

## PRIMER CONSENSO NACIONAL DE CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

JORGE SÁNCHEZ LANDER, LORETTA DI GIAMPIETRO, FRANCISCO MEDINA E, JUAN JOSÉ RODRÍGUEZ, MARKO REZIC, INGRID NASS DE LEDO, FRANCO CALDERARO, LUIS CAPOTE NEGRÍN, CARMEN FERNÁNDEZ, PAULA CORTIÑAS, RICARDO BLANCH, REBECA LALSIE, GIOVANNI VENTO, MARJORIE CHAPARRO, MILAGROS GUTIÉRREZ, MARIELA SALAZAR, ANA MARÍA ISERN, AISA MANZO P, JACDEBLINE DORDELLY, ANTONIETA RENNOLA, CARMEN LÓPEZ, CARMEN SILVA, VICTORIA GARCÍA DE BARRIOLA, MIRIAN NARANJO DE GOMÉZ, CATY HERNÁNDEZ, PABLO DABED, WILMAR BRICEÑO, NICOLÁS ABRAHAM, YAMILA PADRÓN, JORGE CASTILLO R, ALFREDO BORGES, ANTONIO REYES, NASSER SMILLING, CARLOS QUINTERO, ELSA DI LEONE, ANGELO GAROFALO, PRISCILLA PALACIOS, CARMEN UMBRIA, JUAN CARLOS ROMERO, FÉLIX ANZOLA, ROMANO MASI, DORIS BARBOZA, PATRICIA BONILLA

*SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA, CARACAS, VENEZUELA.*

### INTRODUCCIÓN

**L**a Sociedad Venezolana de Oncología (SVO) como parte de su compromiso de educación médica continua y compromiso en la lucha contra el cáncer, reunió en la ciudad de Caracas, a un conjunto de destacados especialistas para elaborar el Primer Consenso Nacional de Cáncer Epitelial de Ovario que se realiza en Venezuela. Con la participación de miembros de la Sociedad Venezolana de Oncología, Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, Anatomía Patológica y Cuidados Paliativos, se procedió en la primera reunión a la selección

de la bibliografía y catalogarla según su nivel de evidencia. Una vez escogido el material bibliográfico se procedió a la revisión del mismo dividiendo el trabajo en siete mesas de trabajo, iniciándose la jornada de revisión y de redacción del informe por mesa. En julio de 2013 se celebró la reunión plenaria con la presentación de la revisión por cada grupo de trabajo y el debate de las propuestas en conjunto con la mesa de editores. Posteriormente, entre agosto y noviembre de 2013, se realizó la edición final y corrección de estilo, presentándose un informe preliminar del Consenso el día 14 de septiembre de 2013 en las Jornadas de Oncología de la SVO en Playa Grande, Estado Vargas. La versión final fue presentada a la Revista Venezolana de Oncología, la cual fue aceptada y finalmente publicada en este número.

El trabajo que se ha desarrollado a lo largo de diez meses en este Primer Consenso de Cáncer Epitelial de Ovario en Venezuela, viene a cumplir con una de las principales funciones

---

Recibido: 18/01/2014 Revisado: 04/02/2014

Aceptado para publicación: 15/02/2014

---

Correspondencia: Sociedad Venezolana de Oncología.

Urb. Santa Fe, Torre del Colegio, Av. José María

Vargas, piso 2 Oficina C2. Tel: \*582129798635.

E-mail:svoncologia@gmail.com. svotrabajoslibres@

gmail.com. Dr. Jorge Sánchez Lander.

E-mail: animamotrix@live.com.

---

que la Sociedad Venezolana de Oncología y las sociedades que nos han acompañado tienen con nuestras pacientes: diseñar, promover y difundir las recomendaciones para la atención eficiente, eficaz y oportuna del paciente oncológico.

Sus resultados, los cuales se presentan a continuación, no solo deben ser una guía para la estandarización de los procedimientos de pesquisa, prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer epitelial de ovario acorde con la evidencia científica actual, sino un valioso aporte para exigir a nuestras autoridades de salud la disponibilidad de los recursos para poder ejercer nuestra función de manera eficiente, segura y apegada a los preceptos éticos y humanitarios que nos guían.

## EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO, CLÍNICA, PESQUISA Y PREVENCIÓN

El cáncer epitelial de ovario es el más común de las neoplasias malignas del ovario, alcanzando entre un 85 % a 90 % en la mayoría de los países. En Venezuela, según cifras del Registro de Cáncer del Programa Nacional de Oncología (RCPNO), alcanza un 93,4 %, es decir 761 de 864 casos recopilados entre el 2005 y el 2009, correspondieron a neoplasias epiteliales malignas<sup>(1)</sup>.

A nivel global se diagnostican 224 000 casos de cáncer de ovario, lo que representa una tasa estandarizada de 6,3 x 100 000 mujeres y con 140 163 defunciones, que corresponde a una tasa de 4,2 x 100 000 mujeres<sup>(2,3)</sup>.

El promedio de edad de los 761 casos recopilados por el RCPNO fue de 49,6 años y el 52,2 % se ubicó en el grupo de 50 o más años de edad.

En Venezuela para el año 2010, se diagnosticaron 584 casos de cáncer de ovario, estimándose que 90 % correspondieron a variedades epiteliales y la tasa estandarizada por 100 000 mujeres fue de

4,20. La mortalidad para ese mismo año alcanzó a 400 defunciones y la tasa de mortalidad fue de 2,98 por 100 000 mujeres<sup>(1)</sup>.

En lo referente a la extensión clínica de la enfermedad los 761 casos recopilados en el RCPNO tenemos que un 49,4 % se presentó como enfermedad localizada, mientras que 15,6 % y 29,1 % se presentaron como enfermedad localmente avanzada y metastásica, respectivamente, además de un 5,9 % sin información<sup>(1)</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

Entre los factores que predisponen a padecer cáncer epitelial de ovario se encuentran: menarquía temprana, menopausia tardía, nuliparidad, el uso de terapia hormonal sustitutiva con estrógeno exclusivamente, antecedentes de endometriosis, uso de talco en la higiene genital, la ingesta de dietas ricas en grasas saturadas y el tabaquismo<sup>(3-7)</sup>. La terapia hormonal sustitutiva con estrógenos por más de cinco años aumenta el riesgo de cáncer de ovario, pero al suspenderlo este efecto es reversible<sup>(8)</sup>. Las mujeres nulíparas pueden tener una probabilidad 2,45 veces mayor de tener cáncer de ovario, comparadas con aquellas mujeres con tres o más embarazos a término. Las mujeres infértiles con endometriosis tienen un riesgo relativo de 1,73 de presentar un cáncer de ovario<sup>(8)</sup>.

El tabaquismo cuantificado en más de 20 cigarrillos por día por varios años, la obesidad, en especial cuando el aumento del índice de la masa corporal ocurre antes de los 18 años, así como el consumo excesivo de grasas saturadas, aumentan también el riesgo de cáncer de ovario. Por el contrario, el uso de anticonceptivos orales, la lactancia materna prolongada, múltiples embarazos a término, salpingooforectomía y/o histerectomía, disminuyen el riesgo de padecer cáncer de ovario<sup>(8)</sup>.

El 10 % de los casos de cáncer epitelial de ovario está asociado con alteraciones genéticas y epigenéticas. Se han identificado alrededor de 15

oncogenes relacionados con el cáncer de ovario y 11 implicados en la amplificación genética. Se describen dos síndromes asociados con cáncer de ovario: el síndrome de cáncer hereditario de mama-ovario (SCHMO) y el síndrome de cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (síndrome de Lynch).

El SCHMO el cual está asociado a mutaciones de los genes BRCA 1 y BRCA 2, ubicados en el cromosoma 17 (q21) y en el cromosoma 13 (q12), respectivamente, le confieren a la portadora un riesgo de desarrollar cáncer epitelial de ovario de 10 % a 54 % a lo largo de su vida. El 90 % de los casos de cáncer epitelial de ovario hereditario estarán relacionados con este síndrome. Este tipo de cáncer hereditario debe ser sospechado cuando ocurre en mujeres con tres o más familiares afectados con cáncer de mama antes de los 50 años de edad, afectación bilateral o la existencia de un familiar masculino con cáncer de mama.

En ciertos grupos étnicos, como los judíos Asquenazí, se observan estas mutaciones con mayor frecuencia. El 40 %-60 % de los cánceres de ovario en los descendientes de mujeres judías centroeuropeas presentan mutaciones BRCA 1 y BRCA2 <sup>(7)</sup>.

El síndrome de Lynch ocasiona aproximadamente un 5 % de cánceres hereditarios de ovario. Es un síndrome genético autosómico dominante el cual debe sospecharse cuando tres o más familiares de primer grado han padecido o padecen de cáncer de colon (70 % de ellos en el colon proximal) o de carcinoma endometrial; o familiares que son diagnosticados con estos dos tipos de cáncer antes de los 50 años. En este síndrome se han identificado cuatro genes implicados en la reparación del ADN: hMSH2 (brazo del cromosoma 2p), hMLH1 (brazo del cromosoma 3p), hPMS1 (brazo del cromosoma 2q) y hPMS2 (brazo del cromosoma 7p) <sup>(7)</sup>. La mutación y pérdida de la función del p53 es la anomalía genética más frecuente en el cáncer de ovario, fenómeno que se registra en un 60 %-80 % de los casos. En segundo lugar el defecto

de la reparación del ADN, como la mutación del BRCA 1 que ocupa un 30 %-60 % y la del BRCA 2, entre 15 %-30 %, las mutaciones de KRAS, BRAF y PIK3 se ubican alrededor del 20 %. La inactivación del PTEN se ha identificado en el 3 %-8 % de los casos relacionados con el tipo endometriode y con los cánceres de ovario de bajo grado <sup>(7,9,10)</sup>.

El carcinoma seroso de alto grado se asocia con una mayor frecuencia de mutaciones de p53 que los carcinomas serosos invasivos de bajo grado y los tumores serosos de bajo potencial de malignidad. Además, estos últimos presentan una mayor frecuencia de mutaciones de KRAS y BRAF que los de alto grado. Por esto se cree que los de alto grado se producen como un fenómeno de novo sin relación con los de bajo grado <sup>(11)</sup>. Cuando una mujer presenta una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2, la probabilidad de padecer de cáncer de ovario, puede alcanzar entre 16 %-54 % en el primer caso o entre 10 % a 25 % en el segundo; mientras en la población femenina sin estas mutaciones el riesgo de tener cáncer de ovario en el curso de la vida es de 1 % <sup>(8)</sup>.

## RECOMENDACIONES PARA REALIZACIÓN DE ESTUDIO GENÉTICO <sup>(7)</sup>

Se recomienda realizar análisis genético en las siguientes pacientes para descartar el SCHMO:

1. Mujer con historia personal o familiar de cáncer sincrónico o consecutivo de mama y ovario.
2. Mujer con cáncer de ovario con un familiar con diagnóstico de cáncer de mama diagnosticado a los 50 años o antes, o cáncer de ovario diagnosticado a cualquier edad.
3. Mujer con cáncer de ovario a cualquier edad, con ancestros judíos Asquenazí.
4. Mujer con cáncer de mama diagnosticado a los 50 años o menos con un familiar cercano con cáncer de ovario o varón con cáncer de mama a cualquier edad.

5. Mujer con cáncer de mama a los 40 años o menos y con ancestros judíos Asquenazí.
6. Mujer con familiar en primer y segundo grado de consanguinidad con mutaciones BRCA1 o BRCA2.

Según las recomendaciones de la *International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer (Amsterdam II)*, se aconseja realizar análisis genético para descartar Síndrome de Lynch en las siguientes pacientes:

1. Paciente con cáncer colorrectal o endometrial con los siguientes criterios: A. Paciente con al menos tres familiares de una misma línea genética con cáncer asociado a síndrome de Lynch. B. Alguno de los afectados debe ser pariente en primer grado de los otros dos. C. Afectación de al menos dos generaciones sucesivas. D. Al menos un caso debe ser menor de 50 años.
2. Paciente con cáncer endometrial o colorrectal sincrónico o consecutivo con el primer cáncer diagnosticado antes de los 50 años.
3. Paciente con cáncer colorrectal o endometrial con evidencia de defecto de reparación (inestabilidad micro-satelital) o pérdida de expresión por inmunohistoquímica de MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2.
4. Paciente con familiar en primer o segundo grado con mutación de defecto de reparación genética.

## SINTOMATOLOGÍA Y HALLAZGOS CLÍNICOS ASOCIADOS A CÁNCER DE OVARIO

La detección temprana es la clave para el tratamiento exitoso del cáncer epitelial de ovario, sin embargo, rara vez se diagnostica en estadios iniciales porque los síntomas son inespecíficos o están ausentes cuando el tumor se localiza solo en el ovario <sup>(12)</sup>.

Se estima que solo el 15 % de los cánceres epiteliales de ovario que se diagnostican están limitados al ovario, 17 % con extensión pelviana

y 62 % tienen enfermedad diseminada <sup>(12,13)</sup>. Los síntomas que sugieren cáncer de ovario incluyen: dolor pelviano o abdominal, urgencia o cambios en la frecuencia miccional, meteorismo, saciedad temprana, especialmente si son de reciente aparición (menos de un año) y frecuentes (más de 12 días al mes). Un índice de síntomas positivo (cualquiera de estos seis síntomas referidos, presentes durante más de 12 días al mes en menos de un año) tiene una sensibilidad de 56,7 % para la enfermedad en estadios tempranos y de 79,5 % en enfermedad avanzada. La especificidad fue del 90 % en pacientes mayores de 50 años y de 86,7 % en pacientes menores de 50 años <sup>(13)</sup>.

La presencia de una masa pelviana en la evaluación clínica es un signo importante de que pueda existir un cáncer de ovario, ocasionalmente los pacientes pueden presentarse con obstrucción intestinal debido a las masas abdominales o disnea producto de un derrame pleural. Las pacientes premenopáusicas con enfermedad temprana pueden referir trastornos menstruales. Los síntomas agudos como dolor secundario a rotura o torsión son inusuales. Pueden detectarse metástasis ganglionares en el examen físico las cuales suelen ubicarse en las regiones inguinales, supraclaviculares o axilares <sup>(12,14)</sup>.

## PESQUISA DE CÁNCER DE OVARIO

La mayoría de las mujeres con cáncer de ovario tienen síntomas poco específicos o vagos, por lo tanto la enfermedad no debe ser considerada siempre como una patología silenciosa, especialmente cuando se realiza una interpretación o evaluación adecuada de la paciente sintomática <sup>(15,16)</sup>.

No se recomienda la pesquisa de cáncer de ovario para mujeres con riesgo promedio <sup>(15)</sup>. Los protocolos que combinan CA125 y ultrasonido transvaginal no han demostrado la eficacia suficiente para ponerlo en práctica fuera de los ensayos clínicos, porque tienen una alta tasa de falsos positivos en mujeres premenopáusicas, que a menudo conduce a una intervención quirúrgica

innecesaria <sup>(7)</sup>.

No hay ninguna prueba de que la pesquisa rutinaria del cáncer de ovario, ya sea en la población general o de alto riesgo con marcadores séricos, ultrasonido, exámenes pélvicos disminuya la mortalidad <sup>(3,7,16)</sup>. No hay ninguna recomendación para el cribado rutinario del cáncer de ovario emanada de cualquier organización nacional o multilateral. La recomendación, sobre este tópico, es esperar los resultados del *United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)* para el año 2015.

La identificación de pacientes que están en riesgo genético para desarrollar cáncer de ovario, es la medida más eficaz para la prevención y detección temprana de esta enfermedad. Se debe considerar la combinación de examen pélvico, ultrasonido transvaginal y CA125 cada 6 meses a partir de los 35 años, o de 5 a 10 años antes que la edad más temprana que el cáncer de ovario diagnosticado la primera vez en la familia <sup>(7)</sup>. Las estrategias de despistaje usando ultrasonido transvaginal y el CA125 sérico están actualmente en estudio y pueden disminuir el estadio para el momento del diagnóstico, pero aún no se ha demostrado de manera convincente que mejore la supervivencia <sup>(12)</sup>.

## PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO

Existe una disminución del riesgo de cáncer epitelial de ovario de 20 % a 30 % con el uso de anticonceptivos orales (ACO) (RR: 0,7 a 0,8) por 5 años y hasta 50 % (RR: 0,5) cuando son usados por más de 5 años. La disminución del riesgo es de un 20 % por cada año de tratamiento. La protección se mantiene por 30 años después de suspender el ACO con una disminución de la protección de aproximadamente 10 % cada 5 años <sup>(6,8,17-24)</sup>. Esta disminución del riesgo de cáncer de ovario se observó en todos los tipos histológicos salvo en el tipo mucinoso <sup>(17,21)</sup>. Las diferentes concentraciones de estrógenos en los ACO tienen el mismo efecto preventivo <sup>(18, 25)</sup>.

Otros estudios asocian disminución mayor de riesgo a mayor dosis de progestágeno <sup>(25)</sup>; sin embargo, hay estudios que asocian un mayor efecto protector con dosis más bajas de estrógenos y progestágenos <sup>(20)</sup>.

El uso de ACO disminuye la incidencia de cáncer de ovario entre 45 % y 60 % en pacientes con mutaciones BRCA1 y en un 60 % en pacientes con mutaciones BRCA2 <sup>(21,26)</sup>. El uso de ACO pudiera aumentar el riesgo de cáncer de mama en pacientes con mutaciones BRCA1 y 2 provenientes de la línea paterna, con ningún efecto protector apreciable en la prevención del cáncer de ovario <sup>(27)</sup>.

La multiparidad se ha relacionado con un efecto protector, registrándose una disminución del riesgo de cáncer de ovario de aproximadamente 8 % por cada embarazo a término <sup>(6)</sup>.

La esterilización quirúrgica disminuye el riesgo de cáncer de ovario en un 34 % (RR: 0,66) en la población general. Sin embargo, no debe ser recomendada como medida de reducción de riesgo <sup>(18,23)</sup>. La esterilización quirúrgica disminuye, también, la incidencia de cáncer de ovario en un 25 % en pacientes con mutaciones BRCA <sup>(28)</sup>.

La anexectomía bilateral (ooforosalingectomía bilateral) profiláctica disminuye el riesgo en un 80 % de padecer cáncer de ovario en pacientes de alto riesgo, sin embargo, se mantiene una probabilidad de desarrollar cáncer epitelial peritoneal primario menor de 1 % después de la cirugía. Esta intervención es la estrategia de reducción de riesgo más efectiva para evitar el cáncer de ovario en este grupo de pacientes <sup>(29-31)</sup> y además se asocia a una disminución de la mortalidad general en pacientes de alto riesgo <sup>(29,30,32,33)</sup>. La anexectomía bilateral pareciera ser más eficaz en la reducción de riesgo de cáncer de ovario en pacientes con mutaciones BRCA1 que en aquellas con mutación del BRCA2 <sup>(34)</sup>.

El procedimiento mínimo recomendado es una anexectomía bilateral con resección de segmento

intersticial de la trompa. La histerectomía aumenta la morbilidad operatoria pero facilita el manejo hormonal posterior y evitaría el riesgo de desarrollo de una neoplasia en la trompa remanente a nivel intersticial <sup>(24)</sup>. Se requiere una evaluación histopatológica exhaustiva de los ovarios y trompas obtenidos en el marco de una cirugía profiláctica con el fin de descartar un cáncer oculto, cuya ocurrencia se estima en un 3 % en las pacientes con mutaciones BRCA <sup>(35,36)</sup>. La edad recomendada para la anexectomía bilateral es entre 35 y 40 años o al completar la paridad <sup>(36)</sup>. El lavado peritoneal durante la anexectomía bilateral en pacientes de alto riesgo permite identificar carcinoma peritoneal oculto, siendo esencial la evaluación exhaustiva de la pelvis y de todas las superficies peritoneales; sin embargo, se necesitan más estudios para recomendar la citología peritoneal como parte del protocolo de cirugía de intervención de riesgo <sup>(36-38)</sup>.

No hay evidencia convincente de un efecto preventivo de la actividad física en el desarrollo de cáncer de ovario <sup>(39)</sup>. El uso de fenretidina, retinoide sintético, como quimioprevención no hormonal en pacientes de alto riesgo se encuentra aún en etapa experimental <sup>(40,41)</sup>.

La dieta rica en fécula (OR:1,2) y la ingesta de carnes rojas (OR:1,5) aumentan el riesgo de cáncer de ovario. Los alimentos de origen animal, el pescado, vitaminas, vegetales crudos, y con alto contenido de fibra no aumentan el riesgo de cáncer de ovario. Una dieta baja en grasa, podría disminuir la incidencia de cáncer de ovario <sup>(41-43)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Ministerio del Poder Popular para la Salud, Programa de Oncología. Registro Nacional de Cáncer. Venezuela 2013. Disponible en: URL:www.mpps.gob.ve.
2. [No authors List]. Estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. Disponible en: URL: http://www.globocan.iarc.fr
3. Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(1):1-12.
4. Chiaffarino F, Pelucchi C, Parazzini F, Negri E, Franceschi S, Talamini R, et al. Reproduce and hormonal factors and ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2001;12(3):337-341.
5. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2003;104(2):228-332.
6. Tsilidis K, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer.* 2011;105(9):1436-1442.
7. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, Cohn DE, Kauff ND, Duska LR, et al. SGO White paper on ovarian cancer: Etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol.* 2010;119(1):7-17.
8. Braem MGM, Onland-Moret NC, Van der Brandt PA, Goldbohm RA, Peeters PHM, Kruitwagen R, et al. Reproductive and hormonal factors in association with ovarian cancer in the Netherlands cohort study. *Am J Epidemiol.* 2010;172(10):1181-1189.
9. Saleemuddin A, Folkins AK, Garrett L, Garber J, Muto MG, Crum CP, et al. Risk factors for a serous cancer precursor ("p53 signature") in women with inherited BRCA mutations. *Gynecol Oncol.* 2008;111(2):226-232.
10. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, Flanagan A, Arnout L, Merrett S, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res.* 2004;10:2473-2481.
11. Singer G, Stöhr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao DF, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low and high grade de carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: A mutational analysis with immunohistochemistry correlation. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:218-224.
12. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:183-203.
13. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: Possibilities for earlier detection. *Cancer.* 2007;109(2):221-227.
14. Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnosed and relapsed

- epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 5):v23-30.
15. Goff BA. Ovarian cancer screening and early detection. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39:183-194.
  16. Clarke-Pearson DL. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(2):170-177.
  17. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: Collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet.* 2008;371:303-314.
  18. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2007;166(8):894-901.
  19. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: Cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ.* 2007;335:651-658.
  20. Lurie G, Thompson P, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, Goodman MT. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol.* 2007;109:597-607.
  21. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):631-650.
  22. Crane K. Oral contraceptives as ovarian cancer prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(17):1286-1287.
  23. Ness RB, Dodge RC, Edwards RP, Baker JA, Moysich KB. Contraception methods, beyond oral contraceptives and tubal ligation, and risk of ovarian cancer. *Ann Epidemiol.* 2011;21(3):188-196.
  24. Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, Beral V, Tzonou A, et al. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer.* 2002;102(3):262-265.
  25. Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, Moorman PG, Rodriguez GC. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(1):32-38.
  26. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dørum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1998;339(7):424-428.
  27. Bernholtz S, Laitman Y, Kaufman B, Paluch Shimon S, Friedman E. Cancer risk in Jewish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Effects of oral contraceptive use and parental origin of mutation. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129 (2):557-563.
  28. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: A case-control study. *Lancet Oncol.* 2007;8(1):26-34.
  29. Rosen B, Kwon J, Fung Kee Fung M, Gagliardi A, Chambers A, et al. Systematic review of management options for women with a hereditary predisposition to ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;93(2):280-286.
  30. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2: Mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010;304(9):967-975.
  31. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 Mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(2):80-87.
  32. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2002;346:1616-1622.
  33. Kauff ND, Satagopan J. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1609-1615.
  34. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: A multicenter, prospective study. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1331-1337.
  35. Domchek SM, Friebel TM, Garber JE, Isaacs C, Matloff E, Eeles R, et al. Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124(1):195-203.
  36. [No authors List] NCCN. Genetic/familial high risk assessment breast and ovarian. NCCN guidelines version 1. 2012. Panel members. Disponible en: URL:www.nccn.org.

37. Landon G, Stewart J, Deavers M, Lu K, Sneige N. Peritoneal washing cytology in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomies: A 10-year experience and reappraisal of its clinical utility. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):683-686.
38. Colgan TJ, Boerner SL, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B. Peritoneal lavage cytology: An assessment of its value during prophylactic oophorectomy. *Gynecol Oncol.* 2002;85(3):397-403.
39. Lahmann PH, Friedenreich C, Schulz M, Cust AE, Lukanova A, Kaaks R, et al. Physical activity and ovarian cancer risk: The European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(1):351-354.
40. Cazzaniga M, Varricchio C, Montefrancesco C, Feroce I, Guerrieri-Gonzaga A. Fenretinide (4-HPR): A preventive chance for women at genetic and familial risk? *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:172897.
41. Edefonti V, Decarli A, La Vecchia C, Bosetti C, Randi G, Franceschi S, et al. Nutrient dietary patterns and the risk of breast and ovarian cancers. *Int J Cancer.* 2008;122(3):609-613.
42. Bosetti C, Negri E, Franceschi S, Pelucchi C, Talamini R, Montella M, et al. Diet and ovarian cancer risk: A case-control study in Italy. *Int J Cancer.* 2001;93(6):911-915.
43. Prentice RL, Thomson CA, Caan B, Hubbell FA, Anderson GL, Beresford SA, et al. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the women's health initiative dietary modification randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(20):1534-1543.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

### CLÍNICA

El cáncer de ovario se diagnostica generalmente en estadios avanzados y usualmente por la presencia de una masa pelviana o abdominal encontrada al examen físico. Con frecuencia el hallazgo es realizado incidentalmente por un estudio de imágenes ante síntomas gastrointestinales o ginecológicos inespecíficos. Desafortunadamente el diagnóstico es realizado frecuentemente cuando la enfermedad se ha extendido fuera del ovario. Más del 90 % de las mujeres con cáncer de ovario reportan algún

síntoma antes del diagnóstico, lamentablemente estos son inespecíficos y susceptibles de ser ignorados. Algunos de ellos son meteorismo 70 %, incremento del diámetro abdominal 67 %, dolor o "presión" pelviana 60 %, sangrado genital anormal 55 % y urgencia urinaria en el 50 % <sup>(1)</sup>. El tamaño del tumor no indica la severidad de la enfermedad. Muchas masas pelvianas pueden ser abscesos tubo-ováricos o estar asentadas en estructuras anatómicas diferentes al ovario, tales como enfermedad diverticular del colon, riñón pelviano y miomas uterinos o intraligamentarios. El diagnóstico definitivo de estas lesiones se logrará gracias a la evaluación con estudios adicionales de imágenes o endoscopia y finalmente mediante la realización de un procedimiento quirúrgico a fin de obtener muestra para el análisis histopatológico del espécimen con una tasa de error de la biopsia peroperatoria (corte congelado) de alrededor del 5 % <sup>(2)</sup>.

### ULTRASONIDO TRANSVAGINAL Y TRANSABDOMINAL

El ultrasonido transvaginal (USTV) es el estudio de elección para evaluar una masa anexial, es una prueba económica, disponible y no invasiva, cuyas desventajas son que es operador-dependiente y tiene limitaciones en la evaluación de estructuras anatómicas vecinas. Evalúa adecuadamente la morfología de la lesión en la escala de grises, identificando de manera precisa el tamaño, la presencia o no de tabiques sospechosos ( $\geq 3$  mm), presencia de papilas, la regularidad de la cápsula y la naturaleza quística o sólida de la lesión. Igualmente aporta información valiosa sobre la presencia de ascitis <sup>(3,4)</sup>. La sensibilidad del método en manos experimentadas es de 85 %, especificidad del 98,7 %, un valor de predicción positivo de 14 % y valor de predicción negativo de 99,9 % <sup>(5)</sup>.

En el caso de masas mayores de 10 cm que se ubican por encima del techo vesical, sobrepasando la pelvis menor es preferible

evaluar a las pacientes utilizando también el ultrasonido transabdominal. En cualquier caso, los estudios son complementarios y deben ser usados conjuntamente <sup>(6-9)</sup>. Solo el 13 % al 21 % de las lesiones sospechosas por ultrasonido terminan siendo malignas <sup>(10)</sup>.

Si bien el USTV se ha utilizado para la pesquisa de cáncer de ovario temprano todos los esfuerzos en este sentido han sido desalentadores en disminuir la mortalidad en cáncer epitelial de ovario <sup>(7,8)</sup>. El USTV como modalidad independiente para la detección de cáncer de ovario en estadios tempranos tiene un valor muy limitado en mujeres asintomáticas <sup>(5)</sup>.

### ULTRASONIDO DOPPLER

Es un complemento al ultrasonido en donde se evalúa la ubicación de los vasos sanguíneos con respecto al tumor, el número de vasos, patrón y confluencia vascular. Igualmente debe medirse el índice de resistencia vascular (IR). La combinación del efecto Doppler a la escala de grises mejora la evaluación diagnóstica de las lesiones ováricas <sup>(4)</sup>. Debido a la falta de capa muscular del neo-vaso y a la presencia de múltiples comunicaciones arterio-venosas los IR bajos se relacionan con lesiones malignas. La sensibilidad del US Doppler en metástasis peritoneales es baja, cerca del 70 %, comparada con la RMN (95 %) y la TAC (92 %) <sup>(7)</sup>.

### TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC)

Es el estudio de elección para evaluar la extensión de la enfermedad, es de rápida ejecución, interpretación accesible y bajo costo. Se deberían usar equipos de alta resolución con cortes cada 5 mm, especialmente en la pelvis. La TAC debería poder evaluar con precisión el sitio del tumor primario, los potenciales implantes peritoneales, los ganglios afectados y los órganos sólidos de la cavidad peritoneal. Su principal inconveniente es que no puede ser utilizado

en pacientes con alergia a medios de contraste yodados y no permite identificar enfermedad metastásica peritoneal con implantes menores a 1 cm. Su sensibilidad es del 85 %-93 %, especificidad del 91 %-96 %, valor de predicción positivo de 94 % y valor de predicción negativo de 96 % <sup>(7)</sup>. Evalúa mejor que la resonancia los implantes calcificados.

Los hallazgos en la TAC que podrían relacionarse con enfermedad irsecable son los siguientes:

- La presencia de enfermedad voluminosa en el pedículo hepático y ligamento hepatoduodenal (mayor de 1 cm).
- Compromiso de la base del mesenterio.
- Múltiples imágenes metastásicas del parénquima hepático.
- Adenomegalias retroperitoneales de localización cefálica a los vasos renales.
- Grandes masas metastásicas sobre la superficie peritoneal.

### RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

Es útil en la estadificación pre-operatoria y en la predicción de la resecabilidad, define mejor que la TAC la morfología de la lesión, permitiendo dilucidar a través de las diferentes señales de intensidad de los tejidos blandos, si son lesiones con un patrón imaginológico benigno, inflamatorio o maligno; sobre todo en la diferenciación de los casos de endometriosis <sup>(11)</sup>. Adicionalmente nos permite evidenciar o descartar la invasión a vejiga y recto. Posee ventajas interesantes como son: la evaluación de la masa en relación con la pelvis menor, en pacientes embarazadas con masas anexiales y en pacientes con hipersensibilidad a los contrastes yodados. Ofrece una sensibilidad del 93 %, especificidad de 86 %, valor de predicción positivo de 94 % y un valor de predicción negativo de 96 % <sup>(12)</sup>. Su principal desventaja es su costo y baja disponibilidad.

## PET/CT

La tomografía de emisión de positrones (PET) es un método avanzado, no invasivo que nos permite la identificación de tumores con alteraciones fisiológicas y metabólicas. Debido a que las células malignas demuestran marcada actividad glicolítica, presentan como característica metabólica una mayor captación de FDG (Fluoro-desoxi-glucosa), el cual es un índice de alta sospecha para lesiones malignas. Es el método de más reciente aparición en la evaluación del cáncer epitelial de ovario<sup>(7)</sup>. Sus indicaciones son:

- Detección de recurrencias que cursan con elevación del CA125 sin enfermedad detectable por estudios de imágenes convencionales.
- Evaluación de enfermedad a distancia en pacientes candidatas a citorreducción secundaria.
- Diagnóstico de la enfermedad residual.
- Evaluación de la respuesta al tratamiento adyuvante y neoadyuvante.

Entre sus principales desventajas está el elevado costo y disponibilidad, además de posibles falsos negativos dados por:

- Tumores pequeños (menores de 3 mm).
- Presencia de necrosis intra-tumoral.
- Tumores con alto contenido mucinoso.
- Tumores quísticos.
- Tumores de bajo grado.

En cuanto a los falsos positivos de este método se ha relacionado con:

- Cambios posterior a tratamientos (quirúrgicos y/o radioterapia)
- Procesos inflamatorios o infecciosos asociados.

La sensibilidad en general del PET/CT está alrededor de 90 %, especificidad 85 %-88 %, el

valor de predicción positiva entre 89 %- 98 % y el valor de predicción negativa entre 73 %- 75 %<sup>(13-19)</sup>.

## MARCADORES TUMORALES

El CA-125 es una glicoproteína de alto peso molecular (>200 KD) y es el biomarcador más ampliamente estudiado para cáncer de ovario, se expresa en tejidos derivados del epitelio celómico (células mesoteliales de la pleura, pericardio, y peritoneo) y en el epitelio mülleriano (trompas uterinas, endometrio y epitelio endocervical).

Las concentraciones elevadas en el suero de CA-125, ( $\geq 35$  U/mL) las podemos encontrar en el 80 % de las mujeres con carcinoma de ovario, en el 26 % de las mujeres con tumores ováricos benignos y en el 66 % de las pacientes con condiciones no neoplásicas<sup>(5,20)</sup>.

Cuando el CA-125 fue asociado a la edad y a los criterios ultrasonográficos la sensibilidad y la especificidad se incrementaron, actualmente están en desarrollo varios algoritmos que asocian los marcadores tumorales a los estudios imaginológicos en el intento de encontrar el subgrupo de pacientes con cáncer de ovario temprano.

Un ejemplo más sofisticado del uso del CA125 está en el desarrollo de la prueba ROCA (*Risk of ovarian cancer algorithm*), el cual se basa en medidas seriadas de CA125. Cuando la puntuación del índice ROCA está por encima del 1 %, las pacientes deben ser sometidas a USTV<sup>(5)</sup>.

En pacientes con enfermedad estadios II, III y IV los niveles de CA125 se elevan (>35 U/mL) en el 90 % de los casos; sin embargo, solo el 50 % de las pacientes con enfermedad confinada al ovario (estado I) presentan niveles altos<sup>(2)</sup>.

La tasa de disminución del CA-125 después del primer ciclo de quimioterapia es un indicador del pronóstico de supervivencia de la paciente<sup>(2)</sup>.

La utilidad más resaltante del CA125 es en el seguimiento de pacientes que fueron sometidas

a un protocolo de ovario y que registraron una elevación en la fase preoperatoria (pacientes marcadoras). La enfermedad residual fue detectada en un 95 % de los casos en aquellas pacientes cuyas concentraciones de CA125 fueron mayores a 35 U/mL en el posoperatorio mediato. Sin embargo, un resultado negativo no excluye la presencia de una recaída, la mitad de las pacientes que tuvieron un resultado negativo tenían un carcinoma microscópico residual <sup>(2,21)</sup>.

El HE4 (proteína epididimal humana 4) se sobre-expresa solo en el carcinoma epitelial de ovario y no en la endometriosis como ocurre con el CA125. Utilizado como marcador único posee más sensibilidad y especificidad que el CA125 pero la verdadera utilidad radica en determinarlos juntos. Otra utilidad radica en que el uso combinado con el CA125 mejora el seguimiento de los pacientes porque HE4 aumenta en el caso de una recurrencia pero permanece disminuido en el 75 % de los que no tienen progresión de enfermedad. Por lo tanto la medición simultánea previa a los ciclos de quimioterapia es útil para conocer el estado y la respuesta del paciente <sup>(22)</sup>.

Los valores de CA125, HE4 y el estado menstrual son utilizados en el cálculo de otro nuevo índice de riesgo llamado ROMA (*risk of ovarian malignancy algorithm*). Este permite predecir el hallazgo de cáncer epitelial de ovario en mujeres con masa pelviana y alteraciones de estos biomarcadores <sup>(23)</sup>.

## ESTADIOS DE LA FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (FIGO)

Estadio I: tumor limitado a los ovarios.

IA: tumor limitado a un ovario; no hay ascitis que contenga células malignas; no hay tumor en las superficies externas del ovario y su cápsula permanece intacta.

IB: tumor limitado a ambos ovarios; no hay ascitis que contenga células malignas; no hay

tumor en las superficies externas; cápsula intacta.

IC: tumor limitado a uno o a ambos ovarios, pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, o con la cápsula rota, o con ascitis que contenga células malignas, o con lavados peritoneales positivos.

Estadio II: el tumor puede afectar a uno o a los dos ovarios y se ha extendido a la pelvis.

IIA: el tumor se ha extendido invadiendo el útero y/o las trompas de Falopio.

IIB: el tumor se ha extendido a otros tejidos pélvicos.

IIC: tumor con estadio IIA o IIB que, además, presenta tumor en la superficie de uno o ambos ovarios; o con la cápsula rota; o con ascitis que contenga células malignas; o con lavados peritoneales positivos.

Estadio III: el tumor puede afectar a uno o a los dos ovarios, presenta implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios linfáticos positivos, es decir, que hay presencia de células tumorales en los ganglios.

IIIA: tumor limitado a la pelvis con ganglios negativos, pero con afectación microscópica de las superficies peritoneales abdominales confirmadas.

IIIB: tumor limitado a la pelvis con ganglios negativos, pero con implantes abdominales que no superan los 2 cm de diámetro.

IIIC: tumor limitado a la pelvis, pero con implantes abdominales mayores de 2 cm de diámetro y/o con afectación ganglionar.

Estadio IV: existencia de metástasis en órganos distantes. En caso de existir derrame pleural, este debe ser citológicamente positivo, es decir contener células tumorales en el líquido extraído <sup>(2,3,5)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Hartman CA, Juliato CR, Sarian LO, Barreta A,

- de Toledo MC, Pitta Dda R, et al. Inclusion of symptoms in the discrimination between benign and malignant adnexal masses. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(11):511-517.
2. DiSaia P. En: DiSaia P, Cresman W, editores. *Clinical Gynecologic Oncology*. 7ª edición. Filadelfia: Mosby Elsevier; 2007.
  3. Coleman RL, Ramirez PT, Gershenson DM. Neoplastic diseases of the ovary screening, benign and malignant epithelial and germ cell neoplasms, sex-cord stromal tumors. En: Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, Katz VL, editores. *Comprehensive Gynecology*. 6a edición. Filadelfia: Elsevier Mosby; 2012.p.731-771.
  4. Bell D, Harpreet K. Pannu HK. Radiological assessment of gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38:45-68.
  5. Hartman CA, Juliato CR, Sarian LO, Toledo MC, Jales RM, Morais SS, et al. Ultrasound criteria and CA 125 as predictive variables of ovarian cancer in women with adnexal tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(3):360-366.
  6. Goff BA. Ovarian cancer screening and early detection. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(2):183-194.
  7. Woodward P, Hosseinzadeh K Saenger JS. From the archives of the AFIP radiologic staging of ovarian carcinoma with pathologic correlation. *RadioGraphics.* 2004;24(1):225-246.
  8. Schorge JO, Modesitt SC. SGO White paper on ovarian cancer: Etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol.* 2010;119:7-17.
  9. Shanbhogue AK, Shanbhogue DK, Prasad SR, Surabhi VR, Fasih N, Menias CO. Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: A comprehensive review. *RadioGraphics.* 2010;30(4):903-919.
  10. Jelovac D, Armstrong D. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *Ca Cancer J Clin.* 2011;61(3):183-203.
  11. Jung SE, Lee JM, Rha SE, Byun JY, Jung JI, Hahn ST. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. *RadioGraphics.* 2002;22(6):1305-1325.
  12. Imaoka I, Wada A, Kaji Y, Hayashi T, Hayashi M, Matsuo M, et al. Developing an MR imaging strategy for diagnosis of ovarian masses. *Radiographics.* 2006;26 (5):1431-1448.
  13. Kyriazi S, Collins DJ, Morgan VA, Giles SL, de Souza NM. Diffusion weighted imaging of peritoneal disease for non-invasive staging of advanced ovarian cancer. *Radiographics.* 2010;30(5):1269-1285.
  14. Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, Naehrig J, Rutke S, Weber WA, et al. Prediction of response to neo-adjuvant chemotherapy by sequential F-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7445-7453.
  15. Amit A, Schink J, Reiss A, Lowenstein L. PET/CT in gynecologic cancer: Present applications and future prospects a clinician's perspective. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(1):1-21.
  16. Chung HH, Kwon HW, Kang KW, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Preoperative [18F] FDG PET/CT predicts recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2012;23(1):28-34.
  17. International Atomic Energy Agency Vienna (IAEA) Human health series. Appropriate use of FDG-PET for the management of cancer patients. 2011.
  18. Son H, Khan SM, Rahaman J, Cameron KL, Prasad-Hayes M, Chuang L, et al. Role of FDG PET/CT in staging of recurrent ovarian cancer. *RadioGraphics.* 2011;31(2):569-583.
  19. Prakash P, Cronin CG, Blake MA. Role of PET/CT in ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194:W464-W470.
  20. Lalwani N, Prasad SR, Vikram R, Shanbhogue AK, Huettner PC, Fasih N. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: Implications for diagnosis and treatment. *Radiographics.* 2011;31(3):625-646.
  21. Lu D, Kuhn E, Bristow RE, Giuntoli RL 2nd, Kjær SK, Shih IeM, et al. Comparison of candidate serologic markers for type I and type II ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;122(3):560-566.
  22. Trudel D, Têtu B, Grégoire J, Plante M, Renaud MC, Bachvarov D, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) and ovarian cancer prognosis. *Gynecol Oncol.* 2012;127(3):511-515.
  23. Bandiera E, Romani C, Specchia C, Zanotti L, Galli C, Ruggeri G, et al. Serum human epididymis protein 4 and risk for ovarian malignancy algorithm as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;12:2496-2506.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

### PATOGÉNESIS DE LOS TUMORES EPITELIALES DEL OVARIO

Tradicionalmente se ha propuesto que la carcinogénesis de los tumores epiteliales de ovario deriva del epitelio de superficie ovárico (que es un mesotelio modificado) y de los cambios metaplásicos a los cuales se encuentra expuesto, lo que explica el desarrollo de los distintos tipos celulares: seroso, endometroide, células claras, mucinoso y de células transicionales (Brenner). Uno de los mayores problemas en dilucidar tales eventos se debe al hecho de que es una enfermedad heterogénea compuesta por diferentes tipos de tumores con características clínico-morfológicas y comportamiento ampliamente distintos entre sí<sup>(1,2)</sup>. Con base en una serie de estudios morfológicos, moleculares y genéticos, se ha propuesto un modelo dual que categoriza los tumores de ovario en dos grandes grupos:

#### Tipo I:

Son tumores clínicamente indolentes que se presentan generalmente en estadios tempranos. Exhiben una línea compartida entre neoplasias quísticas benignas y sus carcinomas correspondientes, casi siempre con un paso intermedio (tumores de bajo grado de malignidad o *borderline*), lo que apoya el continuo morfológico en la progresión de dichas neoplasias. Se incluyen tumores serosos y endometrioides de bajo grado, células claras y carcinomas mucinosos. Son genéticamente más estables y presentan mutaciones específicas entre los distintos tipos histológicos: los tumores serosos de bajo grado presentan mutación de KRAS, BRAF y ERBB2 hasta en un tercio de los casos y rara vez presentan mutación del p53. Los tumores endometrioides de bajo grado presentan mutaciones somáticas de CTNNB1 (que codifica la  $\beta$  catenina), PTEN y PIK3CA. Los carcinomas mucinosos tienen una de la mutación del KRAS en más del 50 % de los casos. Los carcinomas de células claras tienen un alto porcentaje de

mutaciones activas de PIK3CA.

#### Tipo II:

Son altamente agresivos y casi siempre se presentan en estadios avanzados de la enfermedad, correspondiendo aproximadamente con el 75 % de los carcinomas epiteliales de ovario. Tienen características morfológicas similares entre sí y la supervivencia es pobre. Exhiben patrones de aspecto papilar, glandular y sólido y se diagnostican como tumores serosos y endometrioides de alto grado, carcinomas indiferenciados y también se incluyen los tumores müllerianos mixtos malignos (carcinosarcomas). Al ser genéticamente más inestables, casi siempre presentan mutaciones de p53 (en más del 80 % de los casos) y de CCNE1 (que codifica para ciclina E1). Probablemente esto explicaría el supuesto origen de novo que puede presentarse en los tumores epiteliales ováricos<sup>(1,2)</sup>.

Desde finales de la década de 1990, se ha considerado a la trompa de Falopio, específicamente en su porción distal como el origen de muchas neoplasias epiteliales ováricas. Esto debido a la presencia de una lesión precursora “latente” del carcinoma seroso pelviano descrito recientemente en la fimbria tubárica, conocida como “señal de p53”, la cual fue demostrada por la presencia de carcinoma de trompa uterina tanto en mujeres que presentaban o no mutaciones de BRCA, además que cerca de la mitad de las series consecutivas de carcinomas serosos de ovario y peritoneo coexistían con un posible primario tubárico en la forma de carcinoma intra-epitelial tubárico precoz. Por otro lado, esta lesión precursora comparte muchos atributos con el carcinoma seroso tales como: localización (fimbria tubárica), daño del ADN (localización  $\gamma$ -H2AX) y mutación del p53, sobre todo en los tumores de alto grado<sup>(3,4)</sup>.

### CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE OVARIO

Los tumores epiteliales de ovario constituyen más del 50 % de las neoplasias de este órgano.

Incluye tanto componentes epiteliales y estromales, de allí que frecuentemente se denominen epiteliales-estromales. El término estromal refleja que estos tumores pueden tener un componente estromal derivado del estroma especializado del ovario y el mismo, en algunas ocasiones, es capaz de la síntesis de hormonas, induciendo por ejemplo hiperestrogenismo. Sin embargo, en la mayoría de los casos el estroma es de tipo no específico y sin secreción hormonal. Actualmente los tumores epiteliales se subdividen en serosos, mucinosos, endometrioides, células claras, transicionales, escamosas, mixtos-epiteliales e indiferenciados.

## **TUMORES SEROSOS**

### **TUMORES SEROSOS BENIGNOS**

Los tumores serosos benignos están constituidos por células con patrones que semejan al crecimiento de la trompa uterina y se subdividen desde las formas más simples que incluyen a los quistes corticales de inclusión (endosalpingiosis), cistadenomas, cistadenofibromas, adenofibromas, adenofibromas papilares y adenofibromas de la superficie papilar. Macroscópicamente son tumores de aspecto quístico, superficie lisa con vascularización prominente y con un contenido líquido claro. El tamaño es variable y va desde pocos centímetros hasta grandes masas de 30 cm o más. Se pueden observar lesiones con áreas sólidas y quísticas. Histológicamente pueden estar revestidas por epitelio cilíndrico o cúbico con una sola hilera de células y algunas pueden poseer cilios en la superficie apical o papilas con limitada estratificación, no mayor a dos hileras de células. El componente estromal es de tipo colagenizado y fibroso. Pueden presentar calcificaciones distróficas<sup>(5-7)</sup>.

### **TUMOR SEROSO DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD (TSBPM), SINÓNIMOS: TUMOR SEROSO PROLIFERATIVO**

### **ATÍPICO/TUMOR SEROSO BORDERLINE)**

Macroscópicamente, los TSBPM muestran uno o varios quistes revestidos por papilas finas y cohesivas en la superficie externa e interna y es frecuente la coexistencia de crecimiento exofítico e intraquístico. Los quistes contienen líquido seroso y raramente con contenido sero-mucinoso cuando son de tipo mixto. Son frecuentemente bilaterales y de aspecto blanquecino. Histológicamente, los TSBPM se caracterizan por glándulas y papilas revestidas con células epiteliales cúbicas o columnares y células ciliadas semejantes a las del epitelio tubárico. En el 25 % de los casos se encuentran cuerpos de psammoma. Las características histológicas distintivas de estas neoplasias son: 1. Papilas ramificadas que se hacen cada vez más finas y acaban formando nidos de células epiteliales que se separan del estroma (ramificación progresiva), 2. Atipia nuclear variable y 3. Ausencia de invasión destructiva del estroma o de crecimiento sólido con arquitectura cribiforme.

Los TSBPM pueden mostrar ciertas variaciones morfológicas que dificultan el diagnóstico de los carcinomas. Las características que los distinguen son: a. Arquitectura micropapilar, b. Microinvasión y c. Implantes peritoneales, los cuales se describirán más adelante<sup>(8-10)</sup>.

a. Arquitectura micropapilar: los TSBPM pueden mostrar de forma infrecuente proliferación micropapilar (o cribiforme) exuberante que no se acompaña de invasión del estroma. Algunos autores la describen con el término de «carcinoma seroso micropapilar» (no-invasivo) porque postulan que tienen un pronóstico más parecido a un carcinoma que a un TSBPM típico<sup>(11-13)</sup>. Sin embargo, la mayoría de los autores no comparten esta opinión y prefiere utilizar el término de TSBPM micropapilar. Se trata de papilas finas (5 veces más largas que anchas) que parten directamente de los tallos fibrosos y no se

ramifican, lo cual confiere al tumor un aspecto en «cabeza de medusa» característico. Las papilas están revestidas por células cúbicas no ciliadas con un cociente núcleo/citoplasmático aumentado. El grado de atipia nuclear es leve y las mitosis son escasas.

- b. A diferencia de los TSBPM típicos, estos tumores son más homogéneos y se caracterizan por una mayor proliferación de células epiteliales de aspecto uniforme. En casi todos se encuentran áreas de TSBPM típico que probablemente preceden a las neoplasias micropapilares. La arquitectura micropapilar indica un grado de proliferación epitelial mayor al que se evidencia en los TSBPM típicos y por lo tanto, algunos investigadores postulan que están cercanos a los carcinomas serosos. Los estudios de inmunohistoquímica, moleculares y de mutaciones han demostrado que existen diferencias entre los 3 tipos histológicos (TSBPM típicos, TSBPM micropapilares y carcinomas serosos). Estos hallazgos sugieren que los TSBPM micropapilares constituyen un grado de proliferación neoplásica intermedia entre los TSBPM típicos y los carcinomas serosos. Aunque la presencia de la arquitectura micropapilar en combinación con otros parámetros clínicos y patológicos (por ejemplo: estadio avanzado, implantes peritoneales invasivos y microinvasión del estroma) puede asociarse a un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, el aspecto micropapilar en sí representa un indicador de mal pronóstico. En conclusión, esta variante a pesar de estar clasificada dentro de los TSBPM, algunos autores lo consideran como un carcinoma seroso de bajo grado de malignidad<sup>(11-13)</sup>.
- c. Microinvasión: aproximadamente el 10 % de los TSBPM típicos contiene uno o más focos de microinvasión del estroma constituidos por células epiteliales aisladas o escasas células con abundante citoplasma eosinófilo. Las células aparecen rodeadas por un halo

claro que las separa del estroma. Los focos de microinvasión (no superiores a 10 mm<sup>2</sup> de área o a 3 mm de diámetro mayor) no se acompañan de reacción del estroma y suelen pasar desapercibidos. La inmunotinción para citoqueratinas es una herramienta para detectarlos<sup>(8-10)</sup>.

### **CARCINOMA SEROSO PAPILAR (BAJO Y ALTO GRADO)**

En este consenso se seguirán los parámetros de reclasificación propuestos Vang y col.<sup>(14)</sup> en el cual los clasifica en grado 1 y 2 con base en las características nucleares y el conteo de mitosis, correlacionándolos con el seguimiento clínico, respuesta a la quimioterapia y estudios moleculares de KRAS, BRAF y ERBB2 descritos por Malpica A y recientemente actualizados en su revisión de tumores ováricos de 2008<sup>(15)</sup>. Macroscópicamente en el 60 % -70 % de los casos son bilaterales y el tamaño es de 20 cm de diámetro en promedio. Están constituidos por zonas quísticas y sólidas. El aspecto externo puede ser liso o mostrar excrescencias papilares con zonas de hemorragia y necrosis. Al corte de las neoplasias, se observan tabiques papilares con crecimientos de los mismos hacia el interior del tumor. Histológicamente, en los carcinomas serosos grado 1, se evidencia invasión del estroma por brotes epiteliales que se reconocen por la irregularidad en la interfase epitelio-estroma. Los núcleos son redondeados a ovales, uniformes y pueden presentar nucléolos conspicuos y en algunos casos cilios con arquitectura micropapilar semejante a la de los tumores serosos de bajo potencial de malignidad con atipia leve a moderada.

La presencia de cuerpos de psammoma es frecuente. El conteo de mitosis es menor a 12 por campo de alto aumento. En los carcinomas serosos grado 2, los núcleos son grandes con nucléolos prominentes y el conteo de mitosis es superior a 12 por campo de alto aumento. El rango de pleomorfismo es marcado y los cuerpos de

psammoma son infrecuentes con necrosis extensa en muchos casos. Malpica <sup>(15)</sup> enfatiza que en los carcinomas serosos grado 2 en muchos casos no se pueden reconocer los focos de invasión y el diagnóstico se basa principalmente en las características citológicas y el índice mitótico.

Debido a que los grado 2 pueden presentar patrones sólidos con atipia severa y de tipo “no seroso” en ocasiones se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades como los carcinomas endometrioides de alto grado, carcinomas de células claras de patrón sólido e incluso lesiones de origen metastásicos y se debe estudiar el tumor mediante paneles de inmunohistoquímica para poner en evidencia su origen seroso <sup>(15,16)</sup>. Las evidencias moleculares han demostrado que este sistema de clasificación histológica se corresponde con los modelos de patogénesis ya descritos previamente: los carcinomas serosos grado I serían del modelo tipo I y los carcinomas serosos grado 2 serían del modelo tipo 2 <sup>(1-4,14,15)</sup>.

## NEOPLASIAS MUCINOSAS

### TUMOR MUCINOSO BENIGNO

En las formas benignas de los tumores mucinosos se encuentran el cistoadenoma mucinoso, los cistadenofibromas y adenofibromas mucinosos. Macroscópicamente son masas quísticas multiloculares que contienen un líquido de aspecto gelatinoso y son unilaterales en el 95 % de los casos y pueden llegar a alcanzar gran tamaño en la mayoría de los casos. Histológicamente, al igual que sus contrapartes serosas, contienen una parte epitelial y estromal. Las paredes de los quistes están revestidas por células epiteliales semejantes a las del endocervix o a las del intestino y son cilíndricas con mucina en la porción apical y núcleos de disposición basal. Los cistadenofibromas pueden tener extravasación de mucina. El estroma por lo general es de aspecto fibromatoso <sup>(5,6,7,17)</sup>.

### TUMOR MUCINOSO DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD (TMBPM). SINÓNIMOS: TUMOR MUCINOSO PROLIFERATIVO ATÍPICO/TUMOR MUCINOSO BORDERLINE

Macroscópicamente el tamaño promedio de estos tumores es de 8 cm-10 cm y varía entre 2 cm y 36 cm. En el 80 % de los casos los quistes son uniloculares y la mayoría muestran papilas. Son bilaterales en 12 % a 40 % de los casos y, en los casos unilaterales, el ovario contralateral puede desarrollar posteriormente un tumor semejante en el 7 % de los casos <sup>(18-20)</sup>. Histológicamente, los tumores contienen papilas complejas semejantes a las de los TMBPM. Las papilas se encuentran revestidas por células epiteliales columnares que contienen mucina y son similares a las glándulas endocervicales. Los núcleos muestran atipia leve y las mitosis son infrecuentes. No se observa invasión y necrosis del estroma. La estratificación de las células epiteliales puede alcanzar 20 hileras de núcleos o más sin que ello constituya evidencia de malignidad. También pueden encontrarse otras células epiteliales de tipo mülleriano como células serosas ciliadas, endometrioides y escamosas. No se observan áreas de diferenciación intestinal. Recientemente, se han descrito TMBPM con carcinoma intra-epitelial adyacente. Entre los rasgos microscópicos del carcinoma intra-epitelial se describen: arquitectura cribiforme, papilas desprovistas de estroma y características nucleares de malignidad. Los focos de carcinoma intra-epitelial suelen ser múltiples y miden 1 mm-2 mm de diámetro. Los TMBPM se acompañan de implantes pélvicos o abdominales en el 3 % a 20 % de los casos. Algunos implantes pueden tener aspecto invasivo.

### TUMORES MUCINOSOS DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD DE TIPO INTESTINAL

Macroscópicamente entre el 80 % a 90 % se encuentran en estadios I y solo el 5 % de ellos son bilaterales<sup>(18-20)</sup>. En caso de tener un tumor bilateral de estirpe mucinosa, se debe excluir la posibilidad de metástasis de adenocarcinoma, generalmente de origen gastrointestinal. Asimismo, los tumores ováricos bilaterales que se acompañan de pseudomixoma peritoneal suelen ser de origen apendicular<sup>(19)</sup>. El examen macroscópico no permite distinguir entre los tumores mucinosos benignos, TMBPM o carcinomas.

Histológicamente, los TMBPM presentan quistes y glándulas revestidos por epitelio mucinoso atípico de tipo gastrointestinal. Los quistes contienen papilas finas ramificadas. El epitelio de revestimiento presenta células caliciformes y puede tener células argirófilas y de Paneth. Las células epiteliales muestran estratificación de dos o tres hileras, atipia nuclear leve a moderada y un número variable de mitosis. No se observa invasión del estroma. La mayoría de estos tumores también contienen focos de epitelio mucinoso benigno. Pueden tener necrosis focal e inflamación aguda.

Los TMBPM presentan focos de proliferación epitelial de cuatro o más hileras de células con arquitectura cribiforme, papilas que no tienen estroma y atipia nuclear moderada (grado 2) o severa (grado 3). No está establecido si dichos focos deberían clasificarse como carcinomas no invasivos o como tumores de bajo grado<sup>(13,18,19)</sup>. No obstante, varios estudios recientes han demostrado que estos tumores tienen casi siempre un curso clínico benigno<sup>(18-20)</sup>. Por lo tanto, es preferible clasificarlos como TMBPM con carcinoma intra-epitelial adyacente. Este diagnóstico se basa principalmente en las características citológicas. Aunque no hay acuerdo en cuanto a la cantidad mínima de epitelio con características de malignidad necesaria para establecer dicho diagnóstico, el límite superior se mezcla imperceptiblemente con el carcinoma mucinoso invasivo de crecimiento expansivo y

se ha establecido arbitrariamente la medida de 10 mm<sup>2</sup>. La microinvasión del estroma se observa en aproximadamente el 10 % de los TMBPM con uno o más focos (definidos arbitrariamente como no superiores a 10 mm<sup>2</sup>). Los focos microinvasivos suelen medir menos 1 mm a 2 mm de diámetro. Sin embargo, es preciso distinguir el TMBPM con microinvasión del carcinoma microinvasivo. Mientras que el componente microinvasivo y las glándulas adyacentes del TMBPM solo muestran atipia nuclear de bajo grado, las células del carcinoma microinvasivo suelen mostrar núcleos de grado 3<sup>(18-20)</sup>.

## **CISTOADENOCARCINOMA MUCINOSO**

Estos tumores macroscópicamente, son generalmente unilaterales, pueden ser quísticos, con papilas o pueden ser sólidos. Histológicamente se aprecia estratificación celular, pérdida de la arquitectura glandular y necrosis con atipia celular e invasión del estroma. Pueden presentar epitelio de tipo endocervical o intestinal con atipia celular, citoplasma eosinófilo y en algunas ocasiones presencia de células en “anillo de sello”. En algunas ocasiones pueden presentar componentes endometrioides, serosos o escamosos. Cuando aparecen dichos componentes se debe denominar a la neoplasia como “carcinoma sero-mucinoso”<sup>(18-20)</sup>.

## **NEOPLASIAS ENDOMETRIODES**

### **TUMOR ENDOMETRIODE BENIGNO**

Las neoplasias epiteliales-estromales de origen endometriode están constituidas por proliferaciones de patrones similares a su contraparte del endometrio. Ocasionalmente se presentan como lesiones bilaterales y pueden variar entre lesiones de unos pocos centímetros o hasta alcanzar dimensiones de 25 cm a 30 cm. Al corte pueden ser sólidos, hemorrágicos con contenido mucoide. Histológicamente se pueden clasificar como adenofibroma y

cistoadenofibroma de acuerdo con la cantidad de componentes que predominen entre el epitelio y estroma. El epitelio es de tipo columnar a cuboidal semejante al endometrio <sup>(21)</sup>.

### **TUMOR ENDOMETRIOIDE DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD (TEBPM), SINÓNIMO: TUMOR ENDOMETRIOIDE BORDERLINE**

Macroscópicamente los TEBPM son similares a su contraparte benigna. Histológicamente, están constituidos por numerosas glándulas de aspecto endometrial de arquitectura compleja y quistes rodeados de estroma de tipo ovárico o colágeno hialino. Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las glándulas y quistes se encuentran revestidos por células de tipo endometrioide atípicas o con características citológicas de malignidad pero no se evidencian características de invasión del estroma. En aproximadamente la mitad de los casos se observa metaplasia escamosa, que puede ser florida con focos de diferenciación escamosa. Cuando el componente epitelial es carcinoma, se recomienda usar el término de TEBPM o tumor endometrioide borderline con carcinoma intra-epitelial y evaluar el grado del mismo (entre 1 y 3). La microinvasión se define según la literatura arbitrariamente con una medida entre  $\leq 10 \text{ mm}^2$ . Los tumores que muestran proliferación glandular confluyente ( $\geq 5 \text{ mm}$  de diámetro) e invasión destructiva del estroma que sobrepasa la microinvasión se diagnostican como carcinomas invasivos. Sin embargo, ni el grado de atipia citológica ni la presencia de microinvasión parecen afectar el pronóstico clínico favorable que han demostrado los tumores endometrioides *borderline* <sup>(21)</sup>.

### **CARCINOMA ENDOMETRIOIDE DEL OVARIO (CEO)**

El CEO representa el 10 % de los carcinomas de ovario y muestran una marcada similitud morfológica con su contrapartida

endometrial <sup>(15,21-23)</sup>. Histológicamente, los tumores presentan un patrón glandular o glándulo-papilar muy semejante al carcinoma endometrioide uterino. La metaplasia escamosa está presente en el 30 % en forma de mórulas. El carcinoma endometrioide de ovario se clasifica con criterios similares a su contraparte uterina siguiendo la clasificación del sistema FIGO. Pueden ocurrir, aunque son raras, las variantes mucosas, secretoras y de células oxifílicas. En ocasiones, los carcinomas endometrioides presentan áreas de crecimiento trabecular y tubular semejantes a tumores de células de Sertoli o Sertoli-Leydig; no obstante, la presencia de áreas glandulares típicas y de metaplasia escamosa ayudan a la correcta tipificación de las lesiones <sup>(15,21,23)</sup>. La presencia de necrosis y la bilateralidad es muy sugestiva de metástasis. El estudio de inmunohistoquímica con citokeratinas 7 y 20 sirven para confirmar el origen de la lesión (CEO: CK7+/CK20-; metástasis: CK7-/CK20+).

### **TUMORES MESODERMALES MIXTOS (MÜLLERIANOS)**

Son tumores endometrioides que contienen elementos epiteliales y mesenquimales, (bifásicos). El epitelio puede adoptar todas las apariencias de los epitelios müllerianos y el estroma puede diferenciarse hacia elementos que no son propios del estroma ovárico. Se pueden clasificar como:

- a. Adenosarcoma, los cuales macroscópicamente son tumores sólidos que presentan un crecimiento papilomatoso; histológicamente, se aprecia un componente epitelial benigno y un componente estromal maligno con abundantes mitosis y vascularización prominente.
- b. Tumores mesodérmicos mixtos: tanto el componente epitelial como el mesenquimal son malignos. El componente epitelial puede ser de cualquier tipo como carcinoma endometrioide y el componente estromal puede variar.

En las formas heterólogas pueden encontrarse elementos mesenquimales como cartílago y hueso. Es importante hacer el diagnóstico diferencial con los teratomas inmaduros<sup>(24)</sup>.

## NEOPLASIAS DE CÉLULAS CLARAS

### TUMOR DE CÉLULAS CLARAS DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD (TCCBPM) SINÓNIMOS: TUMOR DE CÉLULAS CLARAS PROLIFERANTES ATÍPICOS/ TUMOR *BORDERLINE* DE CÉLULAS CLARAS

Estas lesiones son infrecuentes y se postulan como las precursoras de los carcinomas de células claras<sup>(25)</sup>. Macroscópicamente pueden medir de 10 cm a 12 cm de diámetro y ser unilaterales. El aspecto quístico puede ser prominente a la superficie de corte. Los quistes contienen líquido seroso o mucinoso. Histológicamente, presentan un epitelio atípico con células cuboidales o aplanadas de citoplasma claro que no invaden el estroma que suele ser de aspecto fibromatoso. Se observa atipia nuclear, estratificación celular y hasta 3 mitosis por 10 campos de gran aumento. De forma infrecuente, se aprecian auténticas papilas. Antes de hacer el diagnóstico de tumor de células claras proliferantes atípico de células claras deben realizarse numerosos cortes de la neoplasia con el fin de excluir la presencia de un carcinoma de células claras<sup>(25)</sup>.

### CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS

La OMS incluye esta neoplasia dentro de los tumores derivados del epitelio celómico y aconseja agruparlos dentro del nombre de "carcinoma células claras," y recomienda no asignarles grado histológico porque todos se consideran por definición carcinomas de alto grado. La mayoría concuerda que se originan de restos mesonéfricos<sup>(24,26,27)</sup>. Actualmente, representan el 5 % de las neoplasias ováricas y está asociado frecuentemente a endometriosis<sup>(26-28)</sup>.

Macroscópicamente, son bilaterales en el 40 % y son de aspecto quístico, uniloculados y pueden presentar un componente sólido. Histológicamente, se caracterizan por túbulos revestidos por un epitelio cúbico con células denominadas en "clavo de minero" (por su traducción del inglés), las cuales son células eosinófilas con un núcleo prominente redondeado y nucléolos centrales que protruyen hacia la luz de los túbulos. En algunas oportunidades los quistes tienen epitelio aplanado con pocas atipias y las formas tubulares pueden presentar patrón glomerular. En otras áreas se pueden observar células grandes con abundante citoplasma claro que pueden contener glucógeno. También pueden adoptar patrones sólidos y glandulares o túbulo-papilares<sup>(15,23,24,26-28)</sup>.

## NEOPLASIAS DE CÉLULAS TRANSICIONALES

### TUMOR DE BRENNER BENIGNO (TB)

Los tumores de Brenner son neoplasias infrecuentes en los que el componente epitelial está constituido por células transicionales similares al urotelio<sup>(29)</sup>. Macroscópicamente son tumores de tamaños menores a 2 cm, sólidos, blanquecinos y algunas veces presentan calcificaciones. Los micro-quistes son comunes y de forma infrecuente son quísticos. En el 25 % de los casos están asociados a cistoadenomas. El 10 % supera los 10 cm de diámetro y raramente superan los 20 cm y entre el 6 % y el 8 % de los casos son bilaterales. Histológicamente, el TB presenta células epiteliales de aspecto transicional con núcleos ovales y hendiduras intranucleares y citoplasma eosinófilo. El componente epitelial se dispone en un estroma fibromatoso con frecuentes calcificaciones. Algunos de los nidos pueden tener quistes con revestimiento parcial de epitelio mucinoso y pueden presentar cambios micro-quísticos extensos<sup>(29,30)</sup>.

### **TUMOR DE BRENNER DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD, PROLIFERANTE O BORDERLINE**

El TB proliferante o *borderline* es una neoplasia de células transicionales de bajo potencial de malignidad con mayor atipia citológica epitelial pero sin infiltración estromal<sup>(30,31)</sup>. Constituye entre el 3 % y el 5 % de todos los tumores de Brenner y se presenta en pacientes mayores de 50 años que consultan por masa o dolor abdominal. Casi siempre son tumores unilaterales que macroscópicamente presentan un componente sólido similar al tumor de Brenner benigno y un componente quístico con masas polipoides o papilares. Suelen ser de gran tamaño (entre 16 cm a 20 cm de diámetro), quísticos, uniloculares o multiloculares y contienen masas papilomatosas que sobresalen en la luz de los quistes. De forma infrecuente son sólidos.

Histológicamente, presentan mayor complejidad arquitectural, con papilas con ejes fibrovasculares revestidos por epitelio transicional similares a las neoplasias uroteliales papilares del aparato urinario. En raros casos se desarrollan en la proximidad de un quiste dermoide, de un estruma ovárico o de un tumor carcinoide, lo que sugiere un posible origen germinal<sup>(31)</sup>. Los pólipos se parecen a los tumores papilares uroteliales. Por definición, no se observa invasión del estroma. Aunque suele encontrarse un componente de tumor de Brenner benigno, puede pasar desapercibido. El índice mitótico es variable y a veces pueden evidenciarse focos de necrosis y metaplasia mucinosa.

Actualmente, no se han publicado casos con extensión extra-ovárica o que hayan seguido una conducta agresiva y algunos autores han propuesto utilizar el término «proliferativo» en lugar de *borderline*. Otros autores<sup>(32)</sup>, sin embargo, prefieren usar el término de tumores de Brenner *borderline* con carcinoma intraepitelial cuando estos tumores recuerdan a los carcinomas transicionales del aparato urinario (grado 2 o 3)<sup>(30)</sup>. En caso de atipia severa,

deberían tomarse numerosas muestras para excluir la presencia de un componente invasivo.

### **TUMOR DE BRENNER MALIGNO (TBM)**

El TBM se define como un tumor de células transicionales que infiltran el estroma adyacente. Macroscópicamente, hasta en el 12 % de los casos se presenta típicamente como una masa bilateral y están constituidos por un componente sólido y quístico como masas polipoides, papilares o nódulos sólidos en la pared. Más de la mitad de los casos presentan extensas áreas calcificadas. Histológicamente se observan como un carcinoma de células transicionales de alto grado aislado o asociado a un carcinoma de células escamosas. En la periferia se puede reconocer un componente de TB benigno o *borderline*<sup>(31-33)</sup>.

### **CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES (CCT)**

Macroscópicamente se parecen a otros carcinomas tipo epitelial-estromal ovárico. En el 15 % de los casos pueden ser bilaterales. Histológicamente son similares a un carcinoma de células transicionales del urotelio en ausencia de componente de tumor de Brenner benigno o *borderline*. Frecuentemente se asocian a otros carcinomas como los serosos poco diferenciados. El término tumor de Brenner (TB) metaplásico fue introducido en 1985 por Roth y col., y fue definido como TB con áreas quísticas y prominente metaplasia mucinosa. La asociación entre TB y tumores mucinosos es la más común entre los tumores epiteliales ováricos y se presenta en aproximadamente el 16 % de todos los TB<sup>(15,23,31-33)</sup>.

### **CARCINOMA INDIFERENCIADO**

Se ha discutido el origen de estos tumores pero actualmente se acepta que son de origen mülleriano. Su epitelio recuerda los cambios gestacionales del endometrio (fenómeno de Arias

Stella) y se pueden asociar a endometriosis. Macroscópicamente están constituidos por masas sólidas y quísticas con extensas áreas de necrosis y hemorragia. Histológicamente, las células presentan una marcada anisonucleosis que impiden incluirlos dentro de la variante serosa. Las células neoplásicas crecen de placas de forma no organizada aunque pueden presentar zonas de diferenciación hacia alguno de los carcinomas epiteliales ováricos ya descritos. Pueden confundirse con tumores de la granulosa y frecuentemente hay que recurrir a inmunohistoquímica y estudios moleculares para el diagnóstico diferencial <sup>(15,23,34)</sup>.

## IMPLANTES PERITONEALES DE TUMORES DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD

Los tumores de bajo potencial de malignidad (TBPM) pueden implantarse en la superficie peritoneal o bien asociarse a focos independientes de neoplasia, especialmente los tumores de tipo seroso y dentro de estos la variante descrita como “tumor seroso micropapilar” o también denominados “carcinomas serosos de bajo grado de malignidad patrón micropapilar” los cuales tienden a tener propagación al peritoneo en un porcentaje considerable <sup>(10-12)</sup>. El aspecto más controvertido de los TBPM es su asociación con implantes peritoneales que ocurre en el 30 %-40 % de los casos. Se denominan «implantes» (y no metástasis o carcinomas metastásicos) porque se asocian a tumores ováricos no invasivos, por lo tanto, el estudio exhaustivo de invasión estromal en el ovario debe ser descartado adecuadamente en la pieza quirúrgica.

Los implantes peritoneales de los TSBPM se clasifican histológicamente en:

- a. No invasivos
- b. Invasivos. Estos últimos se subdividen en epiteliales y desmoplásicos. Los implantes no invasivos epiteliales muestran una

proliferación papilar atípica semejante a la del tumor ovárico; se encuentran en la superficie peritoneal o en invaginaciones subperitoneales de contornos lisos y no se acompañan de reacción fibrosa del estroma. Por el contrario, los implantes no invasivos desmoplásicos contienen sobre todo estroma fibroblástico inmaduro y solo pequeños nidos de células epiteliales o glándulas. Aparecen en forma de placas bien definidas en la superficie peritoneal o rellenando intersticios entre los lóbulos de tejido adiposo del epiplón. Los implantes invasivos desmoplásicos precoces muestran necrosis, hemorragia y depósitos de fibrina, mientras que los implantes “tardíos” contienen escasos elementos epiteliales y cuerpos de psammoma rodeados de tejido fibroso denso con células inflamatorias <sup>(35)</sup>. Los implantes invasivos solo constituyen aproximadamente el 12 % del total de los implantes <sup>(35-37)</sup>. Muestran infiltración irregular del tejido normal subyacente; por ejemplo, el epiplón. A diferencia de los implantes desmoplásicos, cuyos límites son bien definidos, los invasivos muestran límites irregulares; contienen mayor número de células epiteliales y se parecen a los carcinomas serosos de bajo grado de malignidad. En cuanto al origen de los implantes peritoneales, ciertos investigadores han sugerido que algunos implantes peritoneales asociados a los TBPM ováricos representarían focos independientes de neoplasia primaria del peritoneo más que verdaderos implantes. Otros autores <sup>(35-37)</sup>, sin embargo, teniendo en cuenta que el 65 % de los TBPM con componente exofítico se acompaña de implantes (frente a solo el 5 % de los exclusivamente intraquísticos) apoyan que se trata de implantes verdaderos <sup>(35)</sup>. Hay dos teorías: implantes del tumor ovárico con crecimiento en la superficie del ovario pueden sufrir “torsión” o “infartos parciales”, conllevando a desprendimiento de células en los “fondos de sacos” o en las superficies peritoneales, donde dichas células pueden

“sobrevivir” y proliferar. La otra teoría de los implantes sugiere que los “nidos” de células epiteliales que crecen adyacente a luz de la trompa uterina pueden ser transportadas desde allí a la cavidad peritoneal<sup>(35,36)</sup>.

## APLICACIÓN DE LA INMUNO-HISTOQUÍMICA EN LOS TUMORES EPITELIALES DE OVARIO

La inmunohistoquímica constituye un recurso complementario al estudio histológico convencional en los tumores epiteliales del ovario, siendo útil para confirmar el diagnóstico y en la clasificación de los tumores pobremente diferenciados; es esencial en el diagnóstico de algunos tumores metastásicos que comprometen el ovario los cuales corresponden entre el 7 % y 17 % porque ellos pueden simular un tumor primario<sup>(38,39)</sup>. Algunos anticuerpos son suficientes para el diagnóstico de muchos tumores del ovario y de la trompa uterina entre ellos están la citoqueratina AE1/3, antígeno epitelial de membrana (EMA), citokeratina 7, citoqueratina 20, antígeno carcino-embriionario (CEA), CDX2, CA125, inhibina, calretinina, WT1, PAX8, PAX2, fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), alfa feto-proteína, CD117 (C-kit), hormona gonadotrofina coriónica (HCG), marcadores neuroendocrinos, melanA, OCT3-4 y CD45<sup>(40,41)</sup>.

### TUMORES SEROSOS

Típicamente son citoqueratina 7 positivos y 20 negativas. La citoqueratina 7 ayuda a localizar los focos de microinvasión en los tumores serosos de bajo potencial de malignidad<sup>(42,43)</sup>. Son CA125 positivos en un 92 % de los casos, los receptores de progesterona y estrógenos son positivos en un 50 % de los casos El p53 es negativo en los tumores serosos benignos y de bajo potencial de malignidad y positivo en un 30 %-50 % de los carcinomas. También expresan CK8, 18, 19, EMA y proteína S100 particularmente los

tumores de bajo potencial de malignidad<sup>(42,43)</sup>. El WT1 es positivo en los carcinomas serosos del ovario, trompa uterina y del peritoneo con una intensidad variable, es menor y difuso en los serosos de endometrio<sup>(40,41,44,45)</sup>; también puede ser positivo en los tumores de los cordones sexuales. Usualmente es negativo en los carcinomas mucinosos por lo que se considera al WT1 un anticuerpo de gran valor en la pesquisa del sitio de origen del carcinoma seroso dentro del tracto genital.

El PAX8<sup>(40,41,45)</sup> y el PAX2<sup>(46,47)</sup> son factores de transcripción importantes en la organogénesis renal, de órganos müllerianos y tiroides. El PAX8<sup>(45)</sup> se expresa en el tracto genital con tinción fuerte y difusa en las células epiteliales del endocervix, del endometrio y en la trompa uterina, por lo que se expresa en los tumores de origen mülleriano primarios y metastásicos y su expresión es independiente del grado del tumor. Se ha observado tinción al PAX8 en el 95 % a 100 % de los tumores serosos, endometrioides y de células claras y menos frecuente en los tumores mucinosos (10 %-22 %) y 66 % en otros (urotelial, escamoso e indiferenciados). Un 10 % de los tumores serosos son positivos para la calretinina y/o inhibina por lo que se debe hacer el diagnóstico diferencial con los tumores de los cordones sexuales.

### TUMORES MUCINOSOS

Son menos comunes que los serosos y la inmunohistoquímica juega un papel importante en su clasificación. Los de tipo intestinal expresan marcadores de diferenciación gastrointestinal y la citoqueratina 7 es fuertemente positiva y solo ocasionalmente es negativa; la mayoría es citoqueratina 20 positiva<sup>(40,41,48,49)</sup>, y un pequeño porcentaje es positivo al CDX2<sup>(50)</sup>, el CEA muestra tinción luminal<sup>(51)</sup>. Los de tipo endocervical expresan marcadores de tipo mülleriano como receptores hormonales, CA125, mesotelin y usualmente el CEA es negativo<sup>(51)</sup> y el PAX8 tiene menos sensibilidad (22 %). La

vimentina puede ser positiva<sup>(40,41)</sup>. En los tumores colorrectales metastásicos la citoqueratina 7 es negativa y la citoqueratina 20 y el CDX2 son positivos<sup>(48,49)</sup>.

## CARCINOMA ENDOMETRIOIDE

La mayoría es citokeratina 7 positiva, citoqueratina 20 negativa o focalmente positivos a la citoqueratina 20. El adenocarcinoma colorrectal metastático puede simular un carcinoma endometriode el cual generalmente muestra positividad para citoqueratina 7 y 20. El CDX2 es positivo en parche mientras que en el carcinoma colorrectal es difuso y con tinción fuerte. El CEA<sup>(40,41,51)</sup> usualmente es negativo, la vimentina es positiva con un marcaje perinuclear o basal citoplasmático y el PAX8 puede ser positivo hasta en 94 %<sup>(45)</sup>. Algunos carcinomas endometrioides pueden mostrar un patrón de crecimiento que simula un tumor de los cordones sexuales de la granulosa, tipo Sertoli o Sertoli Leydig y son llamados variante sertoliforme de un carcinoma endometriode; ellos son EMA, receptores de estrógeno y progesterona positivos y negativos a la inhibina y calretinina. Los carcinomas endometrioides pueden mostrar tinción positiva nuclear y citoplasmática para la B-catenina en un 38 % de los casos<sup>(40,41)</sup>.

## CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS

Las células tumorales son siempre positivas a la citoqueratina 7, a la citoqueratinas de alto peso molecular (queratina 5/6, 34BE12), EMA, CD15, vimentina, PAX8, bcl2, p53 y CA125; usualmente son citoqueratina 20 negativa<sup>(40,41)</sup>. Los receptores de estrógeno y progesterona muestran positividad variable. La tinción nuclear difusa ha sido reportada por algunos autores con el p53 pero menos intensa que en el seroso. El diagnóstico diferencial se debe hacer con el carcinoma de células claras renal el cual casi

nunca es citoqueratina 7 positivo, siendo positivo al CD10, carcinoma renal y vimentina, con el tumor del seno endodérmico el cual es OCT3-4 positivo, con el carcinoma seroso cuando tiene un patrón de crecimiento papilar o cuando tiene células claras en cuyo caso un panel de WT1 y RE es útil<sup>(40,41)</sup>.

## TUMOR DE BRENNER Y TUMORES DE CÉLULAS TRANSICIONALES

Estudios recientes muestran similitud entre el inmunofenotipo del epitelio del tumor de Brenner y el urotelio, sugiriendo que la apariencia del epitelio de este tumor representa una verdadera metaplasia urotelial. El tumor de Brenner es citoqueratina 7 y EMA positivo<sup>(40,41)</sup>, sin embargo, no todos los autores han reportado el mismo patrón de tinción. En algunos trabajos reportan positividad para la citoqueratina 7, uroplaquina III, trombomodulina, p63 y citoqueratina 20 positivas. Los tumores Brenner benignos y *borderline* tienen un fenotipo de aspecto más urotelial que los tumores de Brenner malignos. El carcinoma de células transicionales expresa los mismos marcadores que los otros tipos de neoplasias del epitelio de superficie, particularmente el carcinoma seroso y es diferente al carcinoma transicional de tipo urotelial. Expresa citoqueratina 7, CA125 y raramente expresa citoqueratina 13, citoqueratina 20, uroplaquina o trombomodulina; y frecuentemente expresan WT1 y mesotelin<sup>(44,45)</sup>.

## MARCADORES USADOS COMO FACTORES PRONÓSTICOS Y DE PREDICCIÓN

En los carcinomas epiteliales de ovario, el factor pronóstico más importante es el estadio, siendo el grado tumoral y el tipo de tumor los parámetros patológicos de mayor información pronóstica. Igualmente se han implicado algunos

proto-oncogenes y genes relacionados con la apoptosis en los que se incluyen el bax, bcl2, p53, p21, myc, ras, telomerasas, c-kit y Her-2/neu que están implicados en la regulación del carcinoma de ovario los cuales pueden ayudar a predecir el comportamiento biológico y determinar líneas de tratamiento específicas.

### **Oncogen HER/2**

Su alteración se considera un evento precoz en la carcinogénesis. Su amplificación se ha descrito con más frecuencia en estadios avanzados de los carcinomas serosos uterinos más que en los ováricos y se asocia a menor supervivencia y se sobre-expresa más en los tumores de alto grado que en los de bajo grado<sup>(52)</sup>.

### **p53**

El gen supresor tumoral p53 codifica la proteína P53 que inhibe el crecimiento celular al bloquear el ciclo celular en la fase G1 cuando detecta daño en el DNA. Los tumores que sobre-expresan la proteína son de peor pronóstico, más agresivos y con menor supervivencia. Esta mutación está presente en el 96 % de los carcinomas serosos de alto grado y es raro en los de bajo grado y en los mucinosos y está relacionado con una menor supervivencia<sup>(53-55)</sup>.

### **RECEPTORES HORMONALES**

La expresión de receptores de estrógeno en los carcinomas de ovario no se asocia con el grado tumoral<sup>(56,57)</sup>. Sin embargo, algunos autores muestran expresión de RE en carcinomas serosos de bajo grado más que en los de alto grado.

### **C-KIT**

El proto-oncogén C-KiT se expresa en varios tumores y juega un papel importante en la progresión al cáncer de ovario; sin embargo este proto-oncogén no ha sido casi estudiado. Algunos estudios reportan mayor expresión en los carcinomas serosos de alto grado más que los de bajo y que en los mucinosos<sup>(55)</sup>.

### **RECEPTOR 1 FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL (VEGFR1)**

### **EI VEGFR1**

Es un receptor encontrado en las células endoteliales y se ha demostrado ser un mediador crítico en la fisiología y patología de la angiogénesis. El incremento de la densidad de los vasos peri-tumorales se cree que es un marcador de pobre pronóstico<sup>(58)</sup>.

### **TELOMERASAS**

Son un complejo de DNA-proteínas que son acortadas progresivamente con cada división celular. Son activadas en muchos tumores y no en los tejidos normales excepto en las células germinales del ovario y testículo. Se ha reportado que la actividad de la telomerasa es un marcador útil para el diagnóstico y pronóstico en el cáncer de ovario. Se ha visto alta actividad en los tumores *borderline* y en los tumores malignos serosos y mucinosos<sup>(55)</sup>.

### **METALOTIONEÍNAS**

Son proteínas de bajo peso molecular involucradas en la función de metalo-regulación (proliferación celular, crecimiento y diferenciación). Aun cuando son pocos los estudios documentados, recientemente su expresión ha sido vinculada con la carcinogénesis, resistencia a las terapias contra el cáncer y progresión tumoral. Algunos estudios han demostrado expresión de las mismas en carcinomas de ovario de alto grado serosos y mucinosos<sup>(55)</sup>.

### **CONCLUSIONES SOBRE EL USO DE LA INMUNOHISTOQUÍMICA EN LOS TUMORES DE OVARIO**

1. No existe un marcador específico para los tumores epiteliales de ovario por lo que es necesario hacer un panel de anticuerpos.
2. Los carcinomas de ovario presentan un patrón de expresión diferente según el tipo histológico pero todos expresan citoqueratina 7.

3. Los carcinomas mucinosos son positivos para queratinas 7 y 20.
4. El carcinoma seroso y el carcinoma de células transicionales son positivos al WT1.
5. La mayoría de los tumores de ovario son negativos a la citoqueratina 20 y al CDX2 excepto en el tipo intestinal de los tumores mucinosos.
6. Las citoqueratinas y el EMA ayudan a diferenciar los carcinomas pobremente diferenciados de un carcinosarcoma, de los tumores de los cordones sexuales y de otras neoplasias no epiteliales poco diferenciadas.
7. El p53, c-kit, telomerasas, metalotioneínas juegan diferentes roles en la patogénesis de los tumores de ovario y pueden ayudar a diferenciar los tumores benignos y *borderline* de los malignos serosos y mucinosos, sin embargo, hay limitaciones por el poco número de casos reportados.

### **EVALUACIÓN PER-OPERATORIA DE LOS TUMORES EPITELIALES DE OVARIO**

La correcta evaluación histológica intraoperatoria (también denominada como biopsia peroperatoria) de una masa ovárica es indispensable para elegir un procedimiento quirúrgico apropiado y evitar el sub y el sobretratamiento de la paciente, por lo tanto es un requisito dentro del protocolo de estudio de toda lesión ovárica en todos los centros donde se maneje este tipo de patología. Los resultados de los estudios en este tópic han demostrado que el análisis de la sección histológica provenientes de biopsias per-operatorias tienen una alta exactitud general que varía entre el 90 % a 97 % según la serie en estudio<sup>(59-62)</sup>. Esta cifra, obviamente, dependerá de la pericia de los patólogos, pero la inexactitud general debe ser siempre inferior al 10 % para que este procedimiento sea útil en los grandes centros terciarios relacionados con los tumores ováricos.

En las neoplasias epiteliales benignas y malignas las series estadísticas detalladamente han demostrado que la biopsia per-operatoria tiene mejor correlación en los cuatro índices convencionales (sensibilidad, especificidad y valores de predicción negativo y positivo), por lo tanto es evidente que este procedimiento tiene una gran exactitud diagnóstica entre lesiones francamente benignas y malignas. Sin embargo, la situación es diferente en los tumores de bajo potencial de malignidad (TBPM). Desde el punto de vista estadístico la sensibilidad y el valor de predicción positivo fueron 45,5 % y 62,5 %, respectivamente, en la mayoría estudios reportados hasta la actualidad y hay series donde la sensibilidad de los TBPM en los tumores varía desde 0 % hasta 87 % en diversos estudios<sup>(59-62)</sup>.

Se han propuesto varias razones para la imprecisión diagnóstica relativa de la biopsia peroperatoria en el diagnóstico de los TBPM. Primero el tamaño, las lesiones mayores de 10 cm a 15 cm en donde puede haber solo unos pocos focos de invasión franca, las mismas no pueden ser detectadas en una o dos secciones histológicas de tejido congelado y se puede requerir gran número de muestras de secciones para el diagnóstico. Esto es laborioso y por lo general va más allá de las capacidades de la mayoría de los laboratorios aumentando el tiempo de respuesta adecuada por parte del patólogo. Esto se aplica especialmente en las neoplasias mucinosas, debido a que pueden coexistir focos de lesiones dentro del espectro benigno, de bajo potencial de malignidad y lesiones invasivas que no pueden ser detectadas dentro de la biopsia per-operatoria sino en secciones histológicas con un exhaustivo muestreo de todo el espécimen quirúrgico definitivo.

Se puede concluir que la biopsia per-operatoria es una prueba precisa y útil en la evaluación intraoperatoria de las pacientes y toda lesión ovárica debe ser estudiada por este método, especialmente aquellos tumores ováricos sospechosos de malignidad. La precisión

diagnóstica de la biopsia per-operatoria es muy alta para los tumores del espectro benigno y maligno, pero la sensibilidad es menor en los tumores de bajo potencial de malignidad por las razones ya descritas.

## REFERENCIAS

1. Kurman RJ, Ming S. Pathogenesis of ovarian cancer. Lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27(2):151-160.
2. Jazaeri A, Bryan J, Park H, Li H, Dahiya N, Stoler M, et al. A transformation of Fallopian tube epithelial cells into serous carcinoma. *Neoplasia*. 2011;13: 899-911.
3. Li J, Abushahin N, Pang Li, Setsuko X, Chambers K, Beihua F, et al. Tubal origin of 'ovarian' low-grade serous carcinoma. *Mod Pathol*. 2011;24:1488-1499.
4. Cho KR. Ovarian cancer update. Lessons from morphology, molecules, and mice. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(11):1775-1781.
5. Scully RE. Classification of human ovarian tumors. *Environ Health Perspec*. 1987;78:15-18.
6. Scully RE. Ovarian tumors. A Review. *Am J Pathol*. 1977;(87):687-720.
7. Chen V, Ruiz, B, Killeen J, Cote T, Wu X, Correa C. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*. 2003; 97(Suppl 10):2631-2642.
8. Bostwick D, Tazelaar H, Ballon S, Hendrickson M, Kempson R. A clinical and pathologic study of 109 cases. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. *Cancer*. 1986;58:2052-2065.
9. Hart W. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol*. 2005;18:S33-50.
10. Kennedy A, Hart W. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors) a long term follow-up study, including patients with micro-invasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer*. 1996;(78):278-296.
11. Yemelyanova A, Lien Mao T, Nakayama N, Shih M, Kurman R. Low-grade serous carcinoma of the ovary displaying a macro-papillary pattern of invasion. *Am J Surg Pathol*. 2008;14(12):1800-1806.
12. Gershenson D. Is micro-papillary serous carcinoma for real? *Cancer*. 2002;95(4):677-680.
13. Leitao MMJ. Micro-papillary pattern in newly diagnosed borderline tumors of the ovary: What's in a name? *Oncologist*. 2011;16(2):133-135.
14. Vang R, Shih L, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: Pathogenesis, clinic pathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol*. 2009;16(5):267-282.
15. Malpica A. Grading of ovarian cancer: A histo-type-specific approach. A review. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27(2):175-181.
16. Prat J. Ovarian carcinomas, including secondary tumors: Diagnostically challenging areas. *Mod Pathol*. 2005;18:S99-111.
17. Czernobilsky B, Borenstein R, Lancet M. Cystadenofibroma of the ovary. A clinic pathologic study of 34 cases and his comparison with serous cystadenoma. *Cancer*. 1974;34(6):1971-81.
18. Hart W, Norris H. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. *Cancer*. 1973;31:1031-1045.
19. Guerrieri C, Hogberg T, Wingren S, Fristedt S, Simonsen E, Boeryd B. Mucinous borderline and malignant tumors of the ovary: A clinic pathologic and DNA ploidy study of 92 cases. *Cancer*. 1994;74:2329-2340.
20. Nomura K, Aizawa S. Non-invasive, micro-invasive, and invasive mucinous carcinomas of the ovary: A clinic pathologic analysis of 40 cases. *Cancer*. 2000;89(7):1541-1546.
21. Cernobilsmkdy B, Silverman B, Mikutam, J. Endometrioid carcinoma of the ovary a clinic pathologic study of 75 cases. *Cancer*. 1970;26(5):1141-1152.
22. Kurman R, Craig JM. Endometrioid and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer*. 1972;29(6):1653-1664.
23. McCluggage WG. My approach to and thoughts on the typing of ovarian carcinomas. *J Clin Pathol*. 2008;61:152-163
24. Kao G, Norris H. Benign and low grade variants of mixed mesodermal tumor (adenosarcoma) of the ovary and adnexal region. *Cancer*. 1978;42:1314-1324.
25. Zhao C, Wu SL, Barner R. Pathogenesis of ovarian clear cell adenofibroma, atypical proliferative (Borderline) tumor, and carcinoma: Clinic pathologic features of tumors with endometriosis or adenofibromatous components support two related pathways of tumor development. *J Cancer*. 2011;2:94-106.

26. Scully R, Barlow JF. "Mesonephroma" of ovary tumor of müllerian nature related to the endometrioid carcinoma. *Cancer*. 1967;20(9):1405-1417.
27. Eastwood J. Mesonephroid (clear cell) carcinoma of the ovary and endometrium. A comparative prospective clinic-pathological study and review of literature. *Cancer*. 1978;41(5):1911-1928.
28. Tan D, Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma: A continuing enigma. *J Clin Pathol*. 2007;60(4):355-360.
29. Ehrlich CE, Roth JM. The Brenner tumor. A clinic pathologic study of 57 cases. *Cancer*. 1971;27(2):332-342.
30. Axman M. Pure and mixed Brenner tumors of the ovary. Clinic pathologic and histogenetic observations. *Cancer*. 1979;43(5):1830-1839.
31. Roth L, Czernobilsky B. Malignant Brenner tumor II. *Cancer*. 1985;56(3):592-601.
32. Seldenrijk CA, Willig AP, Baak JP, Kühnel R, Rao BR, Burger CW, et al. Malignant Brenner tumor. A histologic, morphometrical, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Cancer*. 1986;58(3):754-760.
33. Ichigo S, Tagaki H, Matsunami K, Takayuki T, Murase T, Ikeda T, et al. Transitional cell carcinoma of the ovary. (Review). *Oncol Lett*. 2012;3(1):3-6.
34. Tafe L, Garg K, Chew I, Tornos C, Soslow R. Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: Clinically aggressive and frequently under recognized neoplasms. *Mod Pathol*. 2010;23(6):781-789.
35. Bell D, Weinstock M, Scully R. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors histologic features and prognosis. *Cancer*. 1988;62(10):2212-2222.
36. Gershenson D, Silva E. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer*. 1990;65(3):578-585.
37. Hutton RL, Scott RD. Primary peritoneal serous borderline tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(1):138-144.
38. McCluggage WG. Recent advances in immunohistochemistry in the diagnosis of ovarian neoplasms. *J Clin Pathol*. 2000;53(5):327-334.
39. Bell M, Kalloger S, Boyd N, McKinney S, Mehl E, Palmer C, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: Implications for biomarker studies. *PLoS Medicine*. 2008;5(12):e32.
40. Mittal K, Soslow R, McCluggage WG. Application of immunohistochemistry to gynecologic pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:402-423.
41. Nofech-Mozes S, Khalifa M, Ismiil N, Saad R, Hanna W, Covens W, et al. Immunophenotyping of serous carcinoma of the female genital tract. *Mod Pathol*. 2008;21(9):1147-1155.
42. Ouellet V, Ling T, Normandin K, Madore J, Lussier C, Barrès V, et al. No histochemical profiling of benign, low malignant potential and low grade serous epithelial ovarian tumors. *BMC Cancer*. 2008;26(8):346.
43. Barbolina M, Adley B, Shea L, Stack S. Wilm's tumor gene protein 1 is associated with ovarian cancer metastasis and modulates cell invasion. *Cancer*. 2008;112(7):1632-1641.
44. Netinatsunthorn W, Hanprasertpong J, Dechsukhum C, Leetanaporn R, Geater A. Research article WT1 gene expression as a prognostic marker in advanced serous epithelial ovarian carcinoma: An immunohistochemical study. *BMC Cancer*. 2006;6:90.
45. Xiang L, Kong B. PAX8 is a novel marker for differentiating between various types of tumor, particularly ovarian epithelial carcinomas (Review). *Oncol Lett*. 2013;5:735-738.
46. Tung C, Mok S, Tsang Y, Zu Z, Song H, Liu J, et al. PAX2: Expression in low malignant potential ovarian tumors and low-grade ovarian serous carcinomas. *Mod Pathol*. 2009;22:1243-1250.
47. Tong G, Chiriboga L, Hamele-Bena D, Borczuk A. Expression of PAX2 in papillary serous carcinoma of the ovary: Immunohistochemical evidence of fallopian tube or secondary müllerian system origin. *Mod Pathol*. 2007;20(8):856-863.
48. Lagendijk JH, Mullink H, van Diest PJ, Meijer GA, Meijer CJLM. Immunohistochemical differentiation between primary adenocarcinomas of the ovary and ovarian metastases of colonic and breast origin. Comparison between a statistical and an intuitive approach. *J Clin Pathol*. 1999;52:283-290.
49. Rekhi B, George S, Madur B, Chinoy RF, Dikshit R, Maheshwari A. Clinic pathological features and the value of differential cytokeratin 7 and 20 expression in resolving diagnostic dilemmas of ovarian involvement by colorectal adenocarcinoma and vice-versa. *Diagn Pathol*. 2008;3:39.
50. Kim J. The Usefulness of CDX-2 for differentiating primary and metastatic ovarian carcinoma: An immunohistochemical study using a tissue microarray. *J Korean Med Sci*. 2005;20(4):643-648.
51. Heald J, Buckley J, Fox H. An immunohistochemical

- study of the distribution of carcinoembryonic antigen in epithelial tumours of the ovary. *J Clin Pathol.* 1979;32(9):918-926.
52. Rubin S, Finstad C, Federici M, Scheiner L, Lloyd K, Hoskins W. Prevalence and significance of HER-2/neu expression in early epithelial ovarian cancer. *Cancer.* 1994;73(5):1456-1469.
  53. Sundov D, Caric A, Mrklic I, Gusic D, Capkun V, Drmic I, et al. p53, MAPK, topoisomerase II alpha and Ki67 immunohistochemical expression and KRAS/BRAF mutation in ovarian serous carcinomas. *Diagn Pathol.* 2013;8:21.
  54. Hans E, Geisler J, Miller G, Geisler M, Wiemann M, Zhou Z, et al. p21 and p53 in ovarian carcinoma their combined staining is more valuable than either alone. *Cancer.* 2001;92:781-786.
  55. Ozer H, Yenicesu G, Arici S, Cetin M, Tuncer E, Cetin A. Immunohistochemistry with apoptotic anti-apoptotic proteins (p53, p21, bax, bcl-2), c-kit, telomerase, and metallothionein as a diagnostic aid in benign, borderline, and malignant serous and mucinous ovarian tumors. *Diagn Pathol.* 2012;7:124.
  56. Arias-Pulido H, Smith H, Joste N, Bocklage T, Qualls CR, Chavez A, et al. Estrogen and progesterone receptor status and outcome in epithelial ovarian cancers and low malignant potential tumors. *Gynecol Oncol.* 2009;114(3):480-485.
  57. Vang R, Gown A, Barry T, Darren T, Wheeler D, Ronnett B. Immunohistochemistry for estrogen and progesterone receptors in the distinction of primary and metastatic mucinous tumors in the ovary: An analysis of 124 cases. *Mod Pathol.* 2006;19:97-105.
  58. Yokoyama Y, Charnock-Jones DS, Licence D, Yanaihara A, Hastings JM, Holland CM, et al. Vascular endothelial growth factor-D is an independent prognostic factor in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer.* 2003;88:237-244.
  59. Kim J, Kim T, Park K, Lee S, Lee C, Song M, et al. Park clinical analysis of intra-operative frozen section proven borderline tumors of the ovary. *J Gynecol Oncol.* 2009;20(3):176-180.
  60. Coumbos A, Sehouli J, Chekerov R, Schaedel D, Oskay-Oezcelik G, Lichtenegger W, et al. Clinical management of borderline tumors of the ovary: Results of a multicenter survey of 323 clinics in Germany. *Br J Cancer.* 2009;100(11):1731-1738.
  61. Maheshwari A, Gupta S, Kane S, Kulkarni Y, Goyal BK, Tangaonkar HB. Accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasms: Experience at a tertiary oncology center. *World J Surg Oncol.* 2006;4:12.
  62. Spann C, Kennedy J, Musoke E. Intraoperative consultation of ovarian neoplasms. *J Natl Med Assoc.* 1994;86:141-144.

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO TEMPRANO Y TUMORES DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD

Se considera como cáncer de ovario epitelial precoz aquel tumor confinado al ovario (estadio I) o tumor que se extiende fuera del ovario pero limitado a la pelvis (estadio II), según la clasificación de FIGO <sup>(1)</sup>. Aproximadamente el 25 % de las pacientes se presentan en estos estadios, lo cual se relaciona con un mejor pronóstico y supervivencia en pacientes a quienes se le realiza una cirugía primaria óptima. Sin embargo, una proporción considerable de mujeres con enfermedad en estadio temprano no son sometidas a los procedimientos quirúrgicos de estadificación y citorreducción adecuados lo cual se considera el principal factor de riesgo para recaída y disminución de la supervivencia libre de enfermedad <sup>(2,3)</sup>. La evaluación por un (a) especialista en ginecología oncológica con experiencia en cirugía del cáncer de ovario es crucial. Varios estudios han demostrado que el tratamiento quirúrgico realizado por especialistas en ginecología oncológica contribuye a la citorreducción óptima y a una supervivencia media más larga <sup>(4-6)</sup>, en tal sentido, se entiende por citorreducción óptima, aquel procedimiento quirúrgico que concluye con la presencia de enfermedad macroscópica residual inferior a 1 cm de diámetro máximo en los nódulos tumorales <sup>(7-9)</sup>.

La cirugía estadiadora es necesaria para obtener muestras de tejido que permitan confirmar el diagnóstico histopatológico,

extensión y seguidamente proseguir con la citorreducción. Sin embargo, el volumen de las lesiones residuales dependerá de la extensión de la enfermedad, el estado previo de la paciente y de la actuación del equipo quirúrgico (7,10). Es ampliamente aceptado que el volumen de la enfermedad residual que queda después de la cirugía citorreductora se correlaciona inversamente con la supervivencia, al igual que con el estadio de la enfermedad y el grado de diferenciación tumoral (11).

El equipo quirúrgico debe estar preparado para llevar a cabo una cirugía potencialmente amplia. La razón de este procedimiento es que diversos estudios han demostrado que hasta en un 30 %, las pacientes fueron estadificadas en una etapa mayor después de la exploración quirúrgica. Por lo tanto, se requiere de una estadificación quirúrgica completa en todas las pacientes en estadios I y II, incluso en la mayoría de las operadas previamente de manera incompleta, para poder identificar aquellas pacientes con enfermedad residual, susceptible de resección y establecer el estadio real de la enfermedad, permitiendo de esta forma una terapéutica apropiada (3-5,8,10).

## LAPAROTOMÍA ESTADIADORA

La incisión en línea media vertical es el mejor abordaje porque brinda una exposición adecuada de la pelvis y el abdomen, permitiendo además un rápido y fácil acceso a toda la cavidad. Las incisiones transversales se deben evitar, pero si esta incisión se escogió debido a las expectativas de tratarse de una lesión benigna, esta incisión se puede ampliar o modificar para que permita completar la estadificación y la citorreducción, especialmente en el hemiabdomen superior. El objetivo es reducir al mínimo las limitaciones técnicas y maximizar la posibilidad de obtener una citorreducción óptima.

Una vez abordada la cavidad se inicia el procedimiento de estadificación, según la

FIGO (8,10-12). Cuando se encuentra líquido ascítico, se debe recoger una muestra suficiente y enviarla para estudio citológico. Si no hay ascitis, se realiza lavado de la pelvis, correderas parietocólicas y diafragmas con al menos 100 cm<sup>3</sup> de solución salina, la cual se recoge y se envía para estudio citológico empleando por cada 10 cm<sup>3</sup> de muestra una gota de formol al 10 %. El anexo afectado debe ser extirpado intacto y enviado a corte congelado, para confirmar el diagnóstico. Se continúa con una revisión cuidadosa de manera sistemática de los órganos de la pelvis, el intestino delgado y grueso, mesenterio, apéndice, estómago, hígado, vesícula biliar, bazo, epiplón, ambos diafragmas y el peritoneo entero. Estructuras retroperitoneales, tales como los riñones, el páncreas y los ganglios linfáticos, se palpan a través del peritoneo.

Una vez obtenido el resultado se procede a realizar biopsias de todas las áreas sospechosas. Si las áreas sospechosas no son evidentes, se toman múltiples biopsias aleatorias de las superficies peritoneales, incluyendo fondo de saco de Douglas, el peritoneo vesical, correderas parietocólicas y el mesenterio para descartar enfermedad microscópica. Ambas superficies peritoneales diafragmáticas deben ser evaluadas mediante biopsias, cualquier adherencia peritoneal o irregularidades en las superficies peritoneales también serán muestreadas; luego se realizará una omentectomía infracólica, en casos con lesiones en el espacio supracólico o en tumores serosos papilares se debe realizar una omentectomía supracólica o infragástrica. Se continúa con la disección formal de los ganglios pelvianos y para-aórticos hasta por debajo de los vasos mesentéricos inferiores a fin de excluir la posibilidad de estadio III de la enfermedad microscópica, lo cual puede ocurrir hasta en un tercio de los pacientes con estadio I de la enfermedad (8). En los casos de tumores de ovario de bajo potencial de malignidad la linfadenectomía se recomienda obviarse por no ofrecer beneficio en cuanto a supervivencia (6).

La apendicectomía es recomendable en todos los casos, pero es mandatoria en los tumores de tipo mucinoso con el fin de descartar que se trate de un tumor mucinoso apendicular primario con metástasis en el ovario <sup>(13,14)</sup>. La histerectomía y salpingo-ooforectomía contralateral se debe realizar en todas las pacientes con paridad completa. En casos seleccionados se puede realizar preservación de la fertilidad, dejando el útero y el ovario contralateral (estadio IA, grado 1), incluso en algunos pacientes estadios IB, grado 1 puede preservarse el útero solamente. Una vez completada la paridad, se debe considerar completar el protocolo de ovario. En el caso de la rotura incidental del tumor durante la cirugía estadiadora se debe informar el hecho de forma adecuada en la historia clínica; hay que recordar que no hay evidencia suficiente que indique algún cambio en el pronóstico cuando esto ocurre, pero debe ser tomado en cuenta en el diseño de tratamiento ulterior.

En pacientes con una masa anexial con sospecha de tratarse de un estadio I, el abordaje laparoscópico se puede considerar y debe ser realizado por un cirujano o ginecólogo oncólogo con experiencia, idealmente bajo protocolo de ensayo clínico. Hasta ahora, no existe evidencia clínica que permita recomendar la laparoscopia de manera rutinaria en el manejo del cáncer temprano de ovario <sup>(15-17)</sup>; en este sentido, este consenso recomienda en el caso de una lesión maligna encontrada durante un procedimiento laparoscópico, convertir el procedimiento a fin de completar el protocolo de forma abierta. En la mayoría de los casos de cáncer temprano de ovario y tumores de bajo potencial de malignidad, donde el tratamiento quirúrgico inicial sea incompleto se debe considerar realizar la re-estadificación quirúrgica a fin de completar el protocolo de ovario para decidir el tratamiento adyuvante <sup>(11,15)</sup>. En este sentido, se entiende por protocolo quirúrgico de ovario completo, cuando una paciente sometida a una exploración quirúrgica inicial se logra una citorreducción óptima y estadificación completa <sup>(12)</sup>.

## INDICACIONES DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Los tumores de bajo potencial de malignidad (TBPM) son un amplio grupo de neoplasias que incluyen variantes histológicas de evolución muy lenta con buenas respuesta al tratamiento quirúrgico conservador hasta variedades agresivas las cuales se presentan en estadios más avanzados con la presencia de implantes no invasivos, mayor riesgo de recidiva, con frecuencia de forma invasiva y por lo tanto se relaciona con una supervivencia menor <sup>(18)</sup>. El tratamiento de elección para los tumores de bajo potencial de malignidad (TBPM) es la cirugía. La quimioterapia adyuvante no ha mostrado beneficio <sup>(4,19)</sup>. La variedad histológica con patrón micropapilar se asocia con mayor agresividad, así también la afectación bilateral de ovario <sup>(18,19)</sup>. Para los TBPM, las pautas de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* de 2013 recomiendan, luego de la cirugía estadiadora, la observación en caso de no existir implantes invasivos <sup>(9)</sup>. En pacientes con presencia de implantes invasivos se plantea observación o considerar el mismo tratamiento adyuvante para carcinoma epitelial invasivo bajo categoría 2B.

## ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA <sup>(9)</sup>

1. Paclitaxel: 175 mg/mcs día 1 + carboplatino: según área bajo la curva (ABC) 5-6 día 1 con 3 a 6 ciclos cada 21 días.
2. Paclitaxel : 175 mg/mcs día 1 + platino: 75 mg-100 mg/mcs día 1 con 3-6 ciclos cada 21 días.

En cuanto al cáncer epitelial de ovario temprano, las guías de prácticas de clínicas presentadas por la *European Society for Medical Oncology (ESMO)* 2010 <sup>(20)</sup> lo define como aquella enfermedad confinada a la pelvis, incluyendo a

pacientes estadio I al IIA (enfermedad que afecta a uno o varios ovarios con extensión pélvica a útero y/o trompas).

Los factores pronósticos como el grado celular y tipo histológico son decisivos para determinar la indicación de tratamiento adyuvante en enfermedad precoz <sup>(20)</sup>. Los carcinomas de células claras o serosos papilares de alto grado se relacionan con un alto riesgo de recaída. Las guías NCCN 2013 <sup>(9)</sup> recomiendan la observación luego de la cirugía estadiadora como única forma de tratamiento solo para los estadios IA-IB grado 1. Para estadios IA-IB grado 2 se recomienda la observación o bien quimioterapia endovenosa basada en paclitaxel + carboplatino por 3 a 6 ciclos. En pacientes en estadio I grado 3 o carcinoma de células claras, paclitaxel + carboplatino por 3 a 6 ciclos. En estadio IC, independientemente del grado histológico la recomendación es quimioterapia con esquemas a base de paclitaxel más carboplatino por 6 ciclos.

Para los estadios II todas las pacientes deben recibir quimioterapia adyuvante siendo categoría 1 la combinación paclitaxel y carboplatino por 6 a 8 ciclos cada 21 días, sustituyéndose el paclitaxel por docetaxel en pacientes con neuropatía periférica preexistentes.

La modalidad de quimioterapia combinada endovenosa a base de taxanos + carboplatino conjuntamente con quimioterapia intraperitoneal <sup>(21-23)</sup> luego de cirugía citorreductora óptima (< 1 cm) en pacientes con enfermedad estadio III emerge como una opción terapéutica basado en resultados publicados; sin embargo, para estadios II no existe aún evidencia de beneficio para este grupo de pacientes en estudios de diseño aleatorio, por lo que esta modalidad solo debería recomendarse bajo la inclusión de protocolos de investigación <sup>(9)</sup>.

El uso de nuevas drogas con nuevos mecanismos de acción como los antiangiogénicos entre ellos el bevacizumab han venido demostrado actividad en cáncer de ovario, estudios fase 2 y 3 han incluido pacientes con estadios precoces,

sin embargo, el uso de estas drogas aún no es una recomendación formal para estadios precoces, demostrando su principal indicación en estadios avanzados <sup>(24-26)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Berkenblit A, Cannistra SA. Advances in the management of epithelial ovarian cancer. *J Reprod Med.* 2005;50(6):426-438.
2. Goff BA, Matthews BJ, Larson EH, Andrilla CH, Wynn M, Lishner DM, et al. Predictors of comprehensive surgical treatment in patients with ovarian cancer. *Cancer.* 2007;109:2031-2042.
3. Petignat P, Vajda D, Joris F, Obrist R. Surgical management of epithelial ovarian cancer at community hospitals: A population-based study. *J Surg Oncol.* 2000;75(1):19-23.
4. Chan JK, Kapp DS, Shin JY, Huasain A, Nelson TN, Berek JS, et al. Influence of the gynecologic oncologist on the survival of ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol.* 2007;109(6):1342-1350.
5. Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(3):172-180.
6. Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, Aalders JG, de Vries EG, Schaapveld M, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer.* 2006;106(3):589-598.
7. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1248-1259.
8. Cervantes MG. Consenso Nacional de Cáncer de Ovario. *Gac Méx Oncol.* 2006;5(3):1-36.
9. [No authors list]. NCCN Guidelines Version 1.2013. Epithelial ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer. Disponible en: URL: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
10. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edwards BK, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA.* 1983;250:3072-3076.
11. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the

- ovary. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95(Suppl 1):S161-192.
12. Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer epitelial de los ovarios: tratamiento (PDQ). Disponible en: URL: [www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/epitelail-de-ovarios](http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/epitelail-de-ovarios).
  13. Lin JE, Seo S, Kushner DM, Rose SL. The role of appendectomy for mucinous ovarian neoplasms. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:46.e1-4.
  14. Ramirez PT, Slomovitz BM, McQuinn L, Levenback Ch, Coleman RL. Role of appendectomy at the time of primary surgery in patients with early-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;103(3):888-890.
  15. Fichesrova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist.* 2012;17(12):1515-1533.
  16. Figueroa V. Manejo laparoscópico de tumores de ovario. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2009;55:100-104
  17. Lawrie TA, Medeiros LRF, Rosa DD, da Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD005344.
  18. Cisterna P, Orellana R, Freire A. Tumor ovárico de bajo potencial maligno (*bordeline*): Patrón seroso micropapilar. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2007;72(4):241-246.
  19. Coleman RL, Gershenson DM. Neoplastic diseases of the ovary. En: Katz K, editor. *Comprehensive gynecology*. 5ª edición. Filadelfia: Mosby;2007.
  20. Colombo N, Pieretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnostic and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2010;(Suppl 5):v23-30.
  21. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;1:CD005340.
  22. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, Hsu CH, Malone DC, Skrepnek GH, et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(3):561-570.
  23. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(1):34-43.
  24. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al for the ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:2484-2496.
  25. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. The incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:2473-2483.
  26. Horowitz N, Matulonis UA. New Biologic agents for the treatment of gynecologic cancers. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(1):133-156.

## CÁNCER DE OVARIO AVANZADO TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El cáncer de ovario avanzado se define como el tumor originado en las gónadas femeninas y con extensión fuera de la pelvis o bien la presencia de enfermedad macroscópica limitada a la pelvis, pero con extensión microscópica histológicamente probada en las superficies peritoneales incluyendo: hemidiafragmas, intestino delgado, epiplón mayor y/o mesenterio. Además la presencia de enfermedad macroscópica fuera de la pelvis, metástasis al parénquima de vísceras sólidas y/o enfermedad ganglionar retroperitoneal. El derrame pleural maligno corroborado por citología se incluye en este grupo. Según la clasificación de FIGO, incluye los estadios IIIC- IV<sup>(1-3)</sup>.

## CONCEPTO DE CIRUGÍA CITORREDUCTORA ÓPTIMA SUB-ÓPTIMA Y ESFUERZO QUIRÚRGICO MÁXIMO

La cirugía óptima se define como aquella en la cual se logra reducir el tumor a agregados residuales menores de 1 cm. Cirugía sub-óptima, por ende, es aquel procedimiento en el cual este objetivo no es logrado. Vergote y col., demostraron que la cantidad de masa

tumoral residual, más que el tamaño inicial, era el parámetro pronóstico más importante en el tratamiento de la enfermedad avanzada <sup>(1)</sup>. Asimismo, concluyeron que la supervivencia era significativamente mejor solo en mujeres cuya cirugía hubiese dejado una enfermedad residual menor a 1 g de tumor por foco (una lesión de aproximadamente 1 cm x 1 cm) <sup>(4)</sup>.

Bristow y col., revisaron un total de 53 estudios que incluían a 6 885 pacientes tratadas en la era del platino, concluyeron que por cada 10 % de incremento de pacientes citorreducidas óptimamente, hubo un incremento en la supervivencia media de 5,8 % a 6,9 % <sup>(5)</sup>. Winter W y col., en un estudio cooperativo publicado por el GOG donde evaluaron retrospectivamente publicaciones anteriores realizadas por el GOG, evidenciaron 1 895 pacientes en estadio III y 360 pacientes en estadio IV de cáncer de ovario, la supervivencia global de pacientes sin enfermedad residual macroscópica fue 78 meses frente a 39 meses para las pacientes con enfermedad residual óptima pero visible de 0,1 cm-1 cm y 31 meses para los pacientes con tumor residual > 1 cm de diámetro máximo <sup>(2,3)</sup>. A pesar de que la posibilidad de obtener enfermedad residual no visible está limitada a un pequeño grupo de pacientes con estadio III y IV (23 % y 8 %, respectivamente), la tendencia actual apunta a que el objetivo debe ser la eliminación de todas las lesiones macroscópicas cuando esto sea posible <sup>(6,7)</sup>.

A nivel mundial las tasas de citorreducción óptima son variables y normalmente no son alentadoras, oscilando en promedio entre 25 %-40 %, con rangos entre 17 %-91 %. En su metanálisis, Bristow describió una tasa de 41,9 % <sup>(5)</sup>. Estos valores varían según diferentes países, siendo las series belgas las que describen el mayor porcentaje con 62,9 % de citorreducción primaria óptima y hasta un 87,3 % en citorreducción secundaria óptima <sup>(1-3)</sup>.

La cirugía de esfuerzo máximo es el procedimiento quirúrgico mediante el cual se

intenta reseca la totalidad del volumen tumoral macroscópico, dicho tratamiento lleva implícito la necesidad de realizar resecciones de órganos extra-pelvianos comprometidos si es necesario. Para lograr una citorreducción óptima, la cirugía para el cáncer avanzado de ovario con frecuencia requiere procedimientos más radicales, tales como ooforectomía radical, sigmoidectomías, resecciones intestinales múltiples, peritonectomía diafragmática, resecciones hepáticas, cirugía de la porta hepática, esplenectomía, pancreatectomía distal, resección gástrica, extensa citorreducción ganglionar y la cirugía intratorácica.

## CRITERIOS DE IRRESECABILIDAD INTRAOPERATORIA

La irresecabilidad viene definida por la imposibilidad de obtener una citorreducción óptima según los conceptos anteriormente señalados (óptima y sub-óptima). Los motivos de irresecabilidad pueden ser inherentes a la paciente y a la extensión y localización de la enfermedad tumoral. La evaluación de la posibilidad de lograr una citorreducción óptima primaria es el objetivo principal del equipo tratante. A pesar de que la evaluación clínica e imaginológica preoperatoria, podría permitir diferenciar a las pacientes susceptibles de citorreducción óptima, no existe evidencia probada sobre este aspecto. Sin embargo, la presencia de enfermedad fija en la pelvis menor, metástasis supraclavicular y ascitis voluminosa en el examen físico, más la presencia de enfermedad voluminosa extra-pelviana y metástasis parenquimatosas hepáticas, vena porta y pulmonar en los estudios de imagen, podrían ser signos fiables de irresecabilidad.

Para cubrir este aspecto, se han formulado recomendaciones a fin de considerar tempranamente la irresecabilidad sin necesidad de realizar una exploración quirúrgica formal que resultaría innecesaria, retrasaría el inicio de quimioterapia neoadyuvante y eventualmente aumentaría la morbilidad. Uno de los más usados en este sentido

son los criterios de Leuven para quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía intervalo para estadio IIIC y IV <sup>(6-8)</sup>.

#### Abdominal

1. Compromiso de la mesentérica superior.
2. Raíz del mesenterio.
3. Carcinomatosis difusa o confluyente del estómago o intestino delgado que requiera gastrectomía total o resecciones masivas intestinales.
4. Metástasis hepáticas parenquimatosas múltiples en ambos lóbulos.
5. Infiltración de los vasos del ligamento hepato-duodenal o tronco celíaco.
6. Tumor compromete páncreas y duodeno.

#### Extra-abdominal

1. Metástasis pulmonares.
2. Metástasis cerebrales.
3. Metástasis ganglionares no resecables.

#### Paciente

1. Comorbilidad que contraindique el acto operatorio.
2. Paciente no acepta transfusiones ni estomas.

### **UTILIDAD DE LA LAPAROSCOPIA PARA EVALUAR LA RESECABILIDAD**

Los procedimientos laparoscópicos no son métodos estándar, pero están justificados porque disminuyen la morbilidad, siendo especialmente útiles para la selección de pacientes para citorreducción primaria o cirugía de intervalo y con el fin de lograr, en los casos necesarios, una muestra adecuada para la biopsia. El diagnóstico laparoscópico puede predecir la resecabilidad en cerca del 90 % de las pacientes con cáncer de ovario avanzado. En este sentido la presencia de ascitis mayor de 5 L, implantes peritoneales miliares incontables y/o en placas, enfermedad mayor de 1 000 g y presencia de metástasis parenquimatosas hepáticas, son signos

que se relacionan con una alta probabilidad de irresecabilidad <sup>(9-12)</sup>.

### **CIRUGÍA DE INTERVALO INDICACIONES VENTAJAS Y DESVENTAJAS**

Se define como el intento de citorreducción máxima posterior a un período de quimioterapia de inducción, entre 3 y 4 ciclos, la administración de quimioterapia posterior a cirugía con enfermedad residual macroscópica no se incluye en este concepto. Previo al inicio de la quimioterapia neoadyuvante debe obtenerse la confirmación histopatológica mediante citología o biopsia obtenida por paracentesis, laparoscopia o laparotomía según el entrenamiento del equipo quirúrgico. Numerosos trabajos han sido publicados al respecto, destacando el publicado en 2010 conducido por la EORTC en la cual evalúan de manera prospectiva 670 pacientes con cáncer de ovario estadio III y IV que se distribuyeron aleatoriamente a cirugía citorreductora máxima o a esquema de cirugía de intervalo. En este estudio no hubo diferencias significativas en la supervivencia global para ambos grupos (29 meses para la cirugía citorreductora vs. 30 meses para cirugía de intervalo). La citorreducción óptima fue posible en 41,6 % de los pacientes de cirugía primaria y 80,6 % de las pacientes en el esquema de intervalo.

La obtención de cirugía óptima antes o después de la quimioterapia sigue siendo un factor importante asociado a mayor supervivencia <sup>(13)</sup>. Estos resultados han sido debatidos por Chi D y col. <sup>(14)</sup>, quienes publican un estudio retrospectivo con los resultados del tratamiento de pacientes con cáncer de ovario estadio III y IV obteniendo porcentajes mayores de citorreducción primaria óptima (71 %) con mejoría significativa en cuanto a supervivencia global de 50 meses comparado con el grupo del EORTC tratado con quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo con una supervivencia global de 30 meses.

Aun con los resultados del estudio EORTC, el beneficio terapéutico de la quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía de intervalo sigue siendo controversial. Sin embargo, constituye una recomendación formal para pacientes con una comorbilidad que contraindique la cirugía primaria o en aquellas pacientes en las que la cirugía citorrreductora máxima no es posible dentro de un riesgo quirúrgico aceptable.

Estudios retrospectivos han demostrado que la quimioterapia de inducción es una buena alternativa, porque disminuye la cantidad de carga tumoral y aumenta las posibilidades de cirugía de intervalo óptima hasta en 56 %-89 % de los casos, con morbilidad de 15 %-20 % y supervivencias similares a las obtenidas con el manejo estándar. La decisión de incluir a una paciente en un esquema de quimioterapia neoadyuvante y posteriormente cirugía de intervalo debe ser tomada en conjunto por un equipo de especialistas en ginecología oncológica, oncología médica e imaginología <sup>(15)</sup>.

El esquema de cirugía de intervalo ofrece la posibilidad de una cirugía con menos morbilidad y con mayores tasas de reseccabilidad óptima en pacientes previamente catalogadas como irreseccables. El uso de quimioterapia neoadyuvante en mujeres con cáncer de ovario estadio IIIC y IV es una alternativa razonable a la citorrreducción primaria, en pacientes seleccionados según edad, reseccabilidad e histología. Además deben tomarse en cuenta los recursos de la institución y del equipo médico que interviene en el tratamiento. Estas consideraciones no son válidas en estadios IIIA y IIIB donde la citorrreducción primaria sigue siendo el tratamiento de elección <sup>(16)</sup>.

## **CIRUGÍA DEL HEMIABDOMEN SUPERIOR**

En ocasiones la extensión de la enfermedad a los compartimientos superiores del abdomen aumenta las exigencias técnico-quirúrgicas del tratamiento, esta situación se relaciona con un

aumento de la morbilidad perioperatoria en cirugías abdominales superiores (resecciones en bloque) sobre todo cuando no se garantiza la citorrreducción óptima. Se puede lograr tasas de hasta un 80 % en citorrreducción, bien sea óptima (menor de 1 cm) o enfermedad residual macroscópica en 30 % y 80 % de los casos, respectivamente con una morbilidad aceptable <sup>(17,18)</sup>.

La incorporación de procedimientos abdominales superiores extensos, bien sea a nivel hepático, diafragmático, pancreático, esplénico, celíaco y portal para cáncer de ovario avanzado puede aumentar considerablemente la tasa de citorrreducción y por tanto la supervivencia <sup>(19-23)</sup>.

En la cirugía del abdomen superior está justificada la resección de segmentos de intestino y colon, gastrectomía parcial, pancreatectomía distal, esplenectomía, colecistectomía, metastasectomía hepática, peritonectomía segmentarias y amplias y la resección de implantes en los hemidiafragmas.

La apendicectomía, al igual que en los estadios tempranos está indicada cuando hay afectación macroscópica y muy especialmente, debe realizarse en todos los tumores de tipo mucinoso. Debe realizarse la resección del epiplón mayor comprometido, en particular en las pacientes con tumores serosos papilares aun sin afectación macroscópica del mismo. En pacientes con estadios IIIB o menos debe realizarse una disección ganglionar pelviana y para-aórtica, esta última se realiza hasta el nivel del nacimiento de la arteria mesentérica inferior e idealmente hasta el nivel de los vasos renales. El abordaje de la cavidad pleural para resección tumoral es realizado en centros especializados con entrenamiento en este tipo de procedimientos.

## **CIRUGÍA DEL HEMIABDOMEN INFERIOR**

Dentro de la cirugía pelviana está justificada la resección de segmentos de intestino

delgado, colon, recto, cistectomía parcial, ureteroneocistostomía y segmentos vasculares, siempre y cuando se logre una citorreducción óptima dentro de un margen de seguridad.

El abordaje de resección multivisceral debe realizarse con juicio clínico y en pacientes donde puede lograrse una citorreducción óptima. Además, la experiencia de los investigadores de la Clínica Mayo, el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* y otros centros indican que la proporción de pacientes que pueden ser exitosamente sometidos a una cirugía óptima dentro de una determinada práctica clínica puede variar significativamente. Por el contrario, con el apoyo institucional y un esfuerzo concertado multidisciplinario, el incremento en la tasa de citorreducción óptima es un objetivo alcanzable <sup>(24)</sup>.

Procedimientos radicales adicionales como colectomía, resecciones intestinales o exenteraciones pueden ser realizados con una tasa relativamente baja de morbilidad (10 %-25 %) y mortalidad (2 %-5 %) con beneficios importantes en la supervivencia de la paciente <sup>(25-29)</sup>.

Para centros especializados, un grupo muy reducido de pacientes son consideradas incompatibles para cirugía en primera instancia. Los criterios más ampliamente utilizados para este fin son: pacientes con compromiso del estado general, pacientes mayores de 80 años, metástasis hepáticas múltiples mayores de 2 cm, enfermedad metastásica extra abdominal mayor de 2 cm de diámetro, pacientes con enfermedad intra abdominal mayor de 2 cm de diámetro a nivel de la porta y/o mesentérica superior y pacientes con invasión extensa de la serosa intestinal (en placas) que requieran múltiples resecciones intestinales mayores de 150 cm <sup>(30)</sup>.

## **PAPEL DE LA LINFADENECTOMÍA EN CÁNCER DE OVARIO AVANZADO**

Existe una tasa de compromiso de los ganglios

linfáticos entre 40 % a 75 % en cáncer de ovario avanzado. La linfadenectomía pélvica y para-aórtica mejora la supervivencia global, especialmente en aquellos en los cuales se logre realizar una citorreducción óptima <sup>(31)</sup>. Se considera una herramienta terapéutica efectiva con un impacto beneficioso entre el 10 % a 15 % en la supervivencia global a los 5 años y con una baja morbilidad <sup>(30-35)</sup>. La extensión de la linfadenectomía sigue siendo un tema controversial, siendo la disección pelviana y para-aórtica baja (debajo de los vasos mesentéricos inferiores) el procedimiento más difundido. Mientras que la extensión de la disección para-aórtica alta se aplica ante la presencia de enfermedad macroscópica en hemiabdomen superior.

## **COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA CITORREDUCTORA**

La cirugía citorreductora no está exenta de complicaciones, debido a la complejidad de procedimientos a realizar para lograr eliminar la totalidad de enfermedad macroscópica. Dichas complicaciones están en relación directa a las condiciones del paciente el estado de enfermedad al momento de la cirugía, pericia del equipo médico, soporte intra y posoperatorio.

Estas complicaciones se resumen a continuación:

1. Hemorragias precoces durante las primeras 24 h y tardías tanto abdominales como pelvianas
2. Infecciosas: pelviana, urinaria, respiratorias, flebitis y sepsis.
3. Generales: íleo paralítico, obstrucción intestinal, lesiones incidentales, dehiscencias, fístulas y evisceración.
4. Urinarias: lesiones renales, ureterales, vesicales y uretrales.
5. Respiratorias: atelectasia, lesiones diafragmáticas, trombo-embolismo pulmonar e infecciones respiratorias bajas.

## CATÉTER INTRAPERITONEAL INDICACIONES

Varios estudios han mostrado mejoría en la supervivencia en pacientes con cáncer de ovario estadio III posterior a cirugía óptima tratadas con diferentes esquemas de quimioterapia intraperitoneal. La morbilidad relacionada con el uso del catéter y las complicaciones derivadas de la biodisponibilidad y la toxicidad de los medicamentos administrados por esta vía, sumados a la poca experiencia universal, han obstaculizado su aceptación y uso rutinario como parte del tratamiento. *The National Cancer Institute* de los EE.UU recomienda su uso e implementación desde 2006. Las pacientes que son candidatas para este esquema son aquellas con estadios III, posterior a cirugía óptima. En un ensayo del *Gynecologic Oncology Group*, las pacientes en estadio III sometidas a cirugía óptima tratadas con una combinación de taxano intravenoso y platino intraperitoneal más taxano alcanzaron una mediana de supervivencia de 66 meses.

La implantación del catéter debe realizarse preferentemente, si no existe contraindicación, en la cirugía inicial. La quimioterapia intraperitoneal en nuestro país se recomienda solo en centros oncológicos bajo esquemas protocolizados. Actualmente en Venezuela no existen publicaciones en relación a la quimioterapia intraperitoneal <sup>(35)</sup>.

## CIRUGÍA DE SEGUNDA MIRADA (SECOND LOOK). DEFINICIÓN E INDICACIONES

La laparotomía de segunda mirada está descrita como aquella intervención electiva en una paciente después de haber completado la quimioterapia de primera línea con el interés de verificar la respuesta a la quimioterapia. Tradicionalmente ha sido un procedimiento utilizado en ensayos clínicos que permitía

evaluar la respuesta al tratamiento con el fin de suspenderlo, modificarlo o bien en el caso de encontrar incidentalmente enfermedad macroscópica, realizar una citorreducción secundaria. Con base en la evidencia actual no existe ningún beneficio en la supervivencia con esta forma de evaluación por lo cual solo está contemplado en muy pocos estudios e institutos como parte de ensayos protocolizados y evaluados por comités de bioética. La laparotomía de segunda mirada no es un procedimiento recomendable, ni es considerado actualmente como una conducta estándar para el tratamiento del cáncer de ovario <sup>(36-38)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-953.
2. Winter III WE, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:3621-3627.
3. Winter III WE, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, et al. Tumor residual after surgical cyto reduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2008;26:83-89.
4. Robey RW, Polgar O, Deeken J, To KW, Bates SE. ABCG2: Determining its relevance in clinical drug resistance. *Cancer Metastasis Rev*. 2007;26(1):39-57.
5. Bristow R, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):248-1259.
6. Chu E, DeVita VT. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Principles of cancer management: Chemotherapy*. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 6ª edición. Filadelfia: JB Lippincott; 2001.p.289-386.
7. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep*. 1979;63:1727-1731.

8. Vergote I, du Bois A, Amant F, Heitz F, Leunen K, Harter P. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol.* 2013;128(1):6-11.
9. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed SN, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2011;47(Suppl 3):S88-92.
10. Vergote I, Trope CG, Amant F, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIC to IV ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4076-4078.
11. Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo Voi R, Bifulco G, Testa AC, et al. Role of laparoscopy to assess the chance optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: A pilot study. *Gynecol Oncol.* 2005;96:729-735.
12. Angioli R, Paloia I, Zullo MA, Muzii L, Mancini N, Calcagno M, et al. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;100:455-461.
13. Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs., neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol.* 2012;124:10-14.
14. Zénzola V, Sánchez-Lander J, Hidalgo F, Soto G, Castillo J, Andrade A, et al. Cirugía citoreductora posterior a quimioterapia neoadyuvante: En cáncer epitelial de ovario avanzado. *Rev Venez Oncol.* 2005;17(3):122-128.
15. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD005343.
16. Scholz HS, Tasdemir H, Hunlich T, Turnwald W, Both A, Egger H. Multivisceral cytoreductive surgery in FIGO stages IIIC and IV epithelial ovarian cancer: Results and 5-year follow-up. *Gynecol Oncol.* 2007;106:591-595.
17. Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C, Lorenz D, Kaub C, Hils R, et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;121:615-619.
18. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Aburustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol.* 2009;114:26-31.
19. Eibenkel J, Ott R, Handzel R, Braumann UD, Horn LC. Characteristics and management of diaphragm involvement in patients with primary advanced-stage ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:1288-1297.
20. Sonnendecker EW, Guidozzi F, Margolius KA. Splenectomy during primary maximal cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1989;35:301-306.
21. Gouy S, Chereau E, Custodio AS, Uzan C, Pautier P, Haie-Meder C, et al. Surgical procedures and morbidities of diaphragmatic surgery in patients undergoing initial or interval debulking surgery for advanced-stage ovarian cancer. *J Am Coll Surg.* 2010;210:509-514.
22. Kehoe SM, Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, D'Angelica M, Jarnagin WR, et al. Incidence and management of pancreatic leaks after splenectomy with distal pancreatectomy performed during primary cytoreductive surgery for advanced ovarian, peritoneal and fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;112:496-500.
23. Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C, Lorenz D, Kaub C, Hils R, et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;121:615-619.
24. Scarabelli C, Gallo A, Franceschi S, Campagnutta E, De G, Giorda G, et al. Primary cytoreductive surgery with recto-sigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 2000;88:389-397.
25. Bristow RE, del Carmen MG, Kaufman HS, Montz FJ. Radical oophorectomy with primary stapled colorectal anastomosis for resection of locally advanced epithelial ovarian cancer. *J Am Coll Surg.* 2003;197:565-574.
26. Gillette-Cloven N, Burger RA, Monk BJ, McMeekin DS, Vasilev S, DiSaia PJ, et al. Bowel resection at the time of primary cytoreduction for epithelial ovarian cancer. *J Am Coll Surg.* 2001;193:626-632.
27. Bidzinski M, Derlatka P, Kubik P, Ziolkowska-Seta I, Danska-Bidzinska A, Gmyrek L, et al. The evaluation of intra- and postoperative complications related to debulking surgery with bowel resection in patients with FIGO stage III-IV ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:993-997.

28. Song YJ, Lim MC, Kang S, Seo SS, Park JW, Choi HS, et al. Total colectomy as part of primary cytoreductive surgery in advanced müllerian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;114:183-187.
29. Fanfani F, Fagotti A, Salerno MG, Margariti PA, Gagliardi ML, Gallotta V, et al. Elderly and very elderly advanced ovarian cancer patients: Does the age influence the surgical management? *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(12):1204-1210.
30. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1983;61:413-420.
31. Chan JK, Urban R, Hu JM, Shin JY, Husain A, Teng NN, et al. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: A study of 13 918 patients. *Br J Cancer.* 2007;96:1817-1822.
32. du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: A combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol.* 2010;28:1733-1739.
33. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(1):34-43.
34. Bolis G, Villa A, Guarnerio P, Ferraris C, Gavoni N, Giardina G, et al. Survival of women with advanced ovarian cancer and complete pathologic response at second-look laparotomy. *Cancer.* 1996;77(1):128-131.
35. Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Chapman D, Hakes TB, Markman M, et al. Prognostic factors for recurrence following negative second-look laparotomy in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 1991;42(2):137-141.
36. Dowdy SC, Constantinou CL, Hartmann LC, Keeney GL, Suman VJ, Hillman DW, et al. Long-term follow-up of women with ovarian cancer after positive second-look laparotomy. *Gynecol Oncol.* 2003;91(3):563-568.

## QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO AVANZADO

La citorreducción quirúrgica primaria seguida de quimioterapia sistémica, con esquemas a base de platino y taxanos, es el tratamiento de elección en pacientes con estadios avanzados (estadios III y IV). Las dos modalidades usadas en el tratamiento posoperatorio son la quimioterapia endovenosa o la quimioterapia endovenosa más quimioterapia intraperitoneal.

### QUIMIOTERAPIA ENDOVENOSA

La combinación de paclitaxel más cisplatino claramente demostró en la década de 1980 una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad y global comparándola con los esquemas de ciclofosfamida más cisplatino (GOG 111 supervivencia libre de enfermedad 18 meses vs. 13 meses, supervivencia global 38 meses vs. 24 meses, respectivamente) <sup>(1-4)</sup>. Se recomienda carboplatino área bajo la curva (ABC) de 6 mg/mL por min, con rangos entre 5-7,5 en combinación con paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> en tres horas de tratamiento), cada tres semanas por 6-8 ciclos.

Estudios en fase III han demostrado que el carboplatino tiene las mismas tasas de repuesta que el cisplatino pero con menor toxicidad <sup>(5)</sup>. El estudio SCOTROC demostró que el carboplatino más docetaxel es equivalente al carboplatino más paclitaxel, esquema que tiene menor incidencia de neuropatías, mialgias y debilidad pero aumenta el riesgo de neutropenia, reacciones de hipersensibilidad, náuseas y vómitos más severos <sup>(6)</sup>. Un tratamiento combinado basado en platino tiene mejor respuesta que el platino como monoterapia. La combinación de platino-taxanos es mejor que cualquier combinación que incluya platino sin taxanos. Agregar un tercer agente farmacológico (gemcitabina, doxorubicina, epirrubicina, topotecan o interferón gamma) a la combinación carboplatino-paclitaxel como

primera línea de tratamiento, no ha mostrado beneficio en la supervivencia, al igual que la secuencialidad entre drogas o diferentes esquemas<sup>(7-14)</sup>. Los esquemas de quimioterapia con altas dosis más trasplante de células hematopoyéticas han mejorado la supervivencia libre de enfermedad (30 meses vs. 21 meses) pero no la global<sup>(2-5)</sup>.

### ESQUEMAS ALTERNATIVOS

1. Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) más carboplatino (ABC 5 mg/mL por minuto) por vía endovenosa (VEV) cada tres semanas por 6 ciclos. Dado el riesgo de neutropenia se recomienda el uso de factores de crecimiento hematopoyético profiláctico durante el tratamiento.
2. Cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) más paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup>) en 24 horas cada tres semanas por 6 ciclos.

### TRATAMIENTO CON DOSIS DENSAS

En un estudio fase III del Grupo Ginecológico Oncológico Japonés (JGOG 3016) que incluyó 631 mujeres este régimen de dosis densas de carboplatino (ABC 6 mg/mL por min) en el día 1 más paclitaxel semanal 80 mg/m<sup>2</sup> en días 1, 8 y 15) cada tres semanas por 6 ciclos, se comparó con un grupo que recibía carboplatino (ABC 6 mg/mL por min) en el día uno más paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) en el día uno. Ambos esquemas se daban cada tres semanas hasta 6 ciclos. Con un seguimiento de 29 meses se observó en el grupo de dosis densa una mejoría en el intervalo libre de progresión (28 meses vs. 17 meses). Mejoría de la supervivencia global a los tres años (Hazard ratio para mortalidad 0,75, 95 % CI 0,57-0,98). Se registró una mayor tasa de abandono del tratamiento por toxicidad (52 % vs. 37 %) y una mayor proporción en el retraso del tratamiento de por lo menos un ciclo debido a la toxicidad (76 % vs. 67 %) en el grupo de dosis densa. Una frecuencia similar de toxicidad no hematológica grado 3 y 4. No hubo diferencia en la incidencia

de neutropenia febril (9 %) <sup>(15)</sup>.

El tratamiento con dosis densas administrado semanalmente tiene el inconveniente de que no tiene períodos de descanso, presenta mayor toxicidad y se relaciona con altas tasas de abandono de tratamiento, por lo que hay que esperar por nuevos estudios prospectivos de fase III para confirmar su eficacia y establecer las tasas de toxicidad en pacientes no japonesas antes de incorporarlo a la práctica estándar <sup>(1-3)</sup>.

### TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS

Ha habido un gran interés en la incorporación de los inhibidores de la angiogénesis, como el bevacizumab, en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario. La mayoría de los estudios, publicados hasta la fecha, que incorporan al bevacizumab sostienen que prolongan el intervalo libre de enfermedad mas no la supervivencia global. Los estudios más importantes para evaluar su rol en el tratamiento adyuvante son:

1. **GOG 218:** es un estudio aleatorio controlado con un grupo placebo que incluyó 1 873 pacientes con estadios III y IV con citorreducción quirúrgica<sup>(16)</sup>. Las pacientes fueron asignadas al azar a tres grupos:

Grupo 1: (quimioterapia estándar): 6 ciclos de paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> en día 1) más carboplatino (ABC 6 mg/mL por minuto en el día 1) cada tres semanas. Se permitió el uso de docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> en día 1) en pacientes con reacción de hipersensibilidad inducida por el paclitaxel o con neuropatía periférica. Las pacientes recibieron placebo del segundo al sexto ciclo seguido de placebo por 15 meses.

Grupo 2: bevacizumab (15 mg/kg en día 1 del segundo al sexto ciclo) más quimioterapia estándar por 6 ciclos seguido de placebo por 15 meses.

Grupo 3: bevacizumab más quimioterapia estándar como en el grupo 2 seguido de bevacizumab (15 mg/kg en día uno) cada 21

días por 15 meses.

Los principales resultados fueron: solamente el 19 % de las pacientes completó el tratamiento planificado (16 % grupo 1, 17 % grupo 2, 24 % el grupo 3). La causa principal fue la progresión de enfermedad (48 % , 42 % y 26 % respectivamente). A los 17 meses no hubo diferencia en la supervivencia libre de enfermedad entre los grupos 1 y 2 (10 y 11 meses respectivamente). Comparándolo con el grupo 1, hubo un aumento significativo en la supervivencia libre de enfermedad en el grupo 3 (14 meses). No hubo mejoría en la supervivencia global, la cual fue de 39 meses en los tres grupos. El uso de bevacizumab se relacionó con mayor grado de hipertensión moderada o severa. El índice de perforación gastrointestinal fue de 3 % en los grupos de bevacizumab y de 1 % en el Grupo 1.

2. **ICON7** (*The Gynecologic Intergroup Trial* <sup>(17)</sup>): asignó aleatoriamente a 1 528 pacientes con estadios precoces de alto riesgo (células claras, grado III estadios I o IIA) o cáncer epitelial de ovario avanzado a quimioterapia estándar por 6 ciclos con o sin bevacizumab (7,5 mg/kg) durante la quimioterapia y luego terapia de mantenimiento con bevacizumab por 12 ciclos adicionales. El 90 % de las pacientes culminó el tratamiento. Un 62 % de las pacientes asignadas al grupo de bevacizumab completó el tratamiento de mantenimiento.

Comparándolo con el grupo estándar, la incorporación del bevacizumab resultó en un aumento de la tasa de respuesta global (67 % vs. 48 %), mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (24 meses vs. 22 meses), no hubo diferencias en la supervivencia global. Se registró una mayor ocurrencia de efectos adversos (grado 3 y 4), de 66 % vs. 56 %; hipertensión moderada a severa (18 % vs. 2 %) y no hubo diferencia en la calidad de vida global. Las mujeres con alto riesgo de progresión (estadio III con enfermedad residual mayor de 1 cm o estadio IV) el

grupo con bevacizumab mostró una mejoría significativa en la supervivencia libre de enfermedad (18 meses vs. 14 meses) y en la supervivencia global (37 meses vs. 29 meses) <sup>(18)</sup>. Ambos estudios muestran una modesta mejoría en el intervalo libre de enfermedad con el uso de bevacizumab cuando es administrado con la quimioterapia estándar y luego como terapia de mantenimiento.

Debido a que el bevacizumab administrado con la quimioterapia estándar solamente (sin terapia de mantenimiento) no mejora la supervivencia libre de enfermedad comparándola con el grupo de quimioterapia estándar solamente, su papel no está claro aún y hacen falta más estudios prospectivos en fase III para evaluar su eficacia. Además, estos dos estudios incluyen estadios III y IV, y solo uno de ellos estadios II, es decir, pacientes con enfermedad avanzada o incompletamente reseca y con una gran proporción de pacientes con enfermedad residual mayor de 1 cm de diámetro <sup>(1-3,17)</sup>.

## QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

Para las pacientes, con enfermedad estadio IIIC, que han obtenido una citorreducción óptima se les recomienda el esquema de quimioterapia endovenosa más quimioterapia intraperitoneal. En estadios más precoces su utilidad no está definida. Debido al patrón de diseminación intraperitoneal de los cánceres epiteliales de ovario, el uso de quimioterapia intraperitoneal es una alternativa que permite aumentar varias veces la concentración de la droga en la cavidad abdominal comparándola con la administración endovenosa porque su depuración a través del peritoneo es muy lenta. Sin embargo, su penetración a través de nódulos tumorales por difusión pasiva es limitada por adherencias fibróticas, encapsulación del tumor y por la alta presión intersticial como consecuencia de la extravasación capilar dentro del tumor y por

la falla del drenaje linfático por lo que no tiene utilidad cuando se realiza una citorreducción sub-óptima<sup>(18-20)</sup>.

El cisplatino se absorbe fácilmente desde la cavidad abdominal hacia la circulación sanguínea y ha recibido la mayor atención para la quimioterapia endovenosa obteniendo una tasa de repuesta mayor del 32 %. En vista del mayor riesgo de toxicidad del cisplatino ha habido un renovado interés con el uso del carboplatino, el cual requiere del transporte activo ligado a proteínas y requiere más tiempo para su activación<sup>(20-22)</sup>.

El paclitaxel presenta una tasa de absorción deficiente por la superficie peritoneal por lo que se ha sugerido una combinación de paclitaxel endovenoso más intraperitoneal para mejorar la exposición del tumor a esta droga. Como agente único el paclitaxel intraperitoneal demostró una respuesta patológica completa del 61 % en 28 pacientes con enfermedad microscópica residual. Sin embargo, solamente 1 de 31 pacientes (3 %) con enfermedad residual macroscópica menor de 1 cm obtuvieron una respuesta completa<sup>(20)</sup>.

En 2006 el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de EE.UU publicó una alerta clínica donde sugería el uso de quimioterapia intraperitoneal en pacientes con citorreducción óptima<sup>(21)</sup>. En un metanálisis de ocho estudios comparando la quimioterapia intraperitoneal vs., quimioterapia endovenosa se evidenció una disminución del 21,6 % de riesgo de fallecimiento (HR=0,79), traducándose en un aumento de 12 meses de supervivencia global. A pesar de estos hallazgos prometedores, no ha sido adoptado como terapia estándar porque amerita un esfuerzo técnico y logístico, relacionado con la colocación, el uso y mantenimiento del catéter intraperitoneal, presentándose complicaciones tales como perforación intestinal, obstrucción e infección. Paralelamente se recomienda que el paclitaxel endovenoso sea administrado en 24 h para disminuir su toxicidad. En cuanto a los esquemas a utilizar se necesitan nuevos trabajos

de investigación que fundamenten la sustitución del cisplatino por carboplatino intraperitoneal, el cual presenta menos toxicidad<sup>(2,3,22)</sup>.

El esquema más utilizado es el protocolo 172 del GOG (*Gynecologic Oncology Group*): paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> VEV administrado en 24 h en el día 1, seguido de cisplatino intraperitoneal 100 mg/m<sup>2</sup> diluído en 1 000 cm<sup>3</sup> de solución salina tibia (37 a 42 °C) a gravedad y adicionando otros 1 000 cm<sup>3</sup> de solución salina tibia para diluir aún más la droga en el día 2 y paclitaxel intraperitoneal 60 mg/m<sup>2</sup> igualmente con solución salina tibia en el día 8 cada 21 días por 6 ciclos, siendo este un esquema muy tóxico. La paciente debe estar acostada en posición de semi Fowler con la cabeza no más de 30 grados y debe reposicionarse cada 15 min para mejor distribución del líquido intraperitoneal administrado<sup>(23)</sup>.

El GOG realizó una modificación (GOG 9921): paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> VEV en 3 h en el día 1 seguido inmediatamente de cisplatino intraperitoneal 75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 y paclitaxel intraperitoneal 60 mg/m<sup>2</sup> en el día 8 cada 21 días por 6 ciclos. El 95 % de los pacientes completó los 6 ciclos. La toxicidad dosis/limitante consistió en infección urinaria con un conteo de neutrófilos normal, dolor abdominal grado 4 e hiperglicemia grado 3.

Se recomienda la utilización de catéteres de quimioterapia con puerto subcutáneo, con diámetros mayores de 9,6 Fr. El sitio preferido es 4 cm a 6 cm por encima del reborde costal, en la línea medio-clavicular, en lado izquierdo si se realizó una hemicolectomía derecha o bien en el lado derecho en el caso de haberse realizado una hemicolectomía izquierda para evitar las adherencias que impidan el buen flujo del catéter. Se realiza un túnel subcutáneo y se perfora la pared abdominal para dejar el catéter libre en cavidad abdominal. Se recomienda colocarlo en el acto quirúrgico donde se realizó la citorreducción óptima a menos que se hayan realizado resecciones de colon y haya contaminación fecal. Se describe el comienzo

de la quimioterapia intraperitoneal desde las primeras 24 h del posoperatorio hasta 21 días dependiendo del tipo de cirugía realizada y la evolución de la paciente, en el estudio GOG 172 el tiempo de inicio fue los 21 días posoperatorio. El catéter se puede colocar en forma diferida en una segunda cirugía a las pocas semanas a través de mini laparotomía o laparoscópicamente pero muchas pacientes son renuentes a realizarse una segunda cirugía <sup>(1-3)</sup>.

## QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La quimioterapia neoadyuvante se refiere a la administración de terapia sistémica antes de realizar la cirugía citorrreductora. El objetivo es reducir la morbilidad y mortalidad perioperatoria y aumentar la posibilidad de lograr reducción quirúrgica óptima. La quimioterapia neoadyuvante permite evaluar la efectividad de las drogas antineoplásicas administradas lo que permite planificar el tratamiento posterior a la cirugía.

Las pacientes con patologías médicas asociadas, alto riesgo quirúrgico, con enfermedad clínicamente irresecable son candidatas para la quimioterapia neoadyuvante. Se podrían establecer como criterios para terapia neoadyuvante: <sup>(24,25)</sup>.

- Tumor alrededor de la arteria mesentérica superior y vena porta.
- Metástasis intra-hepáticas.
- Metástasis extra-abdominales, excluyendo:
- Ganglios linfáticos inguinales resecables.
- Derrame pleural citológicamente positivo sin pruebas de tumor pleural.
- Condiciones generales deficientes (ejemplo: mayor de 80 años) y donde se sospeche que el máximo esfuerzo quirúrgico no logrará una citorrreducción óptima.
- Invasión extensiva de la serosa intestinal que necesitaría más de una resección intestinal.

- Pacientes que no pueden ser fácilmente citorrreducidas (por ejemplo, tiempo quirúrgico mayor de 4 h), excluyendo pacientes con estadio FIGO III C con metástasis menores de 5 cm.
- Ascitis mayor de 5 L.

El esquema más utilizado es el cisplatino más paclitaxel endovenoso por tres o cuatro ciclos siendo las dosis idénticas a las administradas en el tratamiento adyuvante. La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) publicó un estudio prospectivo de 670 pacientes con cáncer epitelial de ovario estadios III C/IV las cuales fueron asignadas aleatoriamente a un grupo de citorrreducción primaria más 6 ciclos de quimioterapia o a un grupo de tres ciclos de quimioterapia seguido de cirugía de intervalo más quimioterapia adyuvante, evidenciándose una menor tasa de complicaciones en el grupo con quimioterapia neoadyuvante: mortalidad (0,7 % vs. 2,5 %), infecciones (2 % vs. 8 %), hemorragias severas (4 % vs. 7 %) y eventos tromboticos (0 % vs. 2,6 %). Se registró una mayor tasa de citorrreducción óptima en el grupo de tratamiento neoadyuvante (81 % vs. 42 %), hecho particularmente controversial. No hubo diferencia en la supervivencia libre de enfermedad (12 meses vs. 12 meses) o supervivencia global (29 meses vs. 30 meses). Hubo una mejoría en la supervivencia global en las pacientes con citorrreducción primaria óptima sin enfermedad residual comparadas con los del grupo de cirugía de intervalo sin enfermedad residual (45 meses vs. 38 meses), la cual no fue estadísticamente significativa. Este trabajo señala que hubo un 10 % de progresión de enfermedad en el grupo de quimioterapia neoadyuvante no pudiéndosele realizar cirugía de intervalo. Además hubo un 3 % de error diagnóstico en el momento de realizar la cirugía de intervalo (no presentaban un cáncer epitelial de ovario <sup>(25)</sup>). Este trabajo ha sido muy polémico por la variabilidad de esquemas de quimioterapia, fueron enroladas las pacientes

con peores condiciones médicas y con estadios más avanzados y por los diferentes resultados quirúrgicos obtenidos en los distintos países involucrados en el estudio. Adicionalmente el porcentaje de citorreducción óptima fue solo del 42 % sugiriendo que el máximo esfuerzo quirúrgico no fue realizado uniformemente.

Un metanálisis que revisó 21 estudios entre 1989 y 2008, cuyo objetivo fue evaluar si la quimioterapia neoadyuvante mejora la tasa de citorreducción óptima concluyó que los pacientes que recibieron esta modalidad presentaron menor riesgo de cirugía subóptima. El análisis de subgrupos reveló que el número de ciclos recibidos fue un factor independiente. Además, la quimioterapia neoadyuvante permite lograr mayor tasa de cirugía óptima en pacientes irresecables de entrada<sup>(26)</sup>.

La evaluación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante consiste en un examen físico, hematología completa, perfil renal y hepático y CA125 antes de cada ciclo de quimioterapia. Esta evaluación se realiza después del tercer ciclo de quimioterapia solicitando CA125 a quienes desde el inicio mostraban elevación del mismo y una TAC con doble contraste. Se indica cirugía citorreductora a las pacientes que no han progresado durante al tratamiento y que han registrado una disminución del volumen de enfermedad por clínica e imágenes y con descenso del CA125 a niveles normales, es decir, en aquellas pacientes con criterios que prevén que hay posibilidades de realizar una cirugía óptima con una menor morbilidad.

También se ha utilizado la laparoscopia para evaluar la resecabilidad después del tercer ciclo de quimioterapia, sin embargo, esto no constituye una recomendación ampliamente aceptada y pudiera elevar innecesariamente los costos de atención. Las pacientes que progresan bajo tratamiento no deben ser intervenidas quirúrgicamente y deben ser tratadas como pacientes resistentes al platino. La

decisión de incluir a pacientes en un programa de quimioterapia neoadyuvante y cirugía citorreductora posterior a la inducción debe ser tomada en el seno de un equipo interdisciplinario con experiencia en el tratamiento del cáncer de ovario. Esta modalidad terapéutica no sustituye la citorreducción primaria inicial cuando esta no se realiza por inexperiencia del equipo de atención. El tratamiento adyuvante después de la cirugía de intervalo consiste en por lo menos tres ciclos más de carboplatino más paclitaxel endovenoso<sup>(1-3,24-25)</sup>.

## QUIMIOTERAPIA DE MANTENIMIENTO

La mayoría de las pacientes con cáncer epitelial avanzado de ovario obtienen una respuesta clínica completa con la primera línea de quimioterapia pero un 75 % presentarán una recaída. Esto ha llevado a desarrollar terapias de mantenimiento o consolidación para aumentar el número de pacientes sin recaídas. Estos esfuerzos se han enfocado en administrar quimioterapia por más de 6 ciclos, sin embargo, no se ha demostrado que mejoren la supervivencia global por lo que hacen falta nuevos estudios para validar la quimioterapia de mantenimiento. Un solo estudio con paclitaxel de mantenimiento, con 212 pacientes, evaluó la quimioterapia de mantenimiento de tres meses comparado con doce meses con paclitaxel, después de respuesta completa al tratamiento adyuvante. El estudio concluye un beneficio en la supervivencia libre de progresión a favor del grupo de paclitaxel por 12 meses pero a expensas de una severa neurotoxicidad. El pequeño número de pacientes no pudo establecer si se alcanzaba diferencias en supervivencia global<sup>(27)</sup>.

Otra modalidad ya mencionada, el mantenimiento con bevacizumab, no permite establecer el beneficio de este tratamiento, por lo que queda por realizar estudios para aclarar este punto<sup>(17,18)</sup>.

## UTILIDAD DE LA RADIOTERAPIA EN CÁNCER AVANZADO DE OVARIO

Se recomienda solamente como segunda línea de tratamiento en enfermedad residual localizada, posterior a la administración de la quimioterapia y que sea considerada irreseccable, por ejemplo, plastrón ganglionar fijo que invade los vasos ilíacos, la vena cava o la arteria aorta. También en enfermedad ganglionar inguinal persistente e irreseccable <sup>(1-3)</sup>.

### REFERENCIAS

- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996;334(1):1-6.
- Di Saia P, Creasman C, Mannel E. En: Disaia P, editor. *Clinical Gynecologic Oncology*. 8ª edición. Filadelfia: Lippincott; 2012.p.285-328.
- Levine, De Los Santos, Fleming F. *Handbook for principles and practice of Gynecologic Oncology*. Filadelfia: Lippincott; 2010.
- Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III Trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally debulked ovary cancer: A Gynecology Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2003;21(17):3194-31200.
- Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1682-1691.
- Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JP. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: Meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1655-1663.
- Du Bois A, Weber B, Rochon J, Meier W, Goupil A, Olbricht S, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: A prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol*. 2006;24:1127-1135.
- 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 Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol*. 2009;27:1419-1425.
- Alberts DS, Marth C, Alvarez RD, Johnson G, Bidzinski M, Kardatzke DR, et al. Randomized phase 3 trials of interferon gamma-1b plus standard carboplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel alone for first-line treatment of advanced ovarian and primary peritoneal carcinomas: Results from a prospectively designed analysis of progression-free survival. *Gynecol Oncol*. 2008;109:174-181.
- Aravantinos G, Fountzilias G, Bamias A, Grimani I, Rizos S, Kalofonos HP, et al. Carboplatin and paclitaxel versus cisplatin, paclitaxel and doxorubicin for first-line chemotherapy of advanced ovarian cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Eur J Cancer*. 2008;44:2169-2177.
- Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, Mangili G, Danese S, Scollo P, et al. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO sub-optimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer: a multicenter, randomized study. *Eur J Cancer*. 2010;46:2905-2912.
- 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.
- Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, Tu D, Stuart G, Zola P, et al. Advanced ovarian cancer: Phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs. carboplatin-paclitaxel. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1547-1556.
- Möbus V, Wandt H, Frickhofen N, Bengala C, Champion K, Kimmig R, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: Intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J Clin Oncol*. 2007;25:4187-4193.
- Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: A phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1331-1338.

16. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovary cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473-2483.
17. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase III trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-2496.
18. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep*. 1978;62:1-11.
19. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol*. 1991;18:248-254.
20. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;25(1):CD005340.
21. National Cancer Institute. Clinical Announcement on intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. Cancer Therapy Evaluation Program. Bethesda (MD):NCI;2006. Disponible en URL:[http://ctep.cancer.gov/highlights/cli\\_annc\\_0105506.pdf](http://ctep.cancer.gov/highlights/cli_annc_0105506.pdf).
22. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, Hsu CH, Malone DC, Skrepnek GH, et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:561-570.
23. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(1):34-43.
24. Vergote I, Leunen K, Amant F. Primary surgery or neo adjuvant chemotherapy in ovarian cancer: What is the value of comparing apples with oranges? *Gynecol Oncol*. 2012;124(1):1-2.
25. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-953.
26. Kang S, Nam BH. Does neo adjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(8):2315-2320.
27. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, Monk B, Copeland LJ, Alvarez RD, et al. Phase III randomized trial of 12 vs. 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response of platinum paclitaxel-based chemotherapy: A Southwest

Oncology Group and Gynecology Oncology Group Trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(13):2460-2465.

## TRATAMIENTO MÉDICO DEL CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO EN RECAÍDA O PROGRESIÓN

A pesar de la realización de un tratamiento quirúrgico y con quimioterapia adyuvante adecuado, aproximadamente 60 % de todas las pacientes diagnosticadas con cáncer epitelial de ovarios sufrirán una recaída después de recibir quimioterapia de primera línea con esquemas a base de platino y taxano, y un 80 % a 85 % de las pacientes con estadio III. Aunque para el diagnóstico de recidiva temprana se tomó casi universalmente un seguimiento cercano de CA125 seriado a intervalos de 1 a 3 meses (en aquellas que inicialmente lo habían tenido elevado) a las pacientes que finalizan el tratamiento y alcanzan respuesta completa, la detección temprana y aplicación de tratamiento con quimioterapia inmediata no ha demostrado que aumente la supervivencia global cuando se compara con el tratamiento una vez que la paciente presenta síntomas y la confirmación de enfermedad por imágenes.

En un ensayo del *Medical Research Council* y la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (MRC-OV05) el cual ya se cerró, se examinaron las consecuencias de instituir un tratamiento temprano para la recidiva en comparación con un tratamiento demorado hasta que aparecieran síntomas clínicos <sup>(1)</sup>. Las pacientes en remisión clínica completa, luego de una quimioterapia con esquemas a base de platino, se incluyeron y se les hizo un seguimiento solo del CA125 y visitas clínicas. Al detectarse una elevación mayor del doble sobre el rango normal, se asignaron aleatoriamente a la revelación del resultado (y tratamiento temprano

para la recidiva) o a continuar en el ensayo ciego y tratamiento una vez que se presentaran signos y síntomas indicativos de una recaída clínica. La mediana de supervivencia para pacientes asignadas al azar a un tratamiento temprano (n = 265) fue 25,7 meses comparado con 27,1 meses para aquellas pacientes en el grupo de tratamiento diferido (n = 264) (CRI = 0,98, IC 95 %, 0,8-1,2). La mediana de demora para administrar quimioterapia de segunda línea fue de 4,8 meses y la mediana de demora en administrar quimioterapia de tercera línea fue de 4,6 meses.

Los tratamientos de quimioterapia de segunda línea fueron comparables entre los dos grupos (en su mayoría a base de platino o en el de taxano), mientras que los tratamientos de tercera línea se aplicaron con menos frecuencia al grupo bajo demora. El estudio concluyó que no hubo beneficio de la detección temprana de la enfermedad mediante la medición del CA125, ello es congruente con el fracaso de las cirugías exploratorias para proveer mejoría en los resultados después de la detección temprana de una enfermedad persistente. La monitorización de los niveles de CA125 en el seguimiento podría desempeñar una función en la identificación de las pacientes aptas para una citorreducción secundaria, aunque esta estrategia está a la espera de una confirmación mediante un ensayo de diseño aleatorio.

El factor pronóstico más importante en las pacientes con enfermedad recidivante es el intervalo libre de enfermedad (ILE), y divide a este grupo de pacientes en dos grupos:

1. Recidiva sensible al platino: para aquellas pacientes cuya enfermedad recurre más de seis meses después de terminar la inducción. Estas pacientes deben ser consideradas para citorreducción secundaria y quimioterapia con combinaciones a base de platino, registrándose un mayor beneficio en pacientes con ILE prolongadas tanto para una citorreducción secundaria como para la aplicación de quimioterapia.

2. Recidiva resistente o refractaria primaria o secundaria al platino: para aquellas pacientes cuya enfermedad avanza antes de terminar la terapia de inducción (resistencia primaria al platino o refractaria) o dentro de los seis meses de terminar la misma (resistencia secundaria al platino). Generalmente, se considera que el uso del platino para estas pacientes resulta tóxico y no es suficientemente útil como para incorporarlo en el plan de tratamiento.

## RECIDIVA SENSIBLE A PLATINO

Regímenes de quimioterapia: aquellas pacientes que recaen posterior a finalizada la quimioterapia inicial es estadísticamente muy probable que respondan a una combinación que contenga un platino (ejemplo: carboplatino, cisplatino). Se prefiere la asociación a un agente simple porque se obtienen respuestas objetivas mayores y una supervivencia libre de progresión más prolongada<sup>(1-8)</sup>. Para pacientes ancianas, con bajo perfil clínico o que presentaron mucha toxicidad a la quimioterapia primaria, un agente simple puede ser el más apropiado.

Entre las opciones de tratamiento se incluyen:

Cisplatino (60 a 75 mg/m<sup>2</sup>) o carboplatino (área bajo la curva [ABC] 5) más paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) IV cada tres semanas<sup>(9-10)</sup>. En los estudios ICON-4 y AGO-OVAR-2.2 un grupo de mujeres fueron tratadas con cisplatino o carboplatino como agente único o un régimen con platino sin taxanos (ejemplo: cisplatino, doxorubicina y ciclofosfamida, CAP), o paclitaxel más un agente derivado del platino (con 80 % recibiendo carboplatino). Con un seguimiento medio de 42 meses, comparando el uso de un régimen sin paclitaxel, el tratamiento con paclitaxel más un platino resultó en beneficios significativos en supervivencia global, supervivencia mediana, mayor toxicidad neurológica y menor mielosupresión.

Carboplatino (ABC 4) más gemcitabina

(1 000 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8) IV cada tres semanas <sup>(10)</sup>.

El estudio del *Gynecologic Cancer Intergroup* (GCIG) asignó aleatoriamente a pacientes a recibir carboplatino como agente único o carboplatino más gemcitabina. La combinación produjo una tasa de respuesta global mayor, aumento en la supervivencia libre de progresión, sin beneficios en la supervivencia global, mayor toxicidad hematológica e incremento en el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF).

Carboplatino (ABC 5) y doxorubicina liposomal pegilada (PLD) 30 mg/m<sup>2</sup> IV cada 4 semanas <sup>(11-13)</sup>. El estudio CALYPSO se diseñó para mostrar que carboplatino más PLD no era inferior a carboplatino-paclitaxel. La combinación que PLD mostró aumento significativo en la supervivencia libre de progresión, menos neutropenia pero mayor tasa de trombocitopenia, mayores episodios de náuseas, vómitos, síndrome mano-pie y mucositis pero menor neuropatía y mialgias/artralgias. La supervivencia global fue equivalente.

Las altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante autólogo de células madres y el uso de quimioterapia intraperitoneal en estos casos ha sido evaluado, pero no existen evidencias que sea superior a la quimioterapia IV estándar en cuanto a supervivencia global.

Los datos disponibles avalan la superioridad de las combinaciones que incluyan un derivado del platino, comparado con un platino como agente único. Cuando no se puedan administrar estos agentes en pacientes con una enfermedad platino sensible debido a hipersensibilidad y/o comorbilidades, se pueden usar agentes únicos. Algunos estudios han usado dupletas sin platinos, pero no existen evidencias contundentes de una superioridad sobre los agentes únicos <sup>(14-16)</sup>. Algunas alternativas son:

Trabectedina más PLD. El estudio OVA-301 asignó de forma aleatoria pacientes a PLD (50 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas) o PLD (30 mg/m<sup>2</sup> más trabectedina (1,1 mg/m<sup>2</sup> en tres horas) <sup>(15)</sup>.

Comparado con PLD, la combinación resultó en reducción del riesgo de progresión, aumento en la tasa de respuesta sin diferencias en la supervivencia global en pacientes platino-sensibles <sup>(14,17)</sup>.

Bevacizumab: existen múltiples estudios fase II, pero que no se limitan a pacientes sensibles a cisplatino. El estudio fase III OCEANS, 484 mujeres con enfermedad platino sensible se asignaron aleatoriamente a carboplatino (ABC 4 día 1) y gemcitabina (1 000 mg/m<sup>2</sup> en días 1 y 8) en ciclos cada 21 días, con o sin bevacizumab (15 mg/kg en día 1 concurrente con quimioterapia en 10 ciclos máximo, seguido de bevacizumab hasta progresión o toxicidad <sup>(18)</sup>). Bevacizumab con quimioterapia aumentó la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta pero con una alta tasa de abandono por eventos adversos y con una supervivencia global similar. Todavía no está claro el rol de bevacizumab en esta situación, y se recomienda su uso en ensayos clínicos estructurados.

## TERAPIA CON AGENTES ÚNICOS

Como se mencionó anteriormente, muchas mujeres no son candidatas a platino o dupletas sin platinos. Deben entonces recibir un agente único, dentro de los cuales los más activos son:

### Etopósido

Un estudio del *Gynecologic Oncology Group* (GOG) con 82 pacientes tratadas con etopósido (50 mg/m<sup>2</sup> oral por 21 días en ciclos de 28 días), en pacientes platino-sensibles, la tasa de respuesta fue 34 % <sup>(19)</sup>. La toxicidad predominante fue hematológica y 2 % de leucemia secundaria.

### Topotecan

En un estudio fase III, los pacientes se asignaron aleatoriamente a doxorubicina liposomal pegilada (PLD) o topotecan (1,5 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días cada 21 días) <sup>(20)</sup>. Entre los pacientes platino-sensibles, los que recibieron topotecan la tasa de respuesta global fue de 29 %. Un régimen alternativo ha sido 4 mg/m<sup>2</sup> semanal.

La tasa de toxicidad hematológica fue elevada.

### **PLD**

En el estudio mencionado anteriormente de PLD (50 mg/m<sup>2</sup> cada 28 días) comparado con topotecan, la tasa de respuesta fue de 28 %. Si bien la dosis aprobada por la FDA es de 50 mg/m<sup>2</sup>, muchos ensayos clínicos prefieren usar 40 mg/m<sup>2</sup>.

### **Gemcitabina**

El tratamiento con gemcitabina produce respuestas globales de 29 %. La neutropenia es común con este agente <sup>(21)</sup>.

### **Paclitaxel en nanopartículas con albúmina (nAb paclitaxel)**

Esta droga relativamente nueva a dosis de 260 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 cada tres semanas o 100 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8, 15 en ciclos de cada 28 días fue evaluada resultando en respuestas globales de 64 % <sup>(22,23)</sup>. Los eventos tóxicos más frecuente fueron neutropenia y neuropatía.

### **Trabectedina**

Ha demostrado su actividad en mujeres que recaen con enfermedad platino-sensible. Dos estudios, el primero *Multi-Institutional European Study* reportó una tasa de respuesta de 43 % (solo 7 % en platino resistentes) <sup>(24)</sup> y otro estudio también en platino-sensibles con 29 % de respuesta <sup>(25)</sup>.

### **Hormonoterapia**

La actividad del tamoxifeno se demostró en el estudio GOG 198 (20 mg BID diarios) o talidomida (100 mg diarios con escalamiento semanal hasta 400 mg), tamoxifeno logró una supervivencia libre de progresión de 3 meses y una supervivencia global mediana de 33 meses <sup>(26)</sup>. Talidomida resultó en 4,5 y 24 meses de supervivencia libre de progresión y global, respectivamente <sup>(25)</sup>.

En otro estudio en pacientes con tumores receptores estrógenos positivos, 11 de 42 pacientes (26 %) tratadas con letrozole (2,5 mg diarios) presentaron una supervivencia libre de progresión mayor a seis meses <sup>(27)</sup>.

### **Otros agentes en estudio**

Olaparib ha mejorado la supervivencia libre de progresión comparado con placebo.

Iniparib es un inhibidor irreversible de la poly ADP-ribose phosphorylase (PARP).

Igualmente, hay un interés creciente por la quimioterapia intraperitoneal en pacientes que se ha logrado una segunda citorreducción exitosa. Aún faltan estudios fase III que defina su rol.

### **RECIDIVA RESISTENTE O REFRACTARIA A PLATINO**

Existen varios agentes activos en pacientes con carcinomas de ovario resistentes a platino, sin poder determinar la mejor opción para cada paciente. En pacientes que no recibieron taxanos previamente, se recomienda el uso de paclitaxel, porque varios estudios han demostrado que este es uno de los agentes más activos con respuestas que oscilan entre 13 % a 50 % <sup>(28-31)</sup>.

Para aquellas pacientes que ya recibieron combinaciones de platino y taxanos, la doxorubicina liposomada pegilada es la primera opción en muchos centros, dadas algunas características de este fármaco la administración cada 4 semanas se relaciona con una baja ocurrencia de mielosupresión y alopecia, por lo que es recomendable en pacientes resistentes a cisplatino como primera opción. Hay otros agentes disponibles, con similar eficacia, como el topotecan, pero con perfiles de toxicidad diferentes, y la elección depende en la experiencia del equipo tratante, la terapia previa y la toxicidad <sup>(32)</sup>.

### **Diversos estudios evalúan estos fármacos Doxorrubicina liposomada pegilada (PLD)**

En uno de los estudios más grandes en esta situación se utilizó PLD (50 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas) comparándola con topotecan (1,5 mg/

m<sup>2</sup> diario por cinco días cada tres semanas) en mujeres con recaídas después de un régimen que incluyera platino (237 mujeres) de las cuales 117 eran platino-refractarias<sup>(33,34)</sup>. Comparado con topotecan, el tratamiento con PLD resultó en una tasa de respuesta global, tiempo para progresión de enfermedad y supervivencia global similares; con menos mielotoxicidad, incluyendo neutropenia y trombocitopenia similar, pero con mayor incidencia de estomatitis y síndrome mano-pie.

### **Paclitaxel**

Administrado a dosis de 80 mg/m<sup>2</sup> semanal por tres semanas seguido de una semana de descanso, alcanzó 21 % de respuesta y enfermedad estable en el 46 % de los casos. La mayor toxicidad fue la neuropatía, la cual alcanzó grado 3 en 4 % de las pacientes<sup>(35)</sup>.

### **Docetaxel**

A dosis de 75 a 100 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días fue evaluado en 32 mujeres, con una tasa de respuesta de 23 % y enfermedad estable en 28 %. La toxicidad hematológica fue severa, con trombocitopenia grado 4 en el 50 % de los casos, neutropenia febril en 33 %, fatiga, náuseas, vómitos y diarrea<sup>(36)</sup>.

### **Paclitaxel unido a nanopartículas de albúmina (nAb paclitaxel)**

Con dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> semanal, por tres semanas y una semana de descanso, fue administrado a 51 mujeres en un estudio del *Gynecologic Oncology Group* (GOG)<sup>(23)</sup>. La respuesta global fue de 23 % con enfermedad estable en 36 %. Se registró neutropenia moderada grado 3, la cual se presentó en 12 % de las mujeres con neuropatía grado 2/3. No se presentaron otras toxicidades graves.

### **Etopósido**

Por vía oral a 50 mg/m<sup>2</sup> diario por 21 días cada 28 días, alcanzó 27 % de respuesta global, con toxicidad hematológica seria (neutropenia grado 3/4 en 45 % de las pacientes). Hubo dos decesos relacionados con el tratamiento.

### **Topotecan**

*The North Eastern German Society of Gynecologic Oncology* realizaron un estudio de diseño aleatorio con 194 mujeres con enfermedad resistente a platino quienes recibieron topotecan por 5 días continuos cada 21 días a 1,25 mg/m<sup>2</sup> o topotecan semanal a 4 mg/m<sup>2</sup>, en los días 1, 8, y 15 de un ciclo de 28 días<sup>(37)</sup>. El régimen de cinco días continuos produjo mayor respuesta, enfermedad estable similar, sin diferencias en supervivencia global y libre de progresión. El régimen semanal redujo en 62 % la aparición de neutropenia severa.

### **Gemcitabina**

Administrada a 1 000 mg/m<sup>2</sup> en días 1 y 8 cada 21 días, fue comparado directamente con PLD (50 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 28 días) en un estudio de diseño aleatorio, logrando la gemcitabina una respuesta global similar (9 % vs. 11 %), con una alta proporción de enfermedad estable y supervivencia libre progresión y global similares. Los eventos tóxicos incluyeron fatiga severa, náuseas, vómitos y neutropenia (38 %)<sup>(38)</sup>.

### **Otras alternativas**

Vinorelbine a dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> en día 1 y 8 cada 21 días. La ifosfamida a 1,0 o 1,2 mg/m<sup>2</sup> por 5 días cada 28 días ha reportado una tasa de respuesta variable en diferentes estudios, con una sustancial toxicidad hematológica. El pemetrexed a 900 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días) en un estudio del GOG<sup>(39)</sup> reportó respuestas globales de 21 % con enfermedad estable en 35 %. En cuanto a la toxicidad grado 3/4 incluyó: neutropenia (42 %) y deterioro constitucional (15 %).

### **Terapia de combinación**

Aunque existen medicamentos activos en estas pacientes, es preferible usar diferentes agentes de manera secuencial que combinaciones, porque las combinaciones suman las toxicidades de los agentes usados, sin una clara ventaja en supervivencia global. Algunos ejemplos son:

Paclitaxel semanal 80 mg/m<sup>2</sup>/semana) solo, en combinación con carboplatino (ABC 5)

o en combinación con topotecan (3 mg/m<sup>2</sup>/semana) presentaron neutropenia febril, tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión sin diferencias significativas<sup>(40)</sup>.

**Cisplatino y gemcitabina:** en un estudio fase II del GOG la tasa de respuesta fue 16 %, registrándose neutropenia grado 3/4 en 67 % de los pacientes y toxicidad gastrointestinal de 12 %<sup>(41)</sup>.

### Terapia endocrina

Para mujeres con progresión radiológica y con escasos o ningún síntoma, la terapia endocrina puede ser una opción:

**Tamoxifen:** 623 mujeres participaron en 14 estudios<sup>(42)</sup>. En el 10 % de las mujeres alcanzaron respuesta objetiva y enfermedad estable en 32 %.

**Letrozole:** en un estudio fase II con letrozole en 42 mujeres con receptores de estrógeno positivos, en recurrencia basada en elevación del CA125, se logró respuesta con disminución de este marcador en el 17 % de las pacientes estudiadas<sup>(43)</sup>. La respuesta radiológica global alcanzó 9 %.

**Fulvestrant:** en un estudio fase II con fulvestrant (500 mg IM en día 1 y luego 250 mg días 15, 29 y después cada 28 días), a pesar que no se observó respuestas objetivas, se registró enfermedad estable en el 50 % y una normalización del CA125<sup>(44)</sup>. La mediana en la cual se registró la progresión fue de 60 días.

### TERAPIA BIOLÓGICA

El agente biológico mejor estudiado en carcinoma de ovario platino resistente es el bevacizumab<sup>(45-47)</sup>. Resultados preliminares de estudios fase III parecen mostrar que este agente es una opción razonable. En el estudio AURELIA, pacientes con carcinoma de ovario platino-resistente (definido como progresión  $\leq$  6 meses después de  $\geq$  4 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino), fueron asignadas aleatoriamente a quimioterapia con o sin bevacizumab (15 mg/kg cada tres semanas)<sup>(47)</sup>. Los esquemas de

quimioterapia fueron los siguientes:

- Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> día 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas (n=115).
- Topotecan 4 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15 cada 4 semanas (o 1,25 mg/m<sup>2</sup> en día 1 al 5 cada tres semanas (n=120)).
- PLD 40 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 4 semanas (n=126).

La adición de bevacizumab a la quimioterapia mejoró de manera significativa la tasa de respuesta global, redujo el riesgo de progresión de enfermedad, pero incrementó la tasa de eventos adversos grado 2 o mayor, con hipertensión (20 % vs. 7 %) y proteinuria (0,6 % vs. 11 %). Cuatro pacientes (2,2 %) presentaron perforación gastrointestinal. El análisis por subgrupo de quimioterapia presentado en ESMO 2012, confirma las ventajas en los parámetros mencionados cuando se compara con cada uno de los regímenes con o sin bevacizumab. Falta por conocer el real impacto de bevacizumab en la supervivencia global.

### IMPACTO DE TERAPIAS EN LÍNEAS MÁS TARDÍAS

Aquellas pacientes que recaen posteriores a una primera línea, continúan obteniendo beneficios al recibir tratamiento. En un análisis de 1 620 pacientes, quienes habían participado en estudios de primeras líneas, obtenían un incremento significativo de la supervivencia global recibiendo tratamientos adicionales, en supervivencias medianas en segunda línea (14 meses vs. 4 meses HR 0,38, 95 % CI 0,32-0,46), tercera línea (11 meses vs. 3 meses, HR 0,35, 95 % CI 0,28-0,45) y cuarta línea (8 meses vs. 3 meses, HR 0,53, 95 % CI 0,37-0,74)<sup>(48,49)</sup>.

### REFERENCIAS

1. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): A randomized trial. *Lancet*.

- 2010;376(9747):1155-1163.
2. Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol.* 1991;9:389-393.
  3. Zanaboni F, Scarfone G, Presti M, Maggi R, Borello C, Bolis G. Salvage chemotherapy for ovarian cancer recurrence: Weekly cisplatin in combination with epirubicin or etoposide. *Gynecol Oncol.* 1991;43(1):24-28.
  4. Ferrandina G, Ludovisi M, De Vincenzo R, Salutati V, Lorusso D, Colangelo M, et al. Docetaxel and oxaliplatin in the second-line treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A phase II study. *Ann Oncol.* 2007;18(8):1348-1353.
  5. van der Burg ME, Hoff AM, van Lent M, Rodenburg CJ, van Putten WL, Stoter G. Carboplatin and cyclophosphamide salvage therapy for ovarian cancer patients relapsing after cisplatin combination chemotherapy. *Eur J Cancer.* 1991;27(3):248-250.
  6. Weiss G, Green S, Alberts DS, Thigpen JT, Hines HE, Hanson K, et al. Second-line treatment of advanced measurable ovarian cancer with iproplatin: A Southwest Oncology Group Study. *Eur J Cancer.* 1991;27(2):135-138.
  7. Rose PG, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M. Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1494-1497.
  8. Hoekstra AV, Hurteau JA, Kirschner CV, Rodriguez GC. The combination of monthly carboplatin and weekly paclitaxel is highly active for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;115(3):377-381.
  9. Bolis G, Scarfone G, Giardina G, Villa A, Mangili G, Melpignano M, et al. Carboplatin alone vs. carboplatin plus epidoxorubicin as second-line therapy for cisplatin- or carboplatin-sensitive ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;81(1):3-9.
  10. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: An intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006;24(29):4699-4707.
  11. Markman M, Moon J, Wilczynski S, Lopez AM, Rowland KM Jr, Michelin DP, et al. Single agent carboplatin versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer: Final survival results of a SWOG (S0200) phase 3 randomized trial. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):323-325.
  12. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3323-3329
  13. Joly F, Ray-Coquard I, Fabbro M, Donoghoe M, Boman K, Sugimoto A, et al. Decreased hypersensitivity reactions with carboplatin-pegylated liposomal doxorubicin compared to carboplatin-paclitaxel combination: Analysis from the GCIIG CALYPSO relapsing ovarian cancer trial. *Gynecol Oncol.* 2011;122(2):226-232.
  14. Joly F, Petit T, Pautier P, Guardiola E, Mayer F, Chevalier-Place A, et al. Weekly combination of topotecan and gemcitabine in early recurrent ovarian cancer patients: A French multicenter phase II study. *Gynecol Oncol.* 2009;115(3):382-388.
  15. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3107-3114.
  16. Xenidis N, Neanidis K, Amarantidis K, Dimopoulos P, Chamalidou E, Pitsiava D, et al. Biweekly vinorelbine and gemcitabine as second-line and beyond treatment in ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67(1):69-73.
  17. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: Outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol.* 2011;22(1):39-48.
  18. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2039-2045.
  19. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):405-410.
  20. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian

- carcinoma: A randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3312-3322.
21. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):890-896.
  22. Teneriello MG, Tseng PC, Crozier M, Encarnacion C, Hancock K, Messing MJ, et al. Phase II evaluation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in platinum-sensitive patients with recurrent ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1426-1431.
  23. Coleman RL, Brady WE, McMeekin DS, Rose PG, Soper JT, Lentz SS, et al. A phase II evaluation of nanoparticle, albumin-bound (nab) paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2011;122(1):111-115.
  24. Sessa C, De Braud F, Perotti A, Bauer J, Curigliano G, Noberasco C, et al. Trabectedin for women with ovarian carcinoma after treatment with platinum and taxanes fails. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):1867-1874.
  25. Krasner CN, McMeekin DS, Chan S, Braly PS, Renshaw FG, Kaye S, et al. A Phase II study of trabectedin single agent in patients with recurrent ovarian cancer previously treated with platinum-based regimens. *Br J Cancer.* 2007;97(12):1618-1624.
  26. Hurteau JA, Brady MF, Darcy KM, McGuire WP, Edmonds P, Pearl ML, et al. Randomized phase III trial of tamoxifen versus thalidomide in women with biochemical-recurrent-only epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma after a complete response to first-line platinum/taxane chemotherapy with an evaluation of serum vascular endothelial growth factor (VEGF): A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2010;119(3):444-4450.
  27. Smyth JF, Gourley C, Walker G, MacKean MJ, Stevenson A, Williams AR, et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: The use of letrozole in estrogen receptor-positive patients. *Clin Cancer Res.* 2007;13(12):3617-3622.
  28. Seewaldt VL, Greer BE, Cain JM, Figge DC, Tamimi HK, Brown WS, et al. Paclitaxel (Taxol) treatment for refractory ovarian cancer: Phase II clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(6):1666-1670.
  29. Gore ME, Levy V, Rustin G, Perren T, Calvert AH, Earl H, et al. Paclitaxel (Taxol) in relapsed and refractory ovarian cancer: the UK and Eire experience. *Br J Cancer.* 1995;72(4):1016-1019.
  30. Bruzzone M, Catsafados E, Miglietta L, Amoroso D, Pedulla F, Giannesi PG, et al. Salvage chemotherapy with paclitaxel in platinum-resistant advanced ovarian cancer patients. *Oncology.* 1996;53(5):349-353.
  31. Ezcurdia L, Jovtis SL, Mickiewicz E, Temperley G, Rondinón M, Blajman C, et al. Paclitaxel in platinum-resistant ovarian cancer patients. Argentine Multicenter Taxol Group. *Semin Oncol.* 1997;24(5 Suppl 15):S15-53.
  32. Peng LH, Chen XY, Wu TX. Topotecan for ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD005589.
  33. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: A randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3312-3322.
  34. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W, Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;95(1):1-8.
  35. Gynecologic Oncology Group, Markman M, Blessing J, Rubin SC, Connor J, Hanjani P, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006;101(3):436-440.
  36. Verschraegen CF, Sittisomwong T, Kudelka AP, Guedes Ed, Steger M, Nelson-Taylor T, et al. Docetaxel for patients with paclitaxel-resistant Müllerian carcinoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(14):2733-2739.
  37. Coleman RL, Brady WE, McMeekin DS, Rose PG, Soper JT, Lentz SS, et al. A phase II evaluation of nanoparticle, albumin-bound (nab) paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2011;122(1):111-115.
  38. Sehoul J, Stengel D, Harter P, Kurzeder C, Belau A, Bogenrieder T, et al. Topotecan weekly vs., conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: A randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):242-248.

39. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2811-2818.
40. Miller DS, Blessing JA, Krasner CN, Mannel RS, Hanjani P, Pearl ML, et al. Phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: A study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2686-2691.
41. Lortholary A, Largillier R, Weber B, Gladiéff L, Alexandre J, Durando X, et al. Weekly paclitaxel as a single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: The CARTAXHY randomized phase II trial from Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO). *Ann Oncol*. 2012;23(2):346-352.
42. Pectasides D, Pectasides E, Papaxoinis G, Psyrri A, Pliarchopoulou K, Koumariou A, et al. Carboplatin/gemcitabine alternating with carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin/cyclophosphamide in platinum-refractory/resistant paclitaxel-pretreated ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2010;118(1):52-57.
43. Williams CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD001034.
44. Smyth JF, Gourley C, Walker G, MacKean MJ, Stevenson A, Williams AR, et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: The use of letrozole in estrogen receptor-positive patients. *Clin Cancer Res*. 2007;13(12):3617-3622.
45. Argenta PA, Thomas SG, Judson PL, Downs LS Jr, Geller MA, Carson LF, et al. A phase II study of fulvestrant in the treatment of multiply-recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;113(2):205-209.
46. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, Hambleton J, Dupont J, Mackey H, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5180-5186.
47. McGonigle KF, Muntz HG, Vuky J, Paley PJ, Veljovich DS, Greer BE, et al. Combined weekly topotecan and biweekly bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: Results of a phase 2 study. *Cancer*. 2011;117(16):3731-3740.
48. Pujane-Lauraine E, Hilpert F, Weber B. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab plus chemotherapy for platinum resistant recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2011;(Suppl 30): abstr LBA5002.
49. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol*. 2012;23:2605-2612.

## CUIDADOS PALIATIVOS EN EL TRATAMIENTO DE LA PROGRESIÓN Y RECAÍDA

El cuidado paliativo constituye un método de atención el cual mejora la calidad de vida de paciente y familia que se enfrentan a enfermedades crónicas, avanzadas e incurables, mediante la prevención y el alivio del sufrimiento por medio de la identificación temprana e impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicológicos y espirituales<sup>(1)</sup>.

La intervención debe realizarse desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el momento de la muerte, según las necesidades de atención y no el pronóstico de vida<sup>(1)</sup>.

Los síntomas en etapas tempranas del cáncer de ovario son insidiosos e inespecíficos pero ya en etapas avanzadas de la enfermedad se relacionan con la extensión de la enfermedad fuera de la pelvis. La evaluación cuidadosa de los síntomas, requiere habilidad, tiempo y escucha activa por parte del médico<sup>(2)</sup>.

Los principales síntomas que se observan son: dolor abdominal, constipación y/o obstrucción intestinal, anorexia-caquexia, edema, compresión pélvica, ascitis, derrame pleural, mareos/vértigo<sup>(3)</sup>.

## DOLOR

El 85 % de las mujeres con cáncer de ovario experimentan dolor de tipo visceral, lumbo

sacro difuso, sacro-coccígeos con irradiación a miembros inferiores y dolores referidos, desafortunadamente no es tratado efectivamente. Es importante conocer etiología, localización, características e intensidad de la sensación dolorosa, además de las variaciones por dolor incidental o irruptivo. Se deben utilizar las diferentes escalas para la valoración del dolor y aspectos relacionados, como son: Escala Visual Análoga, Cuestionario DN4, LANSS, entre otras.

Los analgésicos son la piedra angular para el manejo adecuado del dolor, sin embargo, el enfoque debe ser multimodal (intervención psicológica, medicina física y rehabilitación, técnicas invasivas, radioterapia paliativa). De acuerdo a la intensidad del dolor y tipo de dolor (somático, neuropático), el tratamiento incluye: anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), analgésicos no opioides (paracetamol, metamizol), opioides débiles y potentes y medicamentos adyuvantes (neuromoduladores, esteroides, bifosfonatos, antidepressivos). Cuando el dolor es tipo cólico se pueden utilizar agentes anticolinérgicos como hioscina<sup>(2)</sup>.

La Organización Mundial de la Salud recomienda además de utilizar la escalera analgésica, que los analgésicos deben ser dados por horario, además de mantener dosis adicionales en caso de crisis dolorosa (rescate), la cual debe ser entre el 10 % al 16 % de la dosis total diaria de 24 h, se recomienda mantener vía oral o transdérmica<sup>(2)</sup>.

## **FATIGA**

Es un síndrome multidimensional, generalmente de múltiple etiología. Es la disminución de la capacidad física y psicológica del paciente. Siendo uno de los más comunes y estresantes que presentan los pacientes con síntomas ginecológicos.

El tratamiento requiere de un equipo interdisciplinario. El manejo farmacológico puede incluir el uso de esteroide, metilfenidato y L-Carnitina, celecoxib. En cuanto al abordaje no

farmacológico, es importante educar al paciente e incluirlo en un programa de actividad física y terapia ocupacional. En casos seleccionados, habrá cabida para la intervención psicosocial, nutrición e hidratación<sup>(2)</sup>.

## **ANOREXIA-CAQUEXIA**

Es un síndrome metabólico complejo, con una pérdida importante de masa corporal. Puede ocurrir en el 80 % de los pacientes con cáncer avanzado. Está causada por citoquinas del huésped y productos del tumor. Está asociado a la anorexia, la astenia, cambios en la imagen corporal y al deterioro importante de la calidad de vida.

El manejo de este síndrome, debe considerar la atención de síntomas como náusea crónica, constipación, saciedad temprana, alteraciones del gusto, disnea y depresión, lo que puede resultar en una mejoría significativa. Es importante la nutrición con alto contenido energético, pequeñas cantidades, servidas de manera atractiva.

La terapia farmacológica incluye el uso de acetato de megestrol, medroxiprogesterona y corticosteroides. Otros medicamentos que han sido objeto de estudios, son dronabidol, talidomida, hormona de crecimiento, omega 3, melatonina, beta antagonista y mirtazapina.

El soporte nutricional enteral o parenteral es importante considerar en casos seleccionados, sin embargo, hay poca evidencia<sup>(2)</sup>.

## **NÁUSEAS, VÓMITOS, CONSTIPACIÓN**

La náusea es secundaria a multiplicidad de causas, pudiendo estar acompañada de otros síntomas como, dolor, insomnio, anorexia, fatiga, ansiedad, y depresión. Por lo que es importante tratar estos síntomas al mismo tiempo para contribuir a mejorar el distrés del paciente y su familia.

La escogencia del agente antiemético depende del mecanismo de producción y de los receptores envueltos. Entre los medicamentos

más comúnmente usados se encuentran, la metoclopramida, dexametasona, haloperidol, ondasetron, metil-bromuro de hioscina y más recientemente la olanzapina <sup>(2)</sup>.

Los pacientes con cáncer de ovario avanzado tienen alto riesgo de presentar constipación severa. Para evaluar este síntoma, es importante conocer la historia de los hábitos intestinales del paciente.

La impactación baja debe ser verificada con el examen rectal y la impactación alta, la radiología simple es útil y ayuda a evaluar la posibilidad de íleo u obstrucción intestinal.

El tratamiento puede requerir desimpactación manual, administración de laxantes (de volumen, osmóticos (lactulosa), catárticos, lubricantes) y enemas rectales, si las condiciones de la paciente lo permiten adecuada hidratación y actividad moderada. En caso de constipación inducida por opioides, además de realizar rotación de opioides a fentanil transdérmica o metadona se puede utilizar metilnatrexona <sup>(2)</sup>.

## **OBSTRUCCIÓN INTESTINAL MALIGNA**

Se estima que entre el 20 % al 50 % de pacientes con cáncer de ovario presentan síntomas de obstrucción intestinal y es la causa de muerte más común.

Los pacientes con obstrucción intestinal presentan deterioro progresivo de los síntomas, tales como, híper-peristaltismo, náuseas y vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, pudiendo prolongarse y ser más frecuentes al estar cerca de obstrucción completa. Se debe evaluar cuidadosamente el paciente para detectar la presencia de una emergencia quirúrgica. La radiología y la tomografía son útiles para determinar si la resolución es quirúrgica o médica.

Las opciones terapéuticas van desde la cirugía hasta el tratamiento paliativo sintomático polimodal, dirigido a controlar dolor, náuseas, vómitos, a través de analgesia con opioides potentes, anti-eméticos, anti-secretorios,

glucocorticoides e hidratación endovenosa. Algunos autores consideran que el fentanilo en infusión continua IV, SC o mediante dispositivos transdérmicos podría ser el opioide potente de primera elección en esta complicación, dada la menor anuencia en la motilidad intestinal <sup>(4)</sup>.

El antiemético de primera elección es el haloperidol, dado que el efecto pro-cinético de la metoclopramida puede aumentar de forma paradójica el dolor y las náuseas, los antagonistas de los receptores 5HT<sub>3</sub> (ondansetrón o granisetron) pueden ser una alternativa en aquellos enfermos con una respuesta inadecuada a los tratamientos antieméticos previos <sup>(5)</sup>.

El uso de glucocorticoides es recomendable debido a su efecto antiemético y de reducción del edema intestinal que puede facilitar la resolución espontánea del cuadro oclusivo <sup>(6)</sup>.

El octreótide, análogo de la somatostatina, (dosis entre 0,1 mg- 0,6 mg/día) ofrece un efecto anti-secretor más específico y prolongado, inhibe la secreción de péptido intestinal vasoactivo comprende: reducción de la retención hidroelectrolítica en la luz intestinal, aumento de la absorción de agua, reducción de las secreciones gástricas, reducción de la motilidad intestinal, disminución del flujo biliar, incremento de la producción de moco intestinal, la reducción de la híper-vascularización esplácnica y reducción del edema parietal <sup>(7,8)</sup>.

## **ASCITIS**

La ascitis es un síntoma molesto que afecta severamente la calidad de vida de los pacientes y que los lleva al uso de la emergencia en varias oportunidades además que ocasiona distensión abdominal, dolor, anorexia, disconfort, náuseas, constipación y disnea.

La paracentesis es un método efectivo y eficaz que proporciona alivio sintomático por corto tiempo, sin embargo, no hay consenso sobre los beneficios del uso repetitivo de la paracentesis, porque el riesgo de hemorragia e infección

aumenta con el número de extracciones, el uso de re-hidratación intravenosa o del soporte nutricional, así como el uso de diuréticos, que está demostrado su beneficio en ascitis de origen cirrótico, pero no en ascitis de origen ginecológico, en la que su uso aumenta el riesgo de retención de sodio y trombo-embolismos <sup>(9)</sup>.

No es posible efectuar recomendaciones basadas en la evidencia porque no se encontraron estudios que evalúen las intervenciones en cuanto al manejo de los drenajes por ascitis maligna en atención a pacientes con cáncer ginecológico avanzado o recurrente <sup>(10)</sup>.

### LINFEDEMA

La causa puede ser producida por el tumor: obstrucción venosa/ linfática, trombosis venosa profunda o hipoproteinemia.

La sintomatología es dolor, hinchazón, debilidad muscular, disminución del movimiento, dificultad para las actividades de vida diaria

El tratamiento es descompresión gradual por drenaje linfático manual y ejercicios, elevación de las extremidades, cuidados de la piel y administración de diuréticos <sup>(11)</sup>.

### DIARREA

Ocurre frecuentemente en los casos de impactación fecal, otras causas son debidas a enterocolitis, irradiación abdominal o por invasión tumoral. El tratamiento dependerá de la causa; infecciosa se indicará antibiótico-terapia, los antidiarreicos (loperamida), se utilizará en caso de diarrea inespecífica. De presentarse tenesmo puede ser necesario adicionar esteroides <sup>(2)</sup>.

### DISNEA

A menudo es de etiología multifactorial. El derrame pleural maligno es una complicación frecuente, el drenaje intermitente disminuye la sintomatología. En la actualidad se plantea

la posibilidad de la colocación de catéter para drenaje continuo. La paciente, debido a la respiración corta generalmente presenta ansiedad. Se recomienda el uso de morfina 2,5 mg a 5 mg cada 4 h y benzodiazepinas (lorazepam 0,5 mg sublingual). En la fase final de la vida se puede utilizar midazolam en infusión continua y anticolinérgicos para reducir secreciones bronquiales <sup>(2)</sup>.

### ASPECTOS PSICOSOCIALES

La alteración de la función física, el dolor, la fatiga, trastornos del sueño y las náuseas se identifican como los factores que contribuyen a los problemas psicológicos y psicosociales.

La ansiedad, depresión, alteración de la sexualidad y la disminución de la autoestima juegan un papel importante en la reducción de la calidad de vida

El apoyo psicosocial dependerá de las necesidades de cada paciente y el soporte psicológico y social que tenga, por lo que la terapia es individualizada <sup>(11)</sup>.

### REFERENCIAS

1. Bonilla P. Aspectos generales de los cuidados paliativos En: Bonilla P, Hidalgo M, Kamel C, editores. Manual de cuidados paliativos para el primer nivel de atención. Caracas: Intenso Offset Litografía y Tipografía CA; 2012.p.19-24.
2. Rezk Y, Timmins Pf 3d, Smith H. Review article: Palliative care in gynecologic oncology. Amn J Host Palliat Care. 2011;28(5):356-374.
3. Aeckerle S, Moor M, Lothar P, Gencer D, Hofheinz R, Hofman W, et al. Characteristics, treatment and prognostic factors patients with gynecological malignancies treated in a palliative care unit at a University Hospital. Onkologie. 2013;36(11):642-648.
4. Tuca A, Gómez Batiste X, Martínez E. Obstrucción intestinal maligna. Medicina Clínica (BVar). 2010;135(8):375-381.
5. Tuca A, Roca R, Sala C, Porta J, Serrano G, Gonzalez-Barboteo J, et al. Efficacy of granisetron

in the antiemetic control of non-surgical intestinal obstruction in advanced cancer: A phase II clinical trial. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37(2):259-270.

6. Laval G, Girardier J, Lassauumiere JM, Leduc B, Haond C, Schaerer R. The use of steroids in the management of inoperable intestinal obstruction in terminal cancer patients: Do they remove the obstruction? *Palliat Med.* 2000;14(1):3-10.
7. Ripamonti C, Easson AM, Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction. *Eur J Cancer.* 2008;44(8):1105-1115.
8. Arvieux C, Laval G, Stefani L, Villard ML, Mestrallet JP, Cardin N. Protocol for the treatment of malignant inoperable bowel obstruction: A prospective study of 80 cases at Grenoble University Hospital Center. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31(6):502-512.
9. Keen A, Fitzgerald D, Bryant A, Dickinson HO. Management of drainage for malignant ascites in gynecological cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;20(1):CD007794.
10. Mishra K Gynecological malignancies from palliative care perspective. *Indian J Palliate Care.* 2011;20;S45-51.
11. Fitch M. Psychosocial management of patients with recurrent ovarian cancer: Treating the whole patient to improve quality of live. *Semin Oncol Nurs.* 2003;19(3)1:40-53.