

# Cirugía del cáncer epitelial de ovario

*Surgery of the epithelial ovarian cancer*

Pluvio J. Coronado Martín<sup>1</sup>, María Fasero Laiz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad Complutense de Madrid. Sección de Ginecología Oncológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Instituto de Salud de la Mujer. Madrid. Real Academia Nacional de Medicina de España. Madrid. <sup>2</sup>Universidad Francisco Vitoria. Madrid. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Sanitas La Zarzuela. Madrid. Clínica COROFAS Menopause. Madrid

## Resumen

La cirugía es un componente esencial, junto con la quimioterapia, en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario (CEO). Su objetivo principal es la citorreducción máxima o resección completa del tumor (RO) ya que la presencia de enfermedad residual ensombrece el pronóstico. Existen varios enfoques quirúrgicos según la etapa de la enfermedad: citorreducción primaria, de intervalo tras quimioterapia neoadyuvante, secundaria para recidivas y cirugía conservadora en estadios iniciales para preservar la fertilidad. La elección del tipo de cirugía depende de la extensión del tumor y el estado de la paciente. La evaluación preoperatoria y el manejo multidisciplinario son claves para optimizar los resultados, destacando la importancia de realizar el tratamiento en centros especializados. Además, la introducción de nuevas tecnologías y fármacos sigue abriendo perspectivas prometedoras en el manejo del CEO. En estadios iniciales la citorreducción primaria es de elección. La laparotomía sigue siendo el estándar, aunque técnicas mínimamente invasivas como la laparoscopia y la cirugía robótica están ganando aceptación por su menor morbilidad. En estadios avanzados, la cirugía debe plantearse con intención curativa para conseguir la eliminación de todo el tumor visible. Los ensayos recientes plantean que la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo se podría equiparar a la citorreducción primaria con el fin reducir la morbilidad, sin comprometer la supervivencia. No obstante, esta técnica es de elección ante una evaluación preoperatoria que no permita la citorreducción completa, bien por la extensión del tumor o el estado del paciente.

### Palabras clave:

Cáncer epitelial.  
Cirugía. Cáncer  
de ovario.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Coronado Martín PJ, Fasero Laiz M. Cirugía del cáncer epitelial de ovario. Rev Cáncer 2024;38(5): 208-220

DOI: 10.20960/revcancer.00090

©Copyright 2024 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).  
[Rev Cáncer 2024;38(5):208-220]

### Correspondencia:

Pluvio J. Coronado Martín. Sección de Ginecología Oncológica. Hospital Clínico San Carlos. C/ Doctor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid  
e-mail: pcoronadom@gmail.com

## Abstract

Surgery is an essential component, along with chemotherapy, in the treatment of epithelial ovarian cancer (CEO). Its main goal is maximal cytoreduction or complete resection of the tumor (R0) since the presence of residual disease casts a shadow on the prognosis. There are several surgical approaches depending on the stage of the disease: primary debulking, interval debulking after neoadjuvant chemotherapy, secondary debulking for recurrences and conservative surgery in early stages to preserve fertility. The choice of the type of surgery depends on the extent of the tumor and the patient's condition. Preoperative evaluation and multidisciplinary management are key to optimize the results, highlighting the importance of performing the treatment in specialized centers. In addition, the introduction of new technologies and drugs continues to open promising perspectives in the management of CEO. In early stages primary cytoreduction is of choice. Laparotomy remains the standard, although minimally invasive techniques such as laparoscopy and robotic surgery are gaining acceptance due to their lower morbidity. In advanced stages, surgery should be approached with curative intent to achieve removal of all visible tumor. Recent trials suggest that neoadjuvant chemotherapy followed by interval surgery could be equated to primary cytoreduction in order to reduce morbidity, without compromising survival. However, this technique is the technique of choice when a preoperative evaluation does not allow complete cytoreduction, either because of the extent of the tumor or the patient's condition.

### Keywords:

Epithelial cancer.  
Surgery. Ovarian cancer.

## INTRODUCCIÓN

La cirugía junto a la quimioterapia se ha situado como el tratamiento de elección del cáncer epitelial de ovario (CEO). Hoy en día, el CEO no está considerado como una sola enfermedad, de hecho, puede considerarse que hay al menos 5 subtipos histológicos diferentes que tienen diferentes factores de riesgo identificables, orígenes celulares, alteraciones moleculares, características clínicas y tratamientos (1-3). En todos los casos, la cirugía ocupa un lugar indiscutible como primera intención terapéutica, sobre todo en las etapas iniciales. Sin embargo, en los tumores en estadios avanzados con diseminación peritoneal, aunque la cirugía sigue siendo de primera intención, la evidencia actual está situando a la quimioterapia un lugar preferente como terapia neoadyuvante, con el fin de obtener un mayor beneficio de la cirugía y una menor morbilidad a la paciente.

No todos los cirujanos son subsidiarios de realizar una correcta cirugía en el CEO. La superespecialización en ginecología oncológica es trascendental para lograr un conocimiento adecuado de la biología del tumor y de este tipo de terapia, y así mejorar el pronóstico de las pacientes. Pero además de esto, el cirujano gineco-oncólogo debe estar junto al oncólogo médico para lograr un tratamiento óptimo y efectivo para el CEO.

Ante el diagnóstico de sospecha de una masa anexial tras la presencia de síntomas (por lo general vagos) o por el hallazgo casual de la misma en una exploración (por lo general ecográfica), la actitud clínica debe enfocarse siempre desde la vertiente oncológica, aunque el resultado final de esta masa sea benigno.

La cirugía del cáncer de ovario, epitelial o no epitelial, tiene un papel más allá de la citorreducción tumoral, ya que es necesaria para hacer una correcta estadificación de la enfermedad y su adecuada ejecución tiene, además, proyección pronóstica (2). Aunque, es incuestionable que la estadificación correcta de la paciente con CEO es posquirúrgica, se debe realizar una serie protocolizada de exploraciones previas a la intervención para valorar lo más certeramente posible el grado de extensión de la enfermedad. De ello se derivará la mejor actitud a tomar para conseguir el máximo beneficio de la terapia.

Aunque en esta revisión nos reframos en particular al CEO por ser el más común, los criterios que se exponen a continuación son aplicables a cualquier tipo de cáncer de ovario.

## EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Antes de comenzar a valorar los tipos de cirugía posibles en el cáncer de ovario, es recomendable realizar una serie de preparativos y estudios previos destinados a lograr una intervención eficaz y con los mínimos riesgos a la paciente, e incluso valorar si es subsidiaria de una cirugía de inicio con buena citorreducción, o bien, si esta no va a ser posible. En primer lugar, como todo acto médico debe realizarse una correcta anamnesis en busca de factores de riesgo y comorbilidades que puedan alterar la elección del tratamiento.

### Diagnostico diferencial de la tumoración ovárica con sospecha de malignidad

La actitud clínica ante una masa anexial sospechosa tiene como objetivo identificar la posible naturaleza maligna,

con el objetivo de derivar a la paciente al equipo adecuado para su estudio y tratamiento. Tras la anamnesis y exploración física se recomienda el uso de técnicas de imagen.

La *ecografía transvaginal con Doppler* es de elección. Existen diferentes recursos para el diagnóstico ecográfico de masas anexiales sospechosas de malignidad:

1. El patrón de reconocimiento, que se basa en la valoración subjetiva de un ecografista experimentado y sigue siendo la mejor estrategia diagnóstica.

2. Sistemas de puntuación creados por la International Ovarian Tumor Analysis (IOTA), que ha desarrollado las reglas simples y los modelos matemáticos basados en la regresión logística (4,5). Estos modelos usan criterios objetivos y reproducibles basados en la morfología ecográfica de las lesiones anexiales y han sido validados de forma prospectiva, demostrando ser bastante fiables y cercanas a la evaluación subjetiva de un ecografista experto. La ventaja de estos modelos es que son fiables incluso en las manos de usuarios con diferentes niveles de experiencia en ultrasonidos.

El uso de *marcadores tumorales* es recomendable ante la sospecha de malignidad. No son diagnósticos en sí mismos, pero ayudan a orientarlo. Se recomienda solicitar el CA-125 y en mujeres menores de 40 años añadir alfafetoproteína y beta-HCG para descartar tumores no epiteliales. El antígeno CA-125 se encuentra elevado en la mayoría de los CEO no mucinosos (6). Los niveles séricos patológicos se consideran superiores a 35 UI/ml en posmenopáusicas y superiores a 65 UI/ml en la premenopausia (7,8). Su concentración en suero se incrementa progresivamente con el aumento y diseminación del tumor, siendo casi una constante en casos de diseminación tumoral y por tanto un predictor para estimar el volumen tumoral. Se pueden detectar niveles séricos elevados de CA-125 en el 50 % de las pacientes con CEO en estadio I y en el 80-90 % de los estadios III-IV. En estadios iniciales la sensibilidad es baja, puesto que puede resultar elevado en procesos benignos (como endometriosis) y otros cánceres, como endometrio, cérvix o incluso pulmón. Un estudio colaborativo americano que analiza el cribado de los cánceres de próstata, pulmón, colon y ovario (estudio PLCO) y otro inglés sobre el cribado de CEO (estudio UKCTOCS) han demostrado que el cribado multimodal del CEO con ecografía transvaginal y determinación de CA-125 no tiene impacto en la mejora de la mortalidad global (9,10).

Otro marcador que puede ser útil en el diagnóstico del CEO es la glicoproteína 4 del epidídimo humano, denominada HE4, así como el *algoritmo ROMA* (algoritmo del riesgo de malignidad ovárica que combina los valores de CA-125 y HE4 asociado al estatus menopáusico). El HE4

es más sensible y específico que el CA-125 en la detección de CEO (11). Un reciente metaanálisis determinó que ROMA es el mejor marcador para diferenciar el CEO de las masas ováricas benignas y con mayor precisión diagnóstica en comparación con HE4 y CA-125 en mujeres posmenopáusicas. En mujeres premenopáusicas, HE4 es el mejor predictor del CEO, pero precisa más estudios (12).

La elevación del antígeno carcinoembrionario (CEA) y/o del CA 19,9 puede orientar hacia un tumor epitelial de estirpe mucinosa, y con ello implica que debe hacerse diagnóstico diferencial entre tumor ovárico primario y metástasis de adenocarcinomas gastrointestinales (13).

## ESTADIFICACIÓN Y PREPARACIÓN PREOPERATORIA

La estadificación prequirúrgica consiste en determinar la extensión de la afectación tumor mediante una serie técnicas, no quirúrgicas. Se trata de identificar si existe o no afectación de la cavidad abdominal, así como extraabdominal y a distancia, explorando sobre todo los órganos en donde se hace más frecuente la metastatización del tumor: hígado y pulmón (14). Con el avance de la tecnología y los conocimientos científicos estas técnicas son cada vez más precisas y fiables, siendo el grado de correlación entre ellas y el verdadero estadio tumoral tras la cirugía bastante bueno.

La estadificación preoperatoria se realizará inicialmente mediante la elaboración de una correcta historia clínica en la que se recojan los síntomas y signos aportados por la paciente. En el cáncer de ovario con frecuencia escasean o son anodinos, siendo común su aparición en etapas avanzadas de la enfermedad. Se ha referido que las metrorragias, el dolor abdominal, las náuseas o la astenia son síntomas mucho más comunes entre las mujeres que padecen CEO (15). Se deberá hacer un examen completo pélvico y abdominal con valoración de masas y ascitis, un examen torácico en busca de derrame pleural y nódulos pulmonares.

Los marcadores séricos de utilidad clínica reconocida en el diagnóstico de extensión del CEO son el CA-125, el HE4 y el algoritmo ROMA. Existe una buena correlación de los valores en suero de CA-125, HE4 y ROMA con el estadio de la FIGO y un pronóstico más adverso de la enfermedad (11,16,17), siendo ROMA el que mejor predice la diseminación peritoneal (18). Además, se ha visto que valores del ROMA por encima del tercer tercil pueden tener una significación de mal pronóstico (19).

Los métodos de diagnóstico por imagen como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM)

irán dirigidos sobre todo a valorar la extensión del tumor a la cavidad peritoneal, ganglios linfáticos o a distancia. Aunque la ecografía puede determinar la extensión tumoral, sus bondades en este campo son más limitadas frente a las otras técnicas. El PET-TAC tiene una eficacia limitada en comparación con la RM y el TC (20), pero es una herramienta factible para la evaluación objetiva de la carga tumoral y su distribución anatómica (21). Estas técnicas de imagen resultan especialmente útiles en caso de que se presente la enfermedad en un estadio supuestamente avanzado, puesto que permiten valorar la extensión de la enfermedad e incluso pueden resultar de gran ayuda en la evaluación inicial de la resecabilidad quirúrgica del tumor (22). Una de las técnicas que actualmente se están promulgando para evaluar la resecabilidad de un tumor de ovario en fase avanzada es la laparoscopia. Esta técnica se comentará más abajo.

### Preparación preoperatoria

Una vez diagnosticado y realizado el estudio preoperatorio de extensión, se debe preparar a la paciente para la cirugía. En términos generales las pautas recomendadas son el uso de antibioterapia profiláctica con antibióticos de amplio espectro como las penicilinas o cefalosporinas y una profilaxis antitrombótica que se realizará con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y compresión de los miembros inferiores (a ser posible con medios neumáticos). El inicio del tratamiento con HBPM se realizará 12 h antes de la intervención y se mantendrá al menos 7 días. Estudios recientes recomiendan el uso de este tratamiento durante un total de 28 días para hacerlo más eficaz (23), aunque esto no se ha comprobado en un estudio aleatorizado realizado en nuestro centro (24). La preparación intestinal anterógrada con soluciones evacuantes no se recomienda sistemáticamente. En casos en los que el estudio de extensión refleje una posibilidad de afectación del trayecto ureteral o que sugieran un acto quirúrgico difícil sería aconsejado el uso de cistoscopia seguido de cateterización ureteral previo a la cirugía. Con esta medida se puede reconocer correctamente el trayecto del uréter y así prevenir sus posibles lesiones.

### Cirugía del cáncer de ovario en aparente estadio inicial (I-IIA)

El objetivo de toda cirugía de cáncer de ovario es la resección completa del tumor y valorar la extensión de la enfermedad. El diagnóstico de los estadios iniciales sólo es posible tras la exclusión de metástasis abdominales o retroperitoneales mediante una exploración quirúrgica extensa y rigurosa. La metodología de esta inspección quirúrgica se basa en las vías naturales de diseminación y extensión del cáncer epitelial de ovario, ha sido recomendada por la European Guidelines for Staging of Ovarian

Cancer del grupo ginecológico de la EORTC (25), la FIGO (26) y la SEGO (27), y debe incluir los pasos y procedimientos descritos en la tabla I.

La laparotomía es la vía recomendada actualmente (28). Esta permite la exploración completa de la cavidad abdominal y disminuye el riesgo de ruptura iatrogénica de la masa tumoral. No obstante, la evidencia actual no ha demostrado que la vía mínimamente invasiva sea inferior a la laparotomía en seguridad oncológica, por lo que puede considerarse para la estadificación (29).

El objetivo de los procedimientos de estadificación no es otro que diagnosticar la enfermedad oculta en forma de implantes microscópicos (20-30 % de los casos) (30). La estadificación exclusiva mediante técnicas de imagen únicamente es insuficiente. Por ello, la estadificación intraperitoneal es fundamental a la hora de la detección de enfermedad oculta. La afectación linfática está presente en aproximadamente el 13 % de las pacientes (31). La linfadenectomía sistemática no ha demostrado beneficio en la supervivencia en estadios iniciales teniendo un papel principalmente pronóstico (32).

**Tabla I.** Pasos obligatorios en la estadificación del cáncer de ovario

Abordaje quirúrgico amplio: laparotomía (opción preferente) / laparoscopia (opción aceptable)
Cuidadosa inspección intraabdominal y palpación de todas las superficies peritoneales y mesentéricas: hígado, estómago, vesícula, bazo y riñones
Lavado peritoneal para evaluación citológica, preferiblemente por compartimentos anatómicos
Omentectomía
Apendicectomía (ante sospecha o confirmación de tumor mucinoso)
Histerectomía total*
Anexectomía bilateral*
Biopsias peritoneales de zonas sospechosas o aleatorias en su defecto (peritoneo vesical, fondo de saco, ambos parietocólicos, fosa ovárica del lado afecto y cúpula diafragmática)
Liberación y biopsias de adherencias adyacentes al tumor primario
Biopsia de cualquier lesión sospechosa
Linfadenectomía pélvica y paraaórtica, a lo largo de vasos ilíacos, aorta y cava entre arteria mesentérica inferior y vena renal izquierda

\*Valorar conservación si la paciente tiene deseos genésicos.

En el caso de tumores de bajo potencial de malignidad o *borderline*, la estadificación puede obviar la linfadenectomía, ya que la diseminación ganglionar es baja y la supervivencia es muy buena a pesar de que exista afectación de los mismos. Además, no existe ningún tratamiento adyuvante adecuado para estos tumores (33,34).

### Cirugía del cáncer de ovario en aparente estadio avanzado (IIB-IV)

La cirugía de citorreducción (CCR) o *debulking* en los casos avanzados de cáncer de ovario tiene una finalidad terapéutica demostrada. El objetivo de la CCR ha de ser la exéresis completa o RO de cualquier tumor visible sin dejar enfermedad residual macroscópica, dado que el volumen de enfermedad residual tras la cirugía impactará en pronóstico final de las pacientes (35). Los tipos de cirugía en el cáncer de ovario están expuestos en la tabla II.

La CCR está considerada como uno de los gestos más relevantes en el tratamiento inicial del CEO, ya que, junto a la quimiosensibilidad del tumor, es el factor pronóstico independiente más importante asociado a la supervivencia (36). Según la cantidad de enfermedad residual tras esta primera citorreducción, la cirugía se clasificará en cirugía óptima o subóptima (Tabla II). Como se puede observar en la figura 1 y a partir de los datos de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Clínico San Carlos, el tipo de cirugía influye de forma significativa en la supervivencia global de las pacientes, siendo claramente menor en los casos de cirugía subóptima.

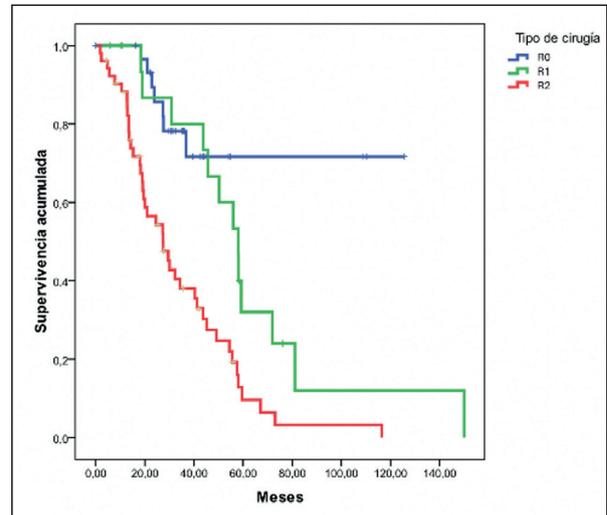


Fig. 1. Supervivencia global según el tipo de cirugía realizada en el cáncer epitelial de ovario en estadio III-IV. Datos de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

La laparoscopia permite realizar una biopsia diagnóstica y una evaluación de la reseabilidad quirúrgica del tumor. El objetivo de esta técnica es saber si la enfermedad es reseable con garantías quirúrgicas y oncológicas, con el objetivo de obtener una citorreducción completa (RO) y no someter a la mujer a laparotomía agresivas no resolutivas. Existen unos criterios de reseabilidad laparoscópicos definidos por Fagotti y cols. (37,38). Estos criterios están recogidos en la tabla III. Esta puntuación se ha validado externamente y se ha demostrado eficaz en centros con ginecólogos oncólogos en formación (39).

Tabla II. Tipos de cirugía en el cáncer de ovario y tipos de citorreducción

Tipo de cirugía	Definición
Cirugía de estadificación	Cirugía realizada en estadios iniciales de la enfermedad para conocer su extensión real
Citorreducción primaria	Resección de la enfermedad en estadios avanzados antes del inicio de cualquier otro tratamiento
Cirugía de intervalo	Resección de la enfermedad en estadios avanzados tras haber administrado 3/4 ciclos de quimioterapia
Citorreducción secundaria	Resección de la enfermedad en recidiva
Cirugía de rescate	Rescate quirúrgico de la enfermedad en persistencia tras completar quimioterapia de primera línea
Tipos de cirugía según consenso de Vancouver (recomendada)	
Óptima (RO o completa)	Sin evidencia macroscópica de tumor residual tras la cirugía
Subóptima (R1-R2)	Con evidencia macroscópica de tumor residual tras la cirugía <ul style="list-style-type: none"> <li>- R1: tumor residual &lt; 1 cm</li> <li>- R2: tumor residual ≥ 1 cm</li> </ul>

**Tabla III.** Puntuación laparoscópica de Fagotti en la evaluación de la citorreducción en la cirugía del cáncer de ovario

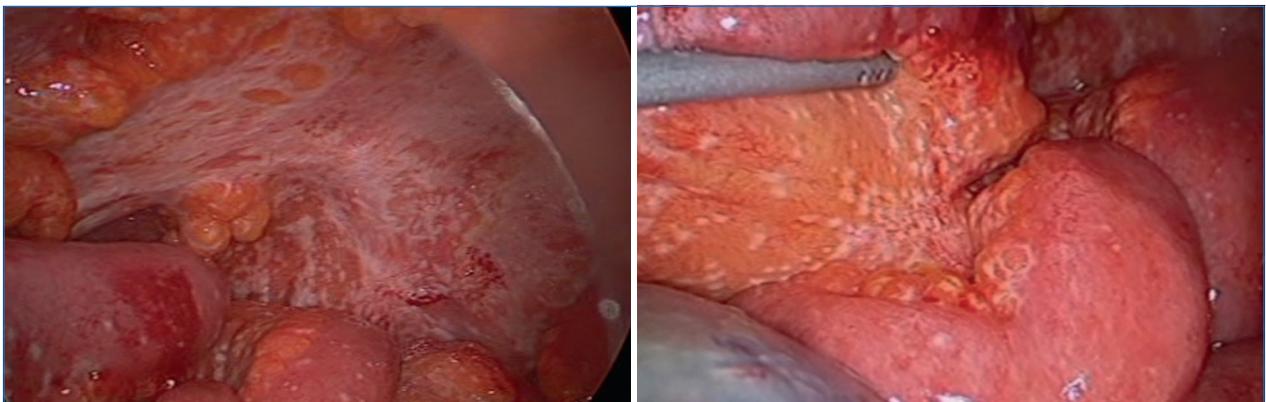
Afectación omental	0: implantes aislados 2: afectación difusa hasta la curvatura mayor gástrica
Carcinomatosis peritoneal	0: afectación limitada en determinadas regiones: gotieras, o peritoneo pélvico, que permita su resección 2: afectación masiva o miliar <i>irreseables</i>
Carcinomatosis diafragmática	0: reseccionable 2: afectación masiva o confluyente de la mayor parte de la superficie diafragmática
Raíz de mesenterio*	0: sin retracción de la raíz del mesenterio 2: nódulos o afectación del mesenterio valorada como limitación de movilización de segmentos intestinales
Afectación intestinal*	0: afectación reseccionable sin riesgo intestino corto 2: difusa que haga imposible la resección sin provocar un síndrome del intestino corto
Afectación gástrica	2: nódulos infiltrando el omento, bazo u omento gastrohepático
Metástasis hepáticas	2: cualquier lesión capsular > 2 cm
*Criterios de irreseccionabilidad: infiltración raíz del mesenterio. Afectación miliar de la serosa del intestino delgado.	
Se asigna un valor de 0 o 2 dependiendo de si la enfermedad está presente en estas ubicaciones. Si las pacientes puntúan $\geq 10$ , es muy poco probable que se produzca una citorreducción óptima. Si obtienen una puntuación < 10, se consideran candidatas a cirugía citorreductora.	

Recientemente se han otros parámetros para predecir complicaciones perioperatorias en los casos de cirugía citorreductora primaria de cáncer de ovario avanzado. Se ha determinado que el mal estado del paciente, la presencia de ascitis > 500 ml, un valor del CA-125 > 1000 UI/L y una puntuación de Fagotti  $\geq 10$  indican una tasa elevada de complicaciones si se opta por cirugía primaria de máximo esfuerzo (40) (Fig. 2).

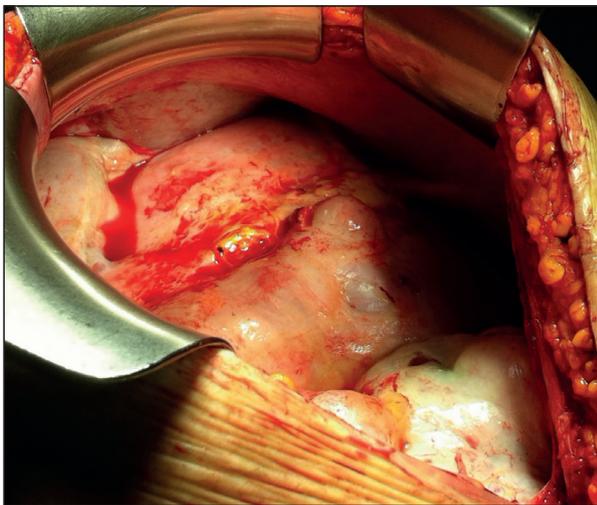
En los casos de enfermedad avanzada con diseminación peritoneal evidente (estadios FIGO (IIIb-IV) no es imprescindible la linfadenectomía para estadificar, ya que una afectación peritoneal macroscópica es al menos un estadio IIIb, independientemente del resultado del estado

de los ganglios linfáticos (26). Además, se ha demostrado que únicamente sería recomendable extirpar aquellos ganglios que están macroscópicamente afectados, ya que hacerlo de forma sistemática no mejora la supervivencia de las mujeres con este tumor y aumenta la morbilidad (41). De esta forma, los ganglios afectados macroscópicamente sólo se extirparían como parte de la demasificación que implica una cirugía de citorreducción de máximo esfuerzo.

La extensión de la enfermedad y las características de cada paciente pueden influir y limitar el resultado citorreductor deseado. Uno de los inconvenientes de esta cirugía es su alta morbilidad, debido a que requiere la extirpación,

**Fig. 2.** Exploración laparoscópica en un carcinoma de ovario avanzado con una puntuación de Fagotti > 10.

si es necesario, de aquellos órganos que estén afectados por el tumor. Así, en casos avanzados, es frecuente realizar resecciones intestinales, esplenectomías, cistectomías, hepatectomías, etc. En ocasiones, la citorreducción óptima es imposible, no consiguiéndose por ello un beneficio pronóstico para la paciente a pesar de que se le ha infligido un daño importante. En la actualidad la tasa de citorreducciones óptimas en estadios IIIC-IV varía de unas instituciones a otras y de unos pacientes a otros, habiéndose descrito como recomendable alcanzar citorreducciones en  $\geq 75\%$  de los casos (42). Por ello, se considera un indicador de calidad en el tratamiento del cáncer de ovario el manejo por un equipo multidisciplinar y en centros con más de 20 casos por año (43). Son numerosas las opiniones que definen el CEO como un tumor de tratamiento con resultados "equipo-dependientes". De esta forma, y para mejorar la tasa de cirugías óptimas, se ha planteado la posibilidad de un tratamiento quimioterápico neoadyuvante previo cuando se sospecha que la citorreducción será subóptima (44,45). No obstante, a veces esta citorreducción óptima no puede conseguirse durante la cirugía de intervalo a pesar de la quimioterapia previa (Fig. 3).



**Fig. 3.** CEO en etapa IIIC tras quimioterapia neoadyuvante. Afectación masiva de la cavidad sin que puedan identificarse claramente las estructuras abdominales. De arriba abajo se encuentran el estómago, colon transverso e intestino delgado infiltrados por el tumor.

Muchas veces se inicia una cirugía de estadificación primaria y el tumor no puede ser operado, por tanto, ya se ha infligido una importante morbilidad a la paciente. Por ello, se necesitan identificar factores preoperatorios predictivos de esta irresecabilidad y así evitar una cirugía innecesaria. En este sentido, y como se ha comentado anteriormente, la laparoscopia juega un importante papel a la hora de estudiar los casos con enfermedad avanzada con sospecha de irresecabilidad. Hasta el momento, los facto-

res predictores preoperatorios asociados a una posible cirugía subóptima y que obligarían a plantear otra estrategia en vez de intentar una cirugía primaria, como referir a la paciente a quimioterapia neoadyuvante están expuestos en la tabla IV (37,46-53). La inclusión de la RM con difusión permitiría evidenciar mejor los tumores y así hacer una mayor aproximación preoperatoria a los casos potencialmente resecables (54).

**Tabla IV.** Criterios preoperatorios que predicen la irresecabilidad y conseguir un citorreducción completa

Paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado funcional (ECOG <math>\geq 2</math>)</li> <li>- Presencia de comorbilidades que no permitan el máximo esfuerzo quirúrgico para conseguir una citorreducción R0</li> <li>- No aceptación por parte de la paciente de los riesgos y consecuencias inherentes a la citorreducción (colocación de estoma, transfusiones, etc.)</li> </ul>
Tumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Afectación de la raíz del mesenterio no resecable</li> <li>- Invasión no resecable del tronco celíaco / hilio hepático</li> <li>- Afectación carcinomatosa difusa de la serosa de intestino delgado cuya resección comporte un alto riesgo de síndrome de intestino corto (longitud menor 1,5 m)</li> <li>- Afectación difusa y/o profunda de estómago, duodeno y/o cabeza-porción media de páncreas</li> <li>- Afectación pleural difusa</li> <li>- Adenopatías retroperitoneales no resecables</li> <li>- Presencia de metástasis viscerales múltiples con:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectación central o multisegmentaria del parénquima hepático</li> <li>• Afectación múltiple pulmonar</li> <li>• Afectación del sistema nervioso central</li> </ul> </li> </ul>

En ausencia de estos criterios de enfermedad irresecable las posibilidades de realizar una cirugía primaria citorreductora óptima pueden llegar hasta el 80 %.

Para valorar la morbilidad operatoria se ha creado el índice de complejidad quirúrgica, el cual está basado en la complejidad y el número de procedimientos realizados a la paciente (55) (Tabla V). Este índice se ha asociado con la morbilidad posoperatoria, pero no con la mortalidad



la quimioterapia neoadyuvante se ha visto como una alternativa en las pacientes con CEO avanzado (III-IV) no subsidiarias de cirugía óptima inicial. Su validez como alternativa a la citorreducción primaria ha sido soportada con 4 ensayos clínicos en fase III de diseño similar, el del grupo EORTC/NCIC europeo (44), el británico/neozelandés CHORUS (57), el japonés del grupo JCOG (58), el Italiano (SCORPION) (59) y en espera de los resultados de un quinto (estudio TRUST) (60). En todos estos estudios se compara la cirugía de citorreducción primaria *versus* la cirugía de intervalo tras 3 ciclos de platino-paclitaxel trisemanal y completando los 3 ciclos de quimioterapia restantes tras la misma. En estos estudios la quimioterapia neoadyuvante mejoró significativamente la tasa de citorreducción óptima y la morbilidad perioperatoria, pero no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia. Aunque estos hallazgos sitúan a esta práctica como recomendable, pero no como sustitutiva de la cirugía de citorreducción primaria para muchos grupos oncológicos. En nuestra experiencia, la quimioterapia neoadyuvante ha permitido mayor resecabilidad en los casos de CEO y trompa en estadio IIIC-IV. Además, se ha visto que, tras la quimioterapia neoadyuvante, hasta un 30 % de las pacientes no presentaba enfermedad residual mayor de 1 cm al realizar la cirugía de intervalo, consiguiéndose de esta forma una cirugía óptima.

Los grupos en contra de esta práctica en el CEO justifican su rechazo para considerarla como primera opción en base a que las tasas de cirugías óptimas en el grupo de citorreducción primaria eran inferiores al 60 % y porque existía alta variabilidad de la calidad quirúrgica en los diferentes grupos integrantes.

Con base en la evidencia disponible sobre la quimioterapia neoadyuvante, la Society of Gynecologic Oncology y la American Society of Clinical Oncology (61) recomiendan que todas las mujeres con sospecha o CEO invasivo en estadio IIIC-IV sean evaluadas por un oncólogo ginecológico. Las mujeres con un perfil de riesgo perioperatorio alto o una baja probabilidad de lograr la citorreducción óptima deben recibir quimioterapia neoadyuvante. Las mujeres aptas para cirugía citorreductora primaria, y con la enfermedad potencialmente resecable, pueden recibir quimioterapia neoadyuvante o cirugía citorreductora primaria. Sin embargo, se prefiere la cirugía citorreductora primaria si hay una alta probabilidad de lograr la citorreducción óptima con una morbilidad aceptable.

## CIRUGÍA CONSERVADORA DE LA FERTILIDAD EN EL CÁNCER DE OVARIO

La cirugía conservadora es aquella que respeta las estructuras de los genitales internos femeninos necesarias

para cumplir su función reproductiva. Debido a la amplia gama de tratamientos de reproducción asistida, se puede considerar como cirugía conservadora a aquella de preservar el útero, aunque se hallan extirpado ambos anejos. En este último caso, la fecundación *in vitro* con óvulo de donante (OVODON) permitiría mantener los deseos genésicos de la mujer. Es obvio decir que este tipo de intervención sólo estará indicada en mujeres jóvenes que deseen mantener sus deseos genésicos.

Existe acuerdo en recomendar este tipo de cirugía en los casos de carcinoma de ovario de bajo potencial maligno o *borderline* y en carcinomas invasores en estadios Ia/Ib G1-2. En este último caso, esta actitud no debe mermar en la práctica del resto de la estadificación quirúrgica reglada realizando una correcta cirugía de estadificación (62,63). La tasa de recidiva global tras preservación de fertilidad es del 11 % en estadios iniciales, lo cual supone resultados similares al tratamiento convencional (64). Realizar cirugía conservadora en los tipos histológicos células claras, en tumores con citología positiva para malignidad (Ic) y con grado histológico indiferenciado (G3) es motivo actual de controversia (65) por la mayor tasa de recaídas. En estadios II-IV el riesgo de recaída es poco asumible y existe una falta de evidencia de su seguridad, ya que las recurrencias (38 %) no se conoce si están relacionadas con la historia natural de la enfermedad y o con la preservación.

El problema se plantea en los aparente Ia/Ib en los que la estadificación ha incrementado el estadio *a posteriori*. En estos casos y a pesar de la controversia podría aceptarse la cirugía conservadora previamente realizada con el consentimiento de la paciente tras la nueva información sobre su enfermedad y plantear la adición de quimioterapia adyuvante asociada a una práctica de preservación de ovocitos o tejido ovárico (como la vitrificación de ovocitos) para realizar posteriormente técnicas de reproducción asistida (66).

## PROCEDIMIENTOS DE CIRUGÍA CITORREDUCTORA EN CÁNCER DE OVARIO POR CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA

La cirugía mínimamente invasiva (CMI), laparoscópica o robótica, tiene un papel limitado en el CEO ya que como técnica de citorreducción no existen estudios aleatorizados, por lo que su práctica clínica aún no puede ser recomendada de forma rutinaria. La introducción de la cirugía laparoscópica se situaría dentro de 2 situaciones posibles dependiendo de la estadificación aparente del tumor:

1. *Estadios iniciales*: se ha comprobado que en los estadios I se puede realizar una cirugía de estadificación completa mediante laparoscopia/robótica

con resultados similares a la cirugía abierta en cuanto a supervivencia (67). La manipulación del tumor deberá hacerse dentro de una bolsa y evitando su ruptura. Una reciente revisión de la Cochrane no ha encontrado ninguna evidencia de buena calidad para poder cuantificar los riesgos y beneficios de la laparoscopia en el tratamiento del CEO en estadio temprano como práctica clínica habitual (68).

- 2 *Estadios avanzados*: estudios recientes de muestra pequeña han demostrado la seguridad del abordaje CMI en los casos de CEO avanzados con una cirugía óptima en el 82 % de los casos (69). No obstante, aunque los datos son favorables, se necesitan más estudios que confirmen la seguridad en cuanto a supervivencia de este procedimiento. Por otro lado, una consideración a tener en cuenta es la posibilidad de metástasis de carcinoma de ovario en el sitio del trocar que pueden alcanzar hasta un 17 % de los casos (70), aunque suelen desaparecer tras el tratamiento quimioterápico sin necesidad de resección quirúrgica la mayoría de las veces.

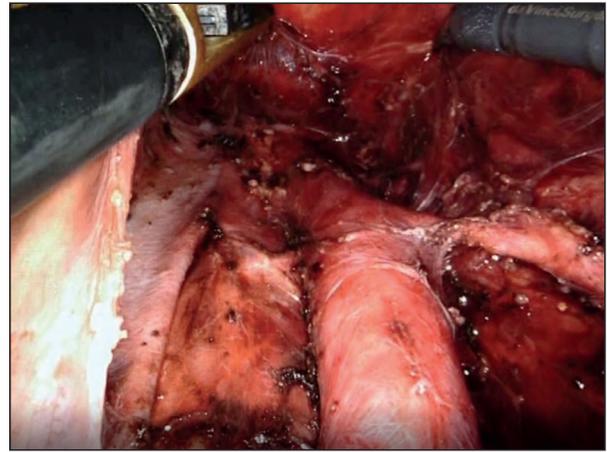
### Cirugía robótica en el cáncer de ovario

La evidencia con respecto a la cirugía robótica en mujeres con CEO es aún escasa, pero su uso está creciendo progresivamente. La cirugía robótica es la evolución tecnológica de la CMI. El sistema robótico supera las limitaciones de la cirugía laparoscópica y de la cirugía convencional, aumentando las habilidades del cirujano (71).

Probablemente la cirugía robótica tiene en la patología maligna su indicación más acertada, debido a que estas patologías suelen precisar intervenciones de mayor precisión, duración y complejidad. En este sentido, la cirugía robótica oferta al cirujano grandes ventajas gracias a la aportación de la visión tridimensional, la falta de temblor y la movilidad de sus instrumentos. Estudios previos en tumores y procedimientos onco-ginecológicos ofrecen resultados favorecedores a su uso (72-74).

El papel de la robótica en el cáncer de ovario es mucho menos claro que en el cáncer de cérvix o de endometrio. El uso de cirugía robótica en pacientes seleccionados con enfermedad en etapas iniciales puede tener un papel importante en instituciones de referencia con ginecólogos oncólogos (Fig. 5), debido a que la supervivencia a 5 años supera el 90 % con bajo deterioro de la calidad de vida de las pacientes (75).

Sin embargo, la cirugía mínimamente invasiva en pacientes con carcinoma de ovario en etapa avanzada o recurrente requiere más investigación, incluso en casos



**Fig. 5.** Linfadenectomía paraaórtica transperitoneal en un caso de carcinoma de ovario estadificado por cirugía robótica.

seleccionados (76). En estos casos, las limitaciones a su uso incluyen la frecuente necesidad de resecciones intestinales, esplenectomías, resección de implantes en lugares de mal acceso y lesiones en el piso abdominal superior. Todo esto hace que la resección sea más compleja de lograr. Por otro lado, el robot tiene una limitación para acceder a la pelvis y la parte superior abdomen en el mismo tiempo.

Desde el punto de vista científico, el principal inconveniente es que la cirugía robótica en el CEO se limita a unas pocas series de casos y estudios comparativos con laparoscopia o laparotomía, de manera que la evidencia científica es aún escasa. El primer estudio comparativo publicado sobre cirugía robótica en el CEO fue en la clínica Mayo por Magrina y cols. (77). Se compararon 25 casos intervenidos por cirugía robótica, 29 laparoscópica y 119 laparotómica. La estancia media fue inferior en los casos robóticos y laparoscópicos comparados con la laparotomía. Los resultados fueron un mayor tiempo operatorio y una menor pérdida de sangre a favor del grupo robótico. No hubo diferencias en la supervivencia entre los grupos. Sin embargo, las pacientes sometidas a una citorreducción con dos o más procedimientos mayores, los resultados no mejoraron. Una serie más amplia analizando 89 pacientes con CEO con diseminación abdominal de los 63 que se sometieron a cirugía robótica tuvieron un mayor tiempo operatorio, una menor pérdida de sangre, una menor tasa de complicaciones y una estancia hospitalaria más corta que el grupo de laparotomía (78). En este estudio, la enfermedad residual fue similar en ambos grupos (73 % en robótica vs. 50 % en abierta,  $p = 0,880$ ). Sin embargo, este estudio presentaba un seso a favor de la robótica y fue que sus pacientes tenían más tasa de quimioterapia neoadyuvante (52 % vs. 15 %;  $p = 0,0013$ ). Este estudio no encontró diferencias en el riesgo de recurrencia o la supervivencia a 1 año entre ambos grupos.

Una revisión sistemática analizó datos de 102 pacientes en 4 estudios sobre cirugía de intervalo tras quimioterapia neoadyuvante por CEO en estadio avanzado. Se logró una citorreducción completa en el 76,5 % de los pacientes (79). La estancia hospitalaria media fue de 2,4 días con una baja prevalencia de complicaciones intra y posoperatorias. Durante una mediana de seguimiento de 25,3 meses, 60 pacientes (61 %) desarrollaron enfermedad recurrente localizada principalmente en el peritoneo y los ganglios linfáticos.

Respecto a la cirugía de citorreducción secundaria robótica, se conoce que la extirpación quirúrgica de recidivas localizadas sensibles al platino puede mejorar la supervivencia (80). El primer estudio que analizó retrospectivamente 52 pacientes con CEO recurrente sometidas a cirugía de reducción secundaria (9 por laparoscopia, 33 por laparotomía y 10 por robótica) demostró que la laparoscopia y robótica se asociaron con menor pérdida de sangre y estancia hospitalaria, pero con similares tiempos operatorios, complicaciones, tasas de citorreducción completa y supervivencia que la laparotomía (81). Similares resultados obtienen otros estudios retrospectivos (82), concluyendo que los pacientes con CEO recurrente y enfermedad localizada sin carcinomatosis pueden ser candidatas para la citorreducción secundaria con asistencia robótica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehoul J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16061. DOI: 10.1038/nrdp.2016.61
- Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging Classification for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum: Abridged Republication of Guidelines from the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). *Obstet Gynecol* 2015;126(1):171-4. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000917
- Köbel M, Kang EY. The Evolution of Ovarian Carcinoma Subclassification. *Cancers (Basel)* 2022;14(2):416. DOI: 10.3390/cancers14020416
- Hidalgo JJ, Ros F, Aubá M, Errasti T, Olartecoechea B, Ruiz-Zambrana Á, et al. Prospective external validation of IOTA three-step strategy for characterizing and classifying adnexal masses and retrospective assessment of alternative two-step strategy using simple-rules risk. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53(5):693-700. DOI: 10.1002/uog.20163
- Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, Ghaem-Maghani S, Bourne T, Timmerman D, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:449-62. DOI: 10.1093/humupd/dmt059
- Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Preoperative CA 125 levels: an independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100(1):59-64. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)02057-4
- Nolen B, Velikokhatnaya L, Marrangoni A, De Geest K, Lomakin A, Bast RC Jr, Lokshin A. Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* 2010;117(3):440-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.02.005
- Bast RC Jr, Badgwell D, Lu Z, Marquez R, Rosen D, Liu J, et al. New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15 Suppl 3:274-81. DOI: 10.1136/ijgc-00009577-200511001-00015
- Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. PLCO Project Team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305(22):2295-303. DOI: 10.1001/jama.2011.766
- Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10022):945-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01224-6
- Angioli R, Plotti F, Capriglione S, Aloisi A, Montera R, Luvero D, et al. Can the preoperative HE4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 2013;128(3):579-83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.11.040
- Suri A, Perumal V, Ammali P, Suryan V, Bansal SK. Diagnostic measures comparison for ovarian malignancy risk in Epithelial ovarian cancer patients: a meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11(1):17308. DOI: 10.1038/s41598-021-96552-9
- Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, Gabra H, Ganesan Raji, Hughes C, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) Epithelial Ovarian / Fallopian Tube / Primary Peritoneal Cancer Guidelines: Recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;213:123-39. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.016
- Tan DS, Agarwal R, Kaye SB. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2006;7(11):925-34. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70939-1
- Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001;98:212-7. DOI: 10.1097/00006250-200112000-00036
- Whitehouse C, Solomon E. Current Status of the Molecular Characterization of the Ovarian Cancer Antigen CA125 and Implications for Its Use in Clinical Screening. *Gynecologic Oncology* 2003;88:S152-S157. DOI: 10.1006/gyno.2002.6708
- Lennox GK, Eiriksson LR, Reade CJ, Leung F, Mojtahedi G, Atenafu EG, et al. Effectiveness of the risk of malignancy index and the risk of ovarian malignancy algorithm in a cohort of women with ovarian cancer: does histotype and stage matter? *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(5):809-14. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000442
- Ikeda Y, Hasegawa K, Kurosaki A, Miyara A, Hanaoka T, Shintani D, et al. The Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as a Predictive Marker of Peritoneal Dissemination in Epithelial Ovarian Cancer Patients. *Oncol Res Treat* 2015;38(6):276-81. DOI: 10.1159/000430858
- Steffensen KD, Waldstrøm M, Brandslund I, Petzold M, Jakobsen A. The prognostic and predictive value of combined HE4 and CA-125 in ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(9):1474-82. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182681cfd
- Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, et al.; Gynecology Cancer Disease Site Group. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012;126:157. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.048
- Glickman A, Paredes P, Carreras-Diéguez N, Niñerola-Baizán A, Gaba L, Pahisa J, et al. Evaluation of patients with advanced epithelial ovarian cancer before primary treatment: correlation between tumour burden assessed by [18F]FDG PET/CT volumetric parameters and tumour markers HE4 and CA125. *Eur Radiol* 2022;32(4):2200-8. DOI: 10.1007/s00330-021-08305-x
- Kang S, Park SY. To predict or not to predict? The dilemma of predicting the risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 8:viii23-viii28. DOI: 10.1093/annonc/mdr530
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al.; ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346(13):975-80. DOI: 10.1056/NEJMoa012385

24. Marques de Marino P, Rial Horcajo R, Garcia Grandal T, Sanchez Hervás L, Serrano Hernando FJ, Herraiz Martínez MA, et al. Thromboprophylaxis in gynecologic cancer surgery: Is extended prophylaxis with low molecular weight heparin justified? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;230:90-5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.09.028
25. Verleye L, Ottevanger PB, van der Graaf W, Reed NS, Vergote I; Gynaecological Cancer Group (GCG) of European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). EORTC-GCG process quality indicators for ovarian cancer surgery. *Eur J Cancer* 2009;45(4):517-26. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.09.031
26. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging Classification for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum: Abridged Republication of Guidelines from the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). *Obstet Gynecol* 2015;126(1):171-4. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000917
27. Oncoguía SEGO: Cáncer Epitelial de ovario, trompa y peritoneo 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.
28. Falcetta FS, Lawrie TA, Medeiros LR, da Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD005344. DOI: 10.1002/14651858.CD005344.pub4
29. Melamed A, Keating NL, Clemmer JT, Bregar AJ, Wright JD, Boruta DM. Laparoscopic staging for apparent stage I epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(1):50.e1-50.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.08.030
30. Trimbos JB. Surgical treatment of early-stage ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;41:60-70. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.001
31. Lago V, Minig L, Fotopoulou C. Incidence of lymph node metastases in apparent early-stage low-grade epithelial ovarian cancer: A comprehensive review. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(8):1407-14. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000787
32. Bizzarri N, du Bois A, Fruscio R, De Iaco P, Casarin J, et al. Is there any therapeutic role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in apparent early stage epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2021;160(1):56-63. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.10.028
33. Coronado PJ, Fasero M, Vidart JA. Supervivencia y tratamiento de los tumores de bajo potencial maligno del ovario. *Toko-Gin Pract* 2004;63(2):127-40.
34. Cusidó M, Balagueró L, Hernandez G, Falcón O, Rodríguez-Escudero FJ, Vargas JA, et al.; Section of Gynecologic Oncology and Breast Pathology of Spanish Federation of Gynecologic Oncology (SEGO). Results of the national survey of borderline ovarian tumors in Spain. *Gynecol Oncol* 2007;104(3):617-22. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.10.001
35. Vergote I, Gonzalez-Martin A, Lorusso D, Gourley C, Mirza MR, Kurtz JE, et al.; participants of the 6th Gynecologic Cancer InterGroup (GCG) Ovarian Cancer Consensus Conference on Clinical Research. Clinical research in ovarian cancer: consensus recommendations from the Gynecologic Cancer InterGroup. *Lancet Oncol* 2022;23(8):e374-e384. DOI: 10.1016/S1473-2045(22)00139-5. Erratum in: *Lancet Oncol* 2022;23(9):e404. DOI: 10.1016/S1473-2045(22)00502-2
36. Zivanovic O, Sima CS, Iasonos A, Hoskins WJ, Pingle PR, Leitao MM Jr, et al. The effect of primary cytoreduction on outcomes of patients with FIGO stage IIIC ovarian cancer stratified by the initial tumor burden in the upper abdomen cephalad to the greater omentum. *Gynecol Oncol* 2010;116(3):351-7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.11.022
37. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, Scambia G. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006;13(8):1156-61. DOI: 10.1245/ASO.2006.08.021
38. Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Cosentino F, Chiantera V, et al. Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: Proof of a concept. *Gynecol Oncol* 2015;139(1):5-9.
39. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, Surico D, Buda A, Mandato VD, et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(5):462.e1-462.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.07.016
40. Vizzielli G, Costantini B, Tortorella L, Pitruzzella I, Gallotta V, Fanfani F, et al. A laparoscopic risk-adjusted model to predict major complications after primary debulking surgery in ovarian cancer: A single-institution assessment. *Gynecol Oncol* 2016;142(1):19-24. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.04.020
41. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med* 2019;380(9):822-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1808424.
42. Chi DS, Schwartz PE. Cytoreduction vs. neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111(3):391-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.07.058
43. Dahm-Kähler P, Palmqvist C, Staf C, Holmberg E, Johannesson L. Centralized primary care of advanced ovarian cancer improves complete cytoreduction and survival - A population-based cohort study. *Gynecol Oncol* 2016;142:211-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.05.025
44. Vergote I. Randomized trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking in stage IIIc-IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. Presented in IGCS Meeting, Bangkok. October 25<sup>th</sup>, 2008.
45. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DS. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: A systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 2007;104:480-90. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.11.002
46. Kuhn W, Rutke S, Späthe K, Schmalfeldt B, Florack G, von Hundelshausen B, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer* 2001;92:2585-91. DOI: 10.1002/1097-0142(20011115)92:10<2585:AID-CNCR1611>3.0.CO;2-#
47. Loizzi V, Cormio G, Resta L, Rossi CA, DiGilio AR, Cuccovillo A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: a case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:217-23. DOI: 10.1136/ijgc-00009577-200503000-00005
48. Chan YM, Ng TY, Ngan HYS, Wong LC. Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective longitudinal study. *Gynecol Oncol* 2002;88:9-16. DOI: 10.1006/gyno.2002.6849
49. Fanfani F, Ferrandina G, Corrado G, Fagotti A, Zakut HV, Mancuso S, et al. Impact of interval debulking surgery on clinical outcome in primary unresectable FIGO Stage IIIC ovarian cancer patients. *Oncology* 2003;65:316-22. DOI: 10.1159/000074644
50. Morice P, Dubernard G, Rey A, Atallah D, Pautier P, Pomel C, et al. Results of interval debulking surgery compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer. *J Am Coll Surg* 2003;197:955-63. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.06.004
51. Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Taylor A, Ngeh N, Thomas H. Clinical outcomes of neoadjuvant chemotherapy and primary debulking in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27:25-8.
52. Eltabbakh GH, Mount SL, Beatty B, Simmons-Arnold L, Cooper K, Morgan A. Factors associated with cytoreducibility among women with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;95:377-83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.07.045
53. Brockbank EC, Ind TEJ, Barton DPJ, Sheperd JH, Gore ME, A'hern R, et al. Preoperative predictors of suboptimal primary surgical cytoreduction in women with clinical evidence of advanced primary epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:42-50. DOI: 10.1136/ijgc-00009577-200401000-00005
54. Dhanda S, Thakur M, Kerkar R, Jagmohan P. Diffusion-weighted imaging of gynecologic tumors: diagnostic pearls and potential pitfalls. *Radiographics* 2014;34(5):1393-416. DOI: 10.1148/rg.345130131

55. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(6):676.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.10.495
56. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope RC, Wilson TO, et al. Quality improvement in the surgical approach to advanced ovarian cancer: the Mayo Clinic experience. *J Am Coll Surg* 2009;208(4):614-20. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.01.006
57. 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
58. Onda T, Satoh T, Ogawa G, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al; Japan Clinical Oncology Group. 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;130:114-125. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.02.020
59. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V. Phase III randomized clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer* 2016;59:22-33. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.01.017
60. Reuss A, du Bois A, Harter P, Fotopoulou C, Sehouli J, Aletti G, et al. TRUST: Trial of Radical Uprfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(8):1327-31. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000682
61. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol* 2016;143(1):3-15. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.05.022
62. Morice P, Leblanc E, Rey A, Baron M, Querleu D, Blanchot J, et al.; GCCLCC and SFOG. Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique). *Hum Reprod* 2005; 20:1379-85. DOI: 10.1093/humrep/deh777
63. Morice P, Wicart-Poque F, Rey A, El-Hassan J, Pautier P, Lhomme C, et al. Results of conservative treatment in epithelial ovarian carcinoma. Results of conservative treatment in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2001;92:2412-8. DOI: 10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2412::AID-CNCR1590>3.0.CO;2-7
64. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Pautier P, Leary A, Colombo N, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: A systematic review of oncological issues. *Ann Oncol* 2016;27(11):1994-2004. DOI: 10.1093/annonc/mdw311
65. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002;87:1-7. DOI: 10.1006/gyno.2002.6805
66. Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility Preservation in Adolescents and Young Adults with Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(32):4831-41. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8312
67. Ghezzi F, Cromi A, Siesto G, Serati M, Zaffaroni E, Bolis P. Laparoscopy staging of early ovarian cancer: our experience and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19 Suppl 2:S7-S13. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181bf82f3
68. Falcetta FS, Lawrie TA, Medeiros LR, da Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10(10):CD005344. DOI: 10.1002/14651858.CD005344.pub4.
69. Fanning J, Hojat R, Johnson J, Fenton B. Laparoscopic cytoreduction for primary advanced ovarian cancer. *JLS* 2010;14(1):80-2. DOI: 10.4293/108680810X12674612014707
70. Vergote I, Marquette S, Amant F, Berteloot P, Neven P. Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(5):776-9. DOI: 10.1136/ijgc-00009577-200509000-00010
71. Coronado Martín PJ. Robotic surgery in gynecology: is it the future? *An R Acad Nac Med (Madr)* 2011;128(4):679-92; discussion 692-4.
72. Cantrell LA, Mendivil A, Gehrig PA, Boggess JF. Survival outcomes for women undergoing type III robotic radical hysterectomy for cervical cancer: a 3-year experience. *Gynecol Oncol* 2010;117(2):260-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.01.012
73. Coronado PJ, Fasero M, Magrina JF, Herraiz MA, Vidart JA. Comparison of perioperative outcomes and cost between robotic-assisted and conventional laparoscopy for transperitoneal infrarenal para-aortic lymphadenectomy (TIPAL). *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21(4):674-81. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.01.023
74. Coronado PJ, Herraiz MA, Magrina JF, Fasero M, Vidart JA. Comparison of perioperative outcomes and cost of robotic-assisted laparoscopy, laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165(2):289-94. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.07.006
75. Gallotta V, Certelli C, Oliva R, Rosati A, Federico A, Loverro M, et al. Robotic surgery in ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2023;90:102391. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102391. Epub 2023 Jul 12. Erratum in: *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2023;91:102419. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102419
76. Minig L, Padilla Iserte P, Zorrero C, Zanagnolo V. Robotic Surgery in Women with Ovarian Cancer: Surgical Technique and Evidence of Clinical Outcomes. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23(3):309-16. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.10.014
77. Magrina JF, Zanagnolo V, Noble BN, Kho RM, Magtibay P. Robotic approach for ovarian cancer: perioperative and survival results and comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 2011;121:100-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.11.045
78. Feuer GA, Lakhi N, Barker J, Salmieri S, Burrell M. Perioperative and clinical outcomes in the management of epithelial ovarian cancer using a robotic or abdominal approach. *Gynecol Oncol* 2013;131:520-4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.022
79. Psomiadou V, Prodromidou A, Fotiou A, Lekka S, Iavazzo C. Robotic interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer: current challenge or future direction? A systematic review. *J Robot Surg* 2021;15(2):155-63. DOI: 10.1007/s11701-020-01155-7
80. Petrillo M, Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Costantini B, Vizzielli G, et al. Ovarian cancer patients with localized relapse: clinical outcome and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 2013;131:36-41. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.06.020
81. Magrina JF, Cetta RL, Chang YH, Guevara G, Magtibay PM. Analysis of secondary cytoreduction for recurrent ovarian cancer by robotics, laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 2013;129:336-40. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.01.015
82. Escobar PF, Levinson KL, Magrina J, Martino MA, Barakat RR, Fader AN, et al. Feasibility and perioperative outcomes of robotic-assisted surgery in the management of recurrent ovarian cancer: A multi-institutional study. *Gynecol Oncol* 2014;134:253-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.05.007