



Supervivencia tras cirugía citorreductora de máximo esfuerzo y quimioterapia basada en platino en pacientes con cáncer epitelial de ovario, carcinoma de trompa de Falopio y carcinomatosis peritoneal primaria: experiencia de un Hospital Público Universitario en España

Parham Khosravi-Shahi*, Luis Cabezón-Gutiérrez y Sara Custodio-Cabello

Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid, España

Resumen

Introducción: El cáncer epitelial de ovario (CEO), el carcinoma de trompa de Falopio (CTF) y la carcinomatosis peritoneal primaria (CPP) se asocian con mal pronóstico, y hasta el 15% de los casos son de carácter hereditario. La cirugía citorreductora (CCR) y la quimioterapia basada en platino son los pilares fundamentales del tratamiento. **Material y métodos:** Hemos llevado a cabo un estudio retrospectivo de una serie de 43 casos consecutivos usando la base de datos del Registro de Tumores de nuestro centro, con el objetivo de determinar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) en la vida real (objetivos primarios); así como la supervivencia posprogresión (SPP) y la proporción de pacientes con mutaciones germinales en genes relacionados con CEO hereditario (objetivos secundarios). **Resultados:** En nuestro estudio, la mediana de SLP fue de 53 meses, con una probabilidad de SLP a 1, 3 y 5 años del 84, 54 y 40%, respectivamente. La mediana de SG no se había alcanzado, y la probabilidad de SG a 1, 3 y 5 años fue del 89, 82 y 64%, respectivamente. La mediana de SPP fue de 60 meses, y la probabilidad de SPP a 5 años fue del 43%. Un total de 7 pacientes (16.3%) tenían mutaciones germinales patogénicas: tres pacientes (6.9%) en el gen BRCA-2; dos (4.7%) en el gen BRCA-1, una (2.3%) en el gen ATM y otra en el gen MUTYH (2.3%). **Conclusiones:** Nuestro estudio demuestra la importancia de la CCR y la quimioterapia basada en platino en las pacientes con CEO, CTF y CPP en la práctica clínica habitual; y pone de manifiesto la relevancia del consejo genético en estas pacientes.

Palabras clave: Citorreducción. Poli-ADP-ribosa-polimerasas. PARP. Datos en vida real. Pronóstico.

Survival after maximum effort cytoreductive surgery and platinum-based chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and primary peritoneal carcinomatosis: Experience of a Public University Hospital in Spain

Abstract

Introduction: Epithelial ovarian cancer (EOC), fallopian tube carcinoma (FTC) and primary peritoneal carcinomatosis (PPC) are associated with poor prognosis, and up to 15% of cases are hereditary. cytoreductive surgery (CRS) and platinum-based

Correspondencia:

*Parham Khosravi-Shahi

Servicio de Oncología Médica

Hospital Universitario de Torrejón

Mateo Inurria, s/n

28850 Torrejón de Ardoz, Madrid, España

E-mail: drkhosravi@hotmail.com

1665-9201/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 27-05-2018

Fecha de aceptación: 02-03-2019

DOI: 10.24875/j.gamo.19000117

Disponible en internet: 01-04-2019

Gac Mex Oncol. 2019;18:18-27

www.gamo-smeo.com

chemotherapy are the cornerstones of the treatment. **Material and methods:** We performed a retrospective study of a series of 43 consecutive cases using the Tumor Registry Database of our center, with the objective of determining progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in real life (primary end points); as well as post-progression survival (PPS) and the proportion of patients with germline mutations in genes related to hereditary EOC (secondary end points). **Results:** In our study, median PFS was 53 months, with a probability of PFS at 1, 3 and 5 years of 84, 54 and 40%, respectively. Median OS had not been reached, and the probability of OS at 1, 3 and 5 years was 89, 82 and 64%, respectively. Median PPS was 60 months, and the probability of 5-year PPS was 43%. A total of 7 patients (16.3%) had pathogenic germline mutations: three patients (6.9%) in the BRCA-2 gene; two (4.7%) in the BRCA-1 gene, one (2.3%) in the ATM gene and another in the MUTYH gene (2.3%). **Conclusions:** Our study demonstrates the importance of CRS and platinum-based chemotherapy in patients with EOC, FTC and CPP in the clinical practice; and highlights the relevance of genetic counseling in these patients.

Key words: Debulking. PARP. Real world data. Prognosis.

Introducción

En España en el año 2015 el cáncer de ovario representó el noveno cáncer más frecuente en la mujer, con un total de 3,228 casos nuevos diagnosticados¹. El cáncer epitelial de ovario (CEO), el cáncer de trompa de Falopio (CTF) y la carcinomatosis peritoneal primaria (CPP) se asocian con mal pronóstico, debido a que en la práctica clínica en la mayoría de los casos suelen presentarse en estadios avanzados en el momento del diagnóstico, al no existir métodos de cribado poblacional efectivos y presentar síntomas inespecíficos en las fases iniciales de la enfermedad^{2,3}. Aunque la mayoría de los casos de CEO, CTF y CPP son esporádicos, se estima que el 11-15% de los casos son de carácter hereditario, sobre todo debido a la presencia de mutaciones en líneas germinales de genes de alta penetrancia como *BRCA-1* y *BRCA-2* (síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario)^{4,5}. Por ello, actualmente se recomienda realizar consejo genético oncológico a todas las pacientes con CEO no mucinoso, CTF y CPP^{6,7}.

El tratamiento de CEO, CTF y CPP se basa fundamentalmente en la cirugía citorreductora (CCR) de máximo esfuerzo, con el objetivo de obtener una cito-reducción óptima (CCR0) dejando solo enfermedad residual microscópica, en combinación con quimioterapia basada en sales de platino en los casos de alto riesgo de recidiva^{8,9}. Sin embargo, a pesar de los notables avances en el conocimiento de la biología molecular y la aparición de nuevos tratamientos oncológicos sistémicos (bevacizumab, inhibidores de las enzimas poli-ADP-ribosa-polimerasas [PARP])^{10,11}, el cáncer de ovario continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer ginecológico y la quinta causa de muerte por cáncer en las mujeres españolas¹². En su conjunto, el pronóstico de las pacientes con CEO, CTF y CPP es pobre, con una probabilidad de supervivencia

global (SG) a los 5 años de 37-47%¹³. La SG de estas pacientes disminuye a medida que aumenta el estadio de la enfermedad al diagnóstico según la clasificación de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). La SG a los 5 años de las pacientes con estadios localizados (estadios I y II) en su conjunto es de alrededor del 80%, en comparación con los estadios avanzados (estadios III y IV), donde la SG a los 5 años es de tan solo 10-30%¹⁴.

Por este motivo, hemos llevado a cabo un estudio de una serie de 43 casos consecutivos de pacientes con CEO, CTF y CPP que han sido diagnosticadas y tratadas en nuestro centro desde su apertura en octubre de 2011 (usando la base de datos del Registro de Tumores del Hospital), con el objetivo de determinar el pronóstico de estas pacientes tratadas con CCR y/o quimioterapia basada en platino en condiciones reales (datos de la vida real), así como conocer la proporción de pacientes que presentan mutaciones germinales en los genes relacionados con CEO hereditario y su posible correlación con el pronóstico y las características clinicopatológicas. En nuestro centro se diagnostican de media unas 68 pacientes nuevas al año con tumores ginecológicos y el cáncer de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente, seguido por el cáncer de cérvix y de ovario.

Material y métodos

Hemos llevado a cabo un análisis descriptivo y analítico de carácter retrospectivo de una serie de casos consecutivos de pacientes con CEO, CTF y CPP que han sido diagnosticadas y tratadas en nuestro centro desde su apertura en octubre de 2011. En este estudio se incluyeron todas las pacientes con diagnosticado histopatológico de CEO, CTF y CPP en cualquier estadio FIGO (estadios I, II, III y IV) registradas en la base de datos del Registro de Tumores de nuestro Hospital

entre octubre de 2011 y octubre de 2017, y que además hubieran sido diagnosticadas y tratadas (CCR y/o quimioterapia basada en platino en primera línea de tratamiento) en nuestro centro, con el objetivo de determinar el pronóstico de estas pacientes en condiciones reales, así como conocer la proporción de pacientes que presentan mutaciones germinales en los genes relacionados con CEO hereditario y su posible correlación con las características clinicopatológicas y el pronóstico. Todas las pacientes del estudio dieron su consentimiento informado por escrito para el inicio del tratamiento con quimioterapia basada en platino en primera línea de tratamiento y/o para la CCR, así como para su inclusión en este estudio. Se excluyó del presente estudio a todas las pacientes con diagnóstico histopatológico diferente a CEO, CTF y CPP, las pacientes que no hubieran completado el tratamiento (CCR y/o quimioterapia basada en platino en primera línea) en nuestro centro, hubieran tenido una pérdida de seguimiento o presentaran un segundo tumor maligno sincrónico o metacrónico.

El presente estudio se ha llevado a cabo en consonancia con el código ético de la Organización Mundial de la Salud (Declaración de Helsinki).

Estrategias terapéuticas

Las pacientes del estudio fueron tratadas en la práctica clínica siguiendo una de las siguientes estrategias terapéuticas, tras decisión multidisciplinaria en el Comité de Tumores Ginecológicos de nuestro centro:

- Si la enfermedad tumoral era considerada resecable de entrada, las pacientes eran sometidas a CCR primaria de máximo esfuerzo, seguido de quimioterapia basada en sales platino en los casos con criterios clinicopatológicos de alto riesgo de recidiva (estadio FIGO IC o G3, estadio FIGO II y estadio FIGO III). Los diferentes esquemas de quimioterapia empleados fueron: a) carboplatino área bajo la curva de 6 más paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días (CP) por vía intravenosa; b) CP más bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días seguido de bevacizumab de mantenimiento por vía intravenosa hasta un máximo de 15 meses (CP-B), solo en los casos con estadios avanzados (estadios FIGO III y IV), y c) capecitabina 1,000 mg/m² cada 12 horas durante 14 días por vía oral más oxaliplatino 130 mg/m² intravenosa cada 21 días (CAPEOX), solo en los casos con diagnóstico de carcinoma mucinoso de ovario.
- Si la enfermedad tumoral era considerada irresecable de entrada (estadio FIGO IIIC con carga tumoral

y estadio FIGO IV), las pacientes eran tratadas con quimioterapia preoperatoria o de primera línea con los mismos esquemas descritos, seguido de CCR de intervalo de máximo esfuerzo en los casos con respuesta radiológica.

Estudios genéticos

A las pacientes con diagnóstico de CEO no mucinoso, CTF y CPP, siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas actuales, se les ofreció la posibilidad de realizar asesoramiento genético en nuestra Unidad de Consejo Genético Oncológico. Todas las pacientes que aceptaron el estudio genético dieron su consentimiento informado por escrito para la realización del test y posteriormente se les extrajo una muestra de sangre periférica (un tubo de hemograma). Las muestras de sangre periférica fueron analizadas con una plataforma multigenes mediante la tecnología de secuenciación masiva. Esta plataforma incluye diversos genes relacionados con cáncer de mama y/u ovario hereditario (*BRCA-1*, *BRCA-2*, *CHEK2*, *PALB2*, *BRIP1*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*, *ATM*, *BARD1*, *MLH1*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *PMS1*, *PMS2*, *RAD50* y *RAD51C*). La prueba de secuenciación genética se realizó utilizando un kit de captura de NimbleGen diseñado a medida y una plataforma Hiseq (Illumina) para su posterior secuenciación. Esta plataforma, en general, permite el análisis de más del 95% del gen diana con una sensibilidad superior al 99%. De esta forma, las mutaciones puntuales, las micro inserciones, las delecciones y las duplicaciones (< 20 pb) pueden ser analizadas de forma simultánea.

Análisis estadístico y objetivos del estudio

Los objetivos primarios de nuestro estudio fueron el análisis de la supervivencia libre de progresión (SLP) y de la SG en el conjunto global de las pacientes del estudio, así como su análisis estratificado según diferentes subgrupos predeterminados: a) estadio FIGO (I-II vs. III-IV); b) subtipo histológico (seroso vs. mucinoso); c) tipo de CCR (óptima vs. subóptima), y d) tipo de tratamiento primario (CCR primaria vs. quimioterapia de entrada). La SLP y la SG en este estudio fueron expresadas tanto en forma de medianas con el intervalo de confianza al 95% (IC 95%), como en forma de probabilidad de SLP y SG a 1, 3 y 5 años. En el estudio, la SLP hacía referencia al periodo de tiempo que comprendía desde la fecha de inicio del tratamiento primario (CCR o quimioterapia) hasta la fecha en la

que se produjo cualquiera de los siguientes eventos: progresión, muerte o fecha de último contacto si la paciente continuaba viva y libre de progresión. La SG hacía referencia al periodo de tiempo que comprendía desde la fecha del diagnóstico histopatológico hasta la fecha en la que se produjo la muerte o fecha de último contacto si la paciente continuaba viva.

En el estudio el intervalo libre de platino (ILP) se definió como el periodo que comprendía entre la fecha de la administración del último ciclo de quimioterapia basada en platino y la fecha de progresión. En función del ILP las pacientes con progresión fueron clasificadas como: a) refractarias al platino (progresión durante el periodo de administración de quimioterapia); b) resistentes al platino (si el ILP era inferior a 6 meses); c) sensibles intermedias al platino (si el ILP era de 6-12 meses), y d) sensibles altas al platino (si el ILP era superior a 12 meses).

Los objetivos secundarios del estudio fueron:

- El análisis de la supervivencia posprogresión (SPP), definida como el periodo de tiempo que comprendía desde la fecha de progresión hasta la fecha de muerte o último contacto si la paciente continuaba viva, en el subgrupo de pacientes con progresión de la enfermedad tumoral tras CCR y/o quimioterapia de primera línea.
- El análisis descriptivo de las mutaciones germinales en los genes relacionados con el CEO hereditario encontradas en las pacientes del estudio y su correlación con el pronóstico y las características clinicopatológicas.

Para el análisis estadístico del estudio se recurrió al empleo del paquete estadístico SPSS® versión 12.0, utilizando el método de Kaplan y Meier para el análisis de la SLP y la SG; para la comparación de las distintas curvas de supervivencias se empleó el log-rank test.

Resultados

De las 61 pacientes registradas en la base de datos del Registro de Tumores de nuestro centro como tumores ováricos entre octubre de 2011 y octubre de 2017, un total de 43 pacientes consecutivas diagnosticadas de CEO, CTF y/o CPP fueron finalmente incluidas en el estudio para el análisis de los objetivos primarios y secundarios; excluyéndose 18 pacientes como se detalla en la figura 1.

Las características clinicopatológicas basales de las pacientes incluidas en el estudio se resumen en la tabla 1. La mediana de edad de las pacientes del estudio ($n = 43$) fue de 59 años (rango: 29-82). El 68%

Tabla 1. Características clinicopatológicas basales de la población total del estudio ($n = 43$)

Variable	N	Proporción
Edad		
< 60 años	25	58%
> 60 años	18	42%
Performance Status (PS) al diagnóstico		
0	25	58%
1	16	37%
2	2	5%
Estadio FIGO		
IA	5	12%
IC	7	15%
IIA	2	5%
IIIB	2	5%
IIIC	22	51%
IV	5	12%
Subtipo histológico		
Carcinoma seroso	27	63%
Carcinoma mucinoso	7	15%
Carcinoma endometrioide	5	12%
Carcinoma de células claras	2	5%
Mixto	2	5%
Localización del tumor primario		
Ovario	41	95%
Peritoneal	1	2.5%
Trompa de Falopio	1	2.5%
Grado histológico (G)		
G1	6	14%
G2	3	7%
G3	34	79%
Tipo de cirugía citorreductora (CCR)		
CCR óptima de entrada	23	53%
CCR óptima de intervalo	10	23%
CCR subóptima de entrada	2	5%
CCR subóptima de intervalo	5	12%
Sin CCR	3	7%
Primer tratamiento recibido		
Cirugía	25	58%
Quimioterapia	18	42%
Esquema de quimioterapia de primera línea		
Capecitabina-oxaliplatin	2	5%
Carboplatino-paclitaxel-bevacizumab	10	23%
Carboplatino-paclitaxel	26	60%
No quimioterapia	5	12%
Antecedentes familiares oncológicos		
No	33	77%
Cáncer de mama	5	12%
Cáncer de ovario	4	9%
Cáncer de mama y ovario	1	2%

de las pacientes del estudio ($n = 29$) presentaban estadios avanzados (estadios FIGO III-IV) en el momento del diagnóstico, el 95% tenía CEO, el 63% presentaba carcinoma seroso de alto grado y el 95% tenía un buen

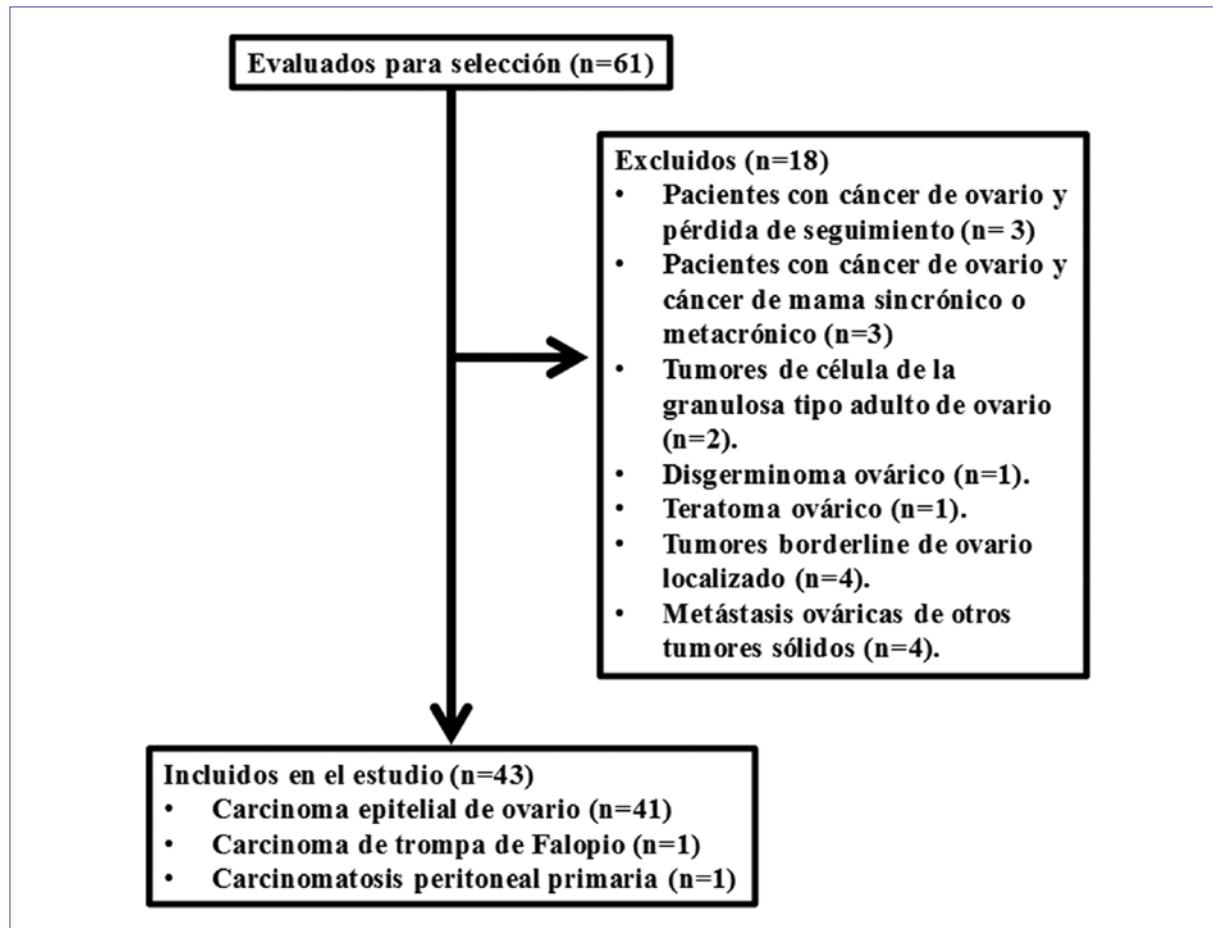


Figura 1. Diagrama de flujo de las pacientes del estudio.

estado general y funcional (*Performance Status* [PS] de 0-1). El 58% de las pacientes (n = 25) fueron intervenidas de entrada al ser considerada la enfermedad resecable, el 35% fueron sometidas a CCR de intervalo tras quimioterapia y 3 pacientes no tuvieron CCR en ningún momento de su evolución (todas ellas con estadio FIGO IV). En total, 33 pacientes incluidas en el estudio tuvieron una CCR óptima (CCR0), 23 pacientes de entrada y 10 de intervalo. El 88% de las pacientes del estudio fueron tratadas con quimioterapia de primera línea basada en platino (60% con CP, 23% con CP-B y 5% con CAPEOX).

Objetivos primarios del estudio

Al cierre del estudio, en marzo de 2018, se habían producido un total de 15 eventos de SLP (15 pacientes con progresión de la enfermedad tumoral) y 8 eventos de SG (8 muertes por progresión franca de la enfermedad tumoral). Con una mediana de seguimiento de

36 meses (IC 95%: 27-44) para las pacientes vivas, la mediana de SLP del conjunto global de las pacientes del estudio (n = 43) fue de 53 meses (IC 95%: 16-90), con una probabilidad de SLP a 1 año, a 3 años y a 5 años del 84, 54 y 40%, respectivamente (Fig. 2). De las 15 progresiones de la enfermedad tumoral detectadas (34.9% de la población global), el 13% (n = 2) fue refractaria al platino, el 7% (n = 1) resistente al platino, el 20% (n = 3) presentaba sensibilidad intermedia al platino y el 60% restante (n = 9) sensibilidad alta al platino. La mediana de SG del conjunto global de las pacientes del estudio no se había alcanzado, y la probabilidad de SG a 1, 3 y 5 años fue del 89, 82 y 64%, respectivamente (Fig. 3). De las 8 muertes descritas (18.6% de la población global), el 62.5% se produjo en las pacientes con ILP menor a 12 meses (n = 5).

En cuanto al análisis estratificado de la supervivencia según los subgrupos pre-especificados, la mediana de SLP en las pacientes con estadios localizados (estadios FIGO I-II; n = 14) no se había alcanzado (con 1

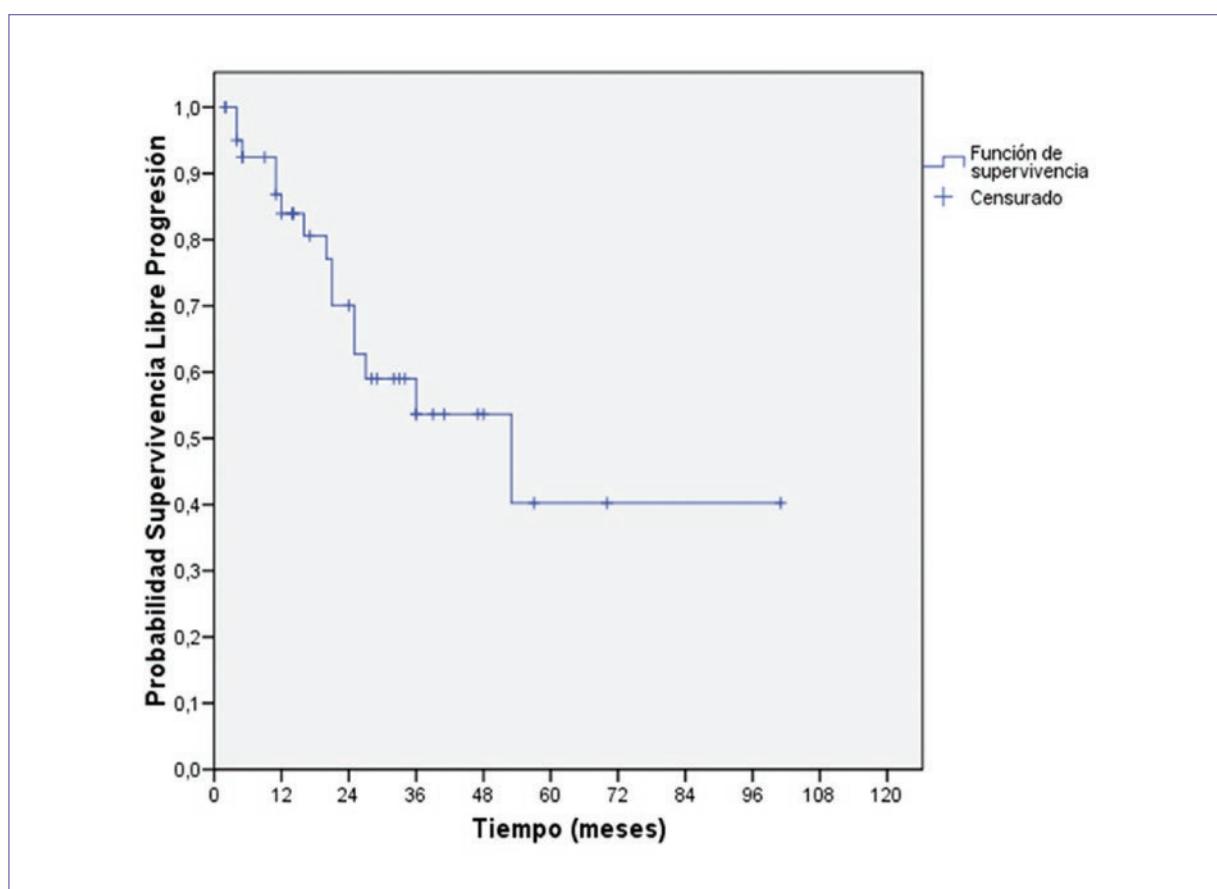


Figura 2. Curva de supervivencia libre de progresión de la enfermedad de la población total del estudio (n = 43).

solo evento de SLP); mientras que en las pacientes con estadios avanzados (estadios FIGO III-IV; n = 29) fue de 27 meses (IC 95%: 9-45), habiendo ocurrido 14 eventos en este subgrupo, lo cual representa el 93.3% de los eventos de SLP. La probabilidad de SLP a 5 años fue del 86% en el subgrupo de pacientes con estadios localizados y del 21% en el subgrupo de pacientes con estadios avanzados ($p = 0.025$) (Fig. 4). La mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los dos subgrupos, y la probabilidad de SG a 5 años fue del 100% en el subgrupo de pacientes con estadios localizados y del 57% en el subgrupo de pacientes con estadios avanzados ($p = 0.094$). La probabilidad de SG a 5 años fue del 58% para las pacientes con estadio FIGO III y del 50% para las pacientes con estadios FIGO IV ($p = 0.488$).

En cuanto al subtipo histológico, la mediana de SLP fue de 25 meses (IC 95%: 11-39) en el subgrupo de pacientes con carcinoma mucinoso y de 27 meses (IC 95%: 10-44) en el subgrupo de pacientes con carcinoma seroso. La probabilidad de SLP a 5 años fue del 33% en el subgrupo con carcinoma mucinoso y del

41% en el subgrupo con carcinoma seroso ($p = 0.149$). La probabilidad de SG a 5 años fue del 67% para el subgrupo de pacientes con carcinoma mucinoso y del 56% para el subgrupo de pacientes con carcinoma seroso ($p = 0.351$). No se había alcanzado la mediana de SG en ninguno de los dos subgrupos.

En el subgrupo de pacientes sometidas a una CCR óptima la mediana de SLP no se había alcanzado, mientras que en el subgrupo de pacientes con CCR subóptima (con enfermedad residual macroscópica) fue de 11 meses (IC 95%: 4-18). La probabilidad de SLP a 5 años fue del 55% en el subgrupo con CCR óptima, en comparación con una probabilidad de SLP del 0% en el subgrupo de pacientes con CCR subóptima ($p < 0.0001$). La probabilidad de SG a 5 años fue del 86% en el subgrupo con CCR óptima y del 17% en el subgrupo con CCR subóptima ($p < 0.0001$); la mediana de SG no se había alcanzado en el subgrupo con CCR óptima y fue de 18 meses (IC 95%: 1-35) en el subgrupo con CCR subóptima.

Por último, en cuanto al tipo de tratamiento primario, en el subgrupo de pacientes tratadas con CCR de

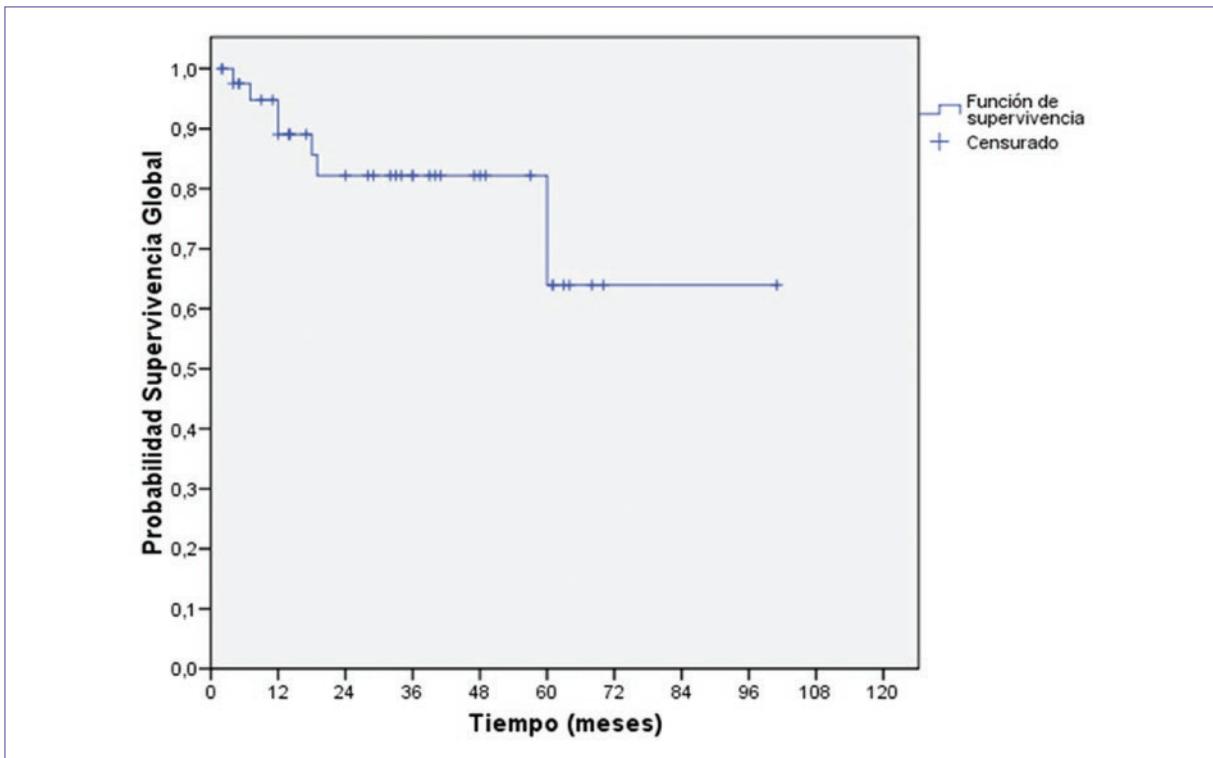


Figura 3. Curva de supervivencia global de la población total del estudio ($n = 43$).

entrada ($n = 25$; 58% de la población total) la probabilidad de SLP a 5 años fue del 57%, en comparación con una probabilidad del 24% en el subgrupo de pacientes tratadas con quimioterapia como primer tratamiento ($p = 0.008$). La mediana de SLP no se había alcanzado en el primer subgrupo y fue de 25 meses (IC 95%: 17-33) para el segundo subgrupo. La probabilidad de SG a 5 años fue del 89% en el subgrupo de pacientes tratadas con CCR de entrada frente al 44% en el subgrupo de pacientes tratadas con quimioterapia de entrada ($p = 0.097$), con medianas de SG no alcanzada en el primer subgrupo y de 60 meses (IC 95%: 12-108) en el segundo subgrupo.

Objetivos secundarios del estudio

En el subgrupo de pacientes con progresión de la enfermedad tras CCR y/o quimioterapia de primera línea ($n = 15$), la mediana de SPP fue de 60 meses (IC 95%: 10-124) y la probabilidad de SPP a 5 años fue del 43%. En las pacientes con enfermedad sensible al platino la mediana de SPP fue de 60 meses, en comparación con una mediana de SPP de 7 meses en las pacientes con enfermedad refractaria/resistente al platino, y la probabilidad de SPP al año fue del 90 y 25%,

respectivamente ($p = 0.033$). La mediana de las líneas de tratamiento recibidas tras la progresión de la enfermedad fue de 4 (rango: 1-6).

En el estudio un total de 7 pacientes (16.3% de la población total) tenían mutaciones germinales patogénicas en los genes relacionados con CEO hereditario. Tres pacientes (6.9% de la población total) tenían mutaciones patogénicas en el gen *BRCA-2*: un caso con la mutación c.4859insA (p.NI544fs), un caso con la mutación c.1313_1314insT y otro caso con la mutación c.1587delTinsCA. Dos pacientes (4.7% de la población total) tenían mutaciones patogénicas en el gen *BRCA-1* (un caso con la mutación EX1_17 DEL y otro caso con la mutación p.Pro1812Ala), una paciente tenía una mutación patogénica en el gen *ATM* (p.Gln501Ter) y otra en el gen *MUTYH* (p.Tyr179Cys). Las características clinicopatológicas basales de este subgrupo de pacientes y su comparación con el subgrupo de pacientes sin mutaciones se detallan en la [tabla 2](#).

En el subgrupo de pacientes con mutaciones germinales la mediana de SLP fue de 27 meses (IC 95%: 24-30), en comparación con una mediana de SLP de 53 meses (IC 95%: 19-87) en el subgrupo de pacientes sin mutaciones germinales; y la probabilidad de SLP a 5 años fue del 28 y del 43%, respectivamente ($p = 0.53$).

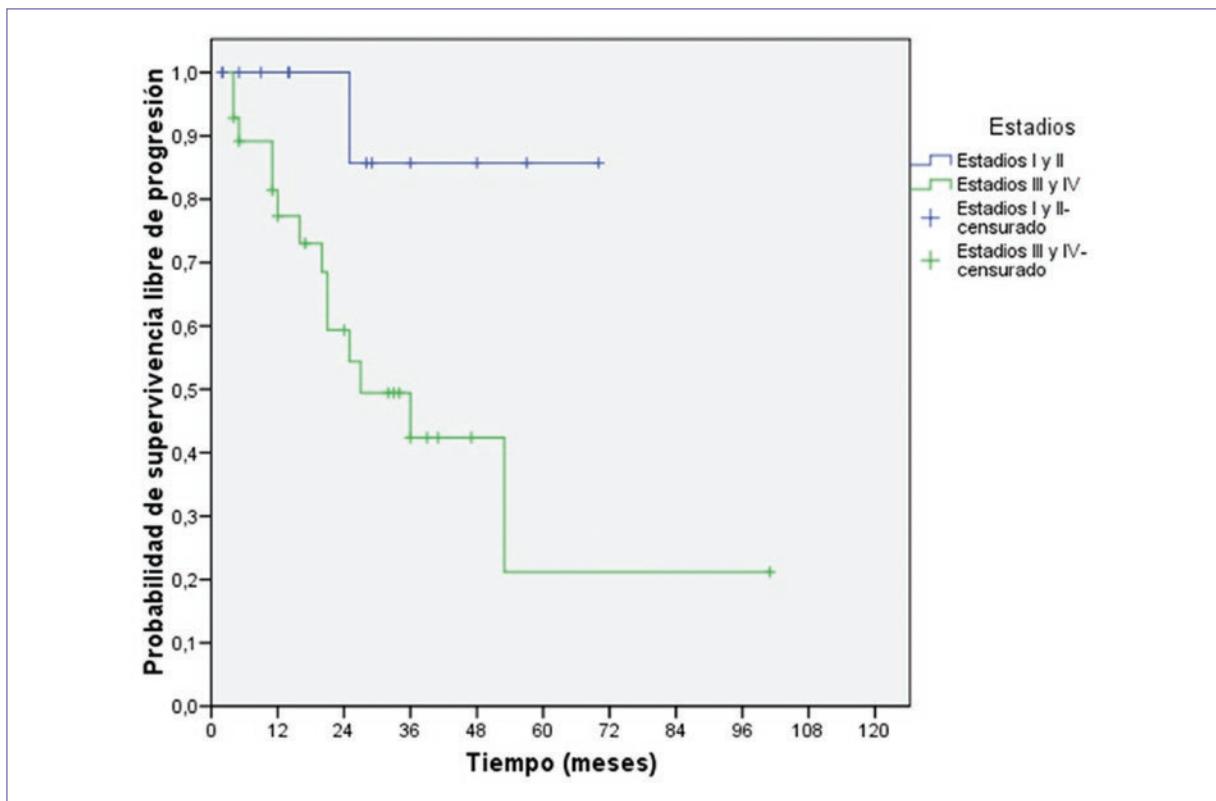


Figura 4. Curvas de supervivencia libre de progresión de la enfermedad en función de estadios (estadios FIGO I-II vs III-IV).

La mediana de SG fue de 60 meses (IC 95%: 10-128) para el subgrupo de pacientes con mutaciones germinales y no se había alcanzado en el subgrupo de pacientes sin mutaciones; y la probabilidad de SG a 5 años fue del 42 y 71%, respectivamente ($p = 0.596$).

Discusión

Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto la importancia de la CCR óptima en combinación con quimioterapia de primera línea basada en platino, así como la relevancia del consejo genético oncológico en las pacientes con CEO, CTF y CPP en la práctica clínica habitual.

Los resultados de supervivencia obtenidos en el conjunto global de las pacientes de nuestro estudio (datos en la vida real) son muy alentadores; son superiores a los datos publicados por otros autores en la vida real y en ensayos clínicos (en condiciones ideales con una selección más estricta de las pacientes). En la población total de nuestro estudio la probabilidad de SG a 5 años fue del 64%, mientras que en el estudio llevado a cabo por Siegel, et al. fue del 47%¹³ y en el estudio ICON-7 fue del 50%¹⁰. En el presente estudio el pronóstico de

las pacientes con CEO, CTF y CPP venía marcado fundamentalmente por el estadio de la enfermedad al diagnóstico (peor pronóstico en los estadios FIGO III y IV), el tipo de CCR (menor supervivencia en los casos con CCR subóptima) y el tipo de primer tratamiento recibido (peor pronóstico en las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante). La probabilidad de SLP a 5 años fue significativamente superior en las pacientes con estadios localizados, en comparación con las pacientes con estadios avanzados, con una diferencia absoluta del 65% (86 vs. 21%, respectivamente; $p = 0.025$). También hubo una tendencia no significativa a mayor SG en las pacientes con enfermedad localizada, con una diferencia absoluta del 43% en la SG a 5 años (100 vs. 57%, respectivamente; $p = 0.094$). La SG de las pacientes con estadios avanzados de nuestro estudio fue superior a las descritas en la literatura; siendo la probabilidad de SG a 5 años del 58% para las pacientes con estadio FIGO III y del 50% para las pacientes con estadios FIGO IV. Las pacientes tratadas con CCR óptima tuvieron significativamente mayor SLP y SG, en comparación con las pacientes tratadas con CCR subóptima (SLP a 5 años del 55% con CCR óptima vs. 0% con CCR subóptima; $p < 0.0001$; SG a 5 años del 86 vs. 17%,

Tabla 2. Características clinicopatológicas basales de las pacientes con mutaciones germinales en genes relacionados con el cáncer de ovario hereditario y su comparación con la población no portadora de mutaciones germinales

Variable	Con mutación (n = 7)	Sin mutación (n = 36)
Edad		
Mediana	60	56
Rango	43-82	29-78
Performance Status (PS) al diagnóstico		
0	4 (57%)	21 (58%)
1	3 (43%)	13 (36%)
2	0	2 (6%)
Estadio FIGO		
IA	1 (14%)	4 (11%)
IC	0	7 (19%)
IIA	0	2 (6%)
IIB	0	2 (6%)
IIIC	4 (57%)	18 (50%)
IV	2 (29%)	3 (8%)
Subtipo histológico		
Carcinoma seroso	7 (100%)	20 (56%)
Carcinoma mucinoso	0	7 (19%)
Carcinoma endometrioides	0	5 (14%)
Carcinoma de células claras	0	2 (6%)
Mixto	0	2 (6%)
Localización del tumor primario		
Ovario	5 (72%)	36 (100%)
Peritoneal	1 (14%)	0
Trompa de Falopio	1 (14%)	0
Grado histológico (G)		
G1	0	6 (17%)
G2	0	3 (8%)
G3	7 (100%)	27 (75%)
Tipo de cirugía citorreductora (CCR)		
CCR óptima de entrada	2 (29%)	21 (58%)
CCR óptima de intervalo	2 (29%)	8 (22%)
CCR subóptima de entrada	0	2 (6%)
CCR subóptima de intervalo	1 (14%)	4 (11%)
Sin CCR	2 (29%)	1 (3%)
Primer tratamiento recibido		
Cirugía	2 (29%)	23 (64%)
Quimioterapia	5 (71%)	13 (36%)
Antecedentes familiares oncológicos		
No	1 (14%)	32 (88%)
Cáncer de mama	3 (43%)	2 (6%)
Cáncer de ovario	3 (43%)	1 (3%)
Cáncer de mama y ovario	0	1 (3%)

respectivamente; $p < 0.0001$). La mediana de SG en las pacientes tratadas con CCR subóptima fue de tan solo 18 meses. Existe una gran evidencia científica que apoya la realización de una CCR de máximo esfuerzo con

el objetivo de alcanzar una enfermedad residual microscópica, dado que se trata del factor pronóstico más relevante^{15,16}, como también se demuestra en nuestro estudio. Por otra parte, la SLP fue significativamente mayor en las pacientes tratadas con CCR de entrada, en comparación con las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, con una diferencia absoluta del 33% a los 5 años (SLP a 5 años del 57 vs. 24%; $p = 0.008$). También hubo una tendencia no significativa a mayor SG en las pacientes tratadas con CCR de entrada (SG a 5 años del 89 vs. 44%; $p = 0.097$). Por tanto, en nuestro estudio, al igual que en otros estudios publicados hasta la fecha, la CCR de entrada se asoció con mejor pronóstico en comparación con la CCR de intervalo tras quimioterapia neoadyuvante^{17,18}.

Nuestro estudio también pone de manifiesto la relevancia de los tratamientos oncológicos recibidos a la progresión de la enfermedad tumoral, en especial en las pacientes con ILP superiores a 6 meses (sensibles al platino). En las pacientes con progresión de la enfermedad, la mediana de SPP fue de 60 meses y la probabilidad de SPP a 5 años del 43%. En las pacientes con enfermedad sensible al platino la SPP fue significativamente mayor (mediana de 60 meses para $ILP \geq 6$ meses vs. 7 meses para $ILP < 6$ meses; $p = 0.033$).

Por último, el presente estudio pone de relieve la importancia del asesoramiento genético para las pacientes con CEO, CTF y CPP, y sus familiares. En este sentido, el 16.3% de las pacientes del estudio tenían mutaciones en líneas germinales en genes relacionados con CEO hereditario, de los cuales el 71.4% se dieron en los genes *BRCA-1* y *BRCA-2*. El asesoramiento genético es de vital importancia en estas pacientes y sus familiares, dado que la presencia de estas mutaciones genéticas por una parte aumenta la sensibilidad a las sales de platino (cisplatino y carboplatino) y a los inhibidores de PARP (olaparib, rucaparib, niraparib)^{19,20}; y por otra parte se asocia con un riesgo del 50% de transmisión hereditaria a la descendencia, con el consiguiente aumento de riesgo de cáncer de mama y ovario en los familiares. En este subgrupo de pacientes la histología dominante fue el carcinoma seroso de alto grado, y la mayoría de los casos (86%) se diagnosticaron en estadios avanzados (III y IV). A pesar de ello, el pronóstico de estas pacientes fue similar a las pacientes sin mutaciones genéticas.

Conclusión

Como conclusión, nuestro estudio demuestra la importancia de la CCR óptima de entrada, en

combinación con quimioterapia de primera línea basada en platino, en las pacientes con CEO, CTF y CPP en la práctica clínica habitual; y además, pone de manifiesto la relevancia del consejo genético oncológico en estas pacientes. Nosotros recomendamos la realización del estudio de las mutaciones germinales de los genes implicados en la oncogénesis de CEO no mucinoso (como *BRCA-1*, *BRCA-2*, *CHEK2*, *PALB2*, *BRIP1*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*, *ATM*, *BARD1*, *MLH1*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *PMS1*, *PMS2*, *RAD50* y *RAD51C*) mediante el uso de plataformas multigenes (tecnología de secuenciación masiva NGS), dada la alta prevalencia de estas mutaciones en estas pacientes.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017;19:799-825.
- Menon U, Griffin M, Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer screening-current status, future directions. *Gynecol Oncol.* 2014;132:490-5.
- Nezhat FR, Apostol R, Nezhat C, Pejovic T. New insights in the pathophysiology of ovarian cancer and implications for screening and prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:262-7.
- Belanger MH, Dolman L, Arcand SL, Shen Z, Chong G, Mes-Masson AM, et al. A targeted analysis identifies a high frequency of *BRCA-1* and *BRCA-2* mutation carriers in women with ovarian cancer from a founder population. *J Ovarian Res.* 2015;8:1-8.
- Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for *BRCA-1* and *BRCA-2* mutation carriers: results from a prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:812-22.
- Capoluongo E, Ellison G, López-Guerrero JA, Penault-Llorca F, Ligtenberg MJL, Banerjee S, et al. Guidance statement on *BRCA-1/2* tumor testing in ovarian cancer patients. *Semin Oncol.* 2017;44:187-97.
- Llort G, Chirivella I, Morales R, Serrano R, Sanchez AB, Teulé A, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2015;17:956-61.
- Karam A, Ledermann JA, Kim JW, Sehouli J, Lu K, Gourley C, et al. Fifth ovarian cancer consensus conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: first-line interventions. *Ann Oncol.* 2017;28:711-7.
- Du Bois A, Marth C, Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Zeimet AG, et al. Neoadjuvant chemotherapy cannot be regarded as adequate routine therapy strategy of advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22:182-5.
- Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:928-36.
- 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.
- Santabarbara A, Barretina P, Casado A, García Y, González-Martín A, Guerra E, et al. SEOM Clinical Guideline in ovarian cancer (2016). *Clin Transl Oncol.* 2016; 18: 1206-12.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7-30.
- Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med.* 2004;351:2519-29.
- Rosen B, Laframboise S, Ferguson S, Dodge J, Bernardini M, Murphy J, et al. The impacts of neoadjuvant chemotherapy and of debulking surgery on survival from advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134:462-7.
- Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;8:CD007565.
- May T, Comeau R, Sun P, Kotsopoulos J, Narod SA, Rosen B, Ghatare P. A comparison of survival outcomes in advanced serous ovarian cancer patients treated with primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27:668-74.
- Chiva L, Lapuente F, Castellanos T, Alonso S, Gonzalez-Martin A. What should we expect after a complete cytoreduction at the time of interval or primary debulking surgery in advanced ovarian cancer? *Ann Surg Oncol.* 2016;23:1666-73.
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA-1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1274-84.
- Mariappan L, Jiang XY, Jackson J, Drew Y. Emerging treatment options for ovarian cancer: focus on rucaparib. *Int J Womens Health.* 2017;9:913-24.