, Greenberg ER, Titus-Ernstoff L, Liberman RF, Welch WR, Li E, Ng WG. A case-control study of galactose consumption and metabolism in relation to ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 95-101.
76. Parazzini F, Chiaffarino F, Negri E, Surace M, Benzi G, Franceschi S, Fedeles L & La Vecchia C. Risk factors for different histological types of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 431-6.
77. Risch HA, Marrett LD, Jain M, Howe GR. Differences in risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic type. Results of a case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 363-72.
78. Tung Ko-Hui, Goodman MT, Wu AH, McDuffie K, Wilkwin LR, Kolonel LN, Nomura AM, Terada KY, Carney ME, Sobin LH. Reproductive factors and epithelial ovarian cancer risk by histologic type: A multiethnic case-control study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 629-38.
79. Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, Moorman PG, Rodriguez GC. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 32-8.
80. 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.
81. Risch HA, Marrett LD, Howe GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 585-97.
82. McGowan L, Norris HJ, Hartge P, Hoover R, Leshner L. Risk factors in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1988; 9: 195-9.
83. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard, Purdie DM, Risch HA, Vergona R, Wu AH. Infertility, fertility drugs and ovarian cancer: a pooled analysis case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 217-24.
84. Ayhan A, Salman MC, Celik H, Dursun P, Ozyuncu O, Gultekin M. Association between fertility drugs and gynaecologic cancers, breast cancer, and childhood cancers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 1104-11.
85. Venn A, Healy D, McLachlan R. Cancer risks associated with the diagnosis of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 343-67.
86. Shushan A, Paltiel O, Iscovich J, Elchalal U, Peretz T, Schenker JG. Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer. *Fertil Steril* 1996; 65: 13-8.
87. Mosgaard BJ, Lidegaard O, Kjaer SK, Schou G, Andersen AN. Ovarian stimulation and borderline ovarian tumors: a case-control study. *Fertil Steril* 1998; 70: 1049-55.
88. Venn A, Watson L, Lumley J, Giles G, King C, Healy D. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation. *Lancet* 1995; 346: 995-1000.

89. Wheeler JM. Epidemiology of endometriosis-associated infertility. *J Reprod Med* 1989; 34: 41-6.
90. Leiserowitz GS, Gumbs JL, Oi R, Dalrymple JL, Smith LH, Ryu J, Scudder S, Russell AH. Endometriosis-related malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 466-71.
91. Brinton LA, Sakoda LC, Sherman ME, Frederiksen K, Kjaer SK, Graubard BI, Olsen JH, Mellemkjaer L. Relationship of benign gynecologic diseases to subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2929-35.
92. Thomas EJ, Campbell IG. Evidence that endometriosis behaves in a malignant manner. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50: S2-S10.
93. Ness R. Endometriosis and ovarian cancer: thoughts on shared pathophysiology. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 280-94.
94. Benoit L, Arnould L, Cheynel N, Diane B, Causeret S, Machado A, Collin F, Fraisse J, Cuisenier J. Malignant extraovarian endometriosis: A review. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 6-11.
95. Bischoff FZ, Simpson JL. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 37-44.
96. Vigano P, Somigliana E, Chiodo I, Abbiati A, Vercellini P. Molecular mechanisms and biological plausibility underlying the malignant transformation of endometriosis: a critical analysis. *Hum Reprod Update* 2006; 12:77-89.
97. Baxter SW, Thomas EJ, Campbell IG. GSTM1 null polymorphism and susceptibility to endometriosis and ovarian cancer. *Carcinogenesis* 2001; 22: 63-5.
98. Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 395-400.
99. Vercellini P, Parazzini F, Bolis G, Carinelli S, Dindelli M, Vendola N, Luchini L, Crosignani PG. Endometriosis and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 181-2.
100. 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.
101. Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, Schatzkin A, Schairer C. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288: 334-41.
102. Rodriguez C, Calle EE, Fakhrabadi-Shokoohi D, Jacobs EJ, Thun MJ. Body mass index, height, and the risk of ovarian cancer mortality in a prospective cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 822-8.
103. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, Weiderpass E, Persson IR. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 497-504.

104. Cunat S, Hoffmann P, Pujol P. Estrogens and epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 25-32.
105. Goodman MT, McDuffie K, Kolonel LN, Terada K, Donlon TA, Wilkens LR, Guo C, Le Marchand L. Case-control study of ovarian cancer and polymorphisms in genes involved in catecholesterogen formation and metabolism. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 209-16.
106. 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.
107. 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.
108. Lukanova A, Kaaks R. Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Jan; 14: 98-107.
109. 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.
110. 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.
111. Cotteau 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.
112. 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.
113. Niwa Y, Wakai K, Suzuki S, Tamakoshi K, Lin Y, Yatsuya H, Kondo T, Nishio K, Yamamoto A, Tokudome S, Hamajima N, Toyoshima H, Tamakoshi A; 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.
114. 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.
115. Pan SY, Ugnat AM, Mao Y, Wen SW, Johnson KC; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Association of cigarette smoking with the risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 2004; 111: 124-30.

116. 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.
117. Marchbanks PA, Wilson H, Bastos E, Cramer DW, Schildkraut JM, Peterson HB. Cigarette smoking and epithelial ovarian cancer by histologic type. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 255-60.
118. Goodman MT, Tung KH. Active and passive tobacco smoking and the risk of borderline and invasive ovarian cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14: 569-77.
119. Kuper H, Titus-Ernstoff L, Harlow BL, Cramer DW. Population based study of coffee, alcohol and tobacco use and risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 2000; 88: 313-8.
120. Whittemore AS, Wu ML, Paffenbarger RS Jr, Sarles DL, Kampert JB, Grosser S, Jung DL, Ballon S, Hendrickson M. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. II. Exposures to talcum powder, tobacco, alcohol, and coffee. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 1228-40.
121. Jordan SJ, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Coffee, tea and caffeine and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control* 2004; 5: 359-65.
122. Risch HA, Marrett LD, Jain M, Howe GR. Differences in risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic type. Results of a case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 363-72.
123. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Milk and lactose intakes and ovarian cancer risk in the Swedish Mammography Cohort. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1353-7.
124. 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.
125. Lubin F, Chetrit A, Freedman LS, Alfandary E, Fishler Y, Nitzan H, Zultan A, Modan B. Body mass index at age 18 years and during adult life and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 113-20.
126. 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 J Epidemiol* 2003; 157: 424-33.
127. Fairfield KM, Willett WC, Rosner BA, Manson JE, Speizer FE, Hankinson SE. Obesity, weight gain, and ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 288-96.
128. Niwa Y, Yatsuya H, Tamakoshi K, Nishio K, Kondo T, Lin Y, Suzuki S, Wakai K, Tokudome S, Yamamoto A, Hamajima N, Toyoshima H, Tamakoshi A; 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. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31: 452-8.

129. 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.
130. Tung Ko-Hui, Wilkens LR, Wu AH, McDuffie K, Nomura AM, Kolonel LN, Terada KY, Goodman MT. Effect of anovulation factors on pre-postmenopausal ovarian cancer risk: revisiting the incessant ovulation hypothesis. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 321-9.
131. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1212-20.
132. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, Purdie DM, Risch HA, Vergona R, Wu AH. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 217-24.
133. La Vecchia C, Altieri A, Franceschi S, Tavani A. Oral contraceptives and cancer: an update. *Drug Saf* 2001; 24: 741-54.
134. Tung Ko-Hui, Goodman MT, Wu AH, McDuffie K, Wilkwin LR, Kolonel LN, Nomura AM, Terada KY, Carney ME, Sobin LH. Reproductive factors and epithelial ovarian cancer risk by histologic type: A multiethnic case-control study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 629-38.
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. Kurian A, Balise R, McGuire V, Whittemore A. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? *Gynecol Oncol* 2005; 96: 520-30.
137. 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 noncarriers of BRCA1 gene mutations. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 613-8.
138. Milne RL, Knight JA, John EM, Dite GS, Balbuena R, Ziogas A, Andrulis IL, West DW, Li FP, Southey MC, Giles GG, McCredie MR, Hopper JL, Whittemore AS. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 350-6.
139. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 2004; 91: 1911-5.
140. Schildkraut JM, Thompson WD. Familial ovarian cancer: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 456-66.

141. Berchuck A, Rodriguez G, Kamel A et al. Epidermal growth factor receptor expresión in normal ovarian epithelium and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 669-74.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. Green A, Purdie D, Bain C, Siskind V, Russell P, Quinn M, Ward B. Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. Survey of Women's Health Study Group. *Int J Cancer* 1997; 71: 948-51.
146. Cornelison TL, Natarajan N, Piver MS, Mettlin CJ. Tubal ligation and the risk of ovarian carcinoma. *Cancer Detect Prev* 1997; 21: 1-6.
147. Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1459-67.
148. Kjaer SK, Møller L, Brinton LA, Johansen C, Gridley G, Olsen JH. Tubal sterilization and risk of ovarian, endometrial and cervical cancer. A Danish population-based follow-up study of more than 65 000 sterilized women. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 596-602.
149. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 1993; 270: 2813-8.
150. Eeles RA, Powles TJ. Chemoprevention options for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2000; 18: 93S-9S.
151. van Rosmalen MS, Verhoef LC, Stalmeier PF, Hoogerbrugge N, van Daal WA. Decision analysis of prophylactic surgery or screening for BRCA1 mutation carriers: a more prominent role for oophorectomy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2092-100.
152. Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2000; 18: 100S-3S.
153. 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; Prevention and Observation of

- Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616-22.
154. Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y, Nava G. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer* 1993; 71: 2751-5.
155. 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.
156. Zhang M, Xie X, Lee AH, Binns CW. Soy and isoflavone intake are associated with reduced risk of ovarian cancer in southeast china. *Nutr Cancer* 2004; 49: 125-3.
157. Zhang M, Lee AH, Xie X , Binns CW. Green tea consumption enhances survival of epithelial ovarian cancer. School of Public Health, Curtin University of Technology, Perth, WA, Australia. *Int J Cancer* 2004; 112: 465-9.
158. Zhang M, Lee AH, Binns CW. Reproductive and dietary risk factors for epithelial ovarian cancer in China. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 320-6.
159. McCann SE, Moysich KB, Mettlin C. Intakes of selected nutrients and foods groups and risk of ovarian cancer. *Nutr Cancer* 2001; 39: 19-28.
160. 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.
161. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Anderson KE, Arslan AA, Beeson WL, van den Brandt PA, et al. Fruits and vegetables and ovarian cancer risk in a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2160-7.
162. Berchuck A, Schildkraut JM, Wenham RM, Calingaert B, Ali S, et al. 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.
163. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 3-10.
164. Horiuchi A, Itoh K, Shimizu M, Nakai I, Yamazaki T, Kimura K, Su A, Shiozawa I, Ueda N, Konish I. Toward understanding the natural history of ovarian carcinoma development: a clinicopathological approach. *Gynecol Oncol* 2003; 88: 309-17.
165. Scully RE. Pathology of ovarian cancer precursors. *J Cell Biol* 1995; 23: S208-S18.
166. Ono K, Tanaka T, Tsunoda T. Identification by cDNA microarray of genes involved in ovarian carcinogenesis. *Cancer Res* 2000; 60: 5007-11.
167. Berchuck A, Kholer MF, Marks JR, Wiseman R, Boyd J, Bast RC Jr. The p53 tumor suppressor gene frequently is altered in gynaecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 246-52.

168. Bali A, O'Brien PM, Edwards LS, Sutherland RL, Hacker NF, Henshall SM. Cyclin D1, p53, and p21Waf1/Cip1 expression is predictive of poor clinical outcome in serous epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5168-77.
169. Seidman JD, Kurman RJ. Pathology of ovarian carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 909-25.
170. Fujita M, Enomoto T, Murata Y. Genetic alterations in ovarian carcinoma: with specific reference to histological subtypes. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 202: 97-9.
171. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolnii F, Rhei E, Maresco DL, Saigo PE, Almadrones LA, Barakat RR, Brown CL, Chi DS, Curtin JP, Poynor EA, Hoskins WJ. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000; 283: 2260-5.
172. McGuire V, Jessor CA, Whittemore AS. Survival among U.S. women with invasive epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 399-403.
173. 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.
174. Hinson FL, Ambrose NS. Pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg* 1998; 85: 1332-9.
175. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, Gonchoroff N, Goelner JR, Wilson TO et al. Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg* 1994; 219: 112-9.
176. Sugarbaker PH, Ronnett BM, Archer A, Averbach AM, Bland R, Chang D et al. Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Adv Surg* 1996; 30: 233-80.
177. 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.
178. Fearon ER. Colorectal cancer: molecular genetic studies and their future clinical applications. *Med Pediatr Oncol Suppl* 1996; 1: 35-40.
179. 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.
180. Ness RB. Endometriosis and ovarian cancer: thoughts on shared pathophysiology. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 280-94.
181. Zaino Rj, Unger ER, Whitney C. Synchronous carcinomas of the uterine corpus and ovary. *Gynecol Oncol* 1984; 19: 929-35.
182. Ulbright TM, Roth LM. Metastatic and independent cancers of the endometrium and ovary: a clinicopathologic study of 34 cases. *Hum Pathol* 1985; 16: 28-34.

183. Pearl ML, Johnston CM, Frank TS, Roberts JA. Synchronous dual primary ovarian and endometrial carcinomas. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 43: 305-12.
184. 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: 32-7.
185. 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.
186. 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.
187. http://www.statistics.gov.uk/downloads/theme_health/MB1_No29/MB1_No29.pdf
188. Wikborn C, Pettersson F, Moberg PJ. Delay in diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 52: 263-7.
189. 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.
190. 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.
191. Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Ramirez AJ. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet* 1999; 353: 1119-26.
192. Coates AS: Breast cancer: delays dilemmas, and delusions. *Lancet* 1999; 353: 1112-3.
193. Elwood M. Study of effect of delays on ovarian cancer was weak. *BMJ* 2002; 324: 1100.
194. 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 Med Wochenschr* 1997; 29: 1993-9.
195. Paulsen T, Kaern J, Kjaerheim K, Trope C, Tretli S. Symptoms and referral of women with epithelial ovarian tumors. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 88: 31-7.
196. Igoe BA. Symptoms attributed to ovarian cancer by women with the disease. *Nurse Pract* 1997; 22: 127-8.
197. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian cancer diagnosis. *Cancer* 2000; 89: 2068-75.

198. Berrino F, Capoccacia R, Esteve J, Gatta G et al. Survival of Cancer patients in Europe: The EURO CARE-2 Study. IARC Scientific Publication n° 151. International Agency for Research on Cancer. Lyon 1999.
199. Vine MF, Calingaert B, Berchuck A, Schildkraut JM. Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 75-82.
200. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR et al. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1150-1.
201. Partridge EE, Barnes MN. CA Cancer. Epithelial ovarian cancer: prevention, diagnosis, and treatment. *J Clin* 1999; 49: 297-320.
202. Yawn BP, Barrette BA, Wollan PC. Ovarian cancer: the neglected diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1277-82.
203. 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.
204. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA* 2004; 291: 2705-12.
205. Wikborn C, Pettersson F, Silfversward C, Moberg PJ. Symptoms and diagnostic difficulties in ovarian epithelial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 42: 261-4.
206. Petru E, Kurschel S, Walsberger K, Haas J, Tamussino K, Winter R. Can bowel endoscopy predict colorectal surgery in patients with an adnexal mass? *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 292-6.
207. 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.
208. Bast RC, Feeny M, Lazarus H et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68: 1331-7.
209. Rustin GJ, Nelstrop AE, Stilwell J, et al. Savings obtained by CA 125 measurements during therapy for ovarian carcinoma. The North Thames Ovary Group *Eur J Cancer* 1992; 28: 79-82.
210. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, et al.: Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996; 7: 361-4.
211. 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.

212. 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.
213. Rustin GJ, Nelstrop AE, Bentzen SM, Bond SJ, McClean P. Selection of active drugs for ovarian cancer based on CA-125 and standard response rates in phase II trials. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1733-9.
214. Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem* 2001; 276: 27371-5.
215. Mano A, Falcao A, Godinho I, Santos J, Leitao F, Oliveira C, Caramona M. CA-125 AUC as a new prognostic factor for patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 529-34.
216. Zhang Z, Bast RC Jr, Yu Y, Li J, Sokoll LJ, Rai AJ, Rosenzweig JM, Cameron B, et al. Three biomarkers identified from serum proteomic analysis for the detection of early stage ovarian cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 5882-90.
217. Crump C, McIntosh MW, Urban N, Anderson G, Karlan BY. Ovarian cancer tumor marker behavior in asymptomatic healthy women: implications for screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1107-11.
218. Pauler DK, Menon U, McIntosh M, Symecko HL, Skates SJ, Jacobs IJ. Factors influencing serum CA125 levels in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 489-93.
219. Rosenthal AN, Jacobs IJ. The role of CA 125 in screening for ovarian cancer. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 216-20.
220. Jacobs IJ, Skates S, Davies AP, Woolas RP, Jeyerajah A, Weidemann P, Sibley K, Oram DH. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ* 1996; 313: 1355-8.
221. Jacobs IJ, Skates S, Davies AP, Woolas RP, Jeyerajah A, Weidemann P, Sibley K, Oram DH. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ* 1996; 313:1355-8.
222. Skates SJ, Menon U, McDonald N, Rosenthal AN, Oram DH, Knapp R, Jacobs IJ. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2003; 21: 206-10.
223. 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.
224. Im SS, Gordon AN, Buttin B, Leath CA, Gostout BS, Shah C et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 35-41.

225. Makar AP, Kristensen GB, Børmer OP, et al.: 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.
226. Bast RC, Klug TL, St John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309: 883-7.
227. Bast RC, Knapp RC. Use of the Ca 125 antigen in diagnosis and monitoring of ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985; 19: 354-6.
228. Bast RC, Siegal FP, Runowicz C, et al. Elevation of serum Ca 125 prior to diagnosis of an epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 115-20.
229. Berek JS, Bast RC Jr. Ovarian cancer screening. The use of serial complementary tests markers to improve sensitivity and specificity for early detection. *Cancer* 1995; 76(10 suppl): 2092-6.
230. Atack DB, Nisker JA, Allen HH, et al.: CA 125 surveillance and second-look laparotomy in ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 287-9.
231. Sjøvall K, Nilsson B, Einhorn N. The significance of serum CA 125 elevation in malignant and nonmalignant diseases. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 175-8.
232. Kerbrat P, Lhomme C, Fervers B, Guastalla JP, Thomas L, Tournemaine N, Basuyau JP, Cohen-Solal C, Duvillard P, Bachelot T, Ray I, Voog E, Dauplat J; French National Federation of Cancer (FNCLCC). Ovarian cancer. *Br J Cancer* 2001; 84 Suppl 2: 18-23.
233. Mogensen O: Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 207-12.
234. Högberg T, Kågedal B: Long-term follow-up of ovarian cancer with monthly determinations of serum CA 125. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 191-8.
235. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, et al.: Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996; 7: 361-4.
236. Bast RC Jr, Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA 125: the past and the future. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 179-87.
237. Munstedt K, Krisch M, Sachsse S, Vahrson H. Serum CA 125 levels and survival in advanced ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 1997; 259: 117-23.
238. Duffy MJ. Evidence for the clinical use of tumour markers. *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 370-7.
239. Hunter VJ, Daly L, Helms M, Soper JT, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Bast RC Jr. The prognostic significance of CA 125 half-life in patients with ovarian cancer who have received primary chemotherapy after surgical cytoreduction. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1164-7.

240. Hawkins RE, Roberts K, Wiltshaw E, Mundy J, Fryatt IJ, McCready VR. The prognostic significance of the half-life of serum CA 125 in patients responding to chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 1395-9.
241. Crombach G, Zippel HH, Wurz H. Clinical significance of cancer antigen 125 (CA 125) in ovarian cancer. *Cancer Detect Prev* 1985; 8: 135-9.
242. Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, Mahmoudi M, Meyer T. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4054-7.
243. Barrenetxea G, Martin-Mateos M, Barzazan MJ, Montoya F, Matia JC, Rodriguez-Escudero FJ. Serum CA 125, CA 15.3 and CA 19.9 levels and surgical findings in patients undergoing second look operations for ovarian carcinomas. *Eur J Gynaecol Oncol* 1990; 11: 369-74.
244. Benedetti Panici P, Scambia G, Baiocchi G, Iacobelli S, Mancuso S. Predictive value of multiple tumor marker assays in second-look procedures for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 286-9.
245. Rubin SC, Hoskins WJ, Hakes TB, Markman M, Reichman BS, Chapman D, Lewis JL Jr. Serum CA 125 levels and surgical findings in patients undergoing secondary operations for epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 667-71.
246. 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.
247. Woolas RP, Conaway MR, Xu FJ et al. Combination of multiple serum markers are superior to individual assays for discriminating malignant from benign pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 111-6.
248. Diamandis EP, Scorilas A, Fracchioli S, van Graberen M, et al. Human kallikrein 6 (hK6): A new potential serum biomarker for diagnosis and prognosis of ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1035-43.
249. 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.
250. 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.
251. Zhang Z, Chan DW. Cancer proteomics: in pursuit of "true" biomarker discovery. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2283-6.

252. 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.
253. Vlahou A, Schorge JO, Gregory BW, Coleman RL. Diagnosis of Ovarian Cancer Using Decision Tree Classification of Mass Spectral Data. *J Biomed Biotechnol* 2003; 5: 308-314.
254. Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, Levine PJ, Fusaro VA, Steinberg SM, Mills GB, Simone C, Fishman DA, Kohn EC, Liotta LA. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; 359: 572-7.
255. Liotta LA, Kohn EC, Petricoin EF. Clinical proteomics: personalized molecular medicine. *JAMA* 2001; 286: 2211-4.
256. Service RF. Proteomics. A sharper focus. *Science* 2003; 302 (5649):1318.
257. Petricoin EF, Liotta LA. Proteomic approaches in cancer risk and response assessment. *Trends Mol Med* 2004; 10: 59-64.
258. Rapkiewicz AV, Espina V, Petricoin EF 3rd, Liotta LA. Biomarkers of ovarian tumours. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2604-12.
259. Kurjak A, Zalud I, Alfirevic Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 295-7.
260. Weiner Z, Thaler I, Beck D, Rottem S, Deutsch M, Brandes JM. Differentiating malignant from benign ovarian tumors with transvaginal color flow imaging. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 159-62.
261. Stein SM, Laifer-Narin S, Johnson MB, Roman LD, Muderspach LI, Tyszka JM, Ralls PW. Differentiation of benign and malignant adnexal masses: relative value of gray-scale, color Doppler, and spectral Doppler sonography. *AJR* 1995; 164: 381-6.
262. DePriest PD, DeSimone CP. Ultrasound screening for the early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(10 Suppl): 194-9.
263. Campbell S, Royston P, Bhan V, Whitehead MI, Collins WP. Novel screening strategies for early ovarian cancer by transabdominal ultrasonography. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 304-11.
264. Kurjak A, Kupesic S, Sparac V, Bekavac I. Preoperative evaluation of pelvic tumors by Doppler and three-dimensional sonography. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 829-40.
265. Alcazar JL, Errasti T, Jurado M. Blood flow in functional cysts and benign ovarian neoplasms in premenopausal women. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 819-24.
266. Tekay A, Jouppila P. Blood flow in benign ovarian tumors and normal ovaries during the follicular phase. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 55-9.

267. Hillaby K, Aslam N, Salim R, Lawrence A, Raju KS, Jurkovic D. The value of detection of normal ovarian tissue (the 'ovarian crescent sign') in the differential diagnosis of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 63-7.
268. 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.
269. Valentin L, Ameye L, Testa A, Lecuru F, Bernard JP, Paladini D, Van Huffel S, Timmerman D. Ultrasound characteristics of different types of adnexal malignancies. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 41-8.
270. Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. Imaging evaluation of ovarian masses. *Radiographics* 2000; 20: 1445-70.
271. Murta EF, da Silva CS, Gomes RA, Tavares-Murta BM, Melo AL. Ultrasonographic criteria and tumor marker assay are good procedures for the diagnosis of ovarian neoplasia in preselected outpatients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25: 707-12.
272. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, Fishman EK, O'Neill MJ, Trimble EL et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer* 2000; 89: 1532-40.
273. 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.
274. 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.
275. Qayyum A, Coaley F, Westphalen AC, Hricak H, Okuno W, Powell B. Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 301-6.
276. 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.
277. Togashi K. Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI. *Eur Radiol* 2003; 13: S87-S104.
278. 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.
279. Sohaib SA, Mills TD, Sahdev A, Webb JA, Vantrappen PO, Jacobs IJ, Reznick RH. The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clin Radiol* 2005; 60: 340-8.

280. Brown DL, Zou KH, Tempany CM, Frates MC, Silverman SG, McNeil BJ, Kurtz AB. Primary versus secondary ovarian malignancy: imaging findings of adnexal masses in the Radiology Diagnostic Oncology Group Study. *Radiology* 2001; 219: 213-8.
281. Sohaib SA, Sahdev A, Van Trappen P, Jacobs IJ, Reznick RH. Characterization of adnexal mass lesions on MR imaging. *AJR* 2003; 180: 1297-304.
282. Drieskens O, Stroobants S, Gysen M, Vandebosch G, Mortelmans L, Vergote I. Positron emission tomography with FDG in the detection of peritoneal and retroperitoneal metastases of ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55: 130-4.
283. Markman M. Use of positron emission tomography scans in ovarian cancer: a diagnostic technique in search of an indication. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7385-7.
284. Schröder W, Zimny M, Rudlowski C, Büll U, Rath W. The role of 18-F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diagnosis of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 117-122.
285. Picchio M, Sironi S, Messa C, Mangili G, Landoni C, Gianolli L, Zangheri B, Vigano R, Aletti Gde M, De Cobelli F, Del Maschio A, Ferrari A, Fazio F. Advanced ovarian carcinoma: usefulness of [(18)F]-FDG-PET in combination with CT for lesion detection after primary treatment. *Q J Nucl Med* 2003; 47: 77-84.
286. Rose PG, Faulhaber P, Miraldi F, Abdul-Karim FW. Positive emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 17-21.
287. Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, Naehrig J, Rutke S, Weber WA, Werner M, Graeff H, Schwaiger M, Kuhn W. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005; 3: 7445-53.
288. Garcia Velloso MJ, Boan Garcia JF, Villar Luque LM, Aramendia Beitia JM, Lopez Garcia G, Richter Echeverria JA. F-18-FDG positron emission tomography in the diagnosis of ovarian recurrence. Comparison with CT scan and CA 125. *Rev Esp Med Nucl* 2003; 22: 217-23.
289. 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.
290. Pannu HK, Bristow RE, Cohade C, Fishman EK, Wahl RL. PET-CT in recurrent ovarian cancer: initial observations. *Radiographics* 2004; 24: 209-23.
291. Suzuki A, Kawano T, Takahashi N, Lee J, Nakagami Y, Miyagi E, Hirahara F, Togo S, Shimada H, Inoue T. Value of 18F-FDG PET in the detection of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1413-20.

292. 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.
293. Bristow RE, Simpkins F, Pannu HK, Fishman EK, Montz FJ. Positron emission tomography for detecting clinically occult surgically resectable metastatic ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 196-200.
294. Gornall RJ, Talbot R. Can flexible sigmoidoscopy predict need for colorectal surgery in ovarian carcinoma? *Eur J Gynaecol Oncol*. 1999; 20: 13-5.
295. Ravizza D, Fiori G, Trovato C, Maisonneuve P, Bocciolone L, Crosta C. Is colonoscopy a suitable investigation in the preoperative staging of ovarian cancer patients? *Dig Liver Dis* 2005; 37: 57-61.
296. Thigpen T. The if and when of surgical debulking for ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 2544-6.
297. Chen L, Learman LA, Weinberg V and Powell CB. Discordance between beliefs and recommendations of gynaecologic oncologists in ovarian cancer management. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 1055-62.
298. Schwart PE, Rutheford TJ, Kohorn EL, Thiel RP. Neoadjuvant Chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 93-9.
299. Jacob JH, Gerhenson DM, Morris M, Copeland LJ, Burke TW, Wharton JT. Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 146-50.
300. Treviño Salinas EM, Martínez Palones JM, Pérez Benavente MA, Xercavins Montosa J. Pelvic actinomycosis in menopausal patient, case review. *Ginecol Obstet Mex*. 2003; 71: 532-6.
301. Young RH, Gilks CB, Scully RE. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei: a clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 415-29.
302. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21:1180-9.
303. Friedlander ML. Prognostic Factors in ovarian cancer. *Seminars in Oncology* 1998; 25: 305-14.
304. Eisenkop SM, Spirtos NM. What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of Gynecologic Oncologist treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2001; 82: 489-97.
305. Berek JS, Bertelsen A, Du Bois A et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol* 1999; 10: S87-S92.

306. Carnino F, Fuda G, Ciccone G, Iskra L, Guercio E, Dadone D, Conte PF. Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 467-72.
307. 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.
308. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 103-6.
309. Clarke-Pearson DL, Kohler MF, Hurteau JA, Elbendary A. Surgery for advanced ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37: 439-460.
310. Hoskins WJ: Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71(4 Suppl): 1534-40.
311. Goldie JH, Coldman JA: Mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1727-1733.
312. Griswold DP, Schabel FM, Wilcox WS y cols: Success and failure in the treatment of solid tumors: I. Effects of cyclophosphamide (NSC-26271) on primary and metastatic plasmacytoma in the hamster. *Cancer Chemother Rep* 1968; 52: 345-387.
313. 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.
314. 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.
315. 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: 1248-59.
316. Young RH, Decker DG, Wharton JT, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250: 3072-76.
317. Naik R, Nordin A, Cross PA. Optimal cytoreductive surgery is an independent prognosis indicator in stage IV epithelial ovarian cancer with hepatic metastases. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 171-175.
318. 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.
319. Van der Burg MEL, Van Lent M, Kobiensk A et al. 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.

320. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G et al. The pelvic retroperitoneal approach in the treatment of advanced ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 532-8.
321. Sugarbaker PH. Complete parietal and visceral peritonectomy of the pelvis for advanced primary and recurrent ovarian cancer. *Cancer Treat Res* 1996; 81: 75-87.
322. Munkarah AR, Hallum AV, Morris M: Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 13-17.
323. Shepherd JH: Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 889-92.
324. Ovary. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer 2002, 275-284.
325. Soper JT. Management of early-stage epithelial ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37: 423-38.
326. Winter-Roach B, Hooper L, Kitchner H. Systematic review of adjuvant therapy for early stage ovarian cancer. *Int J Gynecol cancer* 2003; 13: 395-404.
327. Júnor EJ, Hole DJ, Gillis CR: Management of ovarian cancer: referral to a multidisciplinary team matters. *Br J Cancer* 1994; 70(2): 363-370.
328. Eisenkop SM, Spirito NM, Montang TW: The impact of subspeciality training on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 203-209.
329. 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: 974-9; discussion 979-80.
330. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang H-L. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 103-8.
331. Gadducci A, Iaconi P, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Riccardo Genazzani A. Complete salvage surgical cytoreduction improves further survival of patients with late recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 344-9.
332. Meigs JV: *Tumors of the Female Pelvic Organs*. New York. Macmillan, 1935.
333. Munnell EW. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. A report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952-1961. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100: 790-805.
334. Aure JC, Hoeg K, Kolstad P. Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma. Long-term follow-up of 990 cases. *Obstet Gynecol* 1971; 37: 1-9.
335. Michel G, De Iaco P, Castaigne D, el-Hassan MJ, Lobreglio R, Lhomme C, Rey A, Duvillard P. Extensive cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18: 9-15.

336. Hoskins WJ, Lawton FG: Primary cytoreductive surgery for advanced-stage disease. En: Gershenson DM, Mc Guire W. Ovarian cancer. Controversies in management. New York: Churchill Livingstone 1998; 65-84.
337. Eisenkop SM, Nalick RH, Wang HJ, Teng NN. Peritoneal implant elimination during cytoreductive surgery for ovarian cancer: impact on survival. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 224-9.
338. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 159-66.
339. Allen DG, Heintz AP, Touw FW. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of ovary. *Eur J Gynecol Oncol* 1995; 16: 349-56.
340. Eisenkop SM, Spirtos NM. What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of Gynecologic Oncologist treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2001; 82: 489-97.
341. Münstedt K, Franke FE. Role of primary surgery in advanced ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2004; 2: 32. doi:10.1186/1477-7819-2-32.
342. Eitan R, Levine DA, Abu-Rustum N, Sonoda Y, Huh JN, Franklin CC, Stevens TA, Barakat RR, Chi DS The clinical significance of malignant pleural effusions in patients with optimally debulked ovarian carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1397-401.
343. Berman ML. Future directions in the surgical management of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90: S33-9.
344. 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.
345. 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.
346. 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.
347. 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.
348. 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.

349. 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.
350. Saygili U, Guclu S, Uslu T, Erten O, Demir N, Onvural A. Can serum CA-125 levels predict the optimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 2002; 86: 57-61.
351. Brockbank EC, Ind TE, Barton DP, Shepherd JH, Gore ME, A'Hern R, Bridges JE. Preoperative predictors of suboptimal primary surgical cytoreduction in women with clinical evidence of advanced primary epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 42-50.
352. Memarzadeh S, Lee SB, Berek JS, Farias-Eisner R. CA125 levels are a weak predictor of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 120-4.
353. Gemer O, Segal S, Kopmar A. Preoperative CA-125 level as a predictor of non optimal cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 583-5.
354. 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; discussion: 574-6.
355. 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.
356. 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.
357. Dowdy SC, Mullany SA, Brandt KR, Huppert BJ, Cliby WA. The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 346-52.
358. Byron J, Widjaja E, Redman CW, Jones PW, Tebby. Can pre-operative computed tomography predict resectability of ovarian carcinoma at primary laparotomy? *SBJOG* 2002; 109: 369-75.
359. Fanfani F, Ferrandina G, Corrado G et al. Impact of interval debulking surgical on clinical outcome in primary unresectable FIGO stage IIIc ovarian cancer patients. *Oncology* 2003; 65: 316-22.

360. 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.
361. Berchuck A, Iversen ES, Lancaster JM, Dressman HK, West M, Nevins JR, Marks JR. Prediction of optimal versus suboptimal cytoreduction of advanced-stage serous ovarian cancer with the use of microarrays. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 910-25.
362. Rouzier R, Pomel C. Update on the role of laparoscopy in the treatment of gynecological malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 77-82.
363. 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. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 431-6.
364. 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.
365. Wexner SD, Cohen SM. Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. *Br J Surg* 1995; 82: 295-8.
366. Ramirez PT, Frumovitz M, Wolf JK and Levenback C. Laparoscopic port-site metastases in patients with gynaecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 1070-7.
367. Kruitwagen RF, Swinkels BM, Keyser KG, Doesburg WH, Schijf CP. Incidence and effect on survival of abdominal wall metastases at trocar or puncture sites following laparoscopy or paracentesis in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 233-7.
368. Trinh H, Ott C, Fanning J. Feasibility of laparoscopic debulking with electrosurgical loop excision procedure and argon beam coagulator at recurrence in patients with previous laparotomy debulking. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1394-7.
369. Loning M, Diddens H, Kupker W, Diedrich K, Huttman G. Laparoscopic fluorescence detection of ovarian carcinoma metastases using 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX. *Cancer* 2004; 100: 1650-6.
370. 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.
371. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cutillo G. Pelvic and aortic lymphadenectomy. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 841-58.
372. 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.

373. 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.
374. Burghardt E, Winter R. The effect of chemotherapy on lymph node metastases in ovarian cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 167-71.
375. Joulie F, Morice P, Rey A, Thoury A, Camatte S, Pautier P, Lhomme C, Haie-Meder C, Duvillard P, Castaigne D. Are nodal metastases in ovarian cancer chemoresistant lesions? Comparative study of initial lymphadenectomy or after chemotherapy. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32: 502-7.
376. Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, Stettner H. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 315-9.
377. 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.
378. 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.
379. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Celik NY, Usubutun A, Kucukali T, Yuce K. Lymphatic metastasis in epithelial ovarian carcinoma with respect to clinicopathological variables. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 400-4.
380. Onda T, Yoshikawa H, Yokota H, Yasugi T, Taketani Y. Assessment of metastases to aortic and pelvic lymph nodes in epithelial ovarian carcinoma. A proposal for essential sites for lymph node biopsy. *Cancer* 1996; 78: 803-8.
381. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, Pomel C, Lhomme 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: 198-205.
382. 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.
383. 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.
384. Trimbos JB, Parmar M, Vergottel, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm 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.

385. Scarabelli C, Gallo A, Campagnutta E y cols: Splenectomy during primary and secondary cytoreductive surgery for epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 215-221.
386. Gillette-Cloven H, Burger RA, Monk BJ y cols. Bowel resection at the time of primary cytoreduction for epithelial ovarian cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 626-632.
387. Scarabelli C, Gallo A, Franceschi S y cols: Primary cytoreductive surgery with rectosigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 389-397.
388. 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.
389. 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.
390. 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.
391. Tamussino K, Lim P, Webb M, Lee R, Lesnick T. Gastrointestinal surgery in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 79-84.
392. Paladini D, Fontanelli R, Raspagliesi F, Ntousias V. Intestinal operations during surgical procedures for epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 1994; 4: 320-3.
393. Miller J, Proietto A. The place of bowel resection in initial debulking surgery for advanced ovarian cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002; 42: 535-7.
394. Todo Y, Sakuragi N, Oikawa M, Negishi H, Yamamoto R, Yoshiaki K, Tsumura N, Kawaguchi I, Fujimoto S. Cytoreductive surgery combined with organ resection for advanced ovarian carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2003; 8: 90-6.
395. Merideth MA, Cliby WA, Keeney GL, Lesnick TG, Nagorney DM, Podratz KC. Hepatic resection for metachronous metastases from ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 16-21.
396. Koh YS, Kim JC, Cho CK. Splenectomy for solitary splenic metastasis of ovarian cancer. *BMC Cancer* 2004; 4: 96-100
397. 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.
398. Van Dam PA, DeCloedt J, Tjalma WA et al. Trocar implantation metastasis after laparoscopy in patients with advanced ovarian cancer: can the risk be reduced? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 536-41.
399. Rose PG, Nerestone S, Brady M et al. 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 802:201a.
400. 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.
401. Markman M, Belinson J. A rationale for neoadjuvant systemic treatment followed by surgical assessment and intraperitoneal chemotherapy in patients presenting with non-surgically resectable ovarian or primary peritoneal cancers. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 26-30.
402. Tariq N, Saeed G, Ayub R, Amir E, Amir M, Faheem M. Neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian malignancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004; 14: 180-2.
403. Gallo A and Frigerio L. Neoadjuvant chemotherapy and surgical considerations in ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 25-31.
404. Morice P, Brehier-Ollive D, Rey A, Atallah D, Lhomme C, Pautier P, Pomel C, Camatte S, Duvillard P, Castaigne D. Results of interval debulking surgery in advanced stage ovarian cancer: an exposed-non-exposed study. *Ann Oncol* 2003; 14: 74-7.
405. Kuhn W, Rutke S, Spathe 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; 92: 2585-91.
406. Baekelandt M. The potential role of neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:S163-8.
407. 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.
408. 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 unresectable ovarian carcinoma: a French multicenter study. *Cancer* 2001; 91: 2329-34.
409. 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.
410. Schwartz PE. Neoadjuvant chemotherapy for the management of ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16: 585-96.
411. Gadducci A, Sartori E, Landoni F, Zola P, et al. 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. *J Clin Oncol* 2005; 23: 751-8.
412. Bidzinski M, Danska-Bidzinska A, Ziolkowska-Seta I, Derlatka P, Sobiczewski P, Raczynski P. Analysis of the treatment of ovarian cancer patients with neo-adjuvant chemotherapy--preliminary results. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 423-6.
413. Dutta T, Sharma H, Kumar L, Dinda AK, Kumar S, Bhatla N, Singh N. Neoadjuvant chemotherapy for epithelial ovarian cancer-role of apoptosis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 427-35.
414. Wallach RC, Blinick G. The second look operation for carcinoma of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131: 1085-9.
415. Rutledge F, Burns BC. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96: 761-72.
416. Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 1998; 25: 326-34.
417. 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.
418. Bristow RE, Lagasse LD, Karlan BY. Secondary surgical cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. Patient selection and review of the literature. *Cancer* 1996; 78: 2049-62.
419. Creasman WT. Second-look laparotomy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S122-7.
420. Obermair A, Sevelde P. Impact of second look laparotomy and secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in ovarian cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 432-6.
421. Schwartz PE, Smith JP. Second-look in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 1124-30.
422. Carmichael JA, Shelley WE, Brown LB et al. A predictive index of cure in advanced ovarian carcinoma patients replacement of second-look laparotomy as a diagnostic test. *Gynecol Oncol* 1987; 27: 269-81.
423. Podratz KC, Malkasian GD, Wieand HS et al. Recurrent disease after negative second-look laparotomy in stages III and IV ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988; 29: 274-82.
424. Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Chapman D, Hakes TB, Markman M, Reichman B, Almadrones L, Lewis JL Jr. Prognostic factors for recurrence following negative second-look laparotomy in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 137-41.

425. Chiara S, Lionetto R, Campora et al. Long-term prognosis following macroscopic completeresponse at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 1995; 31: 296-301.
426. Husain A, 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.
427. Friedman RL, Eisenkop SM, Wang HJ. Second-look laparotomy for ovarian cancer provides reliable prognostic information and improves survival. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 88-94.
428. 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.
429. Gadducci A, Sartori E, Maggino T, Zola P, Landoni F, Fanucchi A, Palai N, Alessi C, Ferrero AM, Cosio S, Cristofani R. Analysis of failures after negative second-look in patients with advanced ovarian cancer: an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 150-5.
430. Akhan SE, Isikoglu M, Salihoglu Y, Bengisu E, Berkman S. Brain metastasis of ovarian cancer after negative second-look laparotomy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 330-2.
431. Sijmons EA, Heintz AP. Second-look and second surgery: second chance or second best? *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 54-61.
432. Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Ballon SC. Second-look laparotomy after modified posterior exenteration: patterns of persistence and recurrence in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1321-7.
433. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Aksan G, Celik NY, Dursun P, Salman MC, Yuce K, Kucukali T. The role of secondary cytoreduction in the treatment of ovarian cancer: Hacettepe University experience. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 49-56.
434. Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA, Chi DS, Hoskins WJ. Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 21-4.
435. Lippman SM, Alberts DS, Slymen DJ, Weiner S, Aristizabal SA, Luditch A, Davis JR, Surwit EA. Second-look laparotomy in epithelial ovarian carcinoma. Prognostic factors associated with survival duration. *Cancer* 1988; 61: 2571-7.
436. Ozalp S, Yalcin OT, Dundar E, Hassa H, Yildirim A, Okur A. Second-look laparotomy; factors affecting the results and the prognosis. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20: 398-402.

437. Rahaman J, Dottino P, Jennings TS, Holland J, Cohen CJ. The second-look operation improves survival in suboptimally debulked stage III ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 19-25.
438. Van der Burg MEL, Lammes FB, Verweij J. CA 125 in ovarian cancer. *Neth J Med* 1992; 40: 36-51.
439. Russo A, Cirelli G, Cassese E, Delli Ponti D, Sgambato R, Cecere F, Zarcone R. Second-look in ovarian cancer: laparoscopy or laparotomy? *Minerva Ginecol* 2001; 53: S146-54.
440. Clough KB, Ladonne JM, Nos C, Renolleau C, Validire P, Durand JC. Second look for ovarian cancer: laparoscopy or Laparotomy? A prospective comparative study. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 411-7.
441. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. 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.
442. Williams L, Brunetto VL, Yordan E, DiSaia 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.
443. Tuxen 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.
444. 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.
445. Zanon C, Clara R, Chiappino I, Bortolini M, Cornaglia S, Simone P, Bruno F, De Riu L, Airoldi M, Pedani F. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg* 2004; 28: 1040-5.
446. Herzog TJ. Update on the role of topotecan in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Oncologist* 2002; 7: S3-10.
447. 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.
448. Sanderson A, Bonington SC, Carrington BM, Alison DL, Spencer JA. Cerebral metastasis and other cerebral events in women with ovarian cancer. *Clin Radiol* 2002; 57: 815-9.
449. LeRoux PD, Berger MS, Elliott JP, Tamimi HK. Cerebral metastases from ovarian carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 2194-9.

450. Waraich N, Mitchell J, Holliday H, Iftikhar SY Ovarian cancer presenting as chest wall subcutaneous nodule: A case report and a literature review. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 430-2.
451. Karlan BY, Hawkins R, Hoh C, Lee M, Tse N, Cane P, Glaspy J. Whole-body positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose can detect recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 175-81.
452. 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.
453. Yen RF, Sun SS, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Whole body positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Anticancer Res* 2001; 21: 3691-4.
454. Hauth EA, Antoch G, Stattaus J, Kuehl H, Veit P, Bockisch A, Kimmig R, Forsting M. Evaluation of integrated whole-body PET/CT in the detection of recurrent ovarian cancer. *Eur J Radiol* 2005; 56: 263-8.
455. Makhija, Sharmilaa; Sabbatini, Paulb; Barakat, Richard R. Intraperitoneal chemotherapy strategies in the treatment of epithelial ovarian carcinoma. *Current Opinion in Obstetrics and Gynaecology* 1999; 11: 23-27.
456. Bristow RE, Giuntoli RL 2nd, Pannu HK, Schulick RD, Fishman EK, Wahl RL. Combined PET/CT for detecting recurrent ovarian cancer limited to retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 294-300.
457. Pannu HK, Cohade C, Bristow RE, Fishman EK, Wahl RL. PET-CT detection of abdominal recurrence of ovarian cancer: radiologic-surgical correlation. *Abdom Imaging* 2004; 29: 398-403.
458. Meyer JI, Kennedy AW, Friedman R, Ayoub A, Zepp RC. Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 875-8.
459. Morris M, Gershenson DM, Wharton JT et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 334-8.
460. Vaccarello L, Rubin SC, Vlamis V, Wong G, Jones WB, Lewis JL, Hoskins WJ. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma patients with a documented previously complete surgical response. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 61-5.
461. Segna RA, Dottino PR, Mandeli JP, Konsker K, Cohen CJ. Secondary cytoreduction for ovarian cancer following cisplatin therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 434-9.
462. Munkarah A, Levenback C, Wolf JK, Bodurka-Bevers D, Tortolero-Luna G, Morris RT, Gershenson DM. Secondary cytoreductive surgery for localized intra-abdominal recurrences in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 237-41.

463. Gungor M, Ortac F, Arvas M, Kosebay D, Sonmezer M, Kose K. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 74-9.
464. Harter P, du Bois A. The role of surgery in ovarian cancer with special emphasis on cytoreductive surgery for recurrence. *Curr Opin Oncol* 2005; 17: 505-14.
465. Löhr A, Harter P, Traut A, Gnauert K, du Bois A. Cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer [abstract]. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: S122. Abstract OP570.
466. 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: 144-53.
467. Selman AE, Copeland LJ. Secondary cytoreductive surgery in the patient with recurrent ovarian cancer is often beneficial. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41: 335-41.
468. Hacker NF, Friedlander M. Treatment of recurrent ovarian cancer. *Chang Gung Med J* 2004; 27: 570-7.
469. 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.
470. Janicke F, Holscher M, Kuhn W, von Hugo R, Pache L, Siewert JR, Graeff H. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer* 1992; 70: 2129-36.
471. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. A prospective study. *Cancer* 1995; 76: 1606-14.
472. Tay EH, Grant PT, Gebiski V, Hacker NF. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1008-13.
473. 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.
474. Pfisterer J, Plante M, Vergote I et al. Gemcitabine/carboplatin vs carboplatin in platinum sensitive recurrent ovarian cancer. Results of a Gynecologic Cancer Intergroup randomised phase III trial of the AGO OVAR, the NCIC-CTG and the EORTC GCG. *Pro Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: Abstract 5005.
475. 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.
476. 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.

477. 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.
478. Rustin GJS, Bast RC JR, Kelloff G, Barrett C, Carter S, Nisen P, Parkinson D, Ruddon R. Recommendations for the use of CA125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3119-26.
479. Van Der Burg MEL. A randomised trial in relapsed ovarian cancer: Early treatment based on CA 125 levels alone vs Delayed treatment based on conventional clinical indicators - MRC OV05 and EORTC/GCCG 55955.
480. Morris M, Gershenson DM, Wharton JT, Copeland LJ, Edwards CL, Stringer CA. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 334-8.
481. Scarabelli C, Gallo A, Carbone A. Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 504-12.
482. Zang RY, Li ZT, Zhang ZY, Cai SM. Surgery and salvage chemotherapy for Chinese women with recurrent advanced epithelial ovarian carcinoma: A retrospective case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 419 -27.
483. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005; 92: 1026-32.
484. Gronlund B, Christensen IJ, Bulow-Lehnsby AL, Engelholm SA, Hansen HH, Hogdall C. Recurrent epithelial ovarian cancer: validation and improvement of an established prognostic index. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123: 98-106.
485. Mangili G, Aletti G, Frigerio L, Franchi M, Panacci N, Vigano R, DE Marzi P, Zanetto F, Ferrari A. Palliative care for intestinal obstruction in recurrent ovarian cancer: a multivariate analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 830-5.
486. Pothuri B, Vaidya A, Aghajanian C, Venkatraman E, Barakat RR, Chi DS. Palliative surgery for bowel obstruction in recurrent ovarian cancer: an updated series. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 306-13.
487. Pothuri B, Meyer L, Gerardi M, Barakat RR, Chi DS. Reoperation for palliation of recurrent malignant bowel obstruction in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 193-5.
488. Pothuri B, Montemarano M, Gerardi M, Shike M, Ben-Porat L, Sabbatini P, Barakat RR. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in patients with malignant bowel obstruction due to ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 330-4.
489. Mystakidou K, Tsilika E, Kalaidopoulou O, Chondros K, Georgaki S, Papadimitriou L. Comparison of octreotide administration vs conservative treatment in the management of

- inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anticancer Res* 2002; 22: 1187-92.
490. Mangili G, Franchi M, Mariani A, Zanaboni F, Rabaiotti E, Frigerio L, Bolis PF, Ferrari A. Octreotide in the management of bowel obstruction in terminal ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 345-8.
491. Clark T, Stewart M, Altman GD, Smyth J. A prognostic model for ovarian cancer. *Br J Cancer* 2001; 85: 944-52.
492. Schink JC. Current initial therapy of stage III and IV ovarian cancer: Challenges for managed care. *Sem Oncol* 1999; 26: 2-7.
493. Trope C. Prognostic factors in ovarian cancer. *Cancer Treat Res* 1998; 95: 287-352.
494. 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.
495. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma the ovary. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6: 107-38.
496. Hogberg T, Carstensen J, Simonsen E. Treatment results and prognostic factors in a population-based study of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 38-49.
497. Baker TR, Piver MS, Hempling RE. Long term survival by cytoreductive surgery to less than 1 cm, induction weekly cisplatin and monthly cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamidetherapy in advanced ovarian adenocarcinoma. *Cancer* 1994; 74: 656-63.
498. Makar AP, Baekelandt M, Trope CG, et al. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 175-80.
499. Gadducci A, Zola P, Landoni F, et al. Serum half-life of CA 125 during early chemotherapy as an independent prognostic value for patients with advanced epithelial ovarian cancer. Results of a multicentric Italian study. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 42-7.
500. Goff BA, Sainz de la Cuesta R, Muntz HG, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: A distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 412-7.
501. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 278-87.
502. Omura GA, Bundy BN, Berek JS: Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1989; 7: 457-465.

503. Lavin PT, Knapp RC, Malkasian G, Whitney CW, Berek JC, Bast RC Jr. Ca 125 for the monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 223-7.
504. Crawford SM, Paul J, Reed NS, Hay A, Carty K, Vasey PA. The prognostic significance of the CA 125 nadir in patients that achieve a CA 125 response. *Prog Proc Am Soc Clon Oncol* 2004; 23: 448 abstract.
505. Van Houwelingen JC, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, et al.: Predictability of the survival of patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 769-73.
506. Friedlander ML, Dembo AJ. Prognostic factors in ovarian carcinoma. *Sem Oncol* 1991; 18: 205-12.
507. Thigpen T, Brady MF, Omura GA, et al.: Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 1993; 71: S606-14.
508. Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, et al.: Long-term survival in ovarian cancer. Mature data from The Netherlands Joint Study Group for Ovarian Cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1367-72.
509. May P, May E. Twenty years of p53 research: structural and functional aspects of the protein. *Oncogene* 1999; 18: 7621-36.
510. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumor supressor gene. *Nature* 1991; 351: 4045-51.
511. Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC et al. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* 1989; 342: 705-8.
512. Shigemasa K, Hu C, West CM, Moon SH, Paraham GP, Parmley PH, Korourian S, Baker VV, O'Brien TJ. p21: a monitor of p53 dysfunction in ovarian neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7: 296-303.
513. Frigerio L, Mariani A, Castagnaro M, Ferrari A. p53 mutations appear an acquired rather than an inherited event in sporadic ovarian cancer: a study of DNA from tumor specimens and blood leucocytes. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7: 188-96.
514. Kupryjanczyk J, Thor AD, Beauchamp R et al. p53 gene mutation and protein accumulation in human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 4961-5.
515. Milner BJ, Allan LA, Eccles DM et al. P53 mutation is a common genetic event in ovarian carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53: 2128-32.
516. Teneriello MG, Ebina M, Linnoila RI et al. p53 and K-ras gene mutations in epithelial neoplams. *Cancer Res* 1993; 53: 3103-8.
517. Lavarino C, Delia D, Di Palma S et al. p53 in drug resistance in ovarian cancer. *Lancet* 1997; 349: 1556 (letter).
518. McManus DT, Murphy M, Arthur K, et al. p53 mutation, allele loss on chromosome 17p, and DNA content in ovarian carcinoma. *J Pathol* 1996; 179: 177-82.

519. Mujoo K, Catino JJ, Maneval DC, Gutterman JU. Studies on the molecular mechanism of growth inhibition with p53 adenoviral construct in human ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 233-9.
520. Kholer MF, Marks JR, Wiseman RW, Jacobs IJ, Davidoff Am, Clarke-Pearson DL, et al. Spectrum of mutation and frequency of allelic deletion of the p53 gene in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1513-9.
521. Havrilesky L, Darcy M, Hamdan H, Priore RL, Leon J, Bell J, Berchuck A; Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21(20): 3814-25.
522. Finlay CA, Hinds PW, Tan TH, Eliyahu D, Oren M, Levine AJ. Activating mutations for transformation by p53 produce a gene product that forms a hsc70-p53 complex with an altered half-life. *Mol Cell Biol* 1988; 8: 531-9.
523. Geisler J, Geisler H, Wiemann M, Givens S, Zhou Z, Miller G. Quantification of p53 in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 435-8.
524. Harris CC. Structure and function of the p53 tumor supressor gene: Clues for rational cancer therapeutics strategies. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1442-55.
525. de la Torre FJ, García A, Gil-Moreno A, Planaguma J, Reventos J, Ramón y Cajal S, Xercavins J. Apoptosis in epithelial ovarian tumours Prognostic significance of clinical and histopathologic factors and its association with the immunohistochemical expresión of apoptotic regulatory proteins (p53, bcl-2 and bax). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;130:121-8.
526. Righetti SC, Della Torre G, Pilotti S et al. A comparative study of p53 gene mutations, proteins accumulation, and response to cisplatin-based chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *Cancer Res* 1996; 56: 689-93.
527. Lavarino C, Pilotti S, Oggionni M, Gatti M, Pergo P, Bresciani G, Pierotti MA et al. p53gene status and response to Platinum/Paclitaxel based chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3936-45.
528. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene. Prognostic factor, predictive factor target for therapy. *Semin Cancer Biol* 1999; 7: 133-8.
529. Meden H, Marx D, Raab T, Kron M, Schauer A, Kuhn W. EGF-R and overexpression of the oncogene c-erbB-2 in ovarian cancer: immunohistochemical findings and prognostic value. *J Obstet Gynecol* 1995; 21: 167-78.
530. Skirnisdottir BS, Sorbes B, seidal T. p53, bcl-2 and bax: their relationship and effect on prognosis in early stage epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynaecol Cancer* 2001; 11: 147-58.

531. Hall J, Paul J, Broen R. Critical evaluation of p53 prognostic marker in ovarian cancer. *Expert Rev Mol Med* 2004; 6: 1-20.
532. Chan JK, Loizzi V, Magistris A, Lin F, Rutgers J, Osann K, DiSaia PJ, Berman ML. 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.
533. Simon R, Altman DG. Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology. *Br J Cancer* 1994; 69: 979-85.
534. Altman DG. Systematic reviews of evaluation of prognostic variables. *B M J* 2001; 323: 224-8.
535. Nielsen JS, Jakobsen E, Holund B, Bertelsen K, Jakobsen A. Prognostic significance of p53, Her-2, and EGFR overexpression in borderline and epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 1086-96.
536. Dogan E, Saygili U, Burçin T, Gol M, Gürel D, Acar B, Koyuncuoglu M. p53 and mdm2 as prognostic indicators in patients with epithelial ovarian cancer: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 46-52.
537. Kondo S, Barnett GH, Hara H, Morimura T, Takeuchi J. MDM2 protein confers the resistance of a human glioblastoma cell line to cisplatin-induced apoptosis. *Oncogene* 1995; 10: 2001-6.
538. Kaern J, Trope CG, Kristensen GB, et al. Evaluation of deoxyribonucleic acid ploidy and S-phase fraction as prognostic parameters in advanced ovarian carcinoma: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 479-87.
539. Silvestrini R, Daidone MG, Veneroni S, et al. The clinical predictivity of biomarkers of stage III-IV epithelial ovarian cancer in a prospective randomized treatment protocol. *Cancer* 1998; 82: 159-67.
540. Nagai M, Oshita T, Fuji T, et al. Are DNA ploidy and epidermal growth factor receptor prognostic factors for untreated ovarian cancer? A prospective study. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 215-21.
541. Scorilas A, Borgoño C, Harbeck N, Dorn J, Schmalfeldt B, et al. Human kallikrein 13 protein in ovarian cancer cytosols: a new favorable prognostic marker. *J Clin Oncol* 2004; 22: 678-85.
542. Saltzman AK, Hartenbach EM, Carter JR, et al. Transforming growth factor- α levels in the serum and ascites of patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 200-4.
543. Ferrandina G, Ranelletti FO, Lauriola L, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2), epidermal growth factor receptor (EGFR), and Her-2/neu expression in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 305-10.

544. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1135-49.
545. Ali-Fehmi R, Morris RT, Bandyopadhyay S, Che M, Schimp V, Malone JM Jr, Munkarah Ar. Expression of cyclooxygenase-2 in advanced stage ovarian serous carcinoma: correlation with tumor cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, and survival. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 819-25.
546. Suzuki M, Ohwara M, Sekiguchi I, Sato I. Radical cytoreductive surgery combined with platinum-carboplatin and cisplatin chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 54-60.
547. Levin L, Simon R, Hryniuk W. Importance of multiagent chemotherapy regimens in ovarian carcinoma: dose intensity analysis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1732-42.
548. du Bois A, Lück HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1320-9.
549. Harries M, Gore M. Part II: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease. *Lancet Oncol* 2002; 3: 537-545.
550. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/HealthProfessionals/page6>
551. Rowinsky EK, Onetto N, Canetta RM, Arbuck SG. Taxol: the first of the taxanes, an important new class of antitumor agents. *Semin Oncol* 1992; 19: 646-62.
552. Kaye SB, Paul J, Cassidy J, et al. 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.
553. Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, et al. Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 520-8.
554. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Quimioterapia para el cáncer de ovario avanzado. *La Biblioteca Cochrane Plus* 2006; 2. ISSN 1745-9990.
555. Alberts DS, Green S, Hannigan EV, et al. 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.
556. Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, et al. 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.

557. McGuire WP. Gynecologic Oncology Group: Phase III Comparison of CACP/CTX vs CACP/TAX in Patients with Suboptimal Stage III and Stage IV Epithelial Ovarian Carcinoma, GOG-111, Clinical trial, Completed.
<http://www.cancer.gov/search/viewclinicaltrials.aspx?version=healthprofessional&cdrid=76211>
558. Muggia FM. Gynecologic Oncology Group: Phase III Randomized Study of CDDP vs TAX vs CDDP/TAX in Patients with Suboptimal Stage III/IV Ovarian Epithelial Carcinoma, GOG-132, Clinical trial, Completed.
<http://www.cancer.gov/search/viewclinicaltrials.aspx?version=healthprofessional&cdrid=77491>
559. Pecorelli SL. European Organization for Research and Treatment of Cancer: Phase III Randomized Study of TAX/CDDP vs CTX/CDDP in Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer, EORTC-55931, Clinical trial, Closed.
<http://www.cancer.gov/search/viewclinicaltrials.aspx?version=healthprofessional&cdrid=63606>
560. Harper PG. Medical Research Council Clinical Trials Unit: Phase III Randomized Study of TAX/CBDCA vs CBDCA or CAP (CTX/DOX/CDDP) for Advanced Ovarian Cancer, MRC-ICON3, Clinical trial, Closed. <http://www.cancer.gov/search/viewclinicaltrials.aspx?version=healthprofessional&cdrid=64531>
561. The International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 505-15.
562. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 106-15.
563. Bell J, Brady M, Large JM, et al. A randomized phase III trial of three versus six cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment in early epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003; 88: 156-61.
564. Young RC, Brady MF, Nieberg RK, et al. Adjuvant treatment for early ovarian cancer: a randomized phase III of intraperitoneal 32P or intravenous cyclophosphamide and cisplatin - a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4350-5.
565. Colombo N, Chiari S, Maggioni A, Bocciolone L, Torri V, Mangioni C. Controversial issues in the management of early epithelial ovarian cancer: conservative surgery and role of adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S47-S51.

566. Vasey PA. Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study: Docetaxel-carboplatin (DC) vs. Paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer (EOC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 202 (abstract).
567. Flynn PM, Paul J, Cruickshank DJ. Does the interval from primary surgery to chemotherapy influence progression-free survival in ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2002; 86: 354-7.
568. Lawton FG, Redman CW, Luesley DM, Chan KK, Blackledge G. Neoadjuvant (cytoreductive) chemotherapy combined with intervention debulking surgery in advanced, unresected epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 61-5.
569. 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.
570. Onnis A, Marchetti M, Padovan P, Castellan L. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996; 17: 393-6.
571. 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.
572. 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.
573. 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.
574. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, Bowtell D, et al. 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: viii7-viii12.
575. <http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/IPchemotherapyQandA>
576. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, Fowler J, Webster K, Burger RA, Clarke-Pearson. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 27-32.
577. [Alberts DS](#), [Liu PY](#), [Hannigan EV](#), [O'Toole R](#), [Williams SD](#), [Young JA](#), [Franklin EW](#), [Clarke-Pearson DL](#), [Malviya VK](#), [DuBeshter B](#). Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 335: 1950-5.

578. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, Wadler S, Sickel J. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1001-7.
579. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA; Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43.
580. Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, Jones W, Almadrones L, Lewis JL Jr. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9:389-93.
581. McGuire WP, Ozols RF. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 340-8.
582. Conte PF, Gadducci A, Cianci C. Second-line treatment and consolidation therapies in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: S52-6.
583. The ICON and AGO Collaborators. 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.
584. Pfisterer J, Plante M, Vergote I et al. Gemcitabine/carboplatin vs carboplatin in platinum sensitive recurrent ovarian cancer. Results of a Gynecologic Cancer Intergroup randomised phase III trial of the AGO OVAR, the NCIC-CTG and the EORTC GCG. *Pro Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: Abstract 5005.
585. Goldberg JM, Piver MS, Hempling RE, et al. Paclitaxel and cisplatin combination chemotherapy in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 312-7.
586. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. 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.
587. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2654-66.
588. ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA. International Topotecan Study Group Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 2004; 15: 100-3.
589. Trimble EL, Adams JD, Vena D, et al. Paclitaxel for platinum-refractory ovarian cancer: results from the first 1,000 patients registered to National Cancer Institute Treatment Referral Center 9103. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2405-10.

590. 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.
591. 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.
592. Piccart MJ, Green JA, Lacave AJ, Reed N, Vergote I, Benedetti-Panici P, Bonetti A, Kristeller-Tome V, Fernandez CM, Curran D, Van Glabbeke M, Lacombe D, Pinel MC, Pecorelli S. Oxaliplatin or paclitaxel in patients with platinum-pretreated advanced ovarian cancer: A randomized phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecology Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1193-202.
593. 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.
594. 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.
595. Sessa C, Marsoni S. Randomized single-agents trials in recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: S247-51.
596. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312-22.
597. 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.
598. 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.
599. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997; 15: 987-93.

600. Rose PG, Smrekar M, Haba P, Visser C, Beeler JF. A phase I/II trial of weekly topotecan and carboplatin in potentially platinum-sensitive relapsed ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 714-9.
601. Penson RT, Seiden MV. Topotecan: weighing in when there are many options. *Oncologist* 2005; 10: 698-700.
602. 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.
603. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2183-93.
604. Sehoul J, Stengel D, Oskay G, Camara O, Hindenburg HJ, Klare P, Blohmer J, Heinrich G, Elling D, Ledwon P, Lichtenegger W; NOGGO study group. A phase II study of topotecan plus gemcitabine in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer after failure of first-line chemotherapy. *Ann Oncol* 2002; 13: 1749-55.
605. Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, et al. Phase II study of intravenous topotecan as a 5-day infusion for refractory epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1552-7.
606. Creemers GJ, Bolis G, Gore M, et al. Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3056-61.
607. Bookman MA, Malmström H, Bolis G, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3345-52.
608. Forbes C, Shirran L, Bagnall AM, Duffy S, ter Riet G. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of topotecan for ovarian cancer. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1-110.
609. Poveda A. Gemcitabine in patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: S29-37.
610. Friedlander M, Millward MJ, Bell D, et al. A phase II study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 1998; 9: 1343-5.
611. Lund B, Hansen OP, Theilade K, et al. Phase II study of gemcitabine (2', 2'-difluorodeoxycytidine) in previously treated ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1530-3.
612. Shapiro JD, Millward MJ, Rischin D, et al. Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 89-93.

613. Ozols RF. Oral etoposide for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Drugs* 1999; 58: S43-9.
614. 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.
615. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 405-10.
616. Hoskins PJ, Swenerton KD. Oral etoposide is active against platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 60-3.
617. Seymour MT, Mansi JL, Gallagher CJ, et al. Protracted oral etoposide in epithelial ovarian cancer: a phase II study in patients with relapsed or platinum-resistant disease. *Br J Cancer* 1994; 69: 191-5.
618. Markman M, Hakes T, Reichman B, et al. Phase 2 trial of chronic low-dose oral etoposide as salvage therapy of platinum-refractory ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 119: 55-7.
619. Sutton GP, Blessing JA, Homesley HD, et al. Phase II trial of ifosfamide and mesna in advanced ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1672-6.
620. Markman M, Hakes T, Reichman B, et al. Ifosfamide and mesna in previously treated advanced epithelial ovarian cancer: activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1992; 10: 243-8.
621. Hatch KD, Beecham JB, Blessing JA, et al. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen. A Gynecologic Oncology Group study of second-line therapy in 105 patients. *Cancer* 1991; 68: 269-71.
622. Look KY, Muss HB, Blessing JA, et al. A phase II trial of 5-fluorouracil and high-dose leucovorin in recurrent epithelial ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 19-22.
623. Reed E, Jacob J, Ozols RF, et al. 5-Fluorouracil (5-FU) and leucovorin in platinum-refractory advanced stage ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 326-9.
624. Vergote I, Himmelmann A, Frankendal B, et al. Hexamethylmelamine as second-line therapy in platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 282-6.
625. Manetta A, MacNeill C, Lyter JA, et al. Hexamethylmelamine as a single second-line agent in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 93-6.
626. Rosen GF, Lurain JR, Newton M. Hexamethylmelamine in ovarian cancer after failure of cisplatin-based multiple-agent chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1987; 27: 173-9.

627. Vasey PA, McMahon L, Paul J, et al. A phase II trial of capecitabine (Xeloda) in recurrent ovarian cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 1843-8.
628. Bamberger ES, Perrett CW. Angiogenesis in epithelial ovarian cancer. *Mol Pathol* 2002; 55: 348-59.
629. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, IEM W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluoracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 2004; 350: 2335-42.
630. Monk BJ, Choi DC, Pugmire G, Burger RA. Activity of bevizumab (rhu MAB VEGF) in advanced refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 902-905.
631. Eisenhauer EA. Trial design for testing new therapies in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 Suppl 3: 258-65.
632. 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.
633. Wenzl R, Lehner R, Husslein P, Sevelda P. Laparoscopic surgery in cases of ovarian malignancies: an Austria-wide survey. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 57-61.
634. Lehner R, Wenzl R, Heinzl H, Husslein P, Sevelda P. Influence of delayed staging laparotomy after laparoscopic removal of ovarian masses later found malignant. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 967-71.
635. Kumpulainen S, Grenman S, Kyyronen P, Pukkala E, Sankila R. Evidence of benefit from centralised treatment of ovarian cancer: a Finland. *Int J Cancer* 2002; 102: 541-4.
636. Tingulstad S, Skjelestad FE, Hagen B. The effect of centralization of primary surgery on survival in ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 499-505.
637. Guidelines for Referral to a Gynecologic Oncologist: Rationale and Benefits. A Special Issue by the Society of Gynecological Oncologists. *Gynecol Oncol* 2000; 78: S7-S8.
638. National Cancer Guidance Steering Group. Improving outcomes in gynaecological cancers: the research evidence. London: NHS Executive. Department of Health; 1999.
639. Paulsen T, Kjaerheim K, Kaer J, Tretli S, Tropé C. Improved short-term survival for stage IIIC ovarian cancer patients operated at teaching hospitals. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: S11-S7.
640. McCluggage W G, Lyness R W, Atkinson R J, Dobbs S P, Harley I, McClelland HR, Price JH. Morphological effects of chemotherapy on ovarian carcinoma. *J Clin Pathol* 2002; 55: 27-31.

641. 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.
642. Stockdale AD, Pocock TJ. Abdominal wall metastasis following laparoscopy: a case report. *Eur J Surg Oncol* 1985; 11: 373-5.
643. Dobronte Z, Wittmann T, Karacsony G. Rapid development of malignant metastases in the abdominal wall after laparoscopy. *Endoscopy* 1978; 10: 127-30.
644. Hsiu JG, Given FT Jr, Kemp GM. Tumor implantation after diagnostic laparoscopic biopsy of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 90S-93S.
645. Miralles RM, Petit J, Gine L, Balaguero L. Metastatic cancer spread at the laparoscopic puncture site. Report of a case in a patient with carcinoma of the ovary. Case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 1989; 10: 442-4.
646. Aboujaoude I, Leperlier E, Clough KB, Salmon RJ. [Tumor dissemination after celioscopic treatment of a tumor of the ovary] [Article in French]. *Presse Med* 1994; 23:169-70.
647. Shepherd JH, Carter PG, Lowe DG. Wound recurrence by implantation of a borderline ovarian tumour following laparoscopic removal. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 265-6.
648. Childers JM, Aqua KA, Surwit EA, Hallum AV, Hatch KD. Abdominal-wall tumor implantation after laparoscopy for malignant conditions. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 765-9.
649. Wang PH, Yuan CC, Lin G, Ng HT, Chao HT. Risk factors contributing to early occurrence of port site metastases of laparoscopic surgery for malignancy. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 38-44.
650. Lane G, Pfau SC. Ovarian cancer presenting in a laparoscopy scar and metastatic to the spleen. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 386-7.
651. Kruitwagen RF, Swinkels BM, Keyser KG, Doesburg WH, Schijf CP. Incidence and effect on survival of abdominal wall metastases at trocar or puncture sites following laparoscopy or paracentesis in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 233-7.
652. Rieger N, McIntosh N. Port site metastasis from synchronous primaries of the colon and ovary following laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 144-5.
653. van Dam PA, DeCloedt J, Tjalma WA, Buytaert P, Becquart D, Vergote IB. Trocar implantation metastasis after laparoscopy in patients with advanced ovarian cancer: can the risk be reduced? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 536-41.

654. Huang KG, Wang CJ, Chang TC, Liou JD, Hsueh S, Lai CH, Huang LW. Management of port-site metastasis after laparoscopic surgery for ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 16-21.
655. Vergote I, Marquette S, Amant F, Berteloot P, Neven P. Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 776-9.
656. Ramirez PT, Wolf JK, Levenback C. Laparoscopic port-site metastases: etiology and prevention. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 179-89.
657. Chi DS, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Chen SW, Flores RM, Downey R, Aghajanian C, Barakat RR. The benefit of video-assisted thoracoscopic surgery before planned abdominal exploration in patients with suspected advanced ovarian cancer and moderate to large pleural effusions. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 307-11.
658. Eisenkop SM. Thoracoscopy for the management of advanced epithelial ovarian cancer--a preliminary report. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 315-20.
659. Wright JD, Herzog TJ, Powell MA. Morbidity of cytoreductive surgery in the elderly. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1398-400.
660. Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin WC. Splenectomy in the context of primary cytoreductive operations for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 344-8.
661. Gadducci A, Sartori E, Landoni F, Zola P, Maggino T, Maggioni A, Cosio S, Frassi E, LaPresca 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. *J Clin Oncol* 2005; 23: 751-8.
662. 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.
663. Venesmaa P, Ylikorkala O. Morbidity and mortality associated with primary and repeat operations for ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 168-172.
664. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 30: 347-58.
665. van Dam PA, Tjalma W, Weyler J, van Oosterom AT, Buytaert P. Ultraradical debulking of epithelial ovarian cancer with the ultrasonic surgical aspirator: a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 943-50.
666. FIGO Cancer Committee. *Gynecol Oncol* 1986; 25: 383.

667. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Sheanakul C, Leelahakorn S, Sripramote M, Thawaramara T, Kaewpila N. Can we rely on the size of the lymph node in determining nodal metastasis in ovarian carcinoma? *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 297-302.
668. Takeshima N, Hirai Y, Umayahara K, Fujiwara K, Takizawa K, Hasumi K. Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 427-31.
669. Zanetta G, Chiari S, Barigozzi P, Rota S, Losa G, Mangioni C. Limited invasiveness to assess retroperitoneal spread in stage I-II ovarian carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 51: 133-40.
670. Petru E, Lahousen M, Tamussino K et al. Lymphadenectomy in stage I ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 656-62.
671. Knapp RC, Friedman EA. Aortic lymph node metastases in early ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 1013-7.
672. Wu PC, Qu J, Lang J, Huang R, Tang M, Lian L. Lymph node metastasis of ovarian cancer: a preliminary survey of 74 cases of lymphadenectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1103-8.
673. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic Aortic and Pelvic Lymphadenectomy Versus Resection of Bulky Nodes Only in Optimally Debulked Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Cancer Inst* 2005; 97: 560-6.
674. Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, Visentin C, Campagnutta E. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 328-37.
675. Spirtos NM, Gross GM, Freddo JL, Ballon SC. Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: the impact of aortic and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 345-52.
676. Morice P, Pautier P, Lhomme C, Castaigne D. Re: Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1620-1; author reply 1621-3.
677. Akiyama M, Takahashi Y, Hirose M, Yamamoto Y, Ishiguro T, Noda Y. Risk factors for retroperitoneal lymph node metastasis in ovarian cancer. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1994; 46: 260-4.
678. Takeshima N, Hirai Y, Umayahara K, Fujiwara K, Takizawa K, Hasumi K. Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 427-31.

679. 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.
680. Kirschner CV, De Serto TM, Isaacs JK. Surgical treatment of the elderly patients with gynecologic cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 379-84.
681. Lawton FG, Hacker NF. Surgery for invasive gynaecologic cancer in the elderly female population. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 287-9.
682. Fukasawa H, Kikkawa F, Tamakoshi K, Kawai M, Arii Y, Tomoda Y. Lymphadenectomy in stage III serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 51: 239-45.
683. Yokoyama Y, Sakamoto T, Sato S, Saito Y. Evaluation of cytoreductive surgery with pelvic and paraaortic lymphadenectomy and intermittent cisplatin-based combination chemotherapy for improvement of long-term survival in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20: 361-6
684. Kikkawa F, Ishikawa H, Tamakoshi K, Suganuma N, Mizuno K, Kawai M, Arii Y, et al. Prognostic evaluation of lymphadenectomy for epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 1995; 60: 227-31.
685. Parazzini F, Valsecchi G, Bolis G, Guarnerio P, Reina S, Polverino G, Silvestri D. Pelvic and paraortic lymph nodal status in advanced ovarian cancer and survival. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 7-11.
686. Kanazawa K, Suzuki T, Tokashiki M. The Validity and Significance of Substage IIIC by Node Involvement in Epithelial Ovarian Cancer: Impact of Nodal Metastasis on Patient Survival. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 237-241.
687. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Mishima M, Nakagawa S, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to Stage I/II patients and superior survival to other Stage III patients. *Cancer* 1998; 83: 1555-60.
688. 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? *Gynecol Oncol* 2006; 103: 797-801.
689. Aletti GD, Dowdy S, Podratz KC, Cliby WA. Role of lymphadenectomy in the management of grossly apparent advanced stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1862-8.
690. Morice P, Pautier P, Lhomme C, Castaigne D. Re: Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1620-1; author reply 1621-3.

691. Querleu D, Ferron G. Re: Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1621; author reply 1621-3.
692. Kimball RE, Schlaerth JB, Kute TE, Schlaerth AC, Santoso J, Ballon SC, Spirtos NM. Flow cytometric analysis of lymph node metastases in advanced ovarian cancer: clinical and biologic significance. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1319-26; discussion 1326-7.
693. Uyar D, Frasure HE, Markman M, von Gruenigen VE. Treatment patterns by decade of life in elderly women (> or =70 years of age) with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 403-8.
694. Puls LE, Duniho T, Hunter JE, Kryscio R, Blackhurst D, Gallion H. The prognostic implication of ascites in advanced-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 109-12.
695. 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. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 68-75.
696. Del Campo JM, Felip E, Rubio D, Vidal R, Bermejo B, Colomer R, Zanon V. Long-term survival in advanced ovarian cancer after cytoreduction and chemotherapy treatment. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 27-32.
697. Eisenkop SM, Spirtos NM. Procedures required to accomplish complete cytoreduction of ovarian cancer: is there a correlation with "biological aggressiveness" and survival? *Gynecol Oncol* 2001; 82: 435-441.
698. Naik R, Nordin A, Cross PA, Hemming D, Lopes AB, Monaghan JM. Complete cytoreduction: is epithelial ovarian cancer confined to the pelvis biologically different from bulky abdominal disease? *Gynecol Oncol* 2000; 78: 176-80.
699. Potter ME, Partridge EE, Hatch KD, Soong S, Austin JM, Shingelton HM. Primary surgical therapy for ovarian cancer: how much and when. *Gynecol Oncol* 1992; 40: 195-200.
700. Brun JL, Feyler A, Chene G, Saurel J, Brun G, Hocke C. Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 21-7.
701. Levin L, Lund B, Heintz AP. Advanced ovarian cancer. An overview of multi-variate analyses of prognostic variables with special reference to the role of cytoreductive surgery. *Ann Oncol* 1993; 4: S23-S9.
702. Warwick J, Kehoe S, Earl H, Luesley D, Redman C, Chan KK. Long-term follow-up of patients with advanced ovarian cancer treated in randomised clinical trials. *Br J Cancer* 1995; 72: 1513-7.
703. Kaern J, Aghmesheh M, Nesland JM, Danielsen HE, Sandstad B, Friedlander M, Trope C. Prognostic factors in ovarian carcinoma stage III patients. Can biomarkers

- improve the prediction of short- and long-term survivors? *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:1014-22.
704. Baekelandt M, Holm R, Nesland JM, Trope CG, Kristensen GB. Expression of apoptosis-related proteins is an independent determinant of patient prognosis in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3775-81.
705. Maas HA, Kruitwagenb RF, Lemmensc VE, Goeyd SH, Janssen-Heijnc ML. The influence of age and co-morbidity on treatment and prognosis of ovarian cancer: a population-based study. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 104-09.
706. 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.
707. Duska LR, Chang YC, Flynn CE, et al. Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. *Cancer* 1999; 85: 2623-9.
708. Cloven NG, Manetta A, Berman ML, Kohler MF, DiSaia PJ. Management of ovarian cancer in patients older than 80 years of Age. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 137-9.
709. Bozas G, Dimopoulos MA, Kastiris E, Efstathiou E, Koutsoukou V, Rodolakis A, Vlahos G, Voulgaris Z, Gika D, Papadimitriou C, Bamias A. Young Age Is Associated with Favorable Characteristics but Is Not an Independent Prognostic Factor in Patients with Epithelial Ovarian Cancer: A Single Institution Experience. *Oncology* 2006; 70: 265-272.
710. Lichtman SM. Chemotherapy in the elderly. *Sem Oncol* 2004; 31: 160-174.
711. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-383.
712. Sharma S, Driscoll D, Odunsi K, Venkatadri A, Lele S. Safety and efficacy of cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer in elderly and high-risk surgical patients. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:2077-82.
713. Becouarn Y, Buri BN, Burnet R. Cancer chemotherapy in the elderly: A series of 51 patients aged >70 years. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 29: 159-63.
714. Conte PF, Romanini A, Brunetti I, Giannessi P, Fanucchi A, Gadducci A. Ovarian cancer in elderly women. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 1: S23-6.
715. Thyss A, Saudes L, Otto J. Renal intolerance of cisplatin in patients more than 80 years old. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2121-5.
716. Ries LA. Ovarian cancer: Survival and treatment differences by age. *Cancer* 1993; 71: 524-529.
717. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, et al. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 263-73.

718. 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.
719. Burleson KM, Boente MP, Pambuccian SE, Skubitz AP. Disaggregation and invasion of ovarian carcinoma ascites spheroids. *J Transl Med* 2006; 4: 6.
720. Freedman RS, Deavers M, Liu J, Wang E. Peritoneal inflammation - A microenvironment for Epithelial Ovarian Cancer (EOC). *J Transl Med* 2004; 2: 23.
721. Schaner ME, Davidson B, Skrede M, Reich R, Florenes VA, Risberg B et al. Variation in gene expression patterns in effusions and primary tumors from serous ovarian cancer patients. *Mol Cancer* 2005; 4: 26.
722. Davidson B, Reich R, Berner A, Givant-Horwitz V, Goldberg I, Risberg B, Kristensen GB, Trope CG, Bryne M, Kopolovic J, Nesland JM. Ovarian carcinoma cells in serous effusions show altered MMP-2 and TIMP- 2 mRNA levels. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2040-2049.
723. Davidson B, Goldberg I, Givant-Horwitz V, Nesland JM, Berner A, Bryne M, Risberg B, Kopolovic J, Kristensen GB, Trope CG, van de Putte G, Reich R. Caveolin-1 expression in ovarian carcinoma is MDR1 independent. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 225-234.
724. Chen Z, Fadiel A, Feng Y, Ohtani K, Rutherford T, Naftolin F. Ovarian epithelial carcinoma tyrosine phosphorylation, cell proliferation, and ezrin translocation are stimulated by interleukin 1alpha and epidermal growth factor. *Cancer* 2001; 92: 3068-3075.
725. Scotton C, Milliken D, Wilson J, Raju S, Balkwill F. Analysis of CC chemokine and chemokine receptor expression in solid ovarian tumours. *Br J Cancer* 2001; 85: 891-897.
726. Bonnefoi H, A'Hern RP, Fisher C, Macfarlane V, Barton D, Blake P, Shepherd JH, Gore ME. Natural history of stage IV epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 767-75.
727. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse J. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 278-87.
728. Bruzzone M, Repetto L, Chiara S, Campora E, Conte PF, Orsatti M, Vitale V, Rubagotti A, Rosso R. Chemotherapy versus radiotherapy in the management of ovarian cancer patients with pathological complete response or minimal residual disease at second look. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 392-5.
729. Podczaski E, Manetta A, Kaminski P, Ricelli A, Larson J, DeGeest K, Mortel R. Survival of patients with ovarian epithelial carcinomas after second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 43-7.

730. Menzcer J. Reflections on the FIGO surgical staging of invasive epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 2003; 24: 215-22.
731. Todo Y, Sakuragi N, Oikawa M, Negishi H, Yamamoto R, Yoshiaki K, Tsumura N, Kawaguchi I, Fujimoto S. Cytoreductive surgery combined with organ resection for advanced ovarian carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2003; 8: 90-6.
732. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1070-1076.
733. Inciura A, Simavicius A, Juozaityte E, Kurtinaitis J, Nadisauskiene R, Svedas E, Kajenas S. Comparison of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in the management of advanced ovarian cancer: a retrospective study of 574 patients. *BMC Cancer* 2006; 6: 153.
734. Mazzeo F, Berliere M, Kerger J, Squifflet J, Duck L, D'Hondt V, Humblet Y, Donnez J, Machiels JP. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy in patients with primarily unresectable, advanced-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 163-9.
735. 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.
736. http://www.eortc.be/protoc/Details.asp?Protocol_55971. European Organization for Research and Treatment of Cancer: Randomized phase III study comparing upfront debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy in patients with stage IIIC or IV epithelial cancer (EORTC protocol 55971).

IX. ANEXOS

IX. ANEXOS

IX.1. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Epidemiología mundial del cáncer de ovario.....	12
Tabla II. Tabla de SPV global a los 5 años según los estadios de la FIGO del cáncer epitelial de ovario durante el período 1999-2001	14
Tabla III. Relación de los distintos factores epidemiológicos de protección y de riesgo para el cáncer de ovario	33
Tabla IV. Clasificación histopatológica de los tumores malignos de la superficie epitelial-estromal del ovario	34
Tabla V. Comparación entre la clasificación de la estadificación del cáncer epitelial de ovario según la FIGO (1998) y la clasificación TNM de la UICC.	63
Tabla VI. Metodología exploratoria del cáncer epitelial de ovario.....	69
Tabla VII. Supervivencia del estadio IIIC de las 2.160 pacientes con cáncer epitelial de ovario intervenidas con cirugía citoreductora primaria durante el período 1999-2001...	73
Tabla VIII. Relación de estudios para determinar el papel del marcador tumoral CA 125 en la capacidad de predecir la posibilidad de lograr una citoreducción primaria o no en los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario.	77
Tabla IX. Relación de trabajos publicados sobre los resultados quirúrgicos de la cirugía citoreductora secundaria y los resultados de la SPV y del PLE en las pacientes con una recidiva abdomino-pélvica por cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados.	101
Tabla X. Relación de estudios prospectivos no randomizados de los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario tratados con quimioterapia neoadyudante seguida de cirugía de intervalo.	115
Tabla XI. Resultados terapéuticos del empleo de la quimioterapia intraperitoneal en los carcinomas avanzados de ovario.	119

Tabla XII. Relación de dianas potenciales para el tratamiento del cáncer epitelial de ovario. Eisenhauer 2005.	123
Tabla XIII. Sistema de clasificación del riesgo anestésico según la Sociedad Americana de anestesiología (ASA).....	142
Tabla XIV. Pruebas complementarias efectuadas a lo largo del seguimiento de las pacientes con cáncer de ovario avanzado.....	157
Tabla XV. Relación de pacientes incluídas y excluídas del estudio según el resultado anatomopatológico.	162
Tabla XVI. Relación de tipos de antecedentes familiares neoplásicos y el grado de parentesco familiar de cada uno de los tipos de antecedentes.....	163
Tabla XVII. Relación del tipo de antecedentes médicos y quirúrgicos que presentaron las pacientes del estudio.....	165
Tabla XVIII. Frecuencia de los lugares de origen de procedencia de las pacientes con sospecha clínica de tumoración anexial maligna.	170
Tabla XIX . Relación de los motivos de consulta de las pacientes del estudio.....	172
Tabla XX. Exploración física de las pacientes en estadios avanzados de cáncer de ovario.	172
Tabla XXI. Descripción de las medidas de los genitales internos (útero y ovarios) y el estudio con el doppler pulsado del índice de resistencia intratumoral de la masa anexial patológica.	175
Tabla XXII. Tamaño de los ovarios según la ecografía.....	175
Tabla XXIII. Detección de ascitis en las pacientes del estudio por exploración física o por ecografía vaginal.	176
Tabla XXIV. Afectaciones peritoneales, viscerales y ganglionares de las pacientes del estudio según la TAC abdomino-pélvica.	177
Tabla XXV. Tamaño de los ovarios según el TAC abdominal.	177
Tabla XXVI. Relación de pacientes según el tamaño de los ovarios descritos en la TAC abdominal.....	178
Tabla XXVII. Mediciones del tamaño de los ovarios por ecografía ginecológica y por TAC abdomino-pélvico.	179
Tabla XXVIII . Descripción de las pacientes en estadios avanzados de cáncer de ovario y con valor del marcador tumoral CA 125 dentro de la normalidad.	181
Tabla XXIX. Pruebas complementarias para el estudio peroperatorio de la paciente con sospecha del estadio avanzado de cáncer de ovario.....	183
Tabla XXX. Grupos de pacientes según el tipo de cirugía citoreductora primaria realizada.	185

Tabla XXXI. Relación de pacientes según el tipo de elementos extirpados durante el acto quirúrgico de todas las pacientes del estudio.....	186
Tabla XXXII. Relación de tipo de elementos extirpados en las pacientes del estudio con afectación visceral.	188
Tabla XXXIII . Tasas de complicaciones quirúrgicas de forma global, inmediatas o tardías.	196
Tabla XXXIV. Tasas de complicaciones quirúrgicas de forma global, inmediatas o tardías.	198
Tabla XXXV. Relación de resultados quirúrgicos de las pacientes del estudio.	199
Tabla XXXVI. Relación de resultados de la ascitis y lavados citológicos peritoneales en las pacientes del estudio.....	200
Tabla XXXVII. Relación de pacientes con presencia de ascitis observada en el acto quirúrgico y el resultado citológico.	200
Tabla XXXVIII. Relación de tejidos extirpados durante el acto quirúrgico con la evaluación histológica de cada uno de ellos.	201
Tabla XXXIX. Linfadenectomía en la cirugía citoreductora primaria y localización de los ganglios invadidos por neoplasia.	202
Tabla XL. Relación de número de ganglios retroperitoneales extirpados y el número de ganglios afectados por neoplasia.	203
Tabla XLI. Resultados quirúrgicos y anatomopatológicos del Grupo 4-1 del estudio	206
Tabla XLII. Descripción del Grupo 4-1 del estudio.....	207
Tabla XLIII. Hallazgos en la TAC abdominal en las pacientes con recidiva tumoral.	209
Tabla XLIV. Descripción de las pacientes diagnosticadas de recidiva	211
Tabla XLV. Relación de pacientes del estudio que realizaron quimioterapia.	212
Tabla XLVI. Descripción de las pacientes del estudio que realizaron quimioterapia adyuvante.	213
Tabla XLVII. Descripción de las pacientes del estudio que realizaron distintas líneas de quimioterapia adyuvante y el tipo de fármaco empleado.	213
Tabla XLVIII. Asociación entre ausencia de citoreducción óptima tras cirugía y factores de pronóstico.....	218
Tabla XLIX. Asociación entre ausencia de citoreducción óptima completa tras cirugía primaria y valores de CA 125 en función de la presencia o ausencia de la ascitis exploratoria.	219
Tabla L. Asociación entre ausencia de linfadenectomía y factores de pronósticos.	223
Tabla LI. Supervivencia de los pacientes en función de la realización de linfadenectomía retroperitoneal (iliacos y para-aórticos).	224
Tabla LII. Tiempo de recidiva de las pacientes en función de la realización de la linfadenectomía..	226

Tabla LIII. Supervivencia global en pacientes con una linfadenectomía realizada en función del tipo de cirugía obtenida en la cirugía citoreductora primaria.	228
Tabla LIV. Periodo Libre de Enfermedad en pacientes de linfadenectomía realizada en función del tipo de cirugía obtenida en la cirugía citoreductora primaria.	230
Tabla LV. Supervivencia de los pacientes en función de las diferentes variables pronóstico.	235
Tabla LVI. Relación del PLE de las pacientes en función de las diferentes variables pronóstico.	243
Tabla LVII. Medias del tiempo de supervivencia de los estadios iniciales y avanzados del cáncer de ovario.	248
Tabla LVIII. Supervivencia en función de los estadios de la FIGO del cáncer de ovario.	249
Tabla LIX. Distribución de la variables de riesgo en función del tipo de estadio de la FIGO de las pacientes con cáncer de ovario avanzados. Recuento y proporción.	251
Tabla LX. Análisis descriptivo de las pacientes de subestadio IIIC de la FIGO.	253
Tabla LXI. Factores relacionados con la supervivencia en el grupo de pacientes con subestadio IIIC.	255
Tabla LXII. Características de las pacientes del subestadio IIIC en función de la afectación intrabdominal y retroperitoneal tras realizar una cirugía citoreductora primaria.	257
Tabla LXIII. Características de las pacientes del subestadio IIIC a quienes se les realizó una cirugía citoreductora primaria (óptima-subóptima) y que fueron agrupadas en función del grado de afectación intrabdominal y/o retroperitoneal.	259
Tabla LXIV. Análisis de la Supervivencia en los subgrupos del estadio IIIC de la FIGO que alcanzaron una cirugía citoreductora primaria (óptima-subóptima) en función del grado de afectación intrabdominal y/o retroperitoneal.	260
Tabla LXV. Periodo libre de enfermedad de los subgrupos del estadio IIIC de la FIGO.	262
Tabla LXVI. Relación de resultados de la SPV en función del tipo de cirugía primaria citoreductora óptima del subestadio IIIC y la cirugía de intervalo.	264
Tabla LXVII. Relación de resultados de la supervivencia del Periodo libre de enfermedad a los 5 años en función del tipo de cirugía primaria citoreductora óptima del subestadio IIIC y la cirugía de intervalo.	266
Tabla LXVIII. Relación de factores de pronóstico para la incapacidad de conseguir la citoreducción primaria óptima completa.	270
Tabla LXIX. Variables relacionadas con la ausencia de poder realizar la linfadenectomía en la cirugía citoreductora primaria.	273
Tabla LXX. Variables relacionadas con la supervivencia de los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario.	275
Tabla LXXI. Variables relacionadas con la SPV en las pacientes con estadio IIIC.	277

Tabla LXXII. Variables relacionadas con el PLE en las pacientes con estadio IIIC.....	279
Tabla LXXIII. Relación de variables del análisis bivariado de la recidiva tumoral en los estadios avanzados del cáncer de ovario.	282
Tabla LXXIV. Distribución de recidiva en función de periodo de seguimiento.	284
Tabla LXXV. Relación de pacientes del estudio que realizaron quimioterapia.	285
Tabla LXXVI. Descripción de las pacientes del estudio que realizaron quimioterapia adyuvante.	286


IX.2. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Gráfico de la incidencia de tumores malignos en España..	12
Figura 2. Esquema del trabajo en la superficie cortical del ovario, con la expulsión del óvulo en la ovulación y la formación de quistes de inclusión cortical.	18
Figura 3. Esquema del flujo del líquido peritoneal.	59
Figura 4. Rutas de los vasos linfáticos en el cáncer epitelial de ovario.	60
Figura 5. Clasificación de la estadificación del cáncer epitelial de ovario: tumor primario y metástasis, según la clasificación FIGO y la TNM.	65
Figura 6. Ganglios linfáticos regionales: ilíacos externos, ilíacos primitivos, obturadores, sacros y paraórticos.	84
Figura 7. Tipo de pacientes del estudio y tipos de tratamientos de empleados de acuerdo con los resultados de la evaluación anestésica prequirúrgica, de la exploración quirúrgica inicial y de la respuesta a la quimioterapia	140
Figura 8. Edad de la menarquia de las pacientes del estudio en años.	167
Figura 9. Edad de la menopausia de las pacientes del estudio en años.	167
Figura 10. Tiempo de la edad reproductiva de las pacientes del estudio en años	167
Figura 11. Distribución porcentual de las pacientes por grupos de edad	169
Figura 12. Distribución de las pacientes en función de los tres grupos de valores del índice de masa corporal: normalidad, sobrepeso y obesidad.	170
Figura 13. Histograma de los meses de clínica previa al diagnóstico de cáncer de ovario epitelial en estadio avanzado.	171
Figura 14. Correlación entre los tamaños ováricos según la prueba exploratoria utilizada: ecografía ginecológica y TAC abdomino-pélvico.	179
Figura 15. Valores de los marcadores tumorales (CA 125, CA 19,9 y CEA) de las pacientes del estudio en función del valor de corte de la normalidad.	180
Figura 16. Curva ROC entre los valores de CA 125 y la ausencia de citoreducción óptima completa tras la cirugía primaria.	182
Figura 17. Iconografía de los procedimientos quirúrgicos realizados durante el acto operatorio de una citoreducción primaria.	189
Figura 18. Realización de la anexectomía para obtener el diagnóstico preoperatorio.	190
Figura 19. Peritonectomía (pélvica: anterior y/o posterior; diafragmática) en cirugía citoreductora primaria y en cirugía de intervalo.	191
Figura 20. Peritonectomía pélvica con extirpación conjunta de genitales internos junto con resección de recto-sigma.	192
Figura 21. Linfadenectomía retroperitoneal: ilíaca bilateral y para-aórtica.	193

Figura 22. Evaluación laparoscópica en las pacientes con cáncer de ovario avanzado con sospecha de irreseccabilidad.....	193
Figura 23. Iconografía correspondiente a las intervenciones quirúrgicas citoreductoras de intervalo en las pacientes que efectuaron la quimioterapia neoadyuvante	194
Figura 24. Días postoperatorios de la cirugía primaria.	195
Figura 25. Días de estancia hospitalaria de la cirugía primaria.	195
Figura 26. Distribución de las pacientes del GRUPO 4-1 según el número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante administrados previos a la cirugía de intervalo.	204
Figura 27. Relación de pacientes según el estado vital de las mismas.	214
Figura 28. Función de SPV en relación a la realización de linfadenectomía.	225
Figura 29. Función de SPV de la recidiva en relación a la realización de linfadenectomía.	226
Figura 30. Distribución de las pacientes con una linfadenectomía realizada en la cirugía primaria en función de la defunción o no de las mismas.....	227
Figura 31. Curva de Kaplan-Meier y logrank test en pacientes con una linfadenectomía realizada en función del tipo de cirugía obtenida en la cirugía citoreductora primaria.	228
Figura 32. Distribución de pacientes con cirugía citoreductora primaria y linfadenectomía retroperitoneal realizada en función del diagnóstico de la recidiva tumoral.....	229
Figura 33. PLE de las pacientes sometidas a una linfadenectomía en función del tipo de cirugía practicada.	231
Figura 34. Curva de SPV global de la muestra.	232
Figura 35. Función de SPV en relación a la edad.....	236
Figura 36. Función de SPV en relación al CA 125.....	236
Figura 37. Función de SPV en relación a la ascitis en la exploración física	237
Figura 38. Función de SPV en relación al tipo de anatomía patológica.....	237
Figura 39. Función de SPV en relación al grado histológico.....	238
Figura 40. Función de SPV en relación al estadio FIGO.	238
Figura 41. Función de SPV en relación al tipo de cirugía.	239
Figura 42. Curva de KM de la SPV del PLE global de las pacientes del estudio.....	240
Figura 43. Función de SPV del PLE en relación a la edad	244
Figura 44. Función de SPV del PLE en relación al CA 125 con punto de corte en 500 U/ml.	244
Figura 45. Función de SPV del PLE en relación a la presencia de ascitis en la exploración física.....	245
Figura 46. Función de SPV del PLE en relación a la histología	245
Figura 47. Función de SPV del PLE en relación al grado histológico	246
Figura 48. Función de SPV del PLE en relación al subestadio de la FIGO	246
Figura 49. Función de SPV del PLE en relación al tipo de cirugía primaria.....	247

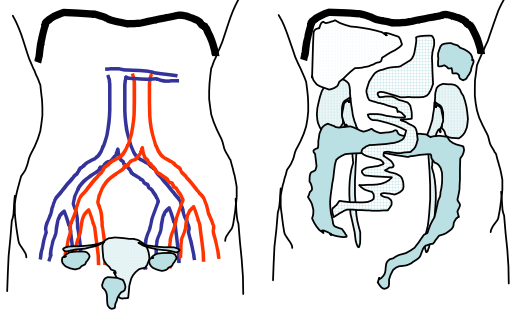
Figura 50. Curva de Kaplan-Meier de la SPV de los estadios iniciales y avanzados del cáncer epitelial de ovario.....	249
Figura 51. Curva de Kaplan-Meyer de SPV global de los subgrupos del estadio IIIC con cirugía citoreductora primaria (óptima-subóptima) y en función del grado de afectación intrabdominal y/o retroperitoneal.....	261
Figura 52. Curva de Kaplan-Meyer de Supervivencia del PLE de los subgrupos del estadio IIIC con cirugía citoreductora primaria (óptima-subóptima) y en función del grado de afectación intrabdominal y/o retroperitoneal.....	263
Figura 53. Curva de SPV en función del tipo de cirugía primaria citoreductora óptima del subestadio IIIC y la cirugía de intervalo.....	265
Figura 54. Curva de SPV del PLE en función del tipo de cirugía primaria citoreductora óptima del subestadio IIIC y la cirugía de intervalo.....	267
Figura 55. SPV de las pacientes según la presencia de la una recidiva.....	283

IX.3. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

		HOJA DE RECOGIDA DE DATOS					
FILIACIÓN:							
NÚMERO DE REGISTRO	NÚMERO DE Hª CLÍNICA DEL HOSPITAL MATERNAL (NHC-M)		NÚMERO DE Hª CLÍNICA DEL HOSPITAL GENERAL (NHC-G)				
NOMBRE Y APELLIDOS							
FECHA DE NACIMIENTO: --/--/--		EDAT:					
ANTECEDENTES:							
ANTECEDENTES FAMILIARES:		1-SI		2-NO			
TIPO DE NEOPLASIA		GRADO DE PARENTESCO(PARA CADA TIPO DE NEOPLASIA):					
		1-MADRE	2-HERMANA	3-ABUELA	4-MÁS DE UN FAMILIAR		
MAMA							
GENITAL							
OVARIO							
DIGESTIVA							
OTRAS							
ANTECEDENTES PERSONALES:							
HÁBITOS TÓXICOS (TABACO):	1-SI		2-NO				
DIABETES MELLITUS	1-SI		2-NO	HIPERTENSIÓN	1-SI		
					2-NO		
TIPO DE TRATAMIENTO	DIETA		TIPO DE TRATAMIENTO				
	ANTIBIABÉTICO ORAL					DIETA	
	INSULINA					ANTIHIPERTENSIVO	
TALLA (cm):		PESO (kg):		IMC:			
OTROS ANTECEDENTES MÉDICOS:							
ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS-OBSTÉTRICOS:							
MENARQUIA (años):		MENOPAUSIA (años):		FECHA ÚLTIMA REGLA: --/--/--			
TEPAL: --/--/--							
USO DE ANTICONCEPCIÓN HORMONAL:	1-SI		2-NO		3-NO CONSTA		
USO DE TERAPIA HORMONAL:	1-SI		2-NO		3-NO CONSTA		
ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS:							
1-SI		TIPO Y VIA ABORDAJE QUIRÚRGICO:					
2-NO							

ANTECEDENTES DE NEOPLASIAS:						
1-SI	2-NO	TIPO DE NEOPLASIA				
TIPO DE TRATAMIENTO						
PROCEDENCIA:						
EXTRAHOSPITALARIA (CENTRO ASISTENCIA PRIMARIA /MÉDICO PRIVADO)		HOSPITAL GENERAL (URGENCIAS/ONCOLOGIA MÉDICA/OTRAS ESPECIALIDADES)		HOSPITAL MATERNO-INFANTIL (URGENCIAS/UNIDAD LAPAROSCOPIA/ UNIDAD MENOPAUSIA/GINECOLOGIA GENERAL)		
MOTIVO VISITA:						
FECHA DE PRIMERA VISITA EN CONSULTAS EXTERNAS DE GINECOLOGIA ONCOLÓGICA: --/--		TIEMPO DE INICIO DE LA CLÍNICA: (EN MESES)	FECHA DEL PRIMER INGRESO HOSPITALARIO: --/--	FECHA DE ALTA HOSPITALARIA: --/--	DIAS TOTAL ESTANCIA HOSPITALARIA DIAS	
EXPLORACIÓN FÍSICA:						
PARACENTESI PREQUIRURGICA:			1-SI	2-NO	3-NO CONSTA	
TOTAL (cc)	CITOLOGIA DE LA ASCITIS 1-SI 2-NO		RESULTADO DE LA CITOLOGIA ASCITIS: 1-NEGATIVA 2-POSITIVA			
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:						
ECOGRAFIA						
CARACTERÍSTICAS TUMORACIÓN						
SÓLIDA	SÓLIDA - QUISTICA	TABIQUES	GROSOR TABIQUE	PAPILES	GROSOR DE LA CÁPSULA	OTRAS
TAMAÑO DEL OVARIO DERECHO mm	TAMAÑO DEL OVARIO IZQUIERDO mm	TAMAÑO DEL ÚTERO mm	ENDOMETRIO	ASCITIS	DOPPLER INTRATUMORAL	
COMENTARIOS						

TAC ABDOMINAL					
CARACTERÍSTICAS TUMORACIÓN					
SÓLIDA	SÓLIDA - QUIÍSTICA	INFILTRACIÓN DE TEJIDOS ADYACENTES		OTRAS	
TAMAÑO DEL OVARIO DERECHO: mm		TAMAÑO DEL OVARIO IZQUIERDO: mm			
ASCITIS	CARCINOMATOSIS	ADENOMEGALIAS	AFECTACIÓN VISCERAL		
COMENTARIOS					
MARCADORES TUMORALES		VALOR NÚMÉRICO DE:			
		CA 12.5	CEA	CA 19.9	aFP
OTRAS PRUEBAS					
COLONOSCOPIA					
CITOLOGIA DERRAME PLEURAL					
MAMOGRAFIA					
GASTROENDOSCOPIA					
OTRAS					
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:					
VIA QUIRURGICA:	LAPAROTOMIA		LAPAROSCOPIA		
CIRUGÍA:					
ESTADIFICACIÓ	CITOREDUCCIÓ PRIMARIA	BIOPSIAS	CIRUGIA DE INTERVALO	SECOND-LOOK	CIRUGÍA CITOREDUCCIÓN SECUNDARIA
ASCITIS:					
CANTIDAD (ml)			TIPO		
			SEROSA	HEMORRÁGICA	MUCINOSA
TORACOCENTESIS (CANTIDAD en ml):					
LAVADOS PERITONEALES:	ASCITIS			PARIETOCÓLICO IZQUIERDO	
	DOUGLAS			CÚPULA DIAFRAGMÁTICA DERECHA	
	PARIETOCÓLICO DERECHO			CÚPULA DIAFRAGMÁTICA IZQUIERDA	
C. ÓPTIMA:	1- SI (?2cm)		2-NO (>2cm)		
DISEMINACIÓN MILIAR:	1- SI		2-NO		

TUMOR RESIDUAL: 0 / 1-2 cm (ESPECIFICACIÓN DE LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR RESIDUAL)					
BIOPSIA PEROPERATORIA:	1- SI	2- NO	RESULTADO:		
TIPO DE TEJIDOS EXTIRPADOS Y RESULTADO ANATOMO-PATOLOGICO DE LOS MISMOS:					
Ovario derecho: <i>-cápsula íntegra / no íntegra/ rotura accidental</i>					
Ovario izquierdo: <i>-cápsula íntegra / no íntegra/ rotura accidental</i>					
Trompa derecha					
Trompa izquierda					
Útero					
Ganglios ilíacos derechos					
Ganglios ilíacos izquierdos					
Ganglios para-aórticos					
Peritoneo de Douglas					
Peritoneo vesical					
Peritoneo parietal gotiera derecha					
Peritoneo parietal gotiera izquierda					
Peritoneo cúpula diafragmática derecha					
Peritoneo cupula diafragmática izquierda					
Peritoneo mesentérico					
Apéndice					
Intestino Delgado					
Intestino Grueso					
Hígado					
Bazo					

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS:										
Protocolo completo según la FIGO										
Resección Recto-sigma										
Pelvipéritonectomía-pélvica										
Apendicectomía										
Esplenectomía										
Hepatectomía										
Gastrectomía										
Cirugía incompleta (<i>especificar tipo de cirugía hecha y motivo</i>)										
ESTADIO FIGO:	la	lb	lc	lia	lib	lic	IIla	IIlb	lic	IV
GRADO HISTOLÓGICO:	1			2			3			
RESULTADO DE ANATOMIA PATOLÓGICA:										
CITOLOGIA DE LAVADOS PERITONEALES										
ASCITIS										
SI NO HAY ASCITIS LOS LAVADOS SE EFECTUAN EN:										
gotiera derecha										
gotiera izquierda										
cúpula diafragmática derech										
cúpula diafragmática izquier										
fondo de saco de Douglas										
COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS (INMEDIATAS - TARDÍAS):										
TRANSFUSIONES (NÚMERO DE BOLSAS):										
DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES:										
DE PLASMA FRESCO:										
DE PLAQUETES:										
NUTRICIÓN PARENTERAL (NÚMERO DE DIAS DE ADMINISTRACIÓN):										
TRASLADO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS: SI NO										
Nº DIAS ESTANCIA:										
TIPO DE COMPLICACIÓN:										
DEFUNCIÓN: 1- SI 2- NO										
ASCITIS (CANTIDAD DE ml EXTRAIDOS):										
QUIMIOTERAPIA										
TIPO DE PAUTA DE QUIMIOTERAPIA:										
1- ADYUVANTE										
2- NEOADYUVANTE										

TIPO DE QUIMIOTERÁPICOS EMPLEADOS EN QT ADYUVANTE: (nombre de los fármacos)							
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE:	FECHA INICIO DE LA 1ª QT:		FECHA FINAL DE LA 1ª QT:				
	COMPLCACIONES DE LA 1ª QT:						
	FECHA INICIO DE LA 2ª QT:		FECHA FINAL DE LA 2ª QT:				
	COMPLCACIONES DE LA 2ª QT:						
	FECHA INICIO DE LA 3ª QT:		FECHA FINAL DE LA 3ª QT:				
	COMPLCACIONES DE LA 3ª QT:						
	FECHA INICIO DE LA 4ª QT:		FECHA FINAL DE LA 4ª QT:				
	COMPLCACIONES DE LA 4ª QT:						
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE:	FECHA INICIO DE LA 5ª QT:		FECHA FINAL DE LA 5ª QT:				
	COMPLCACIONES DE LA 5ª QT:						
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE:	FECHA INICIO DEL PRIMER CICLO:		FECHA DEL ÚLTIMO CICLO:				
	COMPLICACIONES DE LA QT NEOADYUVANTE:						
CIRUGÍA DE INTERVALO:	SÍ		NO				
	FECHA INTERVENCIÓN:						
	TIPO DE INTERVENCIÓN:						
	TEJIDOS EXTIRPADOS:						
	RESULTADO DE ANATOMIA PATOLÓGICA:						
RADIOTERAPIA:							
1- SI		2- NO					
RT-PÉLVICA:		1- SÍ		2- NO		DOSIS:	
RT-LUMBOAÓRTICA:		1- SÍ		2- NO		DOSIS:	
RT-SOBREIMPRESIÓN:		1- SÍ		2- NO		DOSIS:	

RECIDIVA:			
FECHA DE LA PRIMERA RECIDIVA: --/--/--			
TIEMPO TRANSCURRIDO			
DESDE EL FINAL DE PRIMER TRATAMIENTO (EN MESES):			
LOCALIZACIÓN:	1- INTRABDOMINAL		
	2- EXTRABDOMINAL		
	3- ALTRES LLOCS		
DIAGNÓSTICO POR:	TAC	1- SÍ	
		2- NO	
	CA 125	1- SÍ	
		2- NO	
CIRUGÍA:	1- SÍ	FECHA DE LA CIRUGÍA: --/--/--	
	2- NO	TIPO DE CIRUGÍA REALIZADA:	
ANATOMIA PATOLÓGICA:			
TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA:	QUIMIOTERAPIA		
	QUIMIOTERAPIA + CIRUGÍA RADICAL		
	NINGÚN TRATAMIENTO		
SEGUIMIENTO:			
FECHA DEL ÚLTIMO CONTROL EN EL HOSPITAL GENERAL: --/--/--			
FECHA DEL ÚLTIMO CONTROL EN EL HOSPITAL MATERNAL: --/--/--			
ESTADO VITAL:			
ALTA HOSPITALARIA DEL PRIMER PROCESO:			
FECHA DEL ALTA: --/--/--			
DESTINO AL ALTA:	1- DOMICILIO		
	2- CENTRO DE CUIDADOS PALIATIVOS		
	3- TANATORIO		
	4- OTROS		
DEFUNCIÓN:			
1- SÍ			2- NO
FECHA DE LA DEFUNCIÓN:			
MOTIVO DE DEFUNCIÓN:	2ª A LA NEOPLASIA INICIAL		
	OTRAS CAUSAS MÉDICAS		
	ACCIDENTE		
	DESCONOCIDO		

IX.4 PROTOCOLO DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO MATERNO-INFANTIL DEL VALLE DE HEBRON DE BARCELONA

HISTORIA CLÍNICA

- **Anamnesis**

En la anamnesis, se recogen los antecedentes familiares, especialmente oncológicos; los antecedentes personales: hábitos tóxicos, profesión, enfermedades sistémicas y / o neoplasias, antecedentes ginecológicos–obstétricos, antecedentes quirúrgicos. Así mismo se recogen todos los signos y síntomas de la clínica del cáncer de ovario.

- **Exploración física**

Se realizará una exploración física completa, con una inspección general y en particular del abdomen (circulación colateral, tumoraciones, distensiones...).

Después se procederá a una palpación abdominal para localizar extensión tumoral intrabdominal, describiendo las características de dicha masa tumoral (movilidad, consistencia, presencia de ascitis...) y a una palpación de las regiones adenopáticas: inguinal, axilar, supraclavicular y laterocervical.

Se efectuarán los tactos vagino-abdominales combinados y rectales, para evaluar el estado de las mucosas vaginal y rectal, el tamaño, la movilidad, la afectación pélvica de dicha tumoración.

- **LABORATORIO**

- Hematología y bioquímica
- Marcadores tumorales:

A- Pacientes menores de 35 años: Ca 125, Ca19.9, CEA, α FP, β HCG

B- Pacientes mayores de 35 años: Ca 125, Ca 19.9, CEA

▪ **ECOGRAFÍA VAGINAL – ABDOMINAL Y DOPPLER–COLOR**

Se aplicarán las normas de la clasificación según el consenso de IOTA del año 2000 para el estudio ecográfico de la masa anexial. Se establecen unas variables morfológicas y hemodinámicas.

▪ **ESTUDIO RADIOLÓGICO**

- Radiografía de tórax postero–anterior y de perfil
- TAC abdominal–pélvico
- PET / PET – TAC

▪ **OTROS ESTUDIOS**

- Estudio digestivo : colonoscopia
- Citología del líquido peritoneal (ascitis) o pleural (derrame pleural)
- Paracentesis o toracocentesis evacuadoras
- Pielografía intravenosa
- Mamografía

▪ **VALORACIÓN POR EL COMITÉ ONCOLÓGICO**

Los casos clínicos se sometidos a la valoración por los miembros del Comité de Ginecología Oncológica en función de los hallazgos clínicos, preoperatorios o después de los resultados anatómo–patológicos o tipo de cirugía previas en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario fuera de la Unidad de Ginecología Oncológica, con el fin de tomar la decisión terapéutica más adecuada.

IX.5 ABREVIATURAS

ADN	Acido desoxiribonucleico
Cb	Carboplatino
Cpl	Cisplatino
curva ROC	curva <i>Receiver- operating characteristics</i>
DE	Desviación estándar
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
HR	Hazard Ratios
IMC	Indice de masa corporal
OR	<i>Odds ratio</i>
PLE	Periodo libre de enfermedad
QT-EV	Quimioterapia endovenosa
QT-IP	Quimioterapia intraperitoneal
RR	Riesgo relativo
SPV	Supervivencia
TAC	Tomografía axial computarizada
THS	Terapia hormonal sustitutiva
TR	Tumor Residual
Tx	Taxol

IX. 6 TERMINOLOGÍA

- **Cirugía citoreductora primaria.** Tratamiento quirúrgico inicial para las pacientes afectadas de cáncer epitelial de ovario es estadio avanzado de la FIGO. Según el tipo de procedimientos aplicados se definen tres tipos de cirugía primaria:

- **Cirugía óptima.** Cirugía en la que tras la realización de todos los procedimientos quirúrgicos necesarios para la eliminación total o de la mayoría de la masa tumoral existente en la cavidad abdominal, se obtiene un resultado postoperatorio inmediato sin tumor residual macroscópico (cirugía citoreductora óptima completa) y/o un tamaño inferior a los 2 cm de diámetro.
- **Cirugía subóptima.** Cirugía subóptima en la que no se logra extirpar totalmente la carga tumoral, dejando en la cavidad abdominal un tamaño tumoral igual o mayor a los 2 cm de diámetro.
- **Cirugía no radical.** Cirugía que no se realizan todos los procedimientos quirúrgicos establecidos por la FIGO por un elevado riesgo anestésico-quirúrgico o bien porque la paciente tiene una edad superior a los 75 años.
- **Cirugía de Intervalo.** Tratamiento quirúrgico que se realiza tras la administración de unos ciclos de quimioterapia (quimioterapia neoadyuvante), con la intención de lograr una citoreducción óptima, pero sin una citoreducción inicial. Sólo se practica una toma de biopsias para confirmar el diagnóstico de carcinoma epitelial de ovarios y se descarta la posibilidad de reseccabilidad completa.
- **Cirugía citoreductora secundaria.** Cirugía realizada tras el diagnóstico de una recidiva, con el intento de conseguir una exéresis total o amplia de la masa tumoral.
- **Second-look.** Laparotomía y/o laparoscopia exploratoria después de haber finalizado la quimioterapia, para aquellas pacientes en estadio avanzado de cáncer epitelial de ovario que en la TAC abdominal no indica actividad residual, que clínicamente no presentan evidencia de enfermedad, y cuyo CA 125 es normal.
- **Complicaciones quirúrgicas**
 - **Inmediatas:** Las complicaciones inmediatas fueron las que se presentaron durante el acto quirúrgico y las primeras 72 horas.
 - **Intermedias:** Las complicaciones intermedias fueron aquellas que se manifestaron por encima de las 72 horas y los siguientes 15 días.

- **Tardías:** Las complicaciones tardías fueron las que se detectaron pasados los 15 días.
- **Quimioterapia adyuvante.** La quimioterapia adyuvante es la administración de fármacos quimioterápicos una vez realizada la cirugía primaria en las pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadio avanzado. Se inicia el tratamiento con la primera línea de tratamiento basada en el platino. Cuando la paciente presenta una progresión, una reacción adversa o toxicidad severa o una persistencia una vez realizados los 6-12 ciclos durante el tratamiento de la 1ª línea, se procede al cambio de fármacos, empleando distintas líneas.
- **Quimioterapia neoadyuvante.** La aplicación de los fármacos quimioterápicos en aquellas pacientes afectadas por un cáncer epitelial de ovario en estadio avanzado que no pueden realizar una cirugía radical primaria, pero que tras la administración de un mínimo número de ciclos (inferior a los 6 ciclos de la quimioterapia adyuvante) podemos efectuar una cirugía radical.
- **Respuesta clínica completa.** Cuando se logra una erradicación de afectación tumoral por TAC o una normalización del CA 125 tras la administración de los ciclos de quimioterapia establecidos en el inicio del esquema terapéutico, se conseguirá una Respuesta clínica completa.
- **Respuesta clínica parcial.** La Respuesta clínica parcial será aquella respuesta no completa tras la realización de los esquemas terapéuticos planteados para el tratamiento inicial del cáncer epitelial de ovario.
- **Progresión de la enfermedad.** Se denominará progresión a la falta de respuesta de los tratamientos aplicados (cirugía y/o quimioterapia), valorado por la clínica y las pruebas complementarias (TAC, Marcadores tumorales) realizadas durante el planteamiento terapéutico primario, neoadyuvante durante el tratamiento de las recidivas.
- **Supervivencia global. Supervivencia en función de los factores de pronóstico.** Periodo de tiempo transcurrido desde que una paciente contrae la enfermedad (se

tomará como fecha del diagnóstico de la enfermedad la fecha de la intervención quirúrgica) hasta que fallece (fecha de la defunción) o se demuestra su curación por un seguimiento mantenido de por vida (fecha del último control hospitalario), medido en meses.

- **Periodo Libre de Enfermedad.** Denominamos el Periodo Libre de Enfermedad al espacio de tiempo que media entre la erradicación clínica del tumor tras administrar los tratamientos pautados (cirugía y/o quimioterapia) y la reaparición del tumor (valorado por pruebas complementarias y/o cirugía). Se tomará la fecha del final del tratamiento de la primera línea quimioterápica tras cirugía primaria o bien la fecha del final del tratamiento quimioterápico neoadyuvante como la fecha de inicio del Periodo Libre de Enfermedad. En cambio, la fecha del final de este Periodo se determinará por la fecha de la cirugía de la recidiva y/o de la fecha de inicio de la administración de la segunda línea quimioterápica.
- **Recidiva.** Definimos recidiva a la reaparición de la enfermedad tras un periodo libre de enfermedad mínimo de 6 meses tras finalizar el esquema terapéutico.

