



Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Universitario  
Virgen de las Nieves  
Granada

## CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO: LA IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

*Alicia Moreno-Manzanaro Corrales*

*8 de Octubre de 2015*

### INTRODUCCIÓN

Existen 3 tipos de cáncer de ovario:

- **Carcinoma epitelial:** representan más del 90% de los cánceres de ovario.
- **Tumores de células germinales:** Muy infrecuentes
- **Tumores del estroma:** Aún más infrecuentes.

El cáncer epitelial de ovario (CEO) representa la neoplasia ginecológica con mayor tasa de mortalidad y es la 5ª causa de muerte por cáncer en mujeres de nuestro medio, tras el cáncer de mama, colorrectal, útero y pulmón<sup>1</sup>.

En España la incidencia es de unos 3000 casos/año y en el 70-80 % se diagnostica en fases avanzadas de la enfermedad.

Existen diferencias geográficas en la incidencia de esta enfermedad, siendo más frecuente en países industrializados. En cuanto a la edad de presentación, es una enfermedad más frecuente en mujeres postmenopáusicas, con la máxima incidencia entre los 50 y 75 años<sup>2</sup>. Error! No se encuentra el origen de la referencia.

Los pilares del tratamiento del cáncer de ovario son la cirugía citorreductora y la quimioterapia basada en Taxol + Carboplatino.

### CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

Aproximadamente el 90% de los cánceres de ovario son de origen epitelial y basándose en la histopatología, inmunohistoquímica y análisis genético

moléculas, actualmente se distinguen al menos 5 tipos principales<sup>3</sup>.  
encuentra el origen de la referencia.

- **Carcinoma seroso de alto grado (70%):** Forma más común de CEO y se diagnostica en el 80% de ocasiones en estadios avanzados, siendo muy infrecuente que se encuentre limitado a ovario (10%). La mayoría presenta inmunorreacción a p53, BRCA1, WT1 y p16, mostrando un alto índice de proliferación nuclear que se manifiesta por una expresión nuclear aumentada de Ki-67.
- **Carcinoma seroso de bajo grado (<5%):** asocian frecuentemente un componente de tumor seroso borderline no invasivo y probablemente representen la progresión de estos tumores más allá de la microinvasión. Suelen progresar de forma indolente y diagnosticarse en estadios iniciales, asociando un buen pronóstico. Presentan mutaciones de BRAF y KRAS.
- **Carcinoma mucinoso (3-4%):** Son típicamente unilaterales y de gran tamaño, y rara vez muestran afectación en superficie. Recientemente se ha diferenciado una variante “expansiva” y otra “infiltrativa”, siendo la primera de mejor pronóstico. En su perfil genético destacan las mutaciones de KRAS.
- **Carcinoma endometriode (10%):** más frecuentes en pacientes postmenopáusicas y suelen diagnosticarse en estadios iniciales. Son bilaterales en el 28% de los casos y se asocian a un adenocarcinoma endometriode de endometrio concomitante hasta en un 15-20% de las pacientes. La mayoría son de bajo grado, y parecen tener su origen en quistes endometriósicos. Las mutaciones de la beta-catenina son las alteraciones genéticas más frecuentes en este tipo.
- **Carcinoma de células claras (10%):** raramente bilaterales, suelen diagnosticarse en estadios I y II, pero su hallazgo en estadios avanzados implica un mal pronóstico. Presentan buen pronóstico si se asocian a endometriosis.

## ESTADIFICACIÓN FIGO DEL CÁNCER DE OVARIO, TROMPA Y PERITONEO<sup>3</sup>

El Cáncer de Ovario se estadifica quirúrgicamente e histológicamente, y hasta muy recientemente la clasificación vigente provenía de la revisión realizada en el Congreso FIGO de Río de Janeiro en 1988. Desde entonces, diversos conceptos han ido cambiando en el conocimiento del cáncer de ovario. En primer lugar, el conocer de forma clara que no se trata de una enfermedad única y que presenta distintos tipos en función de su histología, inmunohistoquímica y genética molecular, como hemos visto anteriormente; en segundo lugar, los nuevos datos sobre el origen de la propia enfermedad que ponen en duda la teoría, hasta hace bien poco vigente, de un origen en la superficie ovárica por diversos factores.

La nueva puesta en escena se alcanzó por consenso en la reunión de la FIGO celebrada en Roma el 7 de octubre de 2012, que fue aprobada finalmente por la American Joint Commission on Cancer y la International Union Against Cancer en mayo de 2013, publicándose en 2014 (*Tabla 1*).

**Tabla 1.** Estadificación quirúrgica y patológica de cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneo (Estadios FIGO 2014)

<b>Estadio I.</b> limitado a los ovarios o a las trompas de falopio.	
IA	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de falopio, ausencia de tumor en la superficie ovárica o en la de las trompas de falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o a ambas trompas de falopio, ausencia de tumor en las superficies ováricas o tubáricas; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de falopio con cualquiera de las siguientes lesiones: IC1-Rotura operatoria. IC2- Cápsula rota preoperatoria, o, tumor en superficie ovárica o tubárica. IC3-Presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
<b>Estadio II.</b> El tumor se encuentra en uno o ambos ovarios o trompas de falopio con extensión pélvica (por debajo del promontorio) o bien se trata de un tumor primario del peritoneo.	
IIA	Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio y/u ovarios.
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales.
<b>Estadio III.</b> El tumor afecta a uno o ambos ovarios o trompas de falopio, o bien se trata de cáncer primario del peritoneo con diseminación peritoneal extrapélvica, y/o metástasis ganglionares retroperitoneales confirmadas citológica o histológicamente.	

IIIA	Metástasis microscópica peritoneal fuera de la pelvis (por encima del promontorio) (no tumor macroscópico) con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales. IIIA1: Exclusivamente metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales (pélvicos y/o paraaórticos) confirmados citológica o histológicamente. IIIA1 (i) Metástasis de menos o igual a 10 mm de diámetro mayor. IIIA1 (ii) Metástasis de más de 10 mm de diámetro mayor. IIIA2 Metástasis extrapélvicas microscópicas con o sin afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales.
IIIB	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño igual o menor a 2cm con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales.
IIIC	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor de 2 cm con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales. La extensión a la cápsula hepática y esplénica se clasifica como estadio IIIC.
<b>Estadio IV. El tumor afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia (excluidas las metástasis peritoneales).</b>	
IVA	Derrame pleural con citología positiva para células malignas.
IVB	Metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extra-abdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los localizados fuera de la cavidad abdominal) Metástasis en el parénquima hepático es igual a estadio IVB.

Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2014

- La presencia de ascitis no debe afectar a influir en la clasificación, a menos que contenga células malignas.
- Debe indicarse el origen del tumor (p.ej. ovario, trompa de falopio o peritoneo) siempre que sea posible. Si no es posible identificar su origen se considerara de origen no definido.
- Identificar el tipo histológico: carcinoma seroso de alto grado, carcinoma seroso de bajo grado, carcinoma endometriode, carcinoma de células claras y carcinoma mucinoso. Otros tipos sin clasificar. Tumor germinal maligno. Tumor potencialmente maligno de los cordones sexuales-estroma.

## ESTUDIO DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha de un cáncer de ovario se establece, bien en el contexto de una paciente con síntomas (sobre todo digestivos) o como hallazgo casual en una exploración clínica o ecográfica de una paciente asintomática, y requiere de un estudio prequirúrgico adecuado.

1. **Anamnesis:** Dirigida a la identificación de factores de riesgo de padecer un cáncer de ovario: postmenopáusicas, antecedentes familiares de cáncer de ovario, antecedentes de otras neoplasias como mama, endometrio, colon, nuligestas, uso de inductores de ovulación...Además se valorará la presencia de síntomas como náuseas, vómitos, estreñimiento.

## 2. **Exploración**

- Valoración del estado general
- Exploración abdominal para valorar la presencia de ascitis y/o tamaño de la tumoración

- Tacto bimanual evaluando el tamaño, consistencia y movilidad de la masa

### 3. Técnicas de imagen

El hallazgo incidental de una masa anexial es frecuente y suele ser benigna. A veces su caracterización suele ser un reto diagnóstico porque muchos tumores benignos y malignos tienen una apariencia similar como masas complejas e indeterminadas.

**Ecografía:** tanto por *vía abdominal* (de elección para la evaluación de grandes masas) como *vía vaginal*, técnica de imagen ideal y de primera línea para el diagnóstico de masas anexiales. Actualmente se recomienda la utilización de los criterios de riesgo desarrollados por el grupo de IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) (*Tabla 2*). Aplicando estas reglas se pueden clasificar el 76% de tumoraciones bajo la realización de la ecografía en manos expertas<sup>4</sup>.

**Tabla 2.** Criterios ecográficos de IOTA.

Se valoran 5 criterios ecográficos de benignidad (B) y 5 de malignidad (M):	
M1	Tumor sólido contornos irregulares
M2	Ascitis
M3	≥ 4 proyecciones papilares
M4	Tumor multilocular > 10 cm con áreas sólidas
M5	Vascularización abundante
B1	Lesión unilocular
B2	Componente sólido < 7 mm
B3	Sombra acústica
B4	Tumor multilocular > 10 cm sin áreas sólidas
B5	Vascularización ausente
<b>Maligno</b>	≥ 1 criterio malignidad no criterios benignidad
<b>Benigno</b>	≥ 1 criterio benignidad no criterios malignidad
<b>No clasificable</b>	ningún criterio de B o M o criterios de ambos grupos

El estudio **Doppler** de la masa sospechosa podría complementar y mejorar los resultados diagnósticos de la ecografía morfológica mediante la detección de aumento de vascularización intra y peritumoral, así como la demostración de índices de resistencia disminuídos.

La ecografía transvaginal (ECOTV) proporciona imágenes de alta resolución de los anejos y la abdominal permite estudiar las lesiones grandes y detectar otros signos de malignidad como ascitis, hidronefrosis, derrame pleural y enfermedad omental y peritoneal. Deben realizarse de forma combinada. Aun así su especificidad es baja y hasta en un 20% de las lesiones son

ecográficamente indeterminadas tras la exploración.

En los últimos años ha habido muchos intentos de mejorar el rendimiento diagnóstico de la ecografía y aunque la ECOTV es la primera prueba de

imagen para la valoración de una masa anexial, la tasa de falsos positivos se sitúa alrededor del 24%<sup>7</sup>. En 2009, Amor et al.<sup>8</sup> publicaron un estudio en el que se propuso una nueva clasificación ecográfica de las formaciones anexiales: Gynecologic Imaging Reporting and Data System (GI-RADS), basada en el patrón de reconocimiento y en criterios de la IOTA (*GI-RADS 1*: Definitivamente benigno; *GI-RADS 2*: muy probablemente benigno; *GI-RADS 3*: probablemente benigno; *GI-RADS 4*: probablemente maligno; *GI-RADS 5*: muy probablemente maligno). Se han publicado numerosos estudios que evalúan el rendimiento diagnóstico de esta nueva clasificación. En 2015, Rams et al<sup>7</sup>, establecen en sus resultados la alta fiabilidad de esta clasificación para catalogar correctamente las tumoraciones malignas y borderline en los grupos GI-RADS 4 y 5, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 89.2%.

**Resonancia magnética (RM):** de elección para caracterizar lesiones anexiales indeterminadas al ser superior para diferenciar lesiones benignas de malignas. Los criterios de RM que orientan a malignidad son similares a los ecográficos: *lesión sólida o con componente sólido > 4cm, paredes y septos engrosados > 3mm, proyecciones papilares, necrosis tumoral* y otros hallazgos adicionales como son la afectación de órganos pélvicos o de pared, la presencia de enfermedad peritoneal, mesentérica u omental, ascitis y/o adenopatías.

Según la morfología por RM que presenten las masas ováricas, éstas serán *quísticas, sólido-quísticas y sólidas*. Por otra parte, en función de la sospecha de malignidad que presenten se dividen en:

- Benignas no tumorales
- Tumores benignos
- Probablemente benignos
- Tumores malignos o con alta probabilidad de malignidad y dentro de ello se indicará si existen signos que sugieran *malignidad borderline*.

**Tomografía computerizada (TC):** presenta poca utilidad en la evaluación inicial de masas anexiales debido a su pobre contraste entre tejidos, excepto en el teratoma quístico maduro donde la identificación de grasa, fragmentos óseos y dientes es patognomónico.

En cambio, resulta especialmente útil en caso de estadio supuestamente avanzado de CEO, puesto que permite investigar la posibilidad de diseminación de la enfermedad fuera de la pelvis (implantes peritoneales, nódulos de epiplon), afectación del retroperitoneo (ganglionar) e incluso puede resultar útil en la evaluación de la resecabilidad quirúrgica primaria<sup>4</sup>.

#### 4. **Marcadores Tumorales**

Se recomienda solicitar el CA125 y en mujeres menores de 30 años añadir  $\alpha$ -feto-proteína y  $\beta$ -HCG para descartar tumores germinales. El nivel máximo de normalidad más usado para el CA125 es de 35 UI/ml en la postmenopausia y de 65 UI/ml en la premenopausia. Se pueden detectar niveles séricos elevados de CA125 en el 50 % de las pacientes con cáncer de ovario en estadio I y en el 80–90 % de los estadios III–IV<sup>4</sup>.

El mayor ensayo aleatorizado sobre el cribado de cáncer de ovario (UKCTOCS) asignó al azar a 202.638 mujeres posmenopáusicas de 50 a 74 años al grupo de no cribado, de ECOTV anual o de screening multimodal (MMS)<sup>10</sup>. Los 50.640 pacientes en el brazo de MMS recibió una evaluación anual con CA125, seguido por ECOTV si era anormal, con una guía de algoritmos<sup>Error! No se encuentra el origen de la referencia.</sup>. Los resultados preliminares sugieren que el MMS es efectivo para la detección de cáncer de ovario inicial. Este estudio presentará sus resultados en cuanto a impacto en mortalidad por cáncer de ovario en 2015.

Otro marcador que puede ser útil en el diagnóstico es la *glicoproteína 4 del epidídimo humano (HE4)* que tiene una sensibilidad similar al CA125 pero una mayor especificidad, especialmente en el diagnóstico diferencial con los tumores ováricos benignos. Así como el algoritmo *ROMA* (algoritmo del riesgo de malignidad ovárica) que relaciona el CA 125, HE4 y el estado de menopausia y predice la probabilidad de cáncer de ovario mejor que la determinación de estos marcadores de forma aislada. Para pacientes postmenopáusicas el algoritmo ROMA determina el bajo riesgo de malignidad de una patología ovárica con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 74%<sup>11</sup>.

La elevación del *Antígeno Carcino-Embrionario (CEA)* y/o del *CA19.9* puede orientar hacia un tumor epitelial de estirpe mucinosa y ello implica que debe hacerse diagnóstico diferencial entre tumor ovárico primario y metástasis de adenocarcinomas gastrointestinales.

## **ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚGICA DEL CÁNCER DE OVARIO**

Actualmente la exploración quirúrgica es el método que se considera más apropiado, y por ello de elección, para estadificar la enfermedad<sup>4</sup>. Se deben seguir los criterios FIGO o TNM y sus objetivos son:

1º Confirmación de masa anexial maligna

2º Descripción de los bordes del tumor, la distribución de las metástasis y el diagnóstico de posibles complicaciones (ej. Obstrucción, hidronefrosis, trombosis venosa).

3º Exclusión de otros tumores primarios como los del tracto gastrointestinal o páncreas, cuya forma de diseminación de las metástasis puedan simular un cáncer primario de ovario.

Las guías de la Sociedad Europea de Radiología Genitourinaria (ESUR) establecen a la **TC** como la modalidad de imagen de elección en la *estadificación prequirúrgica*. El volumen de cobertura debe incluir desde las bases pulmonares hasta las regiones inguinales y precisa administrar contraste oral e intravenoso para definir la extensión de la enfermedad<sup>5</sup>.

La RM se reserva cuando la TC no es concluyente o está contraindicada como en el embarazo, insuficiencia renal o alergia a contrastes iodados. Por último, en jóvenes o adolescentes puede establecerse la RM como técnica de primera elección.

La TC y la RM ayudan en la planificación terapéutica, para determinar qué pacientes son operables y cuales precisan tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Los criterios de “no resecabilidad óptima” de un cáncer de ovario son:

1. Enfermedad presaca retroperitoneal
2. Adenopatías por encima del hilio renal

3. Invasión de la pared abdominal
4. Metástasis hepáticas o subcapsulares
5. Implantes > 2cm en diafragma, saco menor, porta hepatis, fosa vesicular, cisura intersegmentaria, ligamento gastrohepático o gastroesplénico y meso de intestino delgado.

No obstante estos criterios no son absolutos y deben basarse en un consenso multidisciplinar.<sup>5</sup>

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía tiene un papel diagnóstico primario en la evaluación de las características morfológicas macroscópicas de la tumoración, identificando los signos de alta sospecha de malignidad:

- Multiloculación y/o patrón externo abigarrado
- Excrecencias papilares intra o extraquísticas
- Neovascularización anárquica
- Pared quística gruesa
- Líquido endoquístico oscuro, sanguinolento o mucinoso.
- Bilateralidad
- Signos de afectación de estructuras vecinas
- Adherencias gruesas
- Ascitis

Esta valoración se puede hacer vía laparotómica o laparoscópica. La laparoscopia es útil para descartar posibles falsos positivos de la evaluación prequirúrgica, evitando abordajes laparotómicos de mayor agresividad, a la vez que nos permite realizar una biopsia diagnóstica y una evaluación de la susceptible reseccabilidad del tumor. Fagotti et al<sup>13</sup>, en un estudio publicado en 2013, realizaron a una laparoscopia de estadificación a 300 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario entre los años 2006-2010. En función de los resultados, las pacientes eran sometidas a cirugía de citorreducción óptima o quimioterapia neoadyuvante con posterior cirugía de intervalo. En el 90% de

los casos se consiguió una reducción óptima del volumen tumoral sin influir negativamente en la supervivencia. Sin embargo, una revisión Cochrane publicada en 2014 no ha podido confirmar que la laparoscopia sea válida diagnosticar la extensión de la enfermedad<sup>14</sup>.

Un reciente metaanálisis<sup>21</sup> en el que se incluyeron un total de 11 ensayos controlados aleatorios con 591 casos involucrados de cáncer de ovario en estadio temprano, concluyó que para la cirugía de estadificación integral, la laparoscopia era equivalente o incluso mejor que laparotomía convencional. No hubo diferencias significativas en el tiempo quirúrgico, número de ganglios linfáticos extirpados, complicaciones intraoperatorias o mortalidad. En cuanto a la pérdida de sangre intraoperatoria, complicaciones postoperatorias menores y estancia hospitalaria fueron menores en el grupo de laparoscopia.

Ante cualquier masa sospechosa y especialmente en la postmenopausia, se recomienda actuar bajo la precaución de un protocolo oncológico, que incluye las siguientes maniobras quirúrgicas básicas<sup>4,5</sup>:

- Lavado peritoneal o aspiración de líquido ascítico existente
- Inspección completa de la cavidad abdominal
- Biopsia de lesiones sospechosas
- Extirpación de tumor sin rotura intra peritoneal, si es técnicamente posible
- Estudio anatómo-patológico intraoperatorio

El diagnóstico de certeza de malignidad es siempre anatómo-patológico. Para ello se puede practicar: biopsia diferida, citología diferida y/o histología intraoperatoria (si se dispone).

### **Metodología de la estadificación quirúrgica**

Junto al objetivo fundamental de la exéresis adecuada del tumor, la cirugía en el cáncer de ovario posee un papel trascendental en la estadificación de la enfermedad. Las diferencias entre la supervivencia de los estadios iniciales y avanzados es muy significativa. Gracias a la estadificación quirúrgica completa se reclasifican hasta un 20% de los tumores en estadios más avanzados<sup>4</sup>. La determinación o la clasificación de los estadios iniciales, sólo es posible tras la exclusión de las metástasis intraabdominales y/o retroperitoneales mediante

una exploración quirúrgica extensa y rigurosa. La metodología de esta revisión quirúrgica basada en las vías naturales de diseminación y extensión del cáncer epitelial de ovario, ha sido recomendada por el Gynecologic Oncology Group (GOG), y por la European Guidelines for Staging of Ovarian Cancer de la EORTC y debe incluir los procedimientos enumerados en la *Tabla 3*. Tras su consiguiente estudio histológico permitirá la estadificación final de la enfermedad.

**Tabla 3.** Procedimientos quirúrgicos para la correcta estadificación del cáncer de ovario

1. Abordaje quirúrgico amplio: laparotomía media supra-umbilical.
2. Cuidadosa inspección intra-abdominal y palpación de todas las superficies peritoneales y mesentéricas: hígado, estómago, vesícula, bazo y riñones
3. Lavado peritoneal para evaluación citológica, preferiblemente por compartimentos anatómicos
4. Omentectomía
5. Apendicectomía (ante sospechosa o confirmación de histología de tumor mucinoso)
6. Histerectomía total abdominal*
7. Anexectomía bilateral*
8. Biopsias peritoneales de zonas sospechosas o aleatorias en su defecto (peritoneo vesical, fondo de saco, ambos parietocólicos, fosa ovárica del lado afecto y cúpula diafragmática)
9. Liberación y biopsias de adherencias adyacentes al tumor primario
10. Biopsia de cualquier lesión sospechosa
11. Linfadenectomía pélvica y paraórtica, a lo largo de vasos ilíacos, aorta y cava entre arteria mesentérica inferior y vena renal izquierda

\* En pacientes con deseo reproductivo, estadio FIGO IA/IB y bajo grado histológico (en particular carcinomas endometrioides GI y mucinosos borderline o carcinomas GI-II) es aceptable practicar una estadificación completa preservando útero y/u ovario contralateral con finalidad reproductiva posterior.

## Tipos de cirugía en el cáncer de ovario

**Tabla 4.** Definiciones de tipos de cirugía

<b>CITORREDUCCIÓN 1<sup>a</sup></b>	Tiene como objetivo reseca la mayor masa tumoral posible antes del inicio de cualquier otro tratamiento.
<b>CIRUGÍA 2<sup>a</sup></b>	Cuando se realiza un tiempo después de haber completado el tratamiento primario (cirugía inicial y/o quimioterapia). <u>1-"SECOND-LOOK"</u> : en pacientes clínicamente libres de enfermedad tras haber completado su tratamiento primario inicial. <u>2-CITORREDUCCIÓN SECUNDARIA</u> : rescate quirúrgico de la enfermedad recidivada o persistente.

**CIRUGÍA DE INTERVALO**

Pacientes a los que de manera electiva se decide inicialmente tratar con quimioterapia neoadyuvante y citorreducción de intervalo como tratamiento primario en protocolo preestablecido.

### 1. Cirugía de citorreducción óptima primaria (COP)

Tiene como objetivo reseca la mayor masa tumoral posible antes del inicio de cualquier tratamiento. Según la cantidad de citorreducción quirúrgica obtenida, ésta se establece como:

- **Completa:** sin evidencia macroscópica de tumor residual tras la cirugía.
- **Óptima:** Implante de mayor tamaño al finalizar la cirugía < 1cm.
- **Subóptima:** Implante de mayor tamaño al finalizar la cirugía  $\geq$  1cm.

Se denomina cirugía citorreductora o cirugía de *debulking* al conjunto de maniobras quirúrgicas que tienen por objetivo reseca la mayor cantidad de tumor con intención curativa. La respuesta a la quimioterapia y la supervivencia, están directamente relacionadas con la enfermedad residual tras cirugía. De ahí la necesidad de insistir en el que se efectúe el máximo esfuerzo quirúrgico para obtener una COP, o aún mejor, completa (ausencia de tumor residual macroscópico). La extensión de la enfermedad y las características de cada paciente pueden influir y limitar el resultado citorreductor deseado. A pesar de ello, los altos índices descritos de estadificación incompleta y de cirugías citorreductoras “subóptimas” en este tipo de tumores orientan hacia una necesaria especialización en el tratamiento del cáncer de ovario, y son numerosas las opiniones que definen el cáncer de ovario como un tumor de tratamiento con resultados “equipo-dependientes”.

En un estudio publicado en Febrero de 2015 por Clark et al<sup>15</sup>, llevado a cabo en el Hospital General de Massachusetts, donde abogan por la cirugía de COP, concluyen que las pacientes con CEO avanzado sometidas cirugía de citorreducción presentan casi el doble de supervivencia que las pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante con posterior cirugía de intervalo, aun controlándolo por edad y etapa del cáncer. Además las pacientes con citorreducción quirúrgica completa tienen menor riesgo de muerte por su cáncer de ovario.

### 2. Quimioterapia neoadyuvante con cirugía de intervalo

La quimioterapia neoadyuvante (QTNeo) es la que se administra tras la verificación histológica de cáncer de ovario, sin intento citorreductor, puesto que se considera que el caso no es operable de inicio, bien sea por criterios de irresecabilidad (*Tabla 5*) o por contraindicación quirúrgica formal. Este protocolo puede resultar una alternativa válida a la citorreducción subóptima que, además de carecer de impacto sobre la supervivencia, se asocia a una alta tasa de morbi-mortalidad<sup>4</sup>. El protocolo de neoadyuvancia utiliza normalmente el mismo esquema farmacológico de la adyuvancia basado en Platino, asociado de Paclitaxel, evaluando después de 3 ciclos (y antes de los 6) la respuesta clínica mediante marcadores y radiología (TAC), antes de proceder a la consiguiente cirugía de intervalo. La validez de la QTNeo basada en la combinación de platino-paclitaxel ha sido soportada con un estudio fase III (EORTC/NCIC)<sup>16</sup>, en el cual se demostró que la QTNeo mejoró significativamente la tasa de citorreducción óptima aunque no se encontraron diferencias significativas en supervivencia.

Recientemente otro estudio en fase III (CHORUS) publicado en la revista *Lancet*<sup>17</sup>, ha concluido que la QTNeo basada en platino seguida de cirugía de intervalo es un estándar aceptable para las mujeres con cáncer de ovario avanzado y que la supervivencia no es inferior comparada con aquellas mujeres que se someten a cirugía de citorreducción primaria. Además las complicaciones postoperatorias y la muerte después de la cirugía eran menos comunes en el grupo de QTNeo.

Sin embargo, tanto los hallazgos del ensayo CHORUS como los del EORTC/NCIC están basados en una atención quirúrgica de baja calidad. Por ejemplo, en el ensayo CHORUS solo se consiguió citorreducción óptima en el 41% del grupo de cirugía primaria. Actualmente, una de las preocupaciones más importantes es que la QTNeo podría estar siendo utilizada como una excusa para dejar de lado el mayor esfuerzo quirúrgico o mejora de las habilidades quirúrgicas. Hay que tener en cuenta que la QTNeo no es, ni debe ser, lo contrario de la atención quirúrgica de alta calidad<sup>18</sup>.

**Tabla 5.** Criterios de irresecabilidad óptima primaria

✓ Metástasis viscerales extensas en hígado y pulmón (en caso de lesiones únicas puede
---

contemplarse su exéresis)
✓ Masas tumorales voluminosas en raíz del mesenterio, que afectan a arteria mesentérica superior
✓ Gran afectación de la serosa intestinal que obligara a extensa resección intestinal (síndrome de intestino corto)
✓ Conglomerados adenopáticos retroperitoneales voluminosos por encima de los vasos renales
✓ Nódulos diafragmáticos voluminosos, con penetración en tórax
✓ Pacientes inoperables: Pacientes con mal estado general y/o con patología asociada severa.

### 3. Cirugía de reevaluación. Segunda mirada (second look)

Se considera cirugía de reevaluación la que se practica en una paciente correctamente estadiada después de la quimioterapia de primera línea y que presenta remisión completa de la enfermedad (clínica, biológica y/o por exploraciones complementarias). Actualmente, no se recomienda practicarla de manera sistemática, salvo en ensayos clínicos, ya que no está demostrado que aporte ningún beneficio en la supervivencia final de las pacientes.

### 4. Citorreducción secundaria

Se define como el rescate quirúrgico de la enfermedad recidivada o persistente. Mientras que el papel de la citorreducción primaria está plenamente aceptado en el tratamiento del cáncer de ovario, el lugar de la citorreducción secundaria no está bien establecido, y probablemente, alguno de los beneficios que le son atribuidos se deba a la selección de pacientes de buen pronóstico y a la biología tumoral que permitió realizar una cirugía óptima. La citorreducción secundaria sólo produce beneficios en la supervivencia cuando se consigue cirugía óptima<sup>4</sup>. Los factores que predicen la resección completa aún no están claramente definidos. El intervalo libre de recidiva y la resección inicial parecen ser los factores más relevantes. La evaluación laparoscópica podría ayudar a aclarar las indicaciones para la cirugía<sup>19</sup>.

➤ *Citorreducción 2ª tras **persistencia** de la enfermedad:* aquella que se realiza tras citorreducción primaria subóptima después de 3-6 ciclos de quimioterapia de inducción. Podría estar indicada si los parámetros clínicos, bioquímicos y radiológicos son indicativos de respuesta favorable, aunque

posiblemente sólo aporta beneficios a las pacientes en las que no se realizó un esfuerzo quirúrgico inicial máximo.

➤ *Citorreducción 2ª tras **recidiva** de la enfermedad:* la realizada en una paciente cuya enfermedad recidiva después de un periodo libre de enfermedad tras el tratamiento primario. El periodo libre de enfermedad mínimo para recomendar la realización de una citorreducción 2ª es de 6 meses desde la finalización de la quimioterapia, si bien los beneficios son mayores cuanto más prolongado es este periodo, especialmente si es superior a los 18 meses.

En las pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible a platino, la capacidad de lograr una citorreducción quirúrgica completa se asocia con una mejoría significativa en la supervivencia general. Sin embargo, a falta de pruebas de ensayos controlados aleatorios, no está claro si lo anterior se debe exclusivamente al efecto quirúrgico o a la biología tumoral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del cáncer en España 2014. [Monografía en internet]. Madrid, 2014. Sociedad española de oncología médica (SEOM). [acceso 9 de septiembre de 2015]. Disponible en:  
[www.seom.org/seomcms/images/.../Las\\_cifras\\_del\\_cancer\\_2014.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/.../Las_cifras_del_cancer_2014.pdf)
2. Sociedad española de oncología médica [sede Web]. Madrid [actualizado 20 de abril de 2015; acceso 9 de septiembre de 2015]. Cáncer de ovario. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/ginecologico/ovario>
3. Prat J. FIGO GUIDELINES. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet.* 2014; 124 (1): 1–5.
4. Berek J, Crumb C, Friedlander M. FIGO CANCER REPORT 2012. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet.* 2012; 119 (2): 118-129.
5. Oncoguía SEGO: Cáncer Epitelial de ovario, trompa y peritoneo 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.

6. Fuentes J, Vicente D, Menjón S, Rubio MJ. Protocolo Hospitalario de Cáncer Epitelial de Ovario. 2015.
7. Rams N, Muñoz R, Soler C, Parra J. Resultados de la clasificación Gynecologic Imaging Reporting and Data System para la catalogación de masas anexiales. Prog Obstet Ginecol. 2015; 58(3):125-129.
8. Amor F, Vaccaro H, Alcázar JL, León M, Craig JM, Martínez J. Gynecologic imaging reporting and data system: A new proposal for classifying adnexal masses on the basis of sonographic findings. J Ultrasound Med. 2009; 28:285-91.
9. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I, International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of adnexal tumors: A consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000; 16:500-5.
10. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Lancet Oncol. 2009; 10 (4):327-40.
11. García J, Hurtado F, Menjón S. ¿Es posible el screening del cáncer de ovario? XVI Curso de Actualización en Obstetricia y Ginecología. 2012.
12. Ortiz B, Aznar E, García A, et al. HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer. Tumour Biol. 2014 Jul; 35(7):7249-58
13. Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, et al. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: impact on prognosis in a single institution experience. Gynecol Oncol. 2013; 131(2):341-6.
14. Rutten MJ, Leeflang MMG, Kenter GG, Mol BWJ, Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with

- advanced ovarian cancer (Review). The Cochrane Library 2014, Issue 2. <http://www.thecochranelibrary.com>
15. Clark R, Clemmer J, Melamed A, Rauh-Hain JA, et al. Primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer is associated with improved survival. *Gynecol Oncol.* 2015; 136(2): 403-404
  16. Chi D, Musa F, Dao F, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol.* 2012; 124(1):10-14.
  17. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015; 386(9990):249-257.
  18. Kang S. Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer: do we have enough evidence? *Lancet.* 2015; 386(9990): 223–224.
  19. Laas E, Luyckx M, De Cuypere M, et al. Secondary Complete Cytoreduction in Recurrent Ovarian Cancer Benefit of Optimal Patient Selection Using Scoring System. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24(3):496-505.
  20. Citorreducción quirúrgica para el cáncer de ovario epitelial recidivante (Revision Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 2. Art. No.: CD008765. DOI:10.1002/14651858.CD008765.
  21. Lu Y, Yao DS, Xu D. Systematic review of laparoscopic comprehensive staging surgery in early stage ovarian cancer: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015; 54(1): 29-38.