

**Título: Traducción y comentarios sobre el artículo
"Intraoperative Rupture of the Ovarian Capsule in Early-
Stage Ovarian Cancer "**

(Rotura intraoperatoria de la cápsula del ovario en los cánceres de ovarios en estadios iniciales. Revisión sistemática)

Nombre revisor: Ana Monfort Quintana. Hospital General de Villalba

1. - Artículo Original:

Dioun, Shayan MD; Wu, Jenny MD; Chen, Ling MD, MPH; Kaplan, Samantha PhD; Huang, Yongmei MD, MPH; Melamed, Alexander MD, MPH; Gockley, Allison MD; St. Clair, Caryn M. MD; Hou, June Y. MD; Tergas, Ana I MD; Khoury-Collado, Fady MD; Machida, Hiroko MD, PhD; Mikami, Mikio MD, PhD; Matsuo, Koji MD, PhD; Hershman, Dawn L. MD; Wright, Jason D. MD.
Intraoperative Rupture of the Ovarian Capsule in Early-Stage Ovarian Cancer.
Obstet Gynecol 2021;138:261–71 VOL. 138, NO. 2, AUGUST 2021

2.- Resumen del Artículo:

La revisión sistemática pretende evaluar los efectos en la supervivencia media y tiempo libre de enfermedad en las mujeres con diagnóstico de Cáncer de ovario en estadios iniciales sometidas a cirugía y que presentan rotura de la cápsula intraoperatoria.

Existen muchos estudios publicados que hacen referencia a los resultados entre las pacientes sometidas a cirugía por cáncer de ovario en estadios iniciales con rotura de cápsula intraoperatoria comparadas con las pacientes con cápsula íntegra.

El estudio actual pretende analizar la asociación entre la rotura de la cápsula y los resultados posteriores.

Se incluyeron 17 estudios acorde a los criterios de inclusión en el metaanálisis. 12.756 pacientes (62.6%) no presentaron rotura de cápsula y la enfermedad según informe AP estaba localizada en el ovario.

5.532 pacientes (33.7%) presentaron rotura cápsula intraoperatoria en un estadio inicial.

Las pacientes con rotura intraoperatoria presentaron peor evolución con menor tiempo de intervalo libre de enfermedad en comparación con las pacientes con cápsula íntegra.

2.1 Introducción:

El cáncer de ovario a pesar de los avances permanece siendo el de mayor tasa de mortalidad dentro de los cánceres ginecológicos. A pesar de que la mayoría se diagnostican cuando ya está diseminado, hasta en un 25% de los casos la enfermedad se encuentra localizada en el ovario. Las tasas de supervivencia en estos casos a los 5 años alcanzan entre un 80-90%.

El pronóstico de estas pacientes depende de varios factores como el estadio, grado tumoral, subtipo histológico y edad.

El estadio es el factor de riesgo más importante con una media de Supervivencia con una media de 5 años en el 94% de los casos en estadio IA (tumor limitado al ovario) frente a un 80% en los casos en estadio IC (tumor con rotura capsular). En 2014 la FIGO diferenció IC1 si la ruptura de la cápsula se producía intraoperatoria, IC2 si rotura preoperatoria o tumor con afectación de la superficie ovárica y IC3 si presencia de células malignas en líquido ascítico o en lavado peritoneal.

En los casos con sospecha de neoplasia ovario maligna confinada al ovario la cirugía indicada es salpingoofercctomía con extracción intacta de la pieza. Previamente esta cirugía se realizaba por cirugía abierta, pero en los últimos años se ha incrementado el uso de técnicas mínimamente invasivas para el manejo del cáncer de ovario en estadios iniciales, lo que supone un incremento en el riesgo de rotura de la cápsula ya que requiere mayor manipulación de la masa en comparación con la cirugía abierta. Según la literatura, el riesgo de rotura en LPT es del 21% vs el 26% en LPC, pero dado que en los últimos años se ha incrementado el porcentaje de cirugía por LPC ha conllevado un incremento del porcentaje de rotura capsular durante la cirugía.

Tradicionalmente, la rotura intraoperatoria se asociaba a peor pronóstico por la posible diseminación de células malignas por la cavidad abdominal. Sin embargo, estudios anteriores han presentado resultados contrarios unos destacaban menor supervivencia y otros no encontraron diferencias en el pronóstico de la enfermedad.

El objetivo de la presente revisión sistemática y metaanálisis es valorar el efecto de la rotura intraoperatoria de la cápsula ovárica en la supervivencia de las pacientes sometidas a cirugía en cáncer de ovario en estadio inicial presuntamente.

Se realiza una revisión sistemática en base a palabras claves que representan estadio inicial de cáncer de ovarios, quiste ovárico y rotura.

Se define rotura intraoperatoria a la rotura que se produce en cualquier punto

del ovario durante la cirugía en una paciente con cápsula íntegra al inicio de la cirugía.

Se define rotura preoperatoria a la rotura que se produce antes de la cirugía o ante la presencia de lavados peritoneales con resultado positivo para malignidad.

Se incluyeron todos los subtipos histológicos de tumor epitelial y se excluyeron las patologías benignas, así como los subtipos no epiteliales.

2.2 Metodología

La selección de artículos fue realizada por dos investigadores. Seleccionaron artículos recientes. Revisaron manualmente los artículos encontrados acorde a los criterios de selección.

Registraron las siguientes variables: primer autor, año de publicación, tipo de estudio, manejo quirúrgico, grado tumoral, momento de rotura, recurrencia, tiempo de libre de enfermedad, tiempo medio de supervivencia, número de fallecimientos y tiempo en meses de seguimiento.

2.3 Resultados:

La búsqueda inicial identificó 2354 estudios. Tras revisar y eliminar los estudios duplicados se redujeron a 1386 estudios.

De los examinados, 55 eran observacionales y comparaban rotura intraoperatoria con no rotura. Acorde a los criterios de inclusión y exclusión, 38 de ellos fueron excluidos debido a la falta de datos en referencia al tiempo libre de enfermedad o al tiempo medio de supervivencia entre los grupos con rotura de cápsula vs no rotura de cápsula intraoperatoria, estudio incorrecto según los criterios de inclusión, población incorrecta, intervención incorrecta o población duplicada. 17 estudios cumplían los criterios de inclusión para el metaanálisis.

Un total de 20,366 pacientes sometidas a cirugía para manejo de Ca. Ovario en estadios iniciales fueron incluidas en el estudio. De estas pacientes, 12,756 (62,6%) no tuvieron rotura de cápsula intraoperatoria o preoperatoria y la enfermedad estaba limitada al ovario según confirmó la anatomía patológica. Un total de 6,532 (33,7%) de pacientes tuvo rotura intraoperatoria de la cápsula y 1,078 (5,3%) presentaba rotura preoperatoria, afectación de la serosa de la cápsula o positividad para células malignas en líquido peritoneal. 9,939 (51,3%) de las pacientes fueron sometidas a cirugía abierta y 2676 (13,8%) fueron sometidas a cirugía laparoscópica. En un 34,9%, no se determinó el tipo de cirugía realizada.

Las pacientes con rotura capsular intraoperatoria tuvieron peores resultados en cuanto a supervivencia libre de enfermedad en comparación con las pacientes

que no presentaron rotura capsular, así como peor resultados en cuanto a la supervivencia media.

En un subgrupo analizado que comparaba rotura *preoperatoria* vs *intraoperatoria* los resultados mostraban una tendencia a peor progresión en cuanto a libre de enfermedad en las pacientes con rotura preoperatoria vs intraoperatoria pero no fue estadísticamente significativo. Así mismos pacientes con rotura preoperatoria tenían peor media de supervivencia.

3.- Comentario:

En esta revisión sistemática y metaanálisis de alta calidad de estudios observacionales no randomizados que examina la rotura de la cápsula en el cáncer de ovario en estadios iniciales se confirma la disminución de la supervivencia. Comparado con mujeres sin rotura capsular se reduce en un 50% la supervivencia.

El efecto de la rotura intraoperatoria ha sido debatido, pero sobre todo desde que en el 2014 la FIGO lo incorporó en el estadiaje. Estudios que valoran dicho efecto reportan resultados dispares. Tradicionalmente se esperaría que la rotura de la cápsula implicaría inseminación de células malignas en la cavidad abdominal. El grupo inicialmente estudió 8,850 pacientes que fueron intervenidas en estadios iniciales y encontraron que aquellas con rotura intraoperatoria tenían una supervivencia media a los 4 años de 86,8% vs 90,5% de las pacientes sin rotura capsular. Sin embargo, otros estudios no han demostrado un efecto negativo de forma consistente en la supervivencia argumentando que el comportamiento biológico de estos tumores en estadios iniciales es diferente que en estadios más avanzados. A pesar de que los resultados sugieren que la rotura intraoperatoria se asocia con disminución en el tiempo libre de enfermedad, así como en la supervivencia media. Es importante remarcar que los 17 estudios incluidos en el metaanálisis son heterogéneos con respecto a las conclusiones que se obtienen.

Estudios anteriores han reportado resultados dispares, alguno (Kim & colleagues) concluye que la rotura de la cápsula intraoperatoria no incrementa el riesgo de recurrencia en comparación con las cirugías sin rotura. Varios factores pueden contribuir a las diferencias en los resultados encontrados en nuestro estudio en comparación con el estudio de Kim. El estudio actual es mayor en cuanto al número de pacientes con respecto al otros (20,366 vs 2,382 por ejemplo) e incluía estudios no disponibles en el estudio de Kim. Adicionalmente el estudio de Kim tenía la limitación de que todas las pacientes recibieron QT adyuvante tras la cirugía inicial. En el estudio actual se incluían pacientes si se disponía de datos sobre la estadificación o QT adyuvante. Sin embargo no se ha podido realizar un subgrupo que analizara la supervivencia de las pacientes que reciben QT debido a la falta de datos dado el gran número de estudios incluidos en la revisión.

Estudios previos también han notificado que la cirugía endoscópica asocia un aumento en el riesgo de rotura de la cápsula. En un amplio estudio se asociaba una tasa de rotura en estos casos del 25,5%, lo que supone un problema dado el incremento de estas cirugías en el tratamiento del Ca. Ovario en estadios iniciales. La cirugía endoscópica a su vez puede infravalorar el grado de invasión frente a la cirugía abierta. No se ha podido realizar un subgrupo al respecto de lo expuesto para analizar el efecto del tipo de cirugía realizada en la supervivencia debido a la limitación de los datos reflejados del tipo de cirugía en los estudios analizados.

Varios estudios han intentado evaluar los factores asociados al incremento de rotura de la cápsula con resultados confusos. Un estudio que evaluó 7,227 casos con rotura intraoperatoria encontró que el subtipo histológico más frecuente asociado a la rotura era el de células claras (57%) con mayor riesgo en comparación con el endometriode (49%), el seroso (42%) y el mucinoso (32%). Sin embargo, estos resultados no se han observado en otros estudios. También se ha asociado al riesgo de rotura el tamaño del quiste. Quistes con tamaño de 8-10 cm asocia significativamente con mayor riesgo comparado con quiste de tamaño menor de 2 cm (34% vs 18% respectivamente).

Las recomendaciones para administración de QT adyuvante tras la cirugía en estadio inicial varía en base al subestadiaje, grado e histología del tumor. El tratamiento con QT adyuvante debe ser considerado en subgrupos con estadio IA grado 3 o histológicamente con células claras y en todos los estadios IC. Nuestro subgrupo analizado encontró una tendencia hacia una peor evolución en cuanto periodo libre de enfermedad si rotura *preoperatoria* vs *intraoperatoria*, así como una peor supervivencia media. El estudio de Kim encontró menor periodo de SV libre de enfermedad en las pacientes con rotura preoperatoria vs intraoperatoria. Esto hace plantear el manejo de estas pacientes, si sería preciso administrar QT adyuvante en el grupo de rotura intraoperatoria como en la rotura preoperatoria o manejo sin QT como en los casos de no rotura.

Los autores reconocen un importante número de limitaciones del estudio asociado al análisis:

- Todos los análisis son retrospectivos por lo que puede haber un potencial sesgo asociado a dicho estudio.
- No hay posibilidad de saber el tipo de cirugía realizada (endoscopia vs abierta) así como si el estadiaje fue realizado.
- No hubo un manejo uniforme en cuanto a la administración de QT adyuvante lo que puede influir en la SV así como mitigar la disminución de la SV observada en los casos con rotura.
- No fue posible evaluar los factores que pueden modificar el pronóstico como el tamaño tumoral o el tipo histológico.

- A menudo puede ser difícil determinar el momento de la rotura y es posible que las pacientes hayan sido definidas de forma inapropiadas como pacientes con cápsula rota.

A pesar de estas limitaciones esta cohorte grande con gran variedad de factores indicativos de cápsula rota se asocia con una disminución en el tiempo libre de enfermedad, así como de la SV media. Estos hallazgos sugieren la necesidad de un gran esfuerzo para evitar la rotura en las masas ováricas sospechosas durante la cirugía.

A pesar de que la cirugía endoscópica se asocia con menor morbilidad perioperatoria, el riesgo aumentado de rotura de la cápsula plantea una discusión en el manejo de las pacientes con masas sospechosas por el alto riesgo de rotura.

Se precisan más estudios para cuantificar el riesgo de rotura y la influencia de la rotura en cuanto a las tasas de recurrencia y supervivencia. Así mismo sería de gran importancia realizar iniciativas que minimicen el riesgo de rotura.