



TERCER CONSENSO NACIONAL DE CÁNCER DE OVARIO

2011



• Grupo de Investigación
en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos de México •
“GICOM”



CONSENSO DE OVARIO

Tercer Consenso Nacional de Cáncer de Ovario 2011[◆] Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos de México “GICOM”

Dolores Gallardo-Rincón,¹ David Cantú-de-León,¹ Patricia Alanís-López,² Miguel Ángel Álvarez-Avitia,¹ Joel Bañuelos-Flores,³ Guillermo Sidney Herbert-Núñez,⁴ Luis Fernando Oñate-Ocaña,¹ María Delia Pérez-Montiel,¹ Amelia Rodríguez-Trejo,⁵ Eva Ruvalcaba-Limón,⁶ Alberto Serrano-Olvera,¹ Andrea Ortega-Rojo,¹ Patricia Cortés-Esteban,⁷ Aura Erazo-Valle,⁷ Raquel Gerson-Cwilich,⁸ Jaime De-la-Garza-Salazar,¹ Dan Green-Renner,⁹ Eucario León-Rodríguez,¹⁰ Flavia Morales-Vásquez,¹ Andrés Poveda-Velasco,¹¹ José Luis Aguilar-Ponce,¹ Luis Felipe Alva-López,¹² Salvador Alvarado-Aguilar,¹ Isabel Alvarado-Cabrero,¹³ Cinthia Alejandra Aquino-Mendoza,¹ Carlos Eduardo Aranda-Flores,¹⁴ Artfy Bandera-Delgado,¹⁵ Eduardo Barragán-Curiel,¹⁶ Patricia Barrón-Rodríguez,³ Rocío Brom-Valladares,¹² Paula Anel Cabrera-Galeana,¹⁷ Germán Calderillo-Ruiz,¹ Salvador Camacho-Gutiérrez,¹⁸ Daniel Capdeville-García,¹⁹ Jesús Cárdenas-Sánchez,²⁰ Elisa Carlón-Zárate,²¹ Óscar Carrillo-Garibaldi,¹⁸ Gerardo Castorena-Rojo,⁸ Guadalupe Cervantes-Sánchez,⁷ Jaime Alberto Coronel-Martínez,¹ José Gregorio Chanona-Vilchis,¹ Verónica Díaz-Hernández,²¹ Pedro Escudero-de-los Ríos,¹³ Olga Garibay-Cerdenares,²² Eva Gómez-García,¹⁷ Luis Alonso Herrera-Montalvo,¹ Luz María Hinojosa-García,²³ David Isla-Ortiz,¹ Josefina Jiménez-López,²⁴ Arturo Javier Lavín-Lozano,⁵ Jesús Alberto Limón-Rodríguez,¹ Horacio Noé López-Basave,¹ Sergio César López-García,¹³ Antonio Maffuz-Aziz,⁶ Jorge Martínez-Cedillo,¹ Dulce María Martínez-López,¹ Juan Manuel Medina-Castro,¹⁷ Carlos Melo-Martínez,²⁵ Carmen Méndez-Herrera,²¹ Gonzalo Montalvo-Esquivel,¹ Miguel Ángel Morales-Palomares,²⁶ Andrés Morán-Mendoza,²⁷ Gilberto Morgan-Villela,²⁷ Aída Mota-García,¹ David Eduardo Muñoz-González,¹ Francisco J. Ochoa-Carrillo,¹ Maricruz Pérez-Amador,¹ Edgar Recinos-Money,²⁸ Samuel Rivera-Rivera,¹³ Juan U. Robles Flores,¹ Edith Rojas-Castillo,¹ Carlos Rojas-Marín,¹ Efraín Salas-González,²⁷ Liliana Sámano-Nateras,²⁹ Miguel Santibañez-Andrade,¹ Antonio Santillán-Gómez,³⁰ Araceli Silva-García,¹⁶ Juan Alejandro Silva,¹³ Gilberto Solorza-Luna,¹ Adán Raúl Tabarez-Ortiz,³¹ Patricia Talamás-Rohana,²⁰ Laura Leticia Tirado-Gómez,³² Alfonso Torres-Lobatón,²⁶ Félix Quijano-Castro¹³

¹Instituto Nacional de Cancerología. ²Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3, La Raza, IMSS. ³Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4, IMSS. ⁴Hospital Ángeles de Querétaro. ⁵Centro Estatal de Cancerología de Nayarit. ⁶IEM-FUCAM. ⁷CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. ⁸Centro Médico ABC. ⁹Centro Oncológico Médica Sur. ¹⁰Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. ¹¹Instituto Valenciano de Oncología. ¹²Radiología e Imagen Médica Sur. ¹³CMN Siglo XXI, IMSS. ¹⁴Hospital Ángeles del Pedregal. ¹⁵HGZ, Unidad de Medicina Familiar de Taxco, Gro. ¹⁶Hospital Civil Juan I. Menchaca de Jalisco. ¹⁷Centro Oncológico Estatal ISSEMYM de Toluca. ¹⁸Instituto Jalisciense de Cancerología. ¹⁹Hospital Aranda de la Parra de León, Gto. ²⁰Instituto Estatal de Cancerología de Colima. ²¹UNAM, Departamento de Embriología, Facultad de Medicina. ²²CINVESTAV, Departamento de Proteómica. ²³HGZ Manuel Gea González. ²⁴Instituto Nacional de Perinatología. ²⁵Pemex, Hospital Central Sur. ²⁶Hospital General de México. ²⁷Centro Médico de Occidente, IMSS. ²⁸ISSSTE de Toluca. ²⁹Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. ³⁰The Johns Hopkins Medical Institutions. ³¹Hospital de la Mujer de Aguascalientes. ³²Unidad de Proyectos Especiales, Facultad de Medicina, UNAM.

◆ Realizado en marzo 2011 en Querétaro, Qro.

ABSTRACT

Introduction. Ovarian cancer (OC) is the third most common gynecologic malignancy worldwide. Most of cases it is of epithelial origin. At the present time there is not a standardized screening method, which makes difficult the early diagnosis. The 5-year survival is 90% for early stages, however most cases present at advanced stages, which have a 5-year survival of only 5-20%. GICOM collaborative group, under the auspice of different institutions, have made the following consensus in order to make recommendations for the diagnosis and management regarding to this neoplasia. **Material and methods.** The following recommendations were made by independent professionals in the field of Gynecologic Oncology, questions and statements were based on a comprehensive and systematic review of literature. It took place in the context of a meeting of two days in which a debate was held. These statements are the conclusions reached by agreement of the participant members. **Results.** No screening method is recommended at the time for the detection of early lesions of ovarian cancer in general population. Staging is surgical, according to FIGO. In regards to the pre-surgery evaluation of the patient, it is recommended to perform chest radiography and CT scan of abdomen and pelvis with IV contrast. According to the histopathology of the tumor, in order to consider it as borderline, the minimum percentage of proliferative component must be 10% of tumor's surface. The recommended standardized treatment includes primary surgery for diagnosis, staging and cytoreduction, followed by adjuvant chemotherapy. Surgery must be performed by an Oncologist Gynecologist or an Oncologist Surgeon because inadequate surgery performed by another specialist has been reported in 75% of cases. In regards to surgery, it is recommended to perform total omentectomy since subclinc metastasis have been documented in 10-30% of all cases, and systematic lymphadenectomy, necessary to be able to obtain an adequate surgical staging. Fertility-sparing surgery will be performed in certain cases, the procedure should include a detailed inspection of the contralateral ovary and also negative for malignancy omentum and ovary biopsy. Until now, laparoscopy for diagnostic-staging surgery is not well known as a recommended method. The recommended chemotherapy is based on platin and taxanes for 6 cycles, except in Stage IA, IB and grade 1, which have a good prognosis. In advanced stages, primary cytoreduction is recommended as initial treatment. Minimal invasion surgery is not a recommended procedure for the treatment of advanced ovarian cancer. Radiotherapy can be used to palliate symptoms. Follow up of the patients every 2-4 months for 2 years, every 3-6 months for 3 years and annually after the 5th year is recommended. Evaluation of quality of life of the patient must be done periodically. **Conclusions.** In the present, there is not a standardized screening method. Diagnosis in early stages means a better survival. Standardized treatment includes primary surgery with the objective to perform an optimal cytoreduction followed by chemotherapy. Treatment must be individualized according to each patient. Radiotherapy can be indicated to palliate symptoms.

Key words. Cancer. Ovarian. Surgery. Radiotherapy. Chemotherapy.

Introducción. El cáncer de ovario (CO) representa la tercera neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial. La mayoría de los casos son de tipo epitelial. Actualmente no existe un método de tamizaje estandarizado, lo que dificulta el diagnóstico temprano. La supervivencia a cinco años es de 90% para las etapas tempranas; sin embargo, la mayoría de los casos se presentan en etapas avanzadas, las cuales tienen una supervivencia a cinco años de 5-20%. Grupo GICOM, en colaboración y bajo el auspicio de las diferentes instituciones, realizó el siguiente consenso con la finalidad de dar recomendaciones para el manejo de las pacientes con este tipo de neoplasia. **Material y métodos.** Este consenso se realizó mediante paneles independientes de profesionales de la salud en el campo de la ginecología oncológica, las preguntas y declaraciones realizadas fueron con base en una revisión exhaustiva y sistemática de la literatura hecha en el marco de una reunión de dos días en donde se llevó a cabo un debate abierto. Estas declaraciones corresponden a las conclusiones alcanzadas por acuerdo de sus integrantes. **Resultados.** Actualmente no se recomienda un método de tamizaje para detección de lesiones tempranas en cáncer de ovario en la población general. La estadificación es quirúrgica según los lineamientos de la FIGO. Como estudios preoperatorios se recomienda la realización de telerradiografía de tórax y TAC de abdomen y pelvis con contraste intravenoso. Con base en la patología del tumor, para considerarlo como limítrofe, el porcentaje mínimo de componente proliferativo es de 10% del total de la superficie del tumor. El tratamiento estándar recomendado incluye cirugía primaria con fines de diagnóstico, estadificación y citorreducción, seguido de quimioterapia adyuvante. La cirugía debe ser realizada por un ginecólogo oncológico o cirujano oncológico, ya que la tasa de cirugías inadecuadas al ser realizadas por otro especialista es hasta de 75%. En cuanto a la cirugía, se recomienda realizar omentectomía total, ya que se han documentado metástasis subclínicas en 10-30% de los casos, además de linfadenectomía sistemática, necesaria para obtener una etapificación quirúrgica adecuada. La cirugía preservadora de fertilidad se realizará en casos seleccionados, la cual deberá incluir evaluación detallada del ovario contralateral y biopsia de eiplón negativos a malignidad. Hasta este momento el papel de la laparoscopia en cirugía diagnóstica-estadificadora no es bien conocido. La quimioterapia recomendada se basa en platino y taxanos por 6 ciclos, excepto en EC IA y IB y grado 1, las cuales tienen buen pronóstico. En la etapa avanzada se recomienda la citorreducción primaria como abordaje inicial. La cirugía de mínima invasión no es un procedimiento quirúrgico recomendado para el tratamiento del CO avanzado. La radioterapia en etapa avanzada tiene utilidad como tratamiento paliativo de síntomas. Se recomienda seguimiento de las pacientes cada 2-4 meses por dos años, posteriormente cada 3-6 meses por tres años y anualmente después del quinto año. Se debe realizar medición de la calidad de vida de la paciente de forma continua. **Conclusiones.** Actualmente no existe un método de tamizaje estandarizado. El diagnóstico en etapas más tempranas permite una mayor supervivencia. El tratamiento estándar es la cirugía primaria con el objetivo de citorreducción óptima seguido de quimioterapia. El tratamiento debe de ser individualizado de acuerdo con cada paciente. El tratamiento con radioterapia se indica para paliación de síntomas.

Palabras clave. Cáncer. Ovario. Cirugía. Radioterapia. Quimioterapia.

ANTECEDENTES

El Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos de México (GICOM) preparó esta declaración por consenso al respecto del escrutinio, diagnóstico y manejo del cáncer de ovario en México. Este documento lo realizaron profesionales de la salud cuidadosamente seleccionados por ser líderes de opinión en el área de la oncología ginecológica o en áreas afines a nivel nacional. Las preguntas y declaraciones se elaboraron con base en una revisión exhaustiva y sistemática de la literatura científica respecto al cáncer de ovario (CO). Los investigadores del GICOM se reunieron en marzo 2011 y realizaron presentaciones orales referentes a las áreas específicas de cuestionamiento, en sesiones de dos días, en donde se debatieron abiertamente las preguntas y las declaraciones, tanto en paneles independientes de especialistas como en sesiones plenarias.

Estas declaraciones corresponden a las conclusiones alcanzadas por acuerdo y representan la información científica disponible hasta el momento en la que se basó este documento.

INTRODUCCIÓN

El cáncer epitelial de ovario (CEO) representa la tercera neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial con 225,500 casos nuevos y 140,200 muertes en 2008,¹ de éstas, 50% se presentaron en países desarrollados.² En México, en 2003, se registraron más de 4,000 casos nuevos y representó la cuarta causa de muerte por cáncer en la población femenina.³ La edad promedio de diagnóstico es entre los 50 y 70 años de edad.

El CEO es una neoplasia en la que cerca de 80% de los casos responde al tratamiento primario, presentando alta frecuencia de recaída (entre 60-70% de las pacientes),⁴ esto debido a que aproximadamente 75% de los casos se diagnostica en estadios III y IV,⁵ favorecido por sintomatología poco específica y falta de estudios de tamizaje, factores que dificultan el diagnóstico oportuno.

La supervivencia global (SG) del CEO se incrementó de 37% (1975-1977) a 46% (1996-2004), debido a cirugía y quimioterapia más efectivas.² Se alcanzó una mediana de supervivencia entre 24 a 60 meses, influida básicamente por el volumen de la enfermedad presentado al momento del diagnóstico; la supervivencia media posterior a la recaída es de dos años aproximadamente.⁶

En la actualidad se conoce más sobre la correlación histológica y la expresión molecular de estas neoplasias, lo que distinguirá las diferentes respuestas obtenidas con quimioterapia, facilitando la exploración del uso de tratamientos dirigidos a dianas moleculares.⁷

Factores de riesgo, tamizaje y estudios de imagen preoperatorios

Se considera que 90% de los casos de CEO son esporádicos y 10% se debe a causas genéticas,

las mutaciones más frecuentes son de los genes BRCA1 y BRCA2, lo que confiere un riesgo de neoplasia de 39 a 46% y 12 a 20%, respectivamente.

A continuación se enlistan los factores de riesgo del CEO hereditario y no hereditario.

Riesgos hereditarios:

- Mutaciones BRCA 1 y BRCA 2.
 - Riesgo de CO de 27-44%, comparado con 1-4% en población general.⁸
- Síndrome mama-ovario.
 - Riesgo de CO de 10-44%.⁹
- Síndrome Li-Fraumeni.
- Síndrome de Lynch.
 - Riesgo de CO de 9-12%.¹⁰
- Población judío-ashkenazi
 - Riesgo de CO de 16-60%.¹¹
- Historia familiar de cáncer de mama, ovario o colon.
 - Riesgo de CO de 9%.¹²
- Dos familiares en primer grado con cáncer de mama u ovario, y uno menor de 50 años al momento del diagnóstico.
 - OR 2.90 (IC 95% 1.92-4.36).¹³
- Un familiar con cáncer de mama unilateral menor de 40 años; bilateral, menor de 30 años.
 - OR 1.35 (IC 95% 1.03-1.78).¹³

- Un familiar varón con cáncer de mama.

Riesgos no hereditarios:

- Edad: 45 a 60 años.
- Menarca temprana.
 - RR 1.0 (IC 95% 0.6-1.3).¹⁴
- Menopausia tardía.
 - RR 2.5 (IC 95% 1.1-5.8).¹⁴
- Nuliparidad.
 - El embarazo reduce el riesgo de CO (OR 0.78 por cada embarazo a término). La nuliparidad tiene un RR 1.7 (95% IC 1.1-2.6).^{14,15}
- Historia personal de cáncer de mama.
- Tratamiento por esterilidad sin embarazo a término.
 - El uso de citrato de clomifeno se asocia con un RR de 2.3 (IC 95% 0.5-11.4) comparado con mujeres infértiles que no lo utilizan.^{16,17}

- Obesidad.
 - RR 2.05 en mujeres con alto IMC (> 30) después de los 18 años.¹⁸
- Uso de terapia de reemplazo hormonal por más de cinco años.
 - RR 1.5 (IC 95% 0.9-2.6).¹⁴
- Tabaquismo.
 - OR 1.0.¹⁹
- Uso de talco y exposición a asbesto.
 - Uso diario de talco RR 1.3 (IC 95% 0.8-1.9).¹⁴

Tamizaje

El tamizaje en esta neoplasia no es universalmente aceptado, ya que la sensibilidad y especificidad de los estudios es baja. Se considera que los mejores métodos de diagnóstico son el ultrasonido transvaginal y la determinación de CA-125 sérico.

Sin embargo, la determinación de CA-125 sérico tiene sus limitaciones, pues aunque con frecuencia se encuentran valores elevados en el CEO avanzado, en el EC I solamente se eleva en 50% de los casos, además de que cuenta con baja especificidad, ya que varias patologías pueden elevar su valor (Cuadro 1). Las mediciones del valor de CA-125 en una paciente a lo largo del tiempo parecen mejorar la estimación del riesgo de CEO.²⁰

El ultrasonido transvaginal es superior al ultrasonido abdominal para la visualización de la estructura y tamaño ováricos de una manera detallada. Gracias a estudios realizados en pacientes sanas, se estableció que el límite superior normal del volumen ovárico es de 20 cm³ en mu-

Cuadro 1. Condiciones asociadas con elevación del valor de CA-125.

Cáncer	Otras patologías
Mama	Endometriosis
Páncreas	Enfermedad inflamatoria pélvica
Colon	Hepatitis
Pulmón	Embarazo
Endometrio	Menstruación
	Peritonitis
	Cirugía abdominal reciente

Cuadro 2. Índice morfológico para la identificación ultrasonográfica de cáncer de ovario.

Variable	0	1	Índice morfológico 2	3	4
Características de la pared quística	Superficie lisa (< 3 mm de grosor)	Superficie lisa (≥ 3 mm de grosor)	Proyecciones papilares (< 3 mm de diámetro)	Proyecciones papilares (≥ 3 mm de diámetro)	Predominantemente sólido
Volumen tumoral	< 10 cm ³	10-50 cm ³	> 50-200 cm ³	> 200-500 cm ³	> 500 cm ³
Estructura septal	Sin septos	Septo delgado (< 3 mm de grosor)	Septo grueso (3-10 mm de grosor)	Área sólida (≥ 10 mm de grosor)	Predominantemente sólido

jes premenopáusicas y 10 cm³ en mujeres posmenopáusicas.²¹

Además de la evaluación del tamaño ovárico, se toman en cuenta características morfológicas del mismo para diferenciar masas benignas de malignas.²²

En un estudio donde se utilizaron datos como volumen ovárico, características de la pared quística y la presencia de septos para calcular riesgo de malignidad, la sensibilidad (S) fue de 89% y la especificidad (E) de 70%²⁰ (Cuadro 2). Un resultado de cinco puntos o superior en esta escala es sugestiva de CO (S 89%, E 70% y VPP 46%).²⁰

Con este fin, también se ha empleado el Índice de Jacobs basado en la edad, ultrasonido pélvico, estado menopáusico y determinación del CA-125.²³

Estudios de imagen preoperatorios

Los estudios de imagen preoperatorios que se realizan a una paciente con sospecha clínica de CO son los siguientes:

- **TAC con contraste endovenoso.** Se prefiere para enfermedad extraovárica maligna por su alta sensibilidad (90%), especificidad (88.76%), VPP (78.26%) y VPN (95.18%).
- **RMN.** Indicada en la paciente embarazada, alérgica al medio de contraste o con pobre función renal. Útil en el diagnóstico diferencial de lesiones persistentes indeterminadas (S 90% y E 95%).
- **PET.** Actualmente no recomendado como estudio preoperatorio.

Cuadro 3. Clasificación de tumores de ovario basada en mutaciones genéticas y conducta biológica.

Tipo I	Tipo II
<ul style="list-style-type: none"> • Serosos papilares de bajo grado. • Endometrioides grado 1 y 2. • Mucinosos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Serosos papilares de alto grado. • Endometrioides grado 3. • Carcinomas indiferenciados. • Tumores mixtos mullerianos.

Cuadro 4. Comparación entre tumores de bajo-alto riesgo.

Grado	KRAS/BRAF	TP53	Edad de presentación	Respuesta a platino
Bajo	Mutado	Nativo	Media 43 años	Resistente
Alto	Nativo	Mutado	Media 63 años	Sensible

Diagnóstico patológico y molecular en cáncer de ovario

Los tipos histológicos de cáncer epitelial de ovario (CEO) más comunes son seroso papilar, endometriode, mucinoso y de células claras; los menos comunes son los de células transicionales, epidermoides e indiferenciados.²⁴ En la actualidad, se pretende clasificar a los carcinomas de ovario, correlacionando su estructura morfológica y molecular, resultando así las diferentes variedades agrupadas en el tipo I y tipo II, con algunas excepciones, como los carcinomas de células claras⁷ (Cuadro 3). En estudios futuros esta división permitirá incrementar el conocimiento acerca de la patogénesis del carcinoma ovárico.²⁵

En el caso de los carcinomas serosos papilares, se propone gradificarlos en alto y bajo grado (Cuadro 4). Para ello, se utiliza el método propuesto por el grupo del *MD Anderson*, el cual se basa en el número de mitosis y en el pleomorfismo nuclear:²⁶

- **Bajo grado.** Pleomorfismo leve a moderado, y menos o hasta 12 mitosis por diez campos de 400x.
- **Alto grado.** Pleomorfismo marcado y más de 12 mitosis por diez campos de 400x.
En este caso, los de bajo grado se incluyen en el tipo I y los de alto grado en el tipo II.
Respecto a la variedad endometriode, se utiliza el sistema de la FIGO para esta estirpe del carcinoma de endometrio, esto es, tres grados dependiendo del porcentaje de áreas solidas y el pleomorfismo nuclear:
 - **Grado 1.** Menos de 5%.
 - **Grado 2.** De 5 a 50%.
 - **Grado 3.** Más de 50% de áreas sólidas.

En algunos estudios los grados 1 y 2 tuvieron mejor pronóstico que el grado 3. Los dos primeros entran en la categoría de carcinomas de tipo I y el grado 3, en el tipo II de CO (Cuadro 4).^{26,27}

Los carcinomas de células claras que no corresponden a ninguno de los dos tipos del CEO se

consideran de alto grado, excepto el que se origina en un contexto adenofibromatoso, considerado por varios autores como de bajo grado, pues su comportamiento es menos agresivo.⁷

Los carcinomas mucinosos no se correlacionan con el pronóstico. Se identifica el patrón expansivo, o confluyente, y el infiltrativo; se asocia a mejor supervivencia y menor recurrencia cuando se trata de patrón confluyente, se recomienda registrar en el informe histopatológico el tipo de infiltración.²⁶ Todos los carcinomas mucinosos entran en el tipo I.

Los carcinomas transicionales se reportan igual que los carcinomas uroteliales: de alto y bajo grado.

- **Bajo grado.** Células con pleomorfismo leve, alteraciones sutiles en la polaridad y escasas mitosis.
- **Alto grado.** Pleomorfismo marcado, evidente pérdida de la polaridad y abundantes mitosis atípicas.

Son pocos los casos de esta estirpe; dependiendo del grado se clasifican como tipo I o II.

Otros tipos histológicos como el carcinoma indiferenciado y el tumor mixto mulleriano son considerados de alto grado y se incluyen en el tipo II.

Estudios de inmunohistoquímica para clasificación de tumores de ovario

Las dos indicaciones más importantes para realizarlos son el diagnóstico diferencial entre neoplasias epiteliales y otros primarios de ovario (germinales o tumores del estroma), y entre tumores primarios y extraováricos. El panel de inmunohistoquímica es amplio y dependerá del tipo histológico y diagnóstico diferencial para realizar los marcadores adecuados.²⁸

Factores pronósticos moleculares en cáncer de ovario (proteómica)

Aunque el tratamiento inicial con platinos y taxanos resulta exitoso para 80-90% de las pacientes, la mayoría se volverá resistente a varios agentes quimioterapéuticos.

Al momento no existen marcadores moleculares validados que identifiquen grupos asociados al pronóstico.^{29,30} Dentro de los factores que complican la interpretación de los datos se encuen-

tran: heterogeneidad de los tumores, tamaño de la población estudiada y diferentes técnicas de procesamiento de las muestras.

Existen estudios de expresión génica mediante microarreglos que intentan dar un perfil pronóstico para CEO; sin embargo, no han sido validados para su aplicación clínica.³¹ Se han buscado microARN asociados a sensibilidad a la quimioterapia, lo cual se utilizaría como biomarcador y modulador de sensibilidad al tratamiento.³¹⁻³⁴

Hay estudios que demostraron una relación entre los polimorfismos de las enzimas GSTM1-T1 y pobre pronóstico en CEO avanzado en pacientes tratadas con quimioterapia basada en platino/paclitaxel. Asimismo, se han encontrado polimorfismos de resistencia a multidrogas-1 (mdr-1) asociados a resistencia al tratamiento con paclitaxel. La presencia de polimorfismos en el gen XPD, miembro de la vía de reparación de nucleótidos, afecta positivamente la respuesta a la terapia con carboplatino/paclitaxel.³⁵

ETAPIFICACIÓN DEL CEO

El CEO se origina de la superficie epitelial y su diseminación puede ser por extensión local, diseminación transcelómica y diseminación a los ganglios pélvicos y paraórticos. El tratamiento estándar recomendado incluye cirugía primaria con fines de diagnóstico, etapificación y citorreducción, seguido de quimioterapia adyuvante. El objetivo de la cirugía primaria es remover la totalidad del tumor macroscópico (citorreducción).^{36,37}

La etapificación quirúrgica completa es obligada, con el fin de mejorar el pronóstico y el tratamiento debe realizarse siguiendo los lineamientos de la FIGO, llevada a cabo por un cirujano oncólogo o ginecólogo oncólogo con experiencia.³⁸ La evidencia de la literatura demuestra que cuando el procedimiento quirúrgico inicial lo realiza un cirujano no oncólogo la cirugía resulta inadecuada en 75% de los casos.³⁹

Etapificación quirúrgica adecuada

Se realiza a través de una incisión media infra y supraumbilical, se debe realizar aspiración de líquido de ascitis o lavado peritoneal con 250 mL de solución salina, protección de bordes de incisión para evitar futuros implantes y estudio transoperatorio del tumor para confirmar malignidad, tipo y grado histológicos.

La exploración de la cavidad abdominal debe ser sistemática al examinar y palpar correderas parietocólicas, intestino delgado, colon y apéndice, espacios subdiafragmáticos y superficie hepática. De obviarse, puede ser causa directa de subetapificación. La pelvis debe valorarse cuidadosamente; las notas operatorias deben incluir una descripción detallada de ambos ovarios, trompas de Falopio, diámetro de las vegetaciones, adherencias, hallazgos en fondos de saco y rectosigmoides.

En pacientes con estadios tempranos deben realizarse en promedio cinco biopsias aleatorizadas de peritoneo que incluyan fondo de saco de Douglas, correderas parietocólicas derecha e izquierda, cúpulas diafragmáticas derecha e izquierda y peritoneo vesical, así como cualquier área sospechosa.

La histerectomía total y salpingooforectomía bilateral es obligada. La omentectomía total es importante, ya que se han documentado metástasis subclínicas al omento supracólico en 10 a 30% de los casos. Sin embargo, la omentectomía infracólica permanece como una opción aceptable en pacientes con estadios clínicos tempranos. La apendicectomía es necesaria en algunos casos, ya que puede haber metástasis en 23% de los casos, en pacientes con tumores G3 o subtipos mucinosos.⁴⁰⁻⁴²

Laparotomía vs. laparoscopia en la etapificación quirúrgica en etapas tempranas

El CEO usualmente es diagnosticado en estadio clínico localmente avanzado, el diagnóstico temprano en ocasiones es incidental al realizar una laparotomía o laparoscopia por tumores de ovario de apariencia benigna. En cuanto a la laparoscopia, solamente existen dos publicaciones que comparan la seguridad, factibilidad quirúrgica y eficacia oncológica en el CEO en etapas tempranas, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a supervivencia y morbilidad.^{43,44}

La cirugía laparoscópica puede diseminar el cáncer de ovario o agravar la diseminación peritoneal en etapas tempranas; sin embargo, se puede considerar segura, ya que las tasas de recurrencia son de 8.3 vs. 7.1% con cirugía laparoscópica y laparotomía, respectivamente; ambas con porcentajes de supervivencia a cinco años de más de 90%, con periodos de seguimiento de dos a 40 meses. Los riesgos de ruptura capsular inci-

dental durante la cirugía se reportan de 10.5 para la laparoscopia y de 12.1% en laparotomía.^{45,46}

Son necesarios estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos y desarrollar los criterios de selección para realizar cirugía laparoscópica etapificadora en CEO en dichas etapas.

Linfadenectomía

En pacientes con enfermedad en aparente estadio clínico temprano las metástasis ganglionares son de gran relevancia y afectan directamente el pronóstico y tratamiento. Los estudios reportados muestran que la incidencia global de involucro linfático en pacientes en EC I y II es de 5% en los ganglios pélvicos, 9% en los paraórticos y 6% en ambos sitios (pélvicos y paraórticos). Las metástasis ganglionares son más comunes en las histologías serosas (28%) y de células claras (14.5%) y menos frecuentes en tumores mucinosos (2.6%) y endometrioides (4.6%).⁴⁷

Linfadenectomía sistemática vs. selectiva

Dos estudios aleatorizados apoyan la realización de la linfadenectomía sistémica contra la selectiva en etapas clínicas tempranas, identificando un OR 0.72 a favor de la linfadenectomía sistemática. En CEO de etapa temprana la linfadenectomía sistemática es necesaria, además, para obtener una etapificación quirúrgica apropiada.⁴⁷⁻⁴⁹

Cirugía conservadora de fertilidad

El CEO se presenta confinado a los ovarios en menos de 20%; en México, solamente entre 5 y 10% es diagnosticado en estos estadios. En relación con la edad de presentación, la incidencia de CO en los grupos de edad menores de 20 años es de 0.7 x 100,000 mujeres en el grupo de 20-49 años es de 6.6 x 100,000 mujeres.^{2,5}

El tratamiento estándar aún es la cirugía etapificadora y citorreductora completa que incluye histerectomía y salpingooforectomía bilateral. Se demostró que un subgrupo de pacientes se beneficia de la cirugía preservadora de fertilidad, que debe ser considerada en pacientes jóvenes con deseos de paridad, enfermedad limitada a un ovario y tumores de bajo grado, posterior a una cuida-

dosa evaluación del ovario contralateral y biopsia de epiplón negativos. Se reportan porcentajes de recurrencia de 10% para tumores de bajo grado, pacientes que posterior a completar su paridad deben ser sometidas a evaluación para completar la cirugía inicial.³⁷

Definición de resecabilidad e irresecabilidad

Los criterios se basan en múltiples estudios retrospectivos y de casos-controles que asocian di-

Cuadro 5. Etapificación del cáncer de ovario.

Etapa clínica
I Crecimiento limitado a los ovarios.
IA Crecimiento limitado a un ovario, sin ascitis, sin tumor en la superficie del ovario y cápsula intacta.
IB Crecimiento limitado a ambos ovarios, sin ascitis, sin tumor en la superficie ni en la cápsula.
IC Afección de uno o ambos ovarios con líquido de ascitis con células malignas o lavado peritoneal positivo o tumor en la superficie o con ruptura capsular.
II El tumor involucra uno o dos ovarios y tiene extensión pélvica.
IIA Extensión o metástasis al útero o trompas de Falopio.
IIB Afección de uno o ambos ovarios con extensión pélvica.
IIC Tumor en estadio IIA o IIB con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, ruptura capsular, o con líquido de ascitis que contenga células malignas o con lavado peritoneal positivo.
III El tumor involucra uno o ambos ovarios con implantes peritoneales positivos fuera de la pelvis, o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos. Metástasis superficiales al hígado. El tumor está limitado a la pelvis verdadera, pero con extensión maligna verificada histológicamente en intestino delgado u omento.
IIIA Tumor limitado mayormente a la pelvis verdadera con ganglios linfáticos negativos, pero con metástasis superficiales en la superficie del peritoneo confirmadas por histología.
IIIB Tumor en uno o ambos ovarios con implantes en peritoneo, ninguno > 2 cm de diámetro y ganglios negativos.
IIIC Implantes abdominales > 2 cm o ganglios retroperitoneales e inguinales positivos.
IV El tumor invade uno o ambos ovarios con metástasis a distancia. Líquido de derrame pleural positivo por histología, afección a parénquima hepático.

versos factores con bajas probabilidades de citorreducción óptima. Los criterios preoperatorios por TAC de tórax, abdomen y pelvis más usados son los de Nelson, publicados en 1993.^{50,51}

- Engrosamiento del epiplón mayor con involucro del bazo.
- Enfermedad > 2 cm en el mesenterio del intestino delgado, superficie hepática, diafragma y transcavidad de los epiplones.
- Ganglios paraórticos.
- Implantes pericárdicos o pleurales, y en la porta hepatis.
- ASCITIS masiva.
- CA125 > 1,000 U/mL.

Además de las complicaciones y descompensación hemodinámica durante la cirugía, los criterios transoperatorios asociados a incapacidad para lograr citorreducción óptima son: infiltración de los vasos mesentéricos, del trigono vesical y linfadenopatía con infiltración mural de los vasos pélvicos o retroperitoneales.

Cuadro 6. Distribución de la frecuencia y supervivencia a cinco años de acuerdo con EC.

EC	Distribución (%)	Supervivencia a cinco años (%)
I	20	90
II	10-15	80
III	45	20-30
IV	15	5-20

Cuadro 7. Indicadores de calidad en cirugía de cáncer de ovario en las instituciones de salud.

Indicador	Porcentaje aceptado
1. Pacientes con sospecha de masa ovárica sometidas a laparotomía etapificadora dentro del primer mes del diagnóstico inicial.	> 95
2. Cirugías realizadas por sospecha de cáncer de ovario a través de una incisión vertical.	> 95
3. Cirugías realizadas con una etapificación quirúrgica completa.	> 95
4. Reportes quirúrgicos que documenten la presencia o ausencia de ruptura capsular antes o durante la cirugía.	> 95
5. Reportes quirúrgicos que documenten la presencia o ausencia de adherencias densas y porcentaje de adherencias biopsiadas.	> 95

Etapificación en cáncer de ovario

La etapificación es establecida por la FIGO.³⁸ También se cuenta con el sistema TNM; el primer sistema es el más utilizado (Cuadro 5). La EC se asocia con el pronóstico de supervivencia a cinco años (Cuadro 6).⁵²

Indicadores del control de calidad en la cirugía del cáncer de ovario

La piedra angular en el tratamiento de CO es la cirugía etapificadora y citorreductora, siguiendo los lineamientos de la FIGO; está basada en los hallazgos quirúrgicos y el estudio histológico. La calidad de la cirugía citorreductora (óptima vs. no óptima) está directamente relacionada con una mejor supervivencia y periodo libre de enfermedad.

Las variaciones en términos de supervivencia entre los diferentes países pueden explicarse por diversos factores, entre ellos: diferencias en la población, programas de detección, accesibilidad a los medicamentos diferencias en la calidad de los servicios de salud otorgada a las pacientes.

La atención de calidad está definida como el grado por el cual las instituciones de salud mejoran la salud y calidad de vida de su población y son consistentes con los conocimientos profesionales actuales.

Desde la perspectiva del oncólogo, cirujano o ginecólogo, la atención de calidad debe ser medida por la capacidad de remover todo el tumor visible sin complicaciones, logrando tasas óptimas de supervivencia para cada estadio de la enfermedad. La calidad de los servicios otorgados a las pacientes debe optimizarse por el uso de procesos estructurados y el desarrollo de indicadores de calidad.

La EORTC-GCG (*European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynecologic Oncology Group*) propuso una lista de indicadores de calidad en la cirugía oncológica para CO con el objetivo de unificar criterios y mejorar los resultados en la práctica diaria⁵³ (Cuadro 7).

Definición de citorreducción óptima

Tumor residual se define como el diámetro máximo de un nódulo macroscópico después de una citorreducción. Es importante que el cirujano

documente los sitios y dimensiones de la enfermedad residual. Anteriormente, la citorreducción óptima se definió como la presencia de enfermedad < 1 cm; en la actualidad es la resección completa de la enfermedad sin tumor residual macroscópico. Esto, con base en cinco estudios publicados en las últimas dos décadas que demostraron que dicha citorreducción aumenta la mediana de supervivencia en aproximadamente 16.5 meses independientemente del tratamiento neo o adyuvante.⁵⁴⁻⁵⁸

Definición de cirugía de intervalo

Es aquella que se practica posterior a la administración de tres o cuatro ciclos de quimioterapia (QT) neoadyuvante por considerar poco probable la citorreducción óptima de inicio. Se evaluó en el estudio EORTC 55971,⁵⁹ el cual aleatorizó 670 pacientes con CEO. Los resultados mostraron que la SG en los pacientes con cirugía de intervalo no fue inferior que cuando se practicó citorreducción primaria óptima (RR 0.98, IC 90% 0.84-1.13; p = 0.01). El grupo de neoadyuvancia presentó menos complicaciones (mortalidad postoperatoria, hemorragia e infecciones).^{59,60}

Cirugía de segunda vista (second look)

La cirugía de segunda vista es una reevaluación quirúrgica que consta de una revisión minuciosa de la cavidad peritoneal y del espacio retroperitoneal en pacientes con CEO avanzado sin evidencia clínica ni radiológica de tumor posterior a una citorreducción primaria y quimioterapia adyuvante. El objetivo de esta cirugía es verificar el estado de la enfermedad después del tratamiento; sin embargo, no se cuenta con evidencia que demuestre beneficio al realizarla.⁶¹⁻⁶³

QUIMIOTERAPIA

La combinación de un agente platinado con un taxano es aceptada como tratamiento estándar. El beneficio con el uso del cisplatino se resumió en un estudio de cinco metaanálisis publicados en los 90s que incluyeron 45 ensayos clínicos aleatorizados y cerca de 10,000 pacientes. La terapia de combinación basada en platino demostró ser más efectiva que los agentes alquilantes solos o las

combinaciones sin platino. El beneficio se refleja en la mejoría no sólo en las tasas de respuesta (parcial y completa) sino además, en la supervivencia libre de progresión (SLP) y SG.⁶⁴

En 1980 se introdujeron los taxanos, el estudio GOG 111 aleatorizó pacientes con CEO y citorreducción subóptima a un régimen de cisplatino + ciclofosfamida vs. cisplatino + taxol, consiguiéndose mejor supervivencia cuando se agregó taxano (24 vs. 38 meses).⁶⁵

Estos resultados se confirmaron en otro ensayo en donde el paclitaxel (dosis de 175 mg/m²) se administró en una infusión de 3 h, diferente al estudio del GOG 111 en que se administró en una infusión de 24 h. La combinación de cisplatino y paclitaxel en una infusión de 24 h presentó toxicidad de neuropatía periférica grado III de 25%.⁶⁶

El GOG 111 comparó cisplatino como agente único (100 mg/m²) vs. paclitaxel como agente único (200 mg/m² en infusión de 24 h) o la combinación de cisplatino (75 mg/m²) con paclitaxel (135 mg/m²) en una infusión de 24 h. Cuando se analizaron los resultados, al menos 50% de las pacientes recibieron tratamiento cruzado hacia el otro brazo antes de la progresión; ésta es la explicación de por qué los tres brazos mostraron una supervivencia similar, a pesar de que los brazos con cisplatino tuvieron mejor respuesta objetiva (RO) 67 vs. 42%. Este resultado sostiene la posibilidad de la terapia secuencial con cisplatino, seguido de paclitaxel, como un esquema equivalente a la combinación.⁶⁶

En un estudio fase III de paclitaxel y cisplatino vs. paclitaxel y carboplatino en CEO avanzado, las pacientes fueron aleatorizadas para recibir paclitaxel en dosis de 175 mg/m² IV en infusión de 3 h, seguido por cisplatino 75 mg/m² o carboplatino en el día 1. Esto se repitió cada tres semanas por seis ciclos. Se concluyó que la combinación de paclitaxel-carboplatino para CEO resulta con menor toxicidad que la combinación paclitaxel-cisplatino, además de que la aplicación es más sencilla y no es inferior en eficacia al esquema paclitaxel-cisplatino.⁶⁷

El estudio ICON 3 comparó un brazo control de carboplatino solo o PAC (platino, adriamicina, ciclofosfamida) contra un tratamiento experimental estándar de carboplatino-paclitaxel. Este estudio no mostró diferencia entre el brazo control y el experimental, una posible explicación es el hecho de que una tercera parte de las pacientes en el brazo control recibió finalmente paclitaxel, por lo que es un modelo de terapia secuencial.⁶⁸

Agregar un tercer fármaco –topotecan, gemcitabina, doxorubicina liposomal– a la combinación de paclitaxel-carboplatino, o el uso de dobletes secuenciales en donde carboplatino-paclitaxel es seguido de carboplatino en combinación con topotecan o gemcitabina o doxorubicina liposomal, no resulta en mejor supervivencia. Asimismo, incrementar la dosis de paclitaxel a una dosis > 175 mg/m² no agrega beneficio.⁶⁹

En conclusión, la terapia de primera línea considerada estándar en CO es:

- Carboplatino AUC (área bajo la curva) de 6-paclitaxel 175 mg/m² en una infusión IV de 3 h cada tres semanas por seis ciclos.

En pacientes con deterioro del estado general y comorbilidades es razonable iniciar con carboplatino solo y luego considerar el paclitaxel como tratamiento secuencial.

Por otro lado, dosis densas de paclitaxel en terapia de primera línea, a dosis de 80 mg/m² semanal más carboplatino en el día 1 del ciclo cada tres semanas para CEO avanzado comparado con el esquema tradicional de paclitaxel-carboplatino cada tres semanas (paclitaxel 180mg/m² en infusión IV de 3 h, carboplatino AUC 6 cada cuatro semanas), ha demostrado ventaja para el uso de dosis densas con una SG de 36 meses, lo cual es mayor en el grupo tratado con dosis densas de paclitaxel (72.1 vs. 65.1% RR 0.75, 0.570.98; p = 0.03).⁷⁰

El uso de bevacizumab como tratamiento de primera línea se evaluó en dos ensayos clínicos fase III:

El estudio GOG-218, donde se aleatorizaron 1,873 pacientes con enfermedad platino sensible, a tres brazos:

- Carboplatino (CBP) + paclitaxel + mantenimiento con placebo.
- CBP + paclitaxel + bevacizumab concurrente, seguido de mantenimiento con placebo.
- CBP + paclitaxel + bevacizumab concurrente seguido de bevacizumab como terapia única por 16 ciclos, empleando una dosis de 15 mg/kg.

Se obtuvo mejoría en la SLP a favor del grupo de mantenimiento con bevacizumab (14.1 vs. 10.3 meses, OR 0.717 IC95%, 0.625-0.824; p < 0.0001), con base en criterios RECIST y CA-125.

Cuando se valoraron solamente criterios RECIST se reportó mejoría en SLP a favor del grupo con bevacizumab concurrente seguido de bevacizumab como terapia única (12 vs. 18 meses, con OR 0.64, 0.551-0.756; $p < 0.0001$). Aún no se reportan resultados finales en cuanto a SG.⁷¹

En el ICON 7, ensayo aleatorizado de dos brazos fase III, con 1,528 pacientes a carboplatino + paclitaxel + bevacizumab concurrente y como terapia única durante 12 ciclos a una dosis de 7 mg/kg o carboplatino + paclitaxel, el análisis a 12 meses mostró una reducción de 15% de riesgo de progresión. La SLP fue de 17.3 vs. 19 meses ($p = 0.0041$, RR 0.81, IC95% 0.70-0.94).⁷²

Las diferencias principales entre ambos estudios fueron la duración del tratamiento con bevacizumab y la dosis utilizada.

Actualmente, se realizan estudios en segunda línea: GOG-213 (abierto) y OCEANS, aún sin resultados disponibles. A la fecha, otros medicamentos biológicos se evalúan (olaparib, pazopanib y vargatef, los cuales han demostrado respuestas favorables en estudios fase II).⁷³⁻⁷⁵

Quimioterapia intraperitoneal (IP)

Se recomienda su uso en pacientes con EC III y cirugía con citorreducción óptima, debido a que ha demostrado ser más eficaz que la quimioterapia intravenosa según diferentes estudios aleatorizados.

El esquema de tratamiento más reciente incluye paclitaxel a una dosis de 135 mg/m² IV en 24 h el día 1, cisplatino a 100 mg/m² IP el día 2 y paclitaxel a 60 mg/m² IP el día 8, cada tres semanas.⁶

Debido a las toxicidades y complicaciones que se pueden presentar con la administración peritoneal (mayor mielosupresión, efectos gastrointestinales y metabólicos, peritonitis, infección del catéter, perforación intestinal, obstrucción intestinal y del flujo), así como a la complejidad técnica de su administración, es que su uso se limita y reserva a centros con experiencia en su aplicación. El tratamiento de QT IP debe iniciarse cuando la paciente recupera el ritmo intestinal. Se aconseja colocar un sistema con reservorio subcutáneo conectado a un catéter de silicón de una sola luz, no fenestrado, de calibre ancho (9.6 French), los cuales tienen menor tendencia a obstruirse, a provocar fibrosis u obstrucción intesti-

nal. Se recomienda también que los fármacos administrados vía IP se disuelvan en un litro de solución salina a 37 °C. Un segundo litro de solución salina permite mayor difusión IP de la QT, salvo que la mayor distensión produzca síntomas locales intolerables.

Además de lo anterior, una posible alternativa para mejorar la tolerabilidad es la administración secuencial de la QT, iniciando con administración IV de uno o dos ciclos, seguida de la administración IP.

Antes de la infusión de cisplatino IP es necesaria la prehidratación intravenosa con al menos un litro de solución salina, obteniendo una diuresis de al menos 100 mL/h. La poshidratación IV es también obligatoria, evitándose la deshidratación secundaria a la emesis, para evitar el daño renal.⁷⁶

ADYUVANCIA EN CEO ETAPA TEMPRANA

Debido al riesgo de recaída en EC I y II, aun cuando la cirugía se catalogue como óptima, es necesario el uso de QT adyuvante.⁷⁷

En 1970, el GOG realizó los primeros estudios clínicos aleatorizados que compararon melfalan vs. radioterapia (RT) vs. observación, sin encontrar diferencias en supervivencia, pero sí un riesgo de recurrencia de 6, 30 y 17%, respectivamente, favoreciendo el uso de melfalan.⁷⁸

En 2003, los resultados de dos estudios clínicos aleatorizados, ICON 1 y ACTION, reportaron que la terapia basada en platino incrementó significativamente la SG de pacientes en EC I y II. El análisis de ambos demostró una SG a cinco años de 82 vs. 74% a favor de platino vs. observación, la SLE a cinco años fue de 76 vs. 65% a favor del uso de QT.⁷⁸⁻⁸⁰

La duración óptima del tratamiento no está bien definida. Bell, *et al.*, realizaron un estudio aleatorizado (GOG 157) que incluyó a 457 mujeres que recibieron carboplatino + paclitaxel, durante seis ciclos vs. tres ciclos. En el brazo de seis ciclos se encontró un mayor porcentaje de toxicidad, sin diferencias significativas en la tasa de recurrencia. Después de estos hallazgos, al momento permanece esta pregunta, y a la fecha está en curso el estudio GOG 175 que aleatoriza tres ciclos de carboplatino + paclitaxel seguido de observación vs. paclitaxel semanal por 24 ciclos.⁸¹

CÁNCER DE OVARIO EN ETAPA AVANZADA

Papel de la cirugía de mínima invasión en la etapificación y en la cirugía de intervalo en etapa localmente avanzada para evaluar citorreducción

Su importancia estriba en la evaluación de resecabilidad. Un estudio prospectivo demostró que el uso de la laparoscopia mediante el empleo de una escala permite predecir la obtención de citorreducción óptima, con VPP de 100% y VPN de 70%. La mayor ventaja de este procedimiento es evitar cirugía subóptima con retraso en el inicio del tratamiento sistémico.⁸²

Criterios para optar por quimioterapia neoadyuvante en lugar de citorreducción primaria

Los criterios preoperatorios para sugerir QT neoadyuvante son:

- Metástasis viscerales múltiples en hígado (parenquimatosa) y pulmón (derrame pleural).
- Implantes mesentéricos > 2 cm con invasión de los vasos mesentéricos.
- Linfadenopatía por arriba de los vasos renales.
- Infiltración del diafragma.
- Pacientes en mal estado general (ECOG \geq 2) o con patologías graves asociadas no controladas.
- Amplia extensión a la serosa, lo que requeriría resección intestinal con probable síndrome de intestino corto.

Ciertos resultados iniciales desfavorables para la administración de QT neoadyuvante surgieron a partir de un análisis de 21 estudios no aleatorizados en 835 pacientes con enfermedad avanzada (media de 27.4% en estadio IV), tratadas con qui-

mioterapia preoperatoria basada en platino. Se reportó una disminución de 4.1 meses en la mediana de SG por cada incremento en ciclos de QT neoadyuvante ($p = 0.04$). Sin embargo, defectos estadísticos y heterogeneidad en el esquema de quimioterapia, no permitieron fundamentar una conducta.⁸³

Recientemente, un estudio fase III del EORTC/NCIC demostró la equivalencia de la neoadyuvancia y la citorreducción primaria en una población de 670 mujeres en EC IIIC y IV de CEO (62% enfermedad voluminosa). La quimioterapia consistió en tres ciclos de tratamiento basada en platino en forma preoperatoria y tres ciclos postoperatorios.

La SG y SLP fue similar en ambos grupos; sin embargo, se lograron significativamente más cirugías de citorreducción óptima con QT preoperatoria (81 vs. 42%), se presentaron menos complicaciones como muerte postoperatoria (0.7 vs. 2.5%), sangrado grado 3/4 (0 vs. 2.6%) e infecciones (2 vs. 8%).⁶⁰

Idealmente se deben administrar tres ciclos de QT neoadyuvante basada en carboplatino-paclitaxel y tres ciclos del mismo esquema posteriores a la cirugía, sin que haya evidencia de mayor beneficio con mayor número de ciclos.⁸⁴

SEGUIMIENTO

Papel del CA-125 durante el seguimiento y niveles de sospecha de recurrencia

El CA-125 es un determinante antigénico en una mucina glucosilada de alto peso molecular reconocida por el anticuerpo monoclonal murino OC125. Es expresado principalmente por tumores ováricos de origen epitelial no mucinoso.^{85,86} Es el antígeno más utilizado y aceptado durante el seguimiento de pacientes ya tratadas de CEO.

Posterior a la identificación de la elevación del mismo, la mediana temporal para identificar recurrencia clínica es de dos a seis meses.⁸⁷

En otras series, se identificó elevación progresiva de los niveles de CA-125 de diez a 12 meses antes de la detección de enfermedad recurrente.⁸⁸ La elevación de los niveles se relaciona con progresión de enfermedad en 90% de los casos.⁸⁹ Asimismo, se reportó que la elevación de niveles durante el seguimiento de pacientes con CEO está relacionada con posible recaída (Cuadro 8).⁹⁰⁻⁹²

Cuadro 8. Definición de recaída basada en la duplicación de CA-125.

Nivel de CA-125 después de tratamiento primario	Elevación durante seguimiento
≤ 35 u/ μ L	≥ 70 u/ μ L
≤ 35 u/ μ L	Elevación al doble del valor más bajo obtenido con tratamiento (≥ 2 x nivel más bajo).

Un punto importante es que cerca de 20% de los tumores de ovario no expresan CA-125, lo que es una desventaja en el seguimiento de pacientes con CEO, ya que puede existir enfermedad recurrente aun con niveles normales de CA-125.

La enfermedad progresiva se define como la elevación del CA-125 más de dos veces del nivel alcanzado como negativo en dos ocasiones sucesivas, considerando que cuando se negativiza a niveles menores de 10 u/ μ L es mejor que con niveles mayores 10 u/ μ L en relación con el periodo libre de enfermedad (PLE).⁹³

Estudios de imagen durante el seguimiento y ante la sospecha de recaída

En 2009, Gu, *et al.*,⁹⁴ realizaron una revisión sistemática y un metanálisis que incluyó 34 publicaciones, documentando la utilidad de métodos no invasivos para identificar recurrencia en CEO (CA-125, TAC, RMN, PET o PET-TAC) con un total de 1,895 sujetos.

La determinación de CA-125 tuvo la mayor especificidad acumulada con OR 0.93 (IC 95% 0.89-0.95) mientras que PET-TAC tuvo la mayor sensibilidad acumulada OR 0.91 (IC 95% 0.88-0.94). Utilizando valores de área bajo la curva, el PET-TAC fue mejor que la TAC o RMN ($p < 0.05$), recomendando al PET-TAC como el método de imagen más útil en pacientes con incremento sérico de CA-125 y estudios de TAC o RMN negativos.

CÁNCER DE OVARIO RECURRENTE

La mediana del intervalo a la primera recurrencia oscila entre 18 y 24 meses; los sitios anatómicos frecuentemente involucrados son:⁹⁵

- Cavidad abdominal (29.4%).
- Cavidad pélvica (25.9%).
- Vagina (15.2%).
- Ganglios retroperitoneales (7.1%).
- Ganglios superficiales (6.3%).
- Hígado o bazo (6.3%).
- Vejiga (2.7%).
- Huesos (2.7%).
- Cerebro (1.8%).
- Glándulas adrenales (1.8%).

Es importante mencionar que un grupo de pacientes pueden presentar aumento de los niveles

séricos del antígeno CA-125 en ausencia de datos clínicos o radiológicos de actividad tumoral.

Al evaluar la fase recurrente de CEO es necesario determinar el intervalo transcurrido entre la fecha de terminación de la QT y la detección de la enfermedad, lo que se denomina intervalo libre de platino. De acuerdo con éste, la recurrencia se clasifica como:

- **Refractaria.** Se presenta durante QT.
- **Resistente.** Intervalo < 6 meses.
- **Parcialmente sensible.** Entre seis y 12 meses.
- **Sensible al platino.** > 12 meses.

El abordaje terapéutico del CEO recurrente dependerá de esta categorización, así como del volumen tumoral, localización anatómica y síntomas asociados.^{93,95,96}

En general, los objetivos son:⁹³

- Mejorar o maximizar la supervivencia.
- Mejorar o eliminar los síntomas relacionados con la enfermedad.
- Retardar o prevenir el desarrollo de nuevos síntomas.
- Minimizar el impacto negativo de la toxicidad y los costos relacionados con los tratamientos.
- Generar un impacto favorable en la calidad de vida de las pacientes.

Tratamiento en enfermedad platino refractaria y resistente

Existe evidencia limitada en cuanto a estudios aleatorizados que evalúen la respuesta a diferentes esquemas de tratamiento en pacientes con cáncer de ovario platino-resistente (PR). Desafortunadamente, la tasa de respuesta observada en distintos estudios oscila entre 8 y 28%, mientras que la supervivencia se estima en seis a 12 meses.⁹⁶

Las recomendaciones de tratamiento se basan principalmente en estudios fase II. Los medicamentos que demostraron eficacia son paclitaxel, docetaxel, doxorubicina liposomal, gemcitabina, topotecan y trabectedina.^{60,97-100}

En un estudio fase III, que comparó paclitaxel vs. topotecan, se obtuvieron respuestas similares con ambos fármacos como tratamientos de segun-

Cuadro 9. Esquema de tratamiento recomendado de acuerdo con respuesta a platino.

Platino refractario	Platino resistente	Platino parcialmente sensible	Platino sensible										
Quimioterapia segunda línea no platino	Quimioterapia segunda línea no platino	Quimioterapia segunda línea platino/no platino	Citorreducción secundaria (CS) o CS + QT										
Cuidado de soporte	Monodroga o combinación	-	-										
Ensayo clínico	Ensayo clínico	Ensayo clínico	Quimioterapia segunda línea platino. HIPEC en ensayo clínico										
	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes 10	Mes 11	Mes 12	Mes 13 en adelante

da línea en cuanto a PLE y SG. La mediana de supervivencia fue de 40 vs. 48 semanas para pacientes que recibieron topotecan o paclitaxel, respectivamente. La principal toxicidad observada fue mielosupresión; la neutropenia grado 4 se presentó con más frecuencia en el grupo que recibió topotecan (81.4 vs. 22.9%) vs. el grupo que recibió paclitaxel.¹⁰¹

Otro estudio fase III comparó trabectedina + doxorubicina liposomal (DLP) vs. DLP en población resistente y sensible a platino. Los resultados mostraron mayor respuesta objetiva para la combinación de fármacos (27.6% vs. 18.8%; p = 0.008) y SLP (7.3 vs. 5.8 meses; OR 0.79; 95% IC, 0.65- 0.96; p = 0 .0190) en población sensible. Aún no tiene el seguimiento suficiente para realizar análisis de SG.¹⁰³⁻¹⁰⁵

En cuanto al uso de terapia dirigida, un estudio fase II de bevacizumab como monodroga o combinado con ciclofosfamida metronómica mostró respuestas de 24%.¹⁰⁴ Ante la limitada tasa de respuesta y de supervivencia en este grupo de pacientes, se puede optar por tratamiento con agente único o secuencial.

Enfermedad recurrente sensible al platino

La enfermedad parcialmente sensible o sensible al platino representa de 50 a 70% de los casos con CEO recurrente. La QT, precedida o no por citorreducción secundaria, es la modalidad terapéutica estándar en este grupo de pacientes, con una expectativa de supervivencia de 12 a 40 meses; la eficacia de la QT también es mayor en cuanto a tasa de respuesta (70-80%).⁹⁵

Distintos fármacos, entre ellos gemcitabina, paclitaxel o docetaxel, o bien, doxorubicina liposomal, se han combinado con un análogo del platino generando diferentes esquemas de tratamiento para las pacientes; dichos esquemas se han explorado al aplicarse a intervalos de 21 días, o bien, como esquemas semanales (dosis densas). La combinación de agentes antineoplásicos generalmente aumenta la tasa de respuestas así como la SLP y SG.^{87,103-105}

También se puede optar por un régimen no basado en platino, con la intención de extender el intervalo libre de platino con menor riesgo de toxicidad acumulada (base de paclitaxel, topotecan, trabectedina y doxorubicina liposomal). Estas pacientes pueden considerarse para participar en estudios fase II y así evaluar nuevas estrategias de manejo.¹⁰⁶

A la fecha, están en curso estudios fase III en recurrencia con bevacizumab adicionado a la quimioterapia estándar (concurrente) seguido de bevacizumab como terapia única. Actualmente el GOG-213 (abierto) aún no cuenta con resultados disponibles, y el OCEANS demostró beneficio en SLP y SG. Otros medicamentos biológicos se encuentran actualmente en evaluación como olaparib, pazopanib y vargatef, los cuales muestran respuestas favorables en estudios fase II.⁷²⁻⁷⁴

Los factores que deberán tomarse en cuenta para seleccionar el esquema de QT a utilizar involucran: intervalo libre de platino, tiempo libre de enfermedad, comorbilidad, eficacia y toxicidad, historia de antineoplásicos empleados, secuelas de QT previamente recibida (neuropatía, mielosupresión, reacciones de hipersensibilidad) y expectativas de la paciente.¹⁰⁷

Con base en lo anterior, a continuación se mencionan las recomendaciones de tratamiento basadas en respuesta a platino (Cuadro 9).

Citorreducción secundaria

El concepto de citorreducción secundaria fue descrito por Berek en 1983 y consiste en repetir la secuencia de pasos incluidos en el procedimiento quirúrgico inicial con el objetivo de reducir al mínimo el volumen tumoral en aquellas pacientes con CEO recurrente, presente al menos seis meses después de concluir la QT adyuvante.¹⁰⁸ Para la citorreducción secundaria se considera no solamente reseca la totalidad o la mayor parte de la enfermedad, sino también realizar tantas resecciones orgánicas como sean necesarias, entre ellas: intestinal, esplenectomía, hepática segmentaria, así como la exenteración pélvica posterior. La finalidad de este procedimiento extenso es obtener una resección óptima (ausencia de enfermedad macroscópica).¹⁰⁹

Gran cantidad de literatura internacional se publicó al respecto, con la limitante de que casi la totalidad de la información se concentra en estudios retrospectivos o prospectivos no aleatorizados. En una revisión de diez estudios, el tiempo quirúrgico de este tipo de procedimientos osciló entre 130 y 300 min y el sangrado fue de 450 a 890 mL. La citorreducción óptima se obtuvo en 67% (423 de 631 pacientes) con un rango de 38-87%.⁹⁶

En un metanálisis de 40 estudios (2,019 pacientes), se observó citorreducción óptima en 70.3% (rango 22.2-100%). La media del sangrado operatorio fue de 587 mL; tiempo quirúrgico, 233 min; resección intestinal, 40.5%; morbilidad perioperatoria, 19.2% y mortalidad, 0-5.5%. La SG fue estimada en 30 meses, con un rango de 10-60 meses. El tumor residual fue el único factor asociado a la supervivencia.¹⁰⁸

Diversos factores han sido asociados para predecir la reseabilidad en este grupo particular de pacientes, entre ellos: estado físico funcional, presencia de ascitis, número y sitios de metástasis y comorbilidad asociada.¹⁰⁹

Hipertermia y quimioterapia intraperitoneal (HIPEC)

En la búsqueda de obtener mejores resultados y con fundamento en las observaciones realizadas para la QT IP normotérmica, se ha investigado el

papel de la quimioterapia IP hipertérmica. En esta técnica se combina la citorreducción con la aplicación de QT IP e hipertermia. Estudios *in vitro* demostraron aumento de la citotoxicidad de diversos agentes antitumorales durante la hipertermia, entre ellos los análogos del platino, taxanos, alquilantes y antimetabolitos.¹¹⁰

Los resultados de HIPEC para CO fueron informados en numerosos estudios no aleatorizados y en poblaciones diferentes, ya fuera en la citorreducción primaria de la enfermedad avanzada, durante la cirugía de intervalo, como consolidación, o bien, ante enfermedad persistente/recurrente. La revisión sistemática de 19 estudios que emplearon HIPEC en CO avanzado EC III o IV, así como en enfermedad recurrente, mostró que el agente más utilizado fue el cisplatino, la mediana de temperatura abdominal fue de 42 °C (38-48 °C), duración de la infusión de 90 min (60-120 min), la mortalidad asociada fue informada en 0-10%, el tiempo quirúrgico total fue de 4-10 h la estancia hospitalaria de 8-25 días.

Las complicaciones grado 1 fueron reportadas en 6-70% de los casos, las de grado II en 3-50%, las de grado III en 0-40% y las de grado IV en 0-15%. Las complicaciones postoperatorias comunes fueron íleo, dehiscencia anastomótica, sangrado, infección de la herida, hepatitis transitoria y trombocitopenia.

La SLE oscila entre diez y 57 meses, la SG es de 22 a 64 meses. La supervivencia en aquellas pacientes en que se logró la citorreducción óptima fue de 29 a 66 meses. Sin embargo, estos resultados sólo se demostraron en estudios fase I y II, en donde existe heterogeneidad de pacientes con terapia de primera línea y recurrentes, así como diferentes etapas clínicas, además de que en la mayor parte de estudios se agregó QT sistémica, lo que hace difícil interpretar los resultados.¹¹¹

Las pacientes elegibles para HIPEC son aquellas a las cuales se les practicó una cirugía citorreductora óptima, con ECOG de 0-1, enfermedad confinada a la cavidad peritoneal e implantes tumorales que no excedan 5 mm de diámetro.

Se considera que mientras HIPEC se administre de manera más temprana la enfermedad puede ser más quimiosensible; sin embargo, no hay un acuerdo de si debe ser reservada sólo para pacientes con enfermedad recurrente o si tiene algún lugar durante la primera línea de tratamiento.¹¹²

Papel de la radioterapia

Diversos reportes de casos y series retrospectivas demostraron que la radioterapia es una modalidad de tratamiento efectiva en la paliación de síntomas asociados a la progresión de la enfermedad metastásica, ya sea por dolor y sangrado, primordialmente en la pelvis. El control sintomático se logra hasta en 80% de los casos de acuerdo con la indicación.^{113,114}

Tumor de ovario de bajo potencial maligno (límitrofe)

El 15% de los tumores epiteliales de ovario está representado por este grupo.^{115,116} Taylor, en 1929, los consideró como una categoría especial por su evolución favorable.¹¹⁷

La edad de presentación es de los 45 a los 57 años en promedio, 90% se diagnostica en EC I. Puede encontrarse el tumor bilateralmente hasta en 77% de los casos y su crecimiento es habitualmente lento. Es poco frecuente que este tipo de tumores sean diagnosticados como EC IV.¹¹⁸

Etapificación

Se utiliza la etapificación de la FIGO para CO.^{119,120}

Diagnóstico

La mayoría de las veces la paciente está asintomática o refiere signos y síntomas inespecíficos; sin embargo, cuando la enfermedad se diagnostica en etapa avanzada, puede haber manifestaciones de compresión u obstrucción de los sistemas urinario o gastrointestinal. En la práctica clínica, el diagnóstico representa un reto. Aunque la mayoría de los tumores de anexo son benignos, el objetivo de realizar un diagnóstico adecuado es excluir o afirmar la probable malignidad del tumor. Se debe realizar un interrogatorio adecuado, exploración física completa, ultrasonido Doppler y valoración de los niveles del CA-125.¹²¹

El CA-125 en EC I se eleva en 50%; 90% en EC II; 92% en EC III y 94% en EC IV. Si se suman los beneficios del ultrasonido Doppler y del CA-125, el error diagnóstico disminuye hasta 6%. La sensibilidad del CA-125 es de 80% y su especificidad de 75% para tumores de ovario de bajo grado de malignidad.¹²¹

El ultrasonido transvaginal con Doppler color puede orientar en algunos casos para sospecha de tumor limítrofe de ovario, ya que la imagen que se observa tiene índices de resistencia bajos.¹²²

La TAC y RMN pueden proveer con mayor detalle las características de la lesión y su relación con estructuras vecinas. Los crecimientos ganglionares del retroperitoneo se pueden detectar por estos métodos.¹²³

Patología

Algunas veces se encuentra componente proliferativo (límitrofe) focal, en estos casos se considera que al menos 10% de la neoplasia debe constituirse por componente proliferativo para denominarlo tumor limítrofe; si el componente es menor a aquélla, el término utilizado es el de cistadenoma con componente proliferativo focal. Se recomienda analizar a detalle los epitelios que revisten los aparentes quistes simples. Si hay un foco de proliferación manifestado por estratificación epitelial, atipia o aún mitosis, debe señalarse en el informe de patología, ya que hay casos en la literatura que describen tumores serosos con atipia focal asociados con carcinomas peritoneales.¹²⁴

Los cortes incluidos de una lesión que macroscópicamente sea sospechosa debe ser de un corte por centímetro, tomando en cuenta la dimensión mayor. Recientemente se ha propuesto que en las áreas de mayor sospecha se deben de incluir dos cortes por centímetro. Un corte no representa un casete de inclusión y pueden incluirse dos o hasta tres cortes por casete, principalmente en nuestro medio, en donde el gasto en los hospitales es restringido. Se debe incluir también un corte por cada dos centímetros del epiplón para búsqueda de implantes en caso de realizarse etapificación.¹²⁵

Significado clínico de la afección por tumor seroso papilar limítrofe en los ganglios linfáticos

Para la mayoría de los oncólogos, la presencia de tumor en los ganglios linfáticos es sinónimo de enfermedad metastásica; sin embargo, en el caso de los tumores limítrofes el significado es diferente. ¿Cuál es el mecanismo por el que los ganglios son afectados?

Existen varias teorías:¹²⁴

- Que la enfermedad es multifocal y, por lo tanto, el tumor se origina de focos de endosalpingiosis. Ésta es más frecuente en los ganglios de pacientes con tumores limítrofes (26%) que en las pacientes sin tumores limítrofes.
- Extensión a través de los vasos linfáticos.
- Extensión a través de la serosa (ésta es la más aceptada y la que cuenta con mayor sustento).

La frecuencia de la afectación a los ganglios linfáticos por tumor seroso papilar limítrofe es de 6 a 27%. Sin embargo, cuando la supervivencia y la recurrencia de las pacientes con tumores limítrofes con afección ganglionar es comparada con pacientes sin afección ganglionar no hay una diferencia significativa.^{118,126,127}

Papel del estudio transoperatorio

El estudio transoperatorio en masas anexiales se solicita para realizar el diagnóstico y determinar la conducta. Los tumores anexiales son de las neoplasias más frecuentemente enviadas a estudio intraoperatorio; sin embargo, aunque la sensibilidad y especificidad del diagnóstico en estudio intraoperatorio es de 96% para determinación de malignidad y 95% para benignidad, para diagnóstico de tumor limítrofe es solamente de 66%. Se debe recordar que esta baja sensibilidad para el dictamen es debido a que este tipo de lesiones son insuficientemente muestreadas, por lo que el patólogo, ante un tumor limítrofe, deberá referirse a él como “al menos tumor limítrofe”, ya que existe 30% de posibilidad de que en estudio definitivo se encuentren áreas de invasión y el diagnóstico sea un adenocarcinoma.^{128,129}

El reporte definitivo de patología debe incluir lo siguiente:

- Unilateral o bilateral.
- Integridad de la cápsula.
- Tumor en la superficie, intraquístico o ambos.
- Porcentaje de tumor de bajo grado.
- Arquitectura micropapilar ausente o presente.
- Presencia de microinvasión.
- Presencia de autoimplantes.
- Presencia de endosalpingiosis.
- Presencia de implantes (presentes o ausentes y tipo).
- Estado ganglionar.
- Resultado del lavado peritoneal.

Cuando la etapa es localmente avanzada, puede parecer un cáncer invasor. Incluso se pueden encontrar cuerpos de psamoma.¹²⁵

Tratamiento quirúrgico

La etapificación de un tumor de ovario de bajo potencial de malignidad es similar al del invasor. Cuando se realiza una cirugía conservadora de la fertilidad se recomienda completar la cirugía al tener paridad satisfecha o al iniciar la menopausia. Como ya se mencionó, generalmente el diagnóstico se realiza en mujeres jóvenes, por lo que no es recomendable realizar biopsia del ovario contralateral, ya que aumenta la formación de adherencias o la presentación de una falla ovárica temprana.¹³⁰⁻¹³²

Posterior al diagnóstico transoperatorio se realizará una histerectomía con salpingooforectomía bilateral. Cuando la edad o la paridad de la paciente lo permitan, se puede optar por la cistectomía u ooforectomía. Si el tumor es mucinoso se realiza apendicectomía.^{116,118}

Cuando existen neoplasias quísticas bilaterales o en un solo ovario y la prioridad es conservar la fertilidad, se puede realizar una ooforectomía parcial; sin embargo, en el momento en que la paridad se complete se recomienda completar la etapificación.¹³³

En las pacientes con enfermedad localmente avanzada el tratamiento quirúrgico representa la piedra angular, por ello debe intentarse siempre una citorreducción óptima (lesión residual < 1 cm).¹³⁴ Cuando en la primera laparotomía no se realizó la etapificación y se decide realizar una segunda laparotomía, hasta 25% de las pacientes pueden cambiar a una etapa más avanzada.¹³⁵

La laparoscopia puede ser de utilidad para obtener la pieza quirúrgica y realizar el estudio

Cuadro 10. Clasificación de los tumores germinales de ovario.

-
- I. Tumores de células germinales
 - A. Disgerminoma
 - B. Senos endodérmicos
 - C. Carcinoma embrionario
 - D. Poliembrioma
 - E. Coriocarcinoma embrionario
 - F. Tumores mixtos
 - G. Teratoma inmaduro
 - H. Teratoma maduro
 - I. Teratoma monodérmico.
-

transoperatorio, además para observar si se afectaron otras estructuras y valorar probable presencia de implantes.¹³⁶

Papel de la linfadenectomía

En etapas tempranas el involucro de los ganglios linfáticos es tan solo de 3.2% y cuando se trata de etapas localmente avanzadas el porcentaje aumenta hasta en 40%. El involucro ganglionar en estos tumores no se considera un factor de mal pronóstico.¹²⁶

Papel de la quimioterapia adyuvante

En EC I y II, cuando se realizó citorreducción óptima, no se recomienda tratamiento adyuvante. En cuatro estudios prospectivos se encontró que tanto la QT como la RT son más tóxicas, con SG de 94% respecto al uso de la modalidad adyuvante en comparación con los pacientes que no se sometieron a ella, con SG de 99%.¹³⁷ Hasta el momento no hay estudios clínicos aleatorizados que valoren el uso de la QT adyuvante. Se ha reportado su uso en series retrospectivas, en su mayoría, en pacientes que cursan con factores pronósticos adversos (microinvasión, implantes extraováricos o en aquéllas sometidas a resección incompleta o bilateralidad). Una de las series más grandes es una noruega de 247 pacientes en donde no se mostró mejoría alguna en la SG.¹³⁸

Enfermedad recurrente

La recurrencia se sospecha cuando el valor de CA-125 sérico es > 100 u/μL. El ultrasonido transvaginal es el mejor estudio para la vigilancia y detección de recurrencias en mujeres jóvenes con antecedente de tratamiento conservador.¹⁴¹

En las pacientes con sólo cistectomía se observó recurrencia en 80% de los casos en el mismo

ovario. Las pacientes en las que se realizó ooforectomía unilateral desarrollaron recurrencia de 40% en el ovario contralateral. Las pacientes sometidas a cirugía radical tienen recurrencia de 8% en el peritoneo. Cuando las recurrencias son del mismo tipo limítrofe se recomienda ooforectomía en los casos de cirugía conservadora y citorreducción en las peritoneales acompañadas de QT.¹⁴⁰

La tasa de recaída se eleva con cirugía conservadora (cistectomía, ooforectomía unilateral, histerectomía total abdominal con salpingooforectomía bilateral); sin embargo, las diferencias no son estadísticamente significativas y la supervivencia es casi de 100% para todos los grupos.¹¹⁷

Evolución y pronóstico

El comportamiento biológico global de este tipo de tumor es usualmente favorable. Generalmente, se considera que mantiene su apariencia microscópica indolente durante años sin progresar a carcinoma invasor.¹²² El subgrupo en EC III e implantes peritoneales invasores es el que mostró peor pronóstico,¹⁴³ teniendo supervivencia a los cinco, diez, 15 y 20 años de 97, 95, 92 y 89%, respectivamente.^{77,140} En etapas localmente avanzadas con citorreducción óptima, la supervivencia es hasta de 100%.^{134,135} Cuando la citorreducción es subóptima, la supervivencia puede disminuir a 69%.¹³⁶

TUMORES GERMINALES DE OVARIO

Estos tumores se derivan de células germinales embrionarias que migran del saco vitelino, a través de la línea media, hasta las gónadas; una falla en la diferenciación las lleva a una transformación maligna.¹⁴² Más de 90% se desarrolla en las gónadas y el resto se considera extragonadal,

Cuadro 11. Comparación entre tumores germinales.

Histología	fβGCH	α-FP	DHL	CA-125
Disgerminoma	+/-	-	+	+/-
Senos endodérmicos	-	+	+/-	+/-
Carcinoembrionario	+	+/-	+/-	+/-
Teratoma inmaduro	-	+/-	+/-	+/-
Coriocarcinoma	+	-	+/-	+/-
Tumores mixtos	+/-	+/-	+/-	+/-

Cuadro 12. Recomendaciones quirúrgicas.

- Salpingooforectomía unilateral (reservada a paridad no satisfecha y extensión tumoral).
- Linfadenectomía recomendada en histología no quimiosensible (marcadores negativos) y muestro ganglionar en sospecha de histología sensible a quimioterapia (marcadores positivos).
- Citología abdominal.
- Revisión de cavidad abdominal minuciosa y biopsia de lesiones sospechosas.

se puede presentar en el retroperitoneo, mediastino o sistema nervioso central.¹⁴³

Los tumores germinales del ovario (TGO) se dividen en disgerminomas (corresponde al seminoma en los hombres) y los no disgerminomas (histologías diversas y con comportamientos biológicos diferentes) (Cuadro 10).^{143,144}

Los tumores germinales testiculares son 15 veces más frecuentes que los germinales de ovario, por lo que se conoce más acerca de su epidemiología y comportamiento biológico, de ahí que esos conocimientos se extrapolen a los TGO, ya que tienen orígenes embriológicos, características patológicas y citogenéticas similares, lo que nos permite suponer que comparten mecanismos relacionados durante su oncogénesis.^{145,146}

Los TGO son tumores raros, con alto potencial de curabilidad. Representan < 1% de todos los tumores de ovario, con una incidencia ajustada al pico de edad de 0.41 a 0.5 casos por cada 100,000 mujeres, 40 veces menos frecuente que los tumores epiteliales de ovario, el pico de incidencia es alrededor de los 20 años.¹⁴⁶ En mujeres con tumor ovárico de 25 años o menos representa 35% de los casos.¹⁴⁷ A diferencia de los tumores epiteliales de ovario, presentes en más de la mitad de los casos como enfermedad avanzada, 60 a 70% de los TGO se presenta como EC I de la FIGO.¹⁴⁸

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica en presencia de un cuadro sugestivo: mujer joven con masa anexial, en la que los marcadores tumo-

rales (en ausencia de un embarazo) juegan un papel importante, y la elevación sustancial de la α -fetoproteína (α -FP) y fracción β de la gonadotropina coriónica (f β GCH) virtualmente hacen el diagnóstico. En series retrospectivas se comprobó la utilidad de los marcadores y, aún en EC I, sólo 17% de los casos tuvo ambos marcadores negativos. En el seguimiento, estos marcadores tienen un papel fundamental en la detección de la recurrencia temprana.

Otros marcadores tumorales como el CA-125 y deshidrogenasa láctica (DHL) son de menor utilidad en diagnóstico y seguimiento.^{149,150} En el cuadro 11 se muestran los diferentes marcadores tumorales y su expresión en relación con la estirpe histológica del TGO.

Etapificación y cirugía

La mayor parte de las pacientes son atendidas por médicos no especialistas y en ocasiones son sometidas a cirugía pélvica extensa. Aún es prioritaria la etapificación quirúrgica y patológica. La cirugía etapificadora debe de abarcar salpingooforectomía unilateral, también biopsias del omento. La biopsia de ovario contralateral sólo se reservará ante la sospecha macroscópica de malignidad. El papel de linfadenectomía es controversial, recomendándose sólo la resección de los ganglios clínicamente crecidos, se debe de sugerir sólo de manera sistemática en teratoma inmaduro G1 y teratoma maduro con etapificación cuestionable. Se debe de efectuar una inspección minuciosa de toda la cavidad abdominal y biopsia de los sitios clínicamente sospechosos, cuestionando la necesidad de realizar omentectomía infracólica. En mujeres con paridad satisfecha se puede optar por un tratamiento radical (Cuadro 12).¹³⁹

La citorreducción óptima es definida de manera similar a los tumores epiteliales de ovario, que parecen impactar de manera directa en la SLE,

Cuadro 13. Recomendaciones de adyuvancia.

- Disgerminoma EC IB-IV.
- No disgerminoma (excepto teratoma inmaduro etapa AI G1) etapas I-IV.

Cuadro 14. Seguimiento de la paciente con TGO.

Tiempo	Marcadores tumorales (CA-125, α -FP, f β GCH, DHL)	Radiografía de tórax	TAC abdominal	Exploración física
Primer año	Mensual	Trimestral o cuatrimestral	Semestral	Mensual
Segundo año	Bimestral	Cuatrimstral	Semestral	Bimestral
Tercer año	Trimestral o cuatrimestral	Semestral	A criterio médico	Trimestral o cuatrimestral
Cuarto año	Semestral	Anual	A criterio médico	Semestral
Quinto año	Anual	Anual	A criterio médico	Anual

aunque este beneficio es menor, comparado con tumores epiteliales. Una situación especial es la citorreducción óptima en teratomas inmaduros, debido al riesgo de desarrollo de teratoma maduro, donde se carece del beneficio de la quimioterapia de salvamento.^{151,152}

Entre 75 y 80% de las pacientes tendrán un embarazo exitoso posterior al tratamiento, sin que esto afecte la SG.¹⁵²⁻¹⁵⁴

Cirugía de rescate

A pesar del alto éxito de la QT adyuvante o complementaria, una pequeña proporción de pacientes pueden presentar enfermedad refractaria a QT; 15-20% de las pacientes con enfermedad avanzada fallecerá a consecuencia de la misma. Basados en estudios extrapolados de lo sucedido en cáncer testicular, existe beneficio del tratamiento quirúrgico de rescate, siendo el mayor beneficio la citorreducción secundaria óptima en pacientes con teratoma inmaduro y no disgerminoma tratadas previamente con citorreducción incompleta y aquéllas que presentan lesiones residuales sospechosas con marcador tumoral negativo.¹⁵⁵

Un caso especial es la cirugía resectiva en pacientes sin respuesta radiológica y estabilización o meseta de marcador tumoral a pesar de QT, donde tiene un papel importante en el manejo subsecuente de una segunda línea de QT.

Indicaciones:

- Enfermedad residual sospechosa con marcadores negativos.
- Pacientes con teratoma inmaduro y no disgerminoma con previa citorreducción no óptima.
- Pacientes sin respuesta radiológica y con persistencia de elevación del marcador.

Valoración patológica

Es esencial la evaluación patológica para definir el manejo subsecuente. Un ejemplo claro es lo sucedido en los disgerminomas que, similar a los seminomas, pueden tener células de sincitiotrofolasto y dar la imagen de coriocarcinoma no gestacional, lo que implicaría que en etapas tempranas fuera necesario el uso de QT.¹⁵⁴ Por otro lado, por la celularidad los disgerminomas en ocasiones se confunden con linfomas, carcinomas indiferenciados, carcinoma de células claras, cán-

cer de mama y melanoma, por lo que en casos selectos (cuando la duda es latente) se debe de apoyar con el uso de inmunohistoquímica con tinciones para OCT4 (también conocido como OCT3 o POU5F1, factor de transcripción expresado en células embrionarias pluripotenciales) y células germinales, y tinciones para PLAP (fosfatasa alcalina placentaria) y ocasionalmente c-kit que se expresa hasta en 85% de los tumores germinales.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸

Otro punto importante es la gradificación dada a los teratomas inmaduros que depende fundamentalmente del contenido del tejido neural y que, desde el advenimiento de la QT, sólo se requiere en teratoma inmaduro en grados 2 y 3; el uso en grado 1 es controversial,^{144,159} por lo que es categórica la revisión y gradificación patológica.

Adyuvancia

La justificación de tratamiento adyuvante en pacientes con TGO es que en disgerminoma existe una recurrencia de 22% y de 36% para otros tipos histológicos, con una mediana de recurrencia de 13 meses. La supervivencia es mejor en pacientes con teratoma maduro y disgerminoma¹⁶⁰ (Cuadro 13).

Una de las controversias que permanece hasta la fecha es el manejo de la adyuvancia en EC I de no disgerminoma, pues (aunque estudios retrospectivos muestran beneficio de la vigilancia programada) no existen estudios prospectivos que comparen esta modalidad contra QT adyuvante. En estas pacientes, a pesar de la recurrencia, la supervivencia no se compromete gracias al beneficio de la QT de rescate, con supervivencia hasta de 95% a cinco años.¹⁶²

En la actualidad, en la mayoría de los centros se oferta tratamiento adyuvante a todas las EC I de no disgerminoma, excepto en teratoma inmaduro EC IA G1, asegurando tasas de curación mayores a 90%.¹⁶²

Los tumores EC IA de disgerminomas no requieren tratamiento adyuvante por las bajas tasas de recurrencia (5-15%). En etapas más avanzadas se prefiere tratar de manera similar a su contraparte en los hombres, con salpingooforectomía unilateral, QT adyuvante basada en cisplatino y vigilancia programada de acuerdo con las guías de cáncer testicular, con supervivencia específica de 97% a seis años.^{163,164}

Esquema de quimioterapia

A la fecha, el esquema bleomicina-etopósido-cisplatino (BEP) es considerado el estándar en primera línea de tratamiento y adyuvancia de TGO; también se han estudiado esquemas con carboplatino-etopósido, con el objetivo de disminuir la toxicidad del cisplatino. Por resultados de estudios adecuadamente aleatorizados en cáncer germinal de testículo, se sabe que el carboplatino es una droga inferior (en cuanto a la tasa de respuestas completas y SG) y sólo se reserva a pacientes con contraindicación (falla renal).^{165,166} La cantidad de ciclos aplicados es con base en la experiencia generada en centros grandes como MSKCC y MDACC, aplicándose tres ciclos si la citorreducción es óptima y cuatro en citorreducción subóptima o EC III y IV.¹⁶⁷

En etapas clínicas avanzadas, el tratamiento con QT tiene un rol curativo. A diferencia de la adyuvancia, se debe hacer una evaluación de la curva de descenso de los marcadores tumorales si al término de la quimioterapia de primera línea de tratamiento persisten los valores elevados se debe considerar un esquema de rescate.⁸⁹

Quimioterapia de rescate

No existen estudios aleatorizados y prospectivos de QT en enfermedad persistente o recurrente, por lo que los esquemas son basados en los datos de QT de rescate en cáncer de testículo y en la respuesta previa a los agentes platinados. Uno de los factores más importantes para definir el manejo es la sensibilidad a platinos, precisada de manera arbitraria como la recurrencia antes de ocho semanas del término del tratamiento de un esquema basado en sales platinadas o la progresión por marcador tumoral o RECIST (excepto en antecedente de teratoma) durante el tratamiento.¹⁶⁸

Con base en esto, los esquemas propuestos son paclitaxel-ifosfamida-cisplatino (TIP), que en cáncer testicular ha mostrado 77% de respuestas completas en pacientes previamente tratados con esquemas basados en cisplatino. Otros esquemas frecuentemente usados o alternativos son:

- Ciclofosfamida-cisplatino-adriamicina (CIS-CA).
- Etopósido-ifosfamida-cisplatino (VIP), y
- Vinblastina-ifosfamida-cisplatino (VeIP).

En los pacientes resistentes a platino, una alternativa puede ser gemcitabina-oxaliplatino (GEMOX), gemcitabina-paclitaxel o ifosfamida-carboplatino-etopósido (ICE) a altas dosis apoyado con trasplante autólogo de médula ósea.^{169,170}

Seguimiento

El seguimiento de estas pacientes se realizará de acuerdo con el esquema presentado en el cuadro 14.

CALIDAD DE VIDA

Tradicionalmente los tratamientos antineoplásicos diseñados para mujeres con CO se evalúan considerando la SG o la SLE. En algunas circunstancias, los tratamientos se evalúan por el grado de reducción del tamaño del tumor primario o sus metástasis, o por la reducción en los niveles plasmáticos de CA-125, o incluso por los datos objetivos de toxicidad, los efectos colaterales o las complicaciones asociadas a los diferentes esquemas de tratamiento. Sólo en las últimas décadas se ha considerado que la opinión del paciente puede evaluarse para cuantificar el grado de daño que produce la enfermedad y el grado de alivio (o daño) que causa el tratamiento. Así surgió el concepto de calidad de vida.¹⁷¹

La calidad de vida es un concepto relativamente nuevo y difícil de definir. Incluye áreas como actividad física, capacidad de trabajo, diversión, estado de ánimo, sexualidad, expectativas económicas, condiciones de trabajo, etc. Por lo tanto, se ha acuñado la expresión calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) para describir aquellos aspectos asociados específicamente con la salud. Existe evidencia contundente que demuestra que la opinión sobre la CVRS es muy variable dependiendo de quien haga la estimación. Un ejemplo es el estudio que demostró que el tratamiento antihipertensivo mejora a 100% de los pacientes si es el médico el que evalúa la CVRS; mejora solamente a 48%, si es el paciente es el que hace la evaluación, y solamente 1% si es el familiar del paciente el que la hace. Por ese motivo, la CVRS es el prototipo de las medidas de desenlace que debe hacer el paciente (*patient reported outcomes*).¹⁷²

Desde este punto de vista, existen tres razones para ofrecer tratamiento antineoplásico a las mujeres con CO:

- Incrementar la supervivencia.
- Prevenir morbilidad en el futuro (por ejemplo, recurrencias).
- Hacer que las pacientes se sientan mejor.

Las dos primeras razones son fáciles de medir y difíciles de justificar. El incremento de la supervivencia logrado con algunos esquemas de QT paliativa en pacientes con CO avanzado es de unos pocos meses. Por otro lado, son escasos los estudios que evalúan la mejoría de la CVRS de los pacientes con CO como resultado del tratamiento.¹⁷³

Se pueden distinguir dos tipos de instrumentos: los que evalúan de modo general la calidad de vida y los que la evalúan en pacientes con padecimientos específicos. Los instrumentos generales se han diseñado para su uso en cualquier enfermedad aguda o crónica, e incluso pueden aplicarse a sujetos sanos. Muchos instrumentos de este tipo evalúan el estado de salud debido a que se enfocan predominantemente en signos y síntomas físicos. Asumen que la ausencia de buena salud implica una pobre calidad de vida.

Existen muchos instrumentos diseñados para evaluar la CVRS en enfermedades específicas (epilepsia, enfermedades crónicas, cáncer, etc.). Como ejemplo se menciona:

- **Cuestionario QLQ-C30.** Producido por EORTC (de gran utilidad, ya que se evaluó y validó en estudios multinacionales y multiculturales). Este instrumento es multidimensional, ya que evalúa cinco escalas funcionales (abarcando el áreas física, de desempeño, cognitiva, emocional y social), tres escalas sintomáticas (fatiga, dolor y náusea/vómito), escala global de calidad de vida y otros síntomas que presentan frecuentemente los pacientes oncológicos. Está diseñado como instrumento autoadministrable, el paciente lo puede llenar por sí mismo en 10 min aproximadamente.¹⁷⁴

Este instrumento probablemente es el más sensible a diferenciar entre pacientes, a diferenciar en los efectos del tratamiento y a los cambios en el tiempo. Además es modular, de modo que puede aplicarse de modo específico a pacientes con cáncer en sitios específicos. Es el instrumento más utilizado mundialmente en el área de oncología.

En el caso del CO se ha diseñado y validado en inglés un módulo específico llamado QLQ-OV28,

para utilizarse en estas pacientes; requiere aplicarse en conjunto con el módulo general QLQ-C30. Es el instrumento más utilizado a nivel mundial en estas pacientes.¹⁷⁵

Importancia de cuantificar la calidad de vida en pacientes con CO

En mujeres mexicanas el CO se diagnostica en etapas clínicas avanzadas con elevada frecuencia, condicionando signos y síntomas que deterioran profundamente la CVRS de la paciente (nivel de evidencia A). Por tratarse de etapas clínicas avanzadas, es necesario instaurar tratamientos antineoplásicos agresivos que producen efectos colaterales y reacciones de toxicidad, además del efecto terapéutico esperado, deteriorando aún más la CVRS.

Aparte de los factores clínicos de pronóstico ampliamente reconocidos y utilizados actualmente, algunos factores psicosociales también se asocian a una mayor supervivencia en mujeres con CO: fortaleza del carácter individual, red de apoyo familiar y social, recursos económicos para la atención global de sus necesidades, accesibilidad al tratamiento y la espiritualidad; todos ellos engloban el constructo llamado calidad de vida relacionada con la salud.

La evaluación de la CVRS es útil al comparar el efecto del tratamiento estándar con un tratamiento experimental. Es un indicador clínico que permite evaluar la respuesta al tratamiento, toxicidad del mismo, presencia de recurrencias y progresión de la enfermedad.

Cuestionarios disponibles en México

El cuestionario general FACT-G tiene una traducción al español latinoamericano. Solamente los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-C28 tienen una versión con adaptación cultural apropiada en español que puede ser utilizada en mujeres mexicanas con CO.

Evaluación de los resultados del tratamiento antineoplásico mediante la medición de calidad de vida

Debe realizarse medición de CVRS en todas las mujeres con CO incluidas en ensayos clínicos en fase III, ya que el uso de una nueva droga debe evaluarse no sólo en función de la respuesta clí-

nica o del tiempo de supervivencia, sino también del grado de impacto en la CVRS de la paciente. A tal grado que muchos editores de revistas médicas requieren su empleo como variable de desenlace primaria o al menos secundaria. Y cuando no se utiliza, los investigadores deben tener una buena razón para no hacerlo y ésta ser explícita en el protocolo.

La CVRS debe vigilarse continuamente en todas las mujeres con diagnóstico de CO. Esta evaluación debe adecuarse no sólo a la etapa clínica de la enfermedad, sino al tipo de tratamiento al que la paciente se someta, ya que el curso clínico de la enfermedad es un proceso dinámico.

Cuándo iniciar cuidados paliativos

Cuando se valora que las opciones terapéuticas empleadas deterioran significativamente la cali-

dad de vida e impiden la continuidad del tratamiento, o bien, cuando las posibilidades curativas son bajas y la presencia de sintomatología requiere de un control oportuno.

Es fundamental el manejo integral, en un modelo transdisciplinario, lo que permitirá que el tratamiento paliativo se adapte a necesidades de la paciente. Es necesario este soporte, ya que contribuirá a evitar la sensación de abandono desde la perspectiva de la enferma.

No hay que esperar a que la paciente esté en una etapa muy avanzada de la enfermedad, o bien, que esté fuera de tratamiento antineoplásico. La curación y la paliación no se contraponen y la referencia temprana a cuidados paliativos puede mejorar considerablemente la calidad de vida de la paciente, ya que no sólo optimiza el manejo de recursos, sino que impide el empleo de tratamientos fútiles.

RECOMENDACIONES DEL TERCER CONSENSO NACIONAL DE CÁNCER DE OVARIO

TAMIZAJE, FACTORES DE RIESGO HEREDITARIOS Y EPIDEMIOLOGÍA

- Actualmente no se recomienda un método de tamizaje para detección de lesiones tempranas en cáncer de ovario (CO) en población general (*Recomendación 1A*).
- Es necesaria la definición e identificación de las poblaciones de alto riesgo para el desarrollo de CO y realizar tamizaje en estas pacientes, con ultrasonido transvaginal y determinación de CA-125 sérico cada seis meses. En caso de hallazgos indefinidos o no característicos de sospecha se recomienda repetir el estudio en seis semanas (*Recomendación 1A*).
- Para considerar a un tumor como limítrofe, el porcentaje mínimo de componente proliferativo es 10% del total de la superficie del tumor. Si el porcentaje es < 10%, debe considerarse como cistoadenoma ovárico, especificando en el reporte de patología el porcentaje del componente proliferativo (*Recomendación 1A*).
- EL muestreo del tumor es fundamental y debe incluir:
 - Un corte por cada centímetro de la dimensión mayor, y
 - Dos cortes por centímetro de las áreas complejas o sólidas (*Recomendación 1A*).

ESTUDIOS PREOPERATORIOS Y ETAPIFICACIÓN

- La etapificación de esta neoplasia es quirúrgica (*Recomendación 1A*).
- Estudios preoperatorios:
 - Estudios de laboratorio: biometría hemática completa, tiempos de coagulación, pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea, niveles séricos de CA-125.
 - Telerradiografía de tórax, tomografía computarizada de abdomen y pelvis con contraste intravenoso (*Recomendación 1A*).
 - Realizar otros estudios de laboratorio según riesgo por edad y comorbilidades.
- Los estudios de inmunohistoquímica y biología molecular en los tumores de ovario se indican con el fin de:
 - Diferenciar un tumor primario del metastásico.
 - Establecer diagnóstico diferencial entre estirpe epitelial y no epitelial (*Recomendación 1B*).

PATOLOGÍA

- Los carcinomas serosos papilares y los endometrioides, son los únicos que se gradifican (*Recomendación 1A*).
- Para los carcinomas serosos papilares se sugiere una gradificación binaria basada en la propuesta del grupo de patólogos del *MD Anderson Cancer Center* en bajo y alto grado (*Recomendación 1B*).
- Para los carcinomas endometrioides se utiliza el sistema de gradificación de la FIGO para carcinoma endometrioide de endometrio.
- La subclasificación de los tumores poco diferenciados no incide en el tratamiento y pronóstico de las pacientes (*Recomendación 2B*).
- En el estudio histopatológico se sugiere incluir a la salpinge en su totalidad cuando la paciente tiene antecedentes de cáncer de mama, colon u ovario, así como en pacientes con mutaciones de BRCA sometidas a salpingooforectomía profiláctica (*Recomendación 2B*).
- En nuestro medio, incluir en forma rutinaria la totalidad de la salpinge para su estudio histopatológico no es recomendado, ya que sólo incrementa costos y trabajo al patólogo (*Recomendación 2C*).

PROPUESTA PARA EL INFORME DE PATOLOGÍA EN CÁNCER DE OVARIO

Tipo de cirugía: _____

Tumor de ovario derecho _____ Tamaño (2 dimensiones) _____

Tumor de ovario izquierdo _____ Tamaño (2 dimensiones) _____

Tipo de crecimiento:

Exofítico _____ Endofítico _____

Endofítico: estatus capsular _____

Tipo histológico: _____

Grado: _____

Permeación linfo vascular _____

Implantes:

Ausentes _____ Presentes _____

Localización _____

Otros órganos afectados _____

Número de ganglios resecaados _____

Número de ganglios positivos _____

Localización _____

Líquido:

Ascitis _____ Lavado peritoneal _____

Positivo: _____ Negativo: _____

CÁNCER DE OVARIO EN ETAPA TEMPRANA

- El tratamiento estándar recomendado incluye cirugía primaria con fines de diagnóstico, etapificación y citorreducción, seguido de quimioterapia adyuvante en los casos de etapa mayor a 1A1 y IB1 (**Recomendación 1A**).
- El objetivo de la cirugía primaria es remover la totalidad del tumor macroscópico y en caso de persistir tumor residual (< 1 cm) (**Recomendación 1A**).
- La cirugía debe ser realizada por un ginecólogo oncólogo o cirujano oncólogo, ya que la tasa de cirugías inadecuadas al ser realizadas por algún otro especialista es hasta de 75% (**Recomendación 1A**).
- La cirugía con estos fines debe incluir:
 - Incisión media infra y supraumbilical.
 - Aspirar líquido de ascitis o realizar lavado peritoneal en caso de no existir líquido libre. El lavado se realiza con 250 mL de solución salina con irrigación en ambas correderas parietocólicas, espacios subdiafragmáticos y fondo de saco.

- Protección de bordes de incisión para disminuir el riesgo de futuros implantes.
- Estudio transoperatorio del tumor para confirmar malignidad, además del tipo y grado histológico.
- La exploración de la cavidad abdominal será sistemática; se examinarán y palparán las correderas parietocólicas derecha e izquierda, el intestino delgado, colon y apéndice cecal, además de los espacios subdiafragmáticos y la superficie hepática. En caso de obviar la exploración visual y táctil de estas estructuras, puede ser causa de etapificación incompleta de la extensión de la enfermedad.
- La pelvis debe ser cuidadosamente valorada documentado el diámetro de las vegetaciones, adherencias y también deben documentarse hallazgos en fondos de saco y en rectosigmoides.
- Deben realizarse un promedio de cinco biopsias peritoneales al azar, que incluyan: fondos de saco de Douglas, correderas parietocólicas derecha e izquierda, cúpulas diafragmáticas derecha e izquierda y peritoneo vesical, así como cualquier área sospechosa.
- La histerectomía total y salpingooforectomía bilateral es indispensable.
- La omentectomía supra e infracólica es obligada, ya que se documentó metástasis subclínica al omento supracólico en 10 a 30% de los casos (**Recomendación 1B**).
- La omentectomía infracólica permanece como opcional en pacientes con etapas clínicas tempranas (**Recomendación 1A**).
- La linfadenectomía sistemática es necesaria para obtener una etapificación quirúrgica eficaz, obviándose la necesidad de quimioterapia adyuvante (**Recomendación 1B**).
- La apendicectomía es necesaria sólo en pacientes con tumores G3, en subtipos mucinosos o si existe involucro macroscópico de la misma.
- En los subtipos histológicos con mayor probabilidad de afección ganglionar, como los tumores serosos grado 3 y de células claras, se recomienda realizar linfadenectomía sistemática (**Recomendación 2B**).

Cirugía preservadora de fertilidad en casos seleccionados

- Este procedimiento consiste en realizar la etapificación completa tal y como se plantea para la en-

fermedad invasora preservando el útero y el ovario contralateral.

- Cada caso deberá ser individualizado, la paciente debe estar plenamente informada acerca del riesgo-beneficio del procedimiento, además de firmar consentimiento informado (**Recomendación 2C**).
- Son susceptibles a cirugía preservadora de fertilidad:
 - Pacientes jóvenes con baja o nula paridad.
 - Enfermedad limitada a un ovario.
 - Grado histológico I.
 - Etapa clínica 1A.
 - Evaluación quirúrgica detallada con estudio del ovario contralateral y biopsia de epiplón negativos a malignidad en el transoperatorio (**Recomendación 1B**).

En pacientes en las que se opte por cirugía preservadora de fertilidad es necesario tener un seguimiento clínico estricto y, posterior a completar su paridad, deben ser sometidas a evaluación y exploración quirúrgica para completar la cirugía inicial.

Abordaje laparoscópico

- Es posible realizar la cirugía diagnóstica-etapificadora-citorreductora de ovario mediante técnica laparoscópica; sin embargo, el papel de este procedimiento en el momento actual no está bien establecido, ya que los resultados obtenidos se basan en estudios con controles históricos tratados con técnica abierta (**Recomendación D**).
- Es necesario contar con el personal médico entrenado en esta técnica y tomar en cuenta los recursos de la institución, a fin de adoptar esta técnica de abordaje.
- Se recomienda desarrollar indicadores de calidad en cada institución, identificar las áreas susceptibles de mejora para optimizar el tratamiento quirúrgico de cada paciente.

Quimioterapia adyuvante

- Es el tratamiento estándar (basada en platino y taxanos por seis ciclos) después de una cirugía etapificadora y citorreductora, excepto en etapas IA e IB y grado 1 tumoral, ya que estos casos tienen un excelente pronóstico, aun sin tratamiento adyuvante (**Recomendación 1A**).

Quimioterapia intraperitoneal y terapias biológicas

- No se recomienda utilizarla debido a la escasa evidencia en la literatura acerca de su uso.

CÁNCER DE OVARIO EN ETAPA AVANZADA

- El abordaje inicial estándar en enfermedad avanzada es la citorreducción primaria, ya que ésta demostró ser un factor importante en la supervivencia de las pacientes con cáncer epitelial de ovario (**Recomendación 1A**).
- Se recomienda administrar seis ciclos de quimioterapia a base de paclitaxel y carboplatino posterior a la citorreducción primaria (**Recomendación 1A**).
- La administración de quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía citorreductora primaria es un abordaje inicial aceptado en pacientes con comorbilidades importantes, con deterioro del estado órgano funcional u orgánico funcional o en sospecha de enfermedad irreseccable, donde la extensión de la enfermedad no permite que la citorreducción primaria sea óptima (**Recomendación 1B**).
- Los criterios clínicos o radiológicos para recomendar quimioterapia neoadyuvante son los siguientes:
 - Metástasis viscerales múltiples en hígado (parenquimatosas) o en pulmón.
 - Implantes mesentéricos > 2 cm con invasión de los vasos mesentéricos.
 - Linfadenopatía por arriba de los vasos renales.
 - Infiltración al diafragma.
 - Pacientes en mal estado general (ECOG \geq 2) o con patologías asociadas graves no controladas.
 - Amplia extensión a la serosa que requeriría resección intestinal, ocasionando síndrome de intestino corto.

Criterios preoperatorios y transoperatorios de irreseccabilidad en CEO avanzado

- Los criterios preoperatorios por tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis más utilizados son los de Nelson:
 - Engrosamiento del epiplón mayor con involucro del bazo.

- Enfermedad > 2 cm en el mesenterio del intestino delgado, superficie hepática, diafragma, transcavidad de los epiplones, ganglios para-órticos.
 - Implantes pericárdicos o pleurales.
 - Ascitis masiva
 - ca-125 > 100 U/mL.
- Los criterios transoperatorios que se asocian a incapacidad para lograr la citorreducción óptima son:
 - Infiltración de los vasos mesentéricos, de la porta hepatis, diafragma, trígono vesical.
 - Linfadenopatía con infiltración mural de los vasos pélvicos o retroperitoneales.
 - **La cirugía de mínima invasión** no es un procedimiento quirúrgico recomendado como tratamiento del CEO avanzado. Sin embargo, el procedimiento es útil para etapificación y evaluación de irreseccabilidad en casos de enfermedad avanzada potencialmente no citorreducible y en candidatas a quimioterapia neoadyuvante más cirugía de intervalo.
 - El esquema de quimioterapia neoadyuvante debe basarse en platino y taxanos. La cantidad de ciclos de quimioterapia recomendados es de tres preoperatorios y tres postoperatorios (**Recomendación 2B**).
 - No se recomienda prolongar la duración del tratamiento, ya que no mostró impacto favorable en sobrevida.
 - El uso rutinario de bevacizumab adicionado a la QT estándar en pacientes con CEO en primera o segunda línea actualmente está en evaluación en estudios fase III (**Recomendación 2B**).
 - No existe evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de terapias blanco en pacientes con CEO en primera o segunda línea (**Recomendación 2B**).

En enfermedad platino resistente:

- El objetivo principal del tratamiento en estas pacientes es ofrecer una adecuada calidad de vida.
- No existe un tratamiento estándar, por lo que se pueden utilizar diferentes tratamientos de quimioterapia con monodroga.
- Los fármacos que mostraron resultados favorables en estudios aleatorizados son topotecan, doxorubicina liposomal pegilada (DLP) y gemcitabina.

- Otros fármacos utilizados por su actividad y perfil de toxicidad son paclitaxel semanal, etopósido, tamoxifeno.
- El tratamiento debe de individualizarse dependiendo de las condiciones generales del paciente, la respuesta a tratamiento y la toxicidad (**Recomendación 1B**).

Uso de radioterapia

- En etapa avanzada tiene utilidad, exclusivamente, como tratamiento paliativo de síntomas como sangrado, dolor y enfermedad metastásica a sistema nervioso central (**Recomendación 1A**).
- **Cirugía de intervalo.** Se refiere a la realización de una cirugía con intento de citorreducción óptima después de tratamiento sistémico neoadyuvante.
- **Cirugía de segunda vista (*second look*) en CEO avanzado.** No existe evidencia suficiente para recomendar la cirugía de segunda vista fuera del contexto de ensayos clínicos.
- **Citorreducción óptima.** Se define como la resección tumoral completa sin evidencia de enfermedad residual macroscópica. Realizar este procedimiento mostró beneficio en la supervivencia.

RECOMENDACIONES PARA SEGUIMIENTO EN LA PACIENTE TRATADA

Pacientes con respuesta completa en estadios I a IV:

- Seguimiento cada 2-4 meses por dos años; posteriormente cada 3-6 meses por tres años y anualmente después del quinto año de seguimiento.
- En cada visita se recomienda realizar:
 - Interrogatorio dirigido en búsqueda de síntomas de recaída. Exploración física completa y exploración pélvica, incluyendo exploración recto-vaginal.
 - CA-125 sérico es el biomarcador más utilizado durante la vigilancia de pacientes con CEO independientemente de la etapa clínica (Cuadro 8).
 - Otros marcadores tumorales elevados al diagnóstico (antígeno carcinoembrionario o CA 19-9 en estirpes mucinosas) (**Recomendación 1B**).
- Sólo ante la sospecha de recaída, y de acuerdo con los síntomas, se recomienda realizar:

- Estudios de laboratorio (biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea).
 - Telerradiografía de tórax.
 - Tomografía computada de tórax-abdomen-pelvis, resonancia magnética (RNM) o tomografía por emisión de positrones (PET) con tomografía computada (PET-CT).
- Consejo genético en caso de no contar con él (**Recomendación 1B**).
 - No se recomiendan otros biomarcadores séricos potencialmente útiles en la detección de recaída, ya que no han superado al CA-125 cuando se utilizan en forma individual (**Recomendación 2B**).
 - No hay evidencia suficiente para identificar grupos de mal pronóstico basados en marcadores moleculares (**Recomendación 2B**).

CÁNCER DE OVARIO RECURRENTE

Recurrencia platino refractaria o resistente (< 6 meses). Las opciones para este grupo de pacientes son (Cuadro 9):

- Participación en un ensayo clínico que explore la eficacia y seguridad de nuevas drogas.
- **Quimioterapia sistémica con agente único:**
 - Doxorubicina liposomal pegilada o topotecan.
 - Otros fármacos: gemcitabina o etopósido oral.
 - No se puede recomendar el uso de bevacizumab hasta obtener mayor información a partir de ensayos clínicos comparativos.
- **Cuidados paliativos:**
 - En pacientes con pobre estado físico funcional, sintomatología severa o corta expectativa de supervivencia.

Recurrencia parcialmente sensible al platino (6-12 meses):

- Se recomienda quimioterapia combinada, dos agentes.
 - Basada en platino.
 - No basada en platino.
- Algunos casos podrían ser evaluados para citorreducción secundaria.

- Seguimiento de quimioterapia sistémica intravenosa, aunque no hay estudios comparativos que avalen esta conducta.
- Participación en un ensayo clínico que explore la eficacia y seguridad de nuevas drogas.

Recurrencia sensible al platino (> 12 meses):

Todos los casos serán evaluados para citorreducción secundaria:

- Operables: citorreducción secundaria (R0) seguida de quimioterapia sistémica endovenosa. Existe evidencia fase III de beneficio en SLP y SG con bevacizumab adicionado a la quimioterapia estándar, en comparación al brazo control, seguido de bevacizumab como terapia única.
- No operables:
 - Mal estado físico funcional.
 - Ascitis abundante o a tensión.
 - TC: involucro de porta hepática, raíz del mesenterio, ganglios retroperitoneales, arterias renales, metástasis hepáticas intraparenquimatosas.
 - CA 125 > 500 UI/mL.

- En ambos casos se recomienda el uso de quimioterapia basada en platino:

(carboplatino + paclitaxel o un análogo del platino + paclitaxel)

- HIPEC (*heated intraperitoneal chemotherapy*), sólo puede ser recomendado en este grupo de pacientes dentro de un ensayo clínico, realizado en centros hospitalarios con infraestructura adecuada y personal calificado.

Radioterapia

- No hay estudios comparativos que permitan recomendar el uso de la radioterapia en cáncer de ovario recurrente, dolor o metástasis.
- Utilizar radioterapia con fines hemostáticos en afectación de cúpula vaginal y sangrado.

Terapia endocrina

- No hay estudios comparativos que permitan recomendar el uso de la hormonoterapia en cáncer de ovario recurrente.

- Podrá ser contemplada en casos con mal estado físico, alto riesgo de toxicidad y que no deseen tratamiento convencional o participar en un ensayo clínico.

CALIDAD DE VIDA

- La evaluación de la CVRS (calidad de vida relacionada con la salud) es una herramienta utilizada ampliamente en estudios de investigación para evaluar los diversos tratamientos diseñados para mujeres con CO y también puede emplearse en el proceso de toma de decisiones de la paciente individual con CO (**Recomendación 1B**).
- La CVRS debe medirse utilizando los instrumentos diseñados, traducidos y validados internacionalmente para su uso clínico, aplicados por el médico y respondidos por la misma paciente (**Recomendación 1B**).
- Se dispone de los instrumentos genéricos FACT-G y QLQ-C30 para su uso en México (**Recomendación 1B**).
- Los módulos específicos para CO son el FACT-O y el QLQ-OV28, y sólo este último está disponible para su empleo en México (**Recomendación 1B**).
- Se recomienda el uso liberal de este cuestionario en conjunto con el módulo general QLQ-C30, aun cuando no existe una validación mexicana de este instrumento (**Recomendación 1B**).
- El cuestionario QLQ-C15 es una versión simplificada del cuestionario QLQ-C30 y puede utilizarse en mujeres con CO en fase terminal (**Recomendación 1B**).
- La evaluación de la CVRS es fundamental cuando el propósito del tratamiento es paliativo. Sólo debe indicarse si se demuestra que mejora la CVRS o al menos alguno de sus aspectos (**Recomendación 1B**).
- La evaluación de la CVRS es importante cuando un tratamiento experimental tiene la misma efectividad que el tratamiento estándar, pero tiene un perfil de toxicidad diferente. En estos casos, la evaluación de CVRS puede ser determinante en la elección del tratamiento más adecuado (**Recomendación 1B**).
- La evaluación de la CVRS debe realizarse para balancear el costo-beneficio del tratamiento sobre el deterioro en la CVRS secundario a ese perfil de toxicidad o a los efectos adversos (**Recomendación 2B**).
- La referencia oportuna a cuidados paliativos no sólo optimiza el manejo de recursos e impide el empleo de tratamientos fútiles, puede

mejorar considerablemente la calidad de vida de la paciente.

- Es fundamental el manejo integral, en un modelo transdisciplinario, lo que permitirá que el tratamiento paliativo se adapte a las necesidades de la paciente.

TUMORES LIMÍTROFES O DE BAJO POTENCIAL MALIGNO

Los criterios histológicos para considerar a los tumores de ovario como limítrofes son:

- Formación de proyecciones papilares, tres líneas epiteliales, atipia nuclear, actividad mitótica, ausencia de invasión al estroma, presencia de micropapilaridad o microinvasión.
- Las histologías más frecuentes son el tumor seroso y el mucinoso.

El papel del estudio transoperatorio en tumores limítrofes de ovario

- Se recomienda siempre solicitar el estudio transoperatorio.
- La sensibilidad y especificidad del diagnóstico en el estudio intraoperatorio de tumores limítrofes es de 66%, 33% son falsos negativos para malignidad.
- Por tanto, el diagnóstico debe ser al menos tumor limítrofe (**Recomendación 1B**).
- La etapificación de estas neoplasias es quirúrgica siguiendo los procedimientos recomendados para los carcinomas y las normas recomendadas por la FIGO 2009 (**Recomendación 1A**).

Tratamiento quirúrgico

- El tratamiento quirúrgico se realizará de acuerdo con la edad de la paciente y el deseo de embarazo. En mujeres premenopáusicas con antecedente de ooforectomía previa o tumor de ovario bilateral se podrá considerar la cistectomía en un afán de preservar la función ovárica.
- Cuando se realiza cirugía conservadora de la fertilidad, se recomienda completar la cirugía al tener paridad satisfecha o al desarrollar menopausia con el fin de disminuir las recurrencias.
- No se recomienda la linfadenectomía sistemática en estas neoplasias, ya que en etapas tempranas el involucro de los ganglios linfáticos es de 3.2%, sólo se recomienda en etapas avanzadas, ya que

el porcentaje se incrementa hasta en 40% (**Recomendación 1B**).

- No se recomienda realizarla en mujeres jóvenes sin paridad satisfecha.
- Se recomienda realizar linfadenectomía en mujeres posmenopáusicas cuando el estudio transoperatorio no excluye el diagnóstico de adenocarcinoma invasor.
- El involucro ganglionar en los tumores limítrofes no se considera un factor de mal pronóstico en etapas avanzadas (**Recomendación 1A**).
- No hay beneficio claro en utilizar QT adyuvante en tumores limítrofes, ya que no existen estudios aleatorizados, aun en pacientes con etapas avanzadas o con factores de mal pronóstico (**Recomendación 2B**).
- En caso de recurrencia, el tratamiento quirúrgico deberá ser la primera opción de tratamiento (**Recomendación 1A**).
- El factor pronóstico más importante en este grupo de pacientes es la cantidad de enfermedad residual posterior a la cirugía.
- En caso de enfermedad recurrente con evidencia de invasión, el tratamiento recomendado posterior a la cirugía es la administración de quimioterapia con un esquema a base de platino (**Recomendación 1B**).

TUMORES GERMINALES DE OVARIO

- Más de 90% se desarrolla en las gónadas y el resto es de origen extragonadal; se puede presentar en retroperitoneo, mediastino, sistema nervioso central y en área sacrococcígea como los teratocarcinomas.
- Se dividen en disgerminomas (que corresponde al seminoma en los hombres) y los no disgerminomas, que abarca histologías diversas y con comportamientos biológicos diferentes.

Diagnóstico

- Se basa en la sospecha clínica ante un cuadro sugestivo: mujer joven con masa anexial y con elevación los marcadores tumorales en ausencia de embarazo:
 - Alfa-fetoproteína (α -FP).
 - Fracción β de la gonadotropina coriónica (β hCG).
 - Otros marcadores tumorales como el CA-125 y deshidrogenasa láctica (DHL) son de menor utilidad para el diagnóstico y seguimiento.

- Estudios preoperatorios:
 - Telerradiografía de tórax.
 - Tomografía computarizada de abdomen.
 - Alfa-fetoproteína (α -FP).
 - Fracción β de la gonadotropina coriónica (β hCG).
 - Deshidrogenasa láctica (DHL).
 - CA-125.
- Cirugía etapificadora:
 - Incluye salpingooforectomía unilateral.
 - La linfadenectomía es recomendada en histologías no quimiosensibles (marcadores negativos) y muestreo ganglionar en sospecha de histología sensible a quimioterapia (marcadores positivos).
 - Citología del lavado peritoneal aspirado de líquido de ascitis.
 - Biopsias del omento infracólico y de las zonas que se consideran sospechosas.
 - La biopsia de ovario contralateral sólo se reservará ante la sospecha macroscópica de malignidad.
 - La linfadenectomía es controversial, recomendándose sólo la resección de los ganglios aumentados de tamaño o en consistencia.
 - Se debe de recomendar sólo de manera sistemática en:
 - a) Teratoma inmaduro G1.
 - b) Teratoma maduro con etapificación cuestionable.
 - Se debe realizar la minuciosa inspección de toda la cavidad abdominal y biopsia de lesiones sospechosas.
 - La omentectomía infracólica es cuestionable.
 - En mujeres con paridad satisfecha se puede optar por un tratamiento radical.
 - La citorreducción óptima es definida de manera similar a los tumores de CEO, la cual tiene impacto de manera directa en la sobrevida libre de enfermedad, aunque este beneficio es menor comparado con tumores epiteliales.
- Cirugía de rescate:
 - Existe mayor beneficio con una citorreducción secundaria óptima en pacientes con teratoma inmaduro y no disgerminoma, las cuales tuvieron previamente citorreducción incompleta y

lesiones residuales sospechosas con marcador tumoral negativo, así como en casos de enfermedad residual sospechosa con marcadores negativos y en pacientes sin respuesta radiológica y con persistencia de marcador elevado.

- La quimioterapia adyuvante está indicada en:
 - Disgerminoma etapa IB-IV.
 - No disgerminoma etapas I-IV (excepto teratoma inmaduro etapa AI G1).
 - El esquema de quimioterapia que incluye bleomicina/etopósido/cisplatino (BEP) es el esquema estándar en primera línea de tratamiento.
 - Se recomienda aplicar tres ciclos si la citorreducción es óptima y cuatro en citorreducción subóptima o etapas III y IV.
- Quimioterapia de rescate:
 - En etapas clínicas avanzadas el tratamiento con quimioterapia tiene un rol curativo. A diferencia de la adyuvancia, se debe hacer una evaluación de la curva de descenso de los marcadores tumorales y si al término de la quimioterapia de primera línea de tratamiento persisten elevados, se debe de considerar un esquema de rescate.
- Esquemas:
 - Paclitaxel/ifosfamida/cisplatino (TIP), que en pacientes con cáncer testicular tratados previamente con esquemas basados en cisplatino produce 77% de respuestas completas.
 - CISCA (ciclofosfamida/cisplatino/adriamicina).
 - VIP (etopósido/ifosfamida/cisplatino).
 - VeIP (vinblastina/ifosfamida/cisplatino).
 - En pacientes resistentes a platino:
 - a) Gemcitabine/oxaliplatino.
 - b) Paclitaxel/ifosfamida/etopósido.
 - c) Gemcitabine/paclitaxel.
- Seguimiento en tumores germinales de ovario (Cuadro 14).

AGRADECIMIENTOS

Por su apoyo incondicional en los trabajos para la realización de este Consenso: QFB Jeaninne Hurtado Susarrey.

Por su colaboración en el trabajo de edición del manuscrito: Rosa Elena Medina Orozco y Beatriz Rodríguez Quijano.

REFERENCIAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta Ga. *Am Cancer Soc* 2008.
3. *Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas 2003*.
4. Berek J, Trope C, Vergote I. Surgery during chemotherapy and at relapse of ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999; 10(Suppl. 1): 3-7.
5. Centers for Disease Control and Prevention US Cancer Statistics: 1999-2005. Cancer incidence and mortality data US Department of Health and Human Services. Accessed February, 26, 2009.
6. Armstrong D, Bundy B, Wentzel L, Huang H, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43.
7. Kurman R, Shih L. Pathogenesis of Ovarian Cancer: Lessons From Morphology and Molecular Biology and Their Clinical Implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 151-60.
8. Russo A, Calo V, Bruno L, Rizzo S, Bazan V, DiFede G. Hereditary ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69: 28-44.
9. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Revised 09/15/09 Patient Education Office. Available from: <http://www.mdanderson.org/lapp/pe/index.cfm?pageName=opendoc&docid=2361> [Accessed on June, 2011].
10. Gruber S, Kohlmann W. The genetics of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2003; 1: 137-44.
11. Chen LM, Karlan BY. Early detection and risk reduction for familial gynecologic cancers. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41(1): 200-14.
12. Whittemore AS. Characteristics relating to ovarian cancer risk: implications for prevention and detection. *Gynecol Oncol* 1994; 55(3, pt. 2): S15-S19.
13. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: result from a Swedish case-control study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 363-73.
14. Booth M, Beral V, Smith P. Risk factors for ovarian cancer: a case-control study. *Br J Cancer* 1989; 60: 592-8.
15. Risch H, Marrett L, Howe G. Parity, Contraception, Infertility, and the Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140(7): 585-97.
16. Mahdavi A, Pejovic T, Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertil Steril* 2006; 85: 819-26.
17. Bristow BE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility and ovarian cancer risk. *Fertil Steril* 1996; 66: 499-507.
18. Fairfield K, Willett W, Rosner B, Manson J, Speizer F, Hankinson S. Obesity, Weight Gain, and Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100(2): 288-96.
19. Jordan S, Whittman D, Purdie D, Green A, Webb P. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1122-9.
20. Clarke-Pearson D. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(2): 170-7.
21. Pavlik E, DePriest P, Gallion H, Ueland F, Reedy M, Kryscio R, et al. Ovarian volume related to age. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 410-2.
22. DePriest P, Varner E, Powell J, et al. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a

- multiinstitutional investigation. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 174-8.
23. Jacobs et al. A risk of malignancy index incorporating Ca125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 922-9.
 24. Chen V, Ruiz B, Killeen J, Coté T, Wu X, Correa C. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer* 2003; 97(10, Suppl.): 2631-42.
 25. Kathleen R. Cho Ovarian Cancer Update: Lessons from Morphology, Molecules and Mice. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1775-81.
 26. Malpica A. Grading of ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 175-81.
 27. Kline R, Wharton J, Atkinson E, et al. Endometrioid carcinoma of the ovary: retrospective review of 145 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 337-46.
 28. Gitsch G, Kohlberger P, Steiner A, Neumeister B, Breitenacker G. Expression of cytokeratins in granulosa cell tumors and ovarian carcinomas. *Arch Gynecol Obstet* 1992; 251(4): 193-7.
 29. Yoshida S, Furukawa N, Haruta S, Tanase Y, Kanayama S, Noguchi T, et al. Expression Profiles of Genes Involved in Poor Prognosis of Epithelial Ovarian Carcinoma A Review. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(6): 992-7.
 30. Spentzos D, Levine DA, Ramoni MF, Joseph M, Gu X, Boyd J, et al. Gene expression signature with independent prognostic significance in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(23): 4700-10.
 31. Sorrentino A, Liu C, Addario A, Peschle C, Scambia G, Ferlini C. Role of microRNAs in drug-resistant ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 478-86.
 32. Yang H, Kong W, He L, Zhao J, O'Donnell J, Wang J, et al. MicroRNA expression profiling in human ovarian cancer: miR-214 induces cell survival and cisplatin resistance by targeting PTEN. *Cancer Res* 2008; 68: 425-33.
 33. Boren T, Xiong Y, Hakam A, Wenham R, Apte S, Chan G, et al. MicroRNAs and their target messenger RNAs associated with ovarian cancer response to chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 249-55.
 34. Eitan R, Kushnir M, Lithwick-Yanai G, David MB, Hoshen M, Glezerman M, et al. Tumor microRNA expression patterns associated with resistance to platinum based chemotherapy and survival in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2009; 114(2): 253-9.
 35. Vella N, Aiello M, Russo AE, Scalisi A, Spandidos DA, Toffoli G, et al. Genetic profiling and ovarian cancer therapy (Review). *Mol Med Report* 2011.
 36. Bristow R, Tomacruz R, Armstrong D, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma During de platinum era: A metaanalysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-54.
 37. Poveda A, Casado H, Gallardo R, et al. Treatment guidelines in ovarian cancer. *Clin transl Oncol* 2007; 9: 308-16.
 38. Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, 1986.
 39. Buchsbaum HJ, Brady MF, Delgado G, et al. Surgical staging of Ovarian carcinoma: A GOG study. *Sur Gynecol Obstet* 1989; 169: 226-32.
 40. Leblanc E, Querleu D, Narducci F, et al. Surgical staging of early invasive epithelial ovarian tumors. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 36-41.
 41. Trimbos J, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early stage ovarian carcinoma: EORT-Trial. *J. Natl cancer inst* 2003; 95: 113-25.
 42. Pommel C, Jeyarabab A, Oram D, et al. Cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Cancer imaging* 2007; 7: 210-5.
 43. Chi D, Abu-Rustum N, Sonoda Y, Ivy J, Rhee E, Moore K, et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging of apparent stage I ovarian and fallopian tube cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(5): 1614-9.
 44. Ghezzi F, Cromi A, Uccella S, Bergamini V, Tomera S, Franchi M, et al. Laparoscopy versus laparotomy for surgical management of apparent early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105(2): 409-13.
 45. Park J, Kim D, Suh D, Kim J, Kim Y, Kim Y, et al. Comparison of laparoscopy an laparotomy in surgical staging of early- stage Ovarian and fallopian tubal cancers. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(7): 2012-9.
 46. Medeiros L, Rosa D, Bozzetti M, Rosa M, Edelweiss M, Stein A, et al. Laparoscopy versus laparotomy FIGO stage I Ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4).
 47. Morice P, Joulie F, Camatte S, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: Analysis of 276 pelvic an paraortic lymphadenectomies and surgical implications *J. Am Coll Surg* 2003; 197(2): 198-205.
 48. Kim H, Ju W, Jee B, et al. Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a metaanalysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20(4): 520-8.
 49. Angioli R, Plotti F, Palaia I, Calcagno M, Montera R, Cafà EV, Sereni MI, et al. Update on Lymphadenectomy in early and advanced ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20(1): 34-9.
 50. Nelson B, Rosenfield A, Schwartz P. Preoperative abdominopelvic computed tomography prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 166-72.
 51. Ibeanu OA, Bristow RE. Predicting the outcome of cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: S1: S1-S11.
 52. Roett M, Evans P. Ovarian Cancer: An Overview. *Am Fam Physician* 2009; 80(6): 609-16.
 53. Verleye L, Ottevanger P, van der Graaf W, Reed N, Vergote I; Gynaecological Cancer Group (GCG) of European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). EORTC-GCG process quality indicators for ovarian cancer surgery. *Eur J Cancer* 2009; 45(4): 517-26.
 54. Eisenkop S, Spirtos NM, Ontag T, et al. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 203-9.
 55. Hoskins W, McGuire W, Brady M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 70: 974-80.
 56. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, et al. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 278-87.
 57. Zang R, Zhang Z, Cai S, et al. Cytoreductive surgery for stage IV epithelial ovarian cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18: 449-54.
 58. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovariakarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 15; 115(6): 1234-44.
 59. Vergote I, Coens C, De Rouck M. EORTC protocol 55971. Randomized Phase III study comparing upfront debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy in patients with Stage IIIC or IV epithelial ovarian carcinoma. 2006.
 60. Vergote I, Tropé 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): 943-53.
61. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 24: 2489-97.
 62. Greer B, Bundy B, Ozols R, et al. Implications of second-look laparotomy in the context of optimally resected stage III ovarian cancer: a non-randomized comparison using an explanatory analysis: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 71.
 63. Obermair A, Sevela P. Impact of second look laparotomy and secondary cytoreductive surgery at second look laparotomy in ovarian cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 432-6.
 64. Pimentel A, Cervantes M. Quimioterapia en cáncer epitelial de ovario: revisión de la bibliografía. *GAMO* 2010; 9: 4.
 65. McGuire W, Brady M, Ozols R. The Gynecologic Oncology Group experience in ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 (S1): 29-34.
 66. Muggia F, Braly P, Brady M, Sutton G, Niemann T, Lentz S, et al. Phase III Randomized Study of Cisplatin Versus Paclitaxel Versus Cisplatin and Paclitaxel in Patients With Suboptimal Stage III or IV Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000; 18(1): 106.
 67. Neijt J, Engelholm S, Tuxen M, Sørensen P, Hansen M, Sessa C, et al. Exploratory Phase III Study of Paclitaxel and Cisplatin Versus Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(17): 3084-92.
 68. Ozols R, Bundy B, Greer B, Fowler J, Clarke-Pearson D, Burger R, et al. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Compared With Cisplatin and Paclitaxel in Patients With Optimally Resected Stage III Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3194-200.
 69. Bookman MA. GOG0182-ICON5: 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel and carboplatin vs. combinations with gemcitabine, PEG-liposomal doxorubicin, or topotecan in patients with advanced-stage epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma. Presented at the 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 2-6, 2006; Atlanta, Ga. abstract 5002.
 70. 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, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9698): 1331-8.
 71. A Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Plus Placebo Versus Carboplatin and Paclitaxel Plus Concurrent Bevacizumab (NSC # 704865, IND #7921) Followed By Placebo, Versus Carboplatin and Paclitaxel Plus Concurrent and Extended Bevacizumab, in Women With Newly Diagnosed, Previously Untreated, Suboptimal Advanced Stage Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal Cancer, or Fallopian Tube Cancer. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00262847>
 72. A randomised, two arm, multi-centre Gynaecologic Cancer InterGroup phase III trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) in first line treatment of patients with epithelial ovarian cancer. Available from: <http://www.icon7trial.org/> [Accessed on June, 2011].
 73. Phase III randomized study of adjuvant chemotherapy comprising carboplatin and paclitaxel with versus without bevacizumab and/or secondary cytoreduction surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian epithelial cancer, primary peritoneal cavity cancer, or Fallopian tube cancer. National Cancer Institute. Available from: <http://cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=546714&version=healthprofessional> [Accessed on June, 2011].
 74. Aghajanian C, Finkler NJ, Rutherford T, Smith DA, Yi J, Parmar H, et al. OCEANS: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl.): abstract LBA5007.
 75. American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010 Annual Meeting: Abstract LBA1. Presented June 6, 2010.
 76. Gallardo D, Cortés P. Quimioterapia Intraperitoneal en Cáncer de Ovario Epitelial. *Cancerología* 2007; S1: S61-S62.
 77. Omura G, Gynecologic Oncology Group. Progress in gynecologic cancer research: the Gynecologic Oncology Group experience. *Semin Oncol* 2008; 35(5): 507-21.
 78. Liz Y Han, Kipps E, Stan K, et al. Current treatment and clinical trial in ovarian cancer. *Expt Opin Investig Drugs* 2010; 19(4): 521-34.
 79. ICON I and EORTC. Action collaboratos. International collaborative ovarian neoplasma trial and adyuvant Chemo therapy in ovarian neoplasm trial. Two parallel randomized phase III trials of adyuvant Chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 105-12.
 80. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart A, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial: a randomized trial of adyuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(2): 125-32.
 81. Bell J, Brady M, Young R, Lage J, Walker J, Look K, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adyuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 102(3): 432-9.
 82. Fagotti A, Paris I, Grimolizzi F, Fanfani F, Vizzielli G, Naldini A, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: A pilot study. *Gynecol Oncol* 2009; 113(3): 335-40.
 83. Bristow R, Chi D. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006; 103(3): 1070-6.
 84. Milam M, Tao X, Coleman R, Harrell R, Bassett R, Dos Reis R. Neoadjuvant chemotherapy is associated with prolonged primary treatment intervals in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(1): 66-71.
 85. Bast R, Feeenet M, Lazarus H, Nadler L, Colvin R. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68: 1331.
 86. Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989; 4: 1-12.
 87. National Comprehensive Cancer Network. Ovarian Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V2, 2011. Available from: www.nccn.com
 88. Zurawski V, Orjaseter H, Andersen A, Jellum E. Elevated serum CA125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer. *Int J Cancer* 1988; 42(5): 677-80.
 89. Rustin G, Bast R, Kelloff G, Barrett J, Carter S, Nisen P, et al. Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(11): 3919-26.
 90. Rustin G, Nelstrop A, Tuxen M, Lambert H. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Themes Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996; 7(4): 361-64.
 91. Rustin G, Marples M, Nelstrop A, Mahmoudi M, Meyer T. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol* 2001; 19(20): 4054-7.

92. Santillan A, Garg R, Zahurak M, Gardner G, Giuntoli R, Armstrong DK, et al. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J Clin Oncol* 2005; 23(36): 9338-43.
93. Markman M. Optimal management of recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(S2): S40-S43.
94. Gu P, Pan L, Wu S, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2009; 71(1): 164-74.
95. Ushijima K. Treatment for recurrent ovarian cancer-at first relapse. *J Oncol* 2010.
96. Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95(2): 273-90.
97. Schouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet A, Sommer H, Klare P, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(19): 3176-82.
98. Mutch D, Orlando M, Goss T, Teneriello M, Gordon A, McMeekin S, 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): 2811-8.
99. Gordon A, 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.
100. Monk B, Herzog T, Kaye S, Krasner C, Vermorken J, Muggia F, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(19): 3107-14.
101. Gore M, ten Bokkel Huinink W, Carmichael J, Gordon A, Davidson N, Coleman R, et al. Clinical evidence for topotecan-paclitaxel non-cross-resistance in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(7): 1893-900.
102. Garcia A, Hirte H, Fleming G, Yang D, Tsao-Wei D, Roman L, et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II Consortia. *J Clin Oncol* 2008; 26(1): 76-82.
103. Parmar M, Ledermann J, Colombo N, du Bois A, Delaloye J, Kristensen G, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099-106.
104. Pfisterer J, Vergote I, Du Bois A, Eisenhauer E; AGO-OVAR; NCI CTG, et al. Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(S1): 36-41.
105. 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):3323-9.
106. Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, Oza A, Hirte H, Bryson P. On behalf of the Gynecology Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol* 2007; 14(5): 195-208.
107. Cervantes G. Quimioterapia de segunda línea. *Cancerología* 2007; 2(S1): S55-S58.
108. Bristow R, Puri I, Chi D. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112(1): 265-74.
109. Cantú D. Cirugía citorreductora secundaria. *Cancerología* 2007; 2(S1): 43-6.
110. Helm C. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *Oncologist* 2009; 14(7): 683-94.
111. Chua T, Robertson G, Liauw W, Farrel R, Yan T, Morris D. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135(12): 1637-45.
112. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008; 113(2): 315-25.
113. Corn B, Lanciano R, Boente M, Hunter W, Ladazack J, Ozols R. Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994; 74(11): 2979-83.
114. Tinger A, Waldron T, Peluso N, Katin M, Dosoretz D, Blitzer P, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (5): 1256-63.
115. Vang R, Shih IeM, Kurman R. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009; 16(5): 267-82.
116. Lackman F, Carey M, Kirk M, McLachlin C, Elit L. Surgery as sole treatment for serous tumors of the ovary with noninvasive implants. *Gynecol Oncol* 2003; 90(2): 407-12.
117. Leake J, Currie J, Rosenshein N, Woodruff J. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992; 47(2): 150-8.
118. Camatte S, Morice P, Atallah D, Pautier P, Lhommé C, Haie-Meder C, et al. Lymph node disorders and prognostic value of nodal involvement in patients treated for a borderline ovarian tumor: an analysis of a series of 42 lymphadenectomies. *J Am Coll Surg* 2002; 195(3): 332-8.
119. Shepherd J. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96(8): 889-92.
120. Ovary. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002, p. 275-84.
121. Medeiros L, Rosa D, da Rosa M, Bozzetti M. Accuracy of CA 125 in the diagnosis of ovarian tumors: a quantitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 142(2): 99-105.
122. Kurman R, Trimble C. The behaviour of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2): 120-7.
123. Shih IeM, Kurman R. Molecular pathogenesis of ovarian borderline tumors: new insights and old challenges. *Clin Cancer Res* 2005; 11(20): 7273-9.
124. Longacre TA, Gilks CB. Surface epithelial stromal tumors of the ovary in Gynecology pathology a volume in the series of Foundations in Diagnostic Pathology. Nucci M, Oliva E (ed.). Elsevier Churchill Livingstone; 2009.
125. McCluggage G. The pathology of and controversial aspects of ovarian borderline tumors. *Curr Opin Oncol* 2010; 22(5): 46-72.
126. Fadare O. Recent developments on the significance and pathogenesis of lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(1): 103-8.

127. Lesieur B, Kane A, Duvillard P, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, et al. Prognostic value of lymph node involvement in ovarian serous borderline tumors. *As J Obstet Gynecol* 2011.
128. Gol M, Baloglu A, Yigit S, Dogan M, Aydin C, Yensel U. Accuracy of frozen section diagnosis in ovarian tumors: Is there a change in the course of time? *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13(5): 593-7.
129. Ismiil N, Ghorab Z, Nofech-Mozes S, Plotkin A, Covens A, Osborne R, et al. Intraoperative consultation in gynecologic pathology: a 6-year audit at a tertiary care medical center. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(1): 152-7.
130. Gershenson D. Clinical management potential tumours of low malignancy. *Best Pract Res Clin Onstet Gynaecol* 2002; 16(4): 513-27.
131. Muzii L, Palaia I, Sansone M, Calcagno M, Plotti F, Angioli R, et al. Laparoscopic fertility-sparing stagind in unexpected early stage ovarian malignancies. *Fertil Steril* 2009; 91(6): 2632-7.
132. Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Del Negro S, Manguso F, et al. Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2007; 22(2): 578-85.
133. Piura B, Dgani R, Blickstein I, Yanai-Inbar I, Czernobilsky B, Glezerman M. Epithelial ovarian tumors of borderline malignancy: a study of 50 cases. *Int J Gynecol Cancer* 1992; 2(4): 189-97.
134. Zapardiel I, Rosenberg P, Peiretti M, Zanagnolo V, Sanguinetti F, Aletti G, et al. The role of restaging borderline ovarian tumors: single institution experience and review of the literature. *Gynecol Onco* 2010; 119(2): 274-7.
135. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007; 25(20): 2928-37.
136. Tinelli R, Malzoni M, Cosentino F, Perone C, Tinelli A, Malvasi A, et al. Feasibility, safety, and efficacy of conservative laparoscopic treatment of borderline ovarian tumors. *Fertil Steril* 2009; 92(2): 736-41.
137. Tropé C, Kaern J, Vergote I, Kristensen G, Abeler V. Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically? A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors. *Gynecol Oncol* 1993; 51(2): 236-43.
138. Wong H, Low J, Chua Y, Busmanis I, Tay E, Ho T. Ovarian tumors of borderline malignancy: a review or 247 patients from 1991 to 2004. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17(2): 342-9.
139. Zanetta G, Rota S, Lissoni A, Meni A, Brancatelli G, Buda A. Ultrasound, physical examination, and CA 125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2001; 81(1): 63-6.
140. Vigano R, Petrone M, Pella F, Rabaiotti E, De Marzi P, Mangili G. Surgery in advanced borderline tumors. *Fertil Steril* 2010; 94(3): 1163-5.
141. Gilks C, Alkushi A, Yue J, Lanvin D, Ehlen T, Miller D. Advanced-stage serous borderline tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 49 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22(1): 29-36.
142. Oosterhuis J, Looijenga L. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(3): 210-22.
143. Houldsworth J, Korkola J, Bosl G, Chaganti R. Biology and genetics of adult male germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24(35): 5512-8.
144. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol* 2005; 18(Suppl. 2): S61-79.
145. Høie-Hansen C, Kraggerud S, Abeler V, Kaern J, Rajpert-De Meyts E, Lothe R. Ovarian dysgerminomas are characterised by frequent KIT mutations and abundant expression of pluripotency markers. *Mol Cancer* 2007; 6: 12.
146. Roth L, Talerman A. Recent advances in the pathology and classification of ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25(4): 305-20.
147. Quirk J, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2): 519-23.
148. You W, Dainty L, Rose G, Krivak T, McHale M, Olsen C, et al. Gynecologic malignancies in women aged less than 25 years. *Obstet Gynecol* 2005; 105(6): 1405-9.
149. Thomas G, Dembo A, Hacker N, DePetrillo A. Current therapy for dysgerminoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1987; 70(2): 268-75.
150. Patterson D, Rustin G. Controversies in the management of germ cell tumours of the ovary. *Curr Opin Oncol* 2006; 18(5): 500-6.
151. Bonazzi C, Peccatori F, Colombo N, Lucchini V, Cantù MG, Mangioni C. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years' experience of 32 prospectively treated patients. *Obstet Gynecol* 1994; 84(4): 598-604.
152. Bridgewater JA, Rustin GJ. Management of non-epithelial ovarian tumours. *Oncology* 1999; 57(2): 89-98.
153. Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G, Pasinetti B, Bianchi U. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25(3): 315-20.
154. Gershenson DM. Fertility-sparing surgery for malignancies in women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; (34): 43-7.
155. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Cushing B, London W, Schlatter M, Davis M, Giller R, Lauer S, Olson T; Children's Oncology Group (COG). Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2004; 39(3): 424-9; discussion 424-9.
156. Munkarah A, Gershenson DM, Levenback C, Silva EG, Messing MJ, Morris M, Burke TW. Salvage surgery for chemorefractory ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 1994; 55(2): 217-23.
157. Looijenga LH, Stoop H, de Leeuw HP, de Gouveia Brazao CA, Gillis AJ, van Roozendaal KE, van Zoelen EJ, Weber RF, Wolffenbittel KP, van Dekken H, Honecker F, Bokemeyer C, Perlman EJ, Schneider DT, Kononen J, Sauter G, Oosterhuis JW. POU5F1 (OCT3/4) identifies cells with pluripotent potential in human germ cell tumors. *Cancer Res* 2003; 63(9):2244-50.
158. Cheng L, Thomas A, Roth LM, Zheng W, Michael H, Karim FW. OCT4: a novel biomarker for dysgerminoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(10):1341-6.
159. Sever M, Jones TD, Roth LM, Karim FW, Zheng W, Michael H, Hattab EM, Emerson RE, Baldrige LA, Cheng L. Expression of CD117 (c-kit) receptor in dysgerminoma of the ovary: diagnostic and therapeutic implications. *Mod Pathol* 2005; 18(11):1411-6.
160. Lai C, Chang TC, Hsueh S, Wu T, Chao A, Chou H, Wang P. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol* 2005; 96(3):784-91.
161. O'Connor DM, Norris HJ. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13(4): 283-9.
162. Dark GG, Bower M, Newlands ES, Paradinas F, Rustin GJ. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 620-4.

163. Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2): 519-23.
164. Williams SD. Ovarian germ cell tumors: an update. *Semin Oncol* 1998; 25(3): 407-13.
165. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Ovarian germ cell tumors (PDQ): treatment. 2004. Available from: <http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq> [Accessed on April 27,2006].
166. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, Kaye SB, Oliver RT, Cullen MH, Mead GM, de Wit R, de Mulder PH, Dearnaley DP, Cook PA, Sylvester RJ, Stenning SP. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 1997; 15(5): 1844-52.
167. Dimopoulos MA, Papadimitriou C, Hamilos G, Efsthathiou E, Vlahos G, Rodolakis A, Aravantinos G, et al. Treatment of ovarian germ cell tumors with a 3-day bleomycin, etoposide, and cisplatin regimen: a prospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2004; 95(3): 695-700.
168. Gershenson DM. Update on malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer* 1993; 71(4 Suppl.): 1581-90.
169. Einhorn L, Stender M, Williams S. Phase II Trial of Gemcitabine in Refractory Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 509.
170. Seymour M, Mansi J, Gallagher C, Gore M, Harper P, Evans T, et al. Protracted oral etoposide in epithelial ovarian cancer: a phase II study in patients with relapsed or platinum-resistant disease. *Br J Cancer* 1994; 69(1): 191-5.
171. Fayers P, Machin D. Quality of life: Assessment, analysis and interpretation. Wiley, New York, 2000.
172. Jachuk SJ, Brierly H, Jachuk S, Willcox PM. The effect of hypotensive drugs on quality of life. *J R Coll Gen Pract* 1982; 32: 103-5.
173. Greimel ER, Bjelic-Radisic V, Pfisterer J, Hilpert F, Daghofer F, du Bois A. Randomized Study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group Comparing Quality of Life in Patients With Ovarian Cancer Treated With Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel. *J Clin Oncol* 2006; 24: 579-86.
174. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life Instrument for use in International Clinical Trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 356-76.
175. Greimel E, Bottomley A, Cull A, Waldenstromd AC, Arraras J, Chauvenet L, et al on behalf of the EORTC Quality of Life Group and the Quality of Life Unit. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-OV28) in assessing the quality of life of patients with ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1402-8.

Reimpresos:

Dr. David Cantú-de-León

Instituto Nacional de Cancerología

San Fernando, Núm. 22

Col. Sección XVI, Tlalpan

14080, México, D.F.

Tel.: +52 (55) 5628-0400, Ext. 177

Fax: +52 (55) 5573-7037

Correo electrónico: dcantude@yahoo.com