

**TRATAMIENTO DE TUMORES MALIGNOS EPITELIALES DE
OVARIO EN ESTADIOS AVANZADOS. EXPERIENCIA DEL
HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES**

**Autores: ODETTO D; CORTEZ JP; SAADI JM; REY VALZACCHI GM; ZAMORA LB; RIGGI MC;
LAMM M; GARRIDO R; CRAVERO MF; PATRONO MG;PERROTTA MB.**

*Sección Ginecología Oncológica, Hospital
Italiano de Buenos Aires, Argentina*

Resumen :

El cáncer de ovario ocupa el tercer lugar en frecuencia entre los cánceres ginecológicos en Argentina. Existe un déficit de información de esta enfermedad en nuestro país respecto al tratamiento y evolución oncológica de las pacientes.

Objetivo: evaluar los resultados perioperatorios y oncológicos, en pacientes con tumor epitelial de ovario con estadios avanzados.

Material y Métodos: Presentamos una cohorte retrospectiva en la que se evaluó la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes con tumores epiteliales de ovario tratadas en el Hospital Italiano de Buenos Aires entre junio del 2009 a junio del 2017.

Resultados: De 170 pacientes incluidas en el estudio, 72 (42.4%) fueron tratadas con una cirugía de citorreducción primaria (CCP), mientras que 98 (57.6%) recibieron neoadyuvancia y luego cirugía del intervalo (CI). La tasa de citorreducción óptima fue de 75% y de 79% respectivamente. No se encontraron diferencias en los resultados perioperatorios, ni en las complicaciones graves entre ambos grupos. La mediana de SLE en el grupo de CCP fue de 2.5 años (IC 95% 1.6-3.1) mientras que en el grupo de CI fue de 1.4 (IC 95% 1.2-1.7) $p < 0.001$. La mediana de supervivencia global fue de 5.8 años en CCP, y de 3.5 años en CI.

Conclusión: En pacientes adecuadamente seleccionadas la CCP presenta mejores resultados oncológicos a la neoadyuvancia y CI. La selección correcta de las pacientes para tratamiento primario es fundamental para definir la conducta terapéutica.

Introducción:

El cáncer de ovario ocupa el tercer lugar en orden de frecuencia entre los cánceres ginecológicos en Argentina, luego del cáncer de cuello uterino y del cáncer de endometrio. Debido a que el 75% de los casos se detectan en estadios avanzados, es el tumor que causa mayor mortalidad entre éstos, teniendo una media de supervivencia global del 40-50% a los 5 años ^{1, 2}.

Si bien existen controversias en relación a su tratamiento inicial, la cirugía de citorreducción primaria (CCP) seguida de un esquema de quimioterapia basada en platinos y taxanos representa el manejo más aceptado por las diferentes guías internacionales ^{3, 4}.

En pacientes con enfermedad localmente avanzada, se requiere una estrategia quirúrgica agresiva, que puede incluir resecciones radicales pelvianas, resecciones intestinales, e inclusive grandes resecciones sobre el abdomen superior, siempre con el objetivo de lograr una citorreducción completa (ausencia de tumor visible), condición que demostró aumentar la supervivencia en estas pacientes ^{5,6}.

Sin embargo, el máximo esfuerzo operatorio, puede estar supeditado a múltiples factores como el entrenamiento y experiencia del equipo tratante, la complejidad del centro quirúrgico, y el impacto de la morbilidad para la paciente. De todo ello surge la necesidad de realizar un correcto balance entre eficacia y seguridad del tratamiento ^{7,8}.

Para este escenario, en el que la enfermedad se diagnostica en un estadio avanzado y en donde el objetivo de resección completa puede no cumplirse, una estrategia de tratamiento alternativo es la neoadyuvancia, con el mismo esquema de drogas

mencionadas anteriormente, seguido de una cirugía en la mitad del tratamiento, frecuentemente luego de completar 3 o 4 ciclos, denominada cirugía del intervalo (CI). Esta estrategia tiene como objetivo mejorar la tasa de citorreducción completa, y disminuir la morbilidad asociada a la cirugía ^{9, 10-11}.

Los datos epidemiológicos reportados en la literatura local ¹², así como en consensos y opiniones de expertos ¹³ corresponden a guías epidemiológicas del hemisferio norte ¹⁴, debido a que los datos sobre el cáncer de ovario en Argentina son escasos. Hasta el momento el único dato publicado sobre esta enfermedad en nuestro país se remonta a la publicación de Globocan, 2018 ¹⁵ y a los datos de incidencia/mortalidad publicados por el Instituto Nacional del Cáncer ¹⁶ en donde no se encuentran discriminados los subtipos histológicos, ni los estadios de la enfermedad, y menos aún la supervivencia de esta población luego de un tratamiento. Por estos motivos la información sobre el comportamiento real del tumor epitelial de ovario en la población argentina es desconocida, motivo que nos impulsó a realizar este trabajo.

Nuestro objetivo fue evaluar los resultados perioperatorios y oncológicos, de acuerdo a la estrategia quirúrgica elegida (cirugía de citorreducción primaria o cirugía del intervalo), en pacientes con tumor epitelial de ovario en estadios avanzados.

Materiales y métodos

Desarrollamos un estudio de cohorte retrospectivo para evaluar los resultados perioperatorios, la supervivencia libre de enfermedad a los 2 y 4 años y la supervivencia global en pacientes con tumor epitelial de ovario tratadas en el Hospital Italiano de Buenos Aires.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación (CEPI) de nuestro hospital. Desde el departamento de ginecología oncológica se revisaron las historias clínicas de pacientes con tumores malignos, epitelial de ovario estadios FIGO III-IV ¹⁷ tratadas de manera primaria entre junio del 2009 a junio del 2017. Se incluyeron pacientes con cirugía de citorreducción primaria y las que recibieron tratamiento sistémico neoadyuvante, seguida de cirugía de citorreducción del intervalo. Fueron incluidas sólo las pacientes que recibieron el tratamiento de manera completa, es decir cirugía y tratamiento sistémico en nuestra institución. Respecto al tratamiento sistémico se basó principalmente en 6 ciclos de platino + taxanos. Fueron excluidas las mujeres con tumores epiteliales mucinosos y serosos de bajo grado, debido a que reciben un tratamiento sistémico diferente al mencionado, las que concurren con una recaída de su enfermedad tratadas de manera primaria en otra institución, aquellas con tumores sincrónicos, o con un tratamiento primario en nuestra institución pero con seguimiento en otro centro y por último, se excluyeron aquellas que comenzaron con neoadyuvancia, y que no lograron respuesta suficiente para poder realizar una cirugía de citorreducción, o progresaron intra-tratamiento.

Todas presentaban estudios por imágenes, tanto tomografía de tórax, como tomografía o resonancia de abdomen y pelvis, marcador tumoral CA 125 y examen físico previo al tratamiento.

La decisión en cuanto a elegir el tratamiento quirúrgico de manera primaria o luego de una neoadyuvancia se definió en la totalidad de los casos por un comité de tumores multidisciplinario, el cual incluyó cirujanos, oncólogos clínicos, especialistas en estudios por imágenes, radio oncólogos y médicos geriatras. Dicha decisión se basó principalmente en las características clínicas, marcador CA 125 y en las imágenes obtenidas al momento de la sospecha diagnóstica.

Un subgrupo de pacientes fue valorada a través de una video-laparoscopia diagnóstica realizada por un cirujano experto, perteneciente al departamento de ginecología oncológica y utilizando el score de Fagotti¹⁸, como método complementario en la toma de decisión previo al comienzo del tratamiento primario.

La cirugía de citorreducción primaria se basó en una laparotomía supra-infraumbilical con la resección del útero, anexos, omentectomía supra e infra-mesocólica y de todo órgano que estuviese afectado por el tumor. La cirugía del intervalo se realizó de la misma manera, pero luego de 3-4 ciclos de tratamiento sistémico constituido por la combinación de paclitaxel y carboplatino cada 21 días. En ambas situaciones se definieron como citorreducción óptima aquellas que luego de la intervención quirúrgica quedaron con enfermedad menor a 1 cm. Las variables más importantes incluidas en la evaluación fueron: edad, índice de masa corporal, imágenes preoperatorias, valor del antígeno Ca 125 preoperatorio, tipo de tratamiento realizado, tiempo quirúrgico, estadía hospitalaria, complicaciones perioperatorias basadas en el score de Clavien Dindo¹⁹, tipo histológico, supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG). La SLE se definió como el tiempo libre del evento recaída o muerte desde la fecha de finalización del tratamiento primario. La recaída se definió como la presencia de enfermedad medible por imágenes, luego de la implementación de un tratamiento primario.

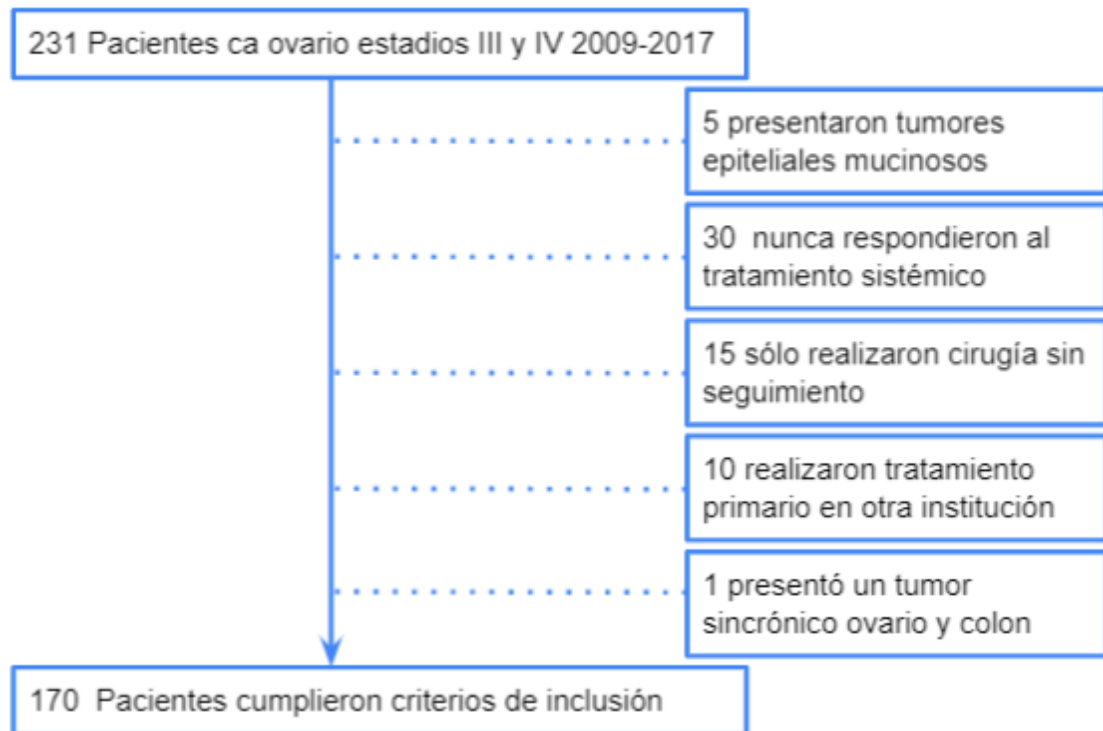
El seguimiento luego de finalizado el tratamiento completo, incluyó una combinación de visitas clínicas cada 4 meses sumado al dosaje de Ca 125 durante los primeros 2 años y cada 6 meses luego del 3er. año. Se solicitaron estudios por imágenes en el seguimiento únicamente ante la elevación del marcador tumoral o síntomas referidos por la paciente.

Para el análisis estadístico se utilizó el software STATA versión 13. Las variables continuas se describieron como media con su respectiva desviación estándar si poseían distribución normal, o como mediana si la distribución era asimétrica con sus respectivos rangos intercuartiles 25-75% (RIC), y se compararon mediante una prueba de T-de Student o una prueba de Mann-Whitney respectivamente. Las variables categóricas se mostraron como número o porcentaje y se compararon mediante prueba de Chi-cuadrado. La supervivencia se estimó a partir del método de Kaplan-Meier y las comparaciones entre los diferentes grupos se llevaron a cabo mediante el test de Mantel-Hazel. Los valores de p a dos colas inferiores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

De un total de 231 pacientes con cáncer de ovario estadio FIGO III-IV tratadas en nuestra institución durante el periodo estudiado, 170 cumplieron con los criterios de inclusión (Fig. 1). Dentro del grupo de pacientes excluidas un total de 30 no obtuvieron respuesta a la quimioterapia, por lo que nunca se les pudo ofrecer un tratamiento quirúrgico. De las incluidas en el estudio, 72 (42.4%) recibieron como tratamiento una cirugía de citorreducción primaria (CCP) seguida de quimioterapia sistémica, mientras que 98 (57.6%) recibieron neoadyuvancia entre 3-4 ciclos, también basada en platino y taxanos seguida de cirugía del intervalo, y luego completaron los ciclos de quimioterapia restante.

Figura 1. Flujo de pacientes incluidas



Ambos grupos presentaron similares características demográficas, habiendo solo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con ascitis y en el valor de CA 125 a favor del grupo neoadyuvancia (Tabla 1). En lo que respecta a los resultados perioperatorios, la tasa de citorreducción óptima fue similar en ambos grupos, siendo 75% (54) en el grupo CCP y de 79% (77) en el grupo CI, ($p = 0.58$). La mediana de tiempo quirúrgico para la CCP fue de 270 minutos mientras que la de CI fue de 240 ($p = 0.43$). En ambos grupos se registró similar tasa de resecciones intestinales, así como también la tasa de resecciones diafragmáticas (Tabla 2).

En relación a las complicaciones perioperatorias no se evidenciaron diferencias entre ambos grupos, teniendo en cuenta la proporción de complicaciones grado 3-4, transfusión de glóbulos rojos, reinternaciones y reoperaciones (Tabla 2).

La mediana de tiempo de estadía hospitalaria fue de 6.3 días (RIC 4-8) para el grupo CCP, mientras que en el grupo CI fue de 5.9 (RIC 4-7) ($p = 0.69$). No se evidenciaron diferencias en los subtipos histológicos de ambos grupos (Tabla 3).

La mediana de seguimiento para ambos grupos fue de 2.7 años (RIC 1.50-4.16). La mediana de SLE en el grupo de CCP fue de 2.5 años (IC 95% 1.58-3.07) mientras que en el grupo de CI fue de 1.4 (IC 95% 1.22-1.74) $p < 0.001$ (Fig. 2). Dentro del grupo CCP 15 pacientes (28%) recibieron su tratamiento adyuvante a través de un catéter intraperitoneal, colocado al finalizar el procedimiento de citorreducción. En este subgrupo el tiempo a la muerte o a la recaída no mostró diferencias respecto a las que recibieron su adyuvancia endovenosa ($p = 0.41$) (Fig. 3).

TABLA 1.– Características demográficas de ambos grupos

	CCP (n = 72)	CI (n = 98)	p-valor
Edad media en años (+/- DE)	62.1 (12.7)	62.7 (12.3)	0.76
IMC media (DE)	25.6 (4.4)	25.9 (4.8)	0.64
Ca 125, mediana (RIC)	317 (81- 1500)	1100 (362-2100)	< 0.001
RMN abdomen y pelvis. n(%)	51 (71%)	53 (54%)	0.27
Enf extrauterina. n(%)	41 (79%)	46 (87%)	0.28
Tomografía de tórax. n (%)	70 (97%)	91 (93%)	0.72
Presencia de ascitis. n (%)	33 (46%)	61 (76%)	< 0.001
Estadio FIGO III	68 (94%)	84 (86%)	0.10
Estadio FIGO IV	4 (6%)	14 (14%)	< 0.001

CCP: citorreducción primaria; CI: cirugía del intervalo; RIC: rango intercuartil; DE: desvío estándar

TABLA 2.– Resultados perioperatorios entre ambos grupos

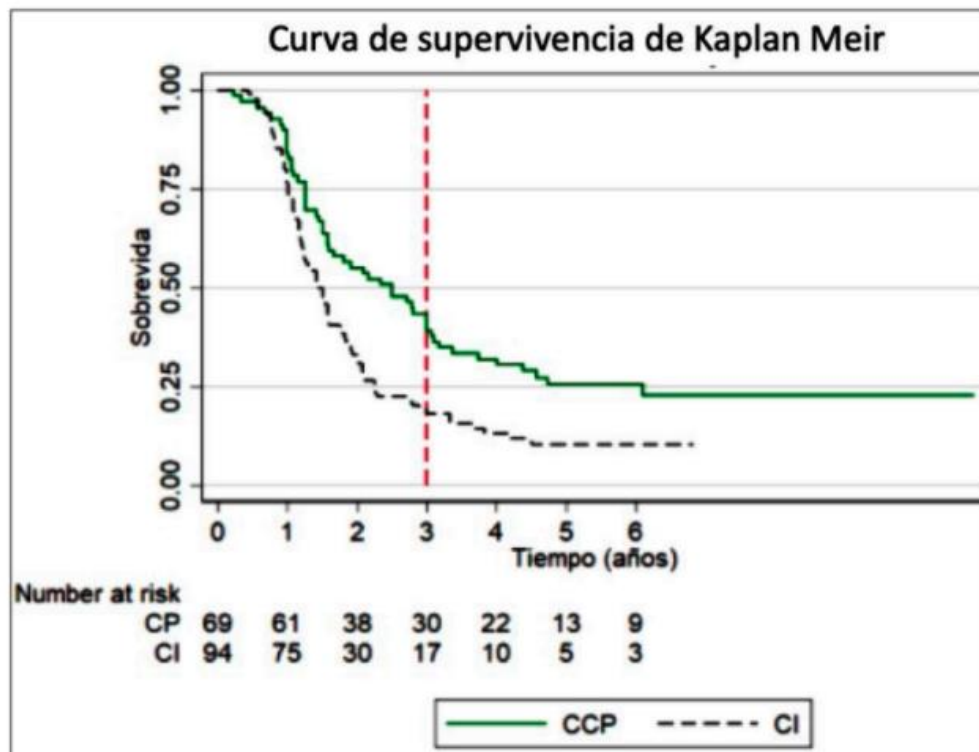
	CCP (n = 72)	CI (n = 98)	p-valor
Citorreducción óptima R0 n (%)	54 (75)	77 (79)	0.58
Resección diafragmática n (%)	17 (23)	25 (25)	0.70
Resección intestinal n (%)	19 (26)	27 (27)	0.74
Colocación de catéter IP n(%)	15 (28)	0 (0)	0.38
Tiempo medio de cirugía minutos, mediana (RIC)	270 (220-340)	240 (185-339)	0.43
Complicación postoperatoria n(%)	30 (42)	50 (51)	0.40
Transfusión de glóbulos rojos.	29 (40)	34 (39)	0.39
Días de internación (RIC)	6.30 (4-8)	5.88 (4-7)	0.69
Complicación postoperatoria grado 3-4 n (%)	10 (13)	14 (15)	0.71
Reinternación n (%)	6 (8)	6 (6)	0.47
Reoperación n (%)	4 (6%) 2 Evisceraciones 1 Dehiscencia de anastomosis colorrectal 1 Extracción de catéter IP	5 (5%) 1 Evisceración 1 Dehiscencia de anastomosis colorrectal 2 Dehiscencia de cúpula vaginal 1 Lesión ureteral	0.58

CCP: citorreducción primaria; CI: cirugía del intervalo; R0: citorreducción completa, sin evidencia de enfermedad residual; IP: catéter intraperitoneal

TABLA 3. -- Tipo histológicos de grupos con citorreducción primaria vs. cirugía de intervalo

Histología n(%)	CCP (n = 72)	CI (n = 98)	p-valor
Seroso papilar	60 (83)	91 (93)	0.56
Carcinosarcoma	6 (8)	1 (1)	
Células claras	4 (5)	1 (1)	
Endometrioide AG	2 (3)	5 (5)	

Fig. 2.– Supervivencia de enfermedad en ambos grupos

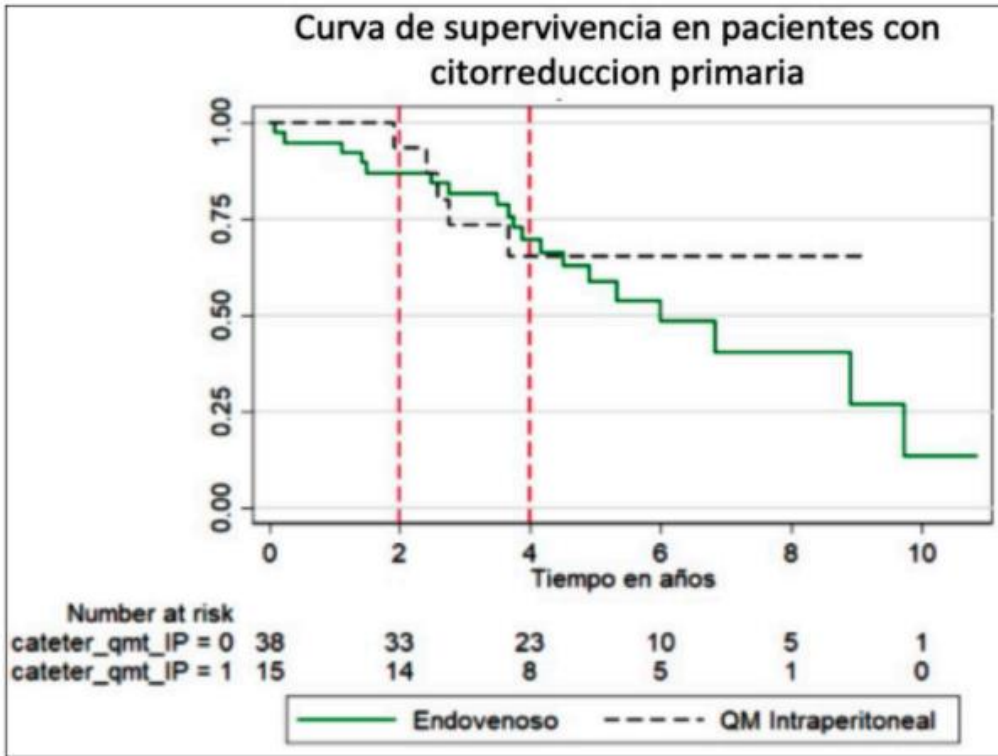


CCP: citorreducción primaria; CI: cirugía del intervalo

Al analizar el tiempo de supervivencia global de todas las pacientes divididas en 3 grupos CPP, CI y pacientes no intervenidas (NC) se observó que del primer grupo (CPP) mostraron una mediana de tiempo a la muerte de 5.8 años, las pacientes de CI 3.5 años y las que nunca fueron candidatas a una cirugía 1.5 años ($p < 0.001$) (Fig. 4).

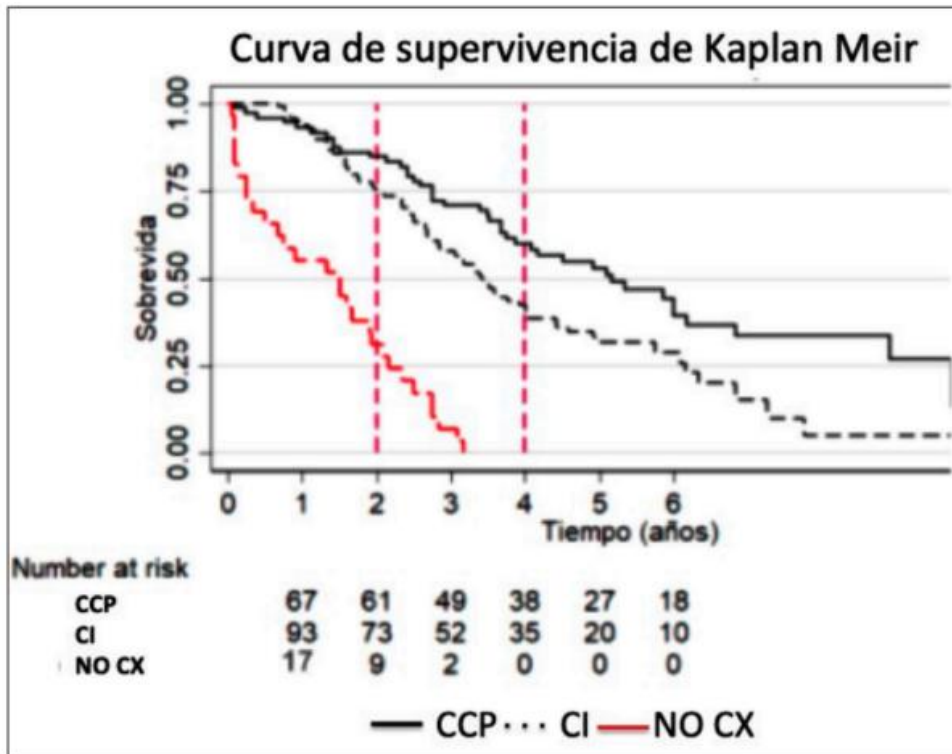
Solo el 23% ($n = 17$) de aquellas con citorreducción primaria, recibieron terapia de mantenimiento con bevacizumab. Por el contrario, el 54% ($n = 53$) de las que fueron a cirugía del intervalo recibieron mantenimiento con esta misma droga ($p < 0.001$).

Fig. 3.– Curva de tiempo a la muerte o a la recaída en pacientes con cirugía de citorreducción primaria con tratamiento sistémico vs. tratamiento intraperitoneal



CCP: citorreducción primaria; catéter=0: pacientes con quimioterapia endovenosa; QM intraperitoneal: paciente con quimioterapia intraperitoneal

Fig. 4.– Supervivencia global entre los tres grupos



CCP: citorreducción primaria; Ci: citorreducción del intervalo; NO CX: pacientes nunca operadas

Discusión

Los dos pilares para el tratamiento de los tumores epiteliales del ovario (TEO) continúan siendo desde hace décadas, la cirugía de citorreducción óptima, sumado al tratamiento sistémico basado principalmente en platino ²⁰.

Existen dos formas principales de llevar a cabo este tratamiento. La primera, es iniciar con la cirugía de citorreducción primaria (CCP) y la otra es comenzar con quimioterapia neoadyuvante, seguida de cirugía del intervalo durante la mitad del tratamiento sistémico (CI).

Nuestros datos mostraron que las pacientes con estadios III y IV, tratadas con cirugía de citorreducción primaria, presentaron mejores resultados oncológicos tanto en la SLE como en la SG ($p < 0.001$), al compararlas con el grupo de tratadas con QT neoadyuvante y cirugía de intervalo (Figs. 2 y 4).

En concordancia con nuestros datos, Bristow y col. en un metanálisis que evaluó más de 6000 pacientes, demostraron una correlación estadísticamente significativa entre citorreducción máxima, con mayor tiempo de supervivencia, correlación que se mantuvo luego de controlar por múltiples variables. Los autores concluyen que la citorreducción primaria completa es un factor determinante de supervivencia en pacientes con cáncer de ovario estadios III y IV ²¹.

Por el contrario, cuatro estudios prospectivos han demostrado poca o ninguna diferencia en los resultados de supervivencia global, al comparar estas dos modalidades de tratamiento ^{22, 23}. El último ensayo clínico publicado de estos cuatro trabajos, denominado Chorus trial ²³, fue un estudio multicéntrico que aleatorizó en dos grupos a más de 500 pacientes para evaluar la SG entre aquellas tratadas con neoadyuvancia y aquellas tratadas con citorreducción primaria. La mediana de supervivencia global fue de 22.6 meses en el grupo de cirugía primaria versus 24.1 meses en la quimioterapia primaria, valores muy diferentes a los estudios retrospectivos, incluyendo el nuestro, en donde la mediana de SG en pacientes CCP fue de 60 meses, mientras que en aquellas con neoadyuvancia fue de 40 meses. El dato que no refleja dudas, es el mal pronóstico de las que no logran una respuesta al tratamiento sistémico. En nuestra cohorte este grupo presentó una mediana de SG cercana a los 12 meses, dato equiparable con el estudio de Hall y col. en donde se demostró que la cirugía en cualquier momento del tratamiento mejora la supervivencia global comparada con tratamiento sistémico únicamente (HR, 0.39; 95% CI 0.22–0.67)²⁴.

Con respecto a los resultados perioperatorios, los ensayos clínicos previamente citados demuestran una tasa de eventos adversos postoperatorios grado 3-4 de la clasificación Dindo Clavien ¹⁹ a favor de la cirugía primaria, contra el grupo de neoadyuvancia. En el trabajo de Kehoe y col., se pudo evidenciar que 60 (24%) de 252 mujeres presentaron complicaciones grado 3 en el grupo CCP vs. 30 (14%) de 209 en el grupo neoadyuvancia ($p = 0.0007$), mientras que 14 mujeres (6%) presentaron una complicación grado 4 vs. 1 mujer (<1%), en el grupo CI ($p = 0.001$).

Al evaluar los resultados perioperatorios de nuestra cohorte, el índice de complicaciones grado 3 y 4 no mostró diferencia significativa entre el grupo CCP vs. CI (15%).

Tampoco se encontraron diferencias en el tiempo quirúrgico, número de resecciones intestinales y/o diafragmáticas, ni en la estadía hospitalaria, entre ambos grupos (Tabla 2). El índice de citorreducción óptima comunicado en nuestro trabajo fue semejante en ambos grupos, 75% en pacientes con CCP y 79% en aquellas con CI, ($p = 0.58$), a diferencia de los

datos informados por EORTC 55971-CGO donde la tasa de citorreducción fue mayor en pacientes con CI (80%) comparada al grupo CCP (45%) ²⁵ .

Similares porcentajes fueron informados por Chi y col., que demostraron en su análisis retrospectivo una tasa de citorreducción completa en cirugía primaria de 74% ²⁶.

En nuestro país, el único trabajo publicado con datos perioperatorios es el de Bianchi y col., quienes demostraron los resultados de 216 cirugías por carcinoma de ovario, estadios FIGO III y IV. Este grupo comunicó una tasa de citorreducción óptima cercana al 80% de las cirugías primarias y del 52% de las cirugías de intervalo, con una tasa de complicaciones grado 3-4 del 20%, no se han informado aún sus resultados oncológicos ²⁷. Al evaluar nuestra cohorte, y evidenciar resultados perioperatorios tan similares entre ambos grupos de tratamiento, la hipótesis que nos planteamos es que la causa se debió a la adecuada selección de pacientes. Todas fueron evaluadas con imágenes preoperatorias (TC/RNM), informadas por expertos radiólogos en patología oncológica ginecológica. Sumado a las imágenes y marcadores tumorales, se incorporó al estudio de las pacientes con sospecha de TEO una laparoscopia diagnóstica por cirujanos expertos en el 65% de la cohorte estudiada, utilizando el score de Fagotti ¹⁸. Esta práctica ambulatoria, además de confirmar la presencia de enfermedad advertida por las imágenes, colaboró a la toma de decisiones en cuanto a la factibilidad de citorreducción primaria, e hizo que las no candidatas a una cirugía inicial, puedan comenzar su tratamiento sistémico en menos de 10 días de transcurrida la misma. Esta adecuada selección de pacientes fue probablemente la causa de la obtención de resultados similares en ambos grupos, obteniendo un porcentaje elevado de citorreducción óptima tanto en la CCP como en la CI.

Esta investigación tiene como fortalezas que el tratamiento fue efectuado en un centro único de alto volumen y por un grupo de expertos en el campo de la ginecología oncológica (cirujanos, oncólogos, imagenólogos patólogos, etc.). Sumado a eso, el largo seguimiento (mediana:32 meses), una comparación entre grupos similares (Tabla 1), y una exhaustiva selección preoperatoria de los casos, que podría explicar la no diferencia en cuanto a la tasa de resecciones intestinales, diafragmáticas, tiempo de internación, y complicaciones perioperatorias.

Las debilidades, se deben principalmente al carácter retrospectivo de la investigación. En nuestro estudio, se registró una pérdida de seguimiento del 11% de los datos, aun teniendo historia clínica electrónica desde el año 2008.

Consideramos el término de citorreducción óptima a enfermedad residual menor a 1 cm luego de la cirugía, no se propuso diferenciar en subgrupos enfermedad no visible y enfermedad menor a un cm debido a la falta de este dato en la historia clínica. Estimamos que esto pudo haber aumentado la tasa de citorreducción citada en resultados.

Por otra parte, no se tomó como variable si la paciente era portadora de una variante patogénica de BRCA, las cuales en general tienen mejor pronóstico ^{28, 29}, pudiendo haber actuado esta variante como un modificador de efecto, pero esta es una práctica que se comenzó a implementar en los últimos 3 años. El tratamiento de mantenimiento con bevacizumab luego del tratamiento sistémico estándar, fue mayor en el grupo de pacientes con cirugía de intervalo ($p < 0.001$), lo que pudo mejorar las curvas de SP en estas pacientes. Por último, siendo un estudio observacional de un solo centro, los datos son insuficiente para lograr aseveraciones definitivas.

Para concluir, nuestros datos mostraron que las pacientes con cáncer de ovario estadio avanzado, tratadas con CCP presentan mejores resultados oncológicos que las que recibieron quimioterapia neoadyuvante y CI.

Es interesante destacar la mala evolución y resultados oncológicos del grupo que no lograron ser candidatos a una cirugía de citorreducción relacionada a la falta de respuesta a la QT, que evidencia la agresividad biológica de la enfermedad. Las 15 pacientes que luego de CCP recibieron QT intraperitoneal, no mostraron ventajas en los resultados oncológicos respecto al grupo de QT endovenoso. De igual manera los resultados perioperatorios y el índice de complicaciones fue similar en ambos grupos.

Ambos abordajes quirúrgicos CCP y CI, tienen sus indicaciones precisas, basadas en la selección de las pacientes, a la hora de la definición del tratamiento primario.

Por último, entender que el cáncer de ovario no se manifiesta, ni evoluciona de la misma manera, aun con tipos histológicos y estadios similares, nos plantea que ambas modalidades de tratamiento tienen un rol importante en la evolución de la enfermedad. Tendremos que aguardar los resultados de dos ensayos clínicos actualmente en curso, que intentarán demostrar el beneficio de la citorreducción primaria por sobre la cirugía del intervalo en términos de supervivencia ^{30, 31}, sumado a las diferentes opciones de tratamiento con terapias de blancos moleculares que se vayan sumando a lo largo del tiempo.

Bibliografía

1. Estadísticas - Incidencia. Argentina.gob.ar
En:<https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>; consultado septiembre 2020.
2. Cancer Stat Facts: Cancer of the Ovary.National Cancer Institute. En:
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>; consultado septiembre 2020.
3. Ovarian Cancer Guidelines. En:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf; consultado octubre 2020.
4. Ledermann JA, Raja FA , Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29: 259.
5. Ang C, Chan KKL, Bryant A, Naik R, Dickinson HO. Ultraradical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2011; 4: 7697.
6. Chi DS, Eisenhauer E, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. Gynecol Oncol 2009; 114: 26-31.
7. Stuart GC, Kitchener H, Bacon MJ, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 750-5.
8. Chi DS, Zivanovic O, Levinson KL, et al. The incidence of major complications after the performance of extensive upper abdominal surgical procedures during primary cytoreduction of advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinomas. Gynecol Oncol 2010; 119: 38-42.
9. Hou JY, Kelly MG, Yu H, et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. Gynecol Oncol 2007; 105: 211-7.
10. Vergote I, De Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. Gynecol Oncol 1998; 71: 431-6.

11. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1070-6.
12. Guía de práctica clínica: Terapias de alto costo en cáncer de ovario avanzado. En: <http://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-de-practica-clinica-terapias-de-alto-costo-en-cancer-de-ovario-avanzado>; consultado octubre 2020.
13. Consenso Nacional Inter Sociedades sobre Cáncer Epitelial de Ovario -estadios avanzados- y Tumores No Epiteliales de Ovario. Junio 2014. *Revista Argentina de Radiología* 2016; 80: 219-33.
14. Statistics. Ovarian Cancer Research Alliance. En: <https://ocrahope.org/patients/about-ovariancancer/statistics/#:~:text=SEER%20data%20is%20available%20for,cancer%20in%20the%20United%20States>; consultado octubre 2020.
15. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.
16. Estadísticas - Incidencia. Argentina.gob.ar. En: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>; consultado octubre 2020.
17. Bhatla N, Denny L. FIGO Cancer Report 2018. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 143: 2-3.
18. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1156-61.
19. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo Classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250: 187-96.
20. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol* 2019; 30: 672-705.
22. 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: 1248-59.
22. Fagotti A, Vizzielli G, Ferrandina G, et al. Survival analyses from a randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer with high tumor load (SCORPION trial). *J Clin Oncol* 2018; 36: 5516.
23. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, 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: 249-57.
24. Hall M, Savvatis K, Nixon K, et al. Maximal-effort cytoreductive surgery for ovarian cancer patients with a high tumor burden: Variations in practice and impact on outcome. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 2943-51.
25. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943-53.
26. Chi DS, Musa F, Dao F, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs. neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012; 124: 10-4.
27. Bianchi AFI, Codoni MJ, Ramilo TP, Garcia Balcarce TM, Habich D. Citorreducción en cáncer de ovario en estadios avanzados. En: <http://www.fasgo.org.ar/index.php/home-revista/113-revista-fasgo/n-8-2020/2129>; consultado octubre 2020.

28. Zhong Q, Peng HL, Zhao X., Zhang L, Hwang WT. Effects of BRCA1- and BRCA2-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 211-20.
29. Kim SI, Lee M, Kim HS, et al. Effect of BRCA mutational status on survival outcome in advanced-stage high-grade serous ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2019; 12: 40.
30. Reuss A, du Bois A, Harter P, et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 1327-31.
31. Jiang R., Zhu J, Kim JW, et al. Study of upfront surgery versus neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with stage IIIC and IV ovarian cancer, SGOG SUNNY (SOC-2) trial concept. *J Gynecol Oncol* 2020; 31: e86.
32. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. En: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37200>; consultado octubre 2020.