

# Cirugía de intervalo retardada en cáncer epitelial de ovario avanzado

## Delayed interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer

Carlos Eduardo Martínez<sup>1</sup>, Franco J. Calderaro Di Ruggiero<sup>2</sup>, Claudia Leal Diaz<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Analizar el impacto de la cirugía de intervalo retardada en las pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado que asistieron al Servicio de Ginecología Oncológica del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS. **Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional de corte transversal en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado. **Resultados:** Se incluyeron 17 pacientes, el tiempo promedio de retardo de la cirugía fue de 10 semanas (mínimo 4 a máximo 35 semanas). La edad promedio fue de 52,9±9,5 años, en promedio se aplicaron 6 ciclos de quimioterapia. El estadio del cáncer de ovario más frecuente fue el IIIC (88,2 %), seguido del IVA con

11,8 %. El tipo histológico más frecuente fue el seroso (82,3 %), seguido del endometriode, células claras y mixto (5,9 %). La tasa de citoreducción óptima fue de 64,7 %. La morbilidad posoperatoria fue baja (5,9 %). El 100 % de las pacientes recibió paclitaxel y carboplatino y un 47,1 % Bevacizumab. La respuesta patológica a la quimioterapia más frecuente fue la parcial (CCR 2= 41,2 %). La supervivencia libre de progresión fue de 36 meses (intervalo de confianza al 95 % [IC95 %], 18 a 53,9 meses), mientras que la supervivencia global fue de 88 meses (IC95 % 79,9-96,1 meses). **Conclusión:** La cirugía de intervalo retardada con resección total del tumor, mejora sustancialmente la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

**Palabras clave:** Cáncer, ovario, cirugía, intervalo, retardada.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.1.2>

ORCID: 0009-0006-1714-0984<sup>1</sup>

ORCID: 0000-0002-7101-8481<sup>2</sup>

ORCID: 0009-0003-1969-3660<sup>3</sup>

Posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica (Universidad Central de Venezuela), del Servicio de Ginecología Oncológica, del Hospital Especializado Nacional, Servicio Oncológico Hospitalario, del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS). Caracas. Venezuela.

<sup>1</sup>Cirujano General (Universidad Central de Venezuela). Residente del Posgrado de Cirugía Oncológica, SOH-IVSS.

**Recibido: 22 de diciembre 2023**

**Aceptado: 11 de enero 2024**

<sup>2</sup>Doctor en Ciencias de la Salud. Miembro Correspondiente Nacional, Puesto No. 41. Academia Nacional de Medicina. Cirujano General - Oncólogo. Ginecólogo Oncólogo. Jefe de Servicio, Director y Profesor de los Posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica del SOH-IVSS, UCV.

<sup>3</sup>Ginecólogo Obstetra, de la Universidad de Los Andes. Fellow en Microcolpohisteroscopia y Endocervicoscopia. Residente del Posgrado de Ginecología Oncológica, SOH-IVSS.

Correspondencia: Dr. Franco J. Calderaro Di Ruggiero. Servicio de Ginecología Oncológica, del Hospital Especializado Nacional, "Servicio Oncológico Hospitalario"- IVSS. Urbanización Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairret, Piso 4. El Cementerio. Caracas, Venezuela. Tel: 0414-2620056. E-mail: francocalderarod@hotmail.com

## SUMMARY

**Objective:** *To analyze the impact of delayed interval surgery on patients with advanced epithelial ovarian cancer who attended the Gynecology Oncology Service of the IVSS Hospital Oncology Service.* **Methods:** *A retrospective, observational cross-sectional study was conducted in patients with advanced epithelial ovarian cancer.* **Results:** *17 patients were included, and the average delay time for surgery was ten weeks (minimum 4 to maximum 35 weeks). The average age was 52.9±9.5 years; on average, six cycles of chemotherapy were performed. The most common ovarian cancer stage was IIC (88.2 %), followed by IVA with 11.8 %. The most frequent histological type was serous (82.3 %), followed by endometrioid, clear cell and mixed (5.9 %). The optimal cytoreduction rate was 64.7 %. Postoperative morbidity was low (5.9 %). 100 % received paclitaxel and carboplatin, and 47.1 % received Bevacizumab. The most common pathological response to chemotherapy was partial (CCR 2= 41.2 %). Progression-free survival was 36 months (95 % confidence interval [95 %CI], 18 to 53.9 months), while overall survival was 88 months (95 %CI, 79.9-96.1).* **Conclusion:** *Delayed interval surgery with total tumor resection substantially improves progression-free survival and overall survival.*

**Keywords:** *Cancer, ovarian, surgery, interval, retarded.*

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma epitelial representa la neoplasia maligna más común del ovario alcanzado el 85 % a 90 % de incidencia en la mayoría de los países, no es el más frecuente de los tumores malignos del aparato genital femenino, pero es el que produce una mayor morbilidad. En los países industrializados, la mortalidad por carcinoma del ovario es más elevada que la producida por el carcinoma de cuello uterino y endometrio combinada (1,2).

Es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en Estados Unidos y la quinta causa más común de mortalidad por cáncer en el sexo femenino (3). En Venezuela según las proyecciones de Globocan del año 2020 se estimó una tasa de incidencia 6,1 casos por cada 100 000 mujeres y una tasa de mortalidad de 3,8 casos por cada 100 000 mujeres. La mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados

de la enfermedad con una tasa de recurrencia a los 5 años que alcanza el 70 %, al momento del diagnóstico se estima que solo el 30 % de los casos serán completamente resecaos (4).

El tratamiento estándar del cáncer epitelial de ovario avanzado es la cirugía citorrreductora primaria en combinación con quimioterapia a base de platinos, siendo el objetivo principal de la cirugía la resección de toda enfermedad macroscópica visible, lo cual se traduce en un aumento de la supervivencia global cuando se compara con la citorreducción subóptima. En contraste, cuando la cirugía citorrreductora primaria no es factible debido a estatus performance mayor a 2 puntos, enfermedad en hemiabdomen superior irresecable se recomienda la administración de quimioterapia neoadyuvante 3 a 4 ciclos a base de platinos y paclitaxel, con el propósito de disminuir la carga tumoral y posteriormente realizar cirugía de intervalo (3).

Diversos estudios han establecido que la cirugía de intervalo disminuye las complicaciones posoperatorias y aumenta la supervivencia global de estas pacientes, para lo cual se han ideado una serie de protocolos de neoadyuvancia para aumentar la resecabilidad y por consiguiente la supervivencia de las pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado. Anteriormente las pacientes con cáncer de ovario en estadios avanzados no eran candidatas a resección quirúrgica, por lo que su expectativa de vida disminuía drásticamente, pero posterior a los trabajos de Meigs, se plantea que la remoción quirúrgica de los tumores de ovario podría mejorar el efecto de la radiación posterior a la cirugía en pacientes con enfermedad avanzada (5,6). Debido a que la mayoría de los ensayos aleatorizados que probaron los protocolos de quimioterapia neoadyuvante utilizaron de 3 a 4 ciclos antes de la cirugía de intervalo, las pautas de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO, por sus siglas en español); en la última actualización, publicada en el año 2021 y *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, por sus siglas en inglés); en la última actualización del año 2023, establecen que se prefieren de 3 a 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante, los retrasos desde la cirugía primaria hasta el inicio de la quimioterapia adyuvante se asocian a una menor supervivencia en el cáncer de ovario avanzado, sin embargo, no se conoce el impacto de los retrasos de la

quimioterapia neoadyuvante a la cirugía de intervalo en la evaluación de la supervivencia global y la respuesta patológica, a pesar de que la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de reducción de intervalo no parece tener un impacto negativo en la supervivencia de las pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado y que las complicaciones posoperatorias y la mortalidad disminuye hasta un 70 % a 80 % cuando se compara con la cirugía citorreductora primaria, aún sigue habiendo puntos de vista divergentes (7,8).

La cirugía de intervalo es una cirugía secundaria, que se efectúa durante el curso de la poliquimioterapia luego del tercer ciclo, en pacientes con cirugía subóptima primaria, y representa una alternativa para las pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado en las cuales no se puede lograr una cirugía citorreductora primaria, siendo demostrada su no inferioridad, no obstante, algunas pacientes experimentan un retraso entre la culminación de la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía de intervalo y hasta el momento, el impacto de la cirugía citorreductora de intervalo retrasada (*Delayed Interval Debulking*, DID por sus siglas en inglés) no está bien definido (5,6). Recientemente, la tensión de la pandemia global de COVID-19 en los centros hospitalarios obligó a muchas unidades a modificar el momento de la cirugía de intervalo y extender la cantidad de ciclos de quimioterapia neoadyuvante (9).

El objetivo del presente trabajo fue analizar el impacto de la cirugía de intervalo retardada en las pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado que asistieron al Servicio de Ginecología Oncológica del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS durante el período enero 2013 a diciembre 2018.

Para ello se procedió a 1) Identificar las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes del grupo de estudio; 2) Delimitar la morbilidad posoperatoria durante los primeros 30 días posterior al procedimiento; 3) Especificar la respuesta patológica según el Score de Böhm; 4) Estimar la supervivencia libre de progresión; 5) Evaluar la supervivencia global de las pacientes del grupo de estudio.

### Antecedentes

Vander Burg y col. (10) en 1995, desarrollaron un estudio aleatorizado fase 3 del Grupo Cooperativo de Cáncer Ginecológico de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), donde compararon la supervivencia global, el intervalo libre de progresión y la mortalidad posoperatoria en 278 pacientes sometidas a quimioterapia de inducción y posterior cirugía de intervalo (QT + QX) versus 138 pacientes sometidas a quimioterapia sin cirugía (QT); en un período de seguimiento de 5,6 años se evidenció un aumento de la supervivencia global (26 meses del grupo QT + QX, frente a 20 meses del grupo QT), y el intervalo libre de progresión en las pacientes sometidas a cirugía de intervalo (18 meses frente a 13 meses), concluyendo para la época que a pesar de los resultados observados en aumento de la supervivencia global y supervivencia libre de progresión, se necesitan más estudios con período de seguimiento y subrayan la necesidad de nuevas investigaciones para evaluar el valor curativo de la cirugía de intervalo.

En 2010, Vergote y col. (11) realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, de no inferioridad, comparando las pacientes con diagnóstico de carcinoma de ovario en estadio IIC o IV tratadas con citorreducción primaria versus quimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía de citorreducción de intervalo. De 632 pacientes elegibles para el estudio, la tasa de citorreducción óptima se logró en el 41,6 % de las pacientes sometidas a citorreducción primaria frente al 80,6 % de las pacientes sometidas a citorreducción de intervalo, las tasas de efectos adversos y mortalidad tendieron a ser mayores en la citorreducción primaria que en la citorreducción de intervalo, el cociente de riesgos instantáneos de muerte (análisis por intención de tratar), en el grupo asignado a quimioterapia neoadyuvante seguida de citorreducción a intervalos, en comparación con el grupo asignado a cirugía citorreductora primaria seguida de quimioterapia, fue 0,98 (intervalo de confianza [IC] del 90 %, 0,84 a 1,13; P = 0,01 para no inferioridad), demostrándose la no inferioridad de la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo para las pacientes con cáncer de ovario.

Da Costa Miranda y col. (12) en 2013 en Brasil, publicaron un estudio retrospectivo, llevado a cabo entre 2008 y 2012 para evaluar la eficacia y seguridad de administrar 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante a base de carboplatino y paclitaxel seguido de cirugía de citorreducción en pacientes con cáncer de ovario en estadio IIIC y IV no aptas para cirugía citorreductora primaria, con una muestra de 82 pacientes, con una edad media de 60 años. Se obtuvo una tasa de complicaciones posoperatorias de 6,2 %, se logró una tasa de resección completa (R0) en el 63,7 % de los casos, después de la quimioterapia neoadyuvante el 23,1 % de las pacientes experimentó una respuesta patológica completa, 57,4 % obtuvo una respuesta parcial. Con una mediana de seguimiento de 19,2 meses, la media de supervivencia global fue de 41,9 meses en las pacientes que tuvieron resección completa, 28,3 meses en pacientes con enfermedad residual microscópica (R1) y 29,2 meses en pacientes con enfermedad residual macroscópica (R2). Concluyendo que 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante fueron seguros, eficaces y no aumentaron la tasa de complicaciones perioperatorias y posoperatorias en pacientes con cáncer de ovario en estadio IIIC y IV.

En 2015, Kehoe y col. (13) desarrollaron el estudio *Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer* (CHORUS), el cual fue un ensayo multicéntrico, controlado, aleatorizado, de no inferioridad, fase 3, llevado a cabo desde 2004 hasta 2010. De un total de 550 pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario en estadio III y IV se aleatorizó a 276 mujeres a citorreducción primaria y a 274 mujeres a quimioterapia primaria. La mediana de supervivencia global fue de 22,6 meses en el grupo de cirugía primaria frente a 24,1 meses en el grupo de quimioterapia primaria, los eventos adversos grado 3 y 4 y la muerte dentro de los primeros 28 días posteriores a la cirugía fueron más frecuentes en el grupo de cirugía primaria que en el grupo de quimioterapia primaria (60 [24 %] de 252 mujeres frente a 30 [14 %] de 209,  $p=0,0007$ , y 14 mujeres [6 %] vs. 1 mujer [ $<1$  %],  $p=0,001$ ). Se concluyó que en mujeres con cáncer de ovario en estadio III o IV, la supervivencia con quimioterapia primaria no es inferior a la cirugía primaria.

En 2020, Fagotti y col. (14), desarrollaron el estudio SCORPION-NCT01461850, un estudio aleatorizado, doble ciego, que evaluó la seguridad de la cirugía citorreductora primaria versus la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer epitelial de ovario avanzado (estadio IIIC-IV), en términos de complicaciones perioperatorias y supervivencia libre de progresión. De 171 pacientes asignaron aleatoriamente a 84 pacientes a cirugía citorreductora primaria (brazo A), versus 87 pacientes a quimioterapia neoadyuvante (brazo B), las tasas de resección completa (R0) fueron diferentes entre los brazos (47,6 % en el brazo A frente a 77,0 % en el brazo B;  $p=0,001$ ). Se registraron 53 complicaciones posoperatorias mayores, distribuidas principalmente en el brazo A en comparación con el brazo B (25,9 % vs. 7,6 %;  $p=0,0001$ ), la mediana de supervivencia libre de progresión y global fue de 15 y 41 meses para las pacientes asignadas a cirugía de reducción de masa primaria, en comparación con 14 y 43 meses para las pacientes asignadas a quimioterapia neoadyuvante. La quimioterapia neoadyuvante y la cirugía citorreductora primaria tienen la misma eficacia cuando se utilizan en sus máximas posibilidades, pero el perfil de toxicidad es diferente.

Chen y col. (15), en 2018, reportan un estudio que evalúa el impacto del intervalo de tiempo desde la quimioterapia neoadyuvante hasta la cirugía de intervalo (TTS), en pacientes con cáncer primario de ovario, trompa y peritoneo usando como punto de corte 4 semanas, fue un estudio de cohorte retrospectivo donde incluyeron 152 pacientes con cáncer de ovario, trompa y peritoneo en estadio III y IV y se evaluó dos grupos: 115 pacientes con intervalo menor a 4 semanas ( $TTS \leq 4$ ) y 37 pacientes con intervalo mayor a 4 semanas ( $TTS > 4$ ). El estudio demostró que la supervivencia libre de progresión fue mayor en el grupo  $TTS < 4$  semanas que en el grupo  $TTS > 4$  semanas (26 frente a 14 meses,  $P = 0,04$ ) sin cambios en la supervivencia global para ambos grupos ( $P = 0,231$ ), sus hallazgos no demostraron ninguna relación entre la quimioterapia neoadyuvante y el intervalo de cirugía en la supervivencia global, pero si se observó un efecto perjudicial de  $TTS > 4$  semanas en la supervivencia libre de progresión.

En 2018, Crusz y col. (16), presentan un estudio retrospectivo de pacientes con cáncer de ovario avanzado que no se consideraron aptas para cirugía primaria o cirugía de intervalo después de 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante, pero se sometieron a cirugía de intervalo retardada después de 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante. Entre 2004 y 2016 en Barts y The London Hospital, Reino Unido, fueron evaluadas 29 pacientes con cáncer de ovario en estadio IIIc y IV, La citoreducción completa (R0) se logró en el 57 % (17/29) y la resección R1 (< 1 cm de enfermedad residual), en el 24 % (7/29). De los 26 pacientes que tuvieron recurrencia documentada, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 17 meses (IC del 95 %: 13,7 a 20,2). La mediana de supervivencia general (SG) fue de 36 meses (IC del 95 %: 21,0; 51,0), concluyendo que, a pesar del número limitado de casos, los datos de supervivencia global de las pacientes sometidas a cirugía de intervalo retardada son prometedores. En el mismo año 2018, Phillips y col. (17) publicaron una revisión retrospectiva de un solo centro del Reino Unido entre 2007 y 2017, en pacientes con cáncer de ovario avanzado, que recibieron quimioterapia neoadyuvante mayor a 5 ciclos para evaluar el impacto y los resultados en la supervivencia global posterior a la cirugía de citoreducción. Se dividió la muestra en dos grupos comparativos: el grupo 1 reclutó a aquellas pacientes que recibieron el régimen estándar de 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante, y el grupo 2 conformados por las pacientes que recibieron tratamiento prolongado (5 ciclos o más) debido a factores de la paciente o la enfermedad. De una muestra conformada por 398 pacientes, 231 pacientes conformaron el grupo 1 y 167 pacientes el grupo 2, la media de edad fue de 63,9 años para ambos grupos, no hubo diferencias en la supervivencia global en ambos grupos (SG de 51,1; 36,1 y 34,3 meses en el grupo 1 que obtuvo una resección R0, R1 y R2, respectivamente; y 53; 24,7 y 22 meses en el grupo 2, que obtuvo una resección R0, R1 y R2, respectivamente). En los pacientes que alcanzaron R1, hubo una tendencia hacia una disminución de la supervivencia global con una mayor exposición a la neoadyuvancia de 36,1 meses (IC del 95 %: 32,0-40,2) con 3 ciclos a 24,3 meses (IC del 95 %: 14,4-34,2) con  $\geq 6$  ciclos. El estudio concluyó que la cirugía

citoreductora se le debe ofrecer a todas las pacientes, independientemente de la exposición a la quimioterapia neoadyuvante y realizarla si se puede alcanzar una resección completa R0, la citoreducción R1 tiene un valor cuestionable en pacientes que reciben menos de 4 ciclos y pierde valor cuando se reciben más de 6 ciclos.

Plett y col. (18), en 2020, en Alemania publicaron un estudio multicéntrico internacional de cohorte retrospectivo, donde evaluaron el papel de la cirugía de intervalo retardada en la persistencia de enfermedad residual después de más de 5 ciclos de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de ovario avanzado. Entre 2011 y 2017 evaluaron a 308 pacientes lograron una tasa de resección completa en el 60,1 % de los casos, la tasa de complicaciones graves fue de 9,7 % y la mortalidad a los 30 días posoperatorios fue de 0,3 %, la mediana de supervivencia global y libre de recurrencia fue de 19,5 y 49,2 meses en las pacientes en las que se realizó resección completa, en comparación con 14,8 y 33,0 meses en pacientes con resección incompleta ( $p=0,001$ ), concluyendo que al ofrecer cirugía a pacientes con enfermedad persistente después de más de 5 ciclos podría estar asociado con un resultado favorable si se logra una resección completa.

Nitecki y col. (19), en el 2021 publicaron un estudio de cohorte retrospectivo evaluando el número ideal de ciclos de quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía de citoreducción de intervalo en pacientes con cáncer de ovario avanzado, usando una cohorte de 265 pacientes los cuales dividieron en 4 grupos: quimioterapia neoadyuvante 3-4 ciclos seguida de citoreducción óptima (grupo 1), quimioterapia neoadyuvante 3-4 ciclos seguida de citoreducción subóptima (grupo 2), quimioterapia neoadyuvante  $>4$  ciclos seguida de citoreducción óptima (grupo 3), quimioterapia neoadyuvante  $>4$  ciclos seguida de citoreducción subóptima (grupo 4). En el análisis multivariable, la recepción de  $>4$  ciclos de quimioterapia neoadyuvante no se asociaron con una peor supervivencia libre de progresión ni supervivencia global (índice de riesgo ajustado [aHR] 1,02; IC del 95 %: 0,74-1,42; aHR 1,12, IC del 95 %: 0,73-1,72, respectivamente), que el grupo que recibió de 3-4 ciclos, cualquier cantidad de enfermedad residual se asoció con una peor

supervivencia libre de progresión y supervivencia global independientemente del número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante.

A nivel mundial, el cáncer de ovario afecta aproximadamente a 239 000 pacientes y causa 152 000 muertes al año, lo que lo convierte en la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en la mayoría de los países desarrollados. El origen de los tumores epiteliales no está muy claro, están los tumores que se forman en el epitelio superficial del ovario y en las inclusiones müllerianas, bien sea por endosalpingiosis o por invaginación del epitelio superficial del ovario durante la reparación de la ovulación o por implantación de células del endometrio, denominados tumores de tipo I. Normalmente, este proceso implica una vía de múltiples pasos, relativamente lenta y es responsable de muchos cánceres en estadio temprano como el endometriode, células claras, mucinoso y seroso de bajo grado. Por el contrario, los cánceres serosos de alto grado, y más frecuentes, denominados de tipo II, tienen un fenotipo que se parece al de la mucosa de las trompas de Falopio y suelen presentar mutaciones de p53. La incidencia específica por edad de esta enfermedad aumenta velozmente de los 20 a los 80 años (20,21).

Entre los factores de riesgo, han sido estudiados los genes de penetrancia baja a moderada que predisponen al cáncer de ovario, así como mutaciones hereditarias en los genes de reparación de desajustes asociados con el síndrome de Lynch tipo II. Las mujeres portadoras de estas mutaciones tienen un riesgo mayor de padecer varios tipos de cáncer, incluidos el cáncer de colon, endometrio y ovario. Por lo general los cánceres de ovario que se presentan son histológicamente endometrioides o de células claras y generalmente se encuentran en estadio III (22,23).

Los factores hereditarios están implicados en aproximadamente el 20 % de los cánceres de ovario, la mayoría se debe a mutaciones patogénicas de los genes BRCA1 o BRCA2. Al menos 15 % de las mujeres con cáncer de ovario no mucinoso de alto grado tienen mutaciones de la línea germinal en BRCA1/ 2, y lo que es más importante, casi el 40 % de estas mujeres no tiene antecedentes familiares de cáncer de mama/ ovario (7,24).

### **Clasificación histopatológica**

La mayoría de los casos de cáncer de ovario son de origen epitelial, FIGO respalda la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS): tumores serosos, mucinosos, endometrioides, células claras, transicionales o células de Brenner, indiferenciados, mixtos (24).

Para los carcinomas no serosos (la mayoría endometrioides y mucinosos), la clasificación es idéntica a la utilizada en el útero, basada en la arquitectura con una actualización de un paso si hay una atipia nuclear prominente, de la siguiente manera: GX: No se puede evaluar; G1: Bien diferenciado; G2: Moderadamente diferenciado; G3: Pobrementemente diferenciado. Los carcinomas serosos se clasifican en un sistema de dos grados acorde con su biología. Los carcinomas serosos de alto grado, incluidos de apariencia clásica y los que tienen características SET (sólido, de tipo endometriode y de transición), tienen una alta frecuencia de mutaciones en el gen p53, mientras que los carcinomas serosos de bajo grado a menudo se asocian con tumores serosos proliferativos limítrofes o atípicos, a menudo contienen mutaciones en BRAF y KRAS y contienen p53 de tipo salvaje (24-26).

Aproximadamente dos tercios de todos los cánceres epiteliales del ovario se encuentran en estadio III o IV en el momento del diagnóstico (25-27). El pronóstico de las neoplasias epiteliales malignas del ovario se ve afectada de forma independiente por lo siguiente: estadio del cáncer al momento del diagnóstico, tipo y grado histológico, diámetro máximo de enfermedad residual tras cirugía citorreductora (27,28).

La laparotomía de estadificación es parte importante del tratamiento precoz, si la sospecha preoperatoria es de malignidad, se debe realizar una laparotomía, y si no hay evidencia visible o palpable de enfermedad (14,28,29).

### **Cirugía de citorreducción primaria para la enfermedad avanzada**

El estadio III o IV puede afectar el estado funcional y la actitud para la cirugía, el principal indicador pronóstico más importante en pacientes con cáncer de ovario en estadio avanzado es el

volumen de enfermedad residual después de la citorreducción quirúrgica. Por lo tanto, las pacientes cuya condición médica lo permita generalmente deben someterse a una laparotomía primaria con histerectomía abdominal total, salpingooforectomía bilateral, omentectomía e intento máximo de citorreducción óptima, esto puede requerir resecciones intestinales o resección parcial o completa de otros órganos, la disección de los ganglios clínicamente negativos durante la cirugía citorreductora no aumenta la supervivencia libre de progresión o general, y no debe realizarse (29).

### **Cirugía de citorreducción de intervalo**

En pacientes seleccionados con enfermedad en estadio III C o IV comprobada citológicamente que pueden no ser buenos candidatos a citorreducción primaria, se puede administrar inicialmente 3 a 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante, seguido de cirugía citorreductora a intervalos y quimioterapia adicional, la cirugía citorreductora de intervalo después de quimioterapia neoadyuvante muestra una supervivencia equivalente con menos morbilidad en comparación con la cirugía citorreductora primaria y puede ser particularmente útil en pacientes con estado funcional deficiente, comorbilidades médicas significativas, metástasis viscerales y aquellas que tienen grandes derrames pleurales y/o ascitis macroscópica. La evaluación patológica del tumor residual después de la quimioterapia neoadyuvante permitirá estimar la enfermedad residual y la respuesta patológica (7).

### **Quimioterapia para el cáncer epitelial de ovario precoz**

El pronóstico de las pacientes con tumores adecuadamente estadificados con cánceres de ovario de grado 1 o 2 en estadio IA y IB es muy bueno, la quimioterapia adyuvante no proporciona beneficios adicionales y no está indicada. En estadio IC se administra quimioterapia adyuvante basada en platino a la mayoría de los pacientes. Todos los pacientes con enfermedad en estadio II deben recibir quimioterapia adyuvante (7,30).

### **Quimioterapia para el cáncer epitelial de ovario avanzado**

Los pacientes que han tenido citoreducción primaria deben recibir quimioterapia después de la cirugía, el estándar aceptado es 6 ciclos de quimioterapia combinada basada en platino, con un platino (carboplatino o cisplatino) y un taxano (paclitaxel o docetaxel). La quimioterapia combinada con carboplatino y paclitaxel intravenosos o cisplatino y paclitaxel intraperitoneales son las opciones de tratamiento estándar para pacientes con enfermedad avanzada, con evidencia que respalda la adición de bevacizumab (7,30,31).

### **Quimioterapia neoadyuvante**

Una proporción cada vez mayor de pacientes con cáncer de ovario en estadio avanzado recibe tratamiento con quimioterapia neoadyuvante inicial (NACT, por sus siglas en inglés) durante 3 o 4 ciclos antes de la reducción del intervalo y quimioterapia adicional. Esto se basa en los resultados de cuatro ensayos que informaron resultados equivalentes para la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general, pero menos morbilidad y mortalidad en comparación con la cirugía de reducción de masa primaria (PDS) (7,30,31).

La puntuación histológica del tejido resecado en la cirugía de intervalo representa un método ideal para evaluación de la respuesta a los tratamientos quimioterápicos y permite una estimación del tumor residual. Böhm y col., en el 2015, desarrollaron y validaron un sistema de puntuación histopatológica para medir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (CRS) basado en tres niveles, hay datos recientes que indican que aquellas pacientes que alcanzan una buena respuesta patológica tienen mejores resultados (32).

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

En el presente estudio se consideró como basamento ético la declaración de Helsinki

pertenciente a la Asociación Médica Mundial, en cuanto a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial realizada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y revisada en Tokio de 2004 (33,34).

El presente protocolo de investigación requirió de la aprobación del Comité de Ética del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS para su realización, enmarcado dentro del cumplimiento los principios bioéticos fundamentales para la investigación como son autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia, siendo respetados en su totalidad por los investigadores (35).

Una vez obtenida la aprobación del Comité de Ética, se realizó un estudio retrospectivo, observacional de corte transversal (36). La muestra fue de tipo no probabilística intencional (37), que estuvo conformada por todas las pacientes con cáncer de ovario avanzado que acudieron al Servicio de Ginecología Oncológica en la institución antes mencionada, y que fueron tratadas con cirugía de intervalo retardada (siendo esta la modalidad de tratamiento que consiste en cirugía de citorreducción posterior a quimioterapia neoadyuvante mayor a 4 ciclos) (16,18) y que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

**Criterios de inclusión:** Pacientes mayores a 18 años y menores de 80 años; Diagnóstico histológico de cáncer epitelial de ovario estadio III y IVA; Quimioterapia neoadyuvante mayor a 4 ciclos; y Pacientes que hayan recibido cirugía de intervalo retardado en la institución. **Criterios de exclusión:** Histología de cáncer no epitelial del ovario; Pacientes con cáncer de ovario en estadio precoz; Pacientes con cáncer epitelial de ovario estadio IVB; Quimioterapia neoadyuvante menor a 4 ciclos; y Pacientes con cirugía de intervalo retardada realizada en otro centro.

**Procedimientos:** Se realizó la búsqueda en la base de datos de archivos médicos del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS, de las pacientes que asistieron a la consulta de Ginecología Oncológica entre los años 2013 a 2018 con diagnóstico de cáncer de ovario. Tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión se seleccionó la muestra, de las que se extrapolaron la información y se plasmó en una

ficha de recolección de datos. Se llevó a cabo la revisión de láminas de biopsia de las piezas quirúrgicas por un solo anatomopatólogo en las pacientes seleccionadas para categorizar la respuesta patológica. Una vez obtenidos los datos pertinentes para el estudio se procesaron para su respectivo análisis estadístico.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó por medio de estadística descriptiva, las variables nominales se expresaron en frecuencia y porcentaje, y las variables cuantitativas en media, mediana  $\pm$  desviación estándar (DE), intervalo de confianza al 95 % (IC95 %) mínimo y máximo. Para el análisis de supervivencia y supervivencia libre de progresión univariante se construyeron curvas utilizando el método de Kaplan-Meier. Los resultados se consideraron como estadísticamente significativos para un valor de  $p < 0,05$ . Dichos análisis se realizaron mediante el uso del paquete estadístico SPSS versión 26 (IBM, Chicago, USA).

## RESULTADOS

La población estuvo comprendida por 150 pacientes que fueron tratadas en el servicio de Ginecología Oncológica, durante el período enero de 2013 a diciembre de 2018, con diagnóstico de cáncer de ovario en todos los estadios. Siendo el Servicio Oncológico Hospitalario un centro oncológico de referencia nacional, la mayoría de las pacientes que acudieron al servicio se encontraban recibiendo quimioterapia neoadyuvante, a dicha población se les aplicó los criterios de inclusión y exclusión, obteniéndose una muestra que estuvo conformada por 17 pacientes.

La edad promedio fue de  $52,9 \pm 9,5$  años, el peso, talla, índice de masa corporal, edad de la menarquia, número de hijos y ciclos de quimioterapia se muestran en el Cuadro 1.

Se observa que la mayoría de las pacientes eran de raza blanca (52,9 %) y el 47,1 raza negra. La comorbilidad más frecuentemente reportada fue la hipertensión arterial (41,2 %), seguido del hipotiroidismo con 11,8 %. El 76,5 % de

las pacientes se encontraba en etapa posmenopáusica, como se muestra en el Cuadro 2.

Cuadro 1

Variables	Estadísticos / n (%)
N	17
Edad (años) (*)	53 ± 9
Peso (kg) (*)	60 ± 18
Talla (m) (*)	1,58 ± 0,07
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (*)	23,8 ± 6,7
Edad de menarquía	12 ± 2
Número de Hijos	
Ninguno	3 (17,6)
1 a 2	5 (29,4)
Tres y más	9 (52,9)
Número de ciclos	
>4 ciclos ≤6 ciclos	15 (88,2)
> 6 ciclos	2 (11,8)

(\*) media ± desviación estándar n (%)

Cuadro 2

Variables	Estadísticos
Raza	
Afrodescendiente	8 (47,1)
Blanca	9 (52,9)
Comorbilidades	
HTA	7 (41,2)
Hipotiroidismo	2 (11,8)
DM tipo 2	1 (5,9)
TBC	1 (5,9)
Menopausia	
Sí	13 (76,5)
No	4 (23,5)

n (%)

El estadio del cáncer de ovario más frecuente fue el IIIC en el 88,2 % de los casos, seguido del IVa con 11,8 % (Figura 1).

El tipo histológico más frecuente fue el seroso 82,3 % de los casos, seguido del de células claras, endometriode y mixto con 5,9 % cada uno. El tiempo promedio de retardo entre la culminación de la quimioterapia y la cirugía citorreductora fue de 10 semanas (mínimo 4 a máximo 35 semanas).

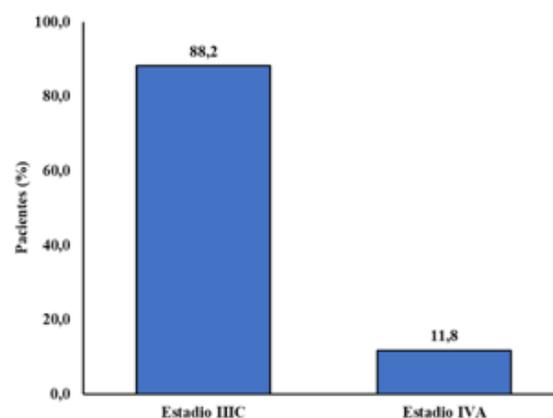


Figura 1. Estadio del cáncer de ovario.

El tipo de citorreducción fue óptima en el 64,7 % y sub-óptima en el 35,3 % (Figura 2).

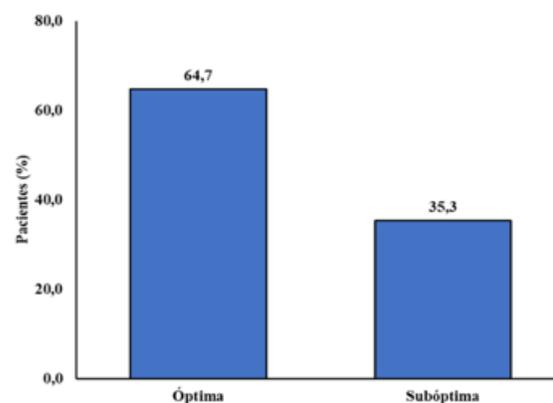


Figura 2. Tipo de citorreducción.

La morbilidad posoperatoria fue baja, representado por un caso (5,9 %) con shock hipovolémico en las primeras 24 horas, y un caso de dehiscencia de la herida, fístula vesicovaginal y trombosis venosa profunda, que se presentaron 7 días después de la cirugía (Cuadro 3).

Cuadro 3  
Morbilidad posoperatoria

Morbilidad posoperatoria	Frecuencia	Porcentaje
Morbilidad quirúrgica 24 horas		
Shock hipovolémico	1	5,9
Morbilidad quirúrgica 48-72 horas		
Dehiscencia de herida	1	5,9
Fístula vesicovaginal	1	5,9
Trombosis venosa profunda	1	5,9

Todas las pacientes (100 %) recibieron paclitaxel y carboplatino, y un 47,1 % recibió Bevacizumab.

La respuesta patológica a la quimioterapia (*Chemotherapy Response Score [CRS]*) más frecuente fue la parcial (CRS 2) en el 41,2 %, seguido de la mínima (CSR 1) y completa (CRS 3) con 29,4 % cada uno (Figura 3).

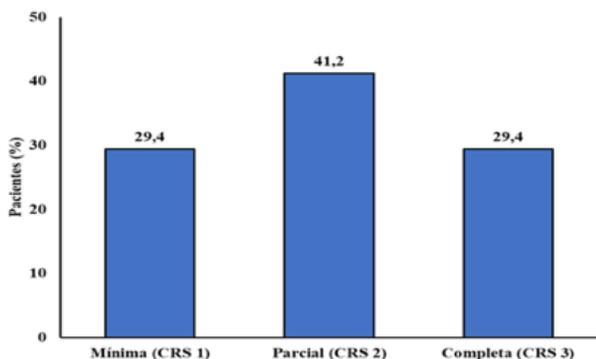


Figura 3. Respuesta patológica a la quimioterapia.

En la Figura 4 muestra la curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión, donde la mediana fue de 36 meses (IC95 %, 18 a 53,9 meses), siendo el último caso libre de enfermedad a los 72 meses de seguimiento.

En la Figura 5 se muestra la supervivencia global en las curvas de Kaplan-Meier, donde la mediana de supervivencia fue de 88 meses (IC95 % 79,9-96,1 meses).

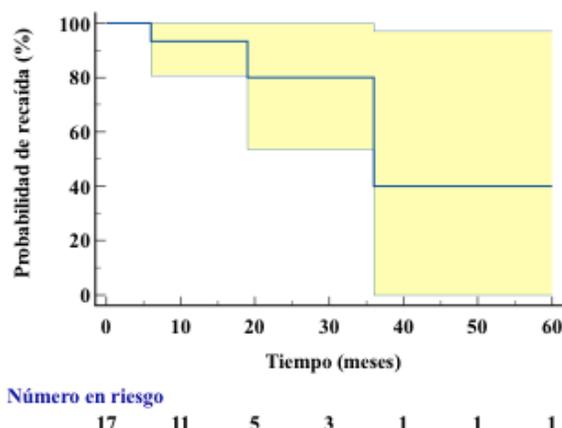


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión.

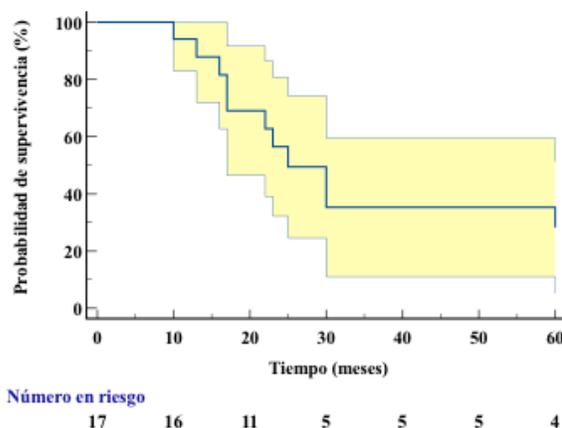


Figura 5. Supervivencia global en las curvas de Kaplan-Meier.

## DISCUSIÓN

El cáncer de ovario es la principal causa de muerte entre las pacientes con cáncer ginecológico en países desarrollados y la cuarta neoplasia maligna ginecológica más común, tradicionalmente se considera que la cirugía citorrreductora primaria seguida de quimioterapia adyuvante, es la mejor opción para la mayoría de

los casos de cáncer epitelial de ovario, porque los estudios muestran que se asocia con un aumento significativo de las tasas de supervivencia global y libre de progresión (38).

En el presente estudio se evaluó el impacto del retraso de la cirugía después del cumplir en promedio 6 ciclos quimioterapia. La edad promedio fue de  $53 \pm 9$  años, siendo similar a lo reportado en el estudio de Fagotti y col. (14) donde tuvieron un promedio de edad de 56,2 años, y con una edad menor a lo descrito por Nitecki y col. (19), Cruzs y col. (16), Vergote y col. (11), Da Costa Miranda y col. (12), Chen y col. (15), y Phillips y col. (17), quienes reportaron una edad promedio de 60 años, y confirmando que el cáncer epitelial de ovario avanzado se presenta en mayor frecuencia en la edad posmenopáusica. La raza más frecuente fue la raza blanca con 52,9 %, lo que concuerda con el estudio de Nitecki y col. (19) quien obtuvo un porcentaje de raza blanca de 87 %. El estudio demostró que las pacientes tuvieron un índice de masa corporal promedio de  $24 \text{ kg/m}^2$ , siendo las comorbilidades más frecuentes la hipertensión arterial en el 41,2 %, seguidas del hipotiroidismo en 11,8 %, diabetes mellitus tipo 2 y tuberculosis en 5,9 %, lo que deja en evidencia el alto porcentaje de pacientes con enfermedades sistémicas en la población. La menarquía comenzó a una media de 12 años, lo cual indica que no fue precoz, siendo este uno de los factores de riesgo del cáncer de ovario; del mismo modo las pacientes tuvieron una media de 2 hijos, dejando de manifiesto que el número de embarazos no parece jugar un factor protector para el desarrollo de la enfermedad.

A nivel mundial el cáncer de ovario es diagnosticado en etapas avanzadas, y dentro de la clasificación de la FIGO, el estadio más frecuente en el presente estudio fue el IIIC en el 88,2 %, seguido del estadio IVA con un 11,8 %, siendo similar a lo reportado en los estudios de Vergote y col. (11), Fagotti y col. (14) y Chen y col. (15) en cuyos estudios predominó el estadio IIIC, y diferente a los resultados reportados por Nitecki y col. (19) y Cruzs y col. (16), en sus respectivos estudios. El tipo histológico seroso fue el más frecuente encontrado en el presente estudio (82,3 %), concordando con los datos en la literatura que reportan a este tipo histológico como el más frecuente en las neoplasias epiteliales

malignas del ovario, mayormente asociados a pacientes en edad posmenopáusicas.

Cuando se analiza el régimen de quimioterapia neoadyuvante implementado, se observa que el 100 % de las pacientes de este estudio recibió el esquema de paclitaxel más carboplatino, régimen de primera línea estandarizado por las pautas de la FIGO 2021 y NCCN 2023, siendo el mismo régimen usado en los estudios de Chen y col. (15) en un 82,9 %, Fagotti y col. (14) en el 100 % de sus pacientes y Cruzs y col. (16) en el 69 %. En el 47,1 % de los casos se asoció bevacizumab, datos que son diferentes a lo reportado en el estudio de Plett y col. (18), quien usó bevacizumab solo en el 6,1 % de sus pacientes, y un régimen diferente a lo reportado por Van der Burg y col. (10), quien utilizó quimioterapia basada en ciclofosfamida y cisplatino, recordando que dicho estudio fue el trabajo piloto para el uso de la quimioterapia neoadyuvante en cáncer epitelial de ovario avanzado.

El 94,1 % de las pacientes recibió 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante y 5,9 % recibió más de 6 ciclos. En el estudio de Plett y col. (18), se reportó que el 69,8 % de las pacientes recibieron 6 ciclos, 11 % de 7 a 9 ciclos y 19,2 % hasta 5 ciclos. Da Costa Miranda y col. (12) registraron un promedio de 6 ciclos en el 90,2 % de los casos, Phillips y col. (17) tuvo un porcentaje de 41,9 % de las pacientes que recibieron 5 ciclos, Cruzs y col. (16) reportó que el 100 % de las pacientes de su estudio recibió 6 ciclos, teniendo en cuenta que la cirugía de intervalo se efectúa posterior a 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante. Estos resultados expresados anteriormente pueden deberse a que, al reevaluar la respuesta clínica, bioquímica e imagenológica, se confirma persistencia de enfermedad sin ser resecable, por lo cual se mantiene a la paciente bajo régimen de quimioterapia neoadyuvante hasta obtener resultados que permitan realizar una cirugía de citorreducción retardada.

En el estudio de Chen y col. (15), se concluyó que el intervalo de tiempo entre la finalización de la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía de citorreducción, tenía un impacto en la supervivencia libre de progresión cuando era efectuada en un tiempo no mayor a 4 semanas. En el presente estudio se analizó dicho intervalo de tiempo y se obtuvo una media de 10 semanas,

siendo el período mínimo 4 semanas y el máximo de 35 semanas. A pesar de que no se puede comparar el tiempo promedio de cirugía con los resultados obtenidos por Chen y col. (15), porque difiere en el número de semanas entre la finalización de la quimioterapia y la cirugía de citorreducción, se observa en los resultados que, a mayor intervalo de tiempo, menor período libre de enfermedad, sin cambios en la supervivencia global.

Cuando se analizan los datos obtenidos en la morbilidad posoperatoria, el estudio obtuvo una tasa de morbilidad inmediata de 5,9 % dado por un caso de shock hipovolémico, y 3 complicaciones tardías: trombosis venosa profunda, dehiscencia de la herida quirúrgica y fístula vesicovaginal, encontrando similitud con el estudio de Kehoe y col. (13), que obtuvo una tasa de complicaciones hemorrágicas de 3 %, Fagotti y col. (14) de un 7,6 %, Da Costa Miranda y col. (12) de 6,2 % y Plett y col. (17) de 9,7 %. Al analizar los resultados, se aprecia que el 75 % de las pacientes recibió el régimen de paclitaxel, carboplatino y bevacizumab, y fueron operadas a las 4 semanas de haber finalizado la quimioterapia neoadyuvante, esto probablemente guarda relación con los efectos adversos descritos asociados al bevacizumab, y un intervalo de tiempo entre la finalización del tratamiento y la cirugía de citorreducción mucho menor. En los primeros 30 días del posoperatorio del presente estudio, se obtuvo una mortalidad del 0 %, el 29,4 % están vivas y el 70,5 % fallecieron. Kehoe y col. (13) reportaron una mortalidad postoperatoria menor de 1 %, Vergote y col. (11) demostraron en su estudio una mortalidad postoperatoria de 0,7 % y Plett y col. (18) obtuvieron una mortalidad a los 30 días del 0,3 %, por lo que no hay relación entre la cirugía de intervalo retardada, el estadio y la mortalidad posoperatoria.

Se obtuvo una tasa de resección R0 de 64,7 % y 35,3 % resección R1, similares a lo obtenido en el estudio de Da Costa Miranda y col. (12), donde se obtuvo una tasa de resección completa en el 63,7 %, Cruzs y col. (16) de un 57 % y Plett y col. (18) de un 60,1 %, y en menor proporción a lo obtenido por Vergote y col. (11) que obtuvo una tasa de resección completa de 80,6 %. En el estudio de Phillips y col. (17) se concluyó que aquellas pacientes con tasa

de resección subóptima que hayan recibido 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante tuvieron una peor supervivencia, lo que concuerda con la literatura donde se describe que el principal factor pronóstico adverso en el cáncer de ovario es la presencia de enfermedad residual.

La respuesta patológica según el score de Böhm que predominó en el presente estudio, fue la respuesta parcial en 41,2 % (7 pacientes), 5 pacientes tuvieron una respuesta completa (29,4 %) y 5 una respuesta nula (29,4 %), similar al estudio de Plett y col. (18) quienes alcanzaron una tasa de respuesta parcial en el 44,7 % de los casos, un 34,6 % experimentó una respuesta completa y un 33,3 % con respuesta nula. En el estudio de Da Costa Miranda y col. (12) obtuvieron una tasa de respuesta patológica parcial en el 57,4 % de los casos y un 23,1 % experimento una respuesta completa, hay que mencionar que este último estudio no se utilizó el score propuesto por Böhm y col. (32), en vista de que el estudio fue publicado en el año 2013 y este score fue propuesto y publicado en el año 2015.

La supervivencia libre de progresión en el presente estudio se estimó en un promedio de 36 meses, siendo el período de menor tiempo 5 meses y una paciente que lleva 72 meses libre de progresión al momento de la realización de la siguiente investigación, lo cual modifica en términos estadísticos los resultados obtenidos, siendo superior a lo reflejado en el estudio de Plett y col. (18) de 16,6 meses, Cruzs y col. (16) de 17 meses, Chen y col. (15) de 26 meses en aquellas que fueron operadas antes de las 4 semanas de haber finalizado la quimioterapia neoadyuvante, Van de Burg y col. (10) de 18 meses, y Fagotti y col. (14) de 14 meses en el grupo que recibió quimioterapia neoadyuvante.

Partiendo del concepto de supervivencia global, en las pacientes del presente estudio se obtuvo una media de 88 meses, siendo el menor período de tiempo de supervivencia global de 10 meses y el mayor de 108 meses, dado por una paciente que se le realizó cirugía de máximo esfuerzo, encontrándose esta paciente aun viva al momento de la realización de este estudio, siendo estos resultados superiores a los reportados por Fagotti y col. (14) que reportó una supervivencia global media de 43 meses, Cruzs y col. (16) con una supervivencia general promedio

de 36 meses, Kehoe y col. (13) con 24,1 meses de supervivencia, Van der Burg y col. (10) con 26 meses, Da Costa Miranda y col. (12) que reportaron una supervivencia global de 41,9 meses en aquellas pacientes que obtuvieron una citorreducción completa y descendió a 28,3 meses cuando la citorreducción era incompleta, Plett y col. (18) quienes documentaron una supervivencia global de 40,7 meses y Phillips y col. (17) una supervivencia de 53 meses cuando la citorreducción era R0 y descendió a 24,7 y 22 meses cuando se realizaba citorreducción R1 y R2, respectivamente, dejando en manifiesto que la cirugía de intervalo retardada con resección completa de enfermedad, iguala los resultados de supervivencia global obtenidos cuando se compara con la cirugía citorreductora primaria.

### CONCLUSIONES

- Se determinó que el diagnóstico de cáncer epitelial de ovario avanzado fue más frecuente en pacientes posmenopáusicas, sin guardar relación con la menarquía, el número de gestas, ni el índice de masa corporal que presentaron las mismas, reflejando un peor pronóstico en la raza negra.
- Se obtuvo baja tasa de morbilidad posoperatoria que guardó relación con el uso de bevacizumab, y nula mortalidad, esto podría ser explicado porque las pacientes fueron llevadas a quirófano por personal altamente capacitado.
- La evaluación de la respuesta patológica según el score de Böhm, que mide la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante, indica que en el presente trabajo se obtuvo la mayor cantidad de pacientes con respuesta patológica parcial, evidenciando que estos resultados no repercutieron en la supervivencia global, ni el período libre de enfermedad.
- El número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante según los resultados obtenidos en este trabajo, no influyeron en el pronóstico, condicionando que la cirugía de citorreducción óptima aumenta significativamente la supervivencia libre de progresión y global.

### RECOMENDACIONES

1. Garantizar la resección de toda enfermedad macroscópica visible durante la cirugía de intervalo retardada, ya que se logran resultados favorables en la supervivencia libre de progresión y global.
2. Llevar a cabo trabajos que incluyan factores moleculares que evalúen el comportamiento biológico de estos tumores, para predecir la respuesta clínica y patológica a la quimioterapia
3. Acuña el término de cirugía de intervalo retardada a la modalidad de tratamiento que consiste en cirugía de citorreducción posterior a quimioterapia neoadyuvante mayor a 4 ciclos, ya que en la literatura este término no está estandarizado.

### REFERENCIAS

1. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: Epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019;11:287-299.
2. Seidman JD, Ronnett BM, Shih IM, Cho KR, Kurman RJ. *Epithelial Tumors of the Ovary*. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Cham: Springer International Publishing; 2019.p.841-966.
3. Lu L, Ji S, Jiang J, Yan Y. Clinical characteristics in the prediction of posttreatment survival of patients with ovarian cancer. In: Shi Z, editor. *Dis Markers*. 2022.p.1-14.
4. Sociedad Anticancerosa de Venezuela. Pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela, año 2021. 2021. Available from: <https://www.cancervenezuela.org/publicaciones/pronosticos-mortalidad-incidencia-cancer-venezuela-2021/>
5. Palacios L, Suárez C, Mijares A, Vera R, Delgado B. Cirugía de intervalo citorreducción óptima en cáncer de ovario estadio III. *Rev Venez Oncol*. 2009;21(2):85-91.
6. Zenzola V, Sánchez J, Hidalgo F, Soto G, Castillo J, Andrade A, et al. Cirugía citorreductora posterior a quimioterapia neoadyuvante: en cáncer epitelial de ovario avanzado. *Rev Venez Oncol*. 2005;17(3):122-128.
7. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(S1):61-85.

8. NCCN. NCCN Guidelines for Ovarian Cancer V.1. 2023. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and-recommendations/GetFileFromFileManagerGuid?FileManagerGuidId=2e8e3d3b-a62c-424e-b647-dfac969e5707>
9. Murhekar M V, Bhatnagar T, Thangaraj JWV, Saravanakumar V, Kumar MS, Selvaraju S, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence among the general population and healthcare workers in India, December 2020-January 2021. *Int J Infect Dis.* 2021;108:145-155.
10. Van der Burg M, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1995;332:629-63412.
11. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in Stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943-953.
12. Da Costa Miranda V, Bezerra A, dos Anjos C. Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: Safety and effectiveness. *Gynecol Oncol.* 2014;132(2):287-291.
13. 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):249-257.
14. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(11):1657-1664.
15. Chen M, Chen Z, Xu M, Liu D, Liu T, He M, et al. Impact of the time interval from neoadjuvant chemotherapy to surgery in primary ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients. *J Cancer.* 2018;9(21):4087-4091.
16. Crusz SM, Chandrasekaran D, Phadnis S, Delvin MJ, Quigley M, Powell ME, et al. Outcome of patients undergoing delayed debulking surgery (DDS) in advanced ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl):e17530-e17530.
17. Phillips A, Sundar S, Singh K. Complete cytoreduction after five or more cycles of neo-adjuvant chemotherapy confers a survival benefit in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(6):760-765.
18. Plett H, Filippova OT, Garbi A, Kommos S, Rosendahl M, Langstraat C, et al. Role of delayed interval debulking for persistent residual disease after more than 5 cycles of chemotherapy for primary advanced ovarian cancer. An international multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2020;159(2):434-441.
19. Nitecki R, Fleming ND, Fellman BM, Meyer LA, Sood AK, Lu KH, et al. Timing of surgery in patients with partial response or stable disease after neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2021;161(3):660-667.
20. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(4):280-304.
21. Berek J, Hacker N. *Oncología Ginecológica.* 5ª edición. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010:1910.
22. Aranda C, Arteaga AC, Muñoz D. *Cáncer de ovario: Diagnóstico y tratamiento.* Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, COMEGO. 2011;20:398-414.
23. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet.* 2019;393(10177):1240-1253.
24. Frey MK, Finch A, Kulkarni A, Akbari MR, Chapman-Davis E. Genetic testing for all: Overcoming disparities in ovarian cancer genetic testing. *Am Soc Clin Oncol Educ B.* 2022;(42):471-482.
25. Pérez-García GE, Sierra-Avenida JA, Pérez-Barón MP, Álvarez-Ojeda OM. Carcinogénesis de los tumores serosos del ovario: Implicaciones quirúrgicas, avances recientes y futuros retos para su diagnóstico y tratamiento. *Ginecol Obs Méx.* 2018;86(6):384-400.
26. Parra Medina R, Yaspe E, Hernández D, Sánchez DM, Marulanda L, Polo JF. Expresión de p53 en ovario y trompa uterina de tumores malignos epiteliales primarios del ovario. *Rev Repert Med Cir.* 2019;28(2):105-110.
27. Programa Nacional de Consensos Intersociedades Argentino. Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer Epitelial de Ovario -estadios avanzados- y Tumores No Epiteliales de Ovario. Junio de 2014. *Rev Argent Radiol.* 2016;80(3):219-233.
28. Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ.* 2020;371:m3773.
29. Orr B, Edwards RP. Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(6):943-964.
30. O'Malley DM. New Therapies for Ovarian Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(5.5):619-621.
31. Friedrich M, Friedrich D, Kraft C, Rogmans C. Multimodal treatment of primary advanced ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2021;41(7):3253-3260.
32. Böhm S, Faruqi A, Said I, Lockley M, Brockbank E, Jeyarajah A, et al. Chemotherapy response score: Development and validation of a system to quantify

## CIRUGÍA DE INTERVALO RETARDADA

- histopathologic response to neoadjuvant chemotherapy in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(22):2457-2463.
33. Kong H. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. 2024:1-8.
  34. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA.* 2013;310(20):2191.
  35. Ferro M, Molina Rodríguez L, Rodríguez WA. La bioética y sus principios. *Acta Odontol Venez.* 2009;47(2):481-487.
  36. Arguedas-Arguedas O. Tipos de diseño en estudios de investigación Biomédica. *Acta Méd Costarric.* 2010;52(1):16-18.
  37. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio M de P. Metodología de la investigación. 5ª edición. México DF: Mc Graw Hill; 2010;656.
  38. Deo SVS, Sharma J, Kumar S. GLOBOCAN 2020 Report on Global Cancer Burden: Challenges and Opportunities for Surgical Oncologists. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(11):6497-6500.