

CÁNCER DE OVARIO

a.Epidemiología, Generalidades y Factores de Riesgo

- a.Epidemiología
- b.Generalidades
- c.Factores de Riesgo

b.Diagnóstico y Clasificación Patológica

- a.Cuadro clínico y Diagnóstico de Sospecha
- b.Diagnóstico de Resecabilidad
- c. Clasificación Histopatológica
- d. Estadificación

c.Tratamiento Primario del Carcinoma Epitelial de Ovario (CEO)

- a.Estadificación y tratamiento Quirúrgico
- b.Tratamiento según estadios
- c.Tratamiento Sistémico
- d.Casos especiales: Cirugía Conservadora de la Fertilidad

d.Factores pronósticos y Seguimiento

e.Tratamiento de la recurrencia

- a.Tratamiento Quirúrgico
- b.Tratamiento sistémico
- c.Tratamiento Intraperitoneal

f.Tratamiento de Otros tipos de Cáncer de Ovario

- a.Borderline
- b.Germinales

g.Bibliografía Recomendada

a.Epidemiología, Generalidades y Factores de Riesgo

Epidemiología

El Cáncer de Ovario (CO) es el tercer cáncer ginecológico en frecuencia, después del cáncer de cuello uterino y de endometrio. Según las últimas estadísticas de *Globocan* se diagnostican aproximadamente 2200 CO al año en Argentina y 1400 mueren por el mismo (mortalidad del 64%).

Las tasas de incidencia y mortalidad mundial están alrededor de 10 y 6 respectivamente cada 100.000 mujeres. La probabilidad de una mujer de tener CO es de 1/75 y de morir de 1/10. La alta tasa de mortalidad global por CO, se debe a la falta de estrategias para el diagnóstico precoz. El 75% de los casos se diagnostican en estadios avanzados, cuando la tasa de supervivencia no alcanza el 30% a 5 años, mientras que el 15% diagnosticado en estadio I tiene una supervivencia superior al 90%

El subtipo histológico predominante es el Cáncer Epitelial de Ovario (CEO) que supera el 80% de los diagnósticos, siendo la principal la variante Seroso de alto grado (HGSC). Esta enfermedad suele verse en la 6ta. década de la vida. Las variantes germinales, segunda en frecuencia, se diagnostican en mujeres jóvenes de 15-25 años aproximadamente.

a. Generalidades y clasificación histopatológica

Por su complejidad histológica, el ovario puede dar origen a un amplio espectro de tumores de diferente comportamiento biológico. Si bien su forma de presentación y clínica son similares, cada uno presenta características clínicas, pronóstico y tratamiento particulares.

Más del 80% de los CO son epiteliales (CEO) y el 75% de éstos son de variedad Seroso Papilar (HGSC), por lo cual representan el concepto genérico de CO y el tratamiento general de la enfermedad está orientado al comportamiento de esta estirpe. Otros tipos de menor frecuencia son los tumores de células germinales y los tumores de los cordones sexuales, consideraciones particulares para estos tipos se detallarán al final del capítulo.

En el 2020 la OMS actualizó la clasificación histopatológica de los tumores del ovario (**ver TABLA 1**)

TABLA 1: Clasificación Histopatológica de la OMS (2020)
Tumores Epiteliales
Tumores Serosos
Cistoadenoma y adenofibroma Seroso, papiloma de la superficie del ovario
Tumor Seroso Borderline
Tumor Seroso Borderline variante micropapilar
Carcinoma Seroso de bajo grado

Carcinoma Seroso de alto grado

Tumores Mucinosos

Cistoadenoma y adenofibroma Mucinoso

Tumor Mucinoso Borderline

Carcinoma Mucinoso

Tumores Endometrioides

Cistoadenoma y adenofibroma Endometroide

Tumor Endometroide Borderline

Carcinoma Endometroide

Tumores de Células Claras

Cistoadenoma y adenofibroma de Células Claras

Tumor Borderline de Células Claras

Carcinoma de Células Claras

Tumores Seromucinosos

Cistoadenoma y adenofibroma Seromucinoso

Tumor Borderline Seromucinoso

Tumores de Brenner

Tumor de Brenner Benigno

Tumor de Brenner Borderline

Tumor de Brenner Maligno

Otros Carcinomas

Adenocarcinoma de tipo Mesonéfrico

Carcinoma indiferenciado

Carcinosarcoma

Carcinoma Mixto

Tumores Mesenquimáticos

Sarcoma del Estroma Endometrial

 Sarcoma del Estroma Endometrial de bajo grado

 Sarcoma del Estroma Endometrial de alto grado

Tumores de Musculo Liso

 Leiomioma

 Tumores de Musculo liso de potencial maligno incierto
 (STUMP)

 Leiomiosarcoma

Mixoma del Ovario

Tumores mixtos, epiteliales y mesenquimáticos

Adenosarcoma

Tumores de los Cordones Sexuales

Tumores estromales Puros

Fibroma NOS

 Fibroma Celular

Tecoma

 Tecoma Luteneizado asociado a peritonitis esclerosante

Tumor estromal esclerosante

Tumor estromal Microquístico

Tumor estromal con células en anillo de sello

Tumor de células de Leydig

Tumor de células esteroideas NOS

 Tumor de células esteroideas Maligno

Fibrosarcoma

Tumores de Cordones Sexuales Puro

 Tumor de Células de la granulosa del adulto

 Tumor de Células de la granulosa Juvenil

 Tumor de Células de Sertoli NOS

 Tumor de los cordones sexuales con
 túbulos anulares (TCSTA)

Tumores Mixtos Estromales y de los Cordones Sexuales

 Tumor de Sertoli Leydig

 Tumor de Sertoli Leydig Bien diferenciado

 Tumor de Sertoli Leydig Moderadamente diferenciado

 Tumor de Sertoli Leydig Pobrementemente diferenciado

 Tumor de Sertoli Leydig tipo Retiforme

Tumor del estroma de los Cordones Sexuales NOS
(SCST)

Ginandroblastoma

Tumores de Células Germinales

Teratoma Benigno

Teratoma Inmaduro NOS

Disgerminoma

Tumor del Saco Vitelino

Carcinoma Embrionario

Coriocarcinoma NOS

Tumor Mixto de Células Germinales

Teratomas Monodérmicos y Tumores Somáticos que
surgen a partir de Quiste Dermoide

Estruma Ovárico NOS

Estruma Ovárico Maligno

Estruma Carcinoide

Teratoma con transformación maligna

Teratoma quístico NOS

Tumores mixtos germinales y del estroma de los Cordones
Sexuales

Gonadoblastoma

Gonadoblastoma

Tejido gonadal indiferenciado

Tumor mixto germinal y del estroma de los Cordones Sexuales no clasificado

Otros Tumores

Cistoadenoma, adenoma y adenocarcinoma de la Rete Ovarii

Tumor Wolffiano del Ovario

Tumor Solido pseudopapilar

Carcinoma de células pequeñas de tipo hipercalcemiante

Tumor de Wilms

b. Factores de Riesgo

El principal factor de riesgo para CEO son los antecedentes familiares. Se estima que el 20% de los CEO son causados por mutaciones germinales en el ADN. El 70% de los mismos se encuentran vinculados a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Mutaciones en otros genes encargados de la reparación de la doble cadena del ADN y genes encargados de la reparación homóloga, asociados al Síndrome de Lynch representan la mayoría de las causas hereditarias restantes.

(Más información en el apartado de asesoramiento genético en ginecología).

Otros factores de riesgo conocidos se vinculan con el número de ciclos ovulatorios de la paciente. La ininterrumpida división celular y regeneración del epitelio ovárico aumenta la posibilidad de mutación y transformación maligna de las células. Situaciones que aumentan el número de ciclos como la nuliparidad, menarca temprana y menopausia tardía son factores de riesgo mientras que el uso prolongado de anticonceptivos hormonales y la lactancia actúan como factores protectores.

En la actualidad existe evidencia que sugiere que el CEO podría tener un origen tubárico. En pacientes BRCA1 y BRCA2 mutadas sometidas a salpingo-oufrectomías de Reducción de Riesgo (RRSO) se encontró una incidencia sorprendentemente alta de estadios iniciales o preinvasores de Carcinoma de tipo Seroso en las fimbrias de la trompa de Falopio (STIC). De acuerdo con la teoría de origen tubárico del CEO, los tumores se originarían en la trompa y de forma retrograda derramarían sobre la superficie del ovario células endometriales y tubáricas, lo que desencadenaría la secuencia de eventos al desarrollo del HGSC. La teoría también explica porque la salpingo-oufrectomía o la ligadura tubaria actúan como factores protectores para CO. Hoy se recomienda la salpinguectomía de oportunidad en mujeres sanas con paridad cumplida sometidas a cirugías ginecológicas.

La endometriosis actúa como factor de riesgo para CO de variedad endometroide o de células claras.

Hasta el momento no existe evidencia clara de que los tratamientos de fertilidad aumenten el riesgo de CO.

Como fue expuesto anteriormente, el diagnóstico tardío de la enfermedad es una de las causas principales de su elevada mortalidad. Se han estudiado múltiples estrategias de screening para CO, pero ninguna ha demostrado ser efectiva aun aplicada a paciente de muy alto riesgo como las portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2. Por lo tanto, se desaconsejan estrategias de vigilancia para el CO. Por el contrario, en pacientes de muy alto riesgo para CO se sugiere la salpingooforectomía de Reducción de Riesgo (RRSO). (Más información en el apartado de asesoramiento genético en ginecología).

En cuanto a factores pronósticos, el estadio temprano, la baja carga tumoral, la posibilidad de resección quirúrgica completa, la presencia de mutaciones germinales, la sensibilidad al platino y la atención de las pacientes en centros especializados mejoran la sobrevida de las pacientes.

c.Diagnóstico

a.Cuadro clínico y Diagnóstico de Sospecha

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 75% de los casos se llega al diagnóstico cuando el tumor ya está diseminado en la cavidad peritoneal. En esa etapa los síntomas más frecuentes que llevan a la

consulta son inespecíficos e incluyen distensión abdominal, dispepsia, saciedad precoz, náuseas, dolor abdomino pelviano, dolor lumbar, síntomas urinarios, astenia y pérdida de peso.

La evaluación inicial de la paciente incluye el examen físico, Ecografía ginecológica TV y Marcadores séricos.

•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 sólo en el 50% en estadios iniciales. Tiene alta sensibilidad para HGSC y baja para los COE mucinosos. La especificidad es baja ya que puede estar elevado en otras patologías malignas, benignas o situaciones fisiológicas (cáncer de endometrio o páncreas, endometriosis, miomatosis y enfermedad pélvica inflamatoria). En patología benigna o condiciones fisiológicas de la premenopausia los valores no superan las 200 UI/ml.

Otros Marcadores

Frente a la sospecha de carcinomatosis peritoneal o CO avanzado además del CA125, debe solicitarse el dosaje del CA 19-9 (tumores mucinosos) y del CEA (antígeno carcino-embriionario). Aproximadamente el 5% de las masas anexiales son metástasis de otros primarios como mama, tracto gastrointestinal o genitourinario. En presencia de carcinomatosis, una relación de CA125/CEA > 25 sugiere un cáncer de origen ovárico y excluye orígenes no ginecológicos. En pacientes jóvenes con sospecha de CO deben solicitarse otros marcadores séricos sugerentes de patología ovárica germinal como LDH, alfafetoproteína, Inhibina B y SubB HCG.

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 colabora en la identificación de enfermedades no resecables de inicio.

Debe solicitarse TC de tórax, abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso (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 post-quirúrgicos, 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 VCC y/o una VEDA 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 y poder planificar adecuadamente la cirugía.

•**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.

•**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 los siguientes procedimientos para determinar la mejor estrategia terapéutica.

b. Diagnóstico de Resecabilidad

El tratamiento inicial del CEO es quirúrgico y tiene como objetivo obtener material para biopsia y citorreducir la enfermedad de manera completa (R0) mediante una cirugía que denominaremos “Cirugía de Citorreducción Primaria” (PDS).

La PDS 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. El tamaño de masa residual considerado como óptimo en términos evolutivos fue variando con el tiempo, como así también las categorías de citorreducción.

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

**El Objetivo de La
Cirugía Primaria
(PDS) es la resección
tumoral Completa
(R0)**

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 en relación con 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 lo tanto, y siguiendo las recomendaciones del Consenso del Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG- 2010), actualmente el objetivo 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 resecabilidad lograda va a depender de la agresividad quirúrgica y será también directamente proporcional a la tasa de morbimortalidad, siendo fundamental que estos procedimientos de ultra citorreducción sean realizados por cirujanos oncólogos de gran experiencia y en centros especializados de alta complejidad.

Se ha demostrado que el esfuerzo quirúrgico no ofrece un beneficio a las pacientes si la enfermedad no puede ser resecada de manera completa (R0) y se asocia a una importante morbilidad que demora los tratamientos efectivos.

Desafortunadamente, en casos avanzados, la posibilidad de reducción óptima no supera el 50% aun en centros especializados En los casos

donde no es posible alcanzar R0 se prefiere iniciar el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (NACT) y luego realizar un intento de citorreducción del intervalo (IDS).

En la actualidad, para la realización de los procedimientos de citorreducción máxima, se consideran como contraindicaciones tener un bajo performance *status* (Karnofsky < 40), que haya compromiso de la raíz mesentérica, de vísceras extra-abdominales (parénquima pulmonar o mediastino), metástasis múltiples en el parénquima hepático y carcinomatosis serosa masiva intestinal (>1.5 metros de intestino delgado). **Nivel de evidencia A**

En los últimos años dos trabajos (EORTC-GCG y CHORUS) han puesto en duda la utilidad de la PDS en casos de enfermedad avanzada con alta carga tumoral (Metástasis >45mm). Ambos estudios encuentran que PDS seguida de quimioterapia adyuvante y la NACT seguida de Citorreducción del intervalo (IDS) presentan sobrevidas similares con menor morbilidad quirúrgica para el segundo grupo. Ambos estudios fueron criticados por su baja tasa de R0, corto PDS y SG. Se espera que en el 2024 se presenten los resultados del estudio TRUST para aclarar el rol en términos de supervivencia de la PDS.

Lograr identificar que pacientes se benefician con citorreducción primaria y cuales con NACT ha sido motivo de múltiples estudios a lo largo de los años. Modelos combinados de valores de CA125, volumen de ascitis y scores de imágenes tomográficas han intentado predecir la posibilidad de R0, sin alcanzar valores de sensibilidad y especificidad deseados. La exploración quirúrgica continúa siendo el *gold standard*.

En la actualidad se acepta que la exploración laparoscópica de la cavidad es una alternativa invasiva de baja morbilidad que permite una predicción aceptable de resecabilidad.

El protocolo diagnóstico en el Instituto incluye:

1. Evaluación preoperatoria
 - a. *Performance Status*: posibilidad del paciente de tolerar una gran cirugía.
 - b. Imágenes preoperatorias: descartan la posibilidad de R0 las metástasis pulmonares, las metástasis hepáticas múltiples, compromiso mesentérico extenso.
2. Evaluación Intraoperatoria
 - a. Videolaparoscopia diagnóstica permite evaluar con la extensión de la enfermedad y la posibilidad de una resección óptima. Si esto no fuera posible, nos da la oportunidad de constatar el compromiso de los órganos abdominales y tomar biopsias para confirmar diagnóstico. 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.

El *Score de Fagotti* 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 miliar
- 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.

c. Clasificación Histopatológica

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 tubárico, 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

En cuanto a su comportamiento biológico los tumores epiteliales de ovario pueden ser clasificados en tipo I (bajo grado) o tipo II (alto grado). Los Tipo I se desarrollan paulatinamente a partir de tumores de bajo potencial de malignidad e 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. Los Tipo II son neoplasias de alto grado que se desarrollan *de novo* sin precursores identificables. Incluyen 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. (**Ver Tabla 2**)

TABLA 2: Subtipos Histológicos de CEO y características					
	HGSC	C. Células Claras	Carcinoma Endometroide	Carcinoma Mucinoso	LGSC
% de casos	70	12	11	3	3
Marcador Tumoral	CA 125	CA 125	CA 125	CA1.9 CEA	CA 125

Factor de Riesgo	BRCA 1/2	Sme Lynch	BRCA 1/2 Sme de Lynch	Seroso Borderline	
Estadio al Dx.	Avanzado	Temprano	Temprano	Temprano	Avanzado
Platino sensibilidad	Sensible	Resistente	Sensible	Resistente	Resistente
Mutaciones Somáticas	P53, BRCA1/2, HDR	PIK3CA, ARD1A, PTEN, MSI	CTNNB1, ARD1A, PTEN, MSI	KRAS, HER2, CDK2A	BRAF, KRAS, NRAS, ERB2, PIK3CA
Inmunofenotipo	P53+, WT1+, Pax8+, KI67 alto	HNF β +, WT1+, ER-	ER+, Pax8+, vimentina+, WT1-, p53 wt	CK20+, Cdx2+, CK7+, ER-, WT1-	WT1+, Pax8+, P53 wt, Ki67 bajo

d. Estadificación

La estadificación del CO es quirúrgica y el sistema de estadificación en uso es el recomendado por la FIGO en 2013. (**Ver tabla 5**)

d. Tratamiento Primario del Carcinoma Epitelial de Ovario (CEO)

a. Estadificación y tratamiento Quirúrgico

Una vez evaluada a paciente de manera preoperatoria y por Videolaparoscopia y en caso de que se considere conveniente la

cirugía de citorreducción primaria se procede a la misma. Antes de realizar la cirugía, deberá efectuarse una evaluación completa del riesgo quirúrgico, cobertura antibiótica y prevención antitrombótica con heparinización profiláctica y compresión neumática en miembros inferiores.

•**Técnica quirúrgica de la PDS**

Incisión mediana infra umbilical; abierto peritoneo, si hubiese ascitis se recolecta para estudio citológico. En su ausencia, se procede al lavado con solución fisiológica de la pelvis, las goteras paracólicas derecha e izquierda y las zonas subdiafragmáticas derecha e izquierda. Se recolecta el líquido mediante aspiración y se mantiene refrigerado para su estudio citológico.

Se procede a exploración de abdomen y pelvis, evaluando la ubicación y extensión de la enfermedad. El objetivo final, de ser posible, es extirpar las masas tumorales en forma completa. En caso de encontrarse enfermedad presuntamente resecable se procederá a la exéresis del tumor (quistectomía, ooforectomía o anexectomía según hallazgo macroscópico) con integridad de la cápsula. Si la biopsia por congelación confirma la malignidad la incisión debe transformarse en xifopubiana.

Se continúa con una inspección completa del abdomen incluyendo las cúpulas diafragmáticas, la cara superior del hígado y la superficie peritoneal en su totalidad, devanando cuidadosamente el intestino en búsqueda de tejido neoplásico sobre las adherencias y/o en la superficie de los diferentes órganos. En aquellos casos en que la patología aparenta un estadio inicial, se recomienda efectuar además

biopsias al azar de fondo de saco de Douglas, la serosa vesical y rectal, la serosa de paredes pelvianas izquierda y derecha y de ambas goteras para-cólicas.

Debe realizarse la histerectomía total con la salpingooforectomía bilateral y la omentectomía total hasta la curvatura mayor del estómago y se extirpará todo órgano comprometido por la enfermedad para lograr la ausencia de enfermedad macroscópica con la menor morbimortalidad posible. 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
- Nefrectomía unilateral
- Pancreatectomía distal

Basados en el estudio LION, que no mostró diferencias significativas y sí diferencias en morbilidad tras una linfadenectomía sistemática en estadios avanzados, sin enfermedad retroperitoneal evidente; la linfadenectomía pelviana y para-aórtica sistemática se reserva para estadios iniciales. En nuestra Institución a partir del 2011 la investigación del estado ganglionar se realiza a través de una linfadenectomía pelviana y lumbo-aórtica bilateral (hasta arterias

renales) para todos los tipos histológicos estadio inicial, 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 caso de enfermedad peritoneal diseminada se explora cuidadosamente retroperitoneo en búsqueda de masas y se efectuará el *debulking* según hallazgos.

La resección del apéndice se justifica en los tumores mucinosos y es discutida en el resto.

De no ser posible alcanzar R0 y de ser necesario se realizarán cirugías paliativas a fin de evitar, entre otras cosas, una posible oclusión intestinal.

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.

La estadificación del CO se realiza de manera quirúrgica y la última actualización de la FIGO es de 2013 (**Ver TABLA 3**)

TABLA 3: 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

b. Tratamiento según estadios

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 cáncer de ovario temprano

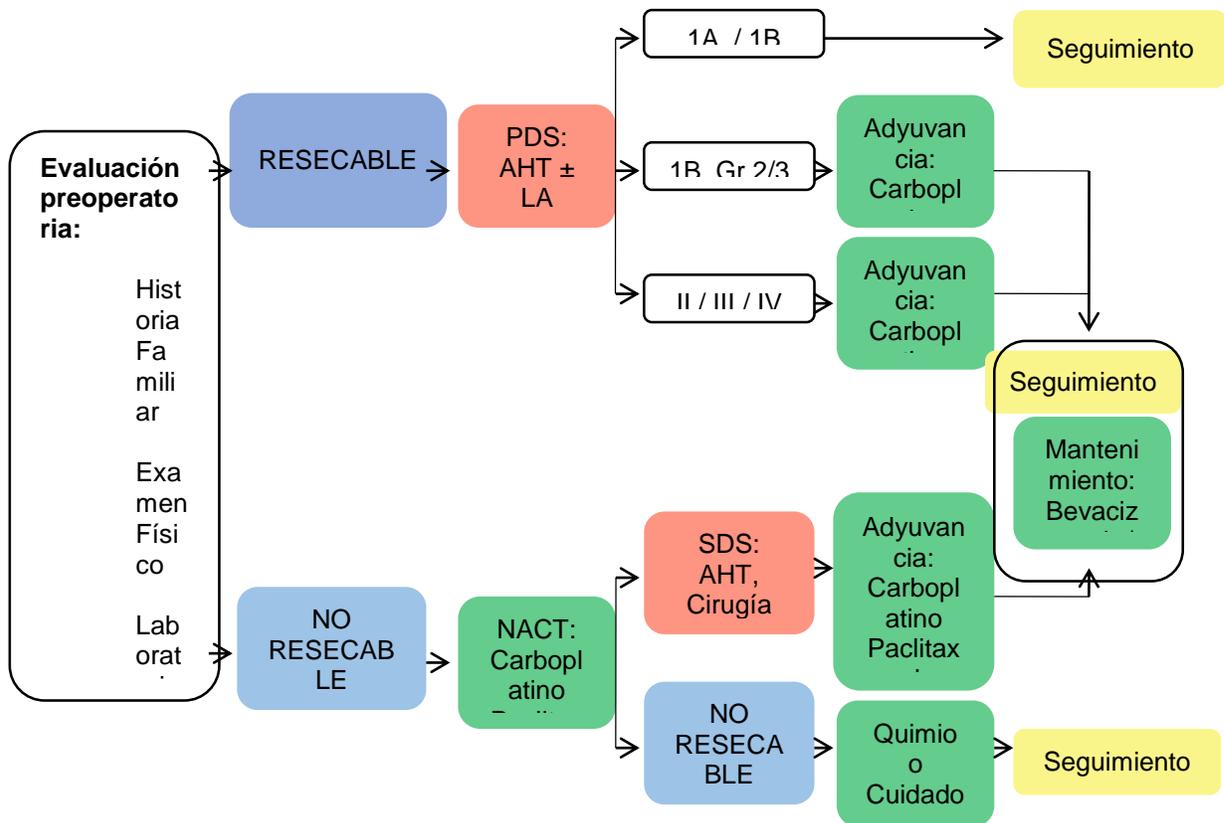
El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico. Se planeará la terapéutica según dos categorías pronósticas de acuerdo con el estadio

evolutivo y al grado de diferenciación tumoral: carcinoma temprano de bajo riesgo o 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.

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

En el cáncer de ovario avanzado, debe intentar realizarse PDS con RO pero la tasa de citorreducción primar en éstas pacientes alcanza, aun en centros especializados, valores del 65%. En aquellos carcinomas avanzados con gran desarrollo tumoral (IIIC-IV *bulky*) en los cuales la evaluación inicial clínica, tomográfica, bioquímica (nivel de CA125 >500U/ml) y laparoscópica a cargo de ginecólogos oncólogos experimentados permite anticipar la imposibilidad de lograr una citorreducción satisfactoria, la NACT constituye una opción adecuada para comenzar la terapéutica. Luego de 3/4 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.

.



Tratamiento del Cáncer de Ovario. Adaptado de Kurkoi et. al. Treatment of epithelial ovarian cancer. BMJ 2020; 371:m3773

- **Rol de la quimioterapia Intraperitoneal**

Al tratarse el CO de una enfermedad con diseminación predominantemente peritoneal, (tanto al diagnóstico inicial como en la recidiva) se han estudiado múltiples formas de administración de quimioterapia en la cavidad intraperitoneal: Cíclica con catéter (IP), Hipertérmica (HIPEC) y Presurizada (PIPAC)

En el estudio de Armstrong del 2006 la quimioterapia Intraperitoneal demostró ser superior a la quimioterapia IV, siendo otra opción estándar en el manejo de pacientes con enfermedad en estadio III y tumor residual menor a 1 cm, aun teniendo en cuenta las dificultades técnicas de este método y la toxicidad que, por el momento, limita su uso de rutina. Por otro lado, estudios más modernos (GOG252) que agregan Bevacizumab al tratamiento adyuvante estándar del CEO fracasaron en demostrar impactos en supervivencia de la quimioterapia intraperitoneal. Hoy no se usa de rutina en el Instituto.

En los 2017 dos estudios (holandés y Coreano) evaluaron el uso de HIPEC durante la cirugía del intervalo. Ambos estudios fueron pequeños, con mayor toxicidad en el grupo de HIPEC y con resultados discordantes. En la actualidad tanto la quimioterapia intraperitoneal como la hipertérmica se recomiendan únicamente enmarcadas en protocolos de investigación.

d. Casos especiales

•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.

e.Tratamiento Sistémico 1ra línea

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

El estudio clínico randomizado y multicéntrico MITO-2, indica que la actividad de carboplatino y doxorubicina liposomalpegilada (DLP) es similar al del tratamiento estándar de primera línea con carboplatino y paclitaxel siendo una opción para aquellas pacientes no elegibles para recibir paclitaxel. El esquema dosis densas (semanal) paclitaxel y carboplatino, puede utilizarse en pacientes seleccionadas (varios ensayos avalan esta indicación como MITO- 7, ICON-8, GOG 0262 y el de Katsumata que demostró mejoría en SG en población japonesa).

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, especialmente en pacientes con enfermedad residual en la citorreducción y en aquellas con alta carga tumoral inicial.

Integrando el tratamiento de mantenimiento en 1º línea en cáncer de ovario EIII

Testear HRD (déficit recombinación homóloga definido por mutación BRCA 1, 2 y/o inestabilidad genómica).

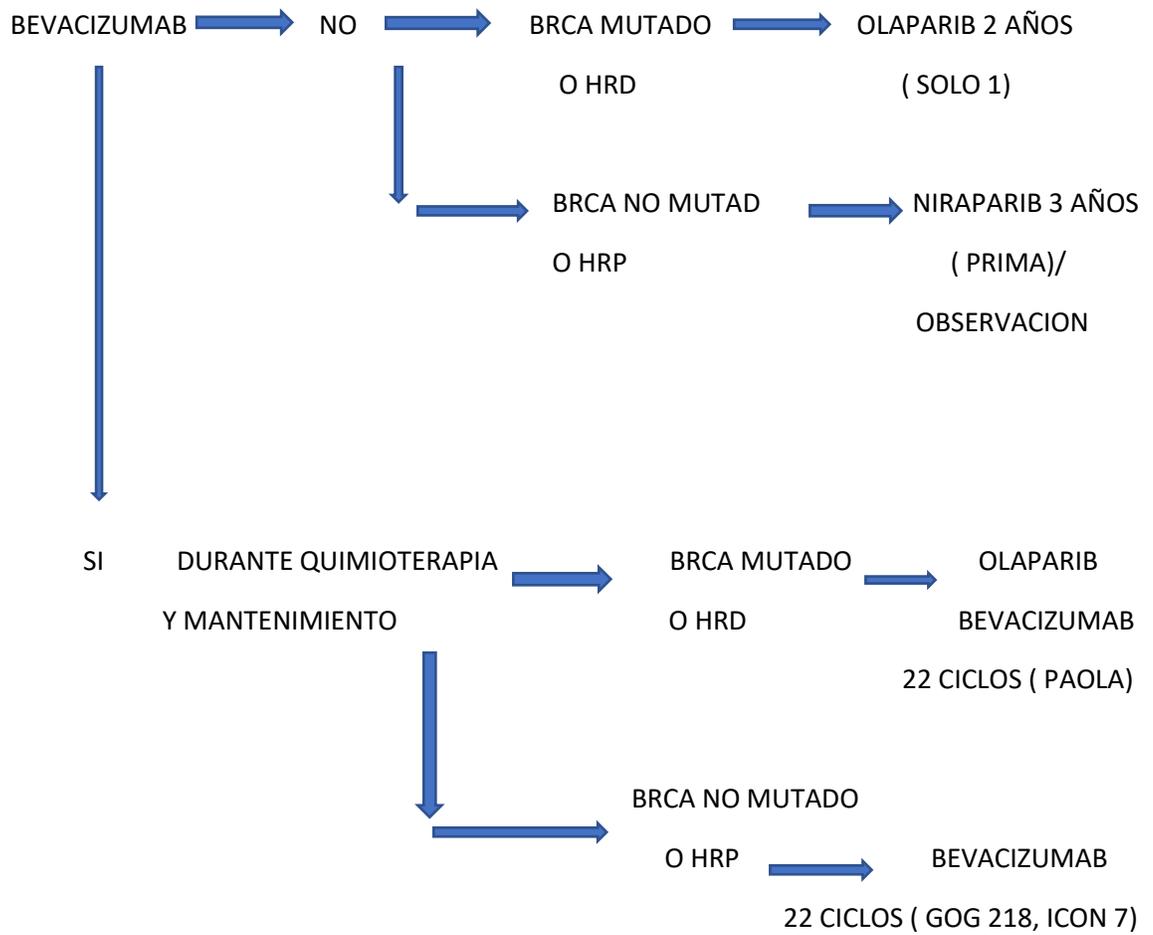
1º Decisión  Bajo Riesgo: E III con cirugía primaria y sin enfermedad residual

 Alto Riesgo: EIII, neoadyuvancia, cirugía del intervalo, enfermedad residual, EIV

Carboplatino/ Paclitaxel 6 ciclos posteriores a la cirugía inicial, o 3 ciclos iniciales, luego cirugía del intervalo y 3 ciclos posteriores para completar el esquema. En pacientes de alto riesgo se sugiere el agregado de bevacizumab

2º Decisión  _ Agregado o no de Bevacizumab al tratamiento inicial

3º Decisión  _ Agregado Inhibidores de PARP



E IV → **BRCA NO MUTADO** →
CARBOPLATINO/ PACLITAXEL 6 CICLOS

BEVACIZUMAB MANTENIMIENTO
HASTA TOXICIDAD O PROGRESION,
O NIRAPARIB 3 AÑOS O HASTA
TOXICIDAD O PROGRESION

BRCA MUTADO O HDR 
CARBOPLATINO/ PACLITAXEL 6 CICLOS

BEVACIZUMAB MANTENIMIENTO
HASTA TOXICIDAD O PROGRESION

OLAPARIB AL FINALIZAR EL
TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA

No disponemos de HRD

e. Factores pronósticos y Seguimiento

- **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.

Pueden clasificarse en los relacionados con la biología tumoral, el estadio al diagnóstico, y el tratamiento instaurado

- Relacionados con la biología tumoral**

- 1. Tipo histológico**

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

- 2. Grado de diferenciación tumoral**

De 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.

- 3. Déficit de Recombinación Homóloga (HRD)**

Los tumores con HRD muestran mayor sensibilidad al platino con la consiguiente mejora en periodos de SLE y SG. El mismo marcador muestra también sensibilidad a iPARP

- Relacionados con el estadio al diagnóstico**

1. **Estadio evolutivo (FIGO)**

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.

2. **Nivel de CA 125** (de acuerdo con el momento de ejecución)

- Prequirúrgico: Es indicador de malignidad previo al diagnóstico histológico y actúa como predictor de resecabilidad para la citorreducción primaria (punto de corte 500 U/ml).
- Post-quirúrgico: 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

3. *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

• **Relacionados con el tratamiento instaurado**

1. *El tratamiento* en centros especializados ha demostrado beneficios en términos de SG y SLE

2. *Volumen de enfermedad residual*

El volumen de enfermedad residual post PDS o IDS, es directamente proporcional a la sobrevida, considerándose la ausencia de enfermedad residual un factor de buen pronóstico.

3. *Sensibilidad a Platino*

El tiempo a la recurrencia mayor a 6 meses define la enfermedad como platino sensible y permite la reinducción con platino. La misma se asocia a mayor SLE y SG.

a. Seguimiento

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.

La recaída se clasifica como Platino Sensible si el intervalo al último ciclo de platino es mayor a 6

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 y dosaje del marcador específico. Los estudios por imágenes de mayor complejidad (TAC) se solicitarán anualmente o ante la sospecha de recurrencia. El PET-TC muestra beneficios en sensibilidad para detección de recurrencias, pero su uso no es requisito.

Todavía existe controversia sobre la utilidad de seguimiento con dosaje de CA125 dado que no se observa beneficio con el tratamiento de la recurrencia temprana basada únicamente en los valores del marcador sérico.

En el Instituto usamos un trípole diagnóstico de recidiva: clínica, sérica o por imágenes. Dos deben encontrarse para que la paciente pase a tratamiento de segunda línea.

f. Tratamiento de la recurrencia

a. Tratamiento Quirúrgico

La recurrencia es incurable en más del 75% de las pacientes. Se clasifican en platino sensibles o resistentes según ocurran antes o después de los 6 meses del último ciclo de quimioterapia con platino.

El rol de la cirugía frente a la recaída ha sido motivo de múltiples estudios. En el Instituto utilizamos los criterios del DESTOP III y MSK para considerar una paciente pasible de Citorreducción Secundaria:

- Enfermedad platino sensible
- Buen *Performance Status*
- R0 en PDS
- Ascitis menor a 500cc
- Potencial resecabilidad de toda la masa tumoral (nódulos aislados resecables, no más de 3 en lo posible).

El objetivo de la cirugía es el mismo de la PDS o IDS, resección de todo el volumen de enfermedad. En estos casos la radicalidad de ésta debe verse limitada por el menor impacto de la cirugía en términos de SG y SLE.

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

b. Tratamiento Sistémico Cáncer 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.

Las pacientes se clasifican en candidatas y no candidatas a platino. Factores a tener en cuenta para la elección del tratamiento:

Status BRCA

Tratamiento previo con PARPI o Bevacizumab

Ps Ecog

Presencia de ascitis inicial

Ro en la cirugía de inicio

Intervalo libre de Platino

Tratamiento de pacientes no candidatas a platino

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 sobrevida global de 9-12 meses.

Los esquemas posibles con monodrogas incluyen:

- Paclitaxel semanal o cada 21 días.
- Doxorrubicina liposomal.
- 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**).

Un ensayo randomizado fase III (AURELIA) evaluó bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas más quimioterapia vs. quimioterapia (paclitaxel, doxorrubicina liposomal 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.

Tratamiento de pacientes candidatas a platino

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).**

Es fundamental conocer el *status* de BRCA.

En caso de ser BRCA mutado, se puede iniciar combinaciones con platino y mantenimiento con PARPI (Olaparib), hasta toxicidad o progresión.

En pacientes BRCA no mutado:

Paclitaxel + Carboplatino (ICON 4, AGO-OVAR 2.2).

- Gemcitabina + Carboplatino (AGO-OVAR 2.5).
- Doxorubicina LiposomalPegilada + Carboplatino (Calypso).

Todas combinaciones a las que se puede agregar Bevacizumab.

b.Tratamiento intraperitoneal de la recurrencia

Extrapolando al ovario los promisorios resultados obtenidos en el cáncer 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 combinan agresivas resecciones quirúrgicas para dejar

al paciente sin focos tumorales macroscópicos o masas residuales <2.5 mm, con la infusión intraperitoneal hipertérmica de drogas quimioterápicas. (HIPEC).

La Quimioterapia Intraperitoneal Presurizada (PIPAC) constituye hoy una alternativa para pacientes terminales y se aplica en el Instituto en el marco de protocolos de investigación con criterio paliativo compasivo.

g. Tratamiento de Otros tipos de Cáncer de Ovario

Tumores Borderline

Los tumores borderline de ovario representan el 15% de todos los tumores epiteliales del ovario. Constituyen 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 supervivencia a 5 años es mayor 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. Ésta se reserva sólo para aquellos 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

debido a que se trata de Carcinomas serosos de bajo grado. 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

a. Tumores no epiteliales del ovario

Representan aproximadamente el 10% de todos los tumores del Ovario. Los Tumores de malignos de células germinales ocurren principalmente en mujeres jóvenes mientras que los tumores de células de los cordones Sexuales son más frecuentes en postmenopáusicas. El sistema de estadificación es el mismo que para los CEO.

Tumores de células germinales

Constituyen el 2 - 3% de los tumores malignos del ovario y el 80% en pacientes adolescentes. En caso de sospecha de masa ovárica maligna en una mujer joven, se deben pedir siempre marcadores para tumores germinales: LDH, SubB HCG, Inhibina B y alfafetoproteína. 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 gonadotrofinas pueden presentar pubertad precoz. El tipo histológico más frecuente es el disgerminoma, seguido por el tumor del seno endodérmico, el carcinoma embrionario, la 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 coriocarcinoma, 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 de este tipo de tumores es quirúrgico, el sistema de estadificación utilizado es idéntico al del CEO 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. Dada la frecuencia de metástasis ganglionares, especialmente en el disgerminoma, el retroperitoneo debe ser cuidadosamente evaluado con biopsia de todas las áreas sospechosas. Si se está en presencia de enfermedad avanzada, debe realizarse la cirugía completa con citorreducción, pero como se trata de tumores altamente quimio sensibles, 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.

Se recomienda el tratamiento quimioterápico adyuvante, siendo el esquema más utilizado Cisplatino, Etopósido y Bleomicina (BEP) # para Tumores embrionarios en cualquier estadio o Tumores del seno endodérmico, Disgerminomas en estadios II a IV o Teratoma inmaduro en estadio I, grado 2 a 3 o estadio II a IV. Se recomienda el régimen BEP por 4 ciclos (categoría 2A), aunque podría considerarse un régimen de BEP por 3 ciclos en pacientes con enfermedad de bajo riesgo o en estadio 1 (categoría 2B).

Post quimioterapia pacientes con teratomas inmaduros pueden tener masas residuales compuestas exclusivamente de teratoma maduro. Se deben reseca toda enfermedad residual presente en los estudios por imágenes después de terapia adyuvante para evitar el síndrome de teratoma en crecimiento.

Para el tratamiento de enfermedad avanzada, los regímenes basados en platino son el tratamiento de elección y el régimen de BEP de 5 días es el más utilizado. En pacientes con recaída sensible al platino, la ifosfamida-platino (IP) con o sin paclitaxel debe considerarse como tratamiento de segunda línea. Otros regímenes activos incluyen: vinblastina-ifosfamida-cisplatino (VeIP) y cisplatino-vinblastina-bleomicina (PVB). Los pacientes resistentes pueden recibir vincristina-actinomicina D-ciclofosfamida (VAC) o paclitaxel –gencitabina o gencitabina-oxaliplatino como terapia de rescate. El autotransplante de células madres no es el tratamiento estándar para las mujeres con

tumores germinales de ovario recidivantes debido a la escasez de datos prospectivos.

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 Sertoli-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.

La selección de pacientes con tumores del estroma del cordón sexual en estadio temprano para cualquier tratamiento posoperatorio es controversial. Hasta la fecha, no se ha demostrado el beneficio relativo de la quimioterapia adyuvante. Algunos autores sugieren terapia adyuvante para pacientes con tumor de la granulosa desde Estadio IC. En este caso, la quimioterapia a base de platino es el tratamiento de elección. El régimen más utilizado es la combinación de BEP. Las opciones incluyen: carboplatino-paclitaxel, etopósido-cisplatino, ciclofosfamida-doxorrubicina-cisplatino (CAP) o un platino monodroga. Debido a la toxicidad relativa de BEP versus carboplatino-paclitaxel, particularmente en pacientes de mayor edad, la bleomicina no debe administrarse a pacientes mayores de 40 años o con enfermedad pulmonar preexistente.

Para pacientes con tumores en estadio II a IV que presentan recaída, las opciones incluyen un ensayo clínico o terapia de recurrencia. Los esquemas más utilizados son: docetaxel, paclitaxel, paclitaxel / ifosfamida, paclitaxel / carboplatino y VAC. La terapia de recurrencia hormonal incluye inhibidores de la aromatasa, leuprolide y tamoxifeno. También se puede considerar la cirugía citorreductora secundaria y también puede ser útil la RT localizada paliativa.

Bibliografía

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer. Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. V. 3.2021
- Momenimovahed Z et.al. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Women Health*. 2019; 11:287-299.
- Timmerman D et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on preoperative diagnosis of ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Jul;58(1):148-168. doi: 10.1002/uog.23635.
- Prat J FIGO Committee on Gynecologic Oncology Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014 Jan; 124 (1):1-5.
- Kuroki L et al. Treatment of epithelial ovarian cancer *BMJ* 2020; 371: m 3773 doi:10.1136/bmj.m3773
- Ray-Coquard P. Non-Epithelial Ovarian Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2018) 29 (Suppl 4): iv1–iv18.

- Bourdel N et al. Borderline ovarian tumors: French guidelines from the CNGOF. Part 2. Surgical management, follow-up, hormone replacement therapy, fertility management and preservation. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021 Jan;50(1):101966. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101966.
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al: Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 381:2391-2402, 2019.
- Nicoletta Colombo M.D. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Volume 22, ISSUE 12, P1721-1731, December 01, 2021 The Lancet Oncology.
- Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med 381:2416-2428, 2019