

## Cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV: cirugía citorreductora primaria versus cirugía citorreductora de intervalo

María Inés Nastasi Basile,<sup>1</sup> Franco Calderaro Di Ruggiero,<sup>2</sup> Mireya González Blanco.<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Comparar la supervivencia de pacientes con cáncer epitelial ovárico en estadios IIIC - IV, tratadas con citorreducción primaria, con aquellas tratadas con citorreducción de intervalo.

**Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, de cohortes, que incluyó 83 pacientes con cáncer epitelial ovárico diagnosticadas y tratadas entre 2012 - 2022, en la consulta de ginecología oncológica del Hospital Especializado Nacional del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, en dos cohortes: 54 pacientes tratadas con citorreducción primaria y 29 pacientes con citorreducción de intervalo. Se hizo revisión de historias clínicas. El análisis estadístico se realizó mediante estadísticas descriptivas y aplicación de modelos de supervivencia (Kaplan-Meier y regresión de Cox).

**Resultados:** 73,5 % de las pacientes se encontraron en el grupo de 40 – 59 años. El histotipo más común fue el seroso papilar de alto grado con 77,1 %. Hubo citorreducción óptima en 79,6 % de los casos con citorreducción primaria y en 86,2 % con citorreducción de intervalo. La supervivencia libre de progresión en citorreducción primaria tuvo una media de 100,7 meses con probabilidad de 88,6 % a 5 años, y la citorreducción de intervalo, 69,8 meses con probabilidad de 52,9 % ( $p = 0,139$ ). La supervivencia global media a 5 años con la citorreducción primaria fue 85,6 % y con la citorreducción de intervalo 70,1 % ( $p = 0,095$ ).

**Conclusión:** Ambos tratamientos son comparables y efectivos, pero, se necesitan más estudios para alcanzar significancia estadística entre los grupos.

**Palabras clave:** Cáncer epitelial de ovario, Citorreducción primaria, Citorreducción de intervalo, Quimioterapia neoadyuvante, Quimioterapia adyuvante.

### Stage IIIC and IV epithelial ovarian cancer: primary debulking surgery versus interval debulking surgery

#### SUMMARY

**Objective:** To compare survival of patients with stage III-IV ovarian epithelial cancer treated with primary debulking surgery with those treated with interval debulking surgery.

**Methods:** Observational, retrospective, cohort study, which included 83 patients with ovarian epithelial cancer diagnosed and treated between 2012 - 2022, in the gynecology oncology consultation of the National Specialized Hospital of the Hospital Oncology Service of the Venezuelan Institute of Social Security, in two cohorts: 54 patients treated with primary debulking surgery and 29 patients with interval debulking surgery. A review of medical records was carried out. Statistical analysis was performed using descriptive statistics and application of survival models (Kaplan-Meier and Cox regression).

**Results:** 73.5 % of the patients were in the 40 – 59 years old group. The most common histotype was high-grade papillary serous with 77.1%. Optimal debulking occurred in 79.6% of cases with primary debulking surgery and in 86.2% with interval debulking surgery. Progression-free survival in primary debulking surgery had a mean of 100.7 months with a probability of 88.6% at 5 years, and interval debulking surgery had a mean of 69.8 months with a probability of 52.9% ( $p = 0.139$ ). The mean 5-year overall survival with primary debulking surgery was 85.6% and with interval debulking surgery was 70.1% ( $p = 0.095$ ).

**Conclusion:** Both treatments are comparable and effective, but more studies are needed to reach statistical significance between the groups.

**Keywords:** Epithelial ovarian cancer, primary debulking surgery, interval debulking surgery, Neoadjuvant chemotherapy, Adjuvant chemotherapy.

<sup>1</sup>Médico ginecólogo obstetra, especialista en ginecología oncológica. Servicio Oncológico Hospitalario, Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS). <sup>2</sup>Doctor en Ciencias Médicas. Individuo de Número Sillón IX, Academia Nacional de Medicina. Cirujano general – oncólogo. Ginecólogo oncólogo. Jefe de servicio, director y profesor de los posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica, SOH-IVSS, UCV. <sup>3</sup>Médico ginecólogo obstetra. Ex jefa de servicio de Ginecología y ex directora de programa de especialización en Obstetricia y Ginecología, Universidad Central de Venezuela con sede en Maternidad Concepción Palacios. Directora/Editora de la Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. Este trabajo fue presentado como trabajo especial de grado para optar al título de especialista en Ginecología Oncológica de María Nastasi. Correo para correspondencia: judimediam@gmail.com

**Forma de citar este artículo:** Nastasi MI, Calderaro F, González-Blanco M. Cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV: cirugía citorreductora primaria versus cirugía citorreductora de intervalo. Rev Obstet Ginecol Venez. 2025; 85(3):338-351. DOI: 10.51288/00850306

## INTRODUCCIÓN

El cáncer epitelial de ovario representa un espectro heterogéneo de entidades clínicas, patológicas y moleculares. Después del cáncer de cuello uterino, esta es la neoplasia ginecológica con mayor mortalidad en el mundo, y es la primera en los países desarrollados (1).

Los tumores malignos de ovario ocurren en todas las edades; sin embargo, existen variaciones histológicas según el grupo etario. El riesgo de desarrollar cáncer de ovario en mujeres en Estados Unidos es de 1:70; aproximadamente el 23 % de las neoplasias ginecológicas son de origen ovárico, pero el 47 % de todas las muertes por cáncer en el tracto ginecológico ocurren en mujeres con cáncer de ovario. En vista de cursar con sintomatología vaga e inespecífica, el 70 % de estos se diagnostican en estadios avanzados (2).

Según las estadísticas publicadas en 2022 por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, en el mundo, la incidencia del cáncer de ovario es de 6,7 por cada 100 000 habitantes, con mortalidad de 4,0 por cada 100 000 habitantes; en Venezuela, la incidencia es de 6,1 por cada 100 000 habitantes, y mortalidad de 3,8 por cada 100 000 habitantes (3).

En Venezuela, en un estudio realizado entre el año 2000 y 2015 sobre incidencia de cáncer ginecológico en el Servicio Oncológico Hospitalario, publicado en 2019 por Lobo y cols. (4), observaron que el cáncer de ovario representó el 8 % de todas las neoplasias malignas ginecológicas, y es la tercera en incidencia luego del cáncer de cuello uterino y cáncer de endometrio. En la mayoría de las pacientes con cáncer de ovario se hizo el diagnóstico en estadios avanzados. El tipo seroso papilar representó el 59 % de los casos (64 % eran de alto grado), seguidamente el de tipo endometriode (16 %) y el mucinoso (14 %).

El pronóstico del cáncer epitelial de ovario, se ve afectado de forma independiente por el estadio al momento del diagnóstico, el tipo histológico, el grado histológico y el diámetro máximo de enfermedad residual después de la cirugía citorreductora (5). A pesar de los avances en quimioterapia para el cáncer de ovario, la piedra angular en el tratamiento sigue siendo la cirugía. Griffiths y cols. (6), en 1972, publicaron evidencia en donde se plantea que la supervivencia de

estas pacientes es inversamente proporcional al tamaño del tumor residual, siendo la enfermedad residual el factor pronóstico más importantes en el cáncer epitelial de ovario tras una cirugía citorreductora.

Así, la cirugía se conoce como el estándar de oro de tratamiento para el cáncer epitelial de ovario, y la evidencia muestra que el volumen de enfermedad residual es el factor pronóstico independiente de mayor importancia para la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SVG) de estas pacientes, por lo que, a lo largo del tiempo, se han descrito múltiples técnicas quirúrgicas con el fin de lograr la citorreducción óptima (CO), sin embargo, en aquellas pacientes con cáncer epitelial de ovario que no son candidatas a citorreducción primaria (CRP), ya sea por su estado general, o por criterios de irreseabilidad, se ha demostrado en estudios retrospectivos y prospectivos que la administración de tres o cuatro ciclos de quimioterapia neoadyuvante (QTNeo) seguida de citorreducción de intervalo (CRI) y quimioterapia adicional, es una buena alternativa, siendo no inferior a la CRP, con menor morbilidad posoperatoria, y mostrando una supervivencia equivalente entre ambos grupos de tratamiento (6 – 11).

Hasta el momento no existen investigaciones a nivel nacional donde se compare el impacto que tienen la cirugía CRP seguida de quimioterapia adyuvante (QTAdy), con respecto a la QTNeo seguida de cirugía CRI, seguida de QTAdy, cuando se evalúa enfermedad residual poscirugía, SLP y SVG; por lo que este estudio aportará datos importantes cuando se comparan ambas modalidades de tratamiento, siendo útil el conocimiento de esto para su aplicación en la práctica diaria de consulta de ginecología oncológica.

Este estudio se realizó con el fin de comparar la SLP y la SG de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV, tratadas con CRP, con aquellas que recibieron QTNeo seguido de CRI en el Hospital Especializado Nacional, del Servicio Oncológico

Hospitalario, del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, en el periodo 2012 y 2022; así mismo, relacionar la SVG y SLP con los subtipos histológicos, y analizar la enfermedad residual comparando ambos protocolos de tratamiento.

Los aspectos éticos de este estudio retrospectivo se alinean estrictamente con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki. Fue evaluado y aprobado por el comité de ética institucional, que verificó que la recolección y el manejo de los datos se realizaran conforme a los estándares éticos vigentes.

## MÉTODOS

Es un estudio observacional, retrospectivo, de cohortes. La población estuvo compuesta por pacientes con cáncer epitelial de ovario, diagnosticadas y tratadas entre 2012 y 2022, en la consulta de ginecología oncológica, del Hospital Especializado Nacional del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. La muestra fue intencional y no probabilística; estuvo conformada por 83 pacientes: 54 pacientes conformaron la cohorte de cirugía CRP y 29 pacientes formaron parte de la cohorte de cirugía CRI.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV, según la estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), tratadas con CRP seguida de QTAdy, o aquellas tratadas con QTNeo y CRI. Y los criterios de exclusión lo conformaron pacientes que recibieron tratamiento incompleto, o pacientes con patologías oncológicas sincrónicas o metacrónicas.

Se llevó a cabo una revisión de las historias clínicas, se procedió a extraer la información relevante: datos epidemiológicos y clínicos generales, el estadio del cáncer al momento del diagnóstico, la clasificación del estado

funcional según el sistema ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), y los datos histopatológicos del tumor, además, se registró la enfermedad residual tras la cirugía, así como los eventos clínicos de progresión o recaída y mortalidad.

Inicialmente, se calcularon los estadísticos descriptivos, como la media y la desviación estándar, para las variables cuantitativas (de escala o de razón). Se determinaron las frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas (nominales u ordinales). Se calcularon los tiempos de SVG desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la última fecha disponible, ya sea la última evaluación o la fecha de defunción. En cuanto a la SLP, se calculó desde la fecha de la cirugía hasta la evidencia de recaída o progresión. La estimación de la supervivencia se realizó utilizando modelos estadísticos como el de Kaplan-Meier y la regresión de Cox. La comparación de las curvas de supervivencia se llevó a cabo mediante la prueba de *log-rank*. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los datos se procesaron utilizando R Studio, versión 2024.09.0+375.

## RESULTADOS

Se evaluaron un total de 83 pacientes que llenaron los criterios establecidos; se compararon 54 pacientes tratadas con CRP, con 29 pacientes que recibieron QTNeo seguida de CRI. El tiempo medio de seguimiento fue de 51 meses  $\pm$  40, con mínimo 2 y máximo 168 meses.

En la tabla 1 se presentan las características clínicas de las pacientes evaluadas. La edad media de las mismas fue 52 años  $\pm$  13, con mínimo 22 y máximo 82 años. La mayoría tenía edades comprendidas entre los 40 y 59 años (61 pacientes/73,5 %). En cuanto al estadio clínico, predominó el estadio IIIC con 74 pacientes (89,2 %). La clasificación ECOG destacó que 70

Tabla 1. Distribución de pacientes según las características clínicas

Características clínicas	n	%
<b>Edad (años)</b>		
20 – 39	15	18,1
40 – 59	61	73,5
60 y más	7	8,4
<b>Estadio</b>		
III C	74	89,2
IVA	5	6,0
IVB	4	4,8
<b>Clasificación ECOG</b>		
0	70	84,4
1	8	9,6
2	5	6,0
<b>Tipo histológico</b>		
Seroso papilar de alto grado	64	77,1
Seroso papilar de bajo grado	7	8,4
Endometroide	5	6,0
Células claras	3	3,6
Mucinoso	3	3,6
Tumor de Brenner	1	1,2
<b>Enfermedad residual</b>		
No visible (óptima)	68	81,9
Visible (subóptima)	15	18,1

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

pacientes (84,4 %) presentaron estado funcional 0. En cuanto al tipo histológico, el seroso papilar de alto grado fue el más frecuente con 64 pacientes (77,1 %), mientras que el subtipo menos común fue el tumor de Brenner con 1 paciente (1,2 %). Respecto a la enfermedad residual, en 68 pacientes (81,9 %) se logró una resección óptima, con enfermedad residual no visible, mientras que 15 pacientes (18,1 %) tuvieron enfermedad visible.

Discriminando según el tipo de tratamiento, el gráfico 1 muestra que el estadio IIC predominó en ambos grupos, con 94,4 % y 79,3 % de pacientes, respectivamente. Así mismo, el gráfico 2 muestra que 64,8 % del grupo con CRP y 89,7 % con CRI tuvieron entre 40 y 59 años. La distribución de las pacientes según el estado funcional correspondió a la categoría ECOG 0 en 85,2 % y 82,8 %, respectivamente (gráfico 3). La distribución comparativa de los tipos histológicos se presenta en el gráfico 4, donde se

Gráfico 1. Distribución de pacientes por estadio según tipo de procedimiento

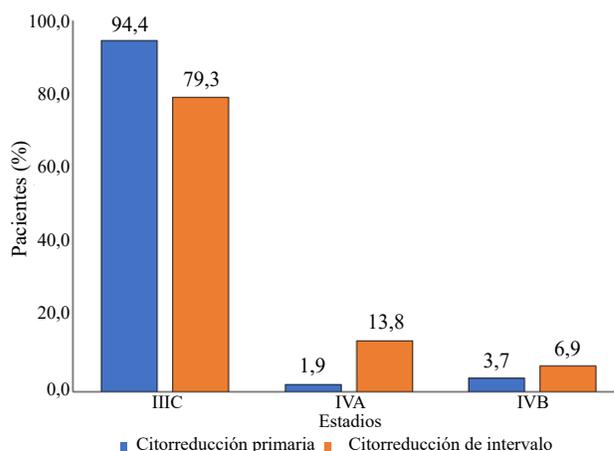
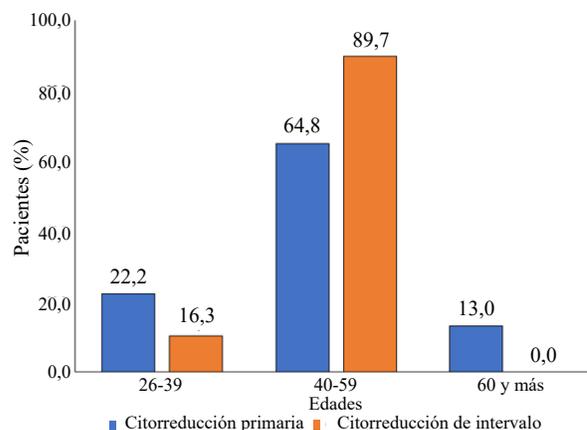
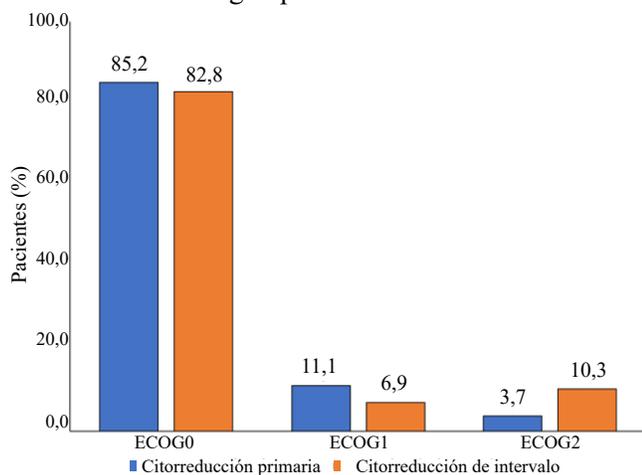


Gráfico 2. Distribución de pacientes por estadio según tipo de procedimiento

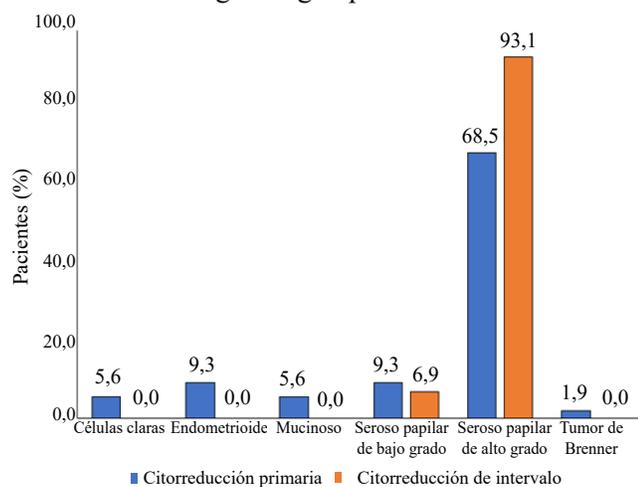


*CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO EN ESTADIOS IIIC Y IV: CIRUGÍA CITORREDUCTORA PRIMARIA VERSUS CIRUGÍA CITORREDUCTORA DE INTERVALO*

**Gráfico 3. Distribución de pacientes por clasificación *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) según procedimiento**



**Gráfico 4. Distribución de pacientes por tipo histológico según procedimiento**



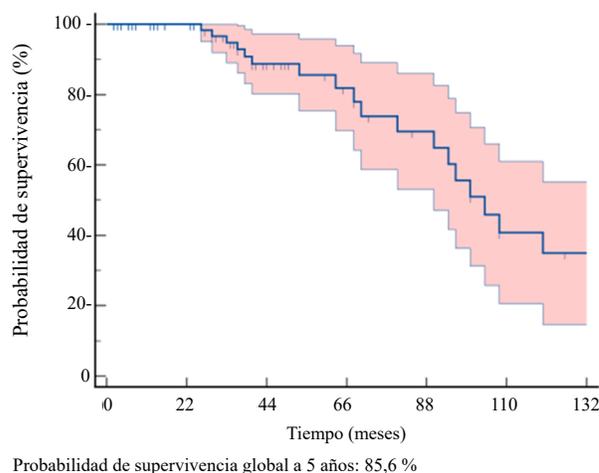
observa que la histología predominante para ambos grupos de tratamiento fue cistoadenocarcinoma seroso papilar de alto grado, con 68,5 % para el grupo de CRP y 93,1 % para el grupo de CRI.

El tiempo de SVG a los 5 años para ambos grupos de tratamiento tuvo una media de 106 meses con un error estándar de la media de 8, mínimo 91 y máximo 122 meses, para una probabilidad de SVG a 5 años de 85,6 % (gráfico 5). El tiempo de SLP tuvo una media de 94

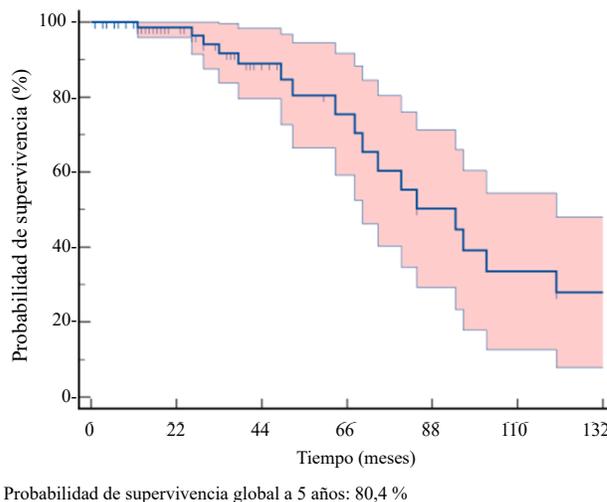
meses con un error estándar de la media de 9, mínimo 78 y máximo 112 meses, para una SLP para ambos grupos de tratamiento de 80,4 % (gráfico 6).

Se exploró la SVG según el tipo de tratamiento, la CRP evidenció una mayor probabilidad de supervivencia a cinco años con 85,6 %, frente al 70,1 % observado en la CRI, no obstante, esta diferencia no alcanzó significación estadística ( $p = 0,095$ ) (gráfico

**Gráfico 5. Curva de supervivencia global de Kaplan Meier**

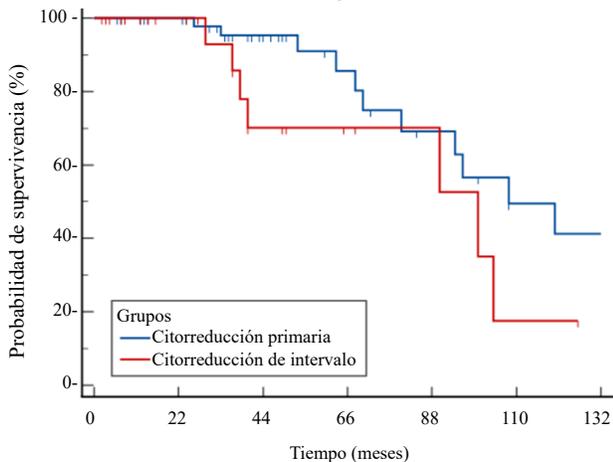


**Gráfico 6. Curva de supervivencia libre de progresión de Kaplan Meier.**



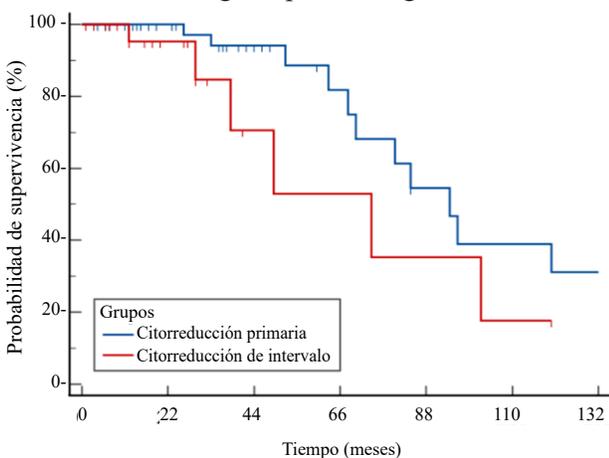
7). En cuanto a la SLP, las pacientes sometidas a CRP mostraron una media de 100,7 meses y una probabilidad de 88,6 %, comparado con 69,8 meses y 52,9 % en las sometidas a CRI. Al igual que la SVG, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,139$ ) (gráfico 8).

Gráfico 7. Curva de supervivencia global según tipo de cirugía



Probabilidades de supervivencia a 5 años.  
 Citorreducción primaria: 85,6 %  
 Citorreducción de intervalo: 70,1 %  
 Prueba de log-rank:  $p = 0,095$

Gráfico 8. Curva de supervivencia libre de progresión según tipo de cirugía



Probabilidades de supervivencia a 5 años.  
 Citorreducción primaria: 88,6 %  
 Citorreducción de intervalo: 52,9 %  
 Prueba de log-rank:  $p = 0,139$

Se analizó la SVG según los subtipos histológicos y el tipo de tratamiento. En pacientes sometidas a CRP, la probabilidad de supervivencia a cinco años fue mayor en casos con tumores serosos papilares de bajo grado con 50,0 % ( $p < 0,001$ ), seguido de 33,3 % en tumores de células claras y 31,4 % en tumores serosos de alto grado, y la SVG más baja correspondió al carcinoma mucinoso con 4,5 %. Por otro lado, la CRI no mostró diferencias en la SVG entre los subtipos histológicos, aunque se observó una tendencia a mejor supervivencia en los casos de tumores serosos papilares de bajo grado con 50,0 % ( $p = 0,461$ ). La diferencia entre ambos grupos de tratamiento no fue significativa ( $p = 0,588$ ) (tabla 2).

En la tabla 3 se presenta la SLP según los subtipos histológicos y el tipo de tratamiento. En la CRP, los mejores resultados se observaron en el seroso papilar de bajo grado con una media de 76,3 meses y una probabilidad de supervivencia a los 5 años de 53,3 %. En contraste, los tumores mucinosos tuvieron los peores resultados con una media de 9,3 meses y una probabilidad de 16,7 % ( $p < 0,002$ ). Para la CRI, se observó una tendencia a mejor SLP con el seroso papilar de bajo grado, aunque sin significancia estadística ( $p = 0,435$ ). La diferencia entre ambos grupos no fue significativa ( $p = 0,226$ ).

En el gráfico 9 se comparan la enfermedad residual entre los tipos de tratamiento. La CRP logró citorreducción óptima (CO) en 43 pacientes (79,6 %), mientras que la CRI alcanzó esta condición en 25 pacientes (86,2 %). Las diferencias entre grupos no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,458$ ).

La tabla 4 detalla la relación entre las características clínicas y la SVG. Se observa que la edad no influyó en la probabilidad de supervivencia a los 5 años en las pacientes tratadas con CRP ( $p = 0,845$ ). En el grupo de CRI, la probabilidad de SVG a 5 años fue de 80,8 % en pacientes de 20 a 39 años ( $p = 0,022$ ). Igual resultado se observa con relación al estadio, siendo la probabilidad

*CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO EN ESTADIOS IIIC Y IV: CIRUGÍA CITORREDUCTORA PRIMARIA VERSUS CIRUGÍA CITORREDUCTORA DE INTERVALO*

Tabla 2. Distribución de la supervivencia global según el subtipo histológico y el tipo de tratamiento

Grupos y tipos histológicos	n	Media (meses)	Probabilidad de supervivencia 5 años	<i>p</i> de <i>log-rank</i>
Citorreducción primaria				< 0,001
Células claras	3	76,3	33,3	
Endometrioide	5	39,8	20,0	
Mucinoso	3	10,3	4,5	
Seroso papilar de bajo grado	5	111,5	50,0	
Seroso papilar de alto grado	37	72,1	31,4	
Tumor de Brenner	1	84,0	20,0	
Global				
Citorreducción de intervalo				0,461
Seroso papilar de bajo grado	2	60,0	50,0	
Seroso papilar de alto grado	27	44,7	33,6	

*p* de tendencia entre grupos: *p* = 0,588

Tabla 3. Distribución de la supervivencia libre de progresión según el subtipo histológico y el tipo de tratamiento

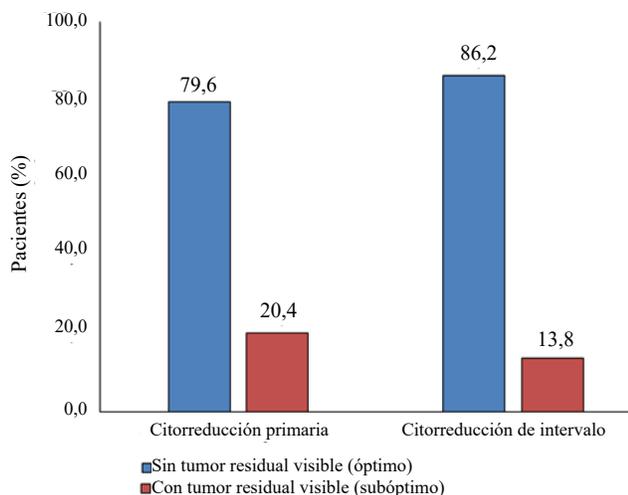
Grupos y tipos histológicos	n	Media (meses)	Probabilidad de supervivencia 5 años	<i>p</i> de <i>log-rank</i>
Citorreducción primaria				0,002
Células claras	3	72,3	33,3	
Endometrioide	5	34,0	20,0	
Mucinoso	3	9,3	16,7	
Seroso papilar de bajo grado	5	76,3	53,3	
Seroso papilar de alto grado	37	66,7	33,7	
Tumor de Brenner	1	12,0	7,8	
Global				
Citorreducción de intervalo				0,435
Seroso papilar de bajo grado	2	57,0	50,0	
Seroso papilar de alto grado	27	34,8	18,1	

Prueba *log rank* entre grupos de cirugías: *p* = 0,226

de SVG entre pacientes con CRP, de 90,4 % en pacientes en estadio IIIC y de 91 % en pacientes en estadio IVB (*p* = 0,818). Por el contrario, en las pacientes con CRI, la probabilidad de supervivencia fue mejor (72,7 %) en pacientes con estadio IIIC

(*p* = 0,013). Con relación a la clasificación ECOG, en pacientes con CRP, la SVG fue mejor en pacientes ECOG 0 (89,8 %) y 1 (90,8 %) (*p* = 0,033) y en el grupo de CRI fue mejor en pacientes ECOG 0 (70,1 %) (*p* = 0,045).

Gráfico 9. Distribución de pacientes de acuerdo al tumor residual según el tipo de cirugía.



$p = 0,458$

La tabla 5 detalla la relación entre las características clínicas y la SLP. Se observa que la edad no influyó en la probabilidad de supervivencia a los 5 años en las pacientes tratadas con CRP ( $p = 0,420$ ). En el grupo de CRI, la SLP tuvo una media de 72,7 meses y la probabilidad de supervivencia a 5 años fue de 55,6 % en pacientes de 40 a 59 años ( $p = 0,021$ ). Con relación al estadio, la probabilidad de SLP entre pacientes con CRP fue de 74,4 % en pacientes en estadio IIIC y de 69,0 % en pacientes en estadio IVB ( $p = 0,914$ ). En las pacientes con CRI, la probabilidad de supervivencia fue mejor (58,6 %) en pacientes con estadio IIIC, pero sin diferencia estadística ( $p = 0,081$ ). Con respecto a la clasificación ECOG, no hubo diferencias estadísticas en la SLP, independientemente del tratamiento (CRP  $p = 0,557$  y CRI  $p = 0,229$ ).

Tabla 4. Distribución de la supervivencia global según el tipo de tratamiento y las características de las pacientes

Grupos y variables	n	Media (meses)	Probabilidad de supervivencia a 5 años	$p$ de log-rank
Edad				
Citorreducción primaria				0,845
20-39	12	112,1	85,7	
40-59	35	118,0	84,3	
60 y más	7	63,0	73,3	
Citorreducción de intervalo				0,022
20-39	3	36,0	80,8	
40-59	26	88,1	67,9	
$p$ de tendencia				0,287
Estadio				
Citorreducción primaria				0,818
IIIC	74	111,2	90,4	
IVA	5	46,0	53,9	
IVB	4	72,0	91,0	
Citorreducción de intervalo				0,013
IIIC	23	86,7	72,7	
IVA	4	50,0	57,1	
IVB	2	29,0	33,8	
$p$ de tendencia				0,227
ECOG				
Citorreducción primaria				0,033
ECOG 0	46	106,7	89,8	
ECOG 1	6	144,0	90,8	
ECOG 2	2	14,0	26,9	
Citorreducción de intervalo				0,045
ECOG 0	24	84,4	70,1	
ECOG 1	2	12,0	35,2	
ECOG 2	3	7,0	12,8	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

*CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO EN ESTADIOS IIIC Y IV: CIRUGÍA CITORREDUCTORA PRIMARIA VERSUS CIRUGÍA CITORREDUCTORA DE INTERVALO*

Tabla 5. Distribución de la supervivencia libre de progresión según el tipo de tratamiento y las características de las pacientes

Grupos y variables	n	Media (meses)	Probabilidad de supervivencia a 5 años	<i>p</i> de <i>log-rank</i>
<b>Edad</b>				
Citorreducción primaria				0,420
20-39	12	41,7	83,3	
40-59	35	25,7	90,5	
60 y más	7	14,3	69,8	
Citorreducción de intervalo				0,021
20-39	3	12,0	50,0	
40-59	26	72,7	55,6	
<i>p</i> de tendencia				0,442
<b>Estadio</b>				
Citorreducción primaria				0,914
IIIC	51	100,3	74,4	
IVA	1	40,0	-	
IVB	2	60,0	69,0	
Citorreducción de intervalo				0,081
IIIC	22	74,1	58,6	
IVA	4	27,0	39,1	
IVB	2	29,0	19,5	
<i>p</i> de tendencia				0,669
<b>ECOG</b>				
Citorreducción primaria				0,557
ECOG 0	46	97,4	87,7	
ECOG 1	6	144,0	89,7	
ECOG 2	2	7,0	34,1	
Citorreducción de intervalo				0,229
ECOG 0	23	69,8	52,9	
ECOG 1	2	1,0	33,7	
ECOG 2	3	6,0	43,9	
<i>p</i> de tendencia				0,749

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

## DISCUSIÓN

Clásicamente, la CRP ha sido el estándar en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario; ensayos prospectivos han mostrado que tres ciclos de QTNeo basada en platinos, seguida de CRI, seguido de QTAdy no es inferior a la CRP en aquellas pacientes en las que la cirugía no es una opción (7, 8) por lo que en este estudio se comparó la supervivencia de pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios IIIC y IV, tratadas con CRP, con aquellas que recibieron QTNeo seguido de CRI.

La SVG y SLP son uno de los factores más relevantes en la evaluación de los protocolos de tratamiento. En cuanto a la SVG, en esta investigación, los resultados revelaron que, en general, las pacientes que se sometieron a CRP tenían una media de SVG de 112,3 meses, con probabilidad de SVG a los 5 años de 85,6 %; las pacientes tratadas con CRI tuvieron una media de 84,4 meses y una probabilidad de SVG a los 5 años de 70,1 %. Aunque los resultados muestran una tendencia favorable para la CRP, la diferencia entre ambos grupos no alcanzó significancia estadística ( $p = 0,095$ ). En el estudio de Kehoe y cols. (8) reportaron media de SVG de 22,6 meses en el grupo de CRP y 24,1 meses

para el grupo de CRI. Fagotti y cols. (11) encontraron una media de SVG de 41 meses en el grupo de CRP y 43 meses para el grupo de CRI. Ghirardi y cols. (12) publicaron una media de SVG de 41,4 meses para la CRP y 52,4 meses para el grupo de CRI. Zenzola y cols. (13) reportaron SVG de 90,9 % a 18 meses de seguimiento de su estudio de 22 pacientes tratadas con QTNeo y CRI. En el estudio de Martínez y cols. (14) la mediana de SVG fue de 88 meses en pacientes sometidas a CRI retardada. Los resultados sugieren que, aunque existe una tendencia hacia una mejor SVG con CRP, otros factores, como las características clínicas y la respuesta al tratamiento, podrían influir en los resultados. Las características clínicas, como la edad, el estadio de la enfermedad y el índice ECOG, juegan un papel crucial en la supervivencia de las pacientes.

En el presente estudio, la SLP para el grupo de CRP mostró una media de 100,7 meses, con una probabilidad de SLP a los 5 años de 88,6 %; el grupo de CRI presentó una media de 69,8 meses y una probabilidad de SLP a los 5 años de 52,9 %, con diferencia no estadísticamente significativa entre los grupos ( $p = 0,139$ ). Kehoe y cols. (8) reportaron la media de SLP para CRP de 10,7 meses y CRI de 12 meses; Fagotti y cols. (11) describieron una mediana de SLP de 15 meses para CRP y 14 meses para CRI. Ghirardi y cols. (12) publicaron media de SLP de 16,2 meses para CRP y 18,9 meses para el grupo de cirugía CRI. Zenzola y cols. (13) en un estudio nacional, reportaron una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 11,45 meses en pacientes tratadas con QTNeo y CRI, a 18 meses de seguimiento. En el estudio de Martínez y cols. (14) donde evaluaron pacientes tratadas con CRI retardada, la SLP de esas pacientes tuvo mediana de 36 meses. Los resultados subrayan que en el presente estudio la CRP tiene una ligera ventaja en cuanto a la SLP, aunque la diferencia no fue lo suficientemente marcada para ser estadísticamente significativa. Es relevante que, aunque el tratamiento de intervalo no presentó una diferencia estadísticamente significativa

en comparación con la CRP ( $p = 0,139$ ), la SLP fue menor, con una tasa de supervivencia de 52,9 % a los 5 años.

El 80 % de los casos de cáncer de ovario son de origen epitelial, típicamente divididos en tumores tipo I, de mejor pronóstico, dentro de los que se encuentran los tumores serosos de bajo grado, endometrioides de bajo grado, mucinosos, células claras, y Brenner; mientras que, los tumores tipo II están asociados a mutaciones genéticas del BRCA y p53, así como otros genes supresores tumorales, siendo estos de peor pronóstico, encontrándose en este grupo los carcinomas serosos de alto grado, endometrioides de alto grado, carcinosarcomas e indiferenciados (15).

En esta investigación, el grupo histológico más común fue el carcinoma seroso de alto grado con 77,1 %, seguido del carcinoma seroso de bajo grado con 8,4 % y el menos frecuente el tumor de Brenner con 1,2 %, lo que se corresponde con las estadísticas publicadas por la Organización Mundial de la Salud (16) la cual establece que los carcinomas serosos de alto grado representan aproximadamente el 70 % de todos los casos de cáncer de ovario de origen epitelial, los carcinomas de ovario serosos de bajo grado representan aproximadamente el 5 % de todos los casos, así mismo, el tumor de Brenner maligno representa menos del 5 % de todos los casos. Los estudios de Palacios y cols. (17) y Martínez y cols. (14), ambos realizados en la misma institución donde se realiza el presente estudio, en períodos diferentes, también reportaron al histotipo seroso del alto grado como la histología más prevalente, encontrando frecuencias de 69,23 % y 82,3 % respectivamente.

El análisis de SVG y SLP en relación con los subtipos histológicos revela gran diferencia entre los distintos tipos histológicos, más no entre los grupos de tratamiento. En la publicación de Lan y Yang (18), la SVG a los 5 años del carcinoma de ovario epitelial según el histotipo seroso papilar de alto grado fue

37,7 %; Irodi y cols. (19) reportaron que la SVG de las pacientes con carcinoma seroso de alto grado fue la más baja de todos los grupos histológicos, siendo del 25 % a los 5 años; comparado con esta investigación, la SVG a los 5 años del grupo histológico seroso de alto grado fue de 31,4 % para CRP y 33,6 % para CRI.

El carcinoma seroso de alto grado fue el tipo histológico más común en el estudio de Fagotti y cols. (11) en el que se evidenció que la media en la SLP en el grupo de CRP fue de 15 meses y para el grupo de CRI fue de 14 meses, en contraste con este estudio, en el cual la media fue de 66,7 meses para CRP y 34,8 meses para CRI; siendo medias con gran diferencia entre ambos estudios, lo que podría deberse a que en la serie de Fagotti y cols. (11) tuvieron 52,3 % de enfermedad residual visible en el grupo de CRP y 23 % de enfermedad residual visible en el grupo de CRI, a diferencia de este estudio donde se reporta 20,4 % y 13,8 % de enfermedad residual visible respectivamente.

En cuanto al histotipo carcinoma seroso papilar de bajo grado, Lan y Yang (18) reportaron que la SVG a los 5 años fue de 71,6 %; Irodi y cols. (19) reportaron SVG de 63,8 %; comparado con esta investigación, en ambos grupos de tratamiento fue el 50 %. Bonsang-Kitzis y cols. (20) demostraron que el subtipo de carcinoma seroso de bajo grado tuvo media de SLP luego de CRP de 45 meses, y 28 meses después de la CRI, que comparado con este estudio no tiene similitud, ya que para el grupo de CRP la media de SLP de 76,3 meses y en cuanto al grupo de CRI la media fue de 57 meses, teniendo medias de SLP más prolongadas en este estudio.

Comparando ambos tipos histológicos, el carcinoma seroso de bajo grado tiene mejor SVG y SLP, tanto en este estudio como en los estudios revisados. La diferencia entre estos subtipos es significativa, ya que suelen asociarse generalmente con un mejor pronóstico debido a su menor agresividad biológica. Por otro lado,

los subtipos células claras, endometrioides, mucinosos y Brenner, aunque menos frecuentes, mostraron una probabilidad de supervivencia variable con respecto al carcinoma seroso de alto grado.

Como se observa, se puede establecer una relación entre la SVG y SLP según el subtipo histológico, pero no se encontraron datos de supervivencia por tipo histológico según el tipo de tratamiento que permitan hacer una comparación con la información obtenida en esta serie.

La presencia de enfermedad residual sigue siendo un factor crucial en el pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario. En este estudio, se destaca que el 86,2 % de las pacientes en el grupo de CRI presentaron enfermedad residual no visible (CO), en comparación con el 79,6 % obtenido en el grupo de las pacientes que se sometieron a CRP. A su vez, el 20,4 % de las pacientes sometidas a CRP y el 13,8 % en el grupo de CRI presentaron enfermedad residual visible (cirugía subóptima). La diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,458$ ). Hallazgos que contrastan con los de Vergote y cols. (7) quienes observaron que la CO luego de CRI fue del 80,6 %, y de 41,6 % en el grupo de CRP. Así mismo, Fagotti y cols. (11) reportaron tasas de CO de 77,0 % en el grupo de CRI, frente a 47,6 % en el grupo de CRP, siendo estadísticamente significativo; esta diferencia puede deberse a que, en el grupo de CRI, la mayoría de las pacientes tuvieron un puntaje de complejidad quirúrgica de 1 punto, y en el grupo de CRP la mayoría de las pacientes tuvieron puntaje de complejidad de 3. Aunque ambos enfoques permiten una reducción significativa de la enfermedad residual, la CRI es una buena opción en términos de alcanzar una CO.

El estudio de Zénzola y cols. (13), una investigación nacional realizada en 2005 con pacientes sometidas a CRI, reportó CO en el 81,8 % de las pacientes; comparable con este estudio, donde en el 86,2 % del grupo de CRI se obtuvo cirugía CO. Palacios y cols.

(17), en la misma institución donde se realizó este estudio, reportaron el 69,2 % de CO en pacientes sometidas a QTNeo y CRI.

En cuanto a la influencia de las características clínicas de las pacientes en la SLP y SVG a los 5 años, la edad no influyó en el grupo de CRP; sin embargo, sí hay diferencias en el grupo de CRI, encontrando que la tendencia es a mejor SLP y SVG en las pacientes del grupo etario entre 40 a 59 años, con medias de 72,7 meses y 88,1 meses, respectivamente, frente a 12 meses y 36 meses en las pacientes del grupo etario 20 a 39 años, respectivamente, con una relación estadísticamente significativa. Kongkamsuan y Boonyapipat (21) publicaron que las pacientes menores de 40 años tienen SLP a los 5 años de 45,1 %, y las mayores de 40 años del 35 %, así como también la SVG es mayor en las pacientes más jóvenes, encontrándose 59,1 % en las menores de 40 años y 54 % en las mayores de 40 años. Esta diferencia puede deberse a que la edad no es un factor independiente de supervivencia, sino que depende de otros factores asociados.

Respecto al estadio, las pacientes en estadio IIIC presentaron una probabilidad de SVG mucho mayor que las que estaban en estadios IVA y IVB, lo que confirma que el estadio al momento del diagnóstico es un determinante clave en el pronóstico. Aure y cols. (22), Irodi y cols. (19) y Fortner y cols. (23) concluyeron que la estadificación al momento del diagnóstico confiere un factor pronóstico importante en la supervivencia de las pacientes, siendo de peor pronóstico a mayor estadificación. En esta serie, la probabilidad de supervivencia a 5 años para pacientes en estadio IVB fue mayor que la de otros estadios, sin embargo, es probable que tal cifra esté influenciada por el bajo número de pacientes tratadas que se encontraban en ese estadio.

En relación con el estado general, las pacientes con un puntaje ECOG de 0 y 1 en el grupo de CRP presentaron SVG y SLP considerablemente superior

que aquellas con puntajes de 2, y las pacientes del grupo de CRI con puntajes ECOG de 0 presentaron SVG y SLP mayores a aquellas con puntajes mayores, lo que refleja la importancia del estado funcional de la paciente en los resultados del tratamiento. En el estudio de Irodi y cols. (19), las pacientes con estado funcional 3 presentaron supervivencia de 0,67 años y aquellas con estado funcional 0 presentaron supervivencia de 5,52 años, lo que asevera que el estado funcional es un factor importante en la supervivencia de las pacientes con cáncer epitelial de ovario.

Como conclusión, la probabilidad de SLP en la CRP a los 5 años fue de 88,6 % y en la CRI fue 52,9 % ( $p = 0,139$ ). Con respecto a la SVG, la CRP revela media a 5 años de 85,6 % y en la CRI 70,1 % ( $p = 0,095$ ). Estos resultados sugieren que, a pesar que los datos muestran una tendencia hacia una mayor efectividad en la CRP con respecto a la QTNeo y CRI en términos de SLP y SVG, estos datos no alcanzaron significancia estadística.

El histotipo más común fue el seroso papilar de alto grado, seguido del carcinoma seroso de bajo grado y el menos frecuente el tumor de Brenner. Comparando la SVG y libre de enfermedad de ambos tipos histológicos según el tipo de tratamiento, el carcinoma seroso de bajo grado tiene mejor SVG y SLP en este estudio.

La QTNeo y CRI se asoció a mayores tasas de CO, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Las características clínicas como la edad, el estadio no influyeron en la SVG a los 5 años ni SLP en pacientes tratadas con CRP. En los casos de CRI, la SVG fue mejor en pacientes más jóvenes y en estadio IIIC. En este grupo, la SLP fue mejor en pacientes mayores e independiente del estadio. La SVG a 5 años, en ambos grupos de tratamiento, fue mejor en los estadios más bajos.

Una limitación importante de este estudio es el tamaño relativamente pequeño de la muestra, especialmente en los subgrupos de pacientes con ciertos subtipos histológicos, lo que podría haber influido en la capacidad para detectar diferencias estadísticamente significativas. En general, ambos tratamientos son comparables y efectivos, sin embargo, dada la ausencia de una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en algunos de los parámetros analizados, se sugiere que se realicen más investigaciones con cohortes más grandes y seguimientos más largos para consolidar estos resultados y lograr significancia estadística.

También se recomienda evaluar en estudios a futuro, otras características importantes a comparar en ambos grupos de tratamiento, como tiempo quirúrgico, necesidad de resección de órganos pélvicos o abdominales, tiempo de hospitalización posoperatoria, recuperación y morbilidad.

#### Sin conflictos de interés.

#### REFERENCIAS

1. Yi M, Li T, Niu M, Luo S, Chu Q, Wu K. Epidemiological trends of women's cancers from 1990 to 2019 at the global, regional, and national levels: a population-based study. *Biomark Res.* 2021;9(1):55. DOI: 10.1186/s40364-021-00310-y
2. Berek J, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet.* 2021; 155:61–85. DOI: 10.1002/ijgo.13878.
3. International Agency for Research on cancer / World Health Organization [Internet]. Lyon: The Global Cancer Observatory; 2022 [consultado 26 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today>.
4. Lobo J, Calderaro F, Jurado J, Escalona S, López A, Díaz D. Neoplasia maligna ginecológica: Incidencia en el nuevo milenio. Experiencia del Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. *Rev Ven Oncol* [Internet]. 2019 [consultado noviembre de 2024]; 31(1):15-25. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3756/375657637005/375657637005.pdf>
5. 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(5):1248-59. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1248.
6. Griffiths CT, Grogan RH, Hall TC. Advanced ovarian cancer: Primary treatment with surgery, radiotherapy, and chemotherapy. *Cancer.* 1972;29(1):1–7. DOI: 10.1002/1097-0142(197201)29:1<1::aid-cncr2820290102>3.0.co;2-y.
7. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, *et al*; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363(10):943-53. DOI: 10.1056/NEJMoa0908806.
8. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, *et al*. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015; 386(9990):249-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.
9. Van der Burg ME, Van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, *et al*. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med.* 1995;332(10):629-34. DOI: 10.1056/NEJM199503093321002.
10. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, *et al*; Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer.* 2016; 64:22-31. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.05.017.
11. 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;(11):1657-1664. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001640.
12. Ghirardi V, Moruzzi MC, Bizzarri N, Vargiu V, D'Indinosante M, Garganese G, *et al*. Minimal residual disease at primary debulking surgery versus complete tumor resection at interval debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer: A survival analysis. *Gynecol Oncol.* 2020;157(1):209-213. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.01.010.

13. Zénzola V, Sánchez J, Hidalgo F, Soto G, Castillo J, Andrade A, *et al.* Cirugía citorreductora posterior a quimioterapia neoadyuvante en cáncer epitelial de ovario avanzado. *Rev Venez Oncol* [Internet]. 2005 [consultado diciembre de 2024];17(3):122-128. Disponible en: [https://site.oncologia.org.ve/upload/revista/pdf/02.%20Zenzola%20\(122-%20128\).pdf](https://site.oncologia.org.ve/upload/revista/pdf/02.%20Zenzola%20(122-%20128).pdf)
14. Martínez C, Calderaro F, Leal C. Cirugía de intervalo retardada en cáncer epitelial de ovario avanzado. *Gac Med Caracas*. 2024; 132(1):8-22. DOI: 10.47307/gmc.2024.132.1.2
15. Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol*. 2011;42(7):918-31. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.03.003.
16. Cheung AN, Ellenson LH, Gilks CB, Kim K-R, Kong CS, Lax CS, *et al.* En: WHO Classification of Tumours Editorial Board. International Agency for Research on Cancer. 2020. 5ta edición. p 31 – 167.
17. Palacios L, Suárez C, Mijares A, Vera R, Delgado B. Cirugía de intervalo. Citorreducción óptima en cáncer de ovario estadio III. *Rev Venez Oncol* [Internet]. 2009 [consultado diciembre de 2024]; 21(2): 85-91. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-05822009000200005&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-05822009000200005&lng=es).
18. Lan A, Yang G. Clinicopathological parameters and survival of invasive epithelial ovarian cancer by histotype and disease stage. *Future Oncol*. 2019;15(17):2029-2039. DOI: 10.2217/fon-2018-0886.
19. Irodi A, Rye T, Herbert K, Churchman M, Bartos C, Mackean M, *et al.* Patterns of clinicopathological features and outcome in epithelial ovarian cancer patients: 35 years of prospectively collected data. *BJOG*. 2020;127(11):1409-1420. DOI: 10.1111/1471-0528.16264.
20. Bonsang-Kitzis H, Panchbhaya N, Bats AS, Pujade-Lauraine E, Pautier P, Ngô C, *et al.* Surgical Implications of Advanced Low-Grade Serous Ovarian Cancer: Analysis of the Database of the Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques Network. *Cancer (Basel)*. 2022;14(9):2345. DOI: 10.3390/cancers14092345.
21. Kongkamsuan W, Boonyapipat S. Epithelial ovarian cancer in younger age versus older age groups: Survival and clinicopathological features. *J Cancer Res Ther*. 2024;20(1):363-368. DOI: 10.4103/jcrt.jcrt\_677\_22.
22. Aure JC, Hoeg K, Kolstad P. Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma. Long-term follow-up of 990 cases. *Obstet Gynecol*. 1971;37(1):1-9. DOI: 10.1097/00006254-197106000-00022.
23. Fortner RT, Trewin-Nybråten CB, Paulsen T, Langseth H. Characterization of ovarian cancer survival by histotype and stage: A nationwide study in Norway. *Int J Cancer*. 2023;153(5):969-978. DOI: 10.1002/ijc.34576.

Recibido 24 de julio de 2025

Aprobado para publicación 2 de agosto de 2025