

PAPEL DE LA CIRUGIA EN LA RECIDIVA DEL CANCER DE OVARIO



Ainhoa Sánchez. Servicio de
Cirugía General HUSL

PAPEL DE LA CIRUGÍA PRIMARIA EN EL CANCER DE OVARIO

- ⊗ **Estadiaje**
- ⊗ **Tratamiento esencial y único en estadios iniciales**
- ⊗ **Tratamiento base en asociación con Qt iv en estadios avanzado y carcinomatosis peritoneal.**
- ⊗ **Factor predictivo principal: residuo tumoral inexistente**

SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES INTERVENIDAS

- ⊗ SIGNOS Y SINTOMAS
- ⊗ ELEVACION CA 125
- ⊗ CONFIRMACION POR TECNICAS DE IMAGEN (TAC, PET-TAC))

RIESGO DE RECURRENCIA

⊗ BAJO RIESGO

- Estadio I y II
- Sin Tm en sup. Ovárica
- Citología negativa
- Sin ascitis
- Tm confinado a ovario

⊗ ALTO RIESGO

- Estadio III
- Tm en sup. Ovárica
- Citología positiva
- Presencia de ascitis
- Ruptura de cápsula en la Qx
- Tm Células Claras
- Cirugía de rescate

MANEJO DE LAS PACIENTES CON RECIDIVA CONSIDERACIONES GENERALES

- ⊗ 20-30% resistentes a Platino
- ⊗ 60-70% recaída
 - 60% de recaídas tras respuesta completa al tto
 - 75-80% recaídas peritoneales (90% fallecen)
- Supervivencia global a 5 años ----- 50%

MANEJO DE LAS PACIENTES CON RECIDIVA CLASIFICACION SEGÚN RESPUESTA A PLATINO (*OCCC)

- ⊗ ILP** < 6 MESES ----- PLATINO RESISTENTES
- ⊗ ILP 6-12 MESES ----- PARCIALMENTE SENSIBLES
- ⊗ ILP > 12 MESES PLATINO SENSIBLES

*OCCC: Ovarian Cancer Consensus Conference

**ILP: intervalo libre de progresión

MANEJO DE LAS PACIENTES CON RECAIDA OPCIONES DE TRATAMIENTO SEGÚN ILE

⊗ RESISTENTES A PLATINO (ILP<6m)

- Candidatas a Ensayos clínicos
- Monoterapia NO PLATINO*
- Único QT no Platino + Bebacizumab (BZ). *Lauraine 2012.*
- No estudios que demuestren beneficios de la cirugía.

*PDL, paclitaxel, gemcitabina, topotecan

MANEJO DE LAS PACIENTES CON RECAIDA OPCIONES DE TRATAMIENTO SEGÚN ILP

⊗ PARCIALMENTE SENSIBLES (ILP 6-12m)

- Monoterapia NO platino
- Combinación con Platino
- Combinación con platino + BZ
- Combinación NO platino: Trabectedina+PDL (OVA 301. 2010). (IA)

Mejora *SLP en pacientes sensibles

Mejora SPV global en parcialmente sensibles

*SLP: supervivencia libre de progresión.

MANEJO DE LAS PACIENTES CON RECAIDA OPCIONES DE TRATAMIENTO SEGÚN ILP

⊗ PACIENTES SENSIBLES (ILP >12m)

- Combinación con platino
- Combinación con platino + BZ
- Trabectedina + PLD (alérgicos)
- CIRUGIA en casos seleccionados

CIRUGIA EN LA RECIDIVA ESTUDIOS

Studies on Secondary Cytoreduction

Study	Y	No. of Patients	Survival Benefit?
Berek et al. ¹¹	1983	32	If ≤ 1.5 cm residual disease
Morris et al. ¹²	1989	30	None
Janicke et al. ¹⁴	1992	30	If microscopic residual disease
Segna et al. ¹⁵	1993	100	If ≤ 2.0 cm residual disease
Vaccarello et al. ¹⁶	1993	57	If ≤ 0.5 cm residual disease
Lichtenegger et al. ¹⁷	1998	81	If ≤ 2.0 cm residual disease
Eisenkop et al. ¹⁸	2000	106	If microscopic residual disease
Gadducci et al. ¹⁹	2000	30	If microscopic residual disease
Munkarah et al. ¹³	2001	25	Trend if ≤ 2.0 cm ($P = .08$)
Scarabelli et al. ²⁰	2001	149	If ≤ 1.0 cm residual disease
Tay et al. ²¹	2002	46	If microscopic residual disease
Zang et al. ²²	2004	117	If ≤ 1.0 cm residual disease
Gronlund et al. ²³	2004	38	If microscopic residual disease
Onda et al. ²⁴	2005	44	If microscopic residual disease
Current series	2005	153	If ≤ 0.5 cm residual disease

CIRUGIA EN LA RECIDIVA ESTUDIOS

- **Berek (1983)**. 33 pac. persistencia o progresión tras Qx+QT.
 - . Mayor spv en mujeres con Qx secundaria optima
- **Bristow (2009)**. Metanálisis. Efectos de variables pronósticas en spv tras Qx secundaria.
 - . ILE y Cirugía óptima
- **Park (2009)** . Retrospectivo. Pac. Platinosensibles tras Qx secundaria.
 - . ILE, estadio inicial FIGO, nº sitios y tamaño de recurrencia: factores influyentes en supervivencia.

CIRUGIA EN LA RECIDIVA ESTUDIOS

*DESKTOP TRIALS: Selección apropiada de candidatas a cirugía:

- Desktop I (2006): mínima enfermedad residual.

 - <500cc ascitis

 - Buen PS

 - Cirugía primaria completa

- Desktop II (2009): aplicación de escore----76% CR completa

- Desktop III (AGO-OVAR OP4). Study comparing tumor debulking surgery versus chemotherapy alone in Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian Cancer.

QT vs Qx+QT

*DESKTOP: Descriptive Evaluation of preoperative Selection KriTeria for OPerability

CIRUGIA EN LA RECIDIVA

FACTORES PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA: SELECCION DE PACIENTES

- **CR secundaria completa** “El mejor residuo tumoral es aquel que no se ve”(OCCC 2010).
- **ILE desde la finalización del tto completo** (>12m)
- Número y localización de las recidivas (<3 sitio).
- Estado general
- Ascitis (>500ml)
- Estadio inicial FIGO

PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS

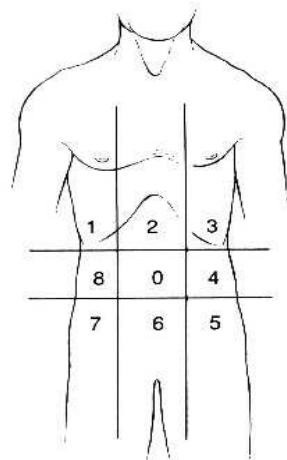
⊗ CIRUGIA CITORREDUCTORA SECUNDARIA

- Laparotomía xifopúbica- lisis adherencial
- Inspección y palpación
- Cálculo del *PCI
- Resección de implantes y biopsia de zonas sospechosas
- Resecciones intestinales, hepáticas y adenopatías sospechosas
- Objetivo: citorreducción R0

*PCI: Peritoneal Cáncer Index

PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS PERITONEAL CANCER INDEX (PCI)

Peritoneal Cancer Index



Regions

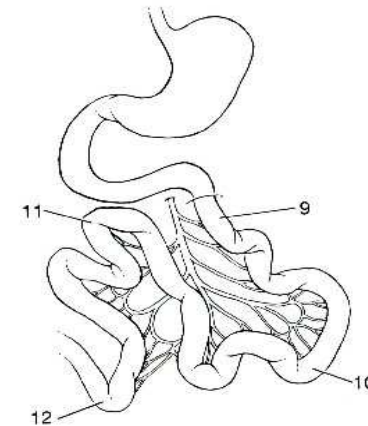
- 0 Central
- 1 Right Upper
- 2 Epigastrium
- 3 Left Upper
- 4 Left Flank
- 5 Left Lower
- 6 Pelvis
- 7 Right Lower
- 8 Right Flank
- 9 Upper Jejunum
- 10 Lower Jejunum
- 11 Upper Ileum
- 12 Lower Ileum

Lesion Size

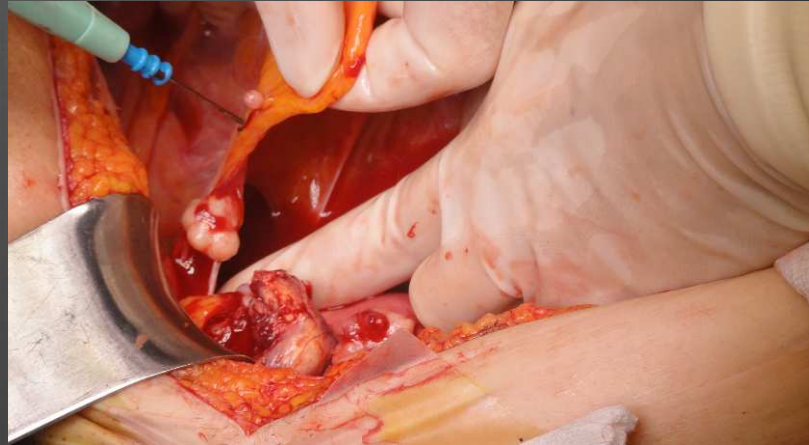
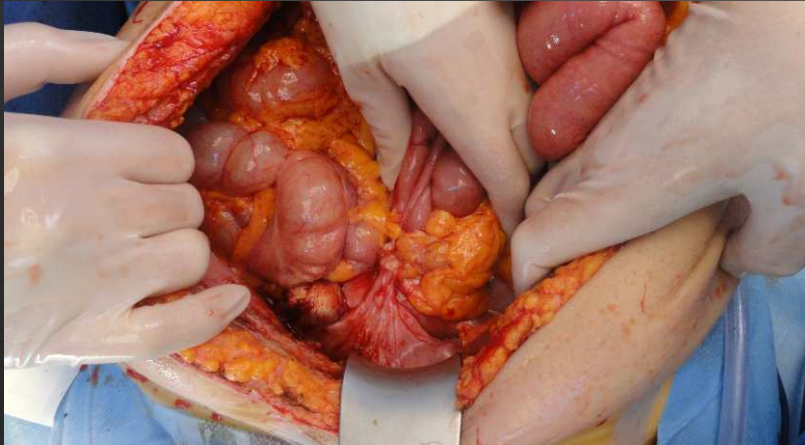
Lesion Size Score

- LS 0 No tumor seen
- LS 1 Tumor up to 0.5 cm
- LS 2 Tumor up to 5.0 cm
- LS 3 Tumor > 5.0 cm or confluence

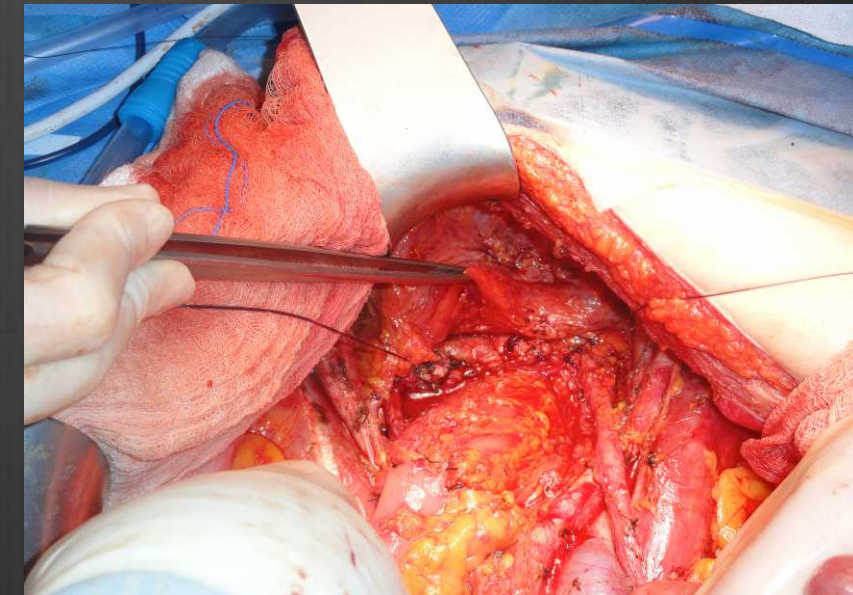
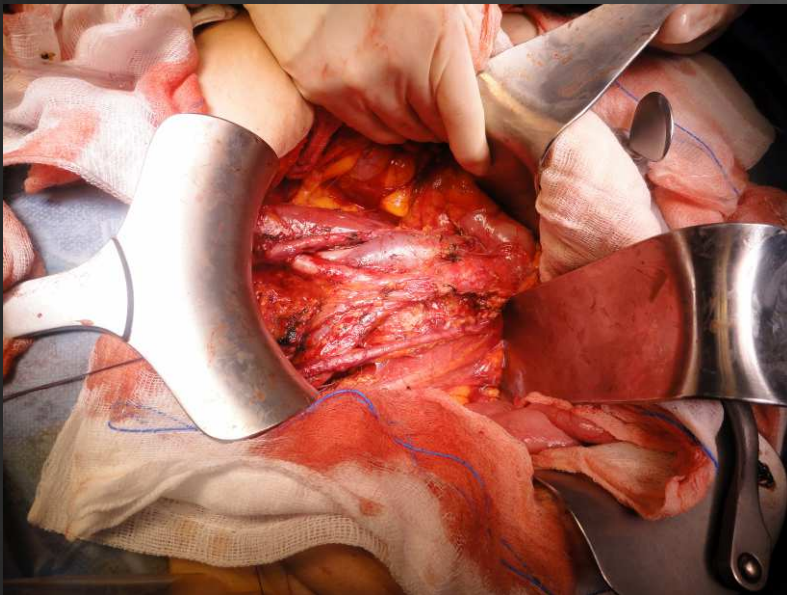
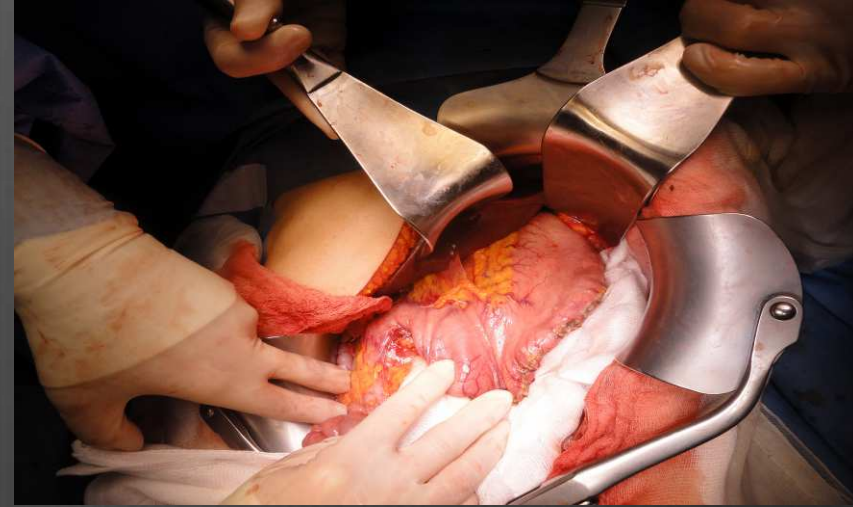
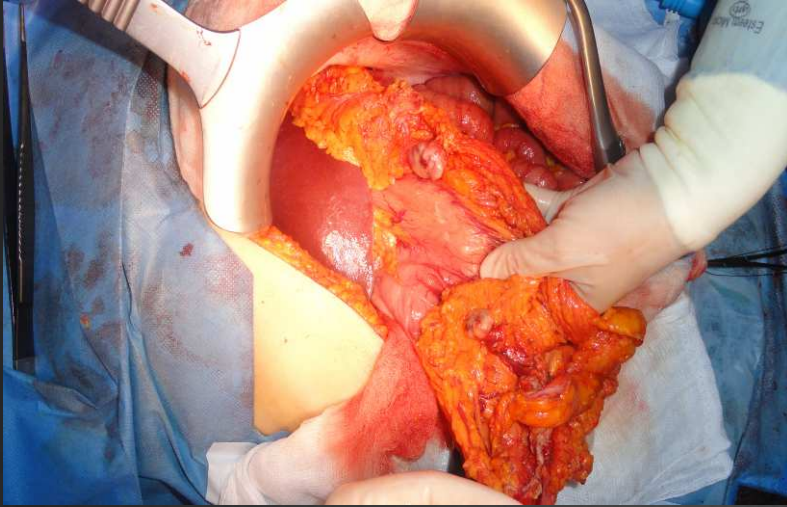
PCI



PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS



PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS



QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL NIVELES EVIDENCIA

❶ QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL POSTOPERATORIA

3 estudios en fase III demuestran el **beneficio en la spv en
CITORREDUCCION PRIMARIA**

- NEJM, 1996
- Markman, JCO. 2001
- Armstrong 2006 GOG 172 (IA).
 - . 462 pac. Estadio III con cirugía óptima (<1cm)
 - . Spv 50m vs 66 m a favor de QTIP postoperatoria
 - . Mayor toxicidad.

No existen evidencia de que aporte beneficios en las recidivas.

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

NIVELES EVIDENCIA

❁ QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA HIPERTERMICA (HIPEC)

- OBJETIVO: eliminación de tumor microscópico durante la cirugía antes de la formación de “santuarios celulares”, combinando QT + calor.
- BASES FISIOLÓGICAS:
 - Aplicación directa del QT
 - Calor es tumoricida y aumenta la penetrancia del QT (2.5-5mm)
- NO existen estudios Fase III pero si numerosas series de casos que apoyan la eficacia.
- Jaaback 2006. Revisión Cochrane: estudios fase III podrían apoyar el beneficio de HIPEC como parte del tratamiento.

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL NIVELES EVIDENCIA

ESTUDIOS HIPEC: cirugía primaria + HIPEC

Tabla 34. Estudios de tratamiento primario CRS asociado a HIPEC

Autor, fecha de publicación, nivel de evidencia	Tratamiento	n, Estadio, cit.opt. (%)	Resultados eficacia
Parson 2011 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=51 Estadio III-IV=100 R0-1=40	SG (mediana)=28,5 meses Tasa SG 5 años=28 % SG (R0-1, mediana)=47 meses SG (R2a, mediana)=9 meses
Deraco 2011 Fase II	CRS+HIPEC	n=26 Estadio IIIb/c=96 CC0=58	SG (mediana)=na Tasa SG 5 años=60,7 % SLP (mediana)=30 meses Tasa SLP 5 años= 15,2 %
Roviello 2010 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=14 Estadio IIIc=90 CC0=79	SG (mediana)=na Tasa SG 5 años=55 %
Helm 2010 Serie de casos	CRS+HIPEC	N=26 Estadio III-IV=100 C0-1*	SG (mediana)= 41,7 meses Tasa SG 5 años=33,3 % SLP (mediana)=24,8 meses Tasa SLP 5 años=19,7 %
Pavlov 2009 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=31 Estadio IIIc-IV=100 C0-1*	SG (mediana)=34,1 meses
Di Giorgio 2008 Fase II	CRS+HIPEC	n=22 Estadio IIIc-IV=100 C0-1=90,9	SG (mediana)=27 meses SLP (mediana)=25,5 meses
Rufian 2006 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=19 Estadio III=100 R0-1=78 R0=47	SG (media)=38 meses Tasa SG 5 años=37 % Tasa SG 5 años (R0)=60 % SLP (mediana)=25 meses
Piso 2004 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=8 Estadio III-IV=100 C0-1*	SG (media)=29 meses

Cit. Opt.=Citorreducción óptima, na=no alcanzada

*citorreducción óptima indicada para el global de la población evaluada, no para el subgrupo de pacientes con tratamiento primario

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL NIVELES EVIDENCIA

ESTUDIOS HIPEC: cirugía secundaria + HIPEC

Tabla 38. Estudios de tratamiento de rescate			
Autor, fecha de publicación, nivel de evidencia	tratamiento	n, Estadio, cit.opt.(%), QR (%)	Resultados eficacia
Deraco 2012 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=56 CC0=85,4 QR=23	SG (mediana)=25,7 meses Tasa SG 5 años=23,0 % SLP (mediana)=10,8 meses Tasa SLP 5 años=7,0 %
Bakrin 2012 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=184 C0-1* QR=0	SG (mediana)=52 meses
Ceelen 2012 Fase II	CRS+HIPEC	n=42 C0=50 QR=41	SG (mediana)=37 meses Tasa SG 5 años=41,3 % SLP (mediana)=13,0 meses Tasa SLP 5 años=12,5 %
Fagotti 2012	Casos CRS+HIPEC	n=30 Estadio III/IV=86,7 CC0-1=100 QR=0	Tasa SG 5 años=68,4 % SLP (mediana)=26,0 meses
Fagotti 2012 Estudio de casos y controles	Controles CRS	n=37 Estadio III/IV=86,5 CC0=100 QR=0	Tasa SG 5 años=42,7 % SLP (mediana)=15,0 meses * diferencias estadísticamente significativas para SG y SLP
Frenel 2011 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=12 Estadio III=66,7 CC0=100 QR=33,3	SLP (mediana)=14,3 meses
Königsgrainer 2011 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=31 Estadio IIIb-c=97 CC0-1=90 QR=ni	SLP (mediana)=13,3 meses Tasa SLP 5 años=0 %
Spiliotis 2011	Casos CRS+HIPEC	n=24 Estadio IIIc-IV=100 CC0-1=83	SG (mediana)=19,4 meses SG CC0-1 (mediana)=21,7 meses Tasa SG 3 años=50 %
Spiliotis 2011 Estudio de casos y controles	Controles CRS	n=24 IIIc-IV=100 CC0-1=66	SG (mediana)=11,2 meses SG CC0-1 (mediana)=13,1 meses Tasa SG 3 años=18 % * diferencias significativa para SG
Helm 2010 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=83 Estadio III-IV=100 C0-1* QR=38,7 total pacientes	SG (mediana)=23,5 meses Tasa SG 5 años=18,0 % SLP (mediana)=13,7 meses Tasa SLP 5 años=9,6 %
Roviello 2010 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=8 Estadio III/IV=100 CC0=75 QR=ni	Tasa SG 5 años=44 %
Carrabin 2010 Serie de casos	CRS+HIPEC	n=8 Estadio IIIc=100 CC0=100 QR=12,5	SLP (mediana)=10 meses

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPEC

- ⊗ En Mulier *et al.*, 2012, se indica que la evidencia clínica actual sugiere que los momentos de la historia natural de la enfermedad del cáncer de ovario en los que sería más interesante evaluar con ECAs el tratamiento con HIPEC, serían el tratamiento del cáncer recurrente y el tratamiento secundario tras respuesta incompleta al tratamiento primario.
- ⊗ En el panel de expertos de cáncer de ovario, realizado en el marco del quinto encuentro internacional de expertos sobre el tratamiento de la enfermedad peritoneal en Milan 2006, se indica que el procedimiento podría ser empleado y considerado relevante en todos los momentos de la evolución de la enfermedad, principalmente como tratamiento intermedio y cáncer recurrente sensible a platino

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPEC

- ⊗ Ensayos clínicos aleatorizados en desarrollo que ayudarán a establecer el papel de HIPEC:
 - Pacientes en recaída sensibles a platino (CHIPOR, NCT01767675, HORSE)
 - Tras quimioterapia neoadyuvante (OVHIPEC y CHORINE)
 - Tras cirugía primaria incompleta (OVHIPEC)

METASTASIS AISLADAS DE CANCER DE OVARIO

- GANGLIONARES
 - Sitio de recurrencia 12-37%
 - Estudios retrospectivos de series de casos en platino sensibles
 - Qx en MTS infrarrenales y resecables presenta baja morbimortalidad y puede tener efecto positivo en SPV.

- HEPATICAS
 - Series retrospectivas
 - Factores que influyen en la supervivencia:
 - . ILE >12m
 - . < 4 MTS resecables
 - . Equipo quirúrgico entrenado
 - . Buen estado general
 - . Ausencia de enfermedad extrahepática

CONCLUSIONES

- ⊗ No existen aun estudios prospectivos randomizados que muestren el beneficio de la cirugía en la recidiva del ca de ovario.
- ⊗ Si existen numerosos estudios de series de casos, que aportan datos muy prometedores del efecto de la cirugía en la supervivencia.
- ⊗ Los factores predictivos mas importantes son el ILE (>12m) y el residuo tumoral mínimo.
- ⊗ La HIPEC puede tener un papel importante.
- ⊗ Las metástasis aisladas en órganos no tienen por qué contraindicar la cirugía siempre que sean resecables.