

**Título: Traducción y comentarios sobre el artículo "Ensayo aleatorizado sobre linfadenectomía en pacientes con neoplasias ováricas avanzadas "**

Nombre revisor: Irene Fares. Hospital Rey Juan Carlos.

**1. - Artículo Original:**

Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Aletti G, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimmig R, Scambia G, Greggi S, Hilpert F, Hasenburg A, Hillemanns P, Giorda G, von Leffern I, Schade-Brittinger C, Wagner U, du Bois A. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. N Engl J Med. 2019 Feb 28;380(9):822-832. doi: 10.1056/NEJMoa1808424.

PMID:30811909

**2.- Resumen del Artículo:**

**2.1 Introducción:**

El principal tratamiento del cáncer ovario avanzado es en un primer lugar la cirugía con erradicación completa de tumor seguido de tratamiento quimioterápico. Algunos estudios retrospectivos han sugerido el potencial beneficio en relación a supervivencia de la linfadenectomía pélvica y para aórtica en pacientes con cirugía completa en cáncer de ovario avanzado.

En este estudio se presentan los resultados de un estudio randomizado, prospectivo y controlado para comparar la supervivencia en la realización o no de linfadenectomía pélvica y para aórtica tras resección completa de cáncer de ovario avanzado

**2.2 Metodología**

Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de ovario con estadios entre IIB y IV de la FIGO. Los estadios IV que se incluyeron fueron metástasis resecables en pleura, hígado, bazo y pared abdominal.

Debían ser potencialmente resecables y tener entre 18-75 años.

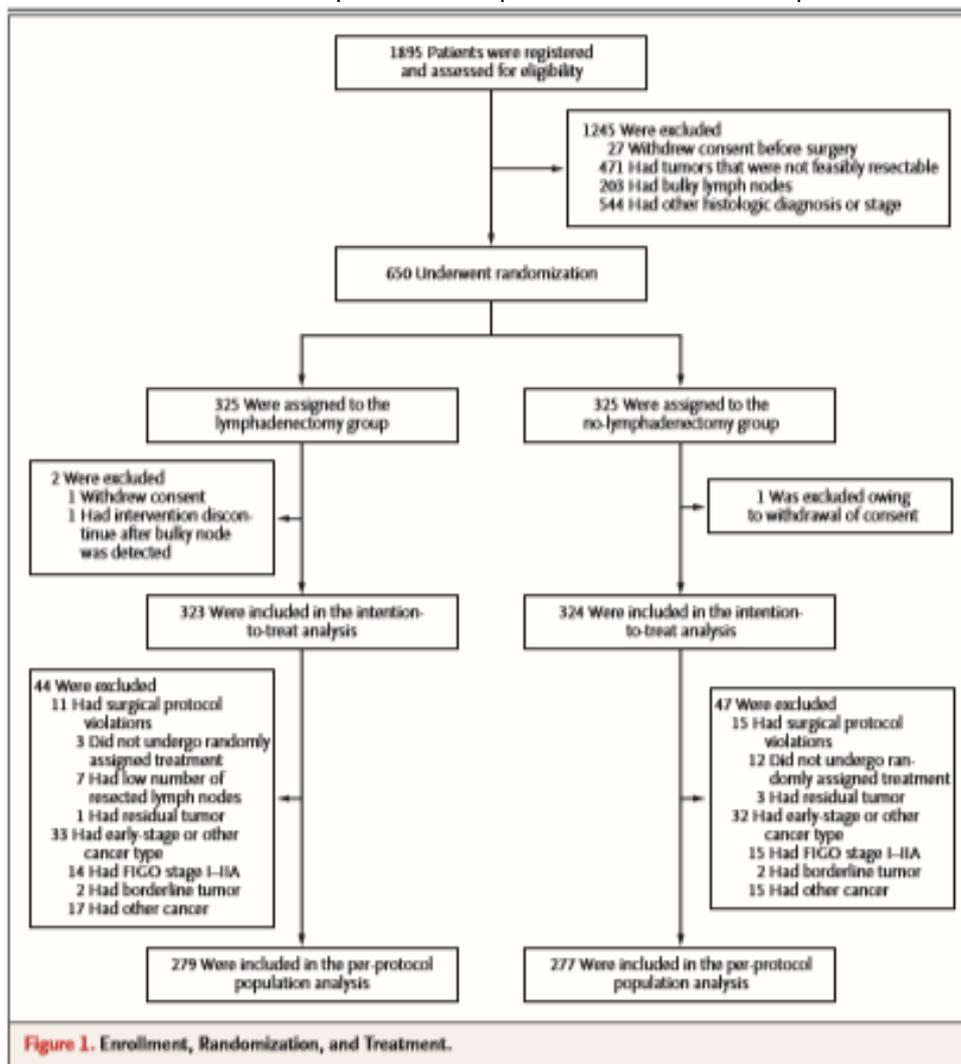
Las pacientes eran randomizadas una vez realizada la cirugía completa y en las que no se habían encontrado en la cirugía nódulo positivos.

El objetivo principal fue la supervivencia desde el día de la randomización hasta el fallecimiento.

Para el análisis estadístico se asumió 3 años de supervivencia en el 76% de las pacientes en las que no se realizó linfadenectomía frente a un 83% en el grupo linfadenectomía.

**2.3 Resultados:**

En la tabla a continuación se puede ver en proceso de selección de pacientes.



Las características de las pacientes fueron similares en ambos grupos como se puede ver en la tabla a continuación.

**Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline and the Surgical Procedures.\***

Characteristic	Lymphadenectomy Group (N=323)	No-Lymphadenectomy Group (N=324)
Median age (range) — yr	60 (21–83)	60 (23–78)
Median CA-125 level before surgery (IQR) — U/ml	416 (138–1276)	347 (122–1025)
ECOG performance status score — no. (%)†		
0	272 (84.2)	280 (86.4)
I	51 (15.8)	44 (13.6)
Histologic diagnosis available before registration — no. (%)	106 (32.8)	106 (32.7)
Final histologic diagnosis — no. (%)		
Ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer	306 (94.7)	307 (94.8)
Other diagnosis, including borderline tumor	17 (5.3)	17 (5.2)
Final FIGO stage — no. (%)‡		
I to IIA	15 (4.6)	17 (5.2)
IIB to IIIA	41 (12.7)	52 (16.0)
IIIB to IV§	261 (80.8)	244 (75.3)
Missing data	6 (1.9)	11 (3.4)
Surgical procedure — no. (%)		
Bilateral salpingo-oophorectomy¶	319 (98.8)	320 (98.8)
Hysterectomy¶	321 (99.4)	322 (99.4)
Omentectomy	319 (98.8)	322 (99.4)
Parietal peritonectomy	291 (90.1)	291 (89.8)
Pelvis	276 (85.4)	278 (85.8)
Paracolic region	193 (59.8)	208 (64.2)
Diaphragm	173 (53.6)	196 (60.5)
Gastrointestinal tract resection	169 (52.3)	167 (51.5)
Stoma placement	34 (10.5)	24 (7.4)
Splenectomy	62 (19.2)	56 (17.3)
Surgery involving porta hepatis or lesser omentum	61 (18.9)	69 (21.3)
Partial pancreatectomy	7 (2.2)	7 (2.2)
Partial hepatectomy	27 (8.4)	28 (8.6)
Pleurectomy	20 (6.2)	24 (7.4)
Complete resection performed — no. (%)	321 (99.4)	322 (99.4)
Randomly assigned procedure performed — no. (%)	320 (99.1)	313 (96.6)

\* None of the characteristics differed significantly between the groups with the exception of Randomly assigned procedure performed ( $P=0.03$ ). CA-125 denotes cancer antigen 125, and IQR interquartile range.

† Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status scores range from 1 to 5, with higher scores indicating greater disability.

‡ Cancer stages were assigned in accordance with the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2009 classification. FIGO stages I through IIA indicate early disease limited to the inner genital tract, stages IIB through IIIA advanced disease without macroscopic spread beyond the pelvis, and stages IIIB through IV advanced disease with macroscopic spread beyond the pelvis or distant metastasis.

§ Seven patients in the lymphadenectomy group and six patients in the no-lymphadenectomy group had cancer of histopathological stage T1 through T2a, N1 (early disease limited to the inner genital tract but with regional lymph-node metastasis, classified as FIGO stage IIIC at the time of enrollment).

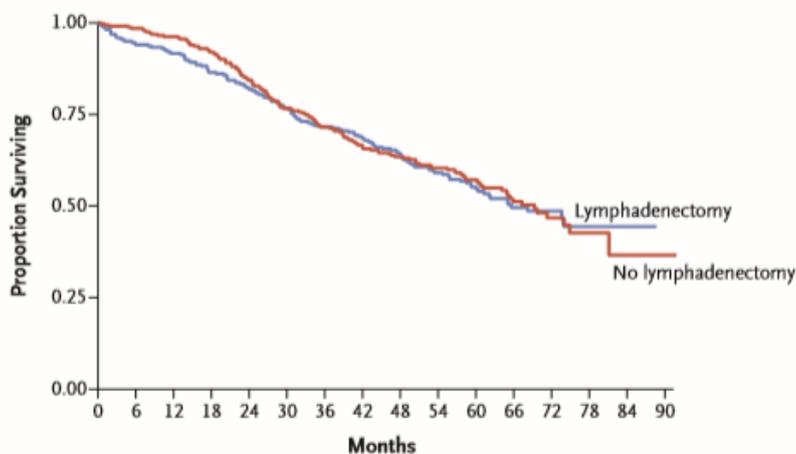
¶ This category includes earlier procedures — for example, hysterectomy for a benign histologic abnormality.

En el grupo linfadenectomía se encontraron una media de 57 ganglios, 35 pélvicos y 22 para aórticos. EL 55.7% de las pacientes del grupo linfadenectomía presentaron metástasis microscópicas en los ganglios.

En relación a todos los pacientes, la mediana de la supervivencia global fue de 67.2 meses y la mediana del intervalo libre de enfermedad de 25.5 meses.

En el grupo linfadenectomía, la mediana de supervivencia global fue de 65.5 meses y en el de no linfadenectomía de 69.2 meses.

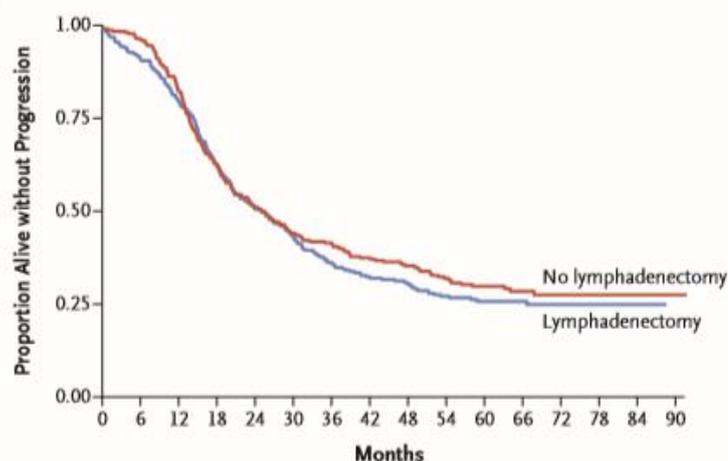
**A Overall Survival**



**No. at Risk**

Lymphadenectomy	323	289	271	248	227	210	194	184	167	135	93	55	28	11	3	0
No lymphadenectomy	324	308	297	282	252	228	208	187	170	144	105	66	30	10	4	3

**B Progression-free Survival**



**No. at Risk**

Lymphadenectomy	323	282	239	183	143	120	100	89	82	65	45	31	14	6	2	0
No lymphadenectomy	324	303	256	193	155	133	122	109	97	78	55	33	14	5	2	2

El grupo linfadenectomía tuvo una duración de la cirugía significativamente mayor (de 340min vs 280min), mayor porcentaje de pérdida sanguínea ( 650ml vs 500ml), de transfusión ( 63% vs 56%), de admisión en UCI ( 77.6% vs 69%), de infecciones que requieren tratamiento antibiótico ( 25% vs 18%)... como se puede ver en la siguiente tabla.

**Table 2. Postsurgical Complications and Primary Systemic Treatment.**

Complication or Treatment	Lymphadenectomy Group (N = 323)	No-Lymphadenectomy Group (N = 324)	P Value
	number of patients (percent)		
<b>Complication</b>			
Infection treated with antibiotics*	83 (25.8)	60 (18.6)	0.03
Fever with body temperature >38.0°C*	41 (12.7)	32 (9.9)	0.26
Sepsis†	6 (1.9)	3 (0.9)	0.31
Thrombosis*	7 (2.2)	5 (1.6)	0.56
Pulmonary embolism‡	12 (3.7)	15 (4.6)	0.56
Secondary wound healing*	31 (9.6)	19 (5.9)	0.12
Prolonged ileus, conservative management*	15 (4.7)	17 (5.3)	0.72
Peripheral sensory neurologic event*	7 (2.2)	7 (2.2)	0.99
Peripheral motor neurologic event*	10 (3.1)	8 (2.5)	0.63
<b>Lymph cysts*</b>			
Asymptomatic	14 (4.3)	1 (0.3)	<0.001
Symptomatic	10 (3.1)	0	0.001
Lymphedema‡	13 (4.0)	6 (1.9)	0.10
Fistula†	5 (1.5)	7 (2.2)	0.56
Readmission†	40 (12.4)	27 (8.3)	0.09
Repeat laparotomy for complications†	40 (12.4)	21 (6.5)	0.01
Death†§	10 (3.1)	3 (0.9)	0.049
<b>Primary systemic therapy</b>			
Platinum, taxane, and bevacizumab	23 (7.1)	14 (4.3)	
Platinum and taxane	237 (73.4)	258 (79.6)	
Platinum single agent	10 (3.1)	9 (2.8)	
Platinum and other agents¶	4 (1.2)	6 (1.9)	
Other systemic treatment	14 (4.3)	14 (4.3)	
No systemic treatment	5 (1.5)	7 (2.2)	
Died before systemic treatment	15 (4.6)	6 (1.9)	
No follow-up about systemic treatment	15 (4.6)	10 (3.1)	

\* Complication was recorded at discharge after the original surgery. Data were missing for one patient in each group.

† Complication was recorded within 60 days after surgery.

‡ Complication was recorded at any time during follow-up.

§ All deaths included here occurred within the first 30 days after surgery.

¶ Other nontaxane combination partner drugs were gemcitabine (in four patients in the lymphadenectomy group and one patient in the no-lymphadenectomy group), pegylated liposomal doxorubicin (two patients in the no-lymphadenectomy group), bevacizumab (one patient in the no-lymphadenectomy group), cyclophosphamide (one patient in the no-lymphadenectomy group), and cisplatin-fluorouracil (one patient in the no-lymphadenectomy group).

|| Category includes treatment mostly for cancer other than ovarian, tubal, or peritoneal cancer, with the exception of two patients with ovarian cancer in the no-lymphadenectomy group, one of whom received pegylated liposomal doxorubicin and one of whom received doxorubicin-ifosfamide.

### 3.- Comentario:

#### Discusión.

En este estudio se concluye que la linfadenectomía tras cirugía completa en cáncer de ovario avanzado no tiene beneficios y si puede ser entrañar daño a los pacientes.

Otro estudio prospectivo previo tampoco mostraba beneficio de la linfadenectomía en estos pacientes, pero se le criticó por diversas razones.

Una de las críticas fue que la habilidad quirúrgica de los cirujanos era muy heterogénea. Por ello en este estudio los centros debían de probar previo a entrar en el estudio su habilidad quirúrgica en este tipo de cirugías.

Otra fue que en 2/3 de los pacientes no se conseguía la resección completa. Por ello en este estudio la randomización se hizo tras la consecución de la cirugía completa.

En este estudio puede cuestionarse la alta morbimortalidad de los pacientes del grupo linfadenectomía, comparado con otros estudios realizados en relación a linfadenectomías en estadios precoces de cáncer de ovario. Resaltan que aunque la linfadenectomía normalmente añade una hora de quirófano, no es lo mismo haber realizado previamente una cirugía larga y laboriosa como es más frecuente encontrar en estadios más avanzados que una cirugía a priori menos compleja en un estadio más precoz.

Una crítica a este estudio puede ser la alta supervivencia en relación a otros estudios. Creen que tiene relación con que los pacientes son tratados en centros muy especializados.

En conclusión, **en el presente estudio se concluye que en pacientes con cáncer de ovario avanzado en las que se realiza cirugía completa y con nódulos clínicamente negativos la linfadenectomía pélvica y para aórtica no está relacionada con mejores resultados y en cambio sí con mayores complicaciones post operatorias.**