

# Cáncer de ovario

**CARLOS ENRIQUE LÓPEZ BETANCOURT**

**DAVID ISLA ORTIZ**

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA (INCAN) (MÉXICO)

## Resumen

Señala la American Cancer Society (ACS) que el cáncer de ovario ocupa el quinto lugar como causa de fallecimientos por cáncer entre las mujeres y es el responsable de más fallecimientos que cualquier otro cáncer del sistema reproductor femenino. El riesgo de una mujer de padecer cáncer ovárico durante el transcurso de su vida es de aproximadamente 1 en 78. El cáncer de ovario puede ser difícil de diagnosticar en etapas tempranas debido a su poca sintomatología o por presentar síntomas inespecíficos como lo son el dolor abdominal y/o pélvico, en cuanto va progresando la enfermedad aparece distensión abdominal, se puede encontrar una tumoración abdominal palpable en hipogastrio, con aumento del perímetro abdominal y ascitis, así mismo la paciente puede presentar saciedad temprana, urgencia urinaria, constipación, náusea, vómito, pérdida de peso.

## Palabras clave

Cáncer de ovario; mortalidad; síntomas inespecíficos.

## Introducción

El cáncer de ovario representa el tercer cáncer ginecológico a nivel mundial; en primer lugar, se encuentra el cáncer cervicouterino, en segundo, el cáncer de endometrio, y es tres veces más letal que el cáncer de mama.<sup>(1)</sup>

A nivel mundial el cáncer con mayor incidencia es el cáncer de mama, seguido por el de pulmón y colon-recto. En cuanto al cáncer de ovario ocupa el lugar número 17 en las mujeres con 313.102 casos nuevos por año y una mortalidad de 207.252 muertes por año. Hablando específicamente por cada región del mundo, la mayoría de los casos reportados provienen de Asia con el 54,4 %, en América Latina tenemos el 7,5 %.<sup>(2)</sup>

En promedio, la edad al diagnóstico es de 63 años (datos de Estados Unidos), pero el 39,7 % son mujeres menores a 50 años.<sup>(3)</sup>

De manera general los tumores benignos del ovario representan el 80 % y los malignos el 20 %. El 70 % de las pacientes se encuentran en etapa localmente avanzada y el 70 % son serosos de alto grado.<sup>(4)</sup>

En Argentina, el cáncer en la mujer por orden de incidencia es: el más frecuente es el cáncer de mama con 22.024 casos nuevos por año, seguido de colorrecto con 7.402 casos, le sigue el cérvico-uterino con 4.583 casos, pulmón con 4.372 casos, tiroides con 3.437 caso; en cuanto al cáncer de ovario, ocupa la posición número 15 con 2.199 casos. Hablando de mortalidad, el cáncer de ovario ocupa el lugar 14 con 1.393 casos por año con una prevalencia de 26,75 por cada 100.000.<sup>(2)</sup>

## Patología

A partir de su origen embriológico, el ovario tiene tres tipos de componentes que pueden dar origen a los tumores:

- Tumores del epitelio-estroma de la superficie o también llamados tumores epiteliales
- Tumores germinales
- Tumores del estroma de los cordones sexuales

## Tumores epiteliales

El cáncer de ovario es una entidad muy heterogénea, la cual en su mayoría está representada por tumores epiteliales que derivan de la superficie epitelial de las células, dando origen a distintos subtipos histológicos:

- Serosos (alto y bajo grado) (60-80 %)
- Mucinosos
- Endometroide
- Células claras
- Tumor de Brenner
- Indiferenciado
- Mixtos

Asimismo cada tumor, con excepción de los indiferenciados, tienen su componente benigno, limítrofe y maligno.<sup>(5)</sup>

	BENIGNO	<i>BORDERLINE</i>	MALIGNO
<b>Seroso</b>	Cistadenoma Adenofibroma Papiloma superficial	Proliferación atípica Micropapilar tipo no invasivo	Seroso de bajo grado Seroso de alto grado
<b>Mucinoso</b>	Cistadenoma Adenofibroma	Mucinoso con proliferación atípica	Carcinoma mucinoso
	Endometroide cístico Cistoadenoma endometroide Adenofibroma endometroide	Endometroide con proliferación atípica	Carcinoma endometroide
<b>Células Claras</b>	Cistadenoma Adenofibroma	Tumor de células claras con proliferación atípica	Carcinoma de células claras
<b>Células Transcicionales</b>	Tumor de Brenner	Tumor de Brenner con proliferación atípica	Tumor maligno de Brenner
<b>Indiferenciados</b>			
<b>Carcinosarcomas</b>			

TUMOR	TIPO	CÉLULA QUE LO ORIGINA	LESIÓN PRECURSORA	MUTACIONES MÁS FRECUENTES	RIESGO FAMILIAR
Endometroide	I	Células epiteliales	Tumor endometroide limítrofe	ARID1A, PIK3CA, TERT	Síndrome de Lynch
Células claras	I	Células epiteliales	Tumor endometroide limítrofe	ARID1A, PIK3CA, PTEN, CTNNB1, KRAS, TP53, RPL22	Síndrome de Lynch
Mucinoso	I	Desconocido	Cistadenoma, mucinoso, tumor limítrofe, tumor de Brenner	KRAS, TP53, CDKN2A, BRAF, RNF43	Desconocido
Brenner	I	Células transicionales de la tuba uterina	Tumor benigno de Brenner	Mutaciones puntuales esporádicas, amplificaciones de MYC	Desconocido
Seroso de bajo grado	I	Células progenitoras de la tuba uterina o células epiteliales secretoras	Tumores serosos limítrofes	KRAS, NRAS, BRAF, EIF1AX, USP9X, FFAR1, NF1, HRAS	Desconocido

Seromucinoso	I	Las mismas para endometroide. Carcinomas mucinosos y serosos de bajo grado	Los mismos para endometroide, tumores serosos de bajo grado y carcinomas mucinosos	KRAS, PIK3CA, PTEN, ARID1A	Desconocido
Seroso de alto grado	II	Células progenitoras de la tuba de Falopio o células epiteliales secretoras	STIC, SCOUT, TP53	TP53, BRCA1, BRCA2, amplificación de CNAs de CCNE1, delección de PTEN, RB1 y pérdida de NF1	BRCA1, BRCA2, BRIP1, PALB2, RAD51C y RAD541D
Carcinosarcoma	II	Desconocido	Ninguna	TP53, PI3KCA, PPP2R1A, KRAS, PTEN, CHD4, BCOR, Histona H2A y H2B	Desconocido
Tumor de la Granulosa	Juvenil /adulto	Células de la granulosa / del cordón sexual estromal	Desconocido	FOX2L en 87% del tipo adulto	Desconocido
Sertoli-Leydig	NA	Células de la granulosa o células estromales	Ninguna	DICER1	Síndrome DICER1
Células pequeñas	NA	Células ováricas	Ninguna	SMARCA4	RTPS2 (SMARCA4)

		residentes (raro)		
FIBROMA	NA	Células estromales ováricas	Ninguna	Ninguna

Actualmente con el advenimiento de nuevas terapias blanco, se ha buscado catalogar al cáncer de ovario dependiendo de sus alteraciones genéticas:

SUBTIPO	CARACTERÍSTICAS	GENES EXPRESADOS	VÍAS PRINCIPALES	DESENLACE CLÍNICO
C1/Mesenquimal (28 %)	Extensa infiltración por miofibroblastos (desmoplasia) Expresión genética mesenquimal	↑ COLL11A1, CXCL14, POSTN, SNAIL2, VCAN, ZEB1	Adhesión focal Interacción con receptores ECM Señalización JAK-STAT Señalización TGF-β Señalización VEGF Señales de fibroblasto a EMT/células madre	Mal pronóstico

<b>C2/Inmunoreactivo</b> (21,5 %)	Infiltración extensa intratumoral de linfocitos T	↑ CXCL10, CXCL11, PSMB8, PSMB9, TAP1	Señales de receptor de células T Receptores <i>toll-like</i> Maquinaria de antígenos de presentación	Mejor pronóstico
<b>C5/Proliferativo</b> (20,5 %)	Baja expresión de marcadores o de desdiferenciación, limitada infiltración inflamatoria, activación de vías de señalización que involucran oncogenes y factores de células madre. Baja tasa de mutaciones en BRCA 1-2	↑ HMGA2, SALL2, SOX11, TCF7L1	Señalización del ciclo celular NOTCH	Mal pronóstico
<b>C4/Desdiferenciado</b> (17,5 %)	Alteraciones genéticas que se asemejan a los tumores <i>borderline</i>	↑ COLEC11, DEFB1, ITGB4, MGLL, MLPH, STAR	Metabolismo del ribosoma citocromo p450	Pronóstico intermedio
<b>C4/Anti-mesenquimal</b> (12,5 %)	Regulación a la baja de genes que típicamente están al alta en el tipo mesenquimal. Baja	↓ COLL11A1, DCN, FAP, POSTN, VCAN, ZEB1	Forforilación oxidativa de peroxisomas Metabolismo de butanoato	Mejor pronóstico

tasa de mutaciones  
en BRCA 1-2

TESTA U, PETRUCCI E, PASQUINI L, CASTELLI G, PELOSI E. OVARIAN CANCERS: GENETIC ABNORMALITIES, TUMOR HETEROGENEITY AND PROGRESSION, CLONAL EVOLUTION AND CANCER STEM CELLS. *MEDICINES*. 2018;5(1):16. <[HTTPS://DOI.ORG/10.3390/MEDICINES5010016](https://doi.org/10.3390/MEDICINES5010016)>

## Patología

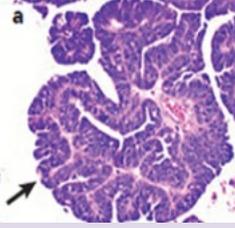
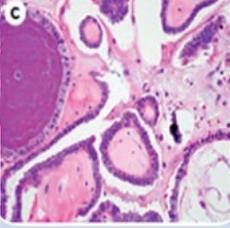
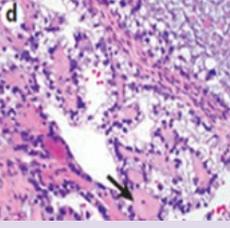
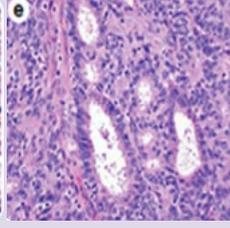
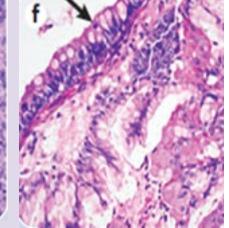
El carcinoma seroso se subdivide, dependiendo de sus características histológicas, en bajo y alto grado, se caracteriza por un patrón de crecimiento papilar complejo formado por células cúbicas con polimorfismo.

El carcinoma endometroide contiene un patrón glandular complejo con célula cilíndricas con diferenciación endometrial y citoplasmas amplio apical de aspecto mucinoso.

Los carcinomas de células claras contienen un patrón de crecimiento heterogéneo con áreas microquísticas, áreas solidas, nidos y formaciones papulares revestidas de células cúbicas con núcleos pleomorfos y apicales, recordando a una tachuela.

Los carcinomas mucinosos tienen una diferenciación que rememora el endocérvix o el intestino, formando estructuras glandulares revestidas de células columnares con atipia leve y citoplasma amplio con mucina, ya sea con microvesículas (tipo cervical) o grandes vacuolas de mucina (células caliciformes).

Los carcinomas de células transicionales recuerdan el urotelio, tienen configuración en láminas, nidos y papilas compuestas de células cúbicas con núcleos redondos.<sup>(7)</sup>

SEROSO ALTO GRADO	SEROSO BAJO GRADO	CELULAS CLARAS	ENDOMETRIOIDE	MUCINOSO
				
Bilateral 50-60 % 90 % EC III-IV 70 %, asociado a carcinoma intraepitelial de salpínges, mutación p53, p16, pérdida de BRCA1	10 % Asociado a borderline, mutación de BRAF/K-RAS PR 57 % ER 87 %	5 % Bilateral 2 % 20-50% EC I- II Papilar, tubuloquistico, sólido PR 8 % ER 19 % Ausencia de WT1	10 % Bilateral 17 % 50 % EC I-II Tubular, cribiforme, sólido PR 67 % ER 76 % B CATENINA (+)	2,4 % Bilateral 7 % 50-75 % EC I-II Intestinal CK 7, B-CATENINA P16 (-) MUTACIÓN K- RAS

Cada subtipo a su vez tiene perfiles de inmunohistoquímica diferentes, los cuales son: <sup>(8)</sup>

- Serosos: positivo difuso para P53, WT-1 y CK7
- Endometrioides: positivo para vimentina, CK7, PTEN, ARID1A y difuso para receptores de estrógenos
- Células claras: napsina A y CD30
- Mucinoso endocervical: CK7, P16, ACE
- Mucinoso intestinal: CK20, CDX2, SATB2
- Células transicionales: CK7, CK20, uroplaquina, WT-1

## Patogénesis

Existen varias teorías sobre el origen del cáncer de ovario, entre las cuales se encuentran:

- Ovulación incesante
- Exceso de gonadotropinas
- Teoría de la inflamación<sup>(9)</sup>

## Factores de riesgo

Los factores de riesgo podemos dividirlos en dos grandes grupos:

- **Heredo-familiares:** encontramos síndromes hereditarios como el síndrome mama-ovario, el síndrome de Lynch, la anemia de Fanconi y el síndrome de Peutz Jaguer con un riesgo relativo (RR) del 5-10.
- **Hormonales:** los factores como la menarca temprana y la menopausia tardía con un RR del 1,5; los reproductivos como la infertilidad, la postmenopausia y la edad avanzada con RR 2; los inflamatorios como el síndrome de ovario poliquístico, la obesidad, el tabaquismo y la endometriosis con RR 2,5; y los geográficos, ya que la población asiática y los hispanos tenemos un RR del 1,2.<sup>(9, 10)</sup>

## Factores protectores

Los reproductivos como el embarazo y la lactancia.<sup>(11)</sup>

## Tamizaje

Al momento no hay ningún estudio en el que esté documentado como método efectivo de tamizaje que pueda reducir la mortalidad en el cáncer de ovario. El estudio UCK TOCS utilizó como método el USG y el marcador Ca 125 como método de *screening* y demostró que, para detectar un caso, dos mujeres tuvieron una cirugía innecesaria y se requieren 641 mujeres seguidas en un lapso de 14 años para prevenir una muerte.<sup>(12)</sup>

Hay estudios que han utilizado el marcador Ca 125, el ultrasonido de pelvis y la exploración física; sin embargo, ninguno de ellos cuenta con la sensibilidad y especificidad necesarias. La baja prevalencia y la falta de estudios de *screening* de alta calidad hacen que se incrementen los falsos positivos.<sup>(13)</sup>

Por lo que actualmente no se recomienda realizar estudios de tamizaje en la población general, solamente en pacientes con alto riesgo, las cuales tienen antecedentes de cáncer de mama y ovario en la familia, que tengan mutación del BRCA o algún otro síndrome hereditario, mujeres con algún familiar cercano que tenga cáncer de mama u ovario antes de los 35 años. El estudio ROCA (*Risk of Ovarian Cancer Algorithm*) concluyó que la salpingo-ooforectomía reductora de riesgo es el tratamiento ideal para pacientes con alto riesgo de padecer dicho cáncer. De este estudio se desprende el algoritmo de ROCA, el cual es una estrategia para detectar cáncer de ovario en mujeres con riesgo normal, tiene una sensibilidad del 86 % y un VPP del 19 %. Utiliza mediciones seriadas anuales de Ca 125 y USG pélvico. Clasifica a las pacientes con riesgo bajo, intermedio y alto. Se ha visto una disminución en la mortalidad de 6 % en pacientes mayores de 50 años el cual incrementa al 9 % si se utiliza por 30 años. Así mismo existen otros índices que utilizan diversos marcadores como el OVASURE, OVA y ROMA, sin embargo, tienen poco uso.<sup>(14, 15)</sup>

## Cuadro clínico

Pueden ser sintomáticos o ser diagnosticados de manera tardía por las complicaciones que presentan.

La gran mayoría de los tumores anexiales ocurren en la etapa reproductiva y la mayoría de estas son benignas, por lo que en estas pacientes se deberá de descartar una tumoración maligna como parte de los diagnósticos diferenciales.<sup>(16)</sup>

En las pacientes premenarcas ocurren con mejor frecuencia que en edades reproductivas, sin embargo, cuando se presentan, cerca del 20 % tienen torsión anexial y el 80 % de estos serán malignos. Los tumores de células germinales son los más frecuentes; sin embargo, pueden existir casos de tumores epiteliales en este grupo etario. Algunos pueden ser hormonalmente activos, dando una pseudopubertad precoz (síndrome de McCune-Albright).<sup>(17)</sup>

El cáncer de ovario puede ser difícil de diagnosticar en etapas tempranas debido a su poca sintomatología o por presentar síntomas inespecíficos como lo son el dolor abdominal y/o pélvico, en cuanto va progresando la enfermedad aparece distensión abdominal, se puede encontrar una tumoración abdominal palpable en hipogastrio, con aumento del perímetro abdominal y ascitis, así mismo la paciente puede presentar saciedad temprana, urgencia urinaria, constipación, náusea, vómito, pérdida de peso.

De manera inicial, el abordaje del tumor pélvico es con una historia clínica buscando factores de riesgo o antecedentes que nos hagan sospechar de una patología hereditaria, posteriormente la exploración física, la cual puede presentar fatiga, pérdida de peso, distensión abdominal, una tumoración en hipogastrio, dolor pélvico, puede presentar

ascitis, con red venosa colateral. Al tacto vaginal, dependiendo del volumen tumoral y de ascitis, podemos encontrar los fondos de saco ya sea ocupados por el tumor o abombados por la ascitis. Con estos datos se deben identificar condiciones urgentes que ameriten manejo quirúrgico, como lo son el embarazo ectópico y la torsión anexial; posteriormente se valorará el riesgo de malignidad que tiene el tumor debido a las características clínicas y por imagen que éste presente.

Teniendo la sospecha procedemos a solicitar estudios de laboratorio e imagen siendo importantes la biimetría hemática, la química sanguínea debido a que puede presentar insuficiencia renal, las pruebas de función hepática con especial énfasis en la deshidrogenasa láctica, la cual es un índice de proliferación celular.

## Marcadores tumorales

Contamos con marcadores tumorales como el Ca 125, Ca 19.9, el antígeno carcinoembrionario (ACE), la hormona gonadotropina coriónica (HGC), la alfafetoproteína (AFP) y la inhibina A para el abordaje en general de los tumores ováricos; el ACE, la HGC y la AFP se van a presentar elevadas en tumores germinales, la inhibina A en tumores del estroma ovárico.

El marcador tumoral Ca 125 es una glicoproteína que se expresa en el tejido derivado del tracto mulleriano y del epitelio celómico. Se eleva en el 80 % de todos los cánceres de ovario, pero solo se encontrará elevado en el 50 % en etapas tempranas, por lo que correlaciona su nivel con la etapa clínica. Tiene una sensibilidad del 50-62 % con una especificidad del 74-98,5 % y un VPP 95 % con cifras > 95 u/ml. La Sociedad de Ginecólogos Oncólogos y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia han determinado que el punto de cohorte en pacientes premenopáusicas es de

> 200 UI/ml, mientras que en las postmenopáusicas es de 35 UI/ml. Sin embargo, conforme el estadio es más avanzado, la sensibilidad aumenta por la carga tumoral, siendo en etapa I del 50 %, etapa II 90 %; etapa III 92 % y etapa IV del 94 %. En cuanto a la histología, también encontramos variaciones en ella, siendo positivo en el 80 % de los serosos; 60 % mucinosos, 75 % endometroide; 70 % en células claras y 88 % en indiferenciados.<sup>(11)</sup> También es útil para detectar recurrencias si el marcador se negativizó después del tratamiento óptimo, si tiene una elevación al doble del basal tiene un 90 % de sensibilidad para progresión o recurrencia.<sup>(18)</sup>

El otro marcador es el HE4, una glicoproteína que se expresa en el epitelio del ovario, originalmente descubierta en las células epiteliales del epidídimo, siendo lo normal < 150 pm/l. Esta glicoproteína es codificada por WFDC2 en C20q12-13.1 expresado en el 50 % de los tumores de células claras, 90 % de serosos y la mayoría de los endometrioides. Tiene una sensibilidad del 74 % con especificidad del 85 %.<sup>(19,20)</sup>

Otros marcadores tumorales con los que se cuenta son:

- *MMP7*: es un factor de crecimiento epitelial, facilita la invasión y angiogénesis por degradación de macromoléculas de la matriz extracelular.<sup>(11)</sup>
- *ACE*: glicoproteínas involucradas en adhesión celular, se produce en tejidos gastrointestinales durante la embriogénesis.
- *Ca 19.9*: se encuentra elevado en el cáncer de colon y páncreas, sin embargo, presenta elevaciones hasta un 80 % de histología mucinoso < 37 U/mL.<sup>(11)</sup>
- *C 11q22.3*: está implicado en factores de crecimiento epitelial, facilita la invasión y angiogénesis. Es producido por degradación de macromoléculas de la matriz extracelular.<sup>(12)</sup>

- *Glicoproteínas involucradas en adhesión celular*: se producen en tejidos gastrointestinales durante la embriogénesis.<sup>(13)</sup>

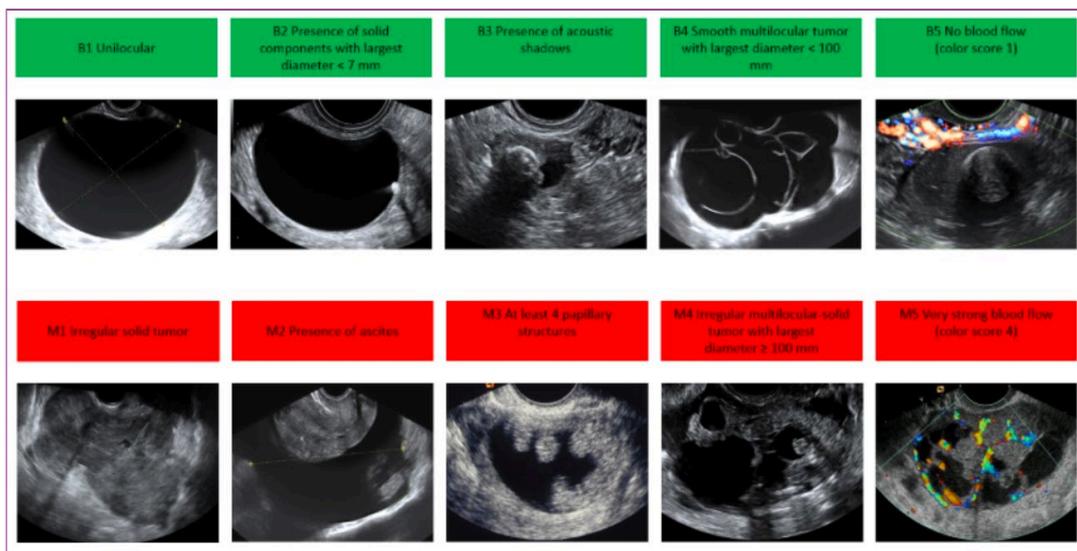
## Diagnóstico

El primer estudio de imagen a solicitar es el ultrasonido transvaginal, para el cual contamos con dos escalas de riesgo: el IOTA y el O-RADS.<sup>(14)</sup>

La clasificación de IOTA identifica características de benignidad y de malignidad en el tumor ovárico, las cuales son:<sup>(15)</sup>

BENIGNO	MALIGNO
Unilocular	Sólido e irregular
Presencia de componentes sólidos < 7 mm	Ascitis
Presencia de sombra acústica posterior	Al menos cuatro estructuras papilares
Multilobulado longitud máxima de 10 cm	Multilobulado con un diámetro > 10 cm
No flujo sanguíneo	Flujo sanguíneo fuerte

Cuenta con una sensibilidad del 92,8 % (intervalo de confianza del 95 %) y especificidad del 92,9 % (intervalo de confianza del 95 %).



El sistema O-RADS (*Ovarian Risk Stratification and Management System*) como su similar en mama y tiroides (BIRADS y TIRADS, respectivamente) otorga un riesgo de malignidad dependiendo de los hallazgos ultrasonográficos y da un manejo para cada caso.<sup>(16)</sup>

O-RADS	IOTA	PREMENOPAUSIA	POSTMENOPAUSICA
0	Incompleto	Repetir el estudio y realizar uno alternativo	
1	Ovario normal Folículo < 3 cm	Ninguno	N/A
2	Probablemente benigno (< 1%) Quiste simple 3-10 cm	N/A Seguimiento en 8-12 semanas	Ninguno Seguimiento a 1 año
3	Bajo riesgo de malignidad (1-10%) Quiste unilocular > 10 cm	Especialista en US o RMI Referir a Ginecología	
4	Riesgo intermedio (10-50%) Quiste multilocular, paredes delgadas, mayor 10 cm, P1-3	Especialista en US o RMI Referir a Ginecología Oncológica	

O-RADS	IOTA	PREMENOPAUSIA	POSTMENOPAUSICA
5	Alto riesgo (> 50 %)  Componente sólido > 80 %, contorno irregular, P4	Referir a Ginecología Oncológica	

## Índices de riesgo

Se utiliza el índice de Goff, el cual evalúa la distensión abdominal, el aumento de volumen, la disfagia, la plenitud postprandial y el dolor abdominal/pélvico, los cuales deben de haber aparecido en el último año y haber estado por lo menos con doce episodios por mes. Tiene una sensibilidad en etapas tempranas del 57 %, pero se eleva al 80 % en etapas tardías con una especificidad del 80 %.<sup>(17)</sup>

Contamos también con el índice de Jacobs, el cual es un índice de riesgo de malignidad, basado en los hallazgos por USG; toma en consideración criterios de benignidad, criterios de malignidad, el resultado del CA 125. Se consideran benignos con un índice menor a 25, dudoso de 25 a 200 y maligno con puntajes mayores a 200. Tiene una sensibilidad del 85,4 % y especificidad del 96,9 %.<sup>(18)</sup>

### CRITERIOS DE BENIGNIDAD

Para considerarlo benigno debe incluir al menos un criterio de benigno y ninguno de maligno

Unilocular

Componente sólido donde el mayor tiene un diámetro < 7 mm

Tumor multilocular, bordes regulares, diámetro < 100 mm

Sin señal al Doppler color, score color 1

## CRITERIOS DE MALIGNIDAD

Para considerarlo maligno debe de incluir al menos un criterio de malignidad

Tumor sólido irregular

Presencia de ascitis

Tumor sólido, multilocular, bordes irregulares, tamaño > 100 mm

Señal vascular muy intensa, score color 4

## ÍNDICE DE RIESGO DE MALIGNIDAD

Multilocularidad

Áreas sólidas

Tumores bilaterales

Ascitis

Evidencia de metástasis

0= sin ninguna característica

1= 1 característica

2= 2 o más características

Estado menopáusico

Premenopausia = 1 punto

Postmenopausia = 3 puntos

IRM x Estado menopáusico x Ca 125 15 = Valores > 200 indican alto riesgo de malignidad

## Tomografía axial computarizada

En caso de alta sospecha de cáncer de ovario de debe de solicitar una tomografía abdominopélvica contrastada e incluso de tórax en caso de enfermedad avanzada. La tomografía abdominopélvica es útil para valorar la carga tumoral abdominal, ya sea peritoneal, intraparenquimatosa, y se puede valorar si la enfermedad es citorreducible de inicio, tiene una sensibilidad del 86-96 % y especificidad del 35-90 %, es el estudio

preferido de manera preoperatoria. Se ha reportado que la presencia de implantes peritoneales mayores a 2 cm en el abdomen superior, involucro del mesenterio, presencia de ganglios para-aórticos suprarrenales, afección del omento hacia el bazo, estomago y fondo de saco, así como hidrouréter están asociados a una baja probabilidad de cirtorreducción.<sup>(19)</sup>

### **Ultrasonido**

En caso de que el ultrasonido no sea concluyente, el siguiente estudio de elección es la resonancia magnética, esta es útil en pacientes en quienes se busca preservación de la fertilidad para valorar infiltración a órganos pélvicos, planear el procedimiento quirúrgico e implantes peritoneales, con una sensibilidad del 67-95 % y especificidad del 77-95 %.<sup>(20)</sup>

### **PET**

La tomografía por emisión de positrones es el estudio ideal en el seguimiento del cáncer de ovario en etapas avanzadas, así mismo es útil valorando recurrencia por elevación de marcadores tumorales, tiene una sensibilidad del 58-84 % y una especificidad del 76-100 %.<sup>(21)</sup>

### **Diagnóstico diferencial**

Varía dependiendo de la edad de la paciente. En pacientes jóvenes se deberá de hacer con quistes funcionales.

BENIGNAS	INFLAMATORIAS	NEOPLÁSICAS (BENIGNAS)
Quistes funcionales/fisiológicos Ovario poliquístico	Enfermedad pélvica inflamatoria Absceso tubo-ovárico	Epiteliales Germinales Cordones sexuales Teratoma quístico maduro
	NO GINECOLÓGICAS	MALIGNAS
Relacionadas al embarazo	Apendicitis Absceso diverticular	Epiteliales Germinales Cordones sexuales metastásicos
Embarazo ectópico	OTROS	
Quistes tecaluteínicos Cuerpo lúteo del embarazo	Leiomioma Quistes paraováricos Quistes paratubáricos Riñón pélvico Quiste de inclusión peritoneal	
	CUERPO LÚTEO DEL EMBARAZO	
Luteoma		

## Etapa clínica

La etapificación en el cáncer de ovario es de manera quirúrgica; sin embargo, las pacientes que por sus condiciones o con evidencia franca de metástasis en estudios de imagen podrán ser clasificadas con base a estos estudios.

Los dos sistemas usados para la estatificación del cáncer de ovario, el sistema FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)<sup>(22)</sup> y el sistema de clasificación del cáncer TNM del AJCC (American Joint Committee on Cancer)<sup>(23)</sup> son básicamente los mismos.

ETAPA AJCC	AGRUPAMIENTO PARA ESTABLECER LA ETAPA	ETAPA FIGO	DESCRIPCIÓN DE LA ETAPA
I	T1 N0 M0	I	El cáncer está solamente en el ovario (u ovarios) o la(s) trompa(s) de Falopio (T1)  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
IA	T1a N0 M0	IA	El cáncer está en un ovario, y el tumor está restringido al interior del ovario; o el cáncer está en una trompa de Falopio, y solo se encuentra dentro de la trompa de Falopio. No hay cáncer en las superficies externas del ovario o de la trompa de Falopio. No hay células cancerosas en el líquido (ascitis) o en los lavados del abdomen y la pelvis (T1a)  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
IB	T1b N0 M0	IB	El cáncer está en ambos ovarios o en las trompas de Falopio, pero no en sus superficies externas. No hay células cancerosas en el líquido (ascitis) o en los lavados del abdomen y la pelvis (T1b). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
IC	T1c N0 M0	IC	El cáncer está en uno o ambos ovarios o en las trompas de Falopio, y tiene cualquiera de las siguientes características:  El tejido (cápsula) que rodea el tumor se reventó durante la cirugía, lo que podría permitir que las células cancerosas se derramen hacia el abdomen y la pelvis (llamado derrame quirúrgico). Esta etapa se identifica como IC1  El cáncer se encuentra en la superficie exterior de al menos uno de los ovarios o trompas de Falopio, o la cápsula (tejido que rodea el tumor) se reventó antes de la cirugía (lo que podría permitir que las células cancerosas se derramen hacia el abdomen y la pelvis). Esta etapa se identifica como IC2  Hay células cancerosas en el líquido (ascitis) o en los lavados del abdomen y la pelvis. Esta etapa se identifica como IC3  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
II	T2 N0	II	El cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios o en las trompas de Falopio y se ha propagado a otros órganos (como el útero, la vejiga, el colon

ETAPA AJCC	AGRUPAMIENTO PARA ESTABLECER LA ETAPA	ETAPA FIGO	DESCRIPCIÓN DE LA ETAPA
	M0		sigmoide, o el recto) de la pelvis o hay cáncer peritoneal primario (T2). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
<b>IIA</b>	T2a N0 M0	IIA	El cáncer se ha propagado o ha invadido (ha crecido en) el útero, o las trompas de Falopio, o los ovarios. (T2a) No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
<b>IIB</b>	T2b N0 M0	IIB	El cáncer está en la superficie externa o ha crecido hacia otros órganos cercanos en la pelvis, como la vejiga, el colon sigmoide o el recto (T2b). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)
<b>IIIA1</b>	T1 o T2 N1 M0	IIIA1	El cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios o en las trompas de Falopio, o hay cáncer peritoneal primario (T1) y pudo haberse propagado o crecido hacia órganos cercanos en la pelvis (T2). Se ha extendido a los ganglios linfáticos retroperitoneales (pélvicos y/o paraaórticos) solamente. No se ha propagado a sitios distantes (M0)
<b>IIIA2</b>	T3a N0 o N1 M0	IIIA2	El cáncer está en uno o ambos ovarios o en las trompas de Falopio, o hay cáncer peritoneal primario y se ha propagado o ha crecido hacia órganos fuera de la pelvis. Durante la cirugía, el cáncer no se puede observar a simple vista en el abdomen (fuera de la pelvis), pero se detectan depósitos diminutos de cáncer en el revestimiento del abdomen cuando se examina en el laboratorio (T3a)  El cáncer pudo o no haberse propagado a los ganglios linfáticos retroperitoneales (N0 o N1), pero no se ha propagado a partes distantes (M0)
<b>IIIB</b>	T3b N0 o N1 M0	IIIB	Hay cáncer en uno o ambos ovarios o en las trompas de Falopio, o hay cáncer peritoneal primario y se ha propagado o ha crecido hacia órganos fuera de la pelvis. Los depósitos de cáncer son lo suficientemente grandes como para que el cirujano pueda verlos, pero no miden más de 2 cm (aproximadamente 3/4 de pulgada) de ancho (T3b)  Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos retroperitoneales (N0 o N1), pero no se

ETAPA AJCC	AGRUPAMIENTO PARA ESTABLECER LA ETAPA	ETAPA FIGO	DESCRIPCIÓN DE LA ETAPA
			ha extendido al interior del hígado o al bazo ni a sitios distantes (M0)
IIC	T3c N0 o N1 M0	IIC	El cáncer está en uno o ambos ovarios o en las trompas de Falopio, o hay cáncer peritoneal primario y se ha propagado o ha crecido hacia órganos fuera de la pelvis. Los depósitos de cáncer miden más de 2 cm (aproximadamente 3/4 de pulgada) de ancho, y estos pueden estar por fuera (la cápsula) del hígado o el bazo (T3c)  Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos retroperitoneales (N0 o N1), pero no se ha extendido al interior del hígado o al bazo ni a sitios distantes (M0)
IVA	Cualquier T Cualquier N M1a	IVA	Hay células cancerosas en el líquido que rodea a los pulmones (a esto se le llama un derrame pleural maligno) sin ninguna otra área de propagación del cáncer, como al hígado, el bazo, el intestino, o los ganglios linfáticos fuera del abdomen (M1a)
IVB	Cualquier T Cualquier N M1b	IVB	El cáncer se propagó al interior del bazo o el hígado, a los ganglios linfáticos aparte de los ganglios linfáticos retroperitoneales, y/o a otros órganos o tejidos fuera de la cavidad peritoneal, tal como los pulmones y los huesos (M1b)

BEREK JS, KEHOE ST, KUMAR L, FRIEDLANDER M. CANCER OF THE OVARY, FALLOPIAN TUBE, AND PERITONEUM.

*INT J GYNECOL OBSTET.* 2018;143:59-78.

## Diseminación

El cáncer de ovario se disemina por cuatro vías:

- **Extensión directa:** ruptura capsular.
- **Transcelómica:** debido a la contaminación del líquido peritoneal secundario o a la ruptura capsular con implantes peritoneales. Esta es la vía más frecuente y está presente en aproximadamente el 70 % de las pacientes al momento del diagnóstico. Los sitios más frecuentes de son omento mayor, las correderas

parietocólicas, fondo de saco de Douglas, el hígado, el diafragma y las superficies intestinales.<sup>(9)</sup>

- **Hematógeno:** (2-3 %) principalmente a hígado y pulmones (7,1 %); también lo pueden hacer a sistema nervioso central (2,3 %) y hueso (1 %).
- **Linfáticos:** intercavaoárticos en el 70 %; iliacos comunes en el 41 %; iliacos externos 48-54 %.<sup>(24, 25)</sup>

## Tratamiento

Ante la sospecha clínica de malignidad, se deberá de realizar referencia hacia el cirujano oncólogo/gineco-oncólogo, ya que se ha observado que una estadificación completa impacta en la sobrevida global.

En etapas tempranas y localmente avanzado, la cirugía es la piedra angular, ya que permite un diagnóstico, estadificación y tratamiento. El abordaje laparoscópico no es estándar; sin embargo, se puede utilizar de manera inicial para valorar la extensión de la enfermedad.

En etapas avanzadas con evidencia de metástasis fuera del abdomen, se opta por toma de biopsia para valorar la quimioterapia neoadyuvante o de inducción

### Tratamiento quirúrgico

La cirugía permite un diagnóstico, una estadificación y tratamiento.

En ovario contamos con terminología específica para referirnos al momento en el que es llevada a cabo la cirugía.<sup>(26)</sup>

- **Cirugía diagnóstica:** se evalúa la extensión de la enfermedad, solo se toman biopsias.

- **Cirugía estadificadora:** es la cirugía en la cual la paciente es llevada de primera intención resecaando ambos ovarios, útero, ganglios pélvicos bilaterales, ganglios para-aórticos, omento, biopsias peritoneales y muestra citológica del liquido peritoneal; solo en pacientes con histología mucinosa se agrega el apéndice. Se lleva a cabo en etapas clínicas I y II.
- **Cirugía citorreductora primaria:** pacientes con enfermedad clínica fuera del ovario en la cual la intención es reseca toda la enfermedad visible, se subdivide en:
  - **Óptima:** cuando se resecan todos los tumores macroscópicamente visibles (según la GOG es para tumores residuales de menos de 1 cm).
  - **Sub-óptima:** cuando se deja enfermedad macroscópica durante la cirugía, ya sea por irresecabilidad o por conferir mayor morbilidad a la cirugía (la GOG lo considera para tumores residuales de más de 1 cm).
- **Cirugía citorreductora de intervalo:** se le llama así al procedimiento quirúrgico que se lleva a cabo posterior a quimioterapia de inducción. En este procedimiento se reseca toda la enfermedad macroscópicamente visible.
- **Cirugía citorreductora secundaria:** esta es posterior a un tratamiento óptimo, con cirugía, con o sin quimioterapia y que presenta recurrencia de la enfermedad.<sup>(27)</sup>

En cirugía contamos con dos términos para referirnos a una paciente en la cual no es lo más adecuado llevar a cirugía:

- **Irresecable:** cualquier tumor que ya sea por tamaño, localización o extensión imposibilita su resección completa.

- **Inoperable:** es la condición física de la paciente que le impide ser sometida al acto quirúrgico.

La cirugía estadificadora de ovario o también conocida como «rutina de ovario» consiste en realizar una laparotomía a través de una línea media de incisión, con exploración completa del abdomen y la pelvis, seguida de al menos una histerectomía abdominal total, salpingooforectomía bilateral y omentectomía. Biopsia al azar de peritoneo normal de la reflexión del fondo de saco a la altura de la vejiga, de los espacios paracólicos derecho e izquierdo y de ambas paredes pélvicas (en ausencia de focos tumorales evidentes).

Los pasos para realizarla son:

- Aspirado y lavado con 250 ml de solución salina – Recuperación de cualquier líquido peritoneal o ascitis.
- Evaluación cuidadosa de todas las superficies peritoneales.
- Omentectomía infracólica.
- Linfadenectomía de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos, al menos ipsilateral si la neoplasia maligna es unilateral.
- Biopsia o resección de cualquier lesión, masa o adherencia sospechosa.
- Biopsias peritoneales aleatorias de superficies normales, incluida la de la superficie inferior del hemidiafragma derecho, el reflejo de la vejiga, el fondo de saco, los recesos paracólicos derecho e izquierdo y ambas paredes laterales pélvicas.
- Histerectomía abdominal total y salpingooforectomía bilateral en la mayoría de los casos.

- Apendicectomía por tumores mucinosos (cistadenocarcinoma apendicular se asocia a 25 % de tumores sincrónicos, colon ovario).<sup>(28, 29)</sup>

Esta estadificación es realizada debido a que se han encontrado que hasta un 30 % de las pacientes sin enfermedad visible en otros sitios pueden llegar a tener implantes microscópicos, por lo que la linfadenectomía puede aumentar la etapa clínica en un 30 %.

En pacientes con deseos de preservar la fertilidad se puede realizar una cirugía con preservación uterina y ovárica contralateral en los casos de pacientes jóvenes con cáncer de ovario invasor en etapa clínica IA con paridad no satisfecha o neoplasias consideradas de bajo grado. El resto de la estadificación deberá de ser completa.<sup>(29)</sup>

Se realizó un análisis de seguimiento a largo plazo del ensayo clínico aleatorizado (ACTION), que evaluó si la cirugía estadificadora impacta en la supervivencia para determinar si los resultados originales con una mediana de seguimiento de 5,5 años podrían ser verificados después de un seguimiento más prolongado con más eventos.<sup>(30)</sup>

Un análisis de subgrupos que completaron la estadificación quirúrgica completa (óptima) era un factor pronóstico independiente, con una mejor SG y SLP. Se observaron más muertes específicas por cáncer entre los pacientes con estadificación no óptima en el grupo de observación y que entre los pacientes con estadificación óptima en el brazo de observación y, por lo tanto, se encontró que la integridad de la estadificación quirúrgica en pacientes con cáncer de ovario temprano se asoció de manera estadísticamente significativa con mejores resultados, y el beneficio de la

quimioterapia adyuvante pareció restringirse a pacientes con estadificación quirúrgica no óptima.<sup>(31)</sup>

La incidencia media de metástasis GL CE EC I - II EOC fue 14,2 % (rango 6,1-29,6 %), de los cuales 7,1 % PA, 2,9 % P, y un 4,3 % PA Y P. Los tumores G1 incidencia 4,0 %, G2 del 16 5,8 % y G3 del 20,0 %, seroso (23,3 %), mucinoso (2,6%).<sup>(31)</sup>

## Quimioterapia

### Adyuvancia

El beneficio de la quimioterapia ha sido estudiado en múltiples análisis concluyendo que en etapas tempranas con quimioterapia basada en platinos tiene una mayor supervivencia global y supervivencia libre de progresión comparado con el grupo que no recibió. Uno de ellos es el estudio ICON 1 el cual demostró dicho beneficio en pacientes de alto riesgo desde etapas clínicas IB G2 y las histologías de células claras.<sup>(32)</sup>

La duración en etapas I es de 3-6 ciclos.

En la actualidad la indicación de adyuvancia con carboplatino/paclitaxel es en pacientes con cáncer de ovario que no hayan sido estadificadas correctamente, etapa IB G2/G3 y a partir de IC de cualquier G, así como histología de células claras sin importar la EC.

En pacientes que no toleren dicho esquema o que presenten alguna contraindicación, las alternativas son docetaxel o doxorubicina liposomal.

Debido a que muchas de las recidivas de la enfermedad son en la cavidad abdominal, la quimioterapia intraperitoneal precedida de una citorreducción óptima se ha considerado como una opción de tratamiento en estas pacientes. Sin embargo, aun no es un tratamiento estándar y no

es factible realizarlo en muchos lugares, además de la dificultad de su administración y la toxicidad relacionada.<sup>(33)</sup>

La terapia antiangiogénica esta basada en la angiogénesis tumoral. El bevacizumav, un anticuerpo monoclonal dirigido al factor de crecimiento del endotelio vascular, se ha utilizado en pacientes de alto riesgo en quienes no se puede lograr una cirtorreducción óptima en etapas III y IV, así como a todas las pacientes en EC IV y en pacientes con recurrencia.

### **Neoadyuvancia**

La neoadyuvancia está indicada en pacientes en quienes la cirtorreducción de inicio es poco factible, en dichos casos se inicia con 3 ciclos de carboplatino/paclitaxel, y posterior a la cirugía, se decide completar el esquema hasta 6 ciclos.<sup>(34)</sup>

Aproximadamente 80 % de las pacientes presentan una recaída dentro de los primeros dieciocho meses, el intervalo desde que inicia su vigilancia hasta la progresión o recurrencia reviste mayor importancia debido a que dependiendo de este será el tratamiento por optar.

- **Pacientes platino-sensibles:** son aquellas que presentan recurrencia seis meses después de haber terminado su esquema de quimioterapia. En estas pacientes el tratamiento seguirá siendo con esquemas basados en platinos.
- **Pacientes platino-resistentes:** pacientes que presentan recurrencia antes de los seis meses de haber terminado su esquema de quimioterapia. Se cambia a una segunda línea de tratamiento como monodroga (paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada, topotecan y gemcitabina).

- **Pacientes platino-refractarios:** pacientes que presentan progresión de la enfermedad durante su quimioterapia o en las primeras cuatro semanas posteriores a su conclusión (peor pronóstico con sobrevida esperada a menos de 1 año).<sup>(35)</sup>

En pacientes que presenten mutación BRCA 1/2, los inhibidores PARP (poli ADP-ribosil polimerasa) son una excelente opción de tratamiento. Dicha enzima es necesaria para la reparación de las rupturas en el ADN. Los tumores con mutación de BRCA se caracterizan por una deficiencia en la reparación por recombinación homóloga. Ejemplos de estos inhibidores son el olaparib, niraparib y rucaparib.<sup>(36)</sup>

### Factores pronóstico

Los factores pronósticos son aquellos datos capaces de suministrar información sobre la evolución que puede experimentar un paciente, los cuales son: la etapa clínica, el grado histológico, la ausencia o presencia de enfermedad residual posterior a una cirugía citorreductora, el estado funcional y edad de la paciente y tumores platino-resistentes.<sup>(37)</sup>

## Sobrevida

Esta depende de la etapa clínica. Cabe recordar que cerca de tres cuartas partes de las pacientes son diagnosticadas en etapas III y IV con una sobrevida a 5 años del 28 % y 18 %, respectivamente. En cuanto a las etapas I y II su sobrevida es de 78 % y 62 %.<sup>(6)</sup>

ETAPA CLÍNICA	SOBREVIDA 5 AÑOS
I	85-94 %
IA	94 %
IB	92 %
IC	85 %
II	69-78 %
IIA	78 %
IIB	69 %
III	17-59 %
IIIA	59 %
IIIB	39 %
IIIC	17 %
IV	12 %

## Seguimiento

Se debe de dar consulta cada 2-3 meses en los primeros dos años, posteriormente cada 3-6 meses por tres años y de manera anual a partir del quinto año. Se realiza exploración física en cada visita, se recomienda solicitar un estudio de imagen de manera anual. Así mismo si de inicio presentó algún marcador tumoral elevado, su seguimiento será con el mismo para permanecer negativo. <sup>(38)</sup>

## Tumores limítrofes de ovario

También llamados *neoplasia intraepitelial de bajo potencial maligno* tienen una proliferación celular y atipia nuclear sin invasión al estroma o patrón infiltrativo, su comportamiento es diferente al de los carcinomas de

ovario, siendo indolentes y de buen pronóstico, por lo que se consideran una entidad clínica diferente. Representan el 10-20 % de los cánceres epiteliales de ovario.

Histológicamente se subdividen en serosos, siendo los mas comunes (65-70 %), seguidos por los mucinosos (11 %), seromucinosos, células claras, endometrioides y epiteliales mixtos.<sup>(39)</sup>

Cerca de 20-46 % de las neoplasias limítrofes de estirpe serosa se presentan con implantes peritoneales clasificados como invasivos y no invasivos. Los implantes invasivos se asocian con un carcinoma seroso en el 15-20 %. La presencia de focos de microinvasión al estroma con un patrón seroso micropapilar le confieren mayor riesgo de presentar implantes peritoneales invasivos, con afección ganglionar en el 7-25 % siendo en este caso justificado realizar una linfadenectomía al momento de la cirugía. La estadificación es similar a la del cáncer de ovario.

El tratamiento consiste en resección del tumor y valoración transoperatoria, de confirmarse el tumor limítrofe se podrá optar por la preservación de la fertilidad (útero y ovario contralateral). La linfadenectomía no tiene impacto en la sobrevida, a excepción del subtipo seroso micropapilar.

La quimioterapia sólo está indicada ante la presencia de implantes invasores (3-4 %).<sup>(40)</sup>

Se han reportado recurrencias del 6,8 % tras un periodo de 20-50 años. El riesgo de malignización es sumamente bajo (0,7 %). En etapas tempranas con tratamiento radical la recurrencia es del 5 % y con preservación de la fertilidad del 15 %.<sup>(41)</sup>

## Tumores germinales

Tienen su origen en células germinales primitivas de la gónada embrionaria. Representan 2-3 % del cáncer de ovario, el 70 % se presenta en las primeras dos décadas de la vida con una edad media al diagnóstico del 16-20 años.<sup>(42)</sup>

Histológicamente se subdividen en *disgerminomas* y *no disgerminomas*.

Las células germinales primordiales que degeneran sin llegar a presentar diferenciación embrionaria darán origen a los disgerminomas y las que llegan a presentarlo darán origen al carcinoma embrionario o teratomas (contienen las tres capas germinales); finalmente la diferenciación hacia tejidos extraembrionarios dará origen al coriocarcinoma y al tumor de senos endodérmicos.

El factor de riesgo conocido es la disgenesia gonadal. En la completa (síndrome de Swyer) los disgerminomas están presentes hasta en el 30 % de las pacientes.<sup>(43)</sup>

La presencia en mujeres jóvenes con dolor abdominal y tumoración abdominopélvica está presente en el 85 %. El 10 % presenta un cuadro clínico de abdomen agudo secundario a torsión o hemorragia.

Los marcadores tumorales son útiles para el diagnóstico, respuesta y recurrencia. La DHL se encuentra elevada en el 75-85 % de los disgerminomas; la fracción beta de la HGC se encuentra elevada en el coriocarcinoma y en el 5 % de los disgerminomas con componente de sincitiotrofoblasto. La AFP se eleva en el tumor de senos endodérmicos, en el carcinoma embrionario y en un tercio de los teratomas inmaduros.

HISTOLOGIA	AFP	HGC (FB)	DHL	CA 125
Disgerminoma	-	+/-	++	+/-
T. senos endodérmicos	++	-		+/-
Teratoma inmaduro	+/-			+/-
T. mixto de células germinales	+/-	+/-	+/-	+/-
Coriocarcinoma		++		
Carcinoma embrionario	+/-	+		
Poliembrioma	+/-	+		

CUADRO 1. RELACIÓN MARCADORES TUMORALES CON HISTOLOGÍAS GERMINALES

- **Disgerminomas:** se diagnostican con mayor frecuencia en el embarazo (38 %), son bilaterales en el 10-15 %.
- **Tumor de senos endodérmicos:** representa el 1% de las neoplasias malignas del ovario, son agresivos y de crecimiento rápido.
- **Carcinoma embrionario:** tumor maligno de elementos embrionarios primitivos, similar histológicamente al que se origina en los testículos.
- **Coriocarcinoma:** el no gestacional es poco frecuente, pero de peor pronóstico que el gestacional.
- **Teratoma inmaduro:** son el 3 % de los teratomas, están formados por derivados de las tres capas germinales. La presencia de estructuras inmaduras embrionarias es lo que lo caracteriza.

El manejo quirúrgico es cirugía diagnóstica, estadificadora y terapéutica. Siendo tumores que se presentan en pacientes jóvenes, la cirugía conservadora es el tratamiento ideal para ellas. El 60 % de las pacientes se

presentan en EC I y solo un 20-30 % se diagnostican en EC III. Sin embargo en pacientes con disgenesia gonadal como el síndrome de Turner o el síndrome de Sweyer se deberá hacer la salpingo-ooforectomía bilateral por el alto riesgo de desarrollar tumores germinales.

La linfadenectomía retroperitoneal no ha mostrado beneficio en la sobrevida, solo el 10 % de las pacientes tienen enfermedad ganglionar sin sospecha macroscópica; sin embargo, ayuda a determinar las candidatas a quimioterapia neoadyuvante. Así mismo el riesgo de presentar afección ganglionar varia dependiendo de la histología siendo el más alto para el disgerminoma (28 %) seguido de tumores germinales mixtos (16 %) y teratoma inmaduro (8 %). Por lo anterior, las pacientes que se operaron sin criterio oncológico con las histologías mencionadas, en las cuales no tienen elevación de marcadores tumorales o evidencia por tomografía, se deberá de considerar la cirugía estadificadora para determinar si la paciente es candidata o no a recibir adyuvancia.<sup>(44)</sup>

Si de inicio, en pacientes con etapa clínica avanzada, la citorreducción le confiere mayor morbilidad, se deberá considerar la quimioterapia y posteriormente cirugía de intervalo en caso de persistir con enfermedad. En caso de presentar un teratoma en la cirugía inicial que recibió quimioterapia adyuvante y continua con tumoración residual, se deberá de operar debido a que se ha documentado que en el 55 % se observó necrosis, 25 % teratoma inmaduro, 10 % teratoma maduro y 10 % con componente diferente a teratoma.

El esquema de quimioterapia utilizado de primera elección es el cisplatino, etopósido y bleomicina (BEP) y etopósido cisplatino (EP), estos esquemas no afectan la fertilidad ni incrementan el riesgo de teratogenicidad.<sup>(45)</sup>

Las pacientes con disgerminoma EC I y teratoma inmaduro EC IA G1 son candidatas a vigilancia posterior a la cirugía debido a la baja tasa de recurrencia (15-25 % para el disgerminoma y 10 % para el teratoma).

Pacientes con disgerminoma EC II-IV, teratoma inmaduro EC I G2-3 (riesgo de recurrencia del 25 y 42 %, respectivamente), tumor de senos endodérmicos, carcinoma embrionario y coriocarcinoma desde EC I deben de recibir tratamiento sistémico adyuvante.

El número de ciclos depende de la carga tumoral: 3 ciclos con citorreducción óptima y 4 con citorreducción sub-óptima.

El 90 % de las recurrencias se presentan en los primeros dos años (75 % en el primer año), siendo el abdomen el principal sitio y en orden el abdomen superior en 55-70 % y pelvis 30-45 %. El tratamiento, al ser una enfermedad poco frecuente, es extrapolado del cáncer de testículo siendo la quimioterapia el manejo. En las pacientes platino-sensibles se puede utilizar TIP (paclitaxel, ifosfamida, mesna y cisplatino), VEIP (vinblastina, ifosfamida, mesna, cisplatino) o VIP (etopósido, ifosfamida, mesna y cisplatino). En pacientes platino-resistentes se opta por paclitaxel/ifosfamida seguido de carboplatino a altas dosis y etopósido con rescate autólogo de células madre por 3 ciclos con tasas de respuesta del 50 %.<sup>(45)</sup>

El seguimiento se recomienda con marcadores tumorales y exploración física cada 2-4 meses por los primeros dos años, a partir del segundo año las consultas son cada 6 meses hasta los cinco años y posteriormente de manera anual. Los estudios de imagen en pacientes con preservación de la fertilidad es con ultrasonido pélvico cada 6 meses por 3-5 años. La tomografía abdominal se efectuará en caso de elevación de los marcadores tumorales o dependiendo de la sintomatología de cada paciente.<sup>(37)</sup>

## Tumores del estroma gonadal

Es una neoplasia poco frecuente, se caracteriza por su capacidad de secretar hormonas sexuales.

Se subdividen en:<sup>(46)</sup>

- Células de la granulosa
- Teratoma
- Fibroma
- Células de Sertoly
- Células de Sertoly-Leydig

### Cuadro clínico

A la exploración física son generalmente tumores de mas de 10 cm, multilobulados, asemejando un cistadenoma mucinoso, pueden tener síntomas de hiperestrogenismo. Hasta el 55 % tienen hiperplasia endometrial. Se clasifican en dos tipos:

- **Juvenil:** (5 %) durante la pubertad, pero es mas común en niñas y mujeres jóvenes. De forma bilateral en el 5 %. Presenta mayor tasa de proliferación y menor riesgo de presentar recidivas. Son menos diferenciados que el tipo adulto. Las recurrencias se pueden dar a los tres años. Las pacientes con hiperestrogenismo en pubertad precoz con sangrado uterino anormal, hiperplasia endometrial, virilización y tumoración pélvica es el cuadro clínico.<sup>(46)</sup>
- **Adulto:** (95 %) en mujeres de edad avanzada, en promedio 50 años. En el 95 % son unilaterales, 85 % en EC I con sobrevida a 5 años del 95 %. Las recurrencias tardías se diagnostican principalmente en pacientes menores de 40 años. En raras

ocasiones se acompaña de infertilidad y androgenismo. La hiperplasia endometrial en un 30-80 % con cáncer sincrónico de endometrio en el 13 %. Las recidivas son en tiempo promedio de 5-10 años en un 10-33 %.<sup>(47)</sup>

### **Marcadores tumorales**

**Hormona gonadotropina coriónica fracción beta (HGC):** es un marcador hormonal originado en el sincitiotrofoblasto, su valor es < 5 ng/mL con vida media de 16 a 24 horas.

**Alfa feto proteína (AFP):** es un antígeno fetal, siendo una glucoproteína de origen en el saco vitelino, hígado y tracto gastrointestinal fetal. El valor normal es < 40 ng/mL, su vida media de 4,5 días.

**Deshidrogenasa láctica (DHL):** es una isoenzima glucolítica, se considera como un marcador tumoral no específico ya que se relaciona con daño celular y necrosis. Su valor normal es de 95-200 U/L.

**Inhibina A:** es una glucoproteína con función de regular la secreción de la hormona folículo estimulante, su sitio productor es el ovario en las células de la granulosa. Hay dos isoformas, la A y la B, ambas tienen subunidad alfa idéntica, pero difieren en la subunidad beta (Beta A y Beta B). Generalmente es indetectable en la postmenopausia.<sup>(48)</sup>

**Estradiol:** es poco confiable debido a que hay ausencia en su secreción en el 30 %.

**Hormona antimülleriana:** es producida por células de la granulosa, es indetectable en la postmenopausia. Se recomienda como parte del abordaje diagnóstico en pacientes con tumores de células de la granulosa contar con biopsia endometrial. Histopatológicamente las células de la granulosa tienen citoplasma escaso con núcleo «café-frijol». Se organizan

en pequeños grupos llamados cuerpos de Call-Exner que semejan los folículos primordiales.<sup>(49)</sup>

## Tratamiento

El 95 % de las pacientes al diagnóstico se encontrarán en una EC IA. El tratamiento quirúrgico sigue las mismas pautas que en el cáncer epitelial de ovario. Las pacientes EC IA G1 y G2 son candidatas a cirugía preservadora de la fertilidad.

Características de alto riesgo: en EC I, tumoraciones voluminosas (> 10 cm) con ruptura capsular, histologías pobremente diferenciadas con alto índice mitótico (> 5 mitosis/campo), invasión del espacio linfovascular así como las EC II-IV; y en el subtipo adulto se adiciona la ausencia de cuerpos de Call-Exner. La quimioterapia adyuvante se basa en estudios retrospectivos dada la rareza de la enfermedad, el esquema se basa en bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP) y como alternativa etopósido/cisplatino o ciclofosfamida/doxorubicina/cisplatino.

En pacientes que no toleren la quimioterapia se puede optar por tratamiento hormonal con agonistas de la LHRH (leuprolida, goserelina) en pacientes premenopáusicas, los antiestrogénicos (tamoxifeno) o algún inhibidor de la aromatasa (letrozol, anastrozol y exemestrano).

En cuanto a la radioterapia, los tumores de la granulosa son radio-sensibles, sin embargo, no se cuenta con estudios prospectivos, y cuenta con mayor riesgo que beneficio por la toxicidad, por lo que solo es utilizada en enfermedad pélvica y en pacientes seleccionados.<sup>(48)</sup>

Las recurrencias se presentan en un 30-45 %. Hasta el 30 % de los tumores no produce estradiol. Los marcadores tumorales útiles para el seguimiento son la inhibina y el estradiol. La enfermedad recurrente se

trata con progesterona sola o en combinación con tamoxifeno; también se puede utilizar el esquema empleado de quimioterapia en tratamiento inicial.<sup>(51)</sup>

En EC I la supervivencia a 5 años es del 95 %, la mediana para la recaída es de aproximadamente 4 a 6 años, pero las recurrencias tardías pueden presentarse hasta 40 años después.

## Tumores metastásicos

Representan el 6-9 % de los tumores de ovario, por lo que distinguirlos de tumores que son originarios del ovario constituye un reto diagnóstico ya que hasta un 50 % son diagnosticados erróneamente. El pronóstico es mejor cuando son metastásicos de los órganos genitales.<sup>(52)</sup>

Las vías de diseminación del cáncer hacia el ovario son:

- Invasión directa
- Invasión transcelómica
- Hematógena
- Linfática

La vía linfática es la más común en tumores de origen gástrico debido a que el drenaje de las vías urogenitales asciende por los linfáticos lumbares hasta la cisterna de quilo donde confluyen los linfáticos intestinales que a su vez se conectan con la vía celiaca a los ganglios gástricos, pancreáticos, hepáticos y mesentéricos. Los tumores del colon invaden vía hematógena al ovario y los tumores ginecológicos lo hacen por continuidad.<sup>(53)</sup>

## Tumor de Krükenberg

Originalmente descrito por **FRIEDRICH ERNS KRÜKENBERG** en 1896 describiendo cinco casos de pacientes de edad temprana, ascitis, tumores bilaterales de superficie irregular alternando con zonas firmes mixomatosas. Se emplea para tumores cuyo componente mayor al 10 % de células en anillo de sello, sin la presencia de células claras o carcinoma mucinoso.

Dentro de su origen, la mayoría provienen del estómago (76 %) seguidos de colon (11 %), mama (4 %), vías biliares (3 %), apéndice (3 %) y el resto de páncreas, cérvix, vejiga y riñón. Cerca del 80 % son bilaterales, sólidos, de tamaño por lo general menor a 10 cm.

Histológicamente contienen diferentes componentes epiteliales y del estroma ovárico con células en anillo de sello (se caracterizan por un citoplasma vacuolado en forma de ojo de buey).<sup>(54, 55)</sup>

Puede generar confusión con el tumor de Sertoli-Leidig por:

- Ambos ocurren en la tercera a quinta década de la vida
- Ambos pueden producir andrógenos
- Ambos son de consistencia suave y edematosa
- Contienen un patrón lobular
- Las células en anillo de sello pueden estar presentes en los tumores de Sertoli-Leydig

En caso de que no se cuente con una lesión evidente del origen metastásico, se pueden emplear marcadores de inmunohistoquímica para orientar al origen diagnóstico del tumor primario.

*Mama:* MUC-1, CK7, receptores de estrógenos

*Gástrico:* CDX2, MC-5AC con estrógenos negativos

*Colon:* MUC-2, CDX2 y receptores de estrógenos negativos

La sobrevida media es de 9,8 meses con tasa 1 y 2 años del 37,9 % y 10,2 %. <sup>(56)</sup>

## **Cáncer de mama**

Tanto el cáncer ductal como el lobulillar pueden generar metástasis al ovario, el lobulillar lo hace con mayor frecuencia. Por lo que, en una paciente con antecedente de cáncer de mama lobulillar y evidencia de tumor ovárico, lo más probable es que su origen sea metastásico.

En las pacientes con mutación de BRAF presente, se deberá descartar un segundo tumor primario de primera instancia, por lo que el perfil inmunohistoquímico tiene mayor relevancia; GATA3, mamoglobina y GGDFP-15 apoyan el origen metastásico, mientras que MUC-5AC, Ca 19.9, CK20, QT1 y PAX 8 orientan al origen ovárico. <sup>(54)</sup>

## **Cáncer de endometrio**

Ante un cáncer de endometrio, la frecuencia de invasión al ovario es del 5 % en etapas tempranas. Sin embargo, en enfermedad avanzada es importante distinguir entre una afección por metástasis al ovario o un doble primario sincrónico (ovario-endometrio). Es importante distinguir las debido a que un tumor doble primario sincrónico tiene mejor pronóstico con mejor sobrevida global. Estas pacientes por lo general son premenopáusicas, 40 % son nulíparas y en el 33 % con obesidad. Existen criterios para distinguir el origen de la neoplasia, llamados criterios de Scully. <sup>(57)</sup>

ORIGEN ENDOMETRIO	ORIGEN OVARIO
Misma histología	Misma histología
Tumor endometrial de mayor tamaño que el ovárico	Tumor ovárico de mayor tamaño que el endometrial
Hiperplasia endometrial con atipias	Presencia de endometriosis ovárica
Invasión miometrial profunda	Localización en el parénquima ovárico
Invasión directa a anexos	Extensión directa del ovario hacia la pared uterina
Invasión vascular en miometrio	Invasión típica del cáncer de ovario
Invasión hacia otros órganos de manera típica endometrial	Tumor ovárico unilateral (80-90 %)
Tumor ovárico bilateral y/o multinodular	Sin hiperplasia atípica del endometrio
Localización hiliar, invasión vascular, implantes en superficie	
Ausencia de endometriosis ovárica	
Aneuploidía con DNA similar o diploidía de ambos tumores	

### Cáncer cérvico-uterino

Su incidencia es hasta del 17,4 % para el carcinoma epidermoide y hasta el 28,6 % para el adenocarcinoma. Cuando el cáncer cérvico-uterino invade el ovario, este tiende a ser quístico con superficie lisa, suele ser unilateral en el 55 % y el tamaño es mayor a 10 cm en el 25 %. Histológicamente tienen un grado nuclear alto, eosinofilia luminal citoplasmática con mitosis apicales.<sup>(58)</sup>

### Cáncer gástrico

Es el origen más frecuente (76 %), su diagnóstico es apoyado por el estudio de inmunohistoquímica (CK7, CK20 y MUC-5AC). Por imagen suelen ser bilaterales, lobulados y generalmente sólidos, aunque pueden tener lesiones quísticas. En caso de que se considere quirúrgico en conjunto con la gastrectomía, se deben de llevar a resección debido a que mejoran la

sobrevida media en pacientes sin ascitis (22 meses), comparado con pacientes con ascitis (13 meses) y en pacientes en los que no se resecan (9 meses). Dentro de los factores pronósticos favorables son: ausencia de enfermedad extraovárica, lesiones metacrónicas, unilaterales y estado postmenopáusico. <sup>(54, 55)</sup>

## Cáncer colorrectal

Es el segundo lugar de origen de tumores metastásicos y son bilaterales en el 56 %. Se consideran tumores quimiorresistentes y se presentan en edades más tempranas. Si se asocian con carcinomatosis peritoneal les confiere peor pronóstico (10 vs 25 meses). Histológicamente contienen necrosis, atipia y perfil de inmunohistoquímica para ACE, CK20, CDX2 y son negativos para CK7, receptores de estrógeno y Ca 125. Por estudios de imagen asemejan a un tumor mucinoso con patrón quístico o mixto. <sup>(54, 55)</sup>

## Tumores apendiculares

Los tumores mucinosos del apéndice constituyen un grupo de neoplasias que suelen afectar al ovario. Dentro de los tumores apendiculares se desprende el pseudomixoma *peritonei* debido a que es una entidad clínico-patológica caracterizada por la presencia de ascitis mucinosa acompañada de epitelio mucinoso de bajo grado en las superficies peritoneales, la cual afecta frecuentemente al ovario. Se cuenta también con un perfil de inmunohistoquímica para diagnosticarlo, siendo CK7, CK20, CDX2 y ACE (los mismos para el carcinoma colorrectal). <sup>(58)</sup>

## Cáncer de pulmón

Representan el 0,4 %, sin embargo, por la alta incidencia del cáncer de pulmón se debe de tener en consideración durante el abordaje diagnóstico. Hacer esta diferencia no es una tarea sencilla debido a que no se cuenta con un marcador de inmunohistoquímica único. Se recomienda el uso de CK7, CK 20 y TTF-1 para su diagnóstico, ya que hasta el 70 % de los adenocarcinomas de pulmón lo presentan.<sup>(58)</sup>

## Melanoma

Son muy raras, se debe de realizar un estudio de inmunohistoquímica para corroborar su origen (S-100, HMB-45 y MELAN-A). Sus características microscópicas son nucléolos prominentes, pseudoinclusiones citoplasmáticas y pigmentos intracitoplasmáticos.<sup>(52)</sup>

## Bibliografía

- (1) LANDRUM LM, JAVA J, MATHEWS CA, ET AL. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2013;130(1):12-18. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.04.001>>
- (2) THE GLOBAL CANCER OBSERVATORY. March, 2021.
- (3) HOWLADER N, NOONE AM, KRAPCHO M, MILLER D, BREST A, YU M, RUHL J, TATALOVICH Z, MARIOTTO A, LEWIS DR, CHEN HS, FEUER EJ, CRONIN KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018*, National Cancer Institute. Bethesda, April 2021.
- (4) MATULONIS U, SOOD A, FALLOWFIELD L, ET AL. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16061. <<https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.61>>
- (5) MEINHOLD-HEERLEIN I, FOTOPOULOU C, HARTER P, KURZEDER C, MUSTEA A, WIMBERGER P, HAUPTMANN S, SEHOULI J. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube

- and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(4):695–700. <<https://doi.org/10.1007/s00404-016-4035-8>>
- (6) TESTA U, PETRUCCI E, PASQUINI L, CASTELLI G, PELOSI E. Ovarian Cancers: Genetic Abnormalities, Tumor Heterogeneity and Progression, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells. *Medicines.* 2018;5(1):16. <<https://doi.org/10.3390/medicines5010016>>
- (7) LHEUREUX S, BRAUNSTEIN M, OZA AM. Epithelial Ovarian Cancer: Evolution of Management in the Era of Precision Medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(4):280-304. <<https://doi.org/10.3322/caac.21559>>
- (8) RAMALINGAM P. Morphologic, Immunophenotypic, and Molecular Features of Epithelial Ovarian Cancer. *Oncology (Williston Park).* 2016;30(2):166-176.
- (9) LANAU AL. Moléculas asociadas al cáncer de ovario para la mejora de su diagnóstico y tratamiento, programa de Doctorado de B. M., Universidad Nacional Autónoma de Barcelona, 2017.
- (10) SOLANO AR, ACETO GM, DELETTIERES D, VESCHI S, NEUMAN MI, ALONSO E, CHIALINA S, CHACÓN RD, MARIANI-COSTANTINI R, PODESTÁ EJ. BRCA1 And BRCA2 analysis of Argentinean breast/ovarian cancer patients selected for age and family history highlights a role for novel mutations of putative south-American origin. *Springerplus.* 2012;1:20. <<https://doi.org/10.1186%2F2193-1801-1-20>>
- (11) MENON U, GENTRY-MAHARAJ A, BURNELL M, SINGH N, RYAN A, KARPINSKYJ C, CARLINO G, TAYLOR J, MASSINGHAM SK, RAIKOU M, KALSI JK, WOOLAS R, MANCHANDA R, ARORA R, CASEY L, DAWNAY A, DOBBS S, LEESON S, MOULD T, SEIF MW, SHARMA A, WILLIAMSON K, LIU Y, FALLOWFIELD L, MCGUIRE AJ, CAMPBELL S, SKATES SJ, JACOBS IJ, PARMAR M. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10290):2182-2193. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00731-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00731-5)>
- (12) BUYS SS, PARTRIDGE E, BLACK A, JOHNSON CC, LAMERATO L, ISAACS C, REDING DJ, GREENLEE RT, YOKOCHI LA, KESSEL B, CRAWFORD ED, CHURCH TR, ANDRIOLE GL, WEISSFELD JL, FOUAD MN, CHIA D, O'BRIEN B, RAGARD LR, CLAPP JD, RATHMELL JM, RILEY TL, HARTGE P, PINSKY PF, ZHU CS, IZMIRLIAN G, KRAMER BS, MILLER AB, XU JL, PROROK PC, GOHAGAN JK, BERG CD; PLCO PROJECT TEAM. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011;305(22):2295-2303. <<https://doi.org/10.1001/jama.2011.766>>
- (13) KOBAYASHI H, YAMADA Y, SADO T, SAKATA M, YOSHIDA S, KAWAGUCHI R, KANAYAMA S, SHIGETOMI H, HARUTA S, TSUJI Y, UEDA S, KITANAKA T. A randomized study of screening

for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(3):414-420. <doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01035.x>

- (14) BERCHUCK A, HAVRILESKY LJ, KAUFF ND. Is There a Role for Ovarian Cancer Screening in High-Risk Women? *J Clin Oncol*. 2017;35(13):1384-1386. <<https://doi.org/10.1200/jco.2016.72.0045>>
- (15) HOWLADER N, NOONE AM, KRAPCHO M, MILLER D, BREST A, YU M, RUHL J, TATALOVICH Z, MARIOTTO A, LEWIS DR, CHEN HS, FEUER EJ, CRONIN KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018*.
- (16) ABDURRAHMAN HA, JAWAD AK, ALALALF SK. Preoperative assessment of ovarian tumors using a modified multivariate index assay. *J Ovarian Res*. 2018;11(1):41. <<https://doi.org/10.1186/s13048-018-0419-7>>
- (17) BONIFÁCIO VDB. Ovarian Cancer Biomarkers: Moving Forward in Early Detection. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1219:355-363. <[https://doi.org/10.1007/978-3-030-34025-4\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-030-34025-4_18)>
- (18) DOCHEZ V, CAILLON H, VAUCEL E, DIMET J, WINER N, DUCARME G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):28. <<https://doi.org/10.1186/s13048-019-0503-7>>
- (19) ALLARD J, SOMERS E, THEIL R, MOORE RG. Use of a novel biomarker HE4 for monitoring patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):5535. <DOI:10.1200/jco.2008.26.15\_suppl.5535>
- (20) ELIAS KM, GUO J, BAST RC Jr. Early Detection of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Dec;32(6):903-914. <<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.07.003>>
- (21) AREND R, MARTINEZ A, SZUL T, BIRRER MJ. Biomarkers in ovarian cancer: To be or not to be. *Cancer*. 2019;125(Suppl 24):4563-4572. <<https://doi.org/10.1002/cncr.32595>>
- (22) YOKOYAMA Y, GRÜNEBACH F, SCHMIDT SM, HEINE A, HÄNTSCHEL M, STEVANOVIC S, RAMMENSEE HG, BROSSART P. Matrilysin (MMP-7) is a novel broadly expressed tumor antigen recognized by antigen-specific T cells. *Clin. Cancer Res*. 2008;14(17):5503-5511. <<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-07-4041>>
- (23) BASHA MAA, METWALLY MI, GAMIL SA, KHATER HM, ALY SA, EL SAMMAK AA, ZAITOUN MMA, KHATTAB EM, AZMY TM, ALAYOUTY NA, MOHEY N, ALMASSRY HN, YOUSEF HY, IBRAHIM SA, MOHAMED EA, MOHAMED AEM, AFIFI AHM, HARB OA, ALGAZZAR HY. Comparison of O-RADS, GI-RADS, and IOTA simple rules regarding malignancy rate, validity, and reliability for diagnosis of adnexal masses. *Eur Radiol*. 2021;31(2):674-684. <<https://doi.org/10.1007/s00330-020-07143-7>>

- (24) TIMMERMAN D, et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;0:1-22. <[doi:10.1136/ijgc-2021-002565](https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002565)>
- (25) ANDREOTTI R, TIMMERMAN D, STRACHOWSKI LM, FROYMAN W, BENACERRAF BR, BENNETT GL, BOURNE T, BROWN DL, COLEMAN BG, FRATES MC, GOLDSTEIN SR, HAMPER U, HORROW MM, HERNANZ-SCHULMAN M, REINHOLD C, ROSE SL, WHITCOMB BP, WOLFMAN WL, GLANC P. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Radiology*. 2020;294:168-185. <<https://doi.org/10.1148/radiol.2019191150>>
- (26) SHETTY J, PRIYADARSHINI P, PANDEY D, MANJUNATH AP. Modified Goff Symptom Index: Simple triage tool for ovarian malignancy. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2015;15(3):e370-375. <<https://doi.org/10.18295/squmj.2015.15.03.011>>
- (27) BAILEY J, TAILOR A, NAIK R, LOPES A, GODFREY K, HATEM HM, MONAGHAN J. Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: does it identify the correct cases? *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(Suppl 1):30-34. <<https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00468.x>>
- (28) HEUDEL PE, DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN M, TAIEB S, GENESTIE C, SELLE F, MORICE P, ROUZIER R, RAY-COQUARD I. Multidisciplinary management of advanced ovarian cancer for an optimal therapeutic strategy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2017;38(2):175-180.
- (29) STEIN EB, WASNIK AP, SCIALIS AP, KAMAYA A, MATUREN KE. MR Imaging-Pathologic Correlation in Ovarian Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017;25(3):545-562. <<https://doi.org/10.1016/j.mric.2017.03.004>>
- (30) SHAABAN A, REZVANI M. Ovarian cancer: detection and radiologic staging. *Top Magn Reson Imaging*. 2010;21(4):247-259. <<https://doi.org/10.1097/rmr.0b013e31823d8063>>
- (31) BEREK JS, KEHOE ST, KUMAR L, FRIEDLANDER M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143(Suppl 2):59-78. <<https://doi.org/10.1002/ijgo.12614>>
- (32) ORR B, EDWARDS RP. Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(6):943-964. <<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.07.010>>
- (33) CORTÉS S, BOTELLO D, BROM R, CAPDEVILLE D, RECINOS E, STANKOV A. Conceptos básicos de los procedimientos quirúrgicos en carcinoma epitelial de ovario. *Cancerología*. 2007;2(Supl 1):s43-s46.
- (34) TRIMBOS JB, TIMMERS P, PECORELLI S, COENS C, VEN K, VAN DER BURG M, CASADO A. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from

- a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(13):982-987. <<https://doi.org/10.1093/jnci/djq149>>
- (35) TROPÉ C, KAERN J. Primary surgery for ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Oct;32(8):844-852. <<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.03.036>>
- (36) TRIMBOS JB, VERGOTE I, BOLIS G, VERMORKEN JB, MANGIONI C, MADRONAL C, FRANCHI M, TATEO S, ZANETTA G, SCARFONE G, GIURGEA L, TIMMERS P, COENS C, PECORELLI S, FOR THE EORTC-ACTION COLLABORATORS. Impact of Adjuvant Chemotherapy and Surgical Staging in Early-Stage Ovarian Carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(2):113-25.
- (37) SWART A. Long-term follow-up of women enrolled in a randomized trial of adjuvant chemotherapy for early stage ovarian cancer (ICON1). *J Clin Oncol.* 2007;25:5509-5509. <[doi:10.1200/jco.2007.25.18\\_suppl.5509](https://doi.org/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.5509)>
- (38) COLOMBO N, SESSA C, DU BOIS A, LEDERMANN J, MCCLUGGAGE WG, MCNEISH I, MORICE P, PIGNATA S, RAY-COQUARD I, VERGOTE I, BAERT T, BELAROUSSI I, DASHORA A, OLBRECHT S, PLANCHAMP F, QUERLEU D; ESMO-ESGO OVARIAN CANCER CONSENSUS CONFERENCE WORKING GROUP. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2019;30(5):672-705. <<https://doi.org/10.1093/annonc/mdz062>>
- (39) FAGOTTI A, FERRANDINA G, VIZIELLI G, FANFANI F, GALLOTTA V, CHIANTERA V, COSTANTINI B, MARGARITI PA, GUELI ALLETTI S, COSENTINO F, TORTORELLA L, SCAMBIA G. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer.* 2016;59:22-33. <<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.01.017>>
- (40) BANERJEE S, GONZALEZ-MARTIN A, HARTEP, LORUSSO D, MOORE KN, OAKNIN A, RAY-COQUARD I. First-line PARP inhibitors in ovarian cancer: summary of an ESMO Open - Cancer Horizons round-table discussion. *ESMO Open.* 2020;5(6):e001110. <<https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-001110>>
- (41) GRANADOS M, ARRIETA O, HINOJOSA J. *Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia.* 1a Ed. Ciudad de México: El Manual Moderno; 2016.
- (42) HANNIBAL CG, FREDERIKSEN K, VANG R, KURMAN RJ, KJAER SK. Risk of specific types of ovarian cancer after borderline ovarian tumors in Denmark: A nationwide study. *Int J Cancer.* 2020;147(4):990-995. <<https://doi.org/10.1002/ijc.32864>>

- (43) MATSUO K, MACHIDA H, MANDELBAUM RS, GRUBBS BH, ROMAN LD, SOOD AK, GERSHENSON DM. Mucinous borderline ovarian tumor versus invasive well-differentiated mucinous ovarian cancer: Difference in characteristics and outcomes. *Gynecol Oncol.* 2019;153(2):230-237. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.02.003>>
- (44) BOURDEL N, HUCHON C, ABDEL WAHAB C, AZAÏS H, BENDIFALLAH S, BOLZE PA, BRUN JL, CANLORBE G, CHAUVET P, CHEREAU E, COURBIERE B, DE LA MOTTE ROUGE T, DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN M, EYMERIT-MORIN C, FAUVET R, GAUROY E, GAUTHIER T, GRYNBERG M, KOSKAS M, LAROUZEE E, LECOINTRE L, LEVÊQUE J, MARGUERITTE F, MATHIEU D'ARGENT E, NYANGOHTIMOH K, OULDAMER L, RAAD J, RAIMOND E, RAMANAH R, ROLLAND L, ROUSSET P, ROUSSET-JABLONSKI C, THOMASSIN-NAGGARA I, UZAN C, ZILLIOX M, DARAÏ E. Borderline ovarian tumors: Guidelines from the French national college of obstetricians and gynecologists (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:492-501. <<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.045>>
- (45) BROWN J, FRIEDLANDER M, BACKES FJ, HARTEP, O'CONNOR DM, DE LA MOTTE ROUGE T, LORUSSO D, MAENPAA J, KIM JW, TENNEY ME, SECKL MJ. Gynecologic Cancer Intergroup (GFIG) consensus review for ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S48-S54. <<https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000223>>
- (46) SHAABAN AM, REZVANI M, ELSAYES KM, BASKIN H JR, MOURAD A, FOSTER BR, JARBOE EA, MENIAS CO. Ovarian malignant germ cell tumors: cellular classification and clinical and imaging features. *Radiographics.* 2014;34(3):777-801. <<https://doi.org/10.1148/rg.343130067>>
- (47) ABDUL RAZAK AR, LI L, BRYANT A, DIAZ-PADILLA I. Chemotherapy for malignant germ cell ovarian cancer in adult patients with early stage, advanced and recurrent disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(3):CD007584. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd007584.pub2>>
- (48) LI W, WU X, FANG C, YAO J, GUO Y, ZHANG S. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Saudi Med J.* 2009;30(2):247-52.
- (49) FÄRKKILÄ A, HALTIA UM, TAPPER J, MCCONECHY MK, HUNTSMAN DG, HEIKINHEIMO M. Pathogenesis and treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary. *Ann Med.* 2017;49(5):435-447. <<https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1294760>>
- (50) WU H, PANGAS SA, ELDIN KW, PATEL KR, HICKS J, DIETRICH JE, VENKATRAMANI R. Juvenile Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Clinicopathologic Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(1):138-143. <<https://doi.org/10.1016/j.jpag.2016.09.008>>
- (51) LI J, CHU R, CHEN Z, MENG J, YAO S, SONG K, KONG B. Progress in the management of ovarian granulosa cell tumor: A review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(10):1771-1778. <<https://doi.org/10.1111/aogs.14189>>

- (52) ISLA ORTIZ D, MONTALVO ESQUIVEL G, SALCEDO HERNANDEZ R. *Ginecología Oncológica*. CDMX: Mc Graw Hill; 2020. 1ra ed.
- (53) SKÍRNISSDÓTTIR I, GARMO H, HOLMBERG L. Non-genital tract metastases to the ovaries presented as ovarian tumors in Sweden 1990-2003: occurrence, origin and survival compared to ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;105(1):166-171. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.11.005>>
- (54) KARPATHIU G, CHAULEUR C, HATHROUBI S, PEOC'H M. Secondary Tumors of the Gynecologic Tract: A Clinicopathologic Analysis. *Int J Gynecol Pathol*. 2019 Jul;38(4):363-370. <<https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000516>>
- (55) AZIZ M, KASI A. Krukenberg Tumor. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- (56) LIONETTI R, DE LUCA M, TRAVAGLINO A, RAFFONE A, INSABATO L, SACCONI G, MASCOLO M, D'ARMIENTO M, ZULLO F, CORCIONE F. Treatments and overall survival in patients with Krukenberg tumor. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(1):15-23. <<https://doi.org/10.1007/s00404-019-05167-z>>
- (57) SHIN W, PARK SY, KANG S, LIM MC, SEO SS. How to manage synchronous endometrial and ovarian cancer patients? *BMC Cancer*. 2021;21(1):489. <<https://doi.org/10.1186/s12885-021-08220-w>>
- (58) KUBEČEK O, LACO J, ŠPAČEK J, PETERA J, KOPECKÝ J, KUBEČKOVÁ A, FILIP S. The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: a comprehensive review. *Clin Exp Metastasis*. 2017;34(5):295-307. <<https://doi.org/10.1007/s10585-017-9856-8>>

