

❖ TUMORES MALIGNOS DEL OVARIO

INTRODUCCIÓN

El ovario por su complejidad histológica puede dar origen a un amplio espectro de tumores de diferente comportamiento biológico, que se manifiestan con características clínicas particulares con distinto pronóstico y tratamiento.

Los tumores malignos primarios más frecuentes del ovario se clasifican en tres tipos fundamentales según la clasificación histopatológica de la Organización Mundial de la Salud (WHO) del año 2014 (*ver cuadro 1*).

- A) Carcinomas epiteliales
- B) Tumores de Células Germinales
- C) Tumores del Cordón Sexual-Estroma,

Cuadro 1. Clasificación Histológica de los Tumores del Ovario (OMS 2014)

❖ TUMORES EPITELIALES

- **Tumores serosos**

Benigno

- ✓ Cistoadenoma seroso
- ✓ Adenofibroma seroso
- ✓ Papiloma superficial seroso

Borderline

- ✓ Tumor seroso borderline/ tumor seroso proliferante atípico
- ✓ Tumor seroso borderline variante micropapilar/ Carcinoma seroso no invasor de bajo grado

Maligno

- ✓ Carcinoma seroso de bajo grado
- ✓ Carcinoma seroso de alto grado

- **Tumores mucinosos**

Benigno

- ✓ Cistoadenomamucinoso
- ✓ Adenofibromamucinoso

Borderline

- ✓ Tumor mucinosoborderline/ tumor mucinoso proliferante atípico

Maligno

- ✓ Carcinoma mucinoso

- **Tumores endometrioides**

Benigno

- ✓ Quiste endometriósico
- ✓ Cistoadenomaendometriode
- ✓ Adenofibromaendometriode

Borderline

- ✓ Tumor endometrioidborderline/ tumor endometriode proliferante atípico

Maligno

- ✓ Carcinoma endometriode

- **Tumores de células claras**

Benigno

- ✓ Cistoadenoma de células claras
- ✓ Adenofibroma de células claras

Borderline

- ✓ Tumor de células claras borderline/ tumor de células claras proliferante atípico

Maligno

- ✓ Carcinoma de células claras

- **Tumores Brenner**

Benigno

- ✓ Tumor de Brenner

Borderline

- ✓ Tumor de Brennerborderline/ proliferante atípico

Maligno

- ✓ Tumor de Brenner maligno

- **Tumores Seromucinosos**

Benigno

- ✓ Cistoadenomaseromucinoso
- ✓ Adenofibromaseromucinoso

Borderline

- ✓ Tumor seromucinosoborderline/ proliferante atípico

Malignos

- ✓ Carcinoma seromucinoso

- **Carcinoma Indiferenciado**

- ❖ **TUMORES MESENQUIMÁTICOS**

*Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado

*Sarcoma del estroma endometrial de alto grado

- ❖ **TUMORES MIXTOS EPITELIALES Y MESENQUIMÁTICOS**

*Adenosarcoma

*Carcinosarcoma

- ❖ **TUMORES DEL CORDÓN SEXUAL-ESTROMA**

- **Tumores estromales puros**

- ✓ Fibroma
- ✓ Fibroma celular
- ✓ Tecomaluteinizado asociado con peritonitis esclerosante

- ✓ Fibrosarcoma
- ✓ Tumor esclerosante estromal
- ✓ Tumor esclerosante células en anillo de sello
- ✓ Tumor estromal microquístico
- ✓ Tumor de células de Leydig
- ✓ Tumor de células Sertoli
- ✓ Tumor de células esteroides maligno

- **Tumores del cordón sexual puros**

- ✓ Tumor de células de la granulosa del adulto
- ✓ Tumor de células de la granulosa juvenil
- ✓ Tumor de células de Sertoli
- ✓ Tumor del cordón sexual con túbulos anulares

- **Tumores del cordón sexual-estroma mixtos**

- ✓ Tumores de células de Sertoli-Leydig
 - *Bien diferenciado*
 - *Moderadamente diferenciado con elementos heterólogos*
 - *Poco diferenciado con elementos heterólogos*
 - *Retiforme con elementos heterólogos*
- ✓ Tumor del cordón sexual-estroma, NOS

- ❖ **TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES**

- ✓ Disgerminoma
- ✓ Tumor del seno endodérmico
- ✓ Carcinoma embrionario
- ✓ Coriocarcinoma no gestacional
- ✓ Teratoma maduro
- ✓ Teratoma inmaduro
- ✓ Tumores mixtos

- ❖ **TERATOMAS MONODÉRMICOS Y TUMORES DE TIPO SOMÁTICO DERIVADOS DE UN QUISTE DERMOIDE**

- ✓ Estruma ovárico benigno
- ✓ Estruma ovárico maligno
- ✓ Carcinoide
 - Estruma carcinoide
 - Carcinoide mucinoso
- ✓ Tumores de tipo neuroectodérmico
- ✓ Tumores sebáceos
 - Adenoma sebáceo
 - Carcinoma sebáceo
- ✓ Otros teratomas monodérmicos raros

- ✓ Carcinomas
- ✓ Carcinoma escamoso
- ✓ Otros

❖ **TUMORES GERMINALES - TUMORES ESTROMALES DEL CORDÓN SEXUAL**

- ✓ Gonadoblastoma. Incluye gonadoblastoma con tumor germinal maligno
- ✓ Tumor mixto germinal y del estroma del cordón sexual, inclasificado

❖ **TUMORES MISCELÁNEOS**

- ✓ Tumor de la rete ovarii
 - -Adenoma de la rete ovarii
 - -Adenocarcinoma de la rete ovarii
- ✓ Tumor wolffiano
- ✓ Carcinoma de células pequeñas, de tipo hipercalcémico
- ✓ Carcinoma de células pequeñas, de tipo pulmonar
- ✓ Tumor de Wilms
- ✓ Paraganglioma
- ✓ Neoplasia sólida pseudopapilar

❖ **TUMORES MESOTELIALES**

- ✓ Tumor adenomatoide
- ✓ Mesotelioma

❖ **TUMORES DE PARTES BLANDAS**

- ✓ Myxoma
- ✓ Otros

❖ **LESIONES SÍMIL TUMOR**

- ✓ Quiste folicular
- ✓ Quiste del cuerpo lúteo
- ✓ Quiste folicular luteinizado solitario
- ✓ Hiperreacciónluteínica
- ✓ Luteoma del embarazo
- ✓ Hiperplasia estromal
- ✓ Hipertecosis estromal
- ✓ Fibromatosis
- ✓ Edema masivo
- ✓ Hiperplasia de células de Leydig
- ✓ Otros

❖ **TUMORES LINFOIDES Y MIELOIDES**

- ✓ Linfomas
 - ✓ Plasmocitoma
 - ✓ Neoplasia mieloide
-

❖ TUMORES SECUNDARIOS

A. CARCINOMAS EPITELIALES

- **Incidencia-mortalidad**

Los carcinomas epiteliales de ovario (CEO) constituyen el 80 a 90% del total de las neoplasias malignas del ovario, por lo cual representan el concepto genérico de carcinoma ovárico.

Ocupan el tercer lugar en orden de frecuencia dentro de los cánceres ginecológicos, después del cáncer de cuello y de endometrio. Su incidencia mundial para el año 2008 fue de 225.000 casos nuevos con 140.000 mujeres fallecidas por esta enfermedad. En los países desarrollados la tasa de incidencia es de 13/100.000 mujeres/año. En la República Argentina, según el Registro de Tumores de Concordia, la tasa cruda de incidencia anual es de 7.3/100.000 mujeres y la de mortalidad, con inclusión de todos los tipos histológicos, es de 4.8/100.000 mujeres, que corresponde aproximadamente a 800 defunciones promedio al año. La incidencia aumenta según la edad, con una tasa máxima en la octava década. La edad media al diagnóstico es de 63 años y sólo el 10% de los casos se presenta en pacientes < 40 años.

- **Epidemiología**

Los factores epidemiológicos vinculados al desarrollo de la enfermedad pueden agruparse en tres categorías: endócrino-reproductivos, genéticos y ambientales.

Factores endócrino-reproductivos

Actuarían como factores protectores:

- ✓ Paridad: La existencia de múltiples embarazos disminuye el riesgo en un 30 a 60%, especialmente si la primera gestación ocurre antes de los 25 años.
- ✓ Lactancia.
- ✓ Uso de anticonceptivos orales: La disminución del riesgo es del 30 al 60 % y proporcional al tiempo de uso. Mayor efecto protector con 5 o más años.
- ✓ Ligadura tubaria.
- ✓ Salpingectomía.

Serían factores de riesgo:

- ✓ Menarca temprana y/o menopausia tardía
- ✓ Nuligesta
- ✓ Esterilidad: Los tratamientos que inducen la ovulación no parecen tener un incremento del riesgo, cuando se los compara con la población estéril no tratada
- ✓ Endometriosis
- ✓ Síndrome de ovario poliquístico
- ✓ Terapia de reemplazo hormonal en la menopausia con estrógenos solos
- ✓ Hiperandrogenismo postmenopáusic.

Factores genéticos

Se considera cáncer de ovario hereditario cuando existen dos o más familiares directos con cáncer ovárico. Representa el 10-15 % del total de casos de cáncer epitelial ovárico e involucra principalmente a mujeres jóvenes. En esos casos se han encontrado mutaciones en genes involucrados en la reparación del ADN, como BRCA, MSH-2, MLH-1, PMS 1 y 2, con un riesgo de desarrollar esta enfermedad del 25 al 50%.

Se han identificado dos síndromes genéticos:

- **Cáncer de ovario-cáncer de mama:** Con alteración de genes supresores tumorales BRCA 1 (aumento de riesgo del 36 al 46%) y BRCA 2 (aumento del 13 al 15%).
- **Lynch tipo II (cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis HNPCC):** Se asocia con otros cánceres primarios, en particular de endometrio, ovario, urogenital y gastrointestinal. Presenta mutaciones en los genes MSH-2, MLH-1, MSH-6, hPMS-2, con un riesgo del 9 al 12% de desarrollar cáncer de ovario.
- **Otros factores genéticos** relacionados son la Anemia de Fanconi, Síndrome Li-Fraumeni, Síndrome de Cowden.

Es importante poder brindar asesoramiento genético competente a aquellas pacientes con antecedentes que así lo soliciten.

Factores ambientales y dietarios

Presentan mayor riesgo:

- Países industrializados excepto Japón.
- Dietas ricas en carnes y grasas animales.
- Obesidad.
- Tabaquismo: Aumentaría el riesgo de los tumores malignos mucinosos.
- Deficiencia de vitamina D.

Etiopatogenia

Se han postulado distintas teorías para explicar la etiopatogenia del carcinoma ovárico:

Hipótesis de la ovulación incesante

La ininterrumpida división celular y regeneración del epitelio ovárico con cada ovulación aumenta la posibilidad de mutación y transformación maligna. Esto justificaría que la multiparidad, la lactancia y el uso de anticonceptivos orales actúen como factores protectores.

Excesiva estimulación de gonadotrofinas hipofisarias

La exposición persistente a gonadotrofinas y concentraciones elevadas de estradiol podrían ser carcinogénicas, como surge de la observación de tumores ováricos inducidos experimentalmente, en los que estas hormonas actuando sobre receptores específicos estimularían la proliferación celular.

Origen extraovárico

Según las teorías tradicionales, los distintos tipos histológicos tendrían origen en las células mesoteliales del epitelio superficial del ovario que a través de procesos de metaplasia adoptan las características del epitelio de la trompa, del endometrio, cuello o intestino y vejiga. Sin embargo, dichos órganos derivan embriológicamente de los conductos de Muller, a diferencia del ovario, que deriva del mesodermo de la cresta urogenital. Esta incongruencia podría explicarse postulando un desarrollo a partir de estructuras extraováricas. Por otra parte, en pacientes sometidas a salpingooforectomías profilácticas por mutaciones en el gen BRCA 1 y 2, se encontró una incidencia sorprendentemente alta de estadios iniciales de carcinoma de tipo seroso en las fimbrias de la trompa de Falopio. Esto llevó a la hipótesis de un origen tubario del carcinoma de ovario no hereditario. De acuerdo con esta teoría, desde la trompa y de forma retrógrada se derramarían sobre la superficie del ovario células endometriales y tubáricas, lo que desencadenaría la secuencia de eventos hacia el desarrollo del cáncer de tipo epitelial.

Recientemente Kurman, basado en una extensa revisión de estudios clínico-patológicos y biomoleculares, ha propuesto un nuevo modelo para el desarrollo de estos tumores, discriminando dos categorías:

Tumores de tipo 1. Tienden a ser de bajo grado y se desarrollan paulatinamente a partir de tumores de bajo potencial de malignidad. Incluyen a los carcinomas serosos de bajo grado, los carcinomas mucinosos, los endometrioides, los tumores de Brenner malignos y los carcinomas de células claras. Están generalmente confinados al ovario, son de lento crecimiento y tienen buen pronóstico. Su perfil genético presenta escasas alteraciones del P53 y predominantes de KRAS, BRAS y HER2.

Tumores de tipo II. Son neoplasias de alto grado que se desarrollan de novo sin precursores identificables. Incluyen a los tumores serosos de alto grado, endometrioides de alto grado, los carcinosarcomas y los carcinomas indiferenciados. Son muy agresivos, de rápida evolución y de mal pronóstico. Presentan gran inestabilidad genética con un 80% de mutaciones de P53. (cuadros 2 y 3)

Cuadro 2. Carcinomas de ovario Tipo I

- Carcinomas de bajo grado de distintos tipos mullerianos.
- Progresión morfológica continua desde cistoadenomas, borderline y carcinomas.
- Confinado al ovario.
- Lento crecimiento.
- Buen pronóstico.
- Estabilidad genética.
- Escasas mutaciones del P53.
- KRAS, BRAS y HER2 mutados en 2/3 de los casos.

Cuadro 3. Carcinomas de ovario Tipo II

- Carcinomas de alto grado serosos y endometrioides.
- Sin progresión morfológica a partir de precursores.
- Estadios avanzados.

- Agresivo de rápida evolución.
- Mal pronóstico.
- Inestabilidad genética.
- Mutaciones del P53 en 80%.
- Escasas mutaciones de KRAS, BRAS y HER2.

Cuadro clínico

La enfermedad es asintomática en sus etapas iniciales y su detección en los primeros estadios, con el tumor confinado a la pelvis, suele ser incidental durante un examen ginecológico de rutina o en un estudio por imágenes indicado por otros motivos. En el 80% de los casos se llega al diagnóstico cuando el tumor ya está diseminado.

En esa etapa los síntomas más frecuentes que llevan a la consulta son:

- Distensión abdominal, por la presencia de ascitis o masas tumorales
- Síntomas gastrointestinales inespecíficos
- Síntomas urinarios
- Ginecorragia. Dolor pelviano
- Dispareunia

Metodología diagnóstica

El trípede diagnóstico, especialmente en los casos iniciales, está constituido por:

- **Examen ginecológico**

En mujeres en edad fértil, solo el 5% de las masas ováricas palpables corresponden a un cáncer de ovario. En la premenarca y en la postmenopausia la presencia de una masa anexial obliga a profundizar el estudio, ya que la asociación con enfermedad maligna en estas circunstancias es mucho más frecuente. Son criterios de sospecha clínica: la bilateralidad, consistencia tumoral dura, superficie irregular, fijeza y rápido crecimiento. También la presencia de ascitis y nódulos en el fondo de saco de Douglas.

Ecografía pelviana o transvaginal(con Doppler color)

Se considera el primer estudio por imágenes para caracterizar una masa anexial, describiéndose como elementos de sospecha la existencia de tabiques gruesos, las imágenes papilares y la alternancia de zonas quísticas y sólidas, así como el tipo de vascularización e índice de resistencia al flujo, compatible con neoformaciones malignas en el Doppler color.

- **Dosaje de marcadores séricos**

- **CA 125**

En mujeres posmenopáusicas con masas anexiales palpables, el dosaje de CA 125 tiene un 97% de sensibilidad y un 78% de especificidad. Se encuentra elevado (> 35 UI/ml) en la mayoría de las mujeres con CEO avanzado, pero en los estadios iniciales en sólo el 50%. La sensibilidad es alta para tumores epiteliales de tipo seroso y baja para los mucinosos. Su especificidad es relativa ya que puede estar aumentado en otras patologías malignas, benignas o situaciones fisiológicas. Entre las malignas, el cáncer de endometrio o páncreas, mientras que dentro de las benignas. la

endometriosis, la miomatosis y la enfermedad pélvica inflamatoria (los valores no superan los 100 a 200 UI/ml). La menstruación y el embarazo son condiciones que pueden elevar este marcador. También se puede encontrar aumentado en el 1% de las mujeres sanas. Su resultado es falso positivo en pacientes con insuficiencia renal y valores de creatinina mayores de 1.5 mg/dl.

- o **HE4**

El marcador HE4 (Human Epididymis Protein) muestra mayor sensibilidad y especificidad que el CA125, ya que no asciende en procesos tumorales benignos o infecciosos ni en situaciones fisiológicas (embarazo, menstruación). Está elevado en estadios iniciales (I-II), en tumores serosos, endometrioides y de células claras. Su nivel normal es de 90 a 150 pmol/l. Actualmente su disponibilidad en el país no está generalizada.

Ante la firme presunción de cáncer de ovario y en casos avanzados, el estudio debe luego completarse con:

- **Examen físico general**

Debe ser completo y minucioso. Se deben evaluar las características de la masa pélvica mediante el tacto vaginal y la palpación bimanual, y el tacto rectal (tamaño, consistencia, bilateralidad, la fijación a la pelvis) y descartar una masa en el recto. También se debe examinar el resto del abdomen para diagnosticar la presencia de masas metastásicas y ascitis; el tórax para descartar derrame pleural, y los territorios ganglionares inguinales, axilares, supraclaviculares y cervicales para detectar compromiso ganglionar. Ante la presencia de adenopatías sospechosas debe confirmarse el diagnóstico de metástasis por punción con aguja fina.

- **Tomografía Computada (TC)**

La TC es la modalidad diagnóstica de elección para la evaluación inicial prequirúrgica y seguimiento del cáncer de ovario. Permite al cirujano una mejor planificación quirúrgica al poder identificar los sitios comprometidos y diferenciar enfermedad resecable de no resecable.

Debe solicitarse TC de tórax, abdomen y pelvis con contraste oral y endovenosa, de no mediar contraindicación al contraste yodado. Los equipos de última generación, de múltiples detectores (multislice), permiten realizar reconstrucciones volumétricas y multiplanares con una resolución óptima y son preferibles a los equipos helicoidales simples.

- **PET-CT con 18-FDG (Fluordesoxiglucosa)**

No es superior a la TC en la evaluación inicial prequirúrgica y por lo tanto no está indicada en esta instancia. Su principal indicación es ante la sospecha de recaída (clínica y/o aumento de marcadores) con imágenes convencionales no concluyentes, ya que posee mayor sensibilidad y especificidad para diferenciar recidiva de cambios anatómicos postquirúrgicos, así como en la detección de implantes peritoneales y adenopatías. Vale aclarar que la PET-CT tiene un límite de resolución que ronda los 5 a 10 mm.

➤ **Resonancia Magnética (RM)**

Por su gran caracterización tisular es una excelente modalidad diagnóstica para evaluar la relación del tumor con los órganos adyacentes y la pared pelviana. Puede solicitarse en casos puntuales para una mejor planificación quirúrgica. Se sugiere realizar con contraste endovenoso (gadolinio), de no mediar contraindicaciones.

➤ **Evaluación gastrointestinal**

Se debe solicitar una videocolonoscopia y/o una endoscopia digestiva alta ante la sospecha de un tumor maligno de ovario, para descartar el compromiso ovárico metastásico de un primario de origen intestinal o gástrico (tumor de Krukenberg), o para diagnosticar un compromiso digestivo secundario.

➤ **Mamografía bilateral**

Los ovarios también pueden ser sitios de metástasis del cáncer de mama, o bien puede existir la posibilidad de estar ante la presencia de un síndrome de cáncer de mama-ovario.

➤ **Dosaje de otros marcadores tumorales séricos**

En cáncer de ovario avanzado, además del CA125, debe solicitarse el dosaje del CA 19-9 (tumores mucinosos) y el CEA (antígeno carcino-embriionario). En presencia de carcinomatosis, una relación de CA125/CEA > 25 sugiere un cáncer de origen ovárico y el resultado opuesto sugiere un tumor de origen intestinal.

➤ **Biopsia guiada por imágenes, paracentesis o toracocentesis**

En algunos casos puntuales, por ejemplo, enfermedad voluminosa, paciente con bajo performance status o si existe incertidumbre en el diagnóstico, se ha propuesto la realización de estos procedimientos para determinar la mejor estrategia terapéutica.

➤ **Videotoracoscopía asistida**

Para decidir la estrategia terapéutica en una paciente con alta sospecha de enfermedad torácica.

➤ **Laparoscopia diagnóstica**

En estadios avanzados permite evaluar con bastante exactitud la posibilidad de una resección óptima y, en ese caso, convertir la cirugía para un abordaje convencional. Si esto no fuera posible, nos da la oportunidad de constatar el compromiso de los órganos abdominales y tomar biopsias para confirmar diagnóstico.

➤ **Estadificación quirúrgica**

Cirugía primaria

Es la que se realiza en una paciente virgen de tratamiento. Tiene tres objetivos fundamentales:

1. Confirmar el diagnóstico de sospecha de cáncer.
2. Efectuar una correcta estadificación.
3. Dejar la menor cantidad posible de enfermedad residual (citorreducción).

Laparotomía protocolizada de estadificación

Se define como el procedimiento quirúrgico protocolizado y sistemático necesario para evaluar la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico. Antes de realizar la cirugía, deberá efectuarse una evaluación completa del riesgo quirúrgico, cobertura antibiótica, preparación intestinal por eventual resección y prevención antitrombótica con heparinización profiláctica y compresión neumática en miembros inferiores.

La laparotomía protocolizada de estadificación del cáncer de ovario consta de los siguientes pasos:

- Incisión mediana infraumbilical
- Abierto peritoneo, si se encuentra líquido ascítico se extrae para estudio citológico y si no lo hubiere, se procede con el mismo fin al lavado peritoneal. Esto se realiza lavando con solución fisiológica la pelvis, las goteras paracólicas derecha e izquierda y las zonas subdiafragmáticas derecha e izquierda. El líquido obtenido luego del lavado se extrae para ser remitido inmediatamente para su estudio citológico; o se refrigera hasta su envío.
- A continuación, se procederá a la exéresis del tumor (quistectomía, oforectomía o anexectomía, según el hallazgo macroscópico) con integridad de su cápsula. Si la biopsia por congelación confirma la malignidad, la incisión debe transformarse en xifopubiana.
- Se procede a inspeccionar la pelvis y el abdomen en forma completa incluyendo las cúpulas diafragmáticas, la cara superior del hígado y la superficie peritoneal en su totalidad, devanando cuidadosamente el intestino, en la búsqueda de tejido neoplásico sobre las adherencias y/o en la superficie de los diferentes órganos. Se debe tomar biopsia de todo tejido sospechoso. En los casos que se presenten con aparentes estadios iniciales, se recomienda, además, efectuar biopsias al azar del fondo de saco de Douglas, la serosa vesical y rectal, la serosa de las paredes pelvianas izquierda y derecha, y en ambas goteras para-cólicas.
- Debe realizarse la exéresis del aparato genital con la histerectomía total y salpingooforectomía bilateral, la omentectomía infra y/o supra colónica, la resección completa de nódulos metastáticos peritoneales pelvianos y la linfadenectomía pelviana y para-aórtica bilateral sistemática extendida hasta las venas renales. La resección del apéndice se realizará en los tumores mucinosos y es discutida en el resto.

Estudio histopatológico

Es de fundamental importancia realizar una correcta interpretación morfológica de la histología de los distintos tipos de carcinoma epitelial, ya que cada uno se correlaciona con un pronóstico diferente que implica variaciones en el esquema terapéutico adyuvante. Los tumores serosos presentan cierta semejanza con el epitelio tubario, aunque generalmente tienen marcada atipia nuclear, arquitectura papilar y ocasionalmente microcalcificaciones (cuerpos de Psamoma), y deben ser divididos en dos categorías de bajo grado (10%) y de alto grado (90%). Los tumores mucinosos suelen presentar células con vacuolas intracitoplasmáticas, núcleos irregulares y pseudoestratificación. Los endometrioides semejan el epitelio cilíndrico del endometrio y los tumores de Brenner exhiben nidos sólidos de células transicionales malignas. Los tumores de células claras se caracterizan por tener amplios citoplasmas ópticamente

negativos y marcada atipia nuclear. El diagnóstico de malignidad y el tipo histológico definidos en el estudio por congelación deberán ser luego corroborados por el diferido y completados con el grado de diferenciación tumoral.

Las técnicas de inmunohistoquímica ayudan a discriminar entre los diferentes tipos de tumores cuando la morfología no es del todo concluyente (*ver cuadro 4*).

Cuadro 4. Inmunohistoquímica en tumores de ovario del epitelio superficial

	CK7	CK20	WT1	VMT
SEROSO	+	-	+	-/+
MUCINOSO	+	+	-	-
ENDOMETROIDE	+	-	-	+
CÉL. CLARAS	+	-	-	-
CÉL. TRANSIC.	+	-	+	-

Sistema de estadificación

El sistema de estadificación en uso es el recomendado por la FIGO con la modificación del 2013 (*cuadro 5*).

Cuadro 5. Sistema de estadificación del cáncer de ovario. FIGO 2013

Estadio	Descripción
I	Tumor limitado al ovario o trompa.
IA	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa, sin tumor en superficie. Sin ascitis.
IB	Tumor en ambos ovarios (cápsula intacta) o trompas, sin tumor en superficie, sin ascitis o lavados con citología positiva.
IC	Tumor en uno o ambos ovarios o trompas con:
	IC 1 Ruptura del tumor durante la cirugía.
	IC 2 Ruptura capsular previa a la cirugía o tumor en superficie.
	IC 3 Ascitis o lavados con citología positiva.
II	Tumor en uno o ambos ovarios o trompas con extensión pelviana o carcinoma peritoneal primario.
IIA	Extensión o implantes en útero o trompas.
IIB	Extensión a otros órganos pelvianos intraperitoneales.
III	Tumor en uno o ambos ovarios o carcinoma peritoneal primario con diseminación confirmada cito o histológicamente fuera de la pelvis y/o metástasis en ganglios retroperitoneales peritoneales.
IIIA 1	Tumor limitado a la pelvis con sólo compromiso ganglionar retroperitoneal con confirmación cito o histológica.
	i Metástasis ganglionar hasta 10 mm ii Metástasis ganglionar mayor de 10 mm
IIIA 2	Tumor limitado a la pelvis con compromiso microscópico extrapelviano con o sin metástasis ganglionares.
IIIB	Compromiso macroscópico peritoneal extrapelviano menor o igual a 2 cm de diámetro con o sin ganglios peritoneales positivos.
IIIC	Compromiso macroscópico peritoneal extrapelviano mayor a 2 cm de diámetro con o sin ganglios peritoneales positivos.
IV	Tumor en uno o ambos ovarios o trompas o carcinoma peritoneal primario con metástasis a distancia excluyendo las peritoneales.
IVA	Derrame pleural con citología positiva.
IVB	Metástasis parenquimatosas y en órganos extrapelvianos incluyendo ganglios inguinales y extra-abdominales.

Factores pronósticos

Son aquellas condiciones que influyen en la evolución de la enfermedad expresada en términos de intervalo libre a la progresión y sobrevida global.

Estadio evolutivo

Su valor pronóstico depende de una correcta estadificación quirúrgica siguiendo la sistemática ya descrita para la laparotomía protocolizada, en especial en aquellos casos aparentemente tempranos que presentan una diseminación oculta.

Volumen de enfermedad residual

El volumen de enfermedad residual postcirugía citorreductora, así como el número de masas residuales, es directamente proporcional a la sobrevida, considerándose la ausencia de enfermedad residual macroscópica el objetivo primordial de la citorreducción quirúrgica.

Tipo histológico

Existe un gradiente de mal pronóstico histológico: endometroide, seroso, mucinoso, mesonefroide. Es un factor muy vinculado al grado de diferenciación.

Grado de diferenciación tumoral

De gran importancia pronóstica, especialmente en los estadios tempranos. La diferenciación se asocia a un menor riesgo de recurrencia.

Este factor cobra importancia en los estadios tempranos para determinar la conducta terapéutica. Los tumores poco diferenciados (G3) aún en Estadio *Ia* o *Ib* se consideran de alto riesgo y en esos casos debe completarse el tratamiento con quimioterapia adyuvante.

Otros factores propios del tumor

Son los factores de mal pronóstico que configuran la categoría C del Estadio I.

- Ruptura tumoral.
- Invasión capsular o tumor en superficie.
- Ascitis o lavados con citología positiva.

o Nivel de CA 125

Tiene diferente relevancia de acuerdo con el momento de ejecución:

- Prequirúrgico: Es indicador de malignidad previo al diagnóstico histológico y actúa como predictor de reseabilidad para la citorreducción primaria (punto de corte 500 U/ml)
- Postquirúrgico: Es un factor pronóstico independiente de enfermedad residual
- Intra-tratamiento quimioterápico: Su valor es proporcional a la tasa de respuesta
- Seguimiento: Útil en el diagnóstico de recurrencias

o Perfil biomolecular

- Análisis de la ploidía.
- Marcadores moleculares: Oncogenes (Her-2/Neu), Genes supresores (P53), BRAS, KRAS, Factores de proliferación.

- Permiten definir junto a las características clínico-evolutivas y citohistológicas los tipos I y II del carcinoma epitelial de ovario.

Tratamiento

Para definir de manera didáctica los esquemas terapéuticos recomendados es conveniente considerar en forma separada dos instancias evolutivas en el cáncer de ovario, que difieren radicalmente en su pronóstico:

a. Cáncer de ovario temprano (Estadios I y II. Sobrevida a 5 años 80-90%).

b. Cáncer de ovario avanzado (Estadios III y IV. Sobrevida a 5 años 15-20%).

a. Tratamiento del cancer de ovario temprano

El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico. Se planeará la terapéutica según dos categorías pronósticas de acuerdo con el estadio evolutivo y al grado de diferenciación tumoral: carcinoma temprano de bajo riesgo y de alto riesgo. Al procedimiento quirúrgico de estadificación con linfadenectomía pelviana y lumboaórtica sistemática y citorreducción en caso de compromiso extraovárico pelviano, se sumará una adyuvancia con quimioterapia en los casos de pronóstico desfavorable. (Ver cuadro 6)

Cuadro 6. Tratamiento del cáncer de ovario temprano

Pronóstico	Estadio	Grado diferenciación	Tratamiento quirúrgico	Tratamiento complementario
Bajo riesgo	<i>Ia-Ib</i>	G1-G2	AHT Omentectomía Linfadenectomía Pelviana y LA	No
Alto riesgo	<i>Ia-Ib</i>	G3	AHT Linfadenectomía Pelviana y LA Omentectomía Citorreducción Primaria completa	Quimioterapia adyuvante
	<i>Ic-II</i>	G1-G2-G3		
	<i>Ila-IIb-IIc</i>	G1-G2-G3 Cels claras		

AHT: Anexohisterectomía total

LA: Lumboaórtica

Procedimientos quirúrgicos estándar

En el Estadio I la cirugía de estadificación coincide con la terapéutica.

En el IOAHR a partir del 2011 la investigación del estado ganglionar se realiza a través de una linfadenectomía pelviana y lumboaórtica bilateral (hasta arterias renales) para todos los tipos histológicos, a excepción de los carcinomas mucinosos bien diferenciados cuya incidencia de metástasis ganglionares es muy baja (2.4% vs. 14% en los carcinomas serosos).

En el *Estadio II* con implantes tumorales peritoneales pelvianos debe agregarse la citorreducción completa de todas las masas macroscópicas visibles.

Cuando se confirma el diagnóstico de malignidad en el postoperatorio a través del informe histopatológico diferido, se debe reintervenir a la paciente para efectuar una correcta y completa estadificación y el tratamiento según pautas.

Cirugía conservadora para preservar la fertilidad

En mujeres jóvenes (hasta 40 años) con deseo de procrear, puede efectuarse una cirugía conservadora que deberá ser llevada a cabo por un cirujano entrenado en ginecología oncológica, siempre que se cumplan las siguientes condiciones:

- Consentimiento informado, solicitando la cirugía conservadora.
- Evaluación endometrial.
- Compromiso ovárico unilateral con tumores bien diferenciados. Otros casos deberán analizarse en forma individualizada.

La cirugía conservadora en el cáncer epitelial de ovario consistirá en:

- Lavado peritoneal.
- Anexectomía y exéresis de 5 cm de pedículo infundíbulo-pelviano.
- Evaluación palpatoria y visual del ovario contralateral.
- Estadificación completa con linfadenectomía sistemática.

No se recomienda la biopsia contralateral del ovario, por generar riesgo de esterilidad.

Quimioterapia Adyuvante

Pacientes con cáncer de ovario de bajo riesgo

Son aquellas pacientes con enfermedad confinada a uno o ambos ovarios, con histología bien o moderadamente diferenciada (G1-G2), cápsula intacta, sin tumor extracapsular ni ascitis y el lavado peritoneal es negativo. Estos casos son catalogados como estadios Ia–b, G1-2. En este grupo la sobrevida es mayor al 90% y en nuestra Institución son observadas sin tratamiento adyuvante.

Sin embargo, no hay consenso respecto a la necesidad de tratar con quimioterapia los estadios IA/B Grado 2 y, por lo tanto, se consideran ambas opciones como alternativas válidas.

Pacientes con cáncer de ovario de alto riesgo

Son las pacientes que presentan cualquiera de los siguientes factores de riesgo:

- G3
- Estadios Ic o II
- Histología de células claras

En ellas el riesgo de recidiva está en el orden del 30-40% y el riesgo de muerte entre 25%-30%. Por lo tanto, es indispensable la quimioterapia adyuvante, siendo el esquema recomendado: paclitaxel - carboplatino (AUC 5-7.5) por 4-6 ciclos.

El tratamiento con docetaxel + carboplatino es útil en pacientes con neuropatías.

Hasta el momento no hay datos de estudios comparativos en estos estadios para determinar la utilidad de agregar paclitaxel al platino. Con respecto a la cantidad de ciclos recomendados, el estudio GOG-157 comparó la administración de 3 ciclos de paclitaxel (175 mg/m² a lo largo de 3 horas) y carboplatino (AUC 7.5) frente a 6 ciclos de la misma combinación en pacientes con estadio I óptimamente estadificadas.

Aunque el riesgo de recurrencia fue 33% más bajo en las pacientes tratadas con 6 ciclos, esta diferencia no alcanzó significancia estadística (IC 95%: 0.49 a 1.16) y además, el brazo de 6 ciclos se asoció con mayor toxicidad hematológica y toxicidad neurológica grado 2-4 (28 vs. 13%). De acuerdo con este estudio, la quimioterapia estándar habitual en el marco adyuvante consiste en al menos 3 ciclos de paclitaxel y carboplatino.

Tratamiento del cáncer de ovario avanzado (Estadios III y IV)

En el cáncer de ovario avanzado, dado su patrón de crecimiento y diseminación peritoneal miliar, la cirugía no puede cumplir con el paradigma oncológico de exéresis tumoral con márgen de tejido sano, por lo cual tendrá como objetivo la máxima reducción posible de las masas tumorales presentes, para ofrecer, así, mejores condiciones de respuesta a la quimioterapia. (Ver cuadro 7)

Cuadro 7. Tratamiento del cáncer de ovario avanzado

Tratamiento	Cirugía	Quimioterapia
Inicial	Anexohisterectomía total Omentectomía Citorreducción primaria Linfadenectomía por debulking	Quimioterapia 1ª línea
	Cirugía de intervalo	Quimioterapia neoadyuvante
Recidiva	Citorreducción secundaria Cirugía derivativa	Quimioterapia 2ª línea

Citorreducción primaria

La citorreducción primaria es el estándar de tratamiento del carcinoma de ovario avanzado. Se define como el procedimiento quirúrgico de primera instancia cuyo objetivo es la extirpación en forma completa de toda la enfermedad tumoral visible o en su defecto, su exéresis de manera parcial, pero con masas residuales cuya magnitud en forma individual no supere un determinado tamaño máximo que pueda influir negativamente en la sobrevida.

Son reconocidos desde siempre los efectos beneficiosos generales de la reducción de las grandes masas tumorales que caracterizan a esta enfermedad:

- Disminuye la carga tumoral favoreciendo el pasaje a etapas de mayor proliferación celular y por lo tanto aumenta la sensibilidad a la quimioterapia.
- Elimina masas tumorales mal vascularizadas, con baja oxigenación y menor fase de crecimiento, donde la quimioterapia tiene menor acción, así como la presencia de clones quimiorresistentes. La mala vascularización además disminuye la llegada de las drogas a esos tejidos.
- Mejora el estado inmunológico.
- Facilita el funcionamiento intestinal, disminuye el catabolismo y mejora el estado general y la calidad de vida.

Sin embargo, sólo a partir de 1975, con las experiencias de Griffiths, pudo relacionarse el tamaño de las masas tumorales residuales a la cirugía con la sobrevida, de manera inversamente proporcional. Esto se mantiene hasta un tamaño máximo de masa

residual por encima del cual la magnitud de la enfermedad presente pierde relación con la sobrevida. El tamaño de masa residual considerado como óptimo en términos evolutivos fue variando con el tiempo, como así también las categorías de citorreducción, que hasta el 2012 en nuestra Institución eran las siguientes:

- Citorreducción completa: No se identifica tumor visible luego de la cirugía primaria.
- Citorreducción óptima: Enfermedad residual menor de 1 cm.
- Citorreducción subóptima: Enfermedad residual mayor de 1 cm.

En la última década, en base a los resultados de distintos autores y de metaanálisis sobre gran número de pacientes, ha cobrado nueva fuerza el valor de la citorreducción máxima en el manejo del cáncer primario de ovario. Este gran esfuerzo quirúrgico, que tiene como objetivo la exéresis completa de toda la enfermedad macroscópica, se traduce en mejores cifras de sobrevida global (OS) y sobrevida libre de progresión (FPS), con diferencias claramente significativas con relación a la citorreducción antes considerada como óptima. Así, ya en 1994, Hoskins et al. muestran una sobrevida a 5 años del 60% con citorreducción completa vs 35% con una masa residual de 1cm y, más recientemente, Chi et al. y Du Bois et al. refieren respectivamente cifras de sobrevida de 106 meses y 99 meses en pacientes sin masas residuales vs 48 y 36.2 meses con citorreducción a 1 cm.

Por eso actualmente, y siguiendo las recomendaciones del Consenso del GynecologicCancerIntergroup (GCIg- 2010), el gold standard de la cirugía primaria en el cáncer de ovario avanzado es lograr una **citorreducción completa con ausencia de enfermedad macroscópica residual, reservando el término “óptimo” exclusivamente para esta situación**. La tasa de reseabilidad lograda va a depender de la agresividad quirúrgica y será también directamente proporcional a la tasa de morbi-mortalidad, siendo fundamental que estos procedimientos de ultra citorreducción sean realizados por cirujanos oncólogos de gran experiencia y en centros especializados de alta complejidad.

Resecabilidad

Para determinar las posibilidades de una completa citorreducción quirúrgica se tienen en cuenta:

- Las condiciones clínicas a través del Índice de Karnovsky. ASA score
- Criterios tomográficos de Nelson-Bristow.
- Nivel de CA 125 (>500UI).
- FDG PET-TC para el diagnóstico de metástasis extra-abdominales.
- Evaluación laparoscópica (Score de Fagotti).

El Score de Fagotti, recomendado a partir de 2008, establece una graduación según el hallazgo laparoscópico de distintos sectores comprometidos, otorgándole de 0 a 2 puntos a cada uno de los siguientes:

- Omental cake
- Carcinomatosis peritoneal
- Infiltración intestinal
- Carcinomatosis diafragmática
- Retracción mesentérica tumoral
- Infiltración gástrica

- Metástasis hepáticas

Un total ≥ 8 anticipa un 0% de posibilidades de citorreducción completa. Por otra parte, con un score < 8 puede lograrse una exéresis total en el 75% de los casos.

Técnica quirúrgica de la citorreducción primaria

Incisión mediana xifopubiana;abierto peritoneo, si hubiese ascitis se recolecta para estudio citológico y, en su ausencia, se procede al lavado aspirativo de la pelvis, las goteras paracólicas derecha e izquierda y las zonas subdiafragmáticas derecha e izquierda.

Luego se explora la pelvis y el abdomen, evaluando la ubicación y extensión de la enfermedad. El objetivo final, de ser posible, es extirpar las masas tumorales en forma completa. Esto incluye la histerectomía total con la salpingooforectomía bilateral y la omentectomía total hasta la curvatura mayor del estómago. La linfadenectomía pelviana y para-aórtica se realizará en caso de citorreducción completa para completar el debulking. La resección del apéndice se justifica en los tumores mucinosos y es discutida en el resto.

Se extirpará todo órgano comprometido por la enfermedad para lograr la ausencia de enfermedad macroscópica con la menor morbi-mortalidad posible. De no ser posible realizar la cirugía óptima, se realizará una cirugía paliativa a fin de evitar, entre otras cosas, una posible oclusión intestinal.

Procedimientos que pueden incluirse en una citorreducción de cáncer de ovario avanzado:

- Resección intestinal.
- Peritonectomía diafragmática o de otro sitio peritoneal.
- Esplenectomía.
- Hepatectomía parcial.
- Colectomía.
- Gastrectomía parcial.
- Cistectomía parcial.
- Ureteroneocistotomía.
- Pancreatectomía distal.

Es muy importante cuantificar la extensión de la enfermedad inicial y residual y documentarla con detalles en el parte quirúrgico, para luego poder correlacionarla con la evaluación de respuesta a la quimioterapia.

En la actualidad se consideran como contraindicaciones para la realización de los procedimientos de citorreducción máxima a bajo performance status (Karnofsky < 40), compromiso de la raíz mesentérica, compromiso de vísceras extra-abdominales, metástasis múltiples en el parénquima hepático y carcinomatosis serosa masiva intestinal (> 1.5 metros de intestino delgado). De todas maneras, a medida que evoluciona la cirugía para el cáncer ovárico avanzado, algunas de las mismas pueden perder vigencia. **Nivel de evidencia A**

Cirugía del intervalo

En aquellos carcinomas avanzados con gran desarrollo tumoral (IIIC-IV bulky) en los cuales la evaluación inicial clínica, tomográfica, bioquímica (nivel de CA125 > 500 U/ml) y laparoscópica a cargo de ginecólogos oncólogos experimentados permite anticipar la

imposibilidad de lograr una citorreducción satisfactoria, la quimioterapia neoadyuvante constituye una opción adecuada para comenzar la terapéutica. Luego de 3 ciclos, con mejores condiciones de resecabilidad por la respuesta tumoral obtenida, se intercala la cirugía de citorreducción completando a posteriori los ciclos de quimioterapia restantes. Un metaanálisis publicado demostró que aumentar el número de ciclos previos a la cirugía produce un detrimento en la sobrevida y aumenta la probabilidad de platino resistencia.

Este esquema terapéutico logra una mayor tasa de resecabilidad con menor incidencia de complicaciones, pero sus resultados en términos de sobrevida aun son controvertidos. **Nivel de evidencia no consensuado.**

Citorreducción secundaria

Aproximadamente el 70-80% de las pacientes con diagnóstico de CEO tienen una recurrencia después de recibir una quimioterapia de primera línea basada en platino y taxanos.

Según el Segundo Consenso sobre CEO llevado a cabo en 1998, una recurrencia fue definida por la presencia de al menos dos de los siguientes criterios:

- Síntomas que sugieran enfermedad (dolor abdominal, distensión, etc).
- Evidencia clínica o radiológica de enfermedad.
- Elevación progresiva de CA 125 en dos determinaciones consecutivas.

Los abordajes quirúrgicos para el tratamiento de mujeres con cáncer epitelial de ovario recurrente son en general paliativos, destinados a prolongar la supervivencia y calidad de vida. La mayoría de las recurrencias ocurren dentro del abdomen y son, por lo tanto, potencialmente pasibles de cirugía. El beneficio de este tipo de procedimiento se aclarará con ensayos aleatorizados que están actualmente en marcha.

Se consideran condiciones recomendadas para acceder a una cirugía de citorreducción secundaria las siguientes:

- Intervalo libre de progresión de al menos 12 meses.
- Potencial resecabilidad de toda la masa tumoral (nódulos aislados resecables, no más de 3 en lo posible).
- Respuesta a la quimioterapia de primera línea.
- Buen performance status.
- Antecedente de cirugía primaria completa u óptima.
- No ascitis.

Extrapolando al ovario los promisorios resultados obtenidos en el cancer colorrectal y en el mesotelioma peritoneal, en los últimos años se han iniciado experiencias en distintos centros (en el IOAR a partir del 2012 y bajo estricto protocolo), con esquemas terapéuticos para enfermedad recurrente que combina resecciones quirúrgicas agresivas para dejar al paciente sin focos tumorales macroscópicos o masas residuales <2.5 mm, con la infusión intraperitoneal hipertérmica de drogas quimioterápicas (HIPEC).

Cirugía de “secondlook”

El procedimiento de “secondlook” se define como la exploración quirúrgica de revisión por laparotomía o laparoscopia una vez cumplida la cirugía primaria y el esquema

completo de quimioterapia de primera línea, en ausencia de evidencias clínicas, bioquímicas o por imágenes de persistencia de enfermedad. Se indica de manera no rutinaria para la evaluación de nuevos esquemas de drogas citostáticas.

Si el “*secondlook*” es negativo, la paciente queda en control. Si es positivo, se intenta una *citoreducción secundaria* en caso de masas resecables, evaluándose luego el agregado de quimioterapia. **Nivel de evidencia C.**

Cirugía paliativa

En los casos avanzados fuera de posibilidades terapéuticas, y ante complicaciones obstructivas, se recurre a la *cirugía derivativa* con criterio paliativo.

Tratamiento quimioterápico

Tratamiento primario

El tratamiento estándar debe incluir paclitaxel (175 mg/m²) y carboplatino (AUC 5-7.5) cada 3 semanas durante 6 ciclos. **Nivel de evidencia A.**

Con este esquema la sobrevida a 5 años es del 15% en el Estadio III y del 5% en el Estadio IV.

Por otra parte, los datos del estudio clínico randomizado y multicéntrico MITO-2, conducido por el grupo oncológico MITO (MulticenterItalianTrials in OvarianCancer), indican que la actividad de carboplatino y doxorubicinaliposomalpegilada (DLP) es similar al del tratamiento estándar de primera línea con carboplatino y paclitaxel en el cáncer de ovario avanzado. Sin embargo, pese a ser considerado un estudio que no ha logrado su objetivo primario, y modificado el estándar de tratamiento, sería una opción para aquellas pacientes no elegibles para recibir paclitaxel.

Actualmente, en nuestra Institución no se utiliza quimioterapia de mantenimiento dado que, hasta la fecha, ninguno de los tratamientos administrados después de la inducción inicial con platino/paclitaxel ha demostrado mejoría en la sobrevida.

La quimioterapia en dosis densas, que hasta la fecha no reporta datos definitivos de eficacia para una recomendación formal, tampoco integra nuestros esquemas habituales de tratamiento, aunque su aplicación en pacientes caucásicas con cáncer de ovario avanzado podría ofrecer una mejor calidad de vida. El estudio Octavia de fase II mostró que este esquema es posible con más del 90% de los ciclos administrados.

La quimioterapia IP ha demostrado ser superior a la quimioterapia IV y es otra opción estándar en el manejo de pacientes con enfermedad en estadio III y tumor residual menor a 1 cm, aún teniendo en cuenta las dificultades técnicas de este método y la toxicidad que, por el momento, limita su uso de rutina en el Instituto. (**Nivel de evidencia IA**).

Dos estudios fase III (GOG-218 e ICON-7) han mostrado que bevacizumab es beneficioso cuando se lo agrega al tratamiento estándar con paclitaxel y carboplatino en el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario. En nuestra Institución desde el año 2012 se administra bevacizumab a las pacientes portadoras de cáncer de ovario estadios IIIb, IIIc y IV a partir del segundo ciclo de quimioterapia y durante 22 ciclos a una dosis de 15 mg/kg.

Tratamiento del cáncer de ovario recaído

La experiencia clínica ha demostrado que cuanto más prolongado sea el intervalo libre de progresión luego de una primera línea basada en platino, mayor es la posibilidad de respuesta y supervivencia a una segunda línea de quimioterapia.

Se pueden considerar distintas poblaciones para el tratamiento según el intervalo desde el último tratamiento con platino. El intervalo libre de progresión (PFI, Progression Free Interval) se define desde el último día de administración de platino hasta la progresión de la enfermedad.

- Platino refractaria: Recaída durante el tratamiento.
- Platino resistente: Recaída antes de los 6 meses.
- Platino parcialmente sensible: Recaída entre los 6 y 12 meses.
- Platino sensible: Recaída después de los 12 meses.

Tratamiento de pacientes con un PFI < 6 meses

El tratamiento con un único agente sin "platino" es la mejor opción paliativa. En estudios de fase III varios fármacos han mostrado similar actividad con tasas de respuesta de 10-15% y mediana de supervivencia global de 9-12 meses.

Un cuidadoso análisis de cada paciente permitirá seleccionar el mejor tratamiento para cada una en base a la evolución de su enfermedad, toxicidades acumuladas, performance status y preferencias de la misma.

Los esquemas posibles con monodrogas incluyen:

- Paclitaxel semanal o cada 21 días.
- Doxorubicinaliposomal.
- Gemcitabina.
- Oxaliplatino.
- Topotecan.

Existen siete estudios randomizados que comparan monodrogas en el cáncer de ovario recurrente y, en general, no muestran diferencias estadísticas en eficacia entre los tratamientos; pero las toxicidades fueron marcadamente distintas (**nivel de evidencia IA**).

Por otra parte, un ensayo randomizado fase III (AURELIA) evaluó bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas más quimioterapia vs. quimioterapia (paclitaxel, doxorubicinaliposomal o topotecan) para cáncer de ovario recurrente resistente al platino. Este es el primer ensayo fase III en cáncer de ovario resistente a platino que demostró beneficio con un tratamiento dirigido y mejoría de los resultados con una combinación.

En base a estos resultados, a nuestras pacientes recaídas platino-resistentes que no recibieron bevacizumab previo, se les ofrece paclitaxel semanal por 6 ciclos a 80 mg/kg día 1, 8 y 15 cada 28 días, y bevacizumab 10 mg/kg día 1 y 15 hasta progresión.

Si reciben el antiangiogénico en la primera línea, la opción de elección es paclitaxel semanal, teniendo a la doxorubicinaliposomal o a la gemcitabina como posibilidades de segunda instancia. No utilizamos topotecan.

Tratamiento de pacientes con un PFI > 12 meses

Las pacientes con enfermedad recurrente y un PFI superior a 12 meses pueden ser consideradas plenamente sensibles al platino, dado que suelen responder al retratamiento con un régimen basado en platino. **(Nivel de evidencia IA).**

Dado que no hay una combinación que pueda ser considerada superior en términos de eficacia, la selección entre las distintas opciones se debe basar en el perfil de toxicidad de éstas.

Las opciones son:

- Paclitaxel + Carboplatino (ICON 4, AGO-OVAR 2.2).
- Gemcitabina + Carboplatino (AGO-OVAR 2.5).
- DoxorubicinaLiposomalPegilada + Carboplatino (Calypso).
- Gemcitabina + Carboplatino + Bevacizumab (mantenimiento) (OCEANS), si las pacientes no hubieran recibido bevacizumab en primera línea.

Un estudio randomizado de carboplatino-gemcitabina más bevacizumab hasta la progresión o placebo en cáncer de ovario recurrente luego de 6 meses después de la primera línea de quimioterapia basada en platino, mostró que la asociación de bevacizumab incrementó la mediana de PFS de 8.4 a 12.4 meses (HR 0.48; IC 95%: 0.34 a 0.60) confirmada por un comité de radiología independiente. Además, la tasa de respuesta también fue mayor (78.5 vs 57.4%; $p < 0.0001$).

Tratamiento de pacientes con un PFI de 6 a 12 meses

Las pacientes que sufren una recurrencia entre 6 y 12 meses después de la última quimioterapia basada en platino suelen tener una menor respuesta al platino que aquellas que son consideradas completamente sensibles al platino (PFI > 12 meses), y también tienen una PFS y una OS más breve. Por este motivo, según el perfil de toxicidad previo y el performance status, pueden plantearse regímenes con o sin platino.

Una de estas estrategias consiste en utilizar un régimen no basado en platino de acuerdo con los resultados del ensayo OVA-301. Este estudio multicéntrico, multinacional, evaluó la seguridad y eficacia de trabectedina más doxorubicinaliposomal (DLP) vs. DLP, solamente en pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible al platino y resistente al platino. Un análisis de subgrupo mostró que el grupo de pacientes con un PFI de 6-12 meses obtuvo un incremento en la OS al ser tratado con trabectedina y DLP, comparado con DLP monoterapia. Esta diferencia fue más evidente cuando el platino fue el siguiente régimen utilizado después de la progresión del paciente a la medicación del ensayo, lo que planteó la hipótesis de que una prolongación del intervalo libre de platino mediante un régimen no basado en platino podría restaurar la sensibilidad del platino y ser beneficioso para el paciente. De acuerdo con el sub-análisis mencionado arriba, una opción es proponer la combinación de trabectedina y DLP como una alternativa para las pacientes con una PFI de 6-12 meses.

La otra opción que utilizamos es re-inducir con un doblete de platino, existiendo como alternativas posibles:

- Paclitaxel + Carboplatino (ICON 4, AGO-OVAR 2.2).
- Gemcitabina + Carboplatino (AGO-OVAR 2.5).
- DoxorubicinaLiposomalPegilada + Carboplatino (Calypso).

- Gemcitabina + Carboplatino + Bevacizumab (mantenimiento) (OCEANS), si las pacientes no hubieran recibido bevacizumab en primera línea.
-

Radioterapia

Los tratamientos radiantes utilizados únicamente con criterio de rescate o paliativo logran un importante alivio sintomático, tanto del dolor pelviano como óseo, así como un control de otros síntomas de enfermedad difusa (sangrado, edema).

Su uso para tratar las metástasis aisladas de cerebro luego de la cirugía ha logrado excelentes resultados, con sobrevividas (en algunos casos) superiores a los 3 años.

Pautas de seguimiento

Las pacientes tratadas por un carcinoma de ovario serán controladas cada 3 meses durante los dos primeros años posteriores a su terapéutica inicial. Luego, el período se extenderá a 6 meses hasta los 5 años, para finalmente pasar a ser anual. En cada control se efectuará examen físico, examen ginecológico completo, análisis de rutina, Rx de tórax, y dosaje del marcador específico. Los estudios por imágenes de mayor complejidad (TAC) se solicitarán anualmente o ante la sospecha de recurrencia.

Tumores borderline

Los tumores borderline de ovario configuran una categoría especial dentro de las neoplasias epiteliales por presentar un patrón citológico atípico pero una evolución especialmente favorable. Aparecen en edades más jóvenes que el carcinoma de ovario, y aun estando extensamente diseminados en el abdomen, la tasa de sobrevivida a 5 años se acerca al 80%.

La cirugía es el principal tratamiento en cualquier estadio. Se debe realizar la estadificación quirúrgica completa al igual que en los tumores invasores, pero sin incluir la linfadenectomía sistemática que se reserva sólo para los casos en que la biopsia por congelación no descarta una mayor patología. En caso de presencia de implantes invasivos debe efectuarse una citorreducción completa y minuciosa de los mismos ya que la quimioterapia no es útil para este tipo de tumores. Cuando se presentan en mujeres en edad reproductiva, se recomienda realizar tratamientos conservadores de la fertilidad. No hay evidencia de que la cirugía conservadora (anexectomía) en estadios I tenga un efecto perjudicial en la supervivencia. Sin embargo, tendrán mayor índice de recidiva que aquellas pacientes tratadas con anexohisterectomía total. En casos muy especiales (por ej ausencia de ovario contralateral), se puede considerar la realización de una quistectomía como tratamiento conservador. En la variedad mucinosa, al igual que en los tumores invasores, se debe completar la cirugía con la realización de una apendicectomía.

Nivel de evidencia C

➤ TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

Constituyen el 2 al 3% de los tumores malignos del ovario y generalmente se presentan en mujeres jóvenes, con una edad promedio de 20 años. Por su rápido crecimiento son tempranamente sintomáticos. Es frecuente que se manifiesten clínicamente con una gran masa pelviana palpable, a menudo con dolor por torsión del pedículo y hemoperitoneo. Los tumores secretores de gonadotropinas pueden presentar pubertad precoz. El tipo histológico más frecuente es el disgerminoma,

seguido por el tumor del seno endodérmico, el carcinoma embrionario, el coriocarcinoma no gestacional y el teratoma inmaduro, siendo frecuentes los tumores mixtos. Son generalmente sólidos y la determinación sérica de beta HCG y alfa fetoproteína (AFP) es utilizada como marcador sérico para el diagnóstico, repuesta al tratamiento y en el seguimiento: el aumento de la beta HCG es característico del corioncarinoma, y el de la AFP, del tumor del seno endodérmico, así como la normalidad de este último marcador bioquímico es requisito para el diagnóstico de disgerminoma.

El tratamiento inicial es quirúrgico, tanto para la estadificación como para la terapéutica. El sistema de estadificación utilizado es idéntico al del carcinoma epitelial pero no se incluye la linfadenectomía sistemática. Si está confinado a un ovario, se efectuará la salpingooforectomía unilateral a fin de conservar la fertilidad, teniendo en cuenta la edad de las pacientes. Debe evaluarse minuciosamente el ovario contralateral, reservando la biopsia en caso de sospecha de lesión. Si se comprueba el compromiso de ambos ovarios, deberá efectuarse la anexectomía bilateral. Con excepción del disgerminoma, en el resto de los tumores germinales debe indicarse una quimioterapia adyuvante, aún en estadios iniciales.

Dada la frecuencia de metástasis ganglionares, especialmente en el disgerminoma, el retroperitoneo debe ser cuidadosamente evaluado con biopsia de todas las áreas sospechosas. En presencia de enfermedad avanzada, debe realizarse la cirugía completa con citorreducción, pero como son tumores altamente quimiosensibles, hay que medir los riesgos de una citorreducción agresiva.

En aquellos casos con enfermedad diseminada con condiciones de citorreducción óptima y anexo contralateral y útero sin evidencias de enfermedad, se puede efectuar cirugía conservadora del aparato genital y quimioterapia posterior.

El tratamiento complementario es quimioterápico, siendo el esquema más utilizado Cisplatino, Etopósido y Bleomicina, con altos índices de respuesta. **Nivel de evidencia B.**

➤ **TUMORES DEL CORDÓN SEXUAL-ESTROMA**

Derivan de la mesénquima de la gónada primitiva y representan el 2% de los tumores malignos ováricos. Se asocian generalmente con buen pronóstico y una lenta progresión, más comúnmente en mujeres adolescentes y en edad reproductiva.

Los tipos histológicos más frecuentes son los tumores de células de la granulosa y los de Sértoli-Leydig. Como tienen actividad hormonal, los síntomas de estimulación estrogénica o androgénica inducen la consulta (pubertad precoz, hirsutismo, hiperplasia endometrial, carcinoma de endometrio, etc.).

• **Tumores de células de la granulosa**

Representan el 70% de los tumores derivados del estroma. Generalmente se presentan como una masa tumoral voluminosa anexial unilateral, sólida multiloculada, amarillenta o hemorrágica, que puede acompañarse de hemoperitoneo (5 al 15%). Suelen aumentar los niveles séricos de CA-125, inhibina B y estradiol. Existen dos subtipos:

- ✓ **Forma juvenil (5%):** Se diagnostica generalmente en la adolescencia, por lo que se debe prestar atención al aspecto reproductivo de estas pacientes al planificar el tratamiento. Histológicamente se caracterizan por presentar escasos cuerpos de CallExner.

- ✓ **Forma adulta (95%):** Ocurre más frecuentemente en mujeres de mediana edad. Este subtipo tiende a tener una menor tasa proliferativa que el de tipo juvenil y un mayor riesgo de recurrencias tardías. En su morfología histológica se observa gran cantidad de cuerpos de CallExner.

- **Tumores de Sertoli-Leydig**

Abarcan los tumores constituidos por células de Sertoli o de Leydig solamente, o por ambas. Afectan a mujeres en las primeras dos décadas de la vida. Generalmente se los diagnostica en estadios I y tienen una supervivencia cercana al 100%. Cursan con aumento de los niveles séricos de AFP, testosterona e inhibina B, y se les aplican las mismas pautas de estadificación y tratamiento quirúrgico recomendadas para el carcinoma epitelial de ovario. El tratamiento complementario es quimioterápico. **Nivel de evidencia C.**

BIBLIOGRAFÍA

- Kurman, R.J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S., Young, R.H. WHO Classification of Tumours Volume 6 in WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 2014 Fourth Edition.
- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61:69.
- Kurman RJ, Shihle M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol 2010; 34:433-443.
- [Musto A, Rampin L, Nanni C, et al. Present and future of PET and PET/CT in gynaecological malignancies. Eur J Radiol 2011; 78:12.](#)
- Prat J FIGO Committee on Gynecologic Oncology Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynecol Obstet. 2014 Jan; 124 (1):1-5.
- [Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, Slangen BF, Kruse AJ, Kruitwagen RF. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. Gynecol Oncol. 2011 Dec; 123\(3\):610-4.](#)
- [Shih KK, Chi DS. Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. J Gynecol Oncol. 2010 Jun; 21\(2\):75-80.](#)
- [Chang SJ, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease. Gynecol Oncol. 2012 May; 125\(2\):483-9](#)
- [Rafii A, Stoeckle E, Jean-Laurent M, Ferron G, Morice P, Houvenaeghel G, Lecuru F, Leblanc E, Querleu D. Multi-center evaluation of postoperative morbidity and mortality after optimal cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. PLoS One. 2012; 7\(7\):e39415.](#)
- [Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, Axtell A, Aletti G, Holschneider C, Chi DS, Bristow RE, Cliby WA. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. Gynecol Oncol. 2011 Jan; 120 \(1\):23-8.](#)
- [Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Mancini](#)

- N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2005 Apr 20;97(8):560-6.
- du Bois A, Reuss A, Harter P, Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. J Clin Oncol. 2010 Apr 1;28(10):1733-9.
 - Vergote I, Tropé CG, Amant E, Kristensen GB, EORTC [NCIC Clinical Trials Group](#) Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage III C or IV ovarian cancer. N Engl J Med. 2010 Sep 2;363(10):943-53.
 - Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E et al: Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. J Clin Oncol 2011, 29:3628–3635
 - Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J et al 2010 Gynecol Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. Int J Gynecol Cancer 2011, 21:750–755
 - Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecology Cancer InterGroup. J Clin Oncol 2009 27:1419–1425
 - du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, Müller HH, Harter P, Kristensen G et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 2010, 28:4162–4169
 - Markman M, Liu PY, Wilczynski S, Monk B, Copeland LJ, Alvarez RD et al Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. J Clin Oncol 2009, 21:2460–2465 78
 - Bristow RE, Chi DS Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol 2006, 103:1070–1076
 - Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Michimae H, Kimura E, Aoki D et al : Long-term follow-up of a randomized trial comparing conventional paclitaxel and carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: JGOG 3016 trial. J Clin Oncol 2012, 30 (Suppl; abstr 5003
 - Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF et al Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group,

SouthwesternOncologyGroup, and Eastern CooperativeOncologyGroup. J Clin Oncol 2011, 19(4):1001–1007

Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovariancancer. N Engl J Med 2006 354:34–43

- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovariancancer. N Engl J Med 2011 365:2484–2496
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H et al Incorporationof bevacizumab in theprimarytreatmentofovariancancer. N Engl J Med 2011 365:2473–2483
- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A et al OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlledphase III trial ofchemotherapywithorwithout bevacizumab in patientswithplatinum-sensitiverecurrentepithelialovarian, primary peritoneal, orfallopiantubecancer. J Clin Oncol 2012, 30:2039–2045
- Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote I, Witteveen F, Bamias A, Pereira D, Wimberger F, Oaknin A, Mirza MR, Follana F, Bollag D, Ray-CoquardI.Bevacizumab combined with chemotherapyfor platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2014 May 1;32(13):1302-8.

❖ ASESORAMIENTO GENÉTICO EN CÁNCER GINECOLÓGICO

• Cáncer de ovario hereditario

Aproximadamente uno de cada 4 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario presenta una mutación genética de tipo germinal en algún gen supresor de tumores, que potencialmente causa una predisposición a un cáncer hereditario. El 66% de estas mutaciones ocurre en los genes BRCA1 y BRCA2; es decir que, del total de pacientes con cáncer de ovario, un 15% presenta una mutación germinal en un gen BRCA. La probabilidad de presentar esta mutación varía en función de la edad al diagnóstico, tipo histológico tumoral, historia familiar y etnia. Si se seleccionara a los pacientes con mayor probabilidad de presentar la mutación para realizar el test genético, no se detectaría un número significativo de portadores de mutaciones. Por lo tanto, teniendo en cuenta la alta prevalencia de **mutaciones en genes BRCA** en pacientes con cáncer de ovario, la mayoría de las guías recomienda **testear la mutación de dichos genes en todas las pacientes con cáncer de ovario.**

La identificación de estas pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer es importante por diferentes razones. Por un lado, sabiendo que presentan riesgo elevado de presentar otros cánceres (ej. cáncer de mama), se les indica estrategias de vigilancia distintas a la población general (incluyendo estrategias de reducción de riesgo como cirugías), que demostraron reducir la mortalidad. Por otro lado, el conocer

el estado de portador de una mutación BRCA tiene un valor pronóstico y terapéutico, teniendo en cuenta que los cánceres de ovario relacionados a mutaciones BRCA presentarían una mayor respuesta a los esquemas de quimioterapia basados en platino y que en casos de tumores epiteliales serosos de alto grado (de ovario, trompa uterina y peritoneal primario) que hayan presentado una recaída y sean platino sensibles, puede utilizarse un inhibidor de la poli-ADP polimerasa (PARP) como terapia de mantenimiento. Esto último fue recientemente aprobado para ser utilizado en pacientes con mutaciones germinales y/o somáticas del BRCA. Además, el conocer la información genética tiene implicancia a nivel familiar, pudiendo realizar los asesoramientos correspondientes.

Bibliografía

- Ricci MT, Sciallero S, Mammoliti S, Gismondi V, Franiuk M, Bruzzi P, et al. Referral of ovarian cancer patients for genetic counselling by oncologists: need for improvement. *Public Health Genomics* 2015;18:225-32.
- Powell CB, Littell R, Hoodfar E, Sinclair F, Pressman A. Does the diagnosis of breast or ovarian cancer trigger referral to genetic counseling? *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:431-6.
- Novetsky AP, Smith K, Babb SA, Jeffe DB, Hagemann AR, Thaker PH, Powell MA, et al. Timing of referral for genetic counseling and genetic testing in patients with ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1016-21.
- Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornto AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:18032-7.
- Alsop K, Fereday S, Meldrum C, de Fazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:2654-63.
- National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 1.2018.
- Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376:245-51.