

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN CÁNCER DE
OVARIO ESTADIO III Y IV”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JUAN ARTURO RODRÍGUEZ SACOTO

DIRECTOR: DR. FREDDY ROSENDO CÁRDENAS HEREDIA

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN CÁNCER DE
OVARIO ESTADIO III Y IV”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JUAN ARTURO RODRÍGUEZ SACOTO

DIRECTOR: DR. FREDDY ROSENDO CÁRDENAS HEREDIA

CUENCA - ECUADOR

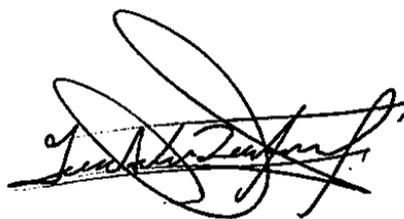
2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Juan Arturo Rodríguez Sacoto portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0104266689**. Declaro ser el autor de la obra: “**ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN CÁNCER DE OVARIO ESTADIO III Y IV**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 07 de noviembre del 2022



Juan Arturo Rodríguez Sacoto

C.I. 0104266689

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN CÁNCER DE OVARIO ESTADIO III Y IV**" realizado por **Juan Arturo Rodríguez Sacoto** con documento de identidad No. **0104266689**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 07 de noviembre del 2022



DR. FREDDY ROSENDO CARDENAS HEREDIA
DIRECTOR / TUTOR

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer de ovario, también conocido como “el asesino silencioso” por su diagnóstico tardío, es una de las principales causas de muerte en las mujeres, colocándola en el quinto lugar; según datos expuestos por SOLCA, en nuestro país, la tendencia a presentar este cáncer es de 6,2 casos por 100 000 mujeres. El carcinoma epitelial de ovario actualmente cuenta con una tasa de supervivencia de 5 últimos años del 47,4% sin mejorar esta cifra. Es por esto, que es importante analizar y determinar la mejor estrategia terapéutica inicial, pudiendo optimar una mayor supervivencia general del paciente. **OBJETIVO:** Comparar la eficacia de las estrategias de tratamiento en cáncer epitelial de ovario estadio III y IV. **METODOLOGÍA:** La información conseguida se ha basado de estudios de ensayos aleatorizados y observacionales retrospectivos basándose principalmente en EORTC55971, CHORUS, JCOG0602, SCORPION-NCT01461850. Para la búsqueda de artículos científicos se usó bases electrónicas como “Cochrane”, “Scopus”, “Google Académico” y “PubMed” con estrategia de búsqueda preferentemente de los 5 últimos años. **CONCLUSIÓN:** El tratamiento electivo para el cáncer de ovario en estadios avanzados no difiere de ventaja en significancia estadística, tanto para la quimioterapia neoadyuvante como para la cirugía citorreductora primaria, por lo que poseen igual eficacia aplicándola en sus máximas posibilidades. La quimioterapia neoadyuvante, a pesar de haber sido utilizada como último recurso de manejo aplicado en pacientes críticamente enfermas o irresecables, ha prolongado el nivel de supervivencia general.

Palabras clave: Cáncer de Ovario, Cirugía Citorreductora Primaria, Quimioterapia Neoadyuvante, Supervivencia.

II. ABSTRACT

Introduction: Ovarian cancer, also known as "the silent killer" due to its late diagnosis, is one of the main causes of death in women, placing it in fifth place; according to data provided by SOLCA in our country, the tendency to develop this type of cancer is 6.2 cases per 100,000 women. Ovarian epithelial carcinoma currently has a 5-year survival rate of 47.4% without any progress. Therefore, it is essential to analyze and determine the optimal initial therapeutic strategy to maximize the patient's overall chances of survival. **Objective:** To compare the effectiveness of treatment strategies in stage III and IV epithelial ovarian cancer. **Methodology:** The data obtained were based on randomized and retrospective observational studies based mainly on EORTC55971, CHORUS, JCOG0602, and SCORPION-NCT01461850. The search for scientific articles included electronic databases such as "Cochrane," "Scopus," "Google Scholar," and "PubMed" with a search strategy based on the last 5 years. **Conclusion:** The elective treatment for ovarian cancer in advanced stages does not differ in statistical significance, for neoadjuvant chemotherapy and primary cytoreductive surgery, so they are equally effective when applied to their maximum extent. Despite being used as a last resource applied in critically ill or unresectable patients, neoadjuvant chemotherapy has extended the overall survival rate.

Keywords: Ovarian Cancer, Primary Cytoreductive Surgery, Neoadjuvant Chemotherapy, Survival.

III. Lista de abreviaturas:

CO: Cáncer de Ovario

COE: Cáncer de Ovario Epitelial

GLOBOCAN: “Global Cancer Observatory”

FIGO: “Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia”

NACT: Quimioterapia Neoadyuvante

PDS: Cirugía Citorreductora Primaria

SCS: Cirugía citorreductora Secundaria

IDS: Cirugía Citorreductora a Intervalos

EORTC: “European Organization for Research and Treatment of Cancer”

JCOG: “Japan Clinical Oncology Group”

NCC: “National Cancer Center”

CHORUS: “Chemotherapy Or Upfront Surgery”

SCORPION: “Surgical Complications Related to Primary or Interval Debulking in Ovarian Neoplasm”

HGSOC: “Cáncer de ovario seroso de alto grado”

LGSOC: “Cáncer de ovario seroso de bajo grado”

NCCN: “National Comprehensive Cancer Network”

AUC: Área bajo la curva

NIH: “National Cancer Institute”

IV. Lista de figuras:

Figura 1: Clasificación de los tumores de ovario OMS 2020.....17

Figura 2: Estadificación FIGO cáncer de ovario 2014.....26

Figura 3: Comparación de la NACT VS PDS en supervivencia general.....34

Figura 4: Tamaño residual del tumor tras aplicar PDS.....37

Figura 5: Tamaño residual del tumor tras aplicar NACT.....37

V. Lista de tablas:

Tabla 1: Comparación de la supervivencia general y libre progresión en el tratamiento con NACT Y PDS en el cáncer epitelial de ovario estadio III – IV.....	33
Tabla 2: Comparación reducción del tumor después de recibir tratamiento con NACT Y PDS en el cáncer epitelial de ovario estadio III – IV.....	35

ÍNDICE

I. RESUMEN	V
II. ABSTRACT.....	VI
III. Lista de abreviaturas:	VII
IV. Lista de figuras:	VII
V. Lista de tablas:	VIII
1. INTRODUCCIÓN	10
1.1 JUSTIFICACIÓN.....	13
2. OBJETIVOS	14
Objetivo general:.....	14
Objetivos específicos:	14
3. METODOLOGÍA	15
4. DESARROLLO	16
4.1. Cáncer de ovario.	16
4.2. Tipos de cáncer de ovario.	17
4.2.1. Cáncer epitelial de ovario seroso de alto grado (HGSO):	18
4.2.2. Cáncer de ovario epitelial seroso de bajo grado (LGSOC):.....	18
4.2.3. Cáncer epitelial de ovario mucinoso:	19
4.2.4. Cáncer epitelial de ovario endometriode.	19
4.2.5. Cáncer de ovario epitelial de células claras:	20
4.3 Diagnóstico y estadificación del cáncer de ovario.	20
4.3.1. Estadio I.	24
4.3.2. Estadio II.....	25
4.3.3. Estadio III.	25
4.3.4. Estadio IV.	25
4.4 Tratamiento del cáncer de ovario.	27
4.5 Tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario.....	27
4.5.1. Cirugía citorreductora primaria.	28
4.5.2. Cirugía citorreductora secundaria.....	28
4.6. Tratamiento quimioterápico del cáncer de ovario.	29
4.6.1. Quimioterapia neoadyuvante.....	30
4.6.2. Quimioterapia adyuvante.	31
5. RESULTADOS	33
6. DISCUSIÓN	38
7. CONCLUSIÓN	42
8. BIBLIOGRAFÍA:	43

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CO), también conocido como “el asesino silencioso” debido a que su diagnóstico se realiza en etapas tardías de la enfermedad. Es una de las principales causas de muerte en las mujeres, colocándola en el quinto lugar. Según datos expuestos por “The Global Cancer Observatory” (GLOBOCAN) del 2021, y “SOLCA/Registro Nacional de Tumores” en nuestro país, la tendencia a presentar este cáncer es de 6,2 casos por 100 000 mujeres, con una mortalidad del 2,8% cada año y una incidencia del 1,3% (1,2).

Los factores de riesgo del cáncer de ovario son de origen tanto genético como ambiental, con mayor incidencia en países desarrollados. Aún no se determinan los mecanismos patogénicos que indican el vínculo de los factores de riesgo; sin embargo, se destaca la menarquia temprana, la nuliparidad, embarazos tardíos, mujeres jóvenes con alteración genómica en los genes BRCA1 y BRCA2, edad avanzada (55 años aproximadamente), cambios hormonales asociados a la menopausia, dieta rica en grasas y la obesidad (3).

Éste cáncer se clasifica en 3 diferentes tipos, siendo el más frecuente el cáncer de ovario epitelial, el cual representa el 90% convirtiéndolo como el de mayor grado de malignización; por otro lado, y los que se encuentran en menos frecuencia diseminados en las trompas de Falopio y peritoneo, son los de origen no epitelial (germinal y estroma de los cordones sexuales) abarcando el 10% restante (4). El CO es el más fatal y agresivo de los cánceres ginecológicos por su transición histopatológica y rápida proliferación celular debido a su desajuste hormonal en la menopausia principalmente, además si su diagnóstico se encuentra en etapas avanzadas, es importante manejar un tratamiento óptimo (5); según la National Cancer Institute (NIH), en su última actualización, posee tasas de supervivencia para el cáncer de ovario después de 5 años del 47,4% (6).

Torre et al. (7) menciona que en el momento del diagnóstico varía sustancialmente su pronóstico según el subtipo epitelial del cáncer de ovario. En la mayoría de estos carcinomas, el subtipo seroso se diagnostica en un 51% en estadio III y un 29% en estadio IV de la escala de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), exponiendo la naturaleza de su agresividad este subtipo de cáncer epitelial se demuestra muy predominante, por el contrario, los subtipos que continúan el orden en su estadificación y frecuencia del cáncer de ovario epitelial son los carcinomas endometrioides, mucinosos y de células claras, diagnosticándose en el estadio I (FIGO). El rango de supervivencia global (SG) del carcinoma seroso es del 43% aproximadamente, siendo el porcentaje referencial indicativo de la mayoría de estadísticas del cáncer de ovario y del cual se va enfocar este estudio, en comparación del 81%, 72% y el 65% para los carcinomas endometrioides, mucinoso y de células claras, respectivamente (7,8). Aproximadamente el 90% de estos cánceres son esporádicos, mientras que el 10% se ha observado en pacientes con síndromes familiares hereditarios (9).

En las últimas dos décadas se ha demostrado nuevos avances en mejora de logros sobre el manejo del tratamiento y supervivencia del paciente mediante biología molecular, nuevas técnicas quirúrgicas, administración de quimioterapia o combinación de las mismas, pero hasta la fecha no existe un manejo estandarizado de elección en los tratamientos ya mencionados. Como el cáncer de ovario tiene una detección tardía, principalmente estos ya se encuentran en estadios III y IV (FIGO), por lo que es necesario analizar el mejor plan terapéutico con la finalidad de abaratar costos, tanto para paciente como para el estado, alargando su supervivencia o pronta recidiva (10).

En mención al estudio comparativo de Cummings et al. (11) detalla en su análisis con gran significancia acerca de 4 ensayos aleatorizados de gran renombre internacional médico (EORTC 55971, CHORUS, JCOG0602 Y SCORPION); en los que compara la eficacia entre

la cirugía de citorreducción primaria, como único tratamiento en pacientes con estadio III y IV, y la quimioterapia neoadyuvante que ha surgido como una propuesta nueva para pacientes en los que la resección óptima (menor a 1 cm) resulta compleja, ya sea por la extensión del tumor o comorbilidades con alto riesgo post complicaciones perioperatorias. Antes del año 2010, la quimioterapia neoadyuvante era utilizada únicamente para pacientes candidatos no quirúrgicos. Al día de hoy se continua investigando en ensayos aleatorizados el mejor manejo inicial para el cáncer de ovario en estadio III y IV, como es el caso de la Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC), que en estudios recientes ha demostrado ser un tratamiento prometedor especialmente para pacientes sin mutaciones en los genes BRCA, ya que parece minimizar el efecto de su pronóstico menos favorable con respecto a los portadores de mutaciones en BRCA (12,13).

1.1 JUSTIFICACIÓN

La realización de este trabajo de suma importancia, es con la finalidad, de aportar de la manera más eficaz acerca del abordaje del manejo inicial y elegibilidad de los diferentes métodos y tratamientos del cáncer epitelial de ovario, para lograr una mayor garantía en la supervivencia ante esta enfermedad que se diagnostica en sus estadios más avanzados. Cabe mencionar que, durante esta revisión bibliográfica se intentará determinar si el tratamiento de la quimioterapia puede aumentar la supervivencia cuando la cirugía es el tratamiento de elección en etapas avanzadas, si la quimioterapia neoadyuvante tiene mayor efectividad ante la cirugía o si se puede manejar las dos opciones.

Las prerrogativas de intervenir ante un buen manejo clínico-quirúrgico en pacientes con estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario son varias, pero pienso especialmente que, se debe dar un enfoque mayor en la supervivencia global, evitando intervenciones recurrentes, aminorando costos, brindando una mejor calidad de vida y evitar exacerbaciones de la misma enfermedad.

Luego del análisis de varios artículos, es posible mantener un tratamiento estándar y no solo radicalizarse directamente a la cirugía sin seguimiento del mismo, descartándolo como de simple solución. Al momento ya no se practica una sola técnica que permita descartar la gran utilidad del tratamiento de elección, sin embargo, aún persiste la discrepancia médica de cuál es el mejor procedimiento entre la cirugía o la quimioterapia para así evitar una reintervención empeorando la supervivencia del paciente: en el estudio de van Driel et al. (14) del 2018 empleó la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, que sigue en estudios aplicativos, pero arroja datos significativos acerca de una supervivencia sin recurrencia y una supervivencia general más larga que la cirugía sola, además de una tasa menor en efectos secundarios; demostrando como una alternativa al manejo de este cáncer.

2. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Comparar la eficacia de las estrategias de tratamiento en cáncer epitelial de ovario estadio III y IV

Objetivos específicos:

- Describir la supervivencia general y de libre progresión en pacientes con cáncer epitelial de ovario estadio III y IV que se someten a quimioterapia neoadyuvante.
- Analizar la supervivencia general y de libre progresión en pacientes con cáncer epitelial de ovario estadio III y IV que se someten a cirugía citorreductora primaria.
- Valorar la mayor reducción del tamaño de tumor en pacientes con cáncer epitelial de ovario estadio III y IV que se someten a cirugía citorreductora primaria versus quimioterapia neoadyuvante.

3. METODOLOGÍA

El diseño de estudio presentado es una revisión bibliográfica. Los estudios cuantitativos que se incluyeron son de ensayos aleatorizados y observacionales retrospectivos, que comparan el tratamiento citorreductor primario y la quimioterapia neoadyuvante en mujeres con cáncer epitelial de ovario avanzado (III y IV) descritos en el capítulo de resultados, con calidad de evidencia basados en el cuartil que reporta el sitio Web Scimago Journal Ranking con un periodo de publicación de preferencia de los últimos cinco años, sin importar el idioma. Los estudios de exclusión son series de casos, estudios cualitativos y metanálisis. La información estudiada e incluida de esta revisión bibliográfica fue consultada en varias fuentes electrónicas tales como: “Scopus”, “Cochrane”, “Google Académico” y “PubMed”. Además, se utilizará la guía de práctica clínica de la National Comprehensive Cancer Network. Para la investigación de la información de los artículos en las bases de datos electrónicas se aplicó descriptores del área de las ciencias de la salud tanto en español como en inglés: (cáncer de ovario, cirugía citorreductora primaria, quimioterapia neoadyuvante, supervivencia) y (ovarian cancer, primary cytoreductive surgery, neoadjuvant chemotherapy, survival) respectivamente. Los operadores booleanos que se usaron para la limitación de búsqueda de información al perfil requerido para este estudio fueron: OR, AND o NOT. Dentro de los parámetros para la extracción y evaluación de los artículos se basó en la Guía Prisma. Los resultados de la información están presentados en tablas elaboradas por el autor. Dentro del aspecto ético, como autor declaro no tener ningún conflicto de interés. Este estudio es autofinanciado por el autor de la investigación.

4. DESARROLLO

4.1. Cáncer de ovario.

El cáncer de ovario es el resultado de una alteración morfológica que por lo general derivan del desarrollo folicular; por formaciones quísticas originadas de un estímulo anormal del folículo o alteraciones en el proceso de involución luego de la ruptura folicular. La división celular ininterrumpida y la continua regeneración del epitelio ovárico con cada ovulación proporcionan la oportunidad para una mutación y transformación maligna por la estimulación de los ovarios y por hormonas gonadotrópicas, que de forma mantenida pueden inducir a la malignización. La etiología de este cáncer no está comprendida en su totalidad; sin embargo, el factor de riesgo de mayor importancia se atribuye al patrón familiar, el cual reporta un 7,6% en mujeres diagnosticadas con antecedentes. Existen 2 genes de supresión tumoral, BRCA1 en el cromosoma 17 Y BRCA2 en el cromosoma 13, los cuales permiten conservar la integridad genómica celular, una alteración estructural de estos genes representa un 25% en desarrollar este cáncer (15).

La incidencia de nuevos casos de cáncer de ovario es aproximadamente un 9.5% , de 100.000 personas en Europa, según arroja la última estadística por GLOBOCAN (1), es una de las principales causas de muerte en las mujeres, siendo tres veces más letal que el cáncer de mama y presentando el peor pronóstico posible, es aquí donde se centra esta investigación ya que el 50% de los pacientes con pronóstico de 5 años de supervivencia mueren (16).

Como se ha manifestado previamente, hace algunos años se consideraba a la cirugía de citorreducción primaria (PDS) como único tratamiento, debido a que el diagnóstico es tardío, se intenta reseca la mayor parte del tumor, no obstante, en el estudio comparativo de Cumming et al. (11) reporta que solamente la quimioterapia neoadyuvante (NACT) o junto con la PDS, tiene igual o mayor alcance de supervivencia, lo cual permite elegir un mejor y amplio manejo.

4.2. Tipos de cáncer de ovario.

En el CO las investigaciones sobre comprender que tipo histológico de cáncer estamos tratando es de suma importancia por lo que es fundamental identificarlo para optar por intervenciones mucho más selectivas con un abordaje bien determinado para el inicio de su tratamiento ya que el pronóstico de cada tipo cáncer es distinto. El cáncer de ovario se divide en epitelial con una predisposición del 90%, convirtiéndose en el más agresivo; y en los no epiteliales, en este último entran dos tipos: el de células germinales y de estroma, juntos representan el 10% de incidencia (12,17). El cáncer de ovario abarca un grupo heterogéneo de neoplasias malignas diferenciadas por su grado histopatológico, siendo el cáncer de ovario epitelial (COE) el de mayor frecuencia con varias subdivisiones, el cual se tratará en esta investigación:

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE OVARIO OMS 2020

EPITHELIAL TUMORS	<ul style="list-style-type: none"> • Serous tumors • Mucinous tumors • Endometrioid tumors • Clear cell tumors • Seromucinous tumors • Brenner tumors • Other carcinomas
MESENCHYMAL TUMORS	<ul style="list-style-type: none"> • Endometrioid stromal sarcoma • Smooth muscle tumors • Ovarian myxoma
MIXED EPITHELIAL AND MESENCHYMAL TUMORS	<ul style="list-style-type: none"> • Adenosarcoma
SEX CORD STROMAL TUMORS	<ul style="list-style-type: none"> • Pure stromal tumors • Pure sex cord tumors • Mixed sex cord stromal tumors
GERM CELL TUMORS	<ul style="list-style-type: none"> • Teratoma, benign • Immature teratoma, NOS • Dysgerminoma • Yolk sac tumor • Embryonal carcinoma • Choriocarcinoma, NOS • Mixed germ cell tumor • Monodermal teratomas and somatic type tumor arising from a dermoid cyst • Germ cell sex cord stromal tumors
MISCELLANEOUS TUMORS	<ul style="list-style-type: none"> • Rate cystadenoma, adenoma and adenocarcinoma • Wolffian tumor

- Solid pseudopapillary tumor
- Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type
- Wilms tumor

Fig 1. Elaborado por: Juan Arturo Rodríguez

4.2.1. Cáncer epitelial de ovario seroso de alto grado (HGSOC):

Este es el subtipo más mortal, y con mucho, el más común, representando el 70% de su aparición dentro del cáncer de ovario epitelial, se caracteriza por una inestabilidad genómica y presenta alguna deficiencia en las vías de reparación del ADN especialmente en los genes BRCA1 Y BRCA2. Se postuló que el HGSOC es de origen ovárico. Sin embargo, Lisio et al. (18) en su estudio demuestra ampliamente que la mayoría de neoplasias de este subtipo derivan de las células epiteliales secretoras de las trompas de Falopio distal; es por esto que la primera terapia dirigida en este tipo de cáncer es la PDS intentado reseca la mayor parte de “volumen” tumoral, siendo directamente proporcional a la extensión y dificultad del procedimiento debido a que este subtipo de cáncer se encuentra en un estadio avanzado con varios focos metastásicos impidiendo una citorreducción completa. A pesar de ello, el HGSOC es uno de los pocos cánceres epiteliales en los que se ha encontrado que la eliminación de tumores metastásicos mejora la supervivencia general acompañado de quimioterapia posterior, en este caso ayudado por olaparib como el fármaco de elección (7).

4.2.2. Cáncer de ovario epitelial seroso de bajo grado (LGSOC):

El cáncer de ovario de bajo grado se lo define con bajo potencial de malignización, principalmente presente en mujeres jóvenes, representa cerca del 2% de todos los cánceres epiteliales de ovario y el 4,7% del cáncer de ovario seroso; tiene un origen de tendencia ovárica que suele asemejarse al epitelio de las trompas de Falopio, muy similar al de HGSOC; Slomovitz et al. (19) difiere la procedencia del mismo, debido a que deriva del estroma del ovario porque se manifiesta como un tumor sólido y quístico que lentamente progresa al parénquima ovárico, inusualmente sin trascender hacia las trompas de Falopio o peritoneo,

por el momento esta hipótesis sigue en estudio. Este subtipo de cáncer rara vez se asocia a mutaciones de los genes BRCA o con antecedentes familiares relacionados con cáncer de mama u ovario. La terapia neoadyuvante después de la (PDS) o de cirugía citorreductora de intervalo (IDS), que son de primera elección, dependen en gran medida del estadio de la enfermedad, iniciando con carboplatino/paclitaxel como el medicamento más avalado para el uso en estadios III y IV de la clasificación de FIGO.

4.2.3. Cáncer epitelial de ovario mucinoso:

Este subtipo, generalmente suele diagnosticarse en mujeres jóvenes con factor de riesgo tabáquico y estadio temprano (FIGO I) debido a que suelen ser tumores mayores de 15 cm de diámetro, generando síntomas mientras la enfermedad está localizada, por lo tanto la supervivencia general a 5 años es mejor en estos pacientes con un 76% (2,18). Morice et al (20) en su estudio comparativo que para este subtipo de cáncer es el que peor pronóstico representa en estadio III o IV, en comparación al subtipo seroso y endometrioide, con una mediana de supervivencia general estimada de 12 a 33 meses a comparación de los 35 a 60 meses del primer subtipo ya mencionado respectivamente. La citorreducción primaria optima sigue siendo la piedra angular y de elección en el tratamiento a pesar de la viabilidad de la cirugía por la invasión e indiferenciación estromal del tumor, la resecabilidad del tumor afecta significativamente en la supervivencia general (18,19).

4.2.4. Cáncer epitelial de ovario endometrioide.

Según Torre et all (7) el desarrollo de este subtipo de cáncer tiene un origen por focos benignos de tejido endometrial que se extiende hacia los ovarios con alguna relación a la endometriosis muy similar al origen del subtipo de células claras; además, presenta una gran relación en la disposición de este subtipo de cáncer dentro de pacientes que padecen el Síndrome de Lynch (8). El cáncer endometrioide de ovario representa el 10 % aproximadamente del CO epitelial,

con una supervivencia general a 5 años de menos del 80% (20). En este subtipo de cáncer suele encontrarse en estadios III y IV, el manejo específico de este subtipo de cáncer epitelial de ovario siguen siendo limitados, sin embargo, las recomendaciones por parte de la National Cancer Comprehensive Network (NCCN) (23) y en el análisis de Cobb y Gershenson (24) sugieren la cirugía citorreductora óptima, continuada por quimioterapia adyuvante a base de platino y taxano.

4.2.5. Cáncer de ovario epitelial de células claras:

La patogenia de este subtipo de cáncer epitelial se cree que está asociado por un trastorno benigno caracterizado por la presencia ectópica de tejido endometrial, proceso muy similar al cáncer de ovario endometriode, este subtipo representa cerca del 7% del cáncer epitelial de ovario con proyección de supervivencia a 5 años del 66% (2,5). Así mismo, se plantea el mismo manejo que el cáncer epitelial de ovario endometriode debido al gran parecido patogénico con cirugía citorreductora inicial más quimioterápico adyuvante con carboplatino más paclitaxel (22).

4.3 Diagnóstico y estadificación del cáncer de ovario.

Clínica: El CO es denominado como el “asesino silencioso” debido a que los síntomas son generalmente insidiosos, con poca o ninguna presentación clínica, ya que los síntomas se desarrollan hasta etapas avanzadas de la enfermedad. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que este término no es cierto y que es mucho más probable que se presenten los siguientes síntomas en mujeres con cáncer de ovario, incluso en pacientes con enfermedad en estadio temprano. Estos síntomas incluyen: distensión abdominal, dolor pélvico o abdominal, irregularidades menstruales, dispepsia pre y postprandial y síntomas urinarios. Las mujeres con cáncer de ovario informan que los síntomas son persistentes y representan un cambio anormal para sus cuerpos. La frecuencia y/o el número de dichos síntomas son factores clave en el

diagnóstico del cáncer de ovario. Las mujeres que tienen estos síntomas casi a diario durante más de dos semanas deben acudir a un control médico (9).

Ecografía Doppler: juega un papel importante en la evaluación inicial, está considerada segura y efectiva como método de cribado, primeramente detecta una masa anexial, que también le permite identificar entre lesiones benignas y malignas con características como proyecciones papilares, lóculos ecogénicos sólidos y paredes irregulares gruesas tienen una alta sospecha de signos de malignidad; sin embargo la sensibilidad de la ecografía Doppler en la localización de metástasis peritoneales es baja con un 69% a comparación de la tomografía y la resonancia magnética con un 92% y 95% respectivamente (9).

Tomografía axial computarizada: es el principal método diagnóstico recomendado para iniciar la estadificación del CO, proporcionando información clínicamente relevante incluyendo el tamaño del foco del tumor primario (sensibilidad del 89% para masas anexiales malignas), la ubicación, así como también la cadena de ganglios linfáticos y su extensión, esta información puede luego ser de gran uso para guiar una reseccabilidad adecuada; además, la tomografía se ha empezado a usar como predictor de resultado de la PDS, determinando que tipo de pacientes serían altamente beneficiados de recibir esta cirugía, minimizando el riesgo a pacientes que se someten a una cirugía innecesaria, con una precisión del 93%, una sensibilidad del 100% y una predicción de valor positivo del 87% en pacientes con CO avanzado (9).

Resonancia magnética: por su parte tiene una precisión general para distinguir las masas ováricas benignas de las malignas del 82 al 90%, debido a su alta resolución de contraste para tejidos blandos permite identificar con mayor claridad la invasión de órganos pélvicos permitiendo estadificar de mejor manera; este elemento más el uso de gadolinio tiene mayor precisión que la tomografía para predecir que pacientes podrán someterse a una cirugía citorreductora (9).

CA125: es el marcador tumoral más utilizado en la evaluación de tumores malignos de ovario. Es una glicoproteína que se expresa en el conducto mülleriano y otros epitelios celómicos. El nivel de CA-125 puede elevarse en varios entornos no malignos, incluida la endometriosis, y durante el ciclo menstrual y el embarazo. Además, el nivel de CA-125 también puede estar elevado en el contexto de neoplasias malignas no ováricas, incluidas metástasis de tumores primarios del tracto gastrointestinal, del endometrio o de la mama. Debido a las muchas condiciones asociadas con el aumento del nivel de CA-125, su sensibilidad y especificidad general como marcador de malignidad en la población general es relativamente baja. Además, el nivel de CA-125 está elevado en solo aproximadamente el 50 % de los casos de enfermedad en etapa I, lo que la convierte en una medida de detección deficiente para el cáncer de ovario en etapa temprana. Sin embargo, en mujeres posmenopáusicas, el nivel elevado de CA-125 (>65 U/mL) tiene un valor predictivo positivo de 83,3% a 98% para cáncer de ovario. CA-125 también juega un papel en la vigilancia del cáncer de ovario después del tratamiento. El nivel de CA-125 después de la quimioterapia puede servir como un factor de pronóstico independiente después del tratamiento inicial. (26).

Alfa feto proteína (AFP): La AFP está bien establecida como un marcador tumoral de diagnóstico útil para tumores de células germinales ováricas. Sin embargo, rara vez se ha informado que el cáncer epitelial de ovario secreta AFP. Los niveles séricos de AFP no se examinan de forma rutinaria en pacientes con tumores de ovario, especialmente en mujeres mayores. Chen et al. (27) en su artículo, determina tras una revisión retrospectiva de 27 casos que, el cáncer epitelial de ovario productor de AFP se relaciona a un tipo de tumor infrecuente y extremadamente maligno cuyo pronóstico es pobre incluso si se realiza un diagnóstico precoz. Además, la principal preocupación para las pacientes jóvenes con elevación de AFP es un tumor de saco vitelino, que tiene un mejor pronóstico que los COE que producen AFP. Hasta la fecha, hay pruebas limitadas para respaldar un régimen de quimioterapia ideal de

primera línea para este tipo de tumor. La cirugía inicial de citorreducción completa y la quimioterapia adyuvante, pueden ser una selección óptima para este tipo de tumor. En la mayoría de los casos, la elevación de AFP se asocia a menudo con la elevación de CA-125. No obstante, la AFP parece ser más sensible para el seguimiento del crecimiento o disminución del tumor que el CA-125 (27).

Antígeno carcinoembrionario (CEA): Este marcador comprende un grupo de glicoproteínas que median la adhesión celular durante el desarrollo fetal. El CEA normalmente está ausente en adultos, pero su nivel puede elevarse en ciertas neoplasias malignas, incluidos el cáncer colorrectal y de pulmón. El nivel de CEA puede estar elevado tanto por tumores malignos como causas ginecológicas no malignas, incluidas afecciones inflamatorias como la endometriosis. Aunque el CEA no se considera un marcador primario de cáncer de ovario, se ha estudiado junto con CA-125 en la evaluación de la carga tumoral y el pronóstico. El nivel de CEA está elevado hasta en un 35% de los casos de cáncer de ovario y se asocia más comúnmente con carcinomas mucinosos y seromucosos. Hasta el 88% de los tumores de ovario mucinosos y el 19% de los serosos pueden manifestarse con niveles elevados de CEA (27).

Proteína 4 del epidídimo humano (HE4): HE4 es una glicoproteína que normalmente se expresa en el epidídimo, la tráquea y el tejido de las glándulas salivales, pero también se sobreexpresa en las células cancerosas de ovario y endometrio. La HE4 es único entre los marcadores tumorales séricos de cáncer de ovario en que su nivel no está elevado en procesos ginecológicos benignos, lo que le da una mayor especificidad para el cáncer de ovario que la de CA125. Sin embargo, el nivel de la HE4 puede estar elevado en varios procesos no ginecológicos, incluidos el cáncer de pulmón y la insuficiencia renal, y aumenta significativamente con la edad. La combinación de CA-125 y la HE4 en las pruebas de diagnóstico proporciona una mayor especificidad que cualquiera de los marcadores por separado. El algoritmo de ROMA (Risk of Ovarian Malignancy) utiliza el nivel de la HE4, el

nivel de CA-125 y la edad del paciente en la evaluación de las masas pélvicas, con una sensibilidad de 93,8 % y especificidad del 74,9% en detección de cáncer de ovario. La HE4 se expresa más comúnmente en carcinomas de ovario epiteliales serosos y endometrioides (27).

No obstante, un diagnóstico verdadero proviene del resultado histopatológico tomado de la muestra de tejido con aguja gruesa, el cual se aspira el tejido y se inspecciona más de cerca para detectar posibles tumores malignos. Si bien este método solía conllevar el riesgo de metástasis en la pared abdominal por el método de extracción, este riesgo se ha reducido con el uso de biopsias transvaginales guiadas por ultrasonido que tienen solo una pequeña posibilidad de metástasis en el sitio de la aguja. Además los avances en la cirugía mínimamente invasiva han hecho que la estadificación laparoscópica sea técnicamente factible en el diagnóstico del cáncer de ovario en cualquier estadio, pero la práctica sigue siendo controvertida debido a la ausencia de ensayos aleatorios para iniciar la resección quirúrgica total o realizar simplemente el diagnóstico (5).

La estadificación del CO es similar a la estadificación de otros tipos de cáncer, y se clasifica en estadios I a IV manejando la escala de la FIGO:

4.3.1. Estadio I.

Es relativamente raro encontrar este estadio porque usualmente se encuentran en etapas avanzadas (III y IV) pero posee excelentes tasas de supervivencia. La actualización más relevante, considera los orígenes peritoneales y de las trompas de Falopio de los tumores de ovario en conjunto. Asimismo, con respecto al tiempo y la causa de la ruptura de la cápsula, el

estadio IC se ha subdividido para especificar la ruptura intraoperatoria (IC1) o la ruptura preoperatoria (IC2) con ascitis maligna o peritoneal positivo (IC3) (28).

4.3.2. Estadio II.

En esta etapa sigue siendo debatido y complejo de definir, debido a que el tumor involucra uno o ambos ovarios, o trompas de Falopio con extensión directa, implantes en la superficie del útero, implantes en las trompas de Falopio o alguna combinación de esas características (IIA) o se extiende a otros tejidos intraperitoneales pélvicos (IIB). La eliminación del estadio IIC es por el grado de supervivencia entre de la enfermedad en estadio II y III (28).

4.3.3. Estadio III.

El tumor en etapa III involucra uno o par de ovarios con diseminación al peritoneo externamente de la pelvis confirmado citológica o histológicamente, metástasis hacia ganglios linfáticos retroperitoneales, o en conjunto. La mayoría de los cánceres de ovario se presentan en estadio III, con un 85 % en estadio IIIC de subtipo histológico de cáncer de ovario seroso de alto grado (9).

4.3.4. Estadio IV.

Alrededor del 15% de los pacientes con CO presentan el estadio IV. En este estadio se define como enfermedad metastásica a distancia, incluye pacientes con derrame pleural con citología positiva (IVA), metástasis parenquimatosas hepáticas o esplénicas, y metástasis extraabdominales que incluyen ganglios inguinales y supraclaviculares, así como aquellos con afectación transmural de estructuras viscerales (IVB) (9).

Estadificación FIGO del cáncer de ovario 2014

Estadio I Tumor confinado a los ovarios	I A	Tumor que afecta a 1 ovario Cápsula intacta No hay presencia de tumor en la superficie externa No hay células malignas en ascitis o lavados peritoneales
	I B	Tumor que afecta a ambos ovarios Cápsula intacta No hay presencia de tumor en la superficie externa No hay células malignas en ascitis o lavados peritoneales
	IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios IC1 Derrame quirúrgico IC2 Ruptura de cápsula antes de cirugía o tumor en superficie ovárica IC3 Células malignas en ascitis o lavados peritoneales
Estadio II El tumor afecta uno o ambos ovarios con extensión pélvica (por debajo del borde pélvico) o cáncer peritoneal primario	IIA	Extensión y/o implante en útero y/o trompas de Falopio
	IIB	Extensión a otros tejidos intraperitoneales pélvicos Ganglios linfáticos retroperitoneales positivos y/o metástasis microscópica más allá del borde pélvico
Estadio III El tumor afecta uno o ambos ovarios con metástasis peritoneales fuera de la pelvis o linfadenopatía retroperitoneal	IIIA1	Sólo ganglios linfáticos retroperitoneales positivos IIIA1(i) Metástasis ≤ 10mm IIIA1(ii) Metástasis > 10 mm
	IIIA2	Compromiso peritoneal microscópico, extrapélvico (por encima del borde pélvico) ± ganglios linfáticos retroperitoneales positivos
	IIIB	Metástasis peritoneal extrapélvica macroscópica ≤ 2cm ± ganglios linfáticos retroperitoneales positivos Extensión a cápsula de hígado o bazo
	IIIC	Metástasis peritoneal extrapélvica macroscópica ≥ 2cm ± ganglios linfáticos retroperitoneales positivos Extensión a cápsula de hígado o bazo
Estadio IV Metástasis a distancia excluyendo metástasis peritoneal	IVA	Derrame pleural con citología positiva
	IVB	Metástasis hepática y/o parenquimatosa esplénica, metástasis, metástasis a órganos extraabdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los ganglios linfáticos extraabdominales)

Fig 2. Elaborado por: Juan Arturo Rodríguez

4.4 Tratamiento del cáncer de ovario.

El tratamiento del CO se encontraba mal estructurado de forma objetiva y solamente basada en evidencia, sin embargo, dicho tratamiento ha ido madurando en los últimos 50 años con un enfoque basado en evidencia que conforma la cirugía completa (R0) (no enfermedad macroscópica residual), óptima (R1) (reducción tumoral menor a 1 cm), cirugía subóptima (R2) (resección residual mayor a 1cm) y de terapia sistémica con especificidad al subtipo de cáncer; aunque se dispone de un algoritmo bien estructurado en atención íntegra, existen preguntas importantes sin respuesta. Hoy en día las decisiones del tratamiento se basan en la biología de la enfermedad, la estadificación de la enfermedad y las comorbilidades, por el contrario la única oportunidad de curación por decirlo así, depende del tratamiento primario, dependiendo la eficacia del mismo directamente con el estadio y la histología de la enfermedad (5).

4.5 Tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario.

La cirugía es catalogada como el tratamiento primordial para el cáncer de ovario, el cual consiste inicialmente en una estadificación quirúrgica precisa que se documenta con la clasificación de FIGO, seguido de la cirugía citorreductora. Hace algunos años se consideraba solo a la cirugía como único tratamiento en estadios avanzados (III y IV) el cual no se complementaba con quimioterapia, en la actualidad se ha implementado la terapia adyuvante postcirugía para mejorar la supervivencia general del paciente. La NACT ha surgido como un nuevo y novedoso intento terapéutico en pacientes que no son buenas candidatas para la PDS inicial debido a comorbilidades, mal estado funcional, fragilidad, edad avanzada o que pueden tener poca probabilidad de ser citorreducidos de manera óptima, por lo que después de 3 ciclos de NACT se intenta una IDS. No obstante, en algunos pacientes diagnosticados en estadio temprano, la cirugía puede ser suficiente como tratamiento con una continua monitorización de la enfermedad (23).

4.5.1. Cirugía citorreductora primaria.

Es importante señalar que no se ha logrado demostrar definitivamente para el COE la función y el nivel de beneficio exacto, es por esto que este trabajo se enfocará en determinar eficacia de la cirugía. El manejo por parte de un cirujano oncólogo calificado permite lograr una citorreducción primaria óptima en la cual implica una laparotomía por medio de una incisión en la línea media, con sondeo completo del abdomen y la pelvis, continuada de histerectomía total, omentectomía y salpingooforectomía. Es importante maximizar la oportunidad de eliminar el tejido afectado durante las cirugías de citorreducción; esto puede incluir resección intestinal, hepatectomía, esplenectomía, cistectomía y extirpación de cualquier masa, si es posible; también es indispensable reseca todas las áreas, idealmente sin enfermedad residual macroscópica, el cual se ha demostrado que la presencia del mismo se asocia con una supervivencia general inferior (8).

4.5.2. Cirugía citorreductora secundaria.

La cirugía de citorreducción secundaria (SCS) para el tratamiento del CO continúa siendo un tema muy amplio, discutido y actual. Mientras que, en el pasado, la mayoría de las mujeres afectadas por el cáncer de ovario morían en un corto período de tiempo, gracias a los nuevos enfoques quirúrgicos y los protocolos de quimioterapia innovadores, un porcentaje creciente de pacientes ahora puede sobrevivir a la enfermedad, con una supervivencia general de 5 años que bordea el 42%. Este incremento en la tasa de supervivencia se debe principalmente al progreso logrado en la conducción y atención del CO recurrente (30).

Otro factor potencial que se debe considerar al decidir sobre SCS en mujeres con cáncer de ovario recurrente está representado por el tipo de tratamiento primario. En particular, la NACT más la IDS se ha correlacionado con una mayor incidencia de carcinomatosis peritoneal y enfermedad resistente al platino en el momento de la recaída, en comparación con las mujeres

sometidas a PDS, lo que resulta en un menor porcentaje de pacientes aptos para la citorreducción completa en el momento de la SCS (29).

Giudice et al. (30) denota, que aproximadamente el 22% de las mujeres afectadas por cáncer de ovario avanzado desarrollan enfermedad recurrente durante o dentro de los 6 meses posteriores al final de la quimioterapia primaria (cáncer de ovario recurrente refractario/resistente al platino), mientras que la gran mayoría de las mujeres (61 %) con recaída después de 6 meses (cáncer de ovario recurrente sensible al platino) del tratamiento basado en platino; de acuerdo con las pautas de NCCN, la SCS siempre debe considerarse en este grupo de pacientes. También menciona que, en los últimos años, varios estudios han demostrado que la cirugía mínimamente invasiva es un abordaje factible y seguro para la citorreducción secundaria óptima en pacientes seleccionados. En particular, la cirugía mínimamente invasiva se ha empleado con éxito en mujeres seleccionadas con cáncer de ovario recurrente, mostrando una menor incidencia de morbilidades si comparamos con la cirugía abierta convencional, aparentemente sin comprometer su supervivencia.

4.6. Tratamiento quimioterápico del cáncer de ovario.

La terapia sistémica ha evolucionado con enfoques de quimioterapia única que ahora incorpora la adición de terapia dirigida cuando corresponde. La práctica estándar ahora tiene en cuenta una serie de apartados como la histopatología, el estadio, el perfil genómico y la enfermedad residual. Los ensayos estratificados contemporáneos están evaluando combinaciones de quimioterapia, agentes dirigidos e inmunoterapia para refinar aún más la precisión del tratamiento adaptado a los factores predictivos individuales, basados en el paciente (8).

Los fármacos de platino se han utilizado desde la década de 1980 en adelante para el cáncer de ovario. Primero, el cisplatino se probó en ensayos aleatorios en 1985, luego se introdujo el carboplatino que mostró menos toxicidad y ninguna diferencia en la supervivencia para los

cánceres de ovario en ensayos prospectivos. Luego, el paclitaxel se evaluó primero en el tratamiento de recaídas sensibles al platino y finalmente, se validó la combinación de cisplatino y paclitaxel. En un ensayo clínico “ICON3” del año 2002 se aceptó la combinación de carboplatino y paclitaxel, además se probó esta asociación y una combinación de ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino. Sin embargo, no hubo evidencia de diferencia en la supervivencia de libre progresión o la supervivencia general. Tras estas observaciones para el tratamiento del cáncer de ovario en primera línea y recidiva se asocia con el carboplatino y paclitaxel convirtiéndolo en un tratamiento estándar en los ensayos neoadyuvantes. La quimioterapia estándar consiste en carboplatino intravenoso, área bajo la curva (AUC) 5-6 con paclitaxel (175 mg/m²) cada 3 semanas (31).

En el entorno de primera línea, bevacizumab es más adecuado para pacientes BRCA negativos con enfermedad de alto riesgo. En los pacientes con sensibilidad al platino, agregar bevacizumab al carboplatino/paclitaxel ha mostrado un beneficio en la supervivencia general del paciente. Para la enfermedad recurrente resistente al platino, el mayor beneficio de supervivencia es el uso de paclitaxel/bevacizumab semanal, debido a que existe un efecto sinérgico al administrar paclitaxel y bevacizumab (32)

4.6.1. Quimioterapia neoadyuvante.

La quimioterapia neoadyuvante, consiste en el tratamiento con quimioterapia previo a la cirugía citorreductora primaria, este tratamiento se empezó a manejar en el año 2000 con el objetivo de disminuir el volumen tumoral y con el objetivo de mejorar los resultados de la cirugía y así reducir las complicaciones postoperatorias. Durante años, la cirugía citorreductora primaria seguida de quimioterapia adyuvante basada en platino ha sido el tratamiento estándar para mujeres con cáncer de ovario en estadio avanzado. Sin embargo, la quimioterapia neoadyuvante se ha convertido gradualmente en una alternativa aceptada para ciertos pacientes como tratamiento de primera línea (33). Patel et al. (34) en su artículo revela que, la tasa de

uso de NACT aumentó del 17,6 % al 45,1 % entre 2006 y 2016 para el manejo del COE avanzado. El uso de NACT ha aumentado anualmente un 10,3 % entre 2011 y 2016 en comparación con un aumento anual del 7,9 % entre 2006 y 2011. En general, el uso de NACT se ha elevado significativamente en los últimos años, en particular para los pacientes con enfermedad en estadio IV. El aumento en el uso de NACT también está ocurriendo en otros países además de Estados Unidos; por ejemplo, la utilización nacional de NACT se duplicó entre 2002 y 2015 en Japón.

Los medicamentos a base de platino con paclitaxel forman parte del régimen NACT estándar que se ha utilizado para los cánceres de ovario avanzados recién diagnosticados; sin embargo, hay información limitada disponible sobre el uso de bevacizumab (bloquea la angiogénesis mediante la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular A) en el entorno NACT (32). Un estudio realizado en 2011, de dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III, “GOG-0218” e “ICON-7”, que se publicaron simultáneamente mostraron un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión cuando se agregó bevacizumab a la quimioterapia adyuvante estándar con paclitaxel y carboplatino (32). La combinación de bevacizumab con el régimen estándar en el contexto de NACT demostró una mejor supervivencia de libre progresión en las pacientes con cáncer de ovario avanzado (34). El propósito de la NACT es disminuir la carga tumoral y aumentar la probabilidad de lograr una citorreducción óptima en la cirugía de citorreducción a intervalos. Existe ensayos en curso que están evaluando la NACT y sus propiedades en el cáncer de ovario, pero su uso aún se debate en la comunidad científica debido a que no se tiene un valor significativo para su manejo y para determinar una estrategia de tratamiento inicial ideal (31).

4.6.2. Quimioterapia adyuvante.

La terapia adyuvante se define como un tratamiento complementario después de la cirugía del cáncer con la intención de disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad o para tratar

principalmente la enfermedad residual, ya sea macroscópica o microscópica, después de la citorreducción quirúrgica, principalmente dirigida a pacientes con estadios avanzados (III y IV) (15). En el ensayo de Coleman et al. (33) han demostrado que la terapia de mantenimiento, después de la quimioterapia postoperatoria, en base a platino puede tener un resultado positivo en la supervivencia de libre progresión en pacientes con enfermedad avanzada, por lo que la integración de la terapia de mantenimiento como parte del tratamiento postoperatorio está aumentando en prevalencia e importancia. Por su parte, Haunschild et al. (32) demuestra, en ensayos aleatorizados de cáncer de ovario avanzado, que el bevacizumab administrado en la quimioterapia adyuvante aumenta la SLP.

Las indicaciones de la NCCN incluyen varias opciones para el tratamiento posoperatorio (dentro de las 6 semanas) en pacientes con cáncer epitelial avanzado: quimioterapia intravenosa basado en platino y quimioterapia intraperitoneal basada en platino más bevacizumab en ambas elecciones. Las opciones recomendadas por la NCCN para la quimioterapia intravenosa a base de platino para tratar la enfermedad epitelial en estadio II–IV en resultados de múltiples ensayos preliminares, sugieren que los regímenes que incluían un agente de platino dieron como resultado mejores tasas de respuesta y supervivencia de libre progresión, determinándolo como tratamiento inicial (23).

5. RESULTADOS

Se incluyeron 6 estudios, de los cuales 4 son ensayos aleatorizados y 2 son estudios retrospectivos, con su hazard ratio especificado. Todos los estudios incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario avanzado en estadio III-IV, que compararon la efectividad en supervivencia de la NACT a base de carboplatino y paclitaxel en la mayoría de los estudios, contra la PDS, como tratamiento inicial. A continuación, se presenta el tiempo medio de supervivencia en meses de los 6 estudios, con sus valores estadísticos y su respectivo tratamiento:

COMPARACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA ENTRE LA NACT vs PDS										
AUTOR	PARTICIPANTES	AÑO	LUGAR	DISEÑO	SUPERVIVENCIA			HR ³	IC ⁴	VALOR p
					NACT ¹	PDS ²	MESES			
SCORPION - NTC01461850 Fagotti et al. (35)	171	2020	Italia	ECA ⁵	SLP ⁶	14	15	1,05	95% 0,77 1,44	0,73
					SG ⁷	43	41	1,12	0,76 1,65	0,56
JCOG0602 Onda et al. (36)	301	2020	Japón	ECA	SLP	16,4	15,1	0,96	95% 0,75 1,23	-
					SG	44,3	49,0	1,05	90,8% 0,83 1,32	0,24
EORTC 55971 Vergote et al. (37)	670	2010	Bélgica	ECA	SLP	12	12	1,01	90% 0,89 1,15	0,01
					SG	30	29	0,98	0,84 1,13	0,01
CHORUS Kehoe et al. (12)	552	2015	Reino Unido	ECA	SLP	12,0	10,7	0,91	95% 0,76 1,09	-
					SG	24,1	22,6	0,87	0,72 1,05	-
Kraus et al. (38)	254	2021	Francia	RETROSPEC-TIVO	SLP	18,9	29,2	1,99	95% 1,45 2,47	0,001
					SG	52,8	105,9	2,55	95% 1,62 4,02	0,001
Kessous et al. (39)	263	2016	Canadá	RETROSPEC-TIVO	SLP	10,2	15,6	1,76	95% 1,24 2,50	0,001
					SG	48,8	60,2	1,75	1,14 2,69	0,010

Tabla 1. Comparación de la NACT vs PDS en supervivencia general y libre progresión en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario estadio III - IV. 1: Quimioterapia neoadyuvante 2: Cirugía citorreductora primaria. 3: Hazard ratio. 4: Intervalo de confianza. 5: Ensayo control aleatorizado. 6: Supervivencia libre progresión. 7: Supervivencia general.

Los pacientes asignados en el brazo de la NACT concluyeron en la no inferioridad de ésta como tratamiento primario en comparación con el brazo de la PDS. Los artículos de EORTC (37), CHORUS (12) y SCORPION (35) determinaron similitud de resultados en la supervivencia general con 30, 24.1 y 43 meses para el grupo de la NACT, en comparación con los 29, 22.6 y 41 meses para la PDS respectivamente (tabla 1, figura 2).

El estudio retrospectivo de Kraus et al. (38) , presentó una supervivencia general de 52,8 meses para el grupo de la NACT, contra los 105,9 meses de la PDS, marcando una diferencia notable de supervivencia de un tratamiento y otro, que se observa en la figura 2, sin embargo, concluye que no existe inferioridad en utilizar a la NACT como tratamiento inicial sobre la PDS, con una significancia estadística favorable, reportando el valor más alto de supervivencia general para la NACT (p=0,001).

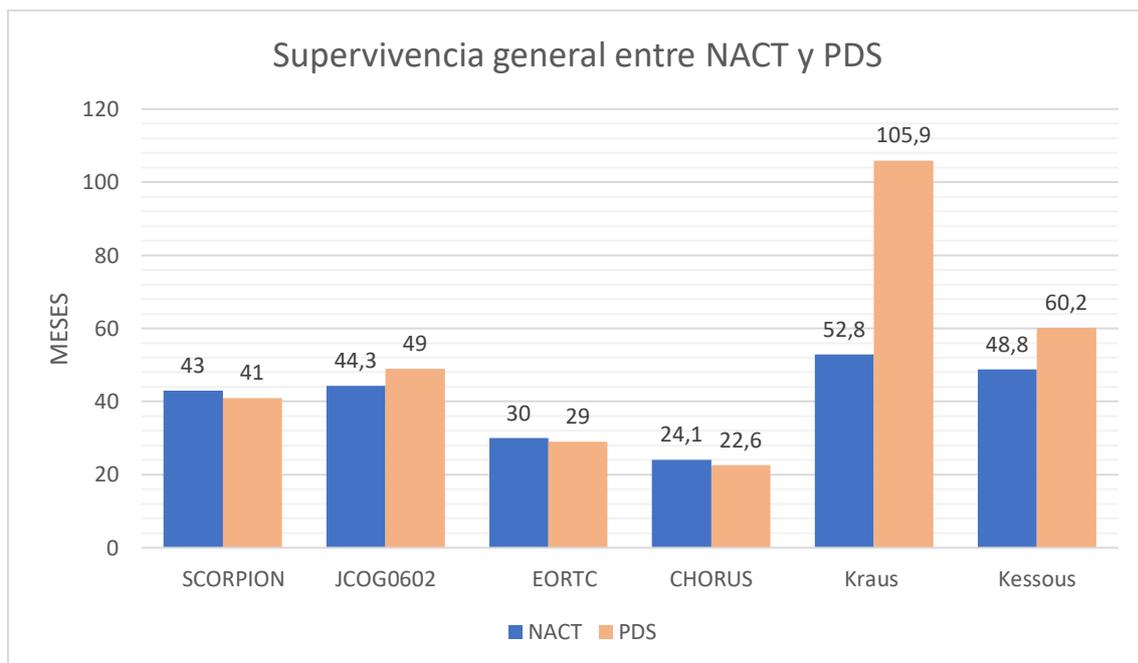


Figura 3. Comparación de la NACT VS PDS en la supervivencia general. NACT: Quimioterapia neoadyuvante. PDS: Cirugía citorreductora primaria.

Como se dispone en la tabla 1 y figura 2 con respecto a la PDS, se constató según JCOG (36) y Kessous et al. (39), que no se logró confirmar la no inferioridad de la supervivencia general

de la NACT, con 44,3 y 48,8 meses de supervivencia general para el brazo ya mencionado, contra, los 49,0 y 60,2 meses para el brazo asignado a la PDS respectivamente, asociando a la PDS con un mejor resultado de supervivencia.

En este apartado se seleccionó 8 artículos, 4 ensayos aleatorizados y 4 estudios retrospectivos, se consideró el tamaño de tumor residual después de ser aplicada la cirugía citorreductora para asociar la efectividad de la NACT y la PDS como tratamiento primario del cáncer epitelial de ovario en estadio III y IV. El análisis exploratorio en los estudios de SCORPION (35), NCC (41), Mueller et al. (42) y Kessous et al. (39), presentó un mayor valor porcentual de reseccabilidad completa, asociado directamente a una mejor SG y SLP para la PDS y la NACT, como se especifica en la tabla 2.

COMPARACIÓN DE LA REDUCCIÓN DEL TAMAÑO DEL TUMOR TRAS APLICAR NACT vs PDS

AUTOR	PARTICIPANTES	AÑO	LUGAR	DISEÑO	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	TAMAÑO TUMOR RESIDUAL	TAMAÑO TUMOR RESIDUAL	VALOR p
						PDS ¹	NACT ²	
SCORPION - NTC01461850 Fagotti et al. (35)	171	2020	Italia	ECA ³	Estadio IIIC o IV Histología Epitelial	0 cm: 47,6%	0 cm: 77,0%	0,001
						< 1 cm: 45,2%	< 1 cm: 21,6%	
						> 1 cm: 7,1%	> 1 cm: 1,4%	
JCOG0602 Onda et al. (36)	301	2020	Japón	ECA	Estadio III o IV Histología Epitelial	0 cm: 11,6%	0 cm: 63,8%	ND ⁴
						< 1 cm: 25,9%	< 1 cm: 18,5%	
						> 1 cm: 62,6%	> 1 cm: 17,7%	
EORTC 55971 Vergote et al. (37)	670	2010	Bélgica	ECA	Estadio IIIC o IV Histología Epitelial	0 cm: 18,2%	0 cm: 48,0%	0,001
						< 1 cm: 22,6%	< 1 cm: 32,2%	
						> 1 cm: 59,1%	> 1 cm: 19,7%	
CHORUS Kehoe et al. (12)	552	2015	Reino Unido	ECA	Estadio III o IV Histología Epitelial	0 cm: 17%	0 cm: 39%	0,0001
						< 1 cm: 24%	< 1 cm: 34%	

						> 1 cm: 59%	> 1 cm: 27%	
Solmaz et al. (40)	292	2015	Turquía	RETROSPECTIVO	Estadio IIIC o IV Histología Epitelial	< 1 cm: 33,2% > 1 cm: 66,8%	< 1 cm: 34,5% > 1 cm: 65,5%	0,89
NCC Lim et al. (41)	279	2017	Corea del Sur	RETROSPECTIVO	Estadio IIIC o IV Histología Epitelial	0 cm: 65,7% < 1 cm: 30,1% > 1 cm: 4,2%	0 cm: 79,4% < 1 cm: 16,9% > 1 cm: 3,7%	0,035
Mueller et al. (42)	586	2016	EEUU	RETROSPECTIVO	Estadio III o IV Histología Epitelial	0 cm: 46,9% < 1 cm: 34,2% > 1 cm: 18,7%	0 cm: 55,0% < 1 cm: 33% > 1 cm: 12,0%	0,51
Kessous et al. (39)	263	2016	Canadá	RETROSPECTIVO	Estadio III o IV Histología Epitelial	0 cm: 40,2% < 1 cm: 37,1% > 1 cm: 22,7%	0 cm: 65,9% < 1 cm: 24,1% > 1 cm: 10,0%	0,001

Tabla 2. Comparación reducción del tumor después de recibir tratamiento con NACT Y PDS en el cáncer epitelial de ovario estadio III - IV 1: Cirugía citorreductora primaria. 2: Quimioterapia neoadyuvante. 3: Ensayo control aleatorizado. 4: No datos.

JCOG (36), EORTC (37) y CHORUS (12) presentaron mayores porcentajes con respecto a resección citorreductora completa en los pacientes sometidos en el brazo de la NACT, y los pacientes seleccionados para el brazo de PDS mostraron una menor efectividad citorreductora completa. Por otra parte, el estudio retrospectivo de Solmaz et al. (40) detalla que los pacientes sometidos tanto a PDS y NACT detectaron menor porcentaje de resección completa en su estudio, se detalla en la figura 3 y 4.

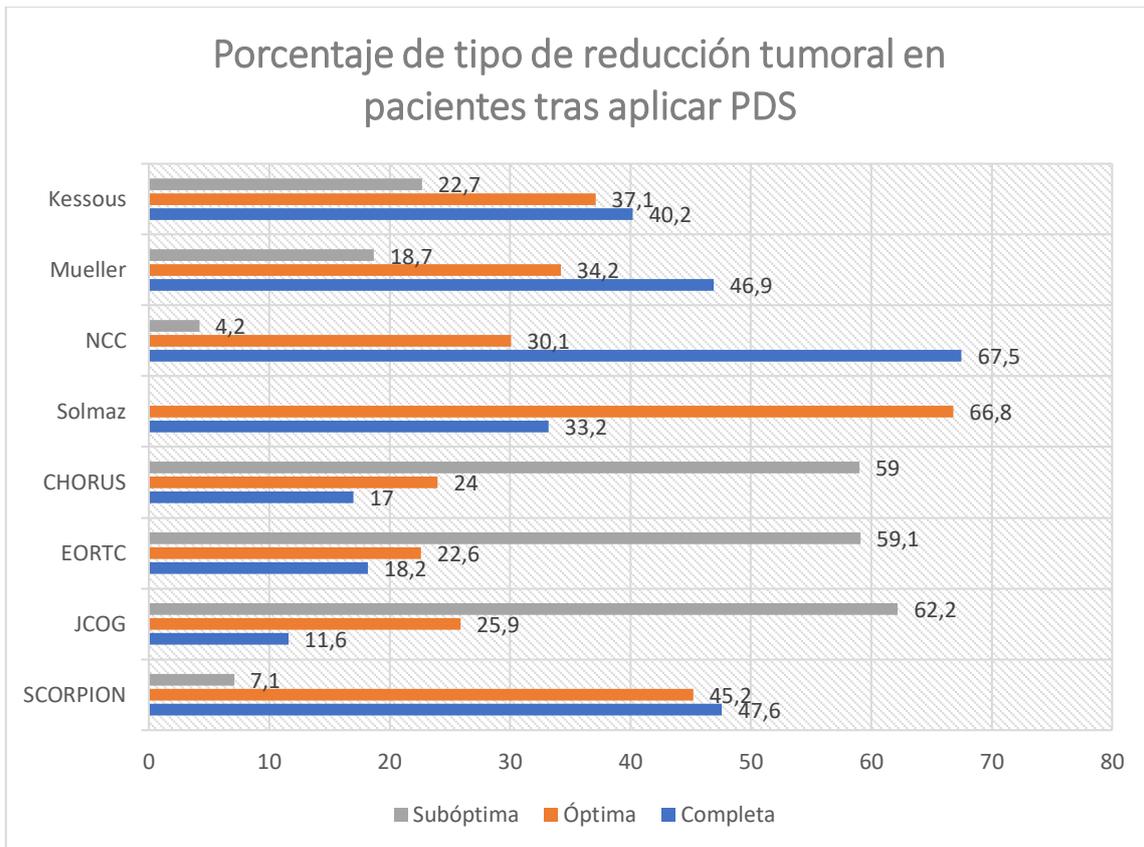


Figura 4. Tamaño residual del tumor tras aplicar PDS.

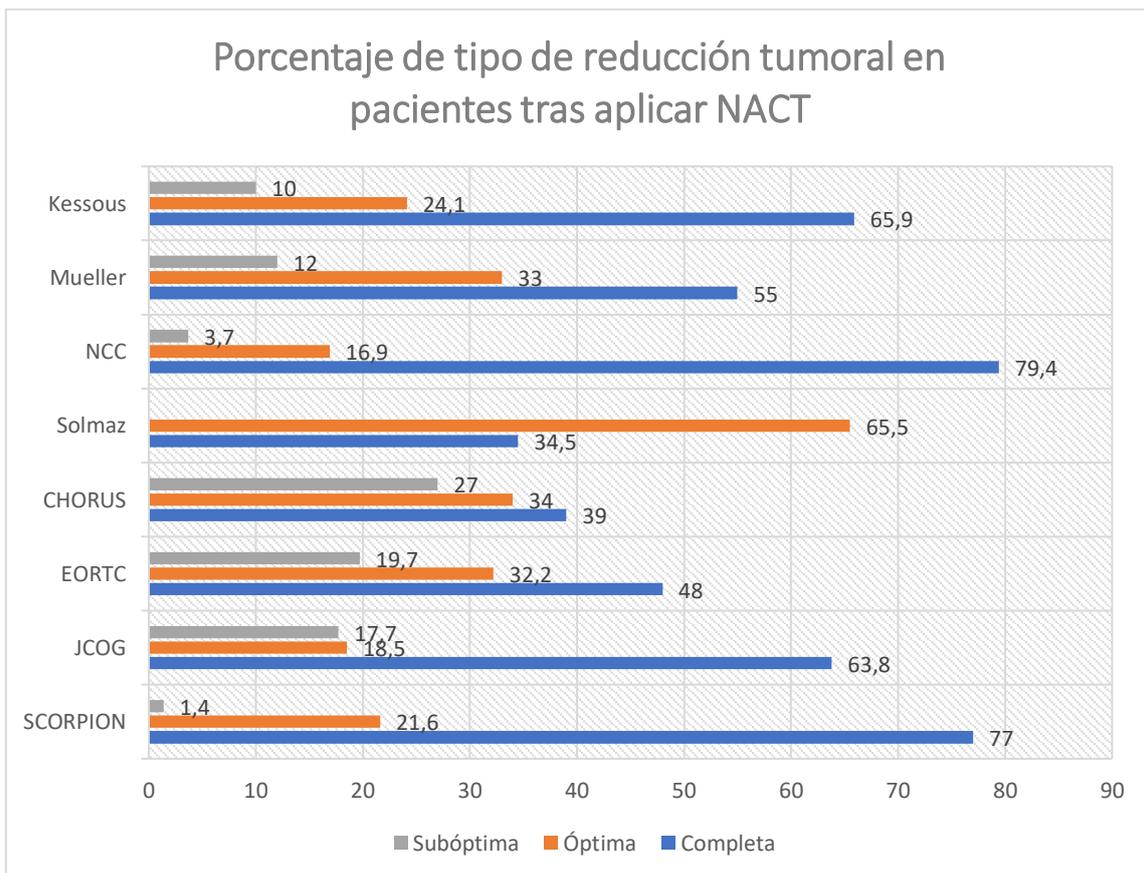


Figura 5. Tamaño residual del tumor tras aplicar NACT.

6. DISCUSIÓN

Los estudios que se han investigado, señalan varias conductas para evaluar una mejor eficacia dispuesta en implementar una estrategia de tratamiento en el cáncer de ovario en estadio avanzado, y así, garantizar una supervivencia mayor, brindando una buena calidad de vida en estas pacientes, por lo que es importante identificar que paciente puede beneficiarse de cada tratamiento. Entre los resultados, se ha podido establecer que, los estudios de EORTC (37), CHORUS (12), SCORPION (35), y Kraus et al. (38) comparten una relación final, en que la NACT no es terapéuticamente inferior en comparación con la PDS, que puede ser utilizada como una estrategia de tratamiento alternativo para pacientes con cáncer de ovario avanzando, a pesar de que no existen diferencias significativas en términos de supervivencia, pero sí, con una tendencia a una mejor calidad de vida.

El ensayo SCORPION, presenta un aumento de la media en la SLP y SG tanto para NACT como para PDS; puede deberse a que la población de estudio seleccionada es significativamente más joven y con un mejor estado funcional en comparación con la población de EORTC y CHORUS, no obstante, estas variables no están asociadas con un aumento de la SG en ningún estudio previamente investigado (35).

Kraus et al. (38), al igual que Kessous et al. (39), comparten un margen completamente amplio a favor de la PDS contra la NACT, en relación a la SG y SLP, siendo estadísticamente significativos ($p < 0,001$). A pesar de que, Kraus muestra mayor tiempo de SG para la PDS, concluye que la NACT no es inferior al tratamiento estándar y lo considera como una técnica de elección, dado que, es el estudio con mayor supervivencia general registrado con 52,8 meses para NACT. Además, al ser un estudio observacional no presenta limitaciones relacionadas con su aplicación a toda la población real, puesto que, en ensayos aleatorizados los pacientes participan bajo ciertos criterios de inclusión, con una muy buena validez y sesgo reducido.

No obstante, JCOG revela que la mediana de SG fue más larga de 49 meses en el brazo de PDS y 44,3 meses en el brazo de NACT, pero esto no fue estadísticamente significativo ($p=0,24$) en los pacientes que se sometieron a la PDS, sin lograr demostrar la no inferioridad de la NACT. De igual manera, concluyó que la cirugía citorreductora a intervalos después de NACT fue menos invasivo que la PDS (36). Por otro lado, Kessous et al. (39) al igual que JCOG (36) comparten la misma conclusión, pero no descarta que exista un sesgo de selección significativo en estudios retrospectivos y esto afecte al resultado beneficioso de la NACT, ya que los pacientes que presentan mayor comorbilidades y mal estado funcional se asignan a este brazo. Tseng et al. (43) en su estudio retrospectivo mostró en cuanto a la reducción del tamaño del tumor, un aumento en la resección macroscópica completa, la supervivencia general y libre de progresión durante un período de 13 años, que contribuyó a los avances en la técnica quirúrgica (cirugía abdominal superior extensa), el cual demostró que la resección completa de toda la enfermedad macroscópica en la PDS es el factor pronóstico independiente más importante en el carcinoma de ovario avanzado. Por otro lado, Mysona et al. (44), detalla un estudio retrospectivo demostrando que la NACT da como resultado una citorreducción completa con más frecuencia que la PDS, pero no se ha demostrado un beneficio de supervivencia concurrente, y la mayoría de los estudios observados no citan diferencias en la supervivencia o una peor supervivencia con NACT. Así mismo JCOG, ayuda a sostener la idea de que la NACT seguida de cirugía citorreductora a intervalos conduce a una menor morbilidad posoperatoria y se asocia con tasas más altas de resección completa (36).

Tras el análisis, el ensayo de EORTC (37) ratifica que la variable independiente más sólida de la SG fue la resección completa de la enfermedad con un 48,0% para la NACT contra el 18,2% para la PDS ($p=0,001$); este criterio posee significancia estadística compartida ($p<0,05$) por los estudios de CHORUS (12), SCORPION (35), JCOG (36), NCC (41) y Kessous et al. (39) con buenos resultados para la NACT 39%, 77,0%, 63,8% y 65,9% respectivamente contra los 17%,

47,6%, y 11,6%, 40,2% para la PDS respectivamente, independientemente de si se completó en la cirugía primaria o de intervalo (ver figura. 3 y 4). Los efectos adversos y la mortalidad también fueron mayores en el grupo de PDS de los ensayos analizados. En general, este ensayo confirmó que la resección completa de toda la enfermedad macroscópica es el factor pronóstico más importante, pero este objetivo final se puede lograr mediante NACT con reducción de volumen a intervalos (37).

Solmaz et al. (40) por su parte, no sustentó diferencias estadísticamente significativas ($p=0,89$) en las tasas óptimas de citorreducción, con pobres valores de resección óptima de 34,5% y 33,2%, a diferencia de los 65,5% y 66,8% entre los grupos de NACT y PDS respectivamente, presumiendo en su estudio que tiene gran relación al hecho de que algunas pacientes fueron tratadas por cirujanos oncólogos no ginecológicos (figura 3-4). SCORPION (35) y Lim (41), defienden que todas las operaciones que fueron realizadas por oncólogos ginecológicos certificados por parte de la Sociedad de Oncología Ginecológica de cada país, exponiendo la experticia del cirujano, donde en estos casos, alcanzaron las mayores tasas completas de reducción tumoral 77,0 y 79,4% respectivamente ($p<0,05$), pudiendo injerir directamente en el resultado; además mostraron que instituciones con alta actividad quirúrgica lograron una mejor SG tanto en PDS como en NACT. A pesar de esto, el estudio de Solmaz et al. (40) concluye que la NACT debe reservarse para pacientes que no pueden tolerar la PDS o cuando la citorreducción óptima no es posible. A pesar de que ambos tratamientos poseen alta efectividad citorreductora, CHORUS difiere que, la NACT tuvo un mayor porcentaje en resecabilidad completa 39% contra el 17% de la PDS, a pesar de haber sido asignado un número más grande de paciente en estadio IV (12).

En relación al régimen quimioterapéutico, no existió valor significativo en cuanto al manejo del tipo de medicamento para la NACT, siendo el carboplatino más paclitaxel el de mayor frecuencia administrada en la todos los estudios, acompañado o no de bevacizumab,

corroborado por el estudio de CHORUS, en el cual establece que el uso tanto de la monoterapia con carboplatino y la quimioterapia con ciclofosfamida, adriamicina o cisplatino fueron tan eficaces como el tratamiento base de carboplatino más paclitaxel sugeridas en la guías de la NCCN, además que este estudio respalda aún más el uso de la monoterapia en cuanto mejora la disminución de la toxicidad del paciente (12,23). Las recomendaciones actuales pautan que los pacientes que reciben NACT se sometan a cirugía después de cuatro o menos ciclos de quimioterapia, para así alcanzar una supervivencia más prolongada, beneficiarse de una mejor citorreducción y evitar toxicidad (21).

La limitación más importante en este trabajo de revisión bibliográfica fue la ausencia de datos en relación al cociente de riesgos en la mayoría de estudios analizados principalmente en estudios retrospectivos debido a la falta de seguimiento y abandono de tratamiento, puesto que, ayuda a relacionar el tiempo de supervivencia del periodo tanteado. Además, el sesgo de selección de pacientes fue restringido debido a criterios de inclusión como estado funcional de la paciente, tamaño de tumor, edad avanzada y comorbilidades son más prevalentes en el grupo de la NACT, especialmente en los ensayos aleatorizados, de tal manera que no se maneja la población real del mismo.

Si bien es cierto, en nuestro país existe disponibilidad para la NACT y PDS, pero con un limitante en cuanto a información en escoger la mejor opción para el cáncer de ovario avanzado. Esta revisión bibliográfica tiene gran interés por brindar una alternativa en manejo, costo, beneficio y calidad de vida para el paciente, priorizándolo y colocándolo en el centro del manejo, pues esta enfermedad suele tener un desenlace fatal. Además, este texto ayuda como material en el cual profesionales del área de la salud puedan apoyarse y puedan intentar decisiones médicas compartidas, pues los datos aquí expuestos, son de gran renombre en el ámbito biomédico.

7. CONCLUSIÓN

Como conclusión, queda remarcado, que el tratamiento electivo para el cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados no difiere de ventaja en significancia estadística alguna, tanto para la quimioterapia neoadyuvante como para la cirugía citorreductora primaria, por lo que poseen igual eficacia aplicándola en sus máximas posibilidades, demostrando que no existe un solo procedimiento estándar.

Se debe tomar en cuenta que, la quimioterapia neoadyuvante, a pesar de haber sido utilizada como último recurso de manejo aplicado en pacientes críticamente enfermas o irreseables, ha prolongado el nivel de supervivencia general y supervivencia de libre progresión, el cual luego deberá ser manejado por una alta capacidad médica institucional y del cirujano en su manejo posterior.

En cuanto a la resecabilidad tumoral, la quimioterapia neoadyuvante al ser aplicada, permite alcanzar una mayor efectividad citorreductora completa, a comparación de la cirugía citorreductora primaria.

Finalmente, la cirugía citorreductora primaria y la quimioterapia neoadyuvante son altamente efectivas. La quimioterapia neoadyuvante se sugiere reservar para pacientes que no pueden tolerar la cirugía citorreductora primaria debido a la extensión tumoral de la enfermedad, con una buena disponibilidad de ser citorreducidas en su totalidad; teniendo en cuenta poner al paciente en el centro de elección para beneficio integral de su manejo y no a la propia enfermedad.

8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Cancer today [Internet]. [23/06/2022]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Sociedad de Lucha contra el Cáncer / Registro Nacional de Tumores. Cueva, P.; Yépez, J.; Tarupi, W. editores. 2019. Epidemiología del Cáncer en Quito 2011-2015. Quito. 16 ed.
3. Dunneram Y, Greenwood DC, Cade JE. Diet, menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(3):438-48.
4. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol.* 2020;9(4):47-47.
5. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(2):151-6.
6. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: ovarian cancer. [Internet]. [31/08/2022]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.
7. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018: Ovarian Cancer Statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):284-96.
8. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019;caac.21559.
9. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P. Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. *Am J Roentgenol.* 2016;206(6):1351-60.
10. Redondo A, Guerra E, Manso L, Martin-Lorente C, Martinez-Garcia J, Perez-Fidalgo JA, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021;23(5):961-8.
11. Cummings M, Nicolais O, Shahin M. Surgery in Advanced Ovary Cancer: Primary versus Interval Cytoreduction. *Diagnostics.* 2022;12(4):988.
12. 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. *The Lancet.* 2015;386(9990):249-57.
13. Ghirardi V, De Felice F, D'Indinosante M, Bernardini F, Giudice MT, Fagotti A, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) after primary debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: Is BRCA mutational status making the difference? *Cancer Treat Res Commun.* 2022;31:100518.
14. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(3):230-40.
15. Pietragalla A, Arcieri M, Marchetti C, Scambia G, Fagotti A. Ovarian cancer predisposition beyond BRCA1 and BRCA2 genes. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(11):1803-10.
16. Araya Oviedo A, Paizano Vanega G. Cáncer de ovario. *Rev Medica Sinerg.* 2021;6(7):e690.
17. Lee J, Minasian L, Kohn EC. New strategies in ovarian cancer treatment. *Cancer.* 2019;125(S24):4623-9.
18. Lisio MA, Fu L, Goyeneche A, Gao Z hua, Telleria C. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):952.

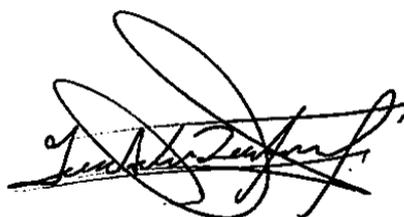
19. Slomovitz B, Gourley C, Carey MS, Malpica A, Shih IM, Huntsman D, et al. Low-grade serous ovarian cancer: State of the science. *Gynecol Oncol*. 2020;156(3):715-25.
20. Morice P, Gouy S, Leary A. Mucinous Ovarian Carcinoma. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2019;380(13):1256-66.
21. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: By the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234-44.
22. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Köbel M, Harris HR, Berchuck A, Rossing MA, et al. Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2019;111(1):60-8.
23. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(2):191-226.
24. Cobb LP, Gershenson DM. Treatment of Rare Epithelial Ovarian Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(6):1011-24.
25. Zhang M, Cheng S, Jin Y, Zhao Y, Wang Y. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. 2021;1875(2):188503.
26. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319(6):595.
27. Rao S, Smith DA, Guler E, Kikano EG, Rajdev MA, Yoest JM, Ramaiya NH, Tirumani SH. Past, Present, and Future of Serum Tumor Markers in Management of Ovarian Cancer: A Guide for the Radiologist. *Radiographics*. 2021;41(6):1839-1856.
28. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet*. 2014;124(1):1-5.
29. Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ*. 2020;m3773.
30. Giudice MT, D'Indinosante M, Cappuccio S, Gallotta V, Fagotti A, Scambia G, et al. Secondary cytoreduction in ovarian cancer: who really benefits? *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(5):873-9.
31. Elies A, Rivière S, Pouget N, Becette V, Dubot C, Donnadiou A, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(6):555-66.
32. Haunschild CE, Tewari KS. Bevacizumab use in the frontline, maintenance and recurrent settings for ovarian cancer. *Future Oncol*. 2020;16(7):225-46.
33. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2403-15.
34. Patel A, Iyer P, Matsuzaki S, Matsuo K, Sood AK, Fleming ND. Emerging Trends in Neoadjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer. *Cancers*. 2021;13(4):626.
35. 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):1657-64.

36. Onda T, Satoh T, Ogawa G, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer*. 2020;130:114-25.
37. Vergote I, Amant F, Ehlen T. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2010;11.
38. Kraus F, El Hajj H, Le Deley MC, Aissaoui O, Gachon B, Chevalier A, et al. A New Paradigm in Managing Advanced Ovarian Cancer: Differentiating Patients Requiring Neoadjuvant Treatment from Primary Cytoreduction. *Cancers*. 2021;13(19):4925.
39. Kessous R, Laskov I, Abitbol J, Bitharas J, Yasmeen A, Salvador S, et al. Clinical outcome of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;144(3):474-9.
40. Solmaz U, Mat E, Levent Dereli M, Turan V, Peker N, Tosun G, Dogan A, Adiyek M, Ozdemir A, Gungorduk K, Sancı M, Yildirim Y. Does neoadjuvant chemotherapy plus cytoreductive surgery improve survival rates in patients with advanced epithelial ovarian cancer compared with cytoreductive surgery alone? *J BUON*. 2015; 20(2):580-7.
41. Lim MC, Yoo HJ, Song YJ, Seo SS, Kang S, Kim SH, et al. Survival outcomes after extensive cytoreductive surgery and selective neoadjuvant chemotherapy according to institutional criteria in bulky stage IIIC and IV epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2017;28(4):e48.
42. Mueller JJ, Zhou QC, Iasonos A, O’Cearbhaill RE, Alvi FA, El Haraki A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced-stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center. *Gynecol Oncol*. 2016;140(3):436-42.
43. Tseng JH, Cowan RA, Zhou Q, Iasonos A, Byrne M, Polcino T, et al. Continuous improvement in primary Debulking surgery for advanced ovarian cancer: Do increased complete gross resection rates independently lead to increased progression-free and overall survival? *Gynecol Oncol*. 2018;151(1):24-31.
44. Mysona DP, Ghamande S, She JX, Tran L, Tran P, Rungruang BJ, et al. Are There Survival Differences Between Women with Equivalent Residual Disease After Interval Cytoreductive Surgery Compared with Primary Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian and Peritoneal Cancer? *Ann Surg Oncol*. 2021;28(7):3605-15.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Juan Arturo Rodríguez Sacoto portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **0104266689**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN CÁNCER DE OVARIO ESTADIO III Y IV”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 07 de noviembre del 2022



Juan Arturo Rodríguez Sacoto

C.I. 0104266689