

Quimioterapia neoadyuvante

Andrés Morán-Mendoza¹, Samuel Rivera-Rivera², Patricia Cortés-Esteban³ y Ricardo Villalobos⁴

¹Centro Médico de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal.; ²Centro Médico Nacional Siglo XXI; ³Hospital 20 de Noviembre, ISSSTE; ⁴Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Ciudad de México. México

Introducción

El cáncer de ovario es una enfermedad con alta letalidad en la cual aproximadamente el 75% de las pacientes son diagnosticadas en etapas clínicas (EC) avanzadas III/IV. Está bien establecido que la cirugía citorreductora óptima primaria seguida de quimioterapia adyuvante con carboplatino-paclitaxel se asocia a un incremento significativo de la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP); pero, por otro lado, en aquellas pacientes en las que no es posible esta citorreducción se observa una disminución en la supervivencia¹⁻³. Los motivos por los cuales algunas pacientes no pueden ser llevadas a citorreducción están dados por tres condiciones fundamentales: a) pobre estado funcional de la paciente o enfermedades comórbidas no controladas, b) criterios radiológicos (de irresecabilidad) y c) elevación del marcador CA 125 UI/ml, que es considerado un factor adverso para una citorreducción no óptima con valores de 500 UI/ml⁴⁻⁷.

Con base en la posibilidad de que no sea viable realizar una cirugía óptima de primera instancia, la quimioterapia neoadyuvante se considera una medida terapéutica recomendable en pacientes con cáncer de ovario epitelial (COE) no resecable EC IIIC y IV, cuyo objetivo primario es conseguir la citorreducción óptima, la cual se considera un factor pronóstico independiente de supervivencia.

En los metaanálisis de Bistrow y Kang se ofrece quimioterapia neoadyuvante con sales platinadas, se favorece una citorreducción óptima y se sugiere que tres ciclos es lo indicado previo a cirugía, ya que un número mayor de ciclos es deletéreo (dato corroborado por el estudio de Colombo)⁸⁻¹⁰.

El estudio en fase III del grupo EORTC/NCIC demostró la equivalencia de la neoadyuvancia y la citorreducción primaria en una población de 670 mujeres con EC IIIC y IV de COE (62% con enfermedad voluminosa).

La quimioterapia se basó en sales de platino y consistió en tres ciclos preoperatorios o tres ciclos postoperatorios. La SG y la SLP fueron similares en ambos grupos; sin embargo, se lograron significativamente más cirugías con citorreducción óptima con la quimioterapia preoperatoria (81 vs. 42%). Asimismo, las complicaciones postoperatorias fueron menores: muerte (0.7 vs. 2.5%), sangrado grado III/IV (0 vs. 2.6%) e infecciones (2 vs. 8%)^{11,12}.

En un análisis exploratorio del estudio EORTC/NCIC se encontró que pacientes con estadio IIIC y tumores metastásicos menos extensos (< 45 mm) tuvieron una mayor supervivencia con cirugía primaria, en tanto que pacientes con EC IV y tumores metastásicos más voluminosos (> 45 mm) tuvieron una supervivencia más prolongada cuando utilizaron quimioterapia neoadyuvante. Para pacientes fuera de estos criterios, ambas opciones de tratamiento llevaron a tasas de supervivencia comparables¹³.

Los datos son compatibles con los reportados en el estudio aleatorizado de no inferioridad CHORUS, en el que se evaluaron 550 pacientes divididos en dos grupos: quimioterapia o cirugía previa. La cirugía primaria se siguió de seis ciclos de quimioterapia versus tres ciclos de quimioterapia neoadyuvante, seguido de cirugía de citorreducción más tres ciclos de quimioterapia con carboplatino + paclitaxel, en donde se encontró una mediana de SG de 22.8 meses para cirugía primaria versus 24.8 meses para el brazo con quimioterapia neoadyuvante (riesgo relativo: 0.87; intervalo de confianza del 95%: 0.71-1.05); la citorreducción óptima (residual de 0 cm) fue del 35 versus 15% para la quimioterapia neoadyuvante versus la cirugía primaria, y la morbilidad postoperatoria fue menor en el grupo de quimioterapia neoadyuvante, en comparación con el de cirugía¹⁴.

No existe evidencia científica suficiente para recomendar el uso de terapia blanco neoadyuvante de forma rutinaria, por lo que sólo debe ser considerada dentro de protocolos de investigación.

Recomendación del Cuarto Consenso de Ovario

En las pacientes candidatas a quimioterapia neoadyuvante se deben administrar tres ciclos de carboplatino/paclitaxel y tres ciclos del mismo esquema después de la cirugía.

- NCCN (categoría 1).
- ESMO (nivel de evidencia 1A).
- Sistema GRADE (recomendación 1A).

Prolongar más de tres ciclos la quimioterapia neoadyuvante es deletéreo.

El uso de terapias biológicas no está indicado en neoadyuvancia.

Bibliografía

1. 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(5):1248-59.
2. Chi D, Eisenhauer E, Land J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol.* 2006; 103(2):559-64.
3. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials—By the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzi- nom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009;115(6):1234-44.
4. Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol.* 1993;11(1):166-72.
5. 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(7):1532-40.
6. Dowdy SC, Mullany SA, Brandt KR, Huppert BJ, Cliby WA. Cliby The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. *Cancer.* 2004; 101(2):346-52.
7. 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(2):227-31.
8. Bristow RE, Chi DS. Platinum- based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2006;103(3):1070-6.
9. Kang S, Nam BH. Does Neoadjuvant Chemotherapy Increase Optimal Cytoreduction Rate in Advanced Ovarian Cancer Meta-Analysis of 21 Studies. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:2315-20.
10. Colombo PE, Labaki M, Fabbro M. Impact of neoadjuvant chemotherapy cycles prior to interval surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;135:223-30.
11. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIc to IV ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4076-8.
12. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc-IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943-53.
13. Van Meurs HS, Tadjik P, Hof M, Vergote I, Kenter GG, Mol BW, et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIc or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer.* 2013;49(15):3191-201.
14. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;386(9990):249-57.