



Cáncer de ovario. ¿Cuáles han sido los principales avances en los últimos 10 años?

Ovarian Cancer. Which have been the main advances in the last 10 years?

Martínez-Gómez, Carlos^{1,2}; Martina, Aida Angeles¹

¹Department of Surgical Oncology, Institut Claudius Regaud – Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – Oncopole, Toulouse, France.

²INSERM CRCT Team 1, Tumor Immunology and Immunotherapy, Toulouse, France.

El cáncer de ovario es una enfermedad poco frecuente. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística, la incidencia anual en España de esta enfermedad se estima en 12 pacientes/100000 mujeres-año. Afortunadamente, solo un número minoritario de facultativos de atención primaria verán en consulta a lo largo de su carrera a una paciente con este tipo de tumor. En esta actualización trataremos únicamente el carcinoma seroso de alto grado, que constituye la entidad histológica más frecuente y con un pronóstico más desfavorable.

La particularidad de esta enfermedad, a diferencia de otros tumores ginecológicos, radica en que es asintomática hasta estadios avanzados y en la que además no existe un despistaje eficaz. Clínicamente se manifiesta de una forma insidiosa y progresiva donde en los 2-3 meses previos al diagnóstico la paciente presenta una pérdida de peso no explicada, dolor abdominal difuso, indigestión, astenia, crisis de estreñimiento o diarrea. Esto, acompañado de una exploración física básica donde generalmente se suelen encontrar distensión abdominal debido a la ascitis, alguna masa abdominal correspondiente a la infiltración tumoral del epíplón o más raramente la presencia de algún nódulo parietal, debería ponernos en alerta a pesar de la vaguedad de los síntomas para realizar alguna prueba complementaria y así orientar el diagnóstico. En este caso, una ecografía abdominopélvica podría ser de mucha utilidad en cuanto que es una prueba rápida, accesible, barata y en la que actualmente facultativos de muchas especialidades cuentan con formación.

Desafortunadamente, no disponemos de ningún parámetro biológico o ecográfico que haya demostrado ser eficaz en el diagnóstico precoz a nivel poblacional, a diferencia del cáncer de mama o el cáncer de cérvix, en los que además de contar con un despistaje eficaz, en el último caso contamos con vacunas que podría evitar la práctica totalidad de los tumores malignos del cuello uterino.

La problemática del diagnóstico precoz lo ilustra el hecho de que incluso en el caso de las pacientes identificadas

a alto riesgo de desarrollar un cáncer de ovario (BRCA1/BRCA2), la única estrategia de reducción del riesgo, es la realización de una anexectomía bilateral una vez cumplido su deseo genésico, a una edad que variará en función del tipo de mutación identificada y de la edad de presentación en sus antecedentes familiares. Incluso llevándose a cabo esta cirugía profiláctica, se debe informar que el riesgo nunca será del 0%, ya que existen pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario años después de haberse realizado una anexectomía bilateral.

Esta enfermedad erróneamente llamada cáncer de ovario, es en realizada una enfermedad cuyo origen conocemos hoy en día que se sitúa a nivel de la trompa de Falopio y que desde la fase de carcinoma intraepitelial (STIC) a cáncer invasor (HGSC) hay una latencia de unos 7 años (1). Este descubrimiento quizás nos permita en un futuro próximo realizar cirugías profilácticas anexiales centradas en la trompa y la corteza ovárica en contacto con la fimbria para así preservar la función hormonal evitando los riesgos de la deprivación hormonal, en particular del riesgo de osteoporosis, del aumento de las enfermedades cardiovasculares y finalmente, como se discute actualmente, del riesgo de Alzheimer, sin que ello suponga un incremento del riesgo de aparición de este cáncer (2).

En más del 80% de los casos el diagnóstico se realiza en estadios avanzados de la enfermedad, es decir, cuando existen lesiones en el peritoneo, lo que también se conoce como carcinomatosis peritoneal. La denominación de "avanzado" es un término que nos puede hacer pensar erróneamente que se trata de una situación en la que no hay ningún tratamiento quirúrgico posible, mientras que a lo que nos referimos es que la enfermedad se encuentra diseminada a nivel peritoneal y que con los conocimientos de la técnica "avanzada" adecuada, se trata de lesiones perfectamente resecables (3).

Una vez hecho el diagnóstico, el tratamiento incluirá una combinación de cirugía y quimioterapia. El esquema de tratamiento que ha demostrado la mejor mediana de superviven-

cia (hasta casi 70 meses), ha sido la realización de la cirugía de citorreducción primaria seguida de 6 ciclos de carboplatino y paclitaxel administrados cada 3 semanas (4). En los casos en los que la cirugía no sea factible en primera línea, ésta puede ser realizada o bien después del 3º o bien después de 6º ciclo de carbo-taxol. Generalmente realizada después del 3º ciclo de quimioterapia, no existen actualmente evidencias claras de las ventajas de realizarla en este momento o bien después del 6º ciclo, siendo el ensayo clínico CHRONO (NCT03579394) el que nos ofrece una respuesta a esta cuestión.

Como sabemos, los factores pronósticos más importantes de esta enfermedad son el estadio en el momento del diagnóstico y la posibilidad de realizar una citorreducción primaria de entrada, es decir, la realización de una cirugía en la que al final de la intervención no exista enfermedad macroscópica visible (CC0). La consecución de la CC0 también ha sido estudiada y se ha demostrado que aquellas pacientes operadas por equipos de cirujanos con una mayor casuística viven durante más tiempo con respecto a aquellas operadas por cirujanos que realizan un menor número de procedimientos (5). Por este motivo muchos países de Europa han cambiado su legislación para que únicamente sean muy pocos los centros de referencia a nivel nacional autorizados a tratar esta patología, tal y como es el caso de Suecia, Países Bajos, Suiza y próximamente Francia. En este último país se establecerán un mínimo de 20 citorreducciones completas por cirujano y por año necesarias para acreditarse en el tratamiento de esta patología (6). Esto ha llevado a su vez al desarrollo de exigentes programas de hiperespecialización post-residencia, también conocidos como "fellowship", que garantizan una asistencia de la máxima calidad y de la máxima excelencia para las pacientes, pero que por desgracia, en España ni existen ni están reconocidos oficialmente.

Respecto a los ensayos clínicos quirúrgicos más relevantes que podríamos citar publicados recientemente tenemos a los estudios LION y OVHIPEC.

En el primero se ha demostrado la ausencia de beneficio en la realización de linfadenectomías pélvica y aórtica de forma sistemática en cirugía primaria en ausencia de adenopatías macroscópicamente sospechas al examen radiológico y la exploración intraoperatoria, modificando notablemente uno de los elementos clásicos del estadiaje quirúrgico de esta enfermedad (4). El segundo trabajo citado ha demostrado un beneficio de 14 meses en la supervivencia cuando la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) es realizada en cirugías de intervalo (después de 3 ciclos de carbo-taxol) y en las que se obtiene una citorreducción completa (7). Éste constituye hasta el momento el único ensayo clínico de calidad que demuestra la utilidad de esta técnica en el cáncer de ovario. Por tanto, fuera de esta indicación, las pacientes que se someten a HIPEC en cáncer de ovario deberían de ser en el marco de los ensayos clínicos que actualmente están en marcha.

Con respecto a la recidiva, el tratamiento estándar ha consistido principalmente en regímenes basados en sales de platino. Sin embargo, el estudio DESKTOP III ha demostrado que en aquellas pacientes con una primera recidiva y una puntuación AGO positiva, la realización de una cirugía seguida de quimioterapia supone una ganancia de 6 meses libres de enfermedad con respecto a las pacientes tratadas exclusivamente con quimioterapia (8).

Desde hace más de 20 años, el tratamiento estándar del cáncer ovario ha consistido en la combinación de carboplatino y paclitaxel (9). Sin embargo, la mayor revolución desde entonces ha sido la introducción de los inhibidores de PARP tanto en la recurrencia (10) como en el tratamiento de primera línea al momento del diagnóstico (11). Este último trabajo hecho sobre una extensa cohorte de pacientes mutadas BRCA, los resultados publicados son tan extraordinarios que incluso la mediana de supervivencia a 5 años no ha podido establecerse ya que las recurrencias fueron tan insuficientes

en el brazo de pacientes tratadas mediante inhibidores de PARP que los investigadores no pudieron determinar la cifra al momento de la publicación. Una vez más, en este artículo se pone de manifiesto el papel capital de la calidad de la cirugía, ya que fue en el grupo de pacientes en CC0, donde se obtuvieron las mejores tasas de supervivencia. Este dato corrobora de nuevo el hecho de que a pesar de los avances que se puedan hacer en los tratamientos médicos, una paciente nunca podrá recuperar mediante quimioterapia el tiempo de vida perdido después de la realización una cirugía inadapta-d, incompleta o mal planificada.

REFERENCIAS

1. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, Niknafs N, Adleff V, Noe M, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. *Nat Commun* 2017;8:1–10. doi:10.1038/s41467-017-00962-1.
2. Leblanc E, Narducci F, Hudry D, Bresson L, Charvolin J-Y, Ferron G, et al. First results of a prospective national controlled study: Prophylactic Radical Fimbriectomy (NCT01608074), in women with a hereditary familial risk of breast/ovarian cancer—Tolerance and pathological findings. *J Clin Oncol* 2018;36:5574–5574. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5574.
3. Angeles MA, Martínez-Gómez C, Martínez A, Ferron G. En bloc pelvic resection for ovarian carcinomatosis: Hudson procedure in 10 steps. *Gynecol Oncol* 2018. doi:10.1016/j.ygyno.2018.12.006.
4. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med* 2019;380:822–32. doi:10.1056/NEJMoa1808424.
5. Dahm-kähler P, Palmqvist C, Staf C, Holmberg E, Johannesson L. Gynecologic Oncology Centralized primary care of advanced ovarian cancer improves complete cytoreduction and survival – A population-based cohort study. *Gynecol Oncol* 2016;142:211–6. doi:10.1016/j.ygyno.2016.05.025.
6. Querleu D, Ray-Coquard I, Classe JM, Aucouturier JS, Bonnet F, Bonnier P, et al. Quality indicators in ovarian cancer surgery: Report from the french society of gynecologic oncology (Société Française d’Oncologie Gynécologique, SFOG). *Ann Oncol* 2013;24:2732–9. doi:10.1093/annonc/mdt237.
7. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:230–40. doi:10.1056/NEJMoa1708618.
8. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Gregg S, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 2017;35:5501–5501. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5501.
9. Bookman MA, McGuire WP, Kilpatrick D, Keenan E, Hogan WM, Johnson SW, et al. Carboplatin and paclitaxel in ovarian carcinoma: a phase I study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1895–902. doi:10.1200/JCO.1996.14.6.1895.
10. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154–64. doi:10.1056/NEJMoa1611310.
11. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495–505. doi:10.1056/NEJMoa1810858.