

GUIA PRACTICA CLINICA DE CANCER DE OVARIO EPITELIAL

Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández

INTRODUCCIÓN

El carcinoma ovárico epitelial (EOC) es el más letal de los tumores ginecológicos; la detección temprana mediante el tamizaje y la detección de síntomas no ha logrado reducir la mortalidad y su prevención mejora la mortalidad. Durante la última década, ha habido importantes cambios en su patogénesis y etiología; se divide en dos categorías básicas que tienen diferentes etiologías, patogénesis moleculares y comportamientos clínicos. Los tumores tipo 1 son menos frecuentes, tienden a presentarse en una etapa inferior y suelen surgir de una lesión precursora. Los tumores tipo 2 se asocian con una etapa avanzada y representan la mayoría de las muertes¹⁻⁴.

Epidemiología

El número estimado de nuevos casos de cáncer de ovario ¹ varía la incidencia en países desarrollados. El cáncer de ovario es el quinto tipo más común de cáncer en las mujeres y la cuarta causa más común de muerte por cáncer en las mujeres. El riesgo estimado de por vida para una mujer de desarrollar cáncer de ovario epitelial (EOC) es 1 en 54. El EOC es predominantemente una enfermedad de mujeres posmenopáusicas, la mayoría (> 80%) son mayores de 50 años. La causa exacta del EOC sigue siendo desconocida, pero se han identificado muchos factores de riesgo (FR) asociados ²⁻⁴. La historia reproductiva de una mujer parece contribuir significativamente a su riesgo durante toda su vida. Las mujeres multíparas tienen menor riesgo que aquellas con menos embarazos, que a su vez tienen un riesgo menor que las mujeres nulíparas. La menarca temprana y menopausia tardía también contribuyen a mayor riesgo, mientras que el uso de los anticonceptivos orales (AO), la oclusión tubaria bilateral (OTB), lactancia materna y la supresión de la ovulación ofrecen protección contra el EOC. Todos estos FR indican que la ovulación está correlacionada con su desarrollo. Otros FR son obesidad y posiblemente el uso de talco en polvo ²⁻⁴.

La detección anual de mujeres asintomáticas con ultrasonido (US) transvaginal y la prueba de un marcador tumoral sérico, como el antígeno del cáncer-125 (CA-125), no reduce las muertes por cáncer epitelio de ovario (EOC), en las mujeres que no tienen cáncer; los daños de la detección no compensan los beneficios y no se recomienda de rutina ⁵; la detección de EOC en la población general; con excepción en las mujeres de alto riesgo para EOC, se recomiendan una evaluación con US transvaginal, CA-125 y un examen pélvico completo anual ⁶. La historia familiar juega un papel muy importante en su desarrollo, 44% de los pacientes con EOC seroso de alto grado y una mutación BRCA en la línea germinal no informaron antecedentes familiares de cáncer [3]. Las mujeres con un familiar de primer grado tienen el doble de riesgo comparadas con las mujeres sin antecedentes familiares, sólo 10% de los casos de EOC tienen una mutación genética identificable. Los genes de susceptibilidad BRCA-1 y BRCA-2. Una mutación BRCA-1 heredada confiere un 15-45% de riesgo de desarrollar EOC y $\leq 85\%$ de riesgo de desarrollar cáncer de mama (CM). Una mutación de BRCA-2 aumenta el riesgo de EOC 10-20% y un riesgo de CM $\leq 85\%$. Las mujeres con EOC hereditario tienden a desarrollarlo 10 años antes que las mujeres con EOC no hereditario. No existen directrices claras para la remisión de pacientes con EOC para las pruebas genéticas. La remisión se hace sobre la base de antecedentes familiares y antecedentes étnicos. La importancia de identificar las mutaciones BRCA ha aumentado ya que, además de la cirugía de reducción del riesgo y la vigilancia del CM en la paciente y miembros de la familia, existen nuevos tratamientos que emergen específicamente para los cánceres relacionados con BRCA ^{4,7}.

Evaluación y Asesoramiento del Riesgo Genético

La evaluación del riesgo genético de mujeres con mutaciones BRCA1 y BRCA2, síndrome de Lynch (cáncer de colon hereditario no poliposis) o antecedentes familiares de EOC. Las directrices actualizadas sobre evaluación de riesgos, asesoramiento genético y pruebas genéticas para el cáncer relacionado con BRCA en mujeres. La recomendación es que los médicos de atención primaria examinen a las mujeres que tienen antecedentes heredo-familiares de cáncer de mama (CM), EOC, cáncer de tubas uterinas o

peritoneal primario utilizando una de las varias herramientas de riesgo familiar disponibles [3]; las mujeres con una prueba tamizaje positiva deben recibir asesoramiento genético, con más pruebas para BRCA si se justifica. Las mujeres sin antecedentes heredo-familiares asociados con mayor riesgo de mutaciones no deben recibir consejería genética de rutina o pruebas para BRCA. Los criterios específicos para el asesoramiento genético y la prueba de BRCA, así como mutaciones genéticas adicionales asociadas con el riesgo de EOC; para los genes CDH1, STK11/LKB1, y Lynch síndrome o hereditario nonpolyposis cáncer colorrectal (HNPCC). Se dan criterios separados para la evaluación genética para individuos afectados con CM o EOC y personas no afectadas con antecedentes heredo-familiares que sugieren riesgo genético ^{2,4}. Los criterios para los individuos afectados incluyen tener por lo menos uno de los siguientes factores de riesgo (FR): mutación genética conocida dentro de la familia o de una población con mayor riesgo, CM antes de los 50 años, CM triple negativo (receptor de estrógeno, receptor de progesterona, HER-2neu negativos), dos tumores primarios de CM o CM y un familiar de primer grado con CM antes de los 50 años, o EOC a cualquier edad, o dos o más parientes cercanos con CM o cáncer de páncreas a cualquier edad o un miembro de la familia con una combinación de CM y cáncer pancreático, cáncer de próstata, sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumores cerebrales, cáncer de endometrio (CE), leucemia/linfoma, cáncer de tiroides, pólipos hamartomatosos del tracto gastrointestinal o cáncer gástrico difuso ^{8,9}.

En EOC los criterios para individuos no afectados incluyen antecedentes familiares de por lo menos uno de los siguientes; mutación genética conocida dentro de la familia o de una población con mayor riesgo, un individuo con dos o más tumores primarios de CM, dos o más individuos del mismo lado de la familia con CM y EOC, familiar de primer o segundo grado con CM antes de los 45 años, o un miembro de la familia con una combinación de CM y cáncer pancreático, cáncer de próstata, sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumores cerebrales, CE, leucemia/linfoma, cáncer de tiroides, pólipos hamartomatosos del tracto gastrointestinal o cáncer gástrico difuso ^{2,4}.

En CM en el hombres a las mujeres que cumplan con los criterios de evaluación deben recibir consejo genético, más pruebas de BRCA si están

justificadas. En algunas mujeres se pueden considerar las pruebas con múltiples genes.

Las directrices generales para las pruebas genéticas para la susceptibilidad al cáncer; se recomienda realizar pruebas genéticas cuando el paciente tiene antecedentes heredo-familiares o personales o de susceptibilidad genética al cáncer, la prueba puede ser interpretada adecuadamente y los resultados ayudarán en el diagnóstico o manejo médico del paciente o miembro de la familia. Se recomienda las pruebas genéticas sólo cuando se incluyen antes y después las pruebas ⁹. Otros criterios de prueba difieren entre países en función de la prevalencia poblacional de la mutación e incluyen no sólo criterios específicos muy similares, sino también criterios más generales como un 10-20% de probabilidad de encontrar una mutación basada en modelos predictivos o un beneficio potencial en el manejo médico o quirúrgico del individuo o de familiares cercanos ¹⁰. En general, se recomienda que todos las pacientes remitidas para pruebas por primera vez para BRCA; un consentimiento informado completo, asesoramiento genético y que los que son portadores de mutación se anima a aconsejar a los familiares cercanos para obtener orientación genética ¹⁰. Otras guías recomiendan la evaluación del riesgo genético para las mujeres que tienen más del 20 a 25% de riesgo de una predisposición heredada al CM y EOC ¹¹, otras guías recomiendan pruebas genéticas para el EOC para todas las mujeres diagnosticadas con EOC y reciban asesoramiento genético y se les ofrece pruebas genéticas independientemente de la historia familiar ¹².

Patología

La mayoría de los casos de cáncer de ovario son de origen epitelial (90%). El tipo histopatológico de los tumores ováricos epiteliales por la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce los siguientes subtipos; seroso, endometriode, de células claras, mucinoso, de Brenner (célula de transición), tumores epiteliales mixtos, indiferenciado y no clasificado; el subtipo tiene importancia pronóstica ^{13,14} [1]. El grado es un determinante pronóstico adicional y actualmente existen una serie de sistemas de clasificación que se derivan de la revisión del tumor como las características arquitectónicas, número de mitosis y atipia, se asigna un grado de 1-3 comúnmente ¹⁵.

No existe un solo sistema universalmente aceptado. Algunos utilizan una estadificación de dos niveles ¹⁶; cada vez más se reconoce que los diferentes sistemas deben emplearse los diferentes subtipos histopatológicos por expertos en patología ginecológica para la tipificación de estos tumores ^{2,4}.

Carcinomas serosos

Los carcinomas serosos invasivos son los más frecuentes 80% de los EOC avanzado. Los carcinomas serosos de alto y bajo grado son dos distintas entidades de enfermedad ^{2,4}. Tumores de leve a moderada atipia citológica y bajas tasas mitóticas se clasifican como de carcinomas de bajo grado, los pacientes con atipia citológica severa y alta mitosis, se consideran tumores serosos de alto grado. También existen distintas mutaciones presentes en cada tipo, y la célula de origen también es diferente, desde el punto de vista clínico, las mujeres con tumores serosos de bajo grado, que representan 10% de los cánceres serosos tiende a presentarse a menor edad, con mayor tasa de supervivencia en comparación con las mujeres con los tumores de alto grado ¹⁷. Los tumores serosos no responden a la quimioterapia (QT) tradicional y requieren manejo alternativo particularmente para el tratamiento de tumores recurrentes ^{2,4}.

Endometrioides

La mayoría de los cánceres ováricos endometrioides suelen estar en etapa temprana (etapa 1) y son de bajo grado. La prevalencia de EOC endometrioides ha disminuido en los últimos años, por mejores diagnósticos patológicos, y actualmente representan 10% de los cánceres ováricos. La endometriosis y en particular los endometriomas están implicados como precursores putativos del EOC endometrioides ¹⁸. Las mutaciones de ARID1A han sido detectadas en los endometriomas y EOC endometrioides, que sugiere un papel etiológico ¹⁹.

Cáncer de células claras

Los cánceres de células claras representan 5% de EOC, aunque la incidencia mundial varía; en mujeres japonesas lo desarrollan más comúnmente. El pronóstico para la etapa 1 es relativamente bueno; pero, en etapas avanzadas, el pronóstico es peor que EOC serosos, ya que los tumores tienden a ser

resistentes a la Qt. Los cánceres también están fuertemente asociados con endometriosis y una proporción significativa de portar ARID1A mutaciones ¹⁹.

Carcinoma transicional

Los carcinomas transicionales ováricos primarios son raros pero, son bastante comunes las variantes de carcinomas serosos de alto grado ⁴ y exhiben positividad WT1.

Otros carcinomas

Los carcinomas mixtos se diagnostican cuando un tumor consta de más de un tipo histopatológico y la forma del componente menor > 10%. Los carcinomas indiferenciados son raros y representan un extremo del espectro de los carcinomas serosos de alto grado ²⁰.

Tumores limítrofes (tumores de bajo potencial)

Los tumores borderline comprenden 10-15% de los tumores de ovario y no encajan en la categoría de benigno o maligno, la mayoría es de origen seroso, seroso borderline; es el tipo más común, pero los mucinosos limítrofes y endometrioides también ocurren. Los limítrofes serosos forman parte del espectro de los cánceres serosos de bajo grado; son manejados principalmente por cirugía y responden mal a la Qt ^{2,4}.

Patogénesis molecular

El cáncer de ovario es reconocido como una enfermedad heterogénea, su patogénesis de estos tumores epiteliales es dualista en tipo 1 y 2. Esta clasificación no reemplaza los subtipos histopatológicos, pero proporciona una terminología relativa al amplio mecanismo del desarrollo del cáncer ^{2,4,20}.

Los EOC tipo 1 tienden a ser de bajo grado y asintomáticos e incluyen tumores serosos de bajo grado, endometrioides, mucinosos, de células claras y tumores malignos de Brenner. Estos tumores se caracterizan por mutaciones de KRAS, BRAF, ERBB2, PTEN, PIK3CA y ARID1A y son relativamente genéticamente estables. Estas mutaciones ocurren tempranamente en la evolución de los EOC tipo 1 y también se observan en tumores limítrofes y en la endometriosis. Una secuencia gradual del desarrollo del EOC esta reconocida a partir de

lesiones precursoras benignas (de limítrofes) a lesiones malignas en EOC tipo 1. Por el contrario, no existe una clara lesión precursora para los cánceres tipo 2. Se trata de tumores agresivos de alto grado que comprenden tumores serosos de alto grado, endometrioides de alto grado, tumores malignos mixtos mesodérmicos e indiferenciados. Los EOC tipo 2 están frecuentemente asociados con mutaciones de TP53, y 97% de los EOC serosos de alto, están asociados con una mutación de TP53; 20% de estos tiene una mutación BRCA-1/2 debido a la combinación de la línea germinal y mutaciones somáticas ²¹, la mayoría de los EOC serosos de ovario y cáncer peritoneal de alto grado, se originan en la fimbria de la tuba uterina de Falopio (como carcinoma intraepitelial) ^{22,23}. Estas células malignas dan metástasis a los ovarios y la cavidad peritoneal ^{2,4}.

Cirugía profiláctica para la prevención del cáncer de ovario

Se recomienda la salpingo-ooforectomía bilateral (SOB) para la reducción del riesgo en mujeres con mutaciones BRCA1 o BRCA2, idealmente a la edad de 35-40 años y con paridad satisfecha o la edad se individualizada basada en la edad más temprana del EOC diagnosticado en la familia ²⁴. Algunos también apoyan la SOB para la reducción del riesgo a mujeres con mutaciones BRCA1 o BRCA2 ^{8,11}; otros, coinciden y sugieren que la cirugía se lleve a cabo después de los 35 años de edad con paridad satisfecha ¹⁰. Las mujeres que consideran SOB deben ser conscientes del aumento del riesgo de osteoporosis y enfermedades cardiovasculares asociadas con la menopausia prematura, así como los efectos potenciales de posibles cambios cognitivos, pérdida acelerada de hueso y síntomas vasomotores que afectan la calidad de vida ²⁴.

Las mujeres que tienen mutaciones BRCA deben realizarse SOB, después de la paridad satisfecha, como la mejor estrategia para reducir su riesgo de desarrollar EOC, además aquellas mujeres que deciden realizarse SOB debido a los riesgos para la salud y el impacto en la calidad de vida asociada con la menopausia prematura, los médicos ofrecen la opción de salpingectomía bilateral después de la paridad satisfecha, seguida de ooforectomía en el futuro, las mujeres que retrasan la ooforectomía seguirán en riesgo de desarrollar EOC. Además, no se beneficiarán de la reducción del 50% en CM con la ooforectomía premenopáusica ²⁵. El procesamiento patológico de

especímenes SOB de mujeres de alto riesgo incluye la microsección de ovarios y tubas uterinas, con especial atención a las fimbrias ²⁵. Para las mujeres con riesgo promedio de EOC, la salpingectomía bilateral reductora del riesgo debe considerarse al momento de la cirugía abdominal o pélvica o histerectomía o para la esterilización ²³.

El procesamiento de muestras patológicas en mujeres de bajo riesgo debe incluir secciones representativas de la tuba uterina, de cualquier lesión sospechosa, y la sección completa de las fimbrias ^{23,25}.

Los criterios para individuos no afectados incluyen antecedentes familiares de por lo menos uno de los siguientes; mutación genética conocida dentro de la familia o de una población con mayor riesgo, un individuo con dos o más tumores primarios de CM, dos o más individuos del mismo lado de la familia con CM y EOC, familiar de primer o segundo grado con CM antes de los 45 años, o un miembro de la familia con una combinación de CM y cáncer pancreático, cáncer de próstata, sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumores cerebrales, CE, leucemia/linfoma, cáncer de tiroides, pólipos hamartomatosos del tracto gastrointestinal o cáncer gástrico difuso ^{2,4}.

Cáncer de mama masculino

Las mujeres que cumplan con los criterios de evaluación deben recibir consejo genético, más pruebas de BRCA si están justificadas. En algunas mujeres se pueden considerar las pruebas con múltiples genes. Las directrices generales para las pruebas genéticas para la susceptibilidad al cáncer; se recomienda realizar pruebas genéticas cuando el paciente tiene antecedentes heredo-familiares o personales o de susceptibilidad genética al cáncer, la prueba puede ser interpretada adecuadamente y los resultados ayudarán en el diagnóstico o manejo médico del paciente o miembro de la familia. Se recomienda las pruebas genéticas sólo cuando se incluyen antes y después de las pruebas ¹³. Otros criterios de prueba difieren entre países en función de la prevalencia poblacional de la mutación e incluyen no sólo criterios específicos muy similares, sino también criterios más generales como un 10-20% de probabilidad de encontrar una mutación basada en modelos predictivos o un beneficio potencial en el manejo médico o quirúrgico del individuo o de

familiares cercanos ¹⁴. En general, se recomienda que todos las pacientes remitidas para pruebas por primera vez para BRCA; un consentimiento informado completo, asesoramiento genético y que los que son portadores de mutación se anima a aconsejar a los familiares cercanos para obtener orientación genética ¹⁰. Otras guías recomiendan la evaluación del riesgo genético para las mujeres que tienen más del 20 a 25% de riesgo de una predisposición heredada al CM y EOC ¹¹, otras guías recomiendan pruebas genéticas para el EOC para todas las mujeres diagnosticadas con EOC y reciban asesoramiento genético y se les ofrece pruebas genéticas independientemente de la historia familiar ¹².

Diagnóstico

Los pacientes con EOC o confinado al ovario pueden tener pocos síntomas, o son asintomáticas y el diagnóstico clínico es difícil. La sintomatología es mas común en etapa avanzada. Los síntomas reconocidos para todas las etapas incluyen; dolor abdominal o pélvico, estreñimiento, diarrea, frecuencia urinaria, hemorragia vaginal, distensión abdominal y fatiga. En EOC avanzado, ascitis y masas abdominales, con aumento de la circunferencia abdominal, hinchazón, náuseas, anorexia, dispepsia y saciedad temprana. La extensión de la enfermedad al diafragma a las cavidades pleurales puede producir derrames pleurales y desarrollo de síntomas respiratorios. Los pacientes referir una masa abdominal o nódulos, ya sea en la región inguinal, axila o fosa supraclavicular ²⁻⁴.

Después de una evaluación clínica completa, la medición de CA-125 se utiliza rutinariamente para ayudar al diagnóstico, su utilidad para detectar la enfermedad temprana es cuestionable ya que se eleva sólo en alrededor del 50% de los pacientes en etapa I de la FIGO. En la enfermedad avanzada, CA-125 se eleva en el 85% de los pacientes. No es específico para EOC y niveles elevados de CA-125 pueden encontrarse en pacientes con tumores malignos no ginecológicos (por ejemplo, CM, pulmón, colon y cáncer pancreático) y enfermedad benigna (por ejemplo endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria y quistes ováricos). El antígeno carcinoembrionario (CEA) y CA 19-9 a veces se mide en situaciones en las que no está claro si una masa ovárica es de origen gastrointestinal, o EOC mucinoso primario, en estas situaciones,

la colonoscopia y/o endoscopia gástrica se consideran, particularmente cuando el CA-125/CEA es ≤ 25 . El US de abdomen y pelvis es generalmente la primera investigación de imagen recomendada para mujeres en las que se sospecha EOC. El US transvaginal ha mejorado la visualización de los ovarios mejorando así la diferenciación de los tumores malignos de las condiciones benignas ²⁻⁴.

Una serie de variables morfológicas han sido identificados como fuertemente asociados con el EOC. La presencia de una lesión grande, quistes multiloculares, proyecciones papilares, septos internos irregulares y ascitis, son altamente sugestivo de EOC. Un índice de "riesgo de malignidad", puede calcularse a partir de factores clínicos, US y CA-125 y se utiliza para referir a los pacientes a un ginecologo oncologo. Las tomografías computarizadas (TC) son rutinarias, para determinar la extensión y manejo de la enfermedad. La imagen del tórax con TC o radiografía de tórax debe buscar derrames pleurales y enfermedad por encima del diafragma. Un derrame pleural no puede considerarse maligno y es indicativo de etapa IV de FIGO se confirma con la citología positiva. La resonancia magnética (RM) no es rutinaria ²⁻⁴.

Evaluación diagnóstica de masa anexial

Las directrices de referencia para un paciente con una masa pélvica recién diagnosticada. Las mujeres que cumplan los criterios se beneficiarían de la consulta preoperatoria con un ginecólogo oncólogo ⁶. Para las mujeres premenopáusicas, los criterios de referencia son los siguientes; nivel de CA-125 superior a 200 unidades/mL, ascitis, evidencia de metástasis abdominal o a distancia (en el examen o imagenología), antecedentes heredo-familiares de CM o EOC en un familiar de primer grado. Para las mujeres menopáusicas, los criterios de referencia son los siguientes; niveles elevados de CA-125 (cualquier grado de elevación), ascitis, masa pélvica nodular o fija, evidencia de metástasis abdominal o a distancia (en el examen o imagenología) ^{2,4,6}.

Antecedentes heredo-familiares de CM o EOC en un familiar de primer grado

Las guías recomiendan con categoría 1 de que en todos los pacientes sometidos a una evaluación quirúrgica de EOC, el procedimiento debe ser realizado por un ginecólogo oncólogo ²⁶. Las directrices para la Quimioterapia

neoadyuvante (NACT) en pacientes recién diagnosticadas con EOC avanzado; se recomienda que todas las mujeres con sospecha de EOC invasivo en estadio IIIC o IV sean evaluadas por un ginecólogo oncólogo para determinar si son candidatas a cirugía citorreductora primaria ²⁷. Los dos sistemas principales de estadificación que se utilizan comúnmente en EOC, son el sistema de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), desarrollado en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y revisado en 2014 ²⁸. El sistema TNM, desarrollado por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el Comité Mixto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC) ²⁹. Los sistemas de estadificación TNM y FIGO para EOC y cáncer peritoneal primario también se usan para tumores malignos de células germinales, tumores malignos de cordón sexual y estroma, y carcinosarcoma (tumores malignos Mülllerianos mixtos) ^{28,29}.

Manejo terapéutico

El tratamiento quirúrgico primario tiene como objetivo en EOC en etapa temprana la estadificación, que proporciona; información pronóstica y define si la quimioterapia (Qt) es necesaria. El diagnóstico puede realizarse antes de la cirugía, en ocasiones es un hallazgo incidental. La disponibilidad de un estudio transoperatorio para identificar un EOC permite un manejo quirúrgico necesario, sin necesidad de una segunda cirugía. La estadificación quirúrgica precisa es importante, principalmente para demostrar enfermedad oculta avanzada. Dependiendo del grado histológico y subtipo, $\leq 30\%$ de pacientes con EOC aparentemente en etapa temprana es mayor después de la estadificación quirúrgica integral ^{30,31}.

Pacientes con tumores de grado 3 y enfermedad confinada a un ovario, 15% tenían ganglios linfáticos positivos microscópicamente ^{2,4}.

En estas pacientes, 50% de ganglios pélvicos, el 36% tenía ganglios para-aórticos positivos y ambos positivos en 14% de los casos. La linfadenectomía (LDN) rutinaria en pacientes con EOC macroscópicamente confinados a la pelvis; se detectaron ganglios positivos en 22% de las LDN rutinarias, en comparación con sólo 9% de los pacientes que se sometieron a un simple muestreo ($P = 0.007$). Aunque una tendencia para la mejora de la supervivencia

libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS) ^{2,4}, la LDN por sí misma mejora la supervivencia, pero, los ganglios voluminosos deben resecarse para eliminar la enfermedad residual. Una cirugía adecuada consiste en lavados peritoneales, idealmente tomados antes de la manipulación del tumor, SOB, histerectomía, múltiples biopsias peritoneales de todos los sitios sospechosos o al azar, omentectomía infracólica, apendicectomía en caso de tipo histopatología mucinoso y LDN pélvico y para-aórtico hasta las venas renales ^{2,4}.

En mujeres en edad reproductiva sin paridad satisfecha, la cirugía de preservación de la fertilidad se considera para la etapa temprana, informando a la paciente sobre los riesgos potenciales. En estadio IA o IC, histopatología favorable, mucinosa, serosa, o endometrioides o mixta grado 1 o 2, se realiza cirugía conservadora de la fertilidad, pero sólo con estadificación quirúrgica completa; que incluye LDN para excluir la enfermedad más avanzada. En mujeres con enfermedad G3 o estadio IC con histopatología de células claras tenían mayor riesgo de recurrencia extraovárica; que se relaciona principalmente con mayor incidencia en los tumores de grado 3, en lugar de mayor tasa de recaída en el ovario preservado ³². Por lo tanto, estos pacientes deben ser cuidadosamente informados sobre su pronóstico, permiten hacer una elección personalizada y completa ³².

Tratamiento quirúrgico del cáncer de ovarios

En el EOC avanzado, el objetivo es la citorreducción sin implantes visibles macroscópicas, se ha demostrado que está asociado con un aumento significativo del SO y PFS ³³. Para lograr esto, es necesario un esfuerzo quirúrgico máximo, incluyendo resección intestinal, desprendimiento peritoneal, resección diafragmática, extirpación de ganglios voluminosos para-aórtica y esplenectomía. Existe una creciente evidencia que sugiere que la formación y experiencia quirúrgica especializada mejora de la tasa de citorreducción, sin aumento de la morbilidad como resultado de la cirugía cuando la realiza un ginecólogo oncólogo ^{2,4}. En pacientes con EOC avanzada se aconseja que la cirugía se realice en centros especializados [B]. La citorreducción óptima se define como la resección total de los implantes macroscópicos sin enfermedad visible residual. El tumor residual es el indicador pronóstico más

eficaz que la etapa FIGO; en pacientes con EOC estadios IIB-IIIB sin citorreducción óptima tienen peor pronósticos que el EOC en estadio IIIC con citorreducción óptima. El valor de la LDN rutinaria, para-aórtica en EOC avanzada es controvertido; aunque la LDN se asoció con una mejor supervivencia en pacientes sin enfermedad residual total ³⁴. Otro reporte sobre la LDN versus extracción de ganglios voluminosos en pacientes con tumor residual < 2cm, mejora el PFS pero no los OS con la LDN. La LDN no debe considerarse como un procedimiento rutinario solo la eliminación de ganglios voluminosos como parte de la citorreducción óptima ²⁻⁴.

El momento para la citorreducción después de la NACT a base de platino; para EOC voluminoso en IIIC o IV, es a los tres ciclos ³³, La citorreducción de intervalo no fue inferior a la tumorectomía (debulking) primaria seguido por Qt [I, A]. Y la morbilidad quirúrgica es menor con la NACT, el uso de Qt con citorreducción de intervalo se está ampliando y aceptando, se ofrece a aquellas pacientes con niveles bajos de albúmina y amplia diseminación tumoral. La tumorectomía del intervalo secundario después de la citorreducción subóptima y tres ciclos de Qt es menos clara; algunos reportes indican que mejora la supervivencia, otros no. Una o laparotomía de segunda mirada o por laparoscopia diagnóstica después de terminar el tratamiento para evaluar el estado intraperitoneal no debe llevarse a cabo, no tiene un impacto en la supervivencia demostrado ²⁻⁴.

Tratamiento Primario

La cirugía es el tratamiento primario para EOC, seguido en la mayoría de pacientes por quimioterapia (Qt). El objetivo de la cirugía es confirmar el diagnóstico, definir la extensión de la enfermedad y la citorreducción óptima ¹⁷. Otras recomendaciones son las siguientes; la cirugía inicial es una laparotomía de estadificación completa, incluyendo histerectomía abdominal total con SOB realizada por un ginecólogo oncólogo ²⁶.

Para EOC en estadio 1A o 1C y/o de bajo riesgo, la salpingo-ooforectomía unilateral (SOU) es aceptable en mujeres en edad reproductiva que desean conservar la fertilidad.

Cirugía citorreductora para estadios II, III o IV; la enfermedad residual < de 1cm es evidencia de citorreducción óptima, aunque debe hacerse el mayor esfuerzo posible para eliminar toda enfermedad visible.

Los pacientes con enfermedad en estadio III o IV que no son aptos para la cirugía deben recibir NACT

La NACT no se recomienda cuando la cirugía es posible, y la cirugía de tumorectomía inicial sigue siendo el tratamiento de elección

Sólo un pequeño porcentaje de mujeres con EOC puede ser tratado con cirugía sola; para pacientes con estadio IA o IB, se recomienda la observación porque la sobrevida es superior al 90% para este grupo con solo cirugía ^{2,4}.

Quimioterapia adyuvante en EOC en etapa temprana

La Qy basada en platino, tener más beneficios que la observación, mejora la OS, con razón de riesgo (HR) 0.71; Intervalo de confianza (IC) del 95% de 0.53-0.93] y PFS; HR 0.67; IC del 95% 0.53-0.84) comparados con las pacientes que no recibieron Qt, particularmente en aquellos pacientes con mayor riesgo de recurrencia (estadio 1B/C grado 2/3, cualquier grado 3 o histopatología), la Qt adyuvante se ofrece no sólo a pacientes subóptimamente representados, sino, los que tienen mayor riesgo de recurrencia [I, A] ^{2,4}. La duración óptima del tratamiento sigue siendo controvertida; pero, seis ciclos de carboplatino y paclitaxel no se asocian con un PFS o SO más largo, pero si mayor toxicidad que con tres ciclos ³⁵. No existe datos para demostrar que la adición de paclitaxel al carboplatino sea superior. Algunos clínicos consideran que la separación del EOC en etapa IC y la etapa II-IV de la FIGO es indefinido, por lo tanto se ofrece Qt combinada para mujeres con EOC en estadio IC, la evidencia de un beneficio de la Qt de combinación en este grupo es escasa; por tanto, es razonable considerar carboplatino de un solo agente a todas las mujeres con enfermedad de etapa I intermedia y de alto riesgo ^{2,4}.

Quimioterapia de primera línea para la Cáncer de ovario (FIGO etapa II-IV)

Los riesgos de recidiva para la propagación extraovarica es significativa, y la Qt se recomienda para todas las pacientes con EOC en etapa II-IV de FIGO después de la cirugía. La Qt estándar consiste en la combinación de Paclitaxel

175mg/m² y AUC 6-5 de carboplatino, ambos por vía IV cada 3 semanas [I, A]^{2,4}.

Es el tratamiento estándar de más de 15 años; en última década se añadió un tercer fármaco, sin demostrar mejoría en la PFS u OS^{2,4}. La combinación de cisplatino y paclitaxel es igualmente eficaz pero más tóxico y menos útil. Generalmente se dan seis ciclos de Qt y existe evidencia que más de seis ciclos mejoren los resultados. Para aquellas pacientes que desarrollan una alergia o no toleran el paclitaxel, la combinación de docetaxel-carboplatino o doxorubicina liposomal pegilada (PLD) – carboplatino es una alternativa, con eficacia similar [II, A]⁴; otros alternativas es la administración de paclitaxel y la Qt con platino se ha incluido la administración intraperitoneal y regímenes de dosis-densas. La Qt intraperitoneal tiene una farmacocinética sólida y consiste en la administración de parte de la Qt, generalmente el agente de platino, directamente a través de un catéter peritoneal; se demostró un beneficio en el PFS y OS para un régimen que incluyó no sólo cisplatino intraperitoneal al día 2 y el paclitaxel intravenoso en día 1, pero también paclitaxel intraperitoneal en el día 8; además de beneficio para la Qt en la SO y se recomienda la Qt intraperitoneal en pacientes con pequeño volumen (<1cm) sin implantes residuales después de la cirugía; aunque, no se ha adoptado como norma en la mayoría de las instituciones y los países debido a su mayor toxicidad y dificultad en su manejo y se considera experimental [I, B]⁴.

La Qt en dosis-densa para mejorar la eficacia su eficacia con paclitaxel también se ha explorado se comparó 3-Paclitaxel semanal y carboplatino con la misma dosis de Carboplatino cada 3 semanas (AUC 6) y paclitaxel administrado en una dosis semanal de 80mg/m²; tuvo beneficio en el PFS y OS a los 3 años, principalmente en mujeres con pequeño volumen y > 2cm de enfermedad residual^{36,37}.

Aunque, el 36% de pacientes suspendieron este régimen prematuramente debido a los efectos secundarios, especialmente mielotoxicidad. Este es un ensayo potencialmente cambiante, la administración de dosis-densa de paclitaxel actualmente sólo puede considerarse una opción, y no un cuidado estándar [I, B]⁴.

Quimioterapia

Para la Qt primaria, se recomienda tres a seis ciclos de Qt adyuvante de taxano/carboplatino por vía intravenosa (IV) para el EOC de alto riesgo ²⁶ en estadio IA, IB o IC. El EOC en estadio II-IV, las opciones recomendadas incluyen la Qt intraperitoneal, en pacientes con enfermedad en estadio II y III con citorreducción de 1cm o no visible; se administra taxano/carboplatino intravenoso (IV) durante seis a ocho ciclos. Se recomiendan que los pacientes que deseen preservar la fertilidad sean referidos a un especialista en fertilidad antes del inicio del tratamiento ²⁶. Para los pacientes con enfermedad en estadio II-IV que logran una remisión completa con tratamiento primario, se recomienda la observación sola, o pos-tratamiento con paclitaxel (categoría 3) o pazopanib (categoría 2B).

Para la primera recurrencia, se prefiere la combinación de Qt basada en platino. Los agentes para la enfermedad resistente al platino incluyen los siguientes: Docetaxel, Etopósido, Gemcitabina, Doxorubicina liposómica +/- bevacizumab, Paclitaxel +/- bevacizumab, Topotecan +/- bevacizumab. Los agentes para la terapia dirigida incluyen bevacizumab y olaparib. Los agentes de terapia hormonal pueden incluir inhibidores de aromatasa, leuprolida, megestrol o tamoxifeno.

Las recomendaciones para la NACT ²⁷; es para mujeres con un perfil de alto riesgo o con una baja probabilidad de lograr citorreducción < 1cm; la cirugía citorreductora primaria se recomienda sobre NACT para mujeres con alta probabilidad de lograr una citorreducción óptima < 1cm con una buena y aceptable morbilidad.

Para las mujeres que son aptas para la cirugía citorreductora primaria, con enfermedad potencialmente resecable, se puede ofrecer NACT o cirugía citorreductora primaria.

Se debe obtener la confirmación histológica (biopsia central preferida) de un ovario invasivo, tuba uterina de Falopio o cáncer peritoneal antes de iniciar el NACT.

Se prefiere platino/taxano para NACT; o seleccionar regímenes alternativos, que contienen un agente de platino, basándose en factores de pacientes individuales.

La cirugía citorrreductora de intervalo debe realizarse después de ≤ 4 ciclos de NACT con respuesta a la Qt o enfermedad estable.

En mujeres con enfermedad progresiva en NACT, la cirugía sólo es para paliación (por ejemplo, alivio de una obstrucción intestinal). Otras opciones de tratamiento incluyen regímenes de Qt alternativa, incluir a ensayos clínicos y/o paliación ^{2,4,27,38}.

Tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario recidivante y cirugía paliativa

El valor de la citorreducción quirúrgica del EOC recidivante es controvertido y no se considera un manejo estándar de atención, la cirugía en la primera recaída mejora la sobrevida de las paciente, cuando se obtiene una citorreducción óptima ^{38,39}, en pacientes con dos de tres de los siguientes criterios mejora la sobrevida; resección completa en la primera cirugía, buen estado de funcionamiento y ausencia de ascitis [III, C] ⁴.

Actualmente se esta evaluando el valor de la cirugía en la recaída, utiliza los criterios previos, también se incorpora la adición de bevacizumab a la Qt y el valor de la cirugía para mejorar la paliación en una recaída posterior es menos claro ⁴⁰. En tumores residuales tiene un efecto positivo sobre la sobrevida, incluso en el ámbito terciario de los epiteliales [IV, C] ⁴.

Terapia dirigida

La angiogénesis es un componente importante durant el desarrollo del EOC, se ha evaluado la adición de bevacizumab a la combinación de paclitaxel y carboplatino en el tratamiento de primera línea ^{41,42}.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido al factor de crecimiento vascular endotelial. El bevacizumab por vía intravenosa cada 3 semanas durante la Qt, seguido de un período de mantenimiento con el mismo esquema de bevacizumab. Se demostró mayor beneficio en mujeres de "alto riesgo", definida como aquellas pacientes con estadio III-IV y enfermedad residual > 1cm; con OS mas prolongado sin diferencia en la sobrevida. Bevacizumab a 15

mg/kg, con carboplatino y paclitaxel, para ≤ 15 meses o hasta la progresión. La adición de bevacizumab se recomienda para pacientes con EOC avanzado con mal pronóstico por las características tales como la fase IV o citorreducción subóptima [I, B]⁴. Bevacizumab se debe administrar con paclitaxel o carboplatino con una duración de tratamiento de un año. Para evaluar la respuesta al tratamiento, cuando el CA-125 está elevado en la mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada, su medición seriada es un marcador útil para evaluar la Qt^{4,48}.

En mujeres con implantes visibles en la TC al inicio de la Qt, se evalúa la respuesta de la Qt con TC a la mitad de los ciclos de Qt. Una TC se realiza antes de la citorreducción de intervalo o al final de la primera línea de Qt, para confirmar el estado de la enfermedad. Si el CA-125 no alcanza el rango normal antes de finalizar la Qt, o existe enfermedad residual en la TC, el estado de la enfermedad se considera como una "respuesta parcial" al tratamiento de primera línea.

Quimioterapia en cáncer de ovario recurrente

A pesar de la citorreducción óptima inicial y la administración de Qt de primera línea con paclitaxel-carboplatino, 70% de las pacientes recaerán en los primeros 3 años. El pronóstico y la probabilidad de respuesta a la Qt segunda línea dependen del intervalo libre de progresión después de la última dosis de Qt; se basan en la respuesta a una resistencia a la Qt en base de platino u otra Qt también, la definición de la 'Qt resistente a platino' es cuando las pacientes progresan durante el tratamiento o dentro de las 4 semanas después de la última dosis; 'resistentes al platino' es la progresión dentro de los 6 meses de la Qt basada en platino; parcialmente sensibles al platino, pacientes que progresando entre 6 y 12 meses; 'sensible al platino' son pacientes que progresan con un intervalo de más de 12 meses⁴⁴.

Además, la categoría de "resistente al platino/refractario", "comprende a pacientes cuya enfermedad se repite después de uno o varias líneas de Qt y el comportamiento biológico tumoral es variable, con diferencias en las tasas de crecimiento y distribución de los síntomas que requieren un manejo terapéutico

Tratamiento de pacientes con 'resistente o refractario' al platino

La enfermedad debe centrarse en la calidad de vida y el control de los síntomas. Tradicionalmente, se trata de una población con pronóstico esperado en la OS corto, usualmente <12 meses. Cuatro agentes diferentes, paclitaxel semanal o, topotecan, PLD y gemcitabina semanal, han demostrado tener alguna actividad, con tasas de respuesta global > 15% y un promedio en el PFS de 3-4 meses. Ocasionalmente, el platino se continua, un régimen, como ningún agente ha demostrado ser superior a otro, la selección de la Qt se basa en la toxicidad, situación clínica de la paciente y la conveniencia de su administración, la Qt secuencial con un solo agente se recomienda en estas pacientes [I, A]⁴. Para aquellas pacientes con una recaída posterior, de más de 6 meses y especialmente durante 12 meses, el carboplatino es el tratamiento de elección [I, A]⁴. El carboplatino comparado con el mismo fármaco combinado con paclitaxel, gemcitabina o una antraciclina. Todos han mostrado una mejoría en la PFS, pero el beneficio fue solo con la combinación carboplatino-paclitaxel, con mejoría en la PFS con una HR de 0.68 (IC del 95% 0.57-0.81) y OS con una HR de 0.8 (95% IC 0.64-1.0)⁴.

Se demostró que la combinación de carboplatino-PLD no fue inferior a paclitaxel-carboplatino en términos de PFS, pero fue mejor tolerado debido a menor incidencia de alopecia, neuropatía, artralgias y menos reacciones de hipersensibilidad^{4,45}; aunque la selección entre las diferentes opciones de Qt a base de platino debe basarse en el perfil de toxicidad y la conveniencia de la administración [I, B].

Existen varias opciones de manejo para pacientes con recaída 'platino sensibles'. Como esto puede ocurrir en más de una ocasión, permite combinar diferentes combinaciones. La mayoría de estas combinaciones de platino, tienen un beneficio sobre la sobrevida cuando la trabectedina fue combinada con PLD, en comparación con PLD solo [I, B]^{4,46,47}, este beneficio se debe a la restauración de la sensibilidad al platino al prolongar artificialmente el intervalo.

Terapia dirigida

Bevacizumab ha demostrado mejorar la PFS del ECO incluidas las pacientes con recurrencia después de la primera línea y un intervalo sin platino de más

de 6 meses. Todas las pacientes que recibieron una combinación de carboplatino y gemcitabina a dosis estándar y bevacizumab (15mg/kg) cada 3 semanas hasta la progresión aumentó significativamente la PFS (HR 0.48, IC del 95%: 0.38-0.60) y con incremento en la tasa de respuesta del 21% (HR relativo 78.5% versus 57.4%, P <0,0001)] ^{4,48}, sin demostrar un beneficio adicional en OS, [I, A].

El bevacizumab en combinación con esta Qt se recomienda para pacientes con EOC recurrente "sensible al platino" que no han recibido previamente bevacizumab.

En pacientes con EOC "resistente al platino" sin evidencia de obstrucción intestinal o compromiso tumoral de la serosa del colon o rectosigmoide. La Qt estándar según la elección del médico (semanal paclitaxel, PLD o topotecan), y Bevacizumab, hasta la progresión; el PFS es más largo (HR 0.48, 95% CI 0.38-0.60) y un incremento en la tasa de respuesta del 15% [I, B] ^{4,49}.

Vigilancia

La vigilancia post-tratamiento incluye; un examen físico incluyendo examen pélvico y evaluación de ganglios linfáticos cada 3 meses durante los primeros 2 años, cada 4-6 meses para el tercer año, luego cada seis meses durante los próximos 2 años y anualmente después, el CA-125 es opcional, la Tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-CT) sólo se indica si existe sospecha de recurrencia; otras guías son similares e incluyen ²⁶; examen físico incluyendo examen pélvico cada 2-4 meses durante los primeros 2 años, 3-6 meses para los próximos 2 años y anualmente después del 5 año; el CA-125 u otros marcadores tumorales se indican en cada visita si inicialmente estaba elevado. La evaluación del riesgo genético debe realizarse, si no se ha realizado previamente; la imagenología con TC, RM, PET-CT, se indican si clínicamente se requieren ^{4,14}.

Seguimiento

La recaída puede definirse según los criterios de la CA-125, sin conducir directamente a un cambio en el tratamiento, generalmente, un aumento de CA-125 se detectan en la imagenología; los criterios, de progresión o recurrencia

basados en CA-125 se definen en base a una elevación seriada progresiva ^{4,43}. Los valores elevados deben ser confirmados por dos mediciones separadas obtenidas al menos una semana de diferencia. El CA-125 se asignará la fecha de la primera medición que cumpla con los criterios indicados.

El valor y el tipo de seguimiento varia, la evaluación clínica con o sin examen pélvico y la medición de CA-125 se realiza a menudo cada 3 meses por 2 años, luego cada 6 meses durante los años 4 y 5 o hasta que ocurra la progresión. Si bien el beneficio del monitoreo de CA 125 durante la terapia es claro, el valor de su medición después de la terminación del tratamiento es menos segura. Comparando la terapia de segunda línea basada en la elevación del CA-125 en comparación con el tratamiento iniciado sobre la evidencia clínica de recaída no mostraron ninguna ventaja en la SO con aumento del doble de CA-125 tempranamente; cuando el tratamiento se retrasó en una mediana de 4.8 meses sin disminución de la OS (HR 1.01; IC del 95%: 0,82-1,25; P = 0,91) ⁵¹ [A], el tratamiento de tercera línea se inició 4,6 meses, antes en los pacientes que tenían niveles de CA-125 regular ⁴.

La calidad de vida fue menor con el tratamiento inicial, posiblemente porque este grupo estuvo expuesto a más Qt; algunos clínicos ya no miden CA-125 como parte del seguimiento, otros lo hacen porque existe la posibilidad de recidiva quirúrgica resecable si CA-125 no es prudente. Los estudios determinarán si la cirugía para la recaída mejora la sobrevida. La práctica depende del seguimiento y deseos de los pacientes; algunas pacientes prefieren realizarse el CA-125 hasta su normalización, es seguro retrasar la reintroducción de la Qt hasta el desarrollo de los síntomas cuando el CA-125 se incrementa, la paciente está bien, el volumen tumoral en la TC es pequeño y no existe evidencia de compromiso de la función orgánica ⁴.

El PET-CT identifica sitios de enfermedad no visibles en TC y ayuda a la selección de pacientes para la citoreducción secundaria, para excluir los sitios adicionales de enfermedad que no se observan en la TC y no susceptibles de citorreducción. Para el EOC, se necesita más investigación para identificar

marcadores moleculares que podrían conducir a avances en la medicina personalizada ^{2,4}.

REFERENCIAS

- 1.- U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2009 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute 2013. <http://www.cdc.gov/uscs> (11 July 2013, date last accessed).
- 2.- Vargas-Hernandez VM, Vargas-Aguilar VM. Ovary Cancer: Surgical Techniques and Innovative Treatments chapter 46 in International Manual of Oncology Practice (iMOP) - Principles of Medical Oncology. Andrade de Mello R, Tavares A, Mountzios G (Editors) © Springer International Publishing Switzerland 2015.
- 3.- Vargas-Hernández VM, Hernández-Rubio A, Reynoso Pablos. Cáncer epitelial de ovario en Vargas-Hernández VM. Edit. 1ª. ed. Cáncer en la Mujer 1ª. Ed. Edit. Alfil México 2011, pp 1053–1077.
- 4.- J. A. Ledermann, F. A. Raja, C. Fotopoulou, A. Gonzalez-Martin, N. Colombo, C. Sessa, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* (2013) 24 (suppl_6): vi24-vi32
- 5.- Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012 Dec 18. 157 (12):900-4.
- 6.- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2011 Mar. 117 (3):742-6.
- 7.- Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al. BRCA Mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian

cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30:2654–2663.

8.- Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014 Feb 18. 160 (4):271-81.

9.- Robson ME, Storm CD, Weitzel J, Wollins DS, Offit K, American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 10. 28 (5):893-901.

10.- Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F, ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011 Sep. 22 Suppl 6:vi31-4.

11.- American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology, ACOG Committee on Genetics, Society of Gynecologic Oncologists. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol*. 2009 Apr. 113 (4):957-66.

12.- Society of Gynecologic Oncology. SGO Clinical Practice Statement: Genetic Testing for Ovarian Cancer. SGO. Available at <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/genetic-testing-for-ovarian-cancer>. October 2014; Accessed: June 28, 2015.

13.- Scully RE, Sobin LH, Serov SF. *Histological Typing of Ovarian Tumours*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1999.

14.- Mackay HJ, Brady MF, Oza AM et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 945–952.

15.- Shimizu Y, Kamoi S, Amada S et al. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed

system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer* 1998; 82:893–901.

16.- Bodurka DC, Deavers MT, Tian C et al. Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2012;118: 3087–3094.

17.- Diaz-Padilla I, Malpica AL, Minig L et al. Ovarian low-grade serous carcinoma: a comprehensive update. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 279–285.

18.- Vargas-Hernández VM. La endometriosis como factor de riesgo para cáncer de ovario *Cir Cir* 2013;81:163-168.

19.- Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM et al. ARID1A mutations in endometriosis associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010; 363: 1532–1543.

20.- McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011; 43: 420–432.

21.- Bell D, Berchuck A, Birrer M et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609–615.

22.- Vang R, Shih I-M, Kurman RJ. Fallopian tube precursors of ovarian low- and highgrade serous neoplasms. *Histopathology* 2013; 62: 44–58.

23.- De la detección a la prevención HJM 2015 mio

24.-National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf. Accessed: June 28, 2015.

25.- Society of Gynecologic Oncology. SGO Clinical Practice Statement: Salpingectomy for Ovarian Cancer Prevention. SGO. Available at <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/sgo-clinical-practice-statement-salpingectomy-for-ovarian-cancer-prevention>. November 2013; Accessed: June 28, 2015.

- 26.- National Comprehensive Cancer Network. Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2.2015. NCCN. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Accessed: June 28, 2015.
- 27.- Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 8.
- 28.- Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014 Jan. 124 (1):1-5.
- 29.- Ovary and primary peritoneal carcinoma. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010. 419-428.
- 30.- Garcia-Soto AE, Boren T, Wingo SN et al. Is comprehensive surgical staging needed for thorough evaluation of early-stage ovarian carcinoma? *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 242.e241–242.e245.
- 31.- Timmers PJ, Zwinderman AH, Coens C et al. Understanding the problem of inadequately staging early ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 880–884.
- 32.- Fruscio R, Corso S, Ceppi L et al. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Ann Oncol* 2013; 24: 138–144
- 33.- Vergote I, Tropé CG, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943–953.
- 34.- du Bois A, Reuss A, Harter P et al. 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.

- 35.- Chan JK, Tian C, Fleming GF et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 301–306.
- 36.- Sandro Pignata, Giovanni Scambia, Gabriella Ferrandina, Antonella Savarese, Roberto Sorio, Enrico Breda, et al. Carboplatin Plus Paclitaxel Versus Carboplatin Plus Pegylated Liposomal Doxorubicin As First-Line Treatment for Patients With Ovarian Cancer: The MITO-2 Randomized Phase III Trial *J Clin Oncol* 2011 29:3628-3635
- 37.- Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing conventional paclitaxel and carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: JGOG 3016 trial. *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl): abstr 5003.
- 38.- Vargas-Hernández VM, Moreno-Eutimio MA, Acosta-Altamirano G, Vargas-Aguilar VM. Management of recurrent epithelial ovarian cancer. *Gland Surg* 2013 Oct 08. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.10.01
- 39.- Zang RY, Harter P, Chi DS et al. Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. *Br J Cancer* 2011; 105:890–896.
- 40.- Fotopoulou C, Zang R, Gultekin M et al. Value of tertiary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: an international multicenter evaluation. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1348–1354.
- 41.- Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2473–2483.
42. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484–2496.
- 43.- Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA

125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21:419–423.

44.- Friedlander M, Trimble E, Tinker A et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 771–775.

45.- Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E 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; 28:3323–3329.

46.- Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3107–3114.

47.- Poveda A, Vergote I, Tjulandin 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: 39–48.

48.- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA 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: 2039–2045.

49.- Pujade Lauraine E, Hilpert F, Weber B et al. AURELIA: a randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 2012; 30(suppl): abstr LBA5002.

50.- Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun. 204 (6):466-78

51.-. Rustin GJ, van der Burg ME, on behalf of MRC and EORTC collaborators. A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical

indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2009; 27(18s): 1.
