

Acceso abierto

Artículo Original

Citación

Rondón-Tapia M, et al. (2018) Factores pronósticos para la supervivencia de pacientes con cáncer de ovario estadio IV. Revista científica INSPILIP V. (2), Número 1, Guayaquil, Ecuador.

Editor

Patricio Vega Luzuriaga
Instituto Nacional de
Investigación en Salud Pública
(INSPI)

Recibido: 31/7/2017
Aceptado: 18/5/2018
Publicado: 21/5/2018

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado permiso para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el reporte. Por ello la revista no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros.

Factores pronósticos para la supervivencia de pacientes con cáncer de ovario estadio IV

Prognostic factors for survival of patients with stage IV ovary cancer

Marta **Rondón-Tapia**^{A,1}, Eduardo **Reyna-Villasmil**^{B,1}, Jorly **Mejía-Montilla**^{C,1}, Nadia **Reyna-Villasmil**^{D,1}, Duly **Torres-Cepeda**^{E,1}, Andreína **Fernández-Ramírez**^{F,1}.

A) Médica cirujana. Residente del Posgrado de Ginecología y Obstetricia.

B) Especialista en Ginecología y Obstetricia. Doctor en Ciencias Médicas.

C) Docente. Doctora en Medicina Clínica.

D) Docente. Doctor en Ciencias Médicas.

E) Especialista en Ginecología y Obstetricia. Doctor en Ciencia Médicas.

F) Docente. Doctora en Ciencia Médicas.

1) Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad Dr. Nerio Belloso

Resumen

El objetivo de la investigación fue identificar los factores pronósticos para la supervivencia de pacientes con cáncer de ovario estadio IV. Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario estadio IV, tratadas en el Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela, en el periodo entre enero de 2007 y junio de 2016. Los datos analizados fueron edad, variante histológica de la tumoración, sitio de la metástasis, concentraciones de CA-125 preoperatorios, resultado de la cirugía de citorreducción y respuesta a quimioterapia. Se utilizó el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para identificar variables independientes asociadas con la supervivencia. Resultados: Se identificaron 171 pacientes con cáncer de ovario estadio IV. El sitio más común de la enfermedad metastásica a distancia fue el derrame pleural maligno (40,9 %). En 59,1 % de las pacientes se logró una cirugía de citorreducción óptima. El análisis multivariante demostró que el resultado óptimo de la cirugía de citorreducción fue un predictor pronóstico independiente de supervivencia

($p = 0,028$, razón de riesgo 0,191; Intervalo de confianza del 95 %, 0,043 – 0,840).

Se concluye que la cirugía de citorreducción con resultados óptimos es el factor pronóstico más importante para la supervivencia en pacientes con cáncer de ovario estadio IV.

Palabras clave: Cáncer de ovario; estadio IV; pronóstico; supervivencia.

Abstract

The objective of the research was to identify prognostic factors for the survival of patients with stage IV ovarian cancer. A retrospective study was conducted in which all the patients diagnosed with stage IV ovarian cancer, treated at the Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela in the period between January 2007 and June 2016. Data analyzed were age, the histological variant of the tumor, site of metastasis, preoperative CA-125 concentrations, result of cytoreduction surgery and Response to chemotherapy. The Cox proportional hazards regression model was used to identify independent variables associated with survival. One hundred and seventy one patients with stage IV ovarian cancer were identified. The most common site of distant metastatic disease was malignant pleural effusion (40,9 %). Optimal cytoreduction surgery was achieved in 59,1% of the patients. Multivariate analysis showed that the optimal outcome of cytoreduction surgery was an independent predictor of survival ($p = 0.028$, hazard ratio 0.191; 95 % confidence interval, 0.043-0.840). It is conclude that optimal cytoreduction surgery is the most important prognostic factor for survival in patients with stage IV ovarian cancer.

Keywords: Ovarian cancer; Stage IV; Prognosis; Survival.

Introducción

El cáncer de ovario es la principal causa de muerte por tumores de origen ginecológico en países desarrollados. Su alta mortalidad se debe a que en el momento del diagnóstico la enfermedad comúnmente se encuentra en una fase avanzada, ya que en estadios más tempranos suele ser asintomático. Aunque el cáncer de ovario en estadio IV es relativamente poco frecuente (alrededor del 15 % de todos los casos), se asocia con una disminución significativa de la supervivencia de la paciente a largo plazo ⁽¹⁻³⁾.

Desde hace casi 80 años se ha sugerido que durante la cirugía de las pacientes con cáncer de ovario se debe eliminar la mayor cantidad de tumor como sea posible para mejorar el efecto del tratamiento médico posoperatorio ⁽⁴⁾. En este sentido se estableció el papel de la cirugía de citorreducción máxima en este grupo de pacientes ⁽⁵⁾. Posteriormente se publicó un informe histórico que demostró de manera concluyente la relación inversa entre el diámetro residual máximo del tumor y la supervivencia de las pacientes ⁽⁶⁾. Aunque faltan estudios prospectivos y aleatorios, la combinación de cirugía de citorreducción primaria seguida posteriormente de quimioterapia asociada ha sido la piedra angular del tratamiento inicial para el cáncer de ovario avanzado.

Sin embargo, aún existen dudas sobre cuales factores pueden predecir la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario, por lo que el objetivo de la investigación fue identificar los factores pronósticos para la supervivencia de pacientes con cáncer de ovario estadio IV.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario estadio IV, tratadas en el Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela, en el periodo entre enero de 2007 y junio de 2016. Se excluyeron aquellas pacientes cuya enfermedad no fue confirmada por citología o histología positiva y aquellas pacientes con

tumores limítrofes. La enfermedad en estadio IV (tumor que se extiende más allá del ovario y las trompas de Falopio, metástasis en órganos distantes, derrame pleural con células neoplásicas y extensión fuera de la cavidad abdominal, en el parénquima hepático o bazo) se definió de acuerdo con los criterios establecidos por el Comité de Oncología de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia y los sitios de metástasis se confirmaron de la siguiente manera: presencia de derrame pleural con citología positiva; metástasis pulmonar y hepática diagnosticada mediante tomografía computarizada.

Los datos analizados fueron edad, variante histológica de la tumoración, sitio de la metástasis, concentraciones de CA-125 preoperatorios, resultado de la cirugía de citorreducción y respuesta a quimioterapia. La histología también se clasificó de acuerdo con los criterios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia ⁽⁷⁾. La cirugía de citorreducción con resultados óptimos se definió como ausencia de tumoración residual mayor de 1 centímetro de diámetro, mientras que la cirugía de citorreducción subóptima se definió como cualquier tumoración residual de más de 1 centímetro de diámetro. La respuesta a la quimioterapia primaria (respuesta completa, respuesta incompleta, respuesta parcial o enfermedad progresiva) se evaluó según los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Todas las pacientes fueron seguidas hasta junio de 2017.

Los datos se presentan como valores absolutos y relativos. Se realizó el análisis univariante de los siguientes parámetros: edad menores de 50 años (comparado con mayores de 50 años), variedades histológicas (tumores serosos comparado variedades), sitios de metástasis (derrame pleural comparado con otros sitios de metástasis) y cirugía de citorreducción (resultados óptimos comparado con resultados subóptimos). El análisis de la supervivencia se calculó utilizando el método de Kaplan-Meier basado en el intervalo desde la fecha de la cirugía inicial hasta la fecha del último seguimiento o hasta que se produjo la muerte. Se utilizó el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para identificar variables independientes asociadas con una tasa

de supervivencia mejorada. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Se identificaron 171 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión en el estudio. Las características generales de las pacientes se muestran en la tabla 1. La mayoría de las pacientes tenía más de 50 años de edad (88,3 %). Las variedades histológicas más frecuentes fueron la variedad serosa (47,7 %) y la endometroide (25,1 %). El sitio más común de enfermedad metastásica a distancia fue representado por el derrame pleural maligno (40,9 %). Las concentraciones de CA-125 se encontraron con valores superiores a 1000 UI/L en 101 pacientes (59,1 %). Ciento treinta y un pacientes (76,6 %) fueron sometidas a cirugía de citorreducción con resultados considerados óptimos. Durante la quimioterapia se consideró que 65,5 % de las pacientes presentó respuesta completa y el resto presentó enfermedad progresiva (29,2 %) o respuesta parcial (5,3 %). La supervivencia promedio de las pacientes del estudio fue de 27 meses con una supervivencia estimada a los 5 años de 19,6 %.

En la tabla 2 se muestra el análisis univariante con las variables consideradas como predictoras de supervivencia global. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las variables edad, variantes histológicas y sitios de metástasis ($p = ns$). Por otra parte, sí se observó un efecto significativo del resultado de la cirugía de citorreducción en la supervivencia global ($p = 0,0078$).

El factor independiente más importante, establecido en el modelo de riesgo proporcional de Cox (tabla 3), asociado con mejor pronóstico de supervivencia fue la el resultado óptimo de la cirugía de citorreducción ($p = 0,028$, razón de riesgo 0,191; Intervalo de confianza del 95 %, 0,043 – 0,840) en comparación con grupo de resultado subóptimo. Las variedades histológicas no demostraron ningún valor pronóstico significativo.

Discusión

El tratamiento primario estándar para las mujeres con cáncer de ovario avanzado es la exploración quirúrgica más cirugía de citorreducción tumoral seguida de quimioterapia. La cirugía de citorreducción óptima y la respuesta a la quimioterapia en general permiten mejorar la supervivencia en pacientes con esta condición en estadios avanzados ⁽⁸⁻⁹⁾. Los resultados de esta investigación demuestran que la enfermedad residual posterior a la cirugía de citorreducción es un factor pronóstico fuerte e independiente relacionado a la supervivencia en pacientes con cáncer de ovario estadio IV.

Varios estudios han evaluado los factores pronósticos exclusivamente en pacientes con cáncer de ovario estadio IV ^(1,3,10,11). La supervivencia media global (27 meses) y la supervivencia estimada a 5 años (23,5 %) encontrada en las pacientes de esta investigación son similares a estudios previos que reportan una supervivencia media global entre 13,4 - 23 meses y una supervivencia estimada a los 5 años de 7 % - 20 % (10,11). Se han descrito varios factores pronósticos que pueden predecir la supervivencia en pacientes con esta enfermedad, en los cuales se incluyen edad, tipo histológico, sitio de la metástasis, tamaño de la enfermedad residual y número de sesiones de quimioterapia. Sin embargo, ninguno de estos factores se reconoce en forma generalizada como factor pronóstico independiente. Las disparidades entre estos hallazgos podrían explicarse por la heterogeneidad y pequeño tamaño muestral de cada una de las poblaciones seleccionadas.

La mayoría de los estudios ha informado en forma general el beneficio sobre la supervivencia con la cirugía de citorreducción en las pacientes con cáncer de ovario estadio IV ^(1,3,11). En un estudio retrospectivo, en 14 de 47 pacientes (30 %) se pudo realizar una cirugía de citorreducción óptima, lográndose un tiempo medio de supervivencia significativamente más prolongado comparado con el grupo en el cual no se pudo realizar (37 meses comparado con 17 meses) ⁽³⁾. En otro estudio, se realizó la cirugía de citorreducción óptima en 40 de 92 pacientes

(43,4 %) y se encontró un aumento significativo de la supervivencia de 22 meses (40 meses comparado con 18 meses) ⁽²⁾.

Estos estudios retrospectivos definieron la cirugía óptima como menos de 2 centímetros de enfermedad residual. Sin embargo, se ha reportado que la cirugía de citorreducción óptima, definida como diámetro máximo de enfermedad residual de 1 centímetro, puede lograrse en cerca del 30 % de los casos de cáncer de ovario estadio IV ⁽¹¹⁾. Siguiendo este parámetro, la supervivencia promedio de las pacientes con cirugía de citorreducción óptima fue de 38,4 meses comparada con 10,3 meses para los pacientes con enfermedad residual subóptima. En esta investigación, en más del 75 % de las pacientes se logró realizar la cirugía de citorreducción óptima y el aumento de la supervivencia fue estadísticamente significativa (52 meses comparado con 9 meses). Estos resultados son similares a otras investigaciones previas ^(1,2,3,11).

La naturaleza retrospectiva del estudio tiene el potencial sesgo de selección de las pacientes, ya que al estar la enfermedad tan avanzada es probable que existan más dificultades para lograr unos resultados quirúrgicos óptimos y, por lo tanto, estas mujeres tendrían peor pronóstico que aquellos pacientes que pueden ser extirpados quirúrgicamente con éxito. Sin embargo, debido a la consideración ética, no sería posible realizar un estudio controlado aleatorizado para probar esta hipótesis.

En esta investigación, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia de pacientes con derrame pleural comparado con aquellos casos de metástasis. El cáncer de ovario estadio IV se distingue específicamente de otros estadios / etapas por la presencia de metástasis a órganos lejanos. Además, existe la posibilidad que ciertas condiciones fisiopatológicas de la enfermedad determinen el sitio específico de cada metástasis. Se desconoce si el sitio, tamaño y número de la metástasis influyen en la supervivencia global. En pacientes con metástasis ganglionar, comparado con aquellas con metástasis en pulmón / hígado y derrame pleural maligno tienen mayor supervivencia global ^(2,10). Sin embargo, existen datos contradictorios y

aún no se ha podido demostrar diferencias significativas en la supervivencia de pacientes con derrame pleural comparado con la presencia de metástasis a distancia ⁽¹⁾.

El valor pronóstico de la variedad histológica ha sido bien establecido en el cáncer de ovario ⁽⁹⁾.

Generalmente las tumoraciones compuestas de células claras y mucinosas presentan una mayor mortalidad, debido a su escasa respuesta a la quimioterapia. En esta investigación, el tipo histológico no mostró tener ningún valor pronóstico significativo con respecto a la supervivencia. Sin embargo, esto está limitado por el tamaño muestral analizado.

También existe evidencia del efecto sobre la supervivencia de la cirugía de citorreducción después de la quimioterapia de inducción. Tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global fueron significativamente mayores en el grupo al que se le realizó la cirugía. La diferencia en la supervivencia promedio fue de 6 meses. La tasa de supervivencia a los dos años fue 56 % para el grupo que se sometió a cirugía de citorreducción y 46 % para el grupo en el que no lo realizó ⁽¹²⁾. Los resultados de esta investigación no demostraron diferencias en la supervivencia de las pacientes sometidas a cirugía de citorreducción luego de la quimioterapia neoadyuvante.

La ventaja de la quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía es que mejora calidad de vida, se produce una menor cantidad de complicaciones relacionadas con la cirugía, el tiempo quirúrgico es más corto, se observa disminución de la pérdida hemática transoperatoria y el tiempo de hospitalización es más corto sin afectar la supervivencia ⁽¹³⁻¹⁴⁾. Un estudio que comparó pacientes con cáncer de ovario estadio IV que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante con pacientes que fueron sometidas a cirugía de citorreducción seguida con quimioterapia no mostró diferencias en la supervivencia global, pero sí aumento significativo en la supervivencia libre de progresión para el grupo tratado con quimioterapia neoadyuvante ⁽¹⁵⁾.

No obstante, aún deben realizarse más estudios controlados y al azar para evaluar la eficacia, seguridad y ventajas de esta forma de tratamiento.

Conclusión

Los resultados de esta investigación sugieren que la cirugía de citorreducción con resultados óptimos es el factor pronóstico más importante para la supervivencia en pacientes con cáncer de ovario estadio IV. Aunque la importancia pronóstica de la cirugía de citorreducción óptima en el tratamiento de cáncer de ovario estadio III está bien establecida, su papel en las pacientes con enfermedad estadio IV aún está por confirmarse.

Referencias

1. Chiva LM, Castellanos T, Alonso S, Gonzalez-Martin A. Minimal Macroscopic Residual Disease (0.1-1 cm). Is It Still a Surgical Goal in Advanced Ovarian Cancer? *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26:906-11.
2. Rutten IJ, Ubachs J, Kruitwagen RF, van Dijk DP, Beets-Tan RG, Massuger LF, Olde Damink SW, Van Gorp T. The influence of sarcopenia on survival and surgical complications in ovarian cancer patients undergoing primary debulking surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:717-724.
3. Altman AD, Nelson G, Chu P, Nation J, Ghatage P. Optimal debulking targets in women with advanced stage ovarian cancer: a retrospective study of immediate versus interval debulking surgery. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34:558-66.
4. Han ES, Wakabayashi M. Indications for minimally invasive surgery for ovarian cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9:126-32.
5. Martín-Cameán M, Delgado-Sánchez E, Piñera A, Diestro MD, De Santiago J, Zapardiel I. The role of surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Ecancermedalscience*. 2016;10:666.
6. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, Guile MW, Bristow RE, Aghajanian C, Barakat RR. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol*. 2009;114:26-31.
7. Semaan AY, Abdallah RT, Mackoul PJ. The role of laparoscopy in the treatment of early ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;139:121-6.
8. Oksefjell H, Sandstad B, Tropé C. The role of surgery in the second relapse of epithelial ovarian cancer. Selection criteria, morbidity and survival outcome. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2011;32:369-76.
9. Ørskov M, Iachina M, Guldborg R, Mogensen O, Mertz Nørgård B. Predictors of mortality within 1 year after primary ovarian cancer surgery: a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2016;6:e010123
10. Petrillo M, Zannoni GF, Tortorella L, Pedone Anchora L, Salutari V, Ercoli A, Margariti PA, Scambia G, Fagotti A. Prognostic role and predictors of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary unresectable ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211:632.e1-8.
11. Jamieson A, Sykes P, Eva L, Bergzoll C, Simcock B. Subtypes of stage IV ovarian cancer; response to treatment and patterns of disease recurrence. *Gynecol Oncol*. 2017;146:273-278
12. Hirakawa T, Minaguchi T, Itani Y, Kasamatsu Y, Murase S, Sakurada S, Nagano H, Takehara K, Tsuruta T, Arakawa A, Kawano K, Tsubamoto H, Ushiwaka T, Mori T, Iwai K, Saito M, Morisawa H, Saito F, Yoshida K, Kaneuchi M, Sato H, Ito K, Nasu K. Current status of tertiary debulking surgery and prognosis after secondary



debulking surgery for recurrent Müllerian epithelial cancer in Japan: a retrospective analysis of 164 patients (KCOG-G1402). *World J Surg Oncol.* 2017;15:132.

13. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2011;47 Suppl 3:S88-92.

14. Hall TR, Dizon DS. Neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2016;14:262-8

15. Lim MC, Yoo HJ, Song YJ, Seo SS, Kang S, Kim SH, Yoo CW, Park SY. Survival outcomes after extensive cytoreductive surgery and selective neoadjuvant chemotherapy according to institutional criteria in bulky stage IIIc and IV epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2017;28:e48.

Anexos**Tabla 1.***Características generales*

n (%)	
EDAD	
Mayores de 50 años	151 (88,3)
Menores de 50 años	20 (11,7)
VARIEDAD HISTOLÓGICA	
Seroso	81 (47,7)
Endometroide	43 (25,1)
Mucinoso	21 (12,3)
Indiferenciado	17 (9,9)
Células claras	9 (5,3)
SITIO DE LA METÁSTASIS	
Derrame pleural	70 (40,9)
Hígado	11 (6,4)
Pulmón	9 (5,2)
Múltiples	45 (26,3)
Otros	36 (21,1)
CONCENTRACIONES DE CA-125	
PREOPERATORIAS	
Mayor de 1000 UI/L	101 (59,1)
Menor de 1000 UI/L	70 (40,9)

CIRUGÍA DE CITORREDUCCIÓN

Óptima	131 (76,6)
Subóptima	40 (23,4)

QUIMIOTERAPIA PRIMARIA

Respuesta completa	112 (65,5)
Enfermedad progresiva	50 (29,2)
Respuesta parcial	9 (5,3)

Tabla 2
Análisis univariante de factores predictores de supervivencia

	n (%)	Tiempo promedio de supervivencia (meses)	p
EDAD			
Mayores de 50 años	151 (88,3)	24	0,8930
Menores de 50 años	20 (11,7)	26	
VARIEDAD HISTOLÓGICA			
Seroso	81 (47,7)	25	0,7244
Otros	90 (53,3)	26	
SITIO DE LA METÁSTASIS			
Derrame pleural	70 (40,9)	52	0,6497
Otros	101 (59,1)	25	

CIRUGÍA DE CITORREDUCCIÓN			
Óptima	131 (76,6)	52	0,0078
Subóptima	40 (23,4)	9	

Tabla 3

Análisis multivariante de supervivencia luego de la cirugía usando el modelo de riesgo proporcional de Cox

n (%)	RELACION DE RIESGO	INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95 %	p
VARIEDAD			
HISTOLÓGICA			
Seroso	1		
Otros	0,615	0,156 - 2,462	0,488
CIRUGÍA DE			
CITOREDUCCIÓN			
Óptima	1		
Subóptima	0,191	0,043 - 0,840	0,028

Declaración de aspectos éticos

Reconocimiento de autoría: Todos los autores declaran que han realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

Responsabilidades éticas: Protección de personas. Los autores declaran que los procedimientos



seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos del Hospital Central Dr. Urquinaona sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento: Los autores certifican que no han recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.