



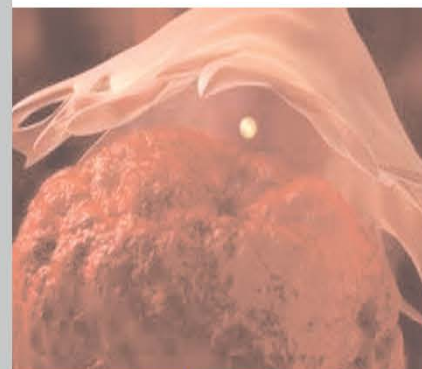
Ministerio de  
Salud

Gobierno de Chile

Guía Clínica AUGE

# Ovario Epitelial

Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013



Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE "Cáncer de Ovario Epitelial", Santiago, Minsal 2013.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de difusión y capacitación. Prohibida su venta.

**ISBN** .....

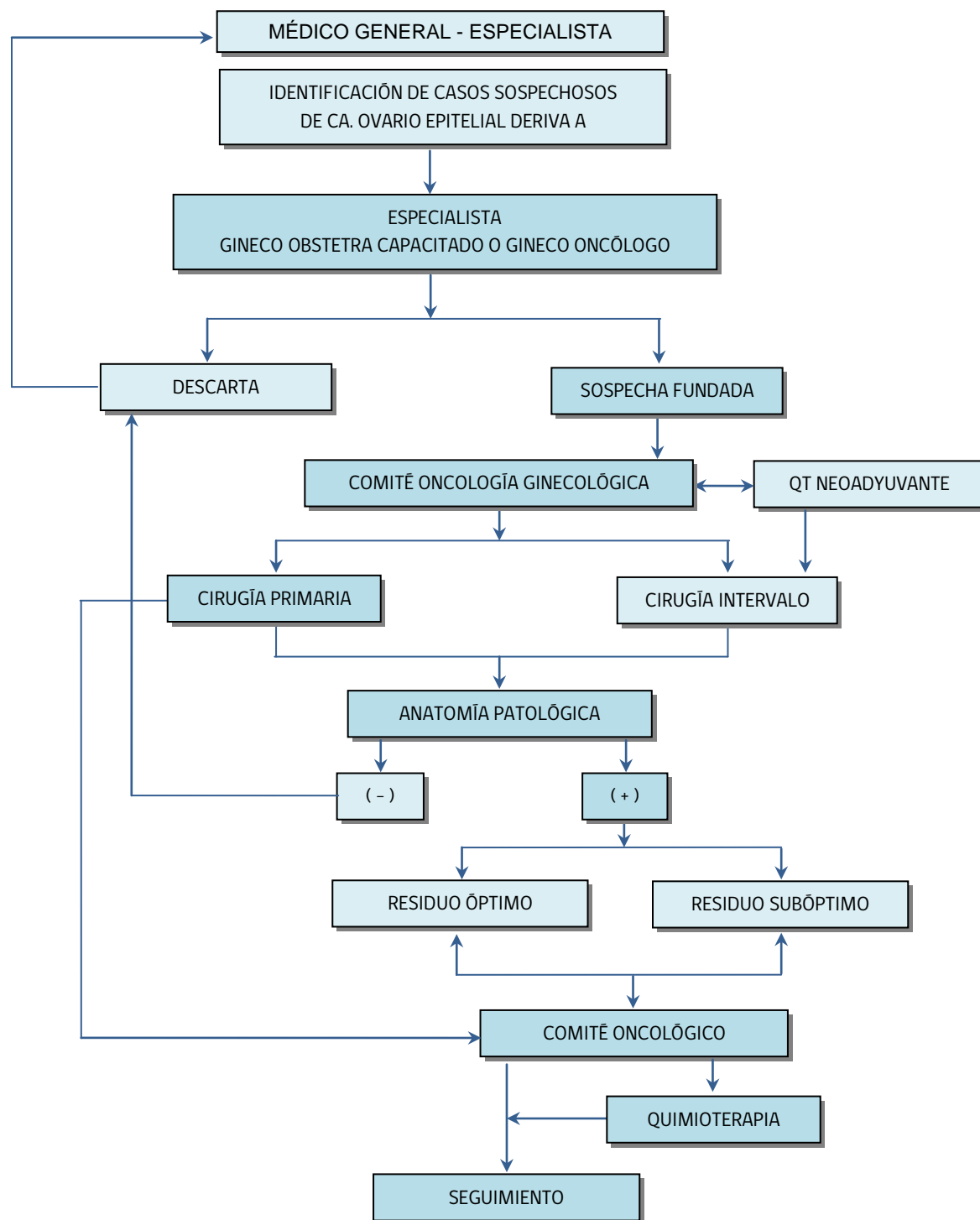
1ª edición y publicación: 2013

## INDICE

|  |    |
|--|----|
| FLUJOGRAMA DEL PROCESO CLÍNICO DEL PACIENTE CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL (CaOE)..... | 5  |
| RECOMENDACIONES CLAVE.....   | 6  |
| INTRODUCCIÓN.....  | 7  |
| 1.1 Definición, descripción y epidemiología del problema de salud.....                 | 7  |
| Factores de riesgo.....  | 7  |
| Pronóstico.....  | 8  |
| Factores pronósticos favorables:.....  | 8  |
| Factores pronósticos desfavorables:.....   | 9  |
| Histología.....  | 9  |
| 1.2 Alcance de la guía.....  | 10 |
| a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía.....           | 10 |
| b. Usuarios a los que está dirigida la guía.....                                       | 10 |
| 1.3 Declaración de intención.....  | 10 |
| 2. OBJETIVOS.....  | 12 |
| 3. RECOMENDACIONES.....  | 13 |
| Preguntas clínicas abordadas por la guía:.....   | 13 |
| 3.1. Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica.....                         | 13 |
| Síntesis de evidencia / racionalidad.....  | 13 |
| Sospecha diagnóstica.....  | 13 |
| Recomendaciones.....   | 17 |
| Exámenes y procedimientos de utilidad:.....  | 17 |
| 3.2 Confirmación diagnóstica y Etapificación.....                                      | 17 |
| Síntesis de evidencia.....   | 19 |
| 3.3 Tratamiento.....   | 20 |
| Síntesis de evidencia.....   | 20 |
| 3.3.1 Cirugía.....   | 20 |
| Recomendaciones para la Cirugía Primaria.....  | 22 |
| 3.3.2. Quimioterapia.....  | 23 |
| Recomendaciones.....   | 24 |

|   |    |
|---|----|
| 3.4 Seguimiento y rehabilitación .....                        | 27 |
| 4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA .....                            | 28 |
| 4.1 Evaluación del cumplimiento de la guía.....               | 28 |
| Indicadores de proceso .....                                  | 28 |
| Indicadores de resultados .....                               | 28 |
| 5. DESARROLLO DE LA GUÍA .....                                | 29 |
| 5.1 Grupo de trabajo.....                                     | 29 |
| 5.2 Declaración de conflictos de interés.....                 | 32 |
| 5.3 Revisión sistemática de la literatura.....                | 33 |
| 5.4 Formulación de las recomendaciones .....                  | 33 |
| 5.5 Validación de la guía .....                               | 33 |
| 5.6 Vigencia y actualización de la guía.....                  | 34 |
| ANEXO 1. Glosario de Términos y Abreviaturas.....             | 35 |
| ANEXO 2: Niveles de Evidencia y Grados De Recomendación ..... | 36 |
| ANEXO 3. ACOG COMMITTEE OPINION N° 147; Mar 2011 .....        | 37 |
| ANEXO 4. Anatomía Patológica.....                             | 38 |
| REFERENCIAS.....  | 50 |

## FLUJOGRAMA DEL PROCESO CLÍNICO DEL PACIENTE CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL (CaOE)



## RECOMENDACIONES CLAVE

El CaOE da síntomas inespecíficos, pero debe sospecharse en caso de ascitis y/o tumor abdominal o pélvico palpable. **Grado de Recomendación C.**

Ante un tumor pélvico es necesario el diagnóstico diferencial con múltiples otras patologías que pueden presentarse de esta forma. **Grado de Recomendación C.**

La confirmación diagnóstica definitiva de CaOE, se realiza por anatomía patológica. **Grado de Recomendación C.**

Pacientes con sospecha de mutación genética relacionada con Cáncer de Mama / Ovario es recomendable la determinación de mutación genética (BRCA 1 / 2) y la consejería familiar. **Grado de Recomendación B.**

La etapificación es quirúrgica, se realiza por laparotomía exploradora o bien por laparoscopia. Para la etapificación se recomienda utilizar la clasificación FIGO. **Grado de Recomendación B.**

El abordaje quirúrgico se debe considerar la citología y la toma de muestras en peritoneo pélvico y prevesical así como biopsia de áreas sospechosas. **Grado de Recomendación C.**

Durante el abordaje quirúrgico contempla: exploración completa, histerectomía total, salpingooforectomía bilateral, omentectomía infracólica, linfadenectomía pelviana, linfadenectomía periaórtica, resección de implantes. **Grado de Recomendación C.**

Para los estadios IA (G3), IB, (G2, G3), IC y II A, y también en los tumores de células claras en cualquier grado y estadio, se recomienda tratamiento con QT con base a platino y taxano. **Grado de Recomendación A.**

Para los estadio II B y II C o con factores de mal pronóstico (cirugía subóptima, tumores indiferenciados G3) y estadios III y IV se recomienda tratamiento con QT con cisplatino/carboplatino con taxano. **Grado de Recomendación A.**

Las terapias de segunda línea deben ser resueltas en comité oncológico, considerando entre otros estado general de la paciente, co morbilidades y expectativas de vida. **Grado de Recomendación C.**

## INTRODUCCIÓN

### 1.1 Definición, descripción y epidemiología del problema de salud

El cáncer epitelial del ovario es una alteración celular que se origina en el tejido proveniente del epitelio celómico de este órgano. La transformación neoplásica puede ocurrir cuando las células están genéticamente predispuestas a la oncogénesis y/o expuestas a un agente oncogénico.

Se origina en el tejido epitelial del ovario, lo que lo distingue de los tumores ováricos del estroma y los de células germinales. Representa el 85% de los tumores del ovario, y su incidencia aumenta con la edad, ocurriendo la mitad de los casos en mujeres mayores de 65 años, con un promedio de 55 años.

El carcinoma epitelial del ovario, es una de las malignidades ginecológicas más frecuentes. En el mundo representa la 7<sup>o</sup> causa de incidencia con 221.747 casos nuevo/año y también fue la 7<sup>a</sup> causa de defunciones en la mujer con 73 854 casos<sup>1</sup>.

Basados en Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile<sup>2</sup>, durante el quinquenio 2003-2007 la tasa ajustada de incidencia (TAI) para el país presenta una incidencia de 6,4 por 100 mil mujeres/año ubicándose en el 8<sup>o</sup> lugar de las localizaciones.

Para el 2010 en Chile<sup>3</sup> el carcinoma epitelial de ovario, constituye la 9<sup>a</sup> causa de muerte en la mujer con importancia relativa de 3,9% del total de fallecimientos por sexo de esta causa con un total de 423 defunciones. A su vez los cánceres ginecológicos alcanzan al 11,5% del total del sexo femenino y entre ellos el cáncer de ovario se ubica en el segundo lugar con 3,9% del total de los tumores ginecológicos. Con relación a las tasas de mortalidad observada y ajustada en el decenio 2000-2010, se aprecia 0,5 puntos de aumento en la tasa observada y en cambio 0,3 punto de descenso en la tasa ajustada de mortalidad por esta causa.

#### Factores de riesgo

La incidencia CaOE varía entre las razas y de acuerdo al territorio geográfico. Los países occidentales tienen incidencia de tres a siete veces mayor que la de Japón. Las mujeres caucásicas desarrollan 1,5 veces más CAOÉ que las mujeres afroamericanas<sup>4</sup>.

Entre ellos se considera la menarquia precoz, menopausia tardía.

---

<sup>1</sup> GLOBOCAN IARC, 2008

<sup>2</sup> Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile, Quinquenio 2003-2007, Unidad de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles y Estudios del Departamento de Epidemiología de la División de Planificación Sanitaria de la Subsecretaría de Salud Pública.

<sup>3</sup> DEIS MINSAL 2010

<sup>4</sup> Chen Lu, Derek JS Epithelial ovarian cancer: Pathogenesis, epidemiology, and risk factors, 2009

Además, es importante el factor hereditario con la asociación del síndrome cáncer ovario-mama, ligado a la presencia de los genes BRAC I y II. Aproximadamente un 5 a 10% de los cánceres del ovario son de origen familiar, identificándose 3 patrones hereditarios: cáncer ovárico solo, asociación de cáncer ovárico y de mama, y cáncer de ovario y de colon.

Según algunos estudios existe controversia a cerca de la relación entre CaOE y hormonoterapia de remplazo como también, las terapias de hiperestimulación ovárica.

También se considera entre los factores de riesgo, los factores exógenos como la dieta rica en grasas, tabaquismo, alcohol y sobre peso.

Entre los factores de riesgos conductuales, la mayor revisión sistemática encontró que el tabaquismo aumenta significativamente el CAOЕ mucinoso versus lo no fumadores (RR2:1; IC95%1,7 a 2,7), pero no aumento el riesgo de CaOE seroso (RR1.0;IC95%0,8-1,2)<sup>5</sup>

El alto índice de masa corporal (IMC) parece aumentar el riesgo de cáncer de ovario (IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> ó más) (OR 1.3;IC 95% 1.1 a 1.5)<sup>6</sup>. El riesgo relativo de muerte por CaOE entre mujeres con mayor índice de masa corporal (35 a 40 k/m<sup>2</sup>) fue de 1.51 (IC95% 1.12 a 2.2) en comparación con los de peso normal (IMC 18,5 a 24,9 k/m<sup>2</sup>)<sup>7</sup>.

Existen factores que disminuyen el riesgo, como la menarquia tardía, la multiparidad, el uso de anticonceptivos orales por más de 5 años, la salpingectomia, la salpingooforectomia, salpingoligadura y la histerectomía<sup>4</sup>.

### Pronóstico

El tumor frecuentemente se diagnostica en etapas avanzadas (70% etapas III y IV), las cuales tienen mal pronóstico con sobrevida a 5 años entre el 5 y el 30%.

Cuando es unilateral, y localizado (etapa I) generalmente es curable. La quimioterapia de combinación después de cirugía, ha mejorado notablemente el pronóstico de estas pacientes, llegando a una sobrevida de 88% a 10 años.

### Factores pronósticos favorables:

- Edad menor de 40 años.
- PS ≤ 2
- Estadío I, localizado

<sup>5</sup> Hinkula M, Johnson N. et al Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women a population-based study in Finland. Gynecol Oncol. 2006;103(1):207-211.

<sup>6</sup> Olsen CM, Green AC, Whiteman DC et al: Obesity and de risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and metanalysis. Eur J Cancer. 2007;43(4):690-709.

<sup>7</sup> Calle EE, Rodríguez C, Walker-Thumond K. et al Overweighth, obesity,, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. N. England J. Med 2003;348(17):1625-1638.



- Alto Grado de diferenciación.
- Volumen tumoral residual menor a 1 cm.

#### Factores pronósticos desfavorables:

- Edad avanzada.
- PS > 3
- Estadío III - IV
- Tumor indiferenciado o poco diferenciado.
- Residuo tumoral subóptimo (> a 2 cm).
- Metástasis a distancia fuera del abdomen.

También son relevantes el tamaño tumoral (>4 cm), el tipo histológico de adenocarcinoma, la presencia de compromiso ganglionar, metástasis a distancia, y compromiso del espacio vasculo-linfático.

#### Histología

Los CaOE representan el 85%-90% de los tumores **malignos** del ovario. Sus variedades histológicas, así como las de los restantes tumores ováricos, se detallan en la Tabla 1:

**Ver ANEXO 4.**

**Tabla 1: Tipos histológicos de tumores ováricos malignos**

| Tipo de tumor                      |   | %     |
|------------------------------------|---|-------|
| Derivado del epitelio celómico     | Cistadenocarcinoma seroso<br>Adenocarcinoma seroso<br>Adenocarcinoma mucinoso<br>Adenocarcinoma endometriode<br>Adenocarcinoma de células claras (mesonefroides)<br>Tumor de Brenner maligno<br>Tumor mixto mesodérmico<br>Carcinoma indiferenciado | 85-90 |
| Derivado de las células germinales | Teratoma inmaduro<br>Disgerminoma<br>Carcinoma embrionario<br>Tumor del seno endodérmico<br>Coriocarcinoma<br>Gonadoblastoma<br>Tumor mixto de células germinales   | 4     |

|  |  |        |
|--|--|--------|
| Derivado del estroma gonadal específico    | Tumor de la granulosa<br>Tecoma maligno<br>Tumor de Sertoli-Leydig<br>Ginandroblastoma<br>Tumor de células lipídicas | 5-10   |
| Derivado del estroma gonadal no específico | Sarcomas<br>Linfomas   | 2      |
| Metastásicos                               | Tumor de Krukenberg (desde el intestino)<br>Mama<br>Endometrio<br>Linfomas extragonadales                            | 5 - 10 |

## 1.2 Alcance de la guía

### a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

La GPC se refiere exclusivamente a los tumores de tipo epitelial, excluyendo los tumores no epiteliales (tumores germinales, tumores de cordón estromal y otros).

### b. Usuarios a los que está dirigida la guía

Médicos generales, de Atención Primaria (APS), de ISAPRES, de Servicios de Urgencia, Cirujanos, Gineco-obstetras, Ginecólogos oncólogos, Patólogos, Radiólogos, Oncólogos, Médicos Radioterapeutas.

Equipos multidisciplinarios involucrados en la atención de pacientes con cáncer de ovario epitelial, entre ellos: enfermeras, matronas, nutricionistas, tecnólogos médicos, kinesiólogos, psicólogos clínicos, químico farmacéutico, técnicos paramédicos.  
Directivos.

## 1.3 Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella, sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

## 2. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de las pacientes con cáncer de ovario epitelial (CaOE) y tiene por objetivos contribuir a:

- Estandarizar el proceso de atención de las mujeres con CaOE.
- Aumentar la sobrevida global (SG) actual, considerando como línea base la conocida al año 2008.
- Mejorar la calidad de vida de las personas tratadas.
- Reducir la mortalidad por causa país, ajustada por sexo, considerando como línea base el año 2008.

### 3. RECOMENDACIONES

#### Preguntas clínicas abordadas por la guía:

- ¿Es factible la prevención primaria del CaOE?
- ¿Existe algún método de tamizaje efectivo y factible de aplicar en Chile?
- ¿Es distinguible el cáncer de ovario epitelial de otros cánceres ginecológicos?
- ¿Qué estudios de imágenes son las más adecuadas y en qué situaciones?
- ¿Cuáles son las mejores estrategias terapéuticas quirúrgicas?
- ¿En que estadios está indicado el tratamiento con quimioterapia y cuál debe ser ésta?
- ¿Qué tratamientos están indicados en estadios avanzados?
- ¿Qué tratamientos están indicados en las recidivas?

#### 3.1. Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica

##### Síntesis de evidencia / racionalidad

**Prevención primaria y tamizaje:** no existen métodos efectivos de prevención o tamizaje descritos en la literatura<sup>1,2,3,4</sup> en población general femenina<sup>8,9,10,11,12,13,14,15</sup>. **Nivel de Evidencia 2.**

Sin embargo se debe considerar su utilidad en pacientes con historia de cáncer de ovario familiar y portadoras de mutación BRCA I, II ó síndrome de Lynch 2, en el contexto de estudios controlados. Pacientes de alto riesgo (portadoras de mutaciones del gen BRCA 1 y 2 se benefician de ooforectomía profiláctica. **Nivel de Evidencia 2.**

##### Sospecha diagnóstica

El CaOE es asintomático en etapas iniciales y más tarde no tiene síntomas específicos. Puede ser un hallazgo en el examen ginecológico habitual, y en etapas avanzadas se manifiesta con dolor abdominal o pélvico que generalmente es atribuido a otras patologías (gastrointestinales), motivo por el cual se le conoce como el "gran simulador". Estos síntomas se presentan cuando el tumor ovárico comienza a comprimir otra víscera o

<sup>8</sup> "Effect of Screening on Ovarian Cancer Mortality. The PLCO Cancer Screening Randomized Controlled Trial" Sandra S Buys, Edward Partridge, Amnada Black et al. JAMA 2011; 305(22):2295-2303

<sup>9</sup> Hulka BS. Cancer screening. Degrees of proof and practical application. Cancer 1988;62:177-1780.

<sup>10</sup> Jacobs I. Genetic, biochemical, and multimodal approaches to screening for ovarian cancer. Gynecol Oncol 1994;55:S22-S27.

<sup>11</sup> Campbell S, Bhan V, Royston P, et al. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. BMJ 1989;299:1363-1367.

<sup>12</sup> van Nagell JR Jr, DePriest PD, Puls LE, et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women by transvaginal sonography. Cancer 1991;68:458-462.

<sup>13</sup> van Nagell JR Jr, Higgins RV, Donaldson ES, et al. Transvaginal sonography as a screening method for ovarian cancer. A report of the first 1000 cases screened. Cancer 1990;65:573-577.

<sup>14</sup> Karlan BY, Platt LD. The current status of ultrasound and color Doppler imaging in screening for ovarian cancer. Gynecol Oncol 1994;55:S28-S33.

<sup>15</sup> Ueland FR, DePriest PD, Pavlik EJ, et al. Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: the efficacy of morphology indexing and Doppler flow sonography. Gynecol Oncol 2003;91:46-50.

cuando hay diseminación intraabdominal. Frente a los síntomas inespecíficos de la tabla 2, se recomienda tener presente y descartar un cáncer de ovario<sup>16</sup>.

Tabla 2. Síntomas Inespecíficos

| Síntoma                 | % Etapa I | % Etapa III | % del total I - IV |
|-------------------------|-----------|-------------|--------------------|
| Dolor abdomino pelviano | 35        | 68          | 57                 |
| Distensión abdominal    | 18        | 60          | 47                 |
| Baja de peso            | 0         | 20          | 19                 |
| Autopalpación del tumor | 29        | 4           | 13                 |
| Polaquiuria             | 17        | 16          | 13                 |
| Hallazgo                | 40        | 4           | 13                 |
| Sangrados               | 13        | 8           | 9                  |
| Anorexia                | 0         | 12          | 6                  |
| Flebotombosis           | 0         | 8           | 4                  |
| Dispareunia             | 6         | 0           | 2                  |
| Fiebre                  | 0         | 4           | 2                  |
| Rectorragia             | 0         | 4           | 2                  |
| Constipación            | 0         | 4           | 2                  |

El 70% de las mujeres presenta síntomas al menos 3 meses previos al diagnóstico y un 35% los presenta en los 6 meses previos<sup>17</sup>(8).

Si bien varios de estos síntomas son de ocurrencia común en otras patologías, aquellas mujeres que los presenten en forma persistente y progresiva deben ser evaluadas considerando el cáncer de ovario dentro del diagnóstico diferencial. La evaluación de estas mujeres sintomáticas debe incluir examen ginecológico y puede incluir además ecografía transvaginal y medición del marcador sérico CA125<sup>18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26</sup>.

<sup>16</sup> Ovarian cancer: The recognition and initial management of ovarian cancer. Full Guideline April 2011 Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer.

<sup>17</sup> The role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. Committee Opinion No. 477. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011;117:742-6

<sup>18</sup> Olt GJ, Berchuck A, Bast RC Jr. Gynecologic tumor markers. *Semin Surg Oncol* 1990;6:305-313.

<sup>19</sup> Zurawski VR Jr, Broderick SF, Pickens P, et al. Serum CA 125 levels in a group of nonhospitalized women: relevance for the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1987;69:606-611.

<sup>20</sup> Einhorn N, Sjovald K, Knapp RC, et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992;80:14-18.

<sup>21</sup> Skates SJ, Drescher CW, Isaacs C, et al. A prospective multi-center ovarian cancer screening study in women at increased risk. *J Clin Oncol* 2007;25-276s.

<sup>22</sup> Buys SS, Partridge E, Greene MH, et al. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1630-1639.

<sup>23</sup> Jacobs I, Davies AP, Bridges J, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *BMJ* 1993;306:1030-034.

<sup>24</sup> Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1207-210.

<sup>25</sup> Westhoff C. Current status of screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;55:S34-S37.

Cerca del 70% de las mujeres presentan enfermedad extendida al momento del diagnóstico. En el 50% de los casos hay ascitis y tumor abdominal o pélvico palpable.

| Clinical question: What are the symptoms and signs of ovarian cancer?  |             |             |                            |                            |  |
|--|-------------|-------------|----------------------------|----------------------------|--|
| Clinical evidence  |             |             |                            |                            |  |
| <p>Evidence about symptoms and signs of ovarian cancer came from case control studies. For practical reasons these studies were retrospective and prone to recall bias. For example if women with ovarian cancer can recall their symptom history better than controls, the predictive value of symptoms would be inflated.</p> <p>A systematic review by Bankhead <i>et al.</i>, (2005) estimated that 93% [95%CI: 92% to 94%] of women experienced symptoms before diagnosis. Evidence from case control studies shows that abdominal pain, abdominal distension, urinary symptoms, abdominal mass and postmenopausal/abdominal bleeding are more likely to be reported by women before a diagnosis of ovarian cancer than in women without ovarian cancer (Table 2.1)</p> <p>Table 2.1 Individual symptoms for ovarian cancer</p> |             |             |                            |                            |  |
| Symptoms   | Sensitivity | Specificity | Positive predictive value* | Negative predictive value* | References   |
| Abdominal pain   | 17% to 64%  | 70 to 95%   | 0.07% to 0.33%             | 99.97% to 99.99%           | Friedman <i>et al.</i> , 2005; Goff <i>et al.</i> , 2004; Hamilton <i>et al.</i> , 2009; Klm <i>et al.</i> , 2009; Lurie <i>et al.</i> , 2009; Olson <i>et al.</i> , 2001; Rossing <i>et al.</i> , 2010; Vine <i>et al.</i> , 2001 |
| Abdominal blooding   | 5% to 68%   | 62% to 98%  | 0.01% to 0.30%             | 99.95% to 99.98%           | Bankhead <i>et al.</i> , 2008; Goff <i>et al.</i> , 2004; Friedman <i>et al.</i> , 2005; Hamilton <i>et al.</i> , 2009   |
| Abdominal distension   | 22% to 86%  | 53% to 99%  | 0.07% to 2.26%             | 99.97% to 99.99%           | Bankhead <i>et al.</i> , 2008; Goff <i>et al.</i> , 2004; Friedman <i>et al.</i> , 2005; Hamilton <i>et al.</i> , 2009; Lurle <i>et al.</i> , 2009   |
| Abdominal mass/swelling  | 16% to 33%  | 99% to 100% | 0.48% to 11%               | 99.97% to 99.98%           | Hamilton <i>et al.</i> , 2009; Lurle <i>et al.</i> , 2009  |
| Urinary frecuency or urgency   | 11% to 43%  | 78% to 97%  | 0.05% to 0.17%             | 99.97% to 99.98%           | Friedman <i>et al.</i> , 2005; Hamilton <i>et al.</i> , 2009; Lurle <i>et al.</i> , 2009; Orson <i>et al.</i> , 2001; Rossing <i>et al.</i> , 2010; Vine <i>et al.</i> , 2001  |
| Abdominal or postmenopausal bleeding   | 13% to 20%  | 96% to 99%  | 0.13% to 0.42%             | 99.97%                     | Bankhead <i>et al.</i> , 2008; Friedman <i>et al.</i> , 2005; Hamilton <i>et al.</i> , 2009; Lurle <i>et al.</i> , 2009; Vine 2001   |
| Loss of appetite   | 14% to 39%  | 70% to 98%  | 0.05% to 0.49%             | 99.97%                     | Bankhead <i>et al.</i> , 2008; Lurle <i>et al.</i> , 2009; Olson <i>et al.</i> , 2001; Friedman <i>et al.</i> , 2005; Hamilton <i>et al.</i> , 2009  |
| *Assuming a prior probability of undiagnosed ovarian cancer of 0.04% (Hamilton <i>et al.</i> , 2009)   |             |             |                            |                            |  |

<sup>26</sup> Bourne TH, Campbell S, Reynolds K, et al. The potential role of serum CA 125 in an ultrasound-based screening program for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;52:379-385.

| <b>Orientaciones para la derivación en atención primaria (ACOG)<sup>27</sup></b>  |                                |  |                                |
|---|--------------------------------|--|--------------------------------|
| PACIENTE PRE MENOPAUSICA  |                                | PACIENTE POST MENOPAUSICA  |                                |
| <b>Edad en torno a los 50 años</b>  |                                |  |                                |
| <b>Médico consultorio o de ISAPRE</b>   |                                |  |                                |
| Preguntar por presencia de síntomas específicos en los últimos 12 meses   | Registrar en ficha clínica     | Preguntar por presencia de síntomas específicos en los últimos 12 meses  | Registrar en ficha clínica     |
| <b>Examen físico</b>  |                                | <b>Examen físico</b>   |                                |
| Ascitis   | SI/NO                          | Tumor anexial nodular o fija.  | SI/NO                          |
|   |                                | Ascitis  | SI/NO                          |
|   |                                | Evidencia metástasis abdominales o a distancia.  | SI/NO                          |
| CA 125  | muy elevado                    | CA 125   | elevado                        |
| Ecografía abdominal y pélvica   | Masa anexial complejo o sólido | Ecografía abdominal y pélvica  | Masa anexial complejo o sólido |
| Tumor anexial sólido o complejo asociado a CA125 muy elevado o ascitis o evidencia de metástasis abdominales y/o a distancia        |                                | Tumor anexial sólido o complejo asociado a CA125 elevado o ascitis o evidencia de metástasis abdominales y/o a distancia |                                |
| <b>La presencia de uno de los indicadores es causal de referencia al especialista gineco obstetra capacitado o gineco oncólogo.</b> |                                |  |                                |

<sup>27</sup> Committee opinion: ACOG 477 March 2011.



### Recomendaciones

El CaOE da síntomas inespecíficos, pero debe sospecharse en caso de ascitis y/o tumor abdominal pélvico palpable o un ovario palpable en mujer post menopáusica o cuadro no explicado de trastorno gastrointestinal *inespecífico*. **Grado de Recomendación B.**

Ante la sospecha de tumor pélvico es necesario el diagnóstico diferencial con:

**Grado de Recomendación B.**

- Colon redundante
- Megacolon
- Retención vesical
- Mioma uterino
- Quistes paraóforos
- Quiste simple del ovario
- Abscesos
- Cáncer de colon
- Útero bicorne
- Embarazo ectópico

### Exámenes y procedimientos de utilidad:

- Gonadotropina coriónica, fracción beta.
- Alfa fetoproteína.
- Antígeno carcinoembrionario
- Eco abdominal y pelviana.

## **3.2 Confirmación diagnóstica y Etapificación**

La confirmación diagnóstica definitiva de CaOE se realiza por anatomía patológica<sup>9</sup> sea por histología o bien por citología (Ver Anexo 3). **Grado de Recomendación A.**

La etapificación es quirúrgica, se realiza por laparotomía exploradora o laparoscopia. **Grado de Recomendación B.**

La etapificación final debe proceder del comité gineco oncológico. **Grado de Recomendación B.**

**Se recomienda utilizar la clasificación FIGO para la etapificación:**

| <b>Estadio I</b> | <b>Tumor limitado a los ovarios</b>   |
|------------------|---|
| IA               | Tumor limitado a un ovario; cápsula intacta, hay tumor en las superficies externas. No hay células malignas en ascitis o en lavado peritoneal.  |
| IB               | Tumor limitado a ambos ovarios; (cápsula intacta) o ambas trompas uterinas. Sin tumor en la superficie ovárica o de la trompa uterina. No hay células malignas en ascitis o en lavado peritoneal. |
| IC               | El tumor está limitado a uno o ambos ovarios o trompas uterinas y cualquiera de las siguientes circunstancias:  |
| IC1              | Rotura de cápsula intraoperatoria.  |
| IC2              | Cápsula rota antes de la cirugía o tumor de superficie ovárica o de la trompa uterina.  |
| IC3              | Células malignas en ascitis o en lavado peritoneal.   |
| Estadio II       | Tumor que compromete uno o ambos ovarios o trompas uterinas con extensión a la pelvis (bajo el borde de la pelvis ósea) o carcinoma peritoneal primario.  |
| IIA              | Extensión o implantes en el útero o las trompas de Falopio y o ovarios.   |
| IIB              | Extensión o implantes en otros tejidos pélvicos.  |
| IIC              | Extensiones pélvicas o implantes (estadio IIA o IIB) con células malignas en ascitis o lavados peritoneales.  |
| Estadio III      | Tumor que compromete uno o ambos ovarios con implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios inguinales o retroperitoneales tumorales.   |
| IIIA1            | Metástasis retroperitoneal (linfonodos) microscópica positiva sea por citología o histología.   |
| IIIA1i           | Metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis de menos 10 mm en su mayor dimensión.  |
| IIIA1ii          | Metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis mayor a 10 mm en su mayor dimensión.   |
| IIIA2            | Compromiso extra pélvico microscópico con o sin linfonodos retroperitoneales  |
| IIIB             | Metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis de 2 cm o menos en su mayor dimensión, con o sin metástasis retroperitoneales.   |
| IIIC             | Metástasis peritoneal macroscópicas extrapelvicas (o fuera de la pelvis) de más de 2 cm en  |

|            |  |
|------------|--|
|            | su mayor dimensión o metástasis a los ganglios linfáticos regionales incluye extensión a la cápsula hepática, esplénica, sin incluir compromiso de su parenquima.  |
| Estadio IV | Tumor que compromete uno o ambos ovarios con metástasis a distancia (fuera del abdomen) excluyendo metástasis peritoneales.  |
| IVA        | Derrame pleural con células neoplásicas (citología positiva).  |
| IVB        | Metástasis a órganos extrapelvicos (incluye: linfonodos inguinales o fuera de la cavidad abdominal). Metástasis que comprometen parénquima hepático son etapa IVB. |

## Exámenes e imágenes recomendadas para la etapificación:

### Grado de Recomendación B.

#### Síntesis de evidencia

#### 1. Ultrasonografía transvaginal para la etapificación:

Ante la sospecha de cáncer de ovario la ecografía puede ser útil: (3-4)

Se ha reportado<sup>5</sup> una exactitud diagnóstica de un 87% para tamaño tumoral, 97% para ascitis (95% IC: 90-100), 96% para carcinomatosis peritoneal (95% IC: 86-100), 99% para invasión vesical (95% IC: 95-100), y 98% para invasión intestinal (95% IC: 93-100). En contraste, la sensibilidad para compromiso nodal es baja (S=8%, 95% IC: 7-24). Este rendimiento permite reducir la necesidad de exámenes más invasivos o complejos en algunos casos de tumores en estadio I.

También se ha estudiado el uso de Doppler color en la evaluación de tumor anexiales, pero su utilidad en estadiaje es dudosa<sup>6</sup>.

#### 2. TC/RNM:

Ambas técnicas son útiles para la etapificación. Se han reportado exactitudes de 86.5% y 91.7% para estadios III y IV con la TC, y globales entre 73% y 87%. En ovarios, la exactitud de la RM (0.91) es algo mayor que la TC y significativamente mayor que el US (0.78). En la pelvis extraovárica y el abdomen, el US convencional, el TC y la RM exhiben exactitudes similares (0.87-0.95). Para diferenciar enfermedad confinada a la pelvis de la extendida al abdomen, la especificidad del US convencional es alta (96%), mayor aún que la del TC y la RM, mientras la sensibilidad de la RM (98%) y de la TC (92%) es mucho mayor que la del US (75%). Ambas técnicas también son altamente sensibles para predecir enfermedad residual (S y E ≈90%, VPP 85%)<sup>7,8,9,10,11</sup>.

#### 3. Marcadores tumorales:

La determinación del antígeno CA125, es el más usado para el cáncer de ovario epitelial. Posee poca sensibilidad en estadios I de la enfermedad, (solo 50% presentara CA125 elevado y entre 20-25% de los estadios avanzados se asocian a valores normales) y su

sensibilidad es baja pues puede elevarse frente a una variedad de condiciones benignas incluyendo miomatosis uterina, enfermedad inflamatorio pélvica, adenomiosis, endometriosis, embarazo e incluso menstruación, no obstante niveles elevados de CA125 pueden ser útiles para la evaluación de mujeres premenopáusicas, en mujeres post menopáusicas con una masa pélvica la determinación de CA125 puede ser útil para predecir la malignidad, esta información puede resultar útil para la derivación adecuada de estas pacientes.

Marcadores tumorales: CA 125 siempre (para complementar ecografía transvaginal, complementar criterios de derivación a ginecólogo oncólogo y evaluar respuesta de la paciente post cirugía y/o quimioterapia).

Utilizar marcadores de tumores germinales (Bhcg, LDH, Alfa feto proteína, CEA) solo frente a la sospecha de estos tumores según su incidencia (mujeres menores de 30 - 35 años).

#### **4. Cistoscopia/rectoscopia para la etapificación:**

No se encontraron estudios al respecto, pero se considera una práctica estándar en casos de sospecha clínica de sospecha tumor secundario de ovario<sup>12, 13, 14</sup>.

### **3.3 Tratamiento**

#### Síntesis de evidencia

##### 3.3.1 Cirugía

#### **Considerar:**

- Laparoscopia para decidir la citoreducción: puede considerarse para el diagnóstico, etapificación y ser parte del tratamiento en estadio precoz.
- Cirugía conservadora en mujeres en edad fértil con nuliparidad o baja paridad.
- Etapa I A G1 G2 con etapificación quirúrgica completa.
- Frente al hallazgo incidental de un cáncer ovario y la imposibilidad de contar intraoperatoriamente con un ginecólogo oncólogo de llamada, se recomienda registrar cuidadosamente todos los hallazgos en el protocolo operatorio e interconsultar el caso a la brevedad.

#### **Previo a la cirugía realizar:**

- Exámenes preoperatorios convencionales.
- ECG.

**Abordaje quirúrgico:**

Esfuerzo quirúrgico máximo, para lograr una citoreducción óptima sin tumor residual.

- Laparotomía media infraumbilical y supraumbilical.
- Citología.
- Exploración visual y palpatoria exhaustiva de toda la cavidad abdominal.
- Histerectomía total.
- Salpingooforectomía bilateral.
- Omentectomía infracólica.
- Linfadenectomía pelviana.
- Linfadenectomía periaórtica
- Biopsias peritoneales aleatorias en caso de no existir evidencia macroscópica del tumor.
- Resección de implantes.
- Apendicectomía (tumores mucinosos)
- Debe quedar consignado en el protocolo el residuo tumoral macroscópico:
  - óptimo (sin residuo tumoral 0),
  - subóptimo > 1 cm
- Laparoscopia: para evaluar la citoreducción, también puede considerarse para el diagnóstico, etapificación y ser parte del tratamiento en estadios precoces.

Nota: la laparotomía de Pfannenstiel no se considera vía de abordaje adecuada.  
(Nivel de evidencia 2)

Todo paciente debe recibir prevención de tromboembolismo pulmonar post cirugía, por 30 días, con heparina. **Grado de Recomendación A.**

En general un 50% los casos requieren de transfusión de hemoderivados durante el acto quirúrgico, su indicación estará basada en las necesidades fisiológicas de cada paciente. **Grado de Recomendación C.**

## Recomendaciones para la Cirugía Primaria<sup>28,29</sup>

**En general se utiliza incisión media infraumbilical cuando se sospecha de probable lesión maligna.**

|  |
|--|
| Procedimientos que deben ser considerados parte del manejo quirúrgico en una etapa aparentemente limitado al ovario o a la pelvis:   |
| 1) Al entrar a la cavidad abdominal, se procederá a aspirado de ascitis en caso de existir, o se realizará lavado peritoneal para enviar a estudio citológico.   |
| 2) Debe efectuarse biopsia intraoperatoria de todo tumor anexial sospechoso de malignidad o con criterio de sospecha de malignidad. La resección del tumor debe evitar su ruptura.   |
| En caso de documentar malignidad se procede a completar la etapificación:  |
| 3) Todas las superficies peritoneales deben ser visualizadas y palpadas, así como las adherencias sospechosas deben ser biopsiadas.  |
| 4) Histerectomía total, salpingooforectomía contralateral.   |
| 5) Omentectomía infracólica  |
| 6) Linfadenectomía pélvica bilateral removiendo toda el tejido graso con sus respectivos ganglios linfáticos perivasculares y medialmente desde el nervio genitocrural, incluyendo vasos ilíacos comunes externos, internos y disección de fosa obturatriz con identificación del nervio obturador.                      |
| 7) LALA lumboaórtica.  |
| En general los siguientes procedimientos deben de realizarse en los pacientes con evidencia macroscópica de enfermedad fuera de la pelvis, para lograr citorreducción óptima con residual < 1 cm en circunstancias apropiadas, que puede incluir:  |
| 1) Todos los procedimientos descritos previamente más:   |
| 2) Disecciones pélvicas radicales incluyendo peritonectomía pélvica de acuerdo a la diseminación encontrada.   |
| 3) Resecciones intestinales.   |
| 4) Esplenectomía   |
| 5) Peritonectomía diafragmática derecha o peritonectomía de cualquier otro sitio con enfermedad macroscópica.  |
| Consideraciones especiales:  |
| a) En pacientes con estadio I aparente, el abordaje laparoscópico se puede considerar, siempre y cuando se alcancen los mismos principios que en los descritos en la laparotomía y debe ser realizado por ginecólogo oncólogo con experiencia y en pacientes seleccionados, idealmente bajo protocolo de ensayo clínico. |
| b) En aquellas pacientes que deseen preservar fertilidad se puede considerar cirugía conservadora incluyendo etapificación completa. (Estadíos: IA G1, G2, IB G1)  |
| c) En pacientes con reporte en el estudio histológico transoperatorio de mucinosos, se debe explorar minuciosamente toda la cavidad peritoneal con énfasis en tubo digestivo para  |

<sup>28</sup> Clinical Practice Guidelines in Oncology Ovarian Cancer NCCN v2.2012.

<sup>29</sup> Chi D, Bristol RE, Gallup DG, Surgical Principles in Gynecology Oncology, in principles and practice of gynecologic oncology, 2009, 5th Ed, 269:287.

|  |
|--|
| descartar lesión sincrónica o primaria de otras neoplasias mucinosas que pueden nacer en el tubo digestivo y/o anexos como el páncreas.  |
| d) La apendicectomía se debe realizar en los pacientes con reporte de tumores mucinosos o en cualquiera que se evidencia actividad tumoral macroscópica en su superficie.  |
| e) En los pacientes con bajo volumen residual, se debe considerar la utilización de quimioterapia intraperitoneal, idealmente con colocación de catéter para quimioterapia intraperitoneal bajo protocolo de ensayo clínico. |

### 3.3.2. Quimioterapia

#### **Criterios de ingreso a oncología médica:**

- Cáncer de ovario epitelial histológicamente confirmado salvo excepciones
- Etapas IA G3, IB G2-G3, IC, II, III y IV de cáncer epitelial del ovario
- Histología de células claras, cualquier etapa.
- Consentimiento por escrito (previo a iniciar tratamiento de quimioterapia).
- Performance estatus menor o igual a 2.
- Función hepática y reserva hematológica normal.
- Clearance de creatinina mayor de 55 ml/min.
- Evaluación odontológica según evaluación clínica (evitar retardos).

#### **Previo al tratamiento con quimioterapia:**

Examen físico completo por oncólogo médico con:

- Informe de anatomía patológica
- Hemograma con recuento plaquetas
- Resultado de Ca 125 post cirugía (4 semanas)
- Perfil bioquímico con creatinina
- Epicrisis de cirugía. Protocolo operatorio (especificar tumor residual)
- Etapificación quirúrgica

QT para el CaOE en estadios I-II: Diversas revisiones sistemáticas actualizadas (Kyrgiou 2006, Elit 2004, inter-Roach 2003, Trope 2007)<sup>15, 16, 17</sup>, han sintetizado la evidencia de los ensayos clínicos en esta materia. Se ha probado múltiples asociaciones sin diferencias significativas entre ellos en general, con beneficio en términos de sobrevida a 5 años (RR≈0,7 en Estadio I: RAR: 2%-12%) y riesgo de recurrencia (RR≈0,7 en Estadio I), para los tratamientos basados en cisplatino. Si bien algunos autores plantean la posibilidad de omitir la QT en pacientes en estadio IA G1-G2 IB G1 ello sólo podría ser aplicable en casos de una etapificación quirúrgica completa y estadiaje. **Nivel de Evidencia 1.**

QT para el CaOE en estadios IIB, III y IV: Varias revisiones sistemáticas actualizadas (Bijelic, 2007; FungKee, 2007; Jaaback, 2007; AOTG 2007; Orlando, 2007)<sup>18, 19, 20</sup>, han sintetizado la evidencia de los ensayos clínicos en esta materia. Estos pacientes deben recibir terapia

combinada, incluso por vía intraperitoneal, que ha mostrado mejores resultados que la terapia intravenosa cuando se administra cisplatino y taxanos. La asociación de carboplatino más paclitaxel, ha mostrado una tasa de respuesta superior al carboplatino como monoterapia (70% versus 50%) y mayor tiempo libre de enfermedad. Al comparar la asociación de taxanos con carboplatino o cisplatino, no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre ambos esquemas. **Nivel de Evidencia 1.**

El tratamiento con quimioterapia debe basarse en la recomendación del comité oncológico sea en modalidad neoadyuvante o adyuvante. Estará basado en la estadificación y condición general de la paciente. **Grado de Recomendación B.**

Para pacientes en etapas avanzadas (III y IV) con contraindicación quirúrgica por estado general, puede plantearse QT neoadyuvante y según respuesta a QT y PS, (condiciones generales), cirugía posterior. **Grado de Recomendación B.**

#### Recomendaciones

- El médico tratante debe informar al paciente respecto de los objetivos y alternativas del tratamiento, riesgos y probables beneficios. Consentimiento informado. **Grado de Recomendación B.**
- En algunos pacientes es recomendable iniciar quimioterapia neoadyuvante. **Grado de Recomendación B.**
- Es recomendable iniciar la quimioterapia adyuvante, entre la 4ª y 6ª semana post cirugía. **Grado de Recomendación B**
- El tratamiento de QT con drogas antineoplásicas (DA) debe efectuarse en centros oficiales de la red asistencial oncológica. **Grado de Recomendación B.**
- El tratamiento con quimioterapia debe efectuarse en una unidad centralizada de oncología ambulatoria/hospitalizada. **Grado de Recomendación C.**
- Según la droga antineoplásica que se utilice (cisplatino/carboplatino), la paciente podrá requerir de 2 días de hospitalización transitoria, o bien de hospitalización cerrada, para la administración de cada ciclo. **Grado de Recomendación C.**
- Previo a QT y en interciclos de quimioterapia es necesario un control clínico con oncólogo médico con hemograma completo y creatinina. **Grado de Recomendación C.**
- Para algunos pacientes es recomendable el uso de cama de observación transitoria durante el tratamiento con quimioterapia. **Grado de Recomendación C.**
- La mayoría de los pacientes requerirán de catéter con bolsillo subcutáneo. Mientras el paciente esté hospitalizado, se efectuará curación diaria del sitio de inserción. **Grado de Recomendación B.**
- Todas las personas deben recibir tratamiento para el dolor si fuese necesario. **Grado de Recomendación B.**



- Todas las personas deben recibir cuidados preventivos para mucositis oral. **Grado de Recomendación B.**
- Todos deben recibir educación para el autocuidado antes y durante el tratamiento y el seguimiento. **Grado de Recomendación B.**
- La paciente con QT neoadyuvante será evaluada para respuesta al 3er ciclo, con control por oncólogo médico y gineco oncólogo para cirugía de intervalo.
- La paciente será evaluada para respuesta al 3<sup>er</sup> y 6<sup>o</sup> ciclo, con control por oncólogo médico y gineco oncólogo (examen ginecológico) con:
  - Ca 125,
  - TC de Tórax, Abdomen y Pelvis,

**Grado de Recomendación B.**

En ocasiones puede no ser posible establecer si el CaOE es primario de este órgano o es de origen tubario o peritoneal. En estas circunstancias se estadifican y reciben terapia sistémica similar CaOE.

Así, las pacientes etapificadas según FIGO en:

|  |
|--|
| Cáncer de ovario precoz                                  |
| ▪ (incluye etapas IA , IB , IC y etapa IIA).             |
| Cáncer de ovario avanzado                                |
| ▪ (etapas IIB, IIC, etapas IIIA, IIIB, IIIC y etapa IV). |

**Estadios precoces:**

Las pacientes en estadios IAG1 y IBG1, no tienen indicación actual de quimioterapia.

Pacientes en estadios IAG2 y IBG2: existe aún controversia entre quimioterapia u observación estricta, siendo ambas opciones válidas.

Para las pacientes con estadios IAG3, IBG3, todos los estadios IC y IIA, así como también cualquier estadio con histología de células claras, la evidencia actual recomienda administrar quimioterapia de combinación, platino junto a paclitaxel, vía intravenosa<sup>30</sup>.

**Grado de Recomendación A.**

**Estadios avanzados:**

Existen varias opciones de terapia sistémica, siendo la más frecuente la administración de paclitaxel junto a carboplatino, hasta 8 ciclos<sup>31</sup>. **Grado de Recomendación A.**

<sup>30</sup> BELL J., Gynecol Oncol 2006; 102 : 432-439.

<sup>31</sup> Ozols RF , JCO 2003 ; 21 : 3194-3200

Otras opciones incluyen<sup>32, 33, 34</sup>;

- Docetaxel y Carboplatino por hasta 8 ciclos
- Paclitaxel en dosis densas y Carboplatino
- En centros con experiencia en terapia intraperitoneal, es válido considerar quimioterapia intravenosa / intraperitoneal en aquellas pacientes en etapa III, óptimamente citoreducidas (< 1 cm).

#### **Grado de Recomendación A.**

#### **Quimioterapia neo-adyuvante:**

Opción válida en pacientes en malas condiciones generales, y aquellas con enfermedad masiva etapa III y IV no candidatas a citorreducción primaria. Debe evaluarse efectuar cirugía de intervalo en todos estos casos. **Grado de Recomendación A.**

Previo al inicio de quimioterapia el diagnóstico debe ser confirmado por al menos citología. Esta opción de terapia debería ser excepcional.

El esquema propuesto de quimioterapia en este escenario es la combinación de paclitaxel con carboplatino, en dosis ajustadas a función renal y hepática<sup>35</sup>.

En pacientes con respuesta completa a QT de 1ª línea, que presentan recidiva clínica y/o radiológica después de 6 meses de finalizada quimioterapia inicial, la recomendación es reintroducir platino en combinación (recidiva sensible). **Grado de Recomendación A.**

Se recomienda los siguientes esquemas<sup>36, 37, 38</sup>.

- Paclitaxel / Carboplatino
- Carboplatino / Gemcitabina.
- Carboplatino / Doxorubicina Liposomal.

En el manejo de pacientes con enfermedad refractaria / resistente, la recomendación es discutir cada caso en Comité Oncológico teniendo presente la toxicidad del tratamiento, respuesta y calidad de sobrevivida. Se debe considerar manejo paliativo o bien emplear monoterapia con agentes<sup>39, 40, 41, 42</sup>, como:

<sup>32</sup> Vasey PA ; JNCI 2004 ; 96 : 1682- 1691

<sup>33</sup> Katsumata N. Lancet 2009; 374 : 1331- 1338.

<sup>34</sup> Armstrong DK, NEJM 2006; 353: 34-43.

<sup>35</sup> Vergote I, NEJM 2010; 363: 943- 953.

<sup>36</sup> Parmar MK , ICON 4 / AGO. OVAR 2.2 trial, Lancet 2003 ;361 :2099-2106

<sup>37</sup> Pfisterer J., JCO 2006 ; 24 : 4699-4707.

<sup>38</sup> Pujade-Lauraine E.,JCO 2010 ; 28 : 3323-3329.

<sup>39</sup> Gordon AN. Gynecol Oncol. 2004 ;95 : 1-8.

<sup>40</sup> Mutch DG. , JCO 2007 ; 25 : 2811-2818.

<sup>41</sup> Docetaxel, REF. Rose PG , Gynecol Oncol 2003 ; 88 : 130-135

<sup>42</sup> Markman M , Gynecol Oncol.2006; 101 : 436-440.

|                          |             |
|--------------------------|-------------|
| ▪ Topotecan              | (ORR =20%)  |
| ▪ Gemcitabina            | (ORR= 20%). |
| ▪ Doxorubicina Liposomal | (ORR= 25%)  |
| ▪ Paclitaxel semanal     | (ORR= 20%)  |

### 3.4 Seguimiento y rehabilitación<sup>21</sup>

Una vez evaluada la paciente al término del tratamiento y encontrándose en remisión completa:

- Se recomienda efectuar el 1° control a los 90 días, y que sea realizado por oncólogo médico y/o gineco oncólogo o gineco obstetra capacitado del centro de referencia.
- Los controles siguientes, pueden ser efectuados en el centro de origen de la paciente por ginecólogo capacitado:

| Cronograma                           | Frecuencia        | Actividad  | Exámenes e Imágenes  | Observaciones  |
|--------------------------------------|-------------------|--|--|--|
| 90 días de finalizado el tratamiento | Uno               | Control por ginecólogo oncólogo o ginecoobstetra capacitado. |  | Centro referencia  |
| 1 y 2° año                           | Cada cuatro meses | Control por Ginecólogo oncólogo o ginecoobstetra capacitado  | En caso de sintomatología clínica CA 125, TC tórax, abdomen, pelvis, | 1 de los controles con oncólogo médico cada año. Centro origen.  |
| 3° y 5° año                          | Cada seis meses   | Control por Ginecólogo oncólogo o ginecoobstetra capacitado  | En caso de sintomatología clínica CA 125, TC tórax, abdomen, pelvis, | Interconsulta a oncólogo médico si es pertinente. Centro origen. |
| 6° año en adelante                   | Anual             | Control por Ginecólogo oncólogo o ginecoobstetra capacitado  | En caso de sintomatología clínica CA 125, TC tórax, abdomen, pelvis, | Interconsulta a oncólogo médico si es pertinente. Centro origen. |

## 4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

### 4.1 Evaluación del cumplimiento de la guía

Se recomienda evaluar los desenlaces de los pacientes mediante alguno(s) de los indicadores siguientes:

Se recomienda evaluar la adherencia a las recomendaciones de la presente guía y los desenlaces de los pacientes mediante alguno(s) de los indicadores siguientes:

#### Indicadores de proceso

##### **Tasa de infección post operatoria.**

$$\frac{\text{Nº de pacientes operados CaOE infectados}}{\text{Nº total de pacientes operados por CaOE, período de tiempo x}} \times 100$$

*FOD: Comité IIH.*

##### **Letalidad operatoria y post operatoria.**

$$\frac{\text{Nº de pacientes operados CaOE fallecidos durante la intervención quirúrgica y durante el post operatorio}}{\text{Nº total de pacientes operados por CaOE, en período de tiempo x}} \times 100$$

*FOD: REM, INE.*

##### **Latencia para inicio de Quimioterapia.**

$$\frac{\text{Nº de pacientes que reciben QT para CaOE entre 4-6 semanas de la intervención quirúrgica}}{\text{Nº total de pacientes operados por CaOE, que tienen indicación de QT, período de tiempo x}} \times 100$$

$$\frac{\text{Nº de pacientes que reciben QT neoadyuvante para CaOE dentro de 20 días de la indicación}}{\text{Nº total de pacientes con indicación de QT neoadyuvante por CaOE, período de tiempo x}} \times 100$$

*FOD: REM, SIGGES*

#### Indicadores de resultados

##### **Sobrevida global y por estadios a 2 y 5 años.**

FOD: Registros Hospitalario de Tumores

## 5. DESARROLLO DE LA GUÍA

No existen versiones previas de esta guía.

### 5.1 Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

#### Grupo Actualización GPC 2013

|                     |  |
|---------------------|--|
| Eugenio Suárez      | Gineco Oncólogo<br>Jefe Unidad Ginecología Oncológica Hospital Clínico San Borja Arriarán<br>Servicio de Salud Metropolitano Central<br>Asesor Programa Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud<br>Profesor Asistente Facultad de Medicina Universidad de Chile<br>Ex Presidente Soc. Chilena de Obstetricia y Ginecología<br>Clínica Santa María<br>Miembro IGCS<br>Miembro ACOG |
| David Mayerson      | Gineco Oncólogo<br>Profesor Asociado Escuela de Medicina Universidad Católica de Chile<br>Presidente de la Sociedad Chilena de Oncología Ginecológica<br>Socio de la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología<br>Miembro IGCS<br>Miembro ACGO   |
| Juan Pablo Goycolea | Gineco Oncólogo<br>Hospital Padre Hurtado<br>Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente   |
| Nicanor Barrena     | Gineco Oncólogo<br>Hospital Sótero del Río<br>Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente  |
| Harald Riesle       | Gineco Oncólogo<br>Hospital Carlos Van Buren<br>Servicio Salud Valparaíso-San Antonio  |
| Roberto Torres      | Médico Cirujano, Oncólogo Médico<br>Unidad Oncología, Instituto Nacional del Cáncer<br>Servicio de Salud Metropolitano Norte   |

|                    |  |
|--------------------|--|
| César Del Castillo | Oncólogo Médico<br>Jefe Servicio Oncología, H. San Borja Arriarán<br>Servicio de Salud Metropolitano Central<br>Profesor Asistente Facultad de Medicina Universidad de Chile<br>Asesor Programa Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud<br>Presidente Soc. Chilena de Cancerología  |
| Roberto Altamirano | Gineco Oncólogo<br>Unidad de Ginecología Oncológica<br>Servicio Obstetricia y Ginecología Hospital Clínico San Borja Arriaran<br>Miembro ACOG<br>Clínica Dávila  |
| Omar Nazzal        | Gineco Oncólogo<br>Profesor Asociado Facultad de Medicina Campus Centro<br>Director Depto. Obstetricia y Ginecología Campus Centro<br>Unidad de Ginecología Oncológica Servicio y Departamento Obstetricia y Ginecología<br>Hospital Clínico San Borja Arriaran<br>Secretario Sociedad Chilena Obstetricia y Ginecología.<br>Miembro ACOG            |
| Lidia Díaz         | Anátomo Patólogo<br>Unidad A. Patológica, Hosp. Padre Hurtado<br>Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente   |
| Alicia Benavides   | Anátomo Patólogo<br>Unidad A. Patológica   |
| Alejandra Barahona | Químico Farmacéutica<br>Farmacia Oncológica<br>H. Del Salvador,<br>Servicio de Salud Metropolitano Oriente   |
| Patricia Fuentes   | Matrona<br>División de Redes Asistenciales<br>Subsecretaría de Redes Asistencial<br>Ministerio de Salud  |
| Verónica Medina    | Departamento de Comercialización<br>FONASA.  |
| M. Lea Derio       | Enfermera (Coordinadora del Grupo)<br>Licenciada en Salud Pública<br>Especialista en Oncología del Adulto<br>Especialista en Medicina Paliativa<br>Encargada Cáncer del Adulto, Unidad de Cáncer<br>Dpto. Enfermedades No Transmisibles<br>División de Prevención y Control de Enfermedades<br>Subsecretaría de Salud Pública<br>Ministerio de Salud |

|                  |   |
|------------------|---|
| Patricia Kraemer | Documentalista<br>Secretaría Técnica AUGE<br>División de Prevención y Control de Enfermedades<br>Subsecretaría de Salud Pública                             |
| Dolores Tohá     | Médico-Cirujano, pediatra neonatóloga<br>Jefa Secretaría Técnica AUGE<br>División de Prevención y Control de Enfermedades<br>Subsecretaría de Salud Pública |

### Grupo de Trabajo GPC 2008

|                      |   |
|----------------------|---|
| Eugenio Suárez       | Médico Cirujano, Gineco Oncólogo<br>Jefe Unidad Ginecología Oncológica<br>Hosp. San Borja Arriarán<br>Servicio de Salud Metropolitano Central<br>Asesor Programa Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud<br>Profesor Asistente Facultad de Medicina Universidad de Chile<br>Presidente Soc. Chilena de Obstetricia y Ginecología |
| Roberto Torres       | Oncólogo Médico<br>Unidad Oncología, Instituto Nacional del Cáncer<br>Servicio de Salud Metropolitano Norte   |
| Virginia Leiva       | Médico Cirujano, Anatómo Patólogo<br>Jefe Unidad A. Patológica, Hosp. San José<br>Servicio de Salud Metropolitano Norte<br>Representante de la Soc. Chilena de Anat. Patológica   |
| Harald Gunter Riesle | Médico Cirujano, Gineco Obstetra. Becado 2º año Ginecología Oncológica,<br>U. de Chile<br>Hosp. San Borja Arriarán-Universidad de Chile<br>Servicio de Salud Metropolitano Central  |
| Alicia Benavides     | Médico Cirujano, Anatómo Patólogo<br>Unidad A. Patológica, Hosp. Félix Bulnes<br>Servicio de Salud Metropolitano Occidente  |
| César Del Castillo   | Médico Cirujano, Oncólogo Médico<br>Jefe Servicio Oncología, Hosp. San Borja Arriarán<br>Servicio de Salud Metropolitano Central<br>Asesor Programa Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud  |
| Sylvia Armando       | Médico Cirujano, Radioterapeuta oncólogo<br>Jefe Servicio Oncología, Hosp. Barros Luco-Trudeau<br>Servicio de Salud Metropolitano Sur   |
| Patricia Fuentes     | Matrona<br>División de Redes Asistenciales<br>Subsecretaría de Redes Asistencial<br>Ministerio de Salud   |

|                 |  |
|-----------------|--|
| Nelson Guajardo | Departamento de Comercialización<br>FONASA   |
| Alicia Gaete    | Matrona<br>Dpto. Enfermedades No Transmisibles<br>División de Prevención y Control de Enfermedades<br>Subsecretaría de Salud Pública<br>Ministerio de Salud  |
| M. Lea Derio    | Enfermera (Coordinadora del Grupo)<br>Licenciada en Salud Pública<br>Especialista en Oncología del Adulto<br>Especialista en Medicina Paliativa<br>Encargada Cáncer del Adulto, Unidad de Cáncer<br>Dpto. Enfermedades No Transmisibles<br>División de Prevención y Control de Enfermedades<br>Subsecretaría de Salud Pública<br>Ministerio de Salud |
| Miguel Araujo   | Médico-Cirujano, epidemiólogo clínico<br>Secretaría Técnica AUGE<br>División de Prevención y Control de Enfermedades<br>Subsecretaría de Salud Pública   |
| Dolores Tohá    | Médico-Cirujano, pediatra neonatóloga<br>Jefa Secretaría Técnica AUGE<br>División de Prevención y Control de Enfermedades<br>Subsecretaría de Salud Pública  |

*Diseño y diagramación de la Guía*

*Lilian Madariaga S.*

*Secretaría Técnica GES*

*División de Prevención y Control de Enfermedades*

*Subsecretaría de Salud Pública*

*Ministerio de Salud*

## 5.2 Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.



### 5.3 Revisión sistemática de la literatura

La mayor parte de la bibliografía fue aportada por los miembros del panel de expertos y profesionales del Ministerio de Salud.

Se realizó además una revisión sistemática de la literatura a cargo de un grupo de metodólogos externos<sup>22</sup> (detalles de esta revisión pueden ser consultados en la Unidad de Cáncer, Departamento de Enfermedades no Trasmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública), que abordó los siguientes tópicos específicos:

- Cistoscopia y rectoscopia para la etapificación del CaOE.
- Efectividad de la doxorubicina en el tratamiento de segunda línea del CaOE EIII.
- Efectividad comparada entre cirugía sola / cirugía + QT con CFM (ciclofosfamida) / cirugía + QT con CFM+Cisplatino+Doxorubicina, en el CaOE EIA y EIIA.
- Efectividad de la QT con Cisplatino o Carboplatino más Taxano Para el CaOE en estadios IIB, III y IV, en pacientes cuya cirugía fue subóptima o cuyo cáncer era poco diferenciado.

#### **Fuentes de información consultadas:**

Medline, Lilacs, Base de datos del CRD de la Universidad de York.

#### **Palabras claves de búsqueda:**

Ovario, metástasis, cáncers, ginecologic, neoplasms, ovarian, treatment, drugs therapy, chemotherapy, surgery, therapeutic uses, cisplatino, carboplatino, ciclosforfamida, gemcibine antimetabolite, antineoplastic, fluoruracil, taxane, taxoids, folfoxs protocols.

**Idiomas:** inglés o español.

**Cobertura temporal de búsqueda:** hasta 2012.

**Tipos de estudios seleccionados:** revisiones sistemáticas guías de practica clínica e informes de evaluación de tecnología sanitaria, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, estudios de cohortes y series de casos.

### 5.4 Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron elaboradas por consenso simple del grupo de expertos.

### 5.5 Validación de la guía

No se realizaron aplicaciones piloto de la guía, ni fue entregada a revisores externos previo a su publicación.

## 5.6 Vigencia y actualización de la guía

**Plazo estimado de vigencia:** 3 años desde la fecha de publicación.

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

## ANEXO 1. Glosario de Términos y Abreviaturas

|      |   |
|------|---|
| CaOE | Cáncer de ovario epitelial                            |
| CEA  | Antígeno carcinoembrionario                           |
| E    | Especificidad   |
| FIGO | Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia |
| GPC  | Guía de Práctica Clínica                              |
| HCG  | Gonadotrofina coriónica                               |
| IC   | Intervalo de confianza                                |
| LDH  | Deshidrogenasa láctica                                |
| OMS  | Organización Mundial de la Salud                      |
| PS   | Performance status                                    |
| QT   | Quimioterapia   |
| RAR  | Reducción absoluta de riesgo                          |
| RM   | Resonancia Magnética                                  |
| RR   | Riesgo relativo                                       |
| S    | Sensibilidad  |
| SG   | Sobrevida global                                      |
| TC   | Tomografía axial computarizada                        |
| US   | Ultrasonido   |

## ANEXO 2: Niveles de Evidencia y Grados De Recomendación

**Tabla 1: Niveles de evidencia**

| Nivel | Descripción  |
|-------|--|
| 1     | Ensayos aleatorizados  |
| 2     | Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria |
| 3     | Estudios descriptivos  |
| 4     | Opinión de expertos  |

**Tabla 2: Grados de recomendación**

| Grado | Descripción <sup>(1)</sup>   |
|-------|--|
| A     | Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad.                            |
| B     | Recomendada, basada en estudios de calidad moderada.                                   |
| C     | Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad. |
| I     | Insuficiente información para formular una recomendación.                              |

(1): Estudios de "buena calidad": En intervenciones, ensayos clínicos aleatorizados; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego. En general, resultados consistentes entre estudios o entre la mayoría de ellos.

Estudios de "calidad moderada": En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasiexperimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas. En general, resultados consistentes entre estudios o la mayoría de ellos.

Estudios de "baja calidad": Estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar. Resultados positivos en uno o pocos estudios en presencia de otros estudios con resultados negativos.

Información insuficiente: Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.

## ANEXO 3. ACOG COMMITTEE OPINION N  147; Mar 2011

### Ovarian cancer

The recognition and initial management of ovarian cancer

This guidance updates and replaces recommendation 1.7.4 in 'Referral guidelines for suspected cancer' (NICE clinical guideline 27; published June 2005).

Full Guideline April 2011 Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer

### Awareness of symptoms and signs

1. Carry out tests in primary care (see section 2.2 on page 21) if a woman (especially if 50 or over) reports having any of the following symptoms on a persistent or frequent basis- particularly more than 12 times per month:

- persistent abdominal distension (women often refer to this as 'bloating')
- feeling full (early satiety) and/or loss of appetite
- pelvic or abdominal pain
- increased urinary urgency and/or frequency.

2. Carry out appropriate tests for ovarian cancer (see section 2.2. on page 21) in any woman of 50 or over who has experienced symptoms within the last 12 months that suggest irritable bowel syndrome (IBS), because IBS rarely presents for the first time in women of this age.

### Asking the right question - first tests

3. Measure serum CA125 in primary care in women with symptoms that suggest ovarian cancer (see section 2.1 on page 16).

4. If serum CA125 is 35 IU/ml or greater, arrange an ultrasound scan of the abdomen and pelvis.

5. For any woman who has normal serum CA125 (less than 35 IU/ml), or CA125 of 35 IU/ml or greater but a normal ultrasound:

- assess her carefully for other clinical causes of her symptoms and investigate if appropriate
- if no other clinical cause is apparent, advise her to return to her GP if her symptoms become more frequent and/or persistent.

### Malignancy indices

6. Calculate a risk of malignancy index I (RMI I) score<sub>3</sub> (after performing an ultrasound; see section 3.3 on page 32) and refer all women with an RMI I score of 250 or greater to a specialist multidisciplinary team.

### Tissue diagnosis

7. If offering cytotoxic chemotherapy to women with suspected advanced ovarian cancer, in all but exceptional cases.

## ANEXO 4. Anatomía Patológica

### RECOMENDACIÓN PARA PROCESAMIENTO DE BIOPSIAS EN CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL

Anátomo Patólogas: Dra. Lidia Díaz; Dra. Virginia Leiva; Dra. Alicia Benavides; Soc.Ch. Anatomía Patológica

#### I. Información Clínica Relevante en la Solicitud de Examen

- Identificación de la paciente: nombre, RUT, edad.
- Identificación de la/las muestras: detalle de lateralidad y múltiples muestras, debiendo coincidir lo expresado en la solicitud y lo etiquetado en las muestras.
- Historia de tumores previos personales y/o familiares, especialmente cáncer de mama y ovario, confirmación o sospecha de BRACA 1/2.
- Historia de quimioterapia reciente, ya sea neoadyuvante por tumor actual o adyuvante por otro tumor reciente.
- Resultado de estudios de marcadores tumorales, por ejemplo Ca 125, CEA, inhibina, gonadotropina, etc.
- Historia de síndromes hormonales recientes.
- Tipo de cirugía realizada.
- Hechos importantes durante la cirugía, por ejemplo ruptura de cápsula, vaciamiento de contenido de quistes.
- Hipótesis diagnóstica actual.
- Adicionar como antecedente si la paciente es colecistectomizada o apendicectomizada, considerando la importancia en nuestro medio del diagnóstico diferencial entre tumor primario del ovario y metástasis.

#### II. Preparación de la/s Muestras antes de la Fijación y Examen Macroscópico

Normalmente las laparotomías por cáncer de ovario son terapéuticas y diagnósticas, esto último tanto para establecer el diagnóstico como para estadificar, y por lo mismo lo enviado a anatomía patológica habitualmente incluye útero, ambos anexos, epiplón mayor, peritoneo, ganglios, lavado peritoneal y a veces también apéndice cecal. En caso de mujeres jóvenes que desean mantener fertilidad puede evitarse extirpación de útero y anexo contralateral.

Revisar los datos incluidos en las etiquetas de la/las muestras y su adecuada correlación con los datos incluidos en la solicitud.

En el ovario y previniendo posibles alteraciones posteriores es importante siempre primero examinar con cuidado la superficie externa para determinar (y registrar) integridad o ruptura

de la cápsula como también presencia o no de tumor. En este momento se aprovecha de constatar (y registrar) presencia o no de la trompa de Falopio.

Luego de ello algunos patólogos pintan la superficie externa, pero no hay acuerdo en las recomendaciones internacionales sobre su necesidad.

Más adelante el ovario se abre para facilitar la fijación, en este momento es importante observar (y registrar) los elementos quísticos y sólidos del tumor, incluyendo características del contenido de los quistes y superficie interna de los quistes. Si el tumor es predominantemente quístico habitualmente basta con un corte sagital para permitir el efecto del fijador, si es predominantemente sólido puede ser necesario agregar cortes múltiples paralelos, en este último caso hacerlo de manera de permitir una correcta reconstitución del órgano fijado.

En el útero la apertura por ambos bordes laterales asegura fijación y visualización adecuada del endometrio.

Todas las muestras que se reciben separadas se fijan por separado y se mantiene la identificación con que se reciben.

### III. Examen Macroscópico

#### A. Anexo/s

- Peso y tamaño en 3 dimensiones.
- Presencia o ausencia de trompa de Falopio.
- Apariencia de la superficie externa, constatando adherencias, nódulos y muy especialmente ruptura o indemnidad de la cápsula y presencia o no de tumor macroscópico. En presencia de tumor macroscópico hacer una estimación del volumen de éste o/y del porcentaje de la superficie comprometida. En caso de ruptura y presencia de tumor tanto benigno como borderline y maligno, algunos autores sugieren determinar zona de la ruptura en relación al tipo de tumor.
- Al corte, determinar carácter predominante: sólido, quístico, sólido-quístico, cuantificar porcentaje de cada uno de ellos.
- En las zonas quísticas describir carácter del contenido y aspecto de la superficie interna de los quistes. En presencia de excrecencias papilares hacer una estimación del porcentaje de la superficie ocupada por ellas.
- En las zonas sólidas estimar el tamaño en 3 dimensiones, describir color y consistencia, homo o heterogeneidad y presencia de necrosis y hemorragia.
- Describir localización del tumor, en la corteza, en la superficie externa, en el hilio, en todos ellos, distancia a la cápsula.

- Describir el ovario residual no tumoral.
  - Descripción de la Trompa de Falopio si está presente. Importante constatar integridad y presencia o no de tumor macroscópico en la superficie.
  - Descripción del anexo contralateral siguiendo el mismo esquema.
- B. Otros órganos recibidos
- Examen y descripción de acuerdo a las recomendaciones correspondientes a patología benigna de esos órganos, pero con algunos énfasis:
  - En el útero: revisar superficie serosa, especialmente cara posterior, por posible presencia de implantes tumorales y/o endometriosis. Si se encuentra lesión tumoral del endometrio el útero se debe procesar y examinar según recomendaciones de cáncer de endometrio.
  - En el epiplón: pesar y medir en 3 dimensiones. Constatar presencia o no de tumor macroscópico, estimar el volumen total y medir el foco de mayor tamaño.
  - En los ganglios: determinar el número de ganglios identificados en cada sitio y la presencia o no de tumor macroscópico.
  - En el apéndice: determinar presencia o no de tumor macroscópico y su ubicación preferentemente mucosa o serosa.

#### IV. Selección de Bloques (Muestras) para Examen Histológico.

Es un consenso en las principales instituciones representativas y normativas del quehacer anatomopatológico internacional, que tanto el origen como la designación de cada uno de los bloques enviados a examen histológico, debe quedar registrado en el reporte final. Esto es especialmente importante cuando se solicita una segunda opinión interna o externa, cuando se debe revisar el caso por motivos asistenciales o de investigación, y para evaluaciones o estudios de calidad.

##### A. Anexo/s

- En el ovario tumoral se recomienda en general una muestra por cada centímetro de eje mayor del tumor y dos muestras por cada centímetro en caso de tumores mucinosos mayores de 10 cm. Sin embargo, el número definitivo deberá ser decidido por el patólogo caso a caso, por ejemplo en tumores pequeños o muy homogéneos o quísticos simples, puede ser suficiente un número menor de muestras, mientras que en tumores grandes muy heterogéneos podrían necesitarse más. Muestrear siempre zonas que se vean diferentes al resto.
- Incluir siempre muestras que permitan valorar el compromiso de la superficie ovárica. En caso de superficie macroscópicamente sana, las muestras se eligen en los sitios de mayor cercanía del tumor a la superficie, en sitios de adherencias y de ruptura. Los bloques correspondientes deben estar claramente identificados, siendo el entintamiento optativo.



- Incluir muestras que permitan determinar presencia o no de tejido ovárico conservado y sus caracteres.
  - En general se prefiere incluir sólo una muestra en cada cassette, pero en tumores quísticos pueden ser más.
  - Trompa: dos o tres muestras en un cassette si no hay lesiones macroscópicas. Las secciones adecuadas si hay lesiones. Incluir siempre muestra de fimbria (sitio más frecuente de compromiso).
  - Ovario y trompa in toto en caso de mutaciones BRCA 1-2 aún cuando sean macroscópicamente normales.
  - Ovario contralateral macroscópicamente sano: una o dos muestras que incluyan superficie. En pacientes post menopáusicas, si es pequeño incluir completo.
- B. Otros Órganos Recibidos
- En el útero muestreo según esquema habitual para patología benigna, agregando muestras de superficie serosa posterior. Si hay tumor simultáneo en el endometrio, muestreo según recomendaciones de cáncer de endometrio.
  - En el epiplón con tumor macroscópico una o dos muestras en caso de tumores malignos claros, mayor muestreo si el tumor ovárico es border line seroso. Muestreo extensivo del omento macroscópicamente sano, especialmente en tumores serosos. No hay acuerdo internacional en qué es "extensivo", sugerimos al menos 4 cassettes, cada cassette puede incluir más de una muestra.
  - En los ganglios deben examinarse todos los ganglios recibidos. Aquellos con compromiso tumoral macroscópico pueden examinarse parcialmente, los ganglios macroscópicamente negativos deben examinarse en su totalidad, obteniendo rodajas cada 2 a 4 mm. Con el fin de conservar una adecuada identificación de cada ganglio y cada grupo ganglionar, se recomienda incluir cada ganglio seccionado por separado en un cassette (ocasionalmente pueden incluirse más ganglios por cassette habiendo pintado previamente su superficie con tintas de diferentes colores); ganglios menores a 4 ó 5 mm. pueden incluirse completos juntando hasta 6 ganglios en un cassette.
  - Las muestras peritoneales macroscópicamente negativas para tumor se incluyen en su totalidad, con o sin secciones de acuerdo al tamaño; si hay tumor macroscópico es suficiente enviar muestras representativas, con mayor cantidad si se trata de tumores serosos borderline.
  - El apéndice cecal se muestrea según recomendación habitual en caso de tumor macroscópico. Se recomienda estudio seriado de apéndice cecal macroscópicamente sano en caso de etapificación por tumor mucinoso.

## V. Informe Anatomopatológico

Identificación de órgano y procedimiento quirúrgico. En general se recomienda diagnosticar por separado las muestras recibidas separadas, sólo ocasionalmente puede resultar más adecuado juntar algunas o todas ellas para una mayor claridad en el diagnóstico.

Sitio de origen del tumor. Esta recomendación se refiere a tumores primarios del ovario, sin embargo es atinente hacer alguna referencia a las siguientes situaciones:

Origen primario en ovario o en trompa. Es lo aceptado considerar sitio primario aquél con evidente mayor compromiso, como también lo es considerar el ovario como sitio primario en todos los casos en que trompa y ovario forman una masa sin conservación de límites. Actualmente hay creciente interés académico en investigar posible origen tubario (y más específicamente en la fimbria) de muchos tumores que luego aparecen como ováricos, pero hasta el momento esto no ha tenido repercusión en los consensos diagnósticos ni terapéuticos.

Origen primario en ovario o en peritoneo. Los criterios de la WHO para designarlo primario de peritoneo son: ambos ovarios sin compromiso tumoral, uno o ambos ovarios con compromiso sólo de superficie y siendo este compromiso menor al del/los sitios extraováricos, uno o ambos ovarios con compromiso de parénquima ovárico pero siendo este compromiso periférico y menor a 5 x 5 mm.

Origen primario en ovario o en útero. Puede ser muy difícil, no hay criterios internacionales. Se usan criterios de tamaño, de localización, de tipo histológico, de presencia o no de lesiones consideradas precancerosas.

Origen primario en ovario o extragenital. Más importante en los tumores mucinosos, la posibilidad de metástasis debe plantearse siempre en tumores mucinosos bilaterales, más aún si coexisten con pseudo mixoma peritoneal. La diferenciación última se hace con factores clínicos, macro y microscópicos y de Inmunohistoquímica que no es el caso detallar.

Concepto de ovario contralateral. En presencia de un primario ovárico, se considera contralateral el ovario que: o es (-) para tumor, o contiene tumor con caracteres de metástasis, o contiene tumor similar al primario pero claramente menor.

Localización del tumor dentro del ovario. Esto especialmente para los tumores serosos. Se debe establecer en el diagnóstico si son intraováricos (endofíticos), de la superficie ovárica exclusivamente o de ambas localizaciones.

Tipo histológico del tumor. Se recomienda usar clasificación de la OMS (actualmente en uso la del año 2003). La nomenclatura del tipo histológico considera básicamente tres aspectos: tipo de epitelio, malignidad general y proporción de estroma y quistes. En los tipos serosos se agrega el aspecto localización dentro del ovario. Algunas consideraciones al respecto:

Tipo de epitelio: seroso, mucinoso, endometriode, de células claras, de células transicionales, indiferenciado, mixto. Los cuatro primeros bastante más frecuentes que el resto. El criterio para designar un tumor como mixto es la presencia de un segundo tipo

en al menos 10 % del total, y se recomienda documentar el porcentaje aproximado de cada tipo; sin embargo muchos autores sugieren expresar cualquier segundo o tercer componente menor a 10 %, de una manera descriptiva, por ejemplo “tu epitelial seroso con escasos focos de tipo mucinoso menor a 10 %”, ésto por posible influencia en el pronóstico y en estudios posteriores de metástasis.

Grado de malignidad general: benignos, borderline (o de bajo potencial de malignidad) y malignos.

El corte entre benignos y borderline está representado por proliferación mayor que la esperada para un tumor benigno y por presencia de atipia citológica, ambos factores no muy bien definidos en la clasificación de la OMS. Los tumores borderline se diagnostican fundamentalmente en los tipos serosos y mucinosos pero pueden diagnosticarse también en los otros. Para hablar de proliferación mayor el criterio más difundido en tumores serosos es la presencia de “detachment” o desprendimiento de pequeños grupos de células desde las formaciones papilares, y en los tumores mucinosos la presencia de estratificación mayor a dos corridas de células. En cuanto a la atipia se habla de atipia “leve a severa”, siendo ésta última similar a la esperada para un carcinoma in situ.

El corte entre borderline y malignos está representado por la presencia de invasión al estroma, la cual puede ser de tipo infiltrativa (o destructiva, o habitual) y de tipo expansiva (o compresiva, o confluyente), aún cuando ésta última ha sido definida claramente sólo en los tumores mucinosos. La invasión expansiva ha sido definida como presencia de áreas complejas papilares o glandulares back to back, con nada o muy poco estroma discernible entre ellas, delineadas por epitelio de caracteres malignos y todo ello en una zona de al menos 10 mm.<sup>2</sup> ó de al menos 3 mm. En dos ejes.

Dentro del grupo borderline se ha definido un subgrupo “con microinvasión”, en el cual se encuentra uno o más focos de células epiteliales en el estroma, ninguno de ellos mayor de 10 mm<sup>2</sup>, con ciertas características histológicas propias de cada tipo, y en general con cero o mínima respuesta del estroma. Varios focos de microinvasión no se suman para efectos de volumen.

La proporción de estroma y quistes se expresa de manera general en la nomenclatura agregando sufijos como “fibroma” en el primer caso o prefijos como “cisto” en el segundo.

En cuanto a la nomenclatura de un tumor en particular:

En caso de los tumores benignos se pueden usar denominaciones como cistoadenoma, adenofibroma, cistoadenofibroma, seguidos del nombre del tipo epitelial.

En caso de los tumores malignos se pueden usar denominaciones como adenocarcinoma, cistoadeno carcinoma, seguidos del nombre del tipo epitelial.

En caso de los tumores borderline en cambio, se sugiere en lo posible empezar el diagnóstico con la palabra tumor y no emplear nombres como cistoadenoma o adenocarcinoma que puedan inducir a identificarlos como benignos o malignos.

Identificación de variantes del tipo histológico, siempre siguiendo esquema de WHO. Algunas variantes importantes son, por ejemplo:

En tumores serosos borderline identificar si se trata de variante habitual o de variante micropapilar y/o criboso.

En tumores mucinosos borderline, identificar si es grupo usual o grupo con carcinoma intraepitelial. Este grupo está dado por la presencia de atipia citológica lo suficientemente intensa como para cumplir los requisitos habituales de un carcinoma in situ. En la clasificación WHO aparece sólo en relación a tumores borderline mucinosos pero varios autores la usan también para tumores borderline serosos.

En tumores mucinosos borderline determinar si se trata de subtipo intestinal o cervical.

En adenocarcinomas mucinosos, identificar si la invasión encontrada es de tipo expansivo o de tipo infiltrativa habitual.

En caso de carcinosarcomas detallar % de componente epitelial y mesenquimático, como también subtipos mesenquimáticos.

Grado de malignidad específica para cada tipo. No hay un sistema internacionalmente validado que sirva para todos los tipos tumorales, por lo tanto debe elegirse uno de los más conocidos y especificar el sistema ocupado. En general los sistemas más usados son diferentes para cada tipo tumoral, ejemplos:

Para adenocarcinomas serosos es más recomendado un sistema binario de gradación, alto y bajo grado, basándose la distinción primariamente en la atipia nuclear y secundariamente en la tasa mitótica, ambos medidos en la zona peor. Bajo grado con núcleos más bien uniformes y con atipia leve, mitosis hasta 12 x 10 CMA, necrosis y células multinucleadas generalmente ausentes, componente benigno y borderline frecuentemente coexistentes. Alto grado con anisocariosis importante y atipia moderada a severa, mitosis más de 12 x 10 CMA, necrosis y células multinucleadas frecuentes, componentes benigno y borderline ausentes. La mejor o peor diferenciación arquitectural no modifica el grupo asignado.

Para adenocarcinomas mucinosos algunos recomiendan no graduar, otros recomiendan el habitual del TNM para todos los tumores y/o el correspondiente a adenocarcinoma endometriode, tal como se recomienda también en el útero.

Para adenocarcinoma endometriode se recomienda el sistema FIGO en tres grupos, igual que para adenocarcinoma endometriode de útero.

Adenocarcinomas de células claras, carcinosarcomas y carcinomas transicionales se catalogan automáticamente como de alto grado o grupo G3 de TNM.

Carcinomas indiferenciados se catalogan en grupo G4 de TNM.

Carcinomas mixtos se gradúan por separado.

tumores borderline por el momento no se les asigna grado de malignidad, pero en borderline mucinosos se recomienda agregar siempre presencia o no de focos de carcinoma intraepitelial y lo mismo se ha empezado a usar para tumores borderline serosos.

Volumen tumoral en 3 dimensiones o en porcentaje según corresponda.

Describir la superficie externa: con o sin compromiso tumoral, con una estimación de volumen y/o porcentaje de la superficie comprometida.

Describir estado de la cápsula: rota o indemne.

Establecer presencia o no de invasión vascular, hemolinfática de vaso pequeño. En general no sería necesario diferenciar vasos sanguíneos de linfáticos.

Nódulos linfáticos, habitualmente se reciben y se informan separadamente por grupos ganglionares. En cada grupo se expresa el número de ganglios examinados y el número de ellos con metástasis, algunos grupos recomiendan además expresar si las metástasis son mayores o menores de 2 mm. de eje mayor, aun cuando por el momento no se ha incluido este dato en las etapificaciones.

En tumores borderline serosos los ganglios pueden también tener compromiso de tipo borderline sin constituir por lo tanto verdaderas metástasis. Para el diagnóstico diferencial se recomiendan los mismos criterios usados para los implantes en peritoneo.

Metástasis y/o implantes. Este punto generalmente se diagnosticará por separado en las diferentes muestras recibidas también separadamente.

En el omento importante documentar el tamaño del depósito metastásico mayor (se usa en subdivisión del carcinoma ovárico estadio III de FIGO y pT3 de TNM)

En tumores borderline serosos importante diferenciar implantes peritoneales no invasores de invasores, pudiendo coexistir ambos tipos. No olvidar que esto vale también para el compromiso de la serosa uterina, tubaria, del otro ovario y del omento. Para el diagnóstico diferencial lo básico es, valga la redundancia, la presencia o no de invasión clásica, lo cual a veces puede ser extremadamente difícil de determinar.

En tumores mucinosos vale considerar el tema del pseudomixoma peritoneal, entidad clínica que sólo significa presencia de mucus en el peritoneo y que desde el punto de vista de la anatomía patológica puede corresponder a varias situaciones: mucus aislado, mucus más células epiteliales sin atipias, mucus más células epiteliales atípicas, mucus más fragmentos de epitelio claramente maligno invasor, etc, todo ello con gran variabilidad de nomenclatura y sin consenso internacional.

En lo que respecta a tumores ováricos se debe recalcar que el pseudomixoma peritoneal rara vez o nunca se asocia a tumores primitivos del ovario, por lo que su presencia debe orientar a la búsqueda de otro sitio primario, y éste otro sitio frecuentemente es el apéndice cecal.

Examen citológico de lavado peritoneal o líquido ascítico. El royal college of pathologists recomienda que al menos en carcinoma ovárico estadio I, el informe de esta muestra se encuentre incluido en el reporte histopatológico principal; nos parece que la clasificación TNM o FIGO no se dificulta si este informe va en un reporte separado, lo cual en muchos servicios de anatomía patológica se hace para facilitación de los procesos de laboratorio. Muy difícil es determinar e interpretar presencia de células epiteliales en fluido peritoneal de casos de tumores serosos borderline. En estos casos se recomienda una estrecha correlación cito histológica.

Otros diagnósticos anatomopatológicos.

Estudios adicionales si existen: inmunohistoquímica, reordenamiento genético, etc.

Finalmente se sugiere constatar siempre que el informe incluya todos los datos necesarios para la clasificación TNM y FIGO. Algunos autores recomiendan incluir clasificación pTNM en el reporte histopatológico, otros recomiendan hacer ambas clasificaciones en reunión de comité anátomo-clínico. Nos parece válida cualquier opción, pero en el primer caso y por ser nuestros informes de larga permanencia sería necesario agregar la fecha de la publicación del pTNM usado.

## **VI. Biopsia Contemporánea a Intervención Quirúrgica**

El tema de la biopsia intraoperatoria en cáncer de ovario es ampliamente debatido y no existe consenso sobre su uso, existiendo centros que definitivamente no la usan, otros que la usan con restricciones y otros que la usan en todos los casos. Esta disparidad se debe desde el punto de vista morfológico a factores como diversidad y heterogeneidad de tipos histológicos sumado a la imposibilidad técnica de realizar en el proceso intraoperatorio un muestreo adecuado, tal como está protocolizado para la biopsia diferida. Creemos que una adecuada recomendación de biopsia intraoperatoria deberá lograrse con una adecuada relación clínico patológica en cada centro asistencial, que considere no sólo los factores morfológicos antes descritos sino también factores clínicos y generales tales como disponibilidad o no de especialistas entrenados en cirugía de etapificación, capacidad de anestesia, riesgos asociados a cirugía en uno o dos tiempos, participación informada de la paciente, etc.

En caso de decidir hacer biopsia intraoperatoria en cáncer de ovario, es necesario tomar en cuenta algunas consideraciones más generales y que se repiten en los diferentes referentes:

El primer objetivo de la biopsia intraoperatoria será necesariamente determinar si el tumor es primario del ovario o metastático. En este punto muy importante plantear siempre la posibilidad de una metástasis ante la presencia de un tumor mucinoso bilateral, más aún ante el hallazgo de pseudomixoma peritoneal.

En tumores mucinosos complejos (multiloculares) no diagnosticar tumor benigno aunque no se hayan encontrado elementos borderline o malignos en los cortes congelados. Aquí el muestreo suficiente es determinante, se deben informar como "tumor mucinoso complejo, esperar diferida".

Estar conscientes de la posibilidad de inclusiones epiteliales benignas (endosalpingiosis, endometriosis) al examinar muestras extra ováricas.

En muchos centros sugieren que sea el patólogo el que sugiera al cirujano completar el procedimiento quirúrgico de etapificación en tumores borderline y malignos. Nos parece que esta sugerencia debe ser reemplazada por un acuerdo previo clínico patológico que haya tomado en cuenta no sólo los posibles diagnósticos sino también los recursos locales tal como se expresó al comienzo de este punto.

En tumores mucinosos de tipo intestinal que vayan a etapificación inmediata sugerir resección de apéndice cecal.

## VII. Estadios del cáncer epitelial de ovario

La Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique y el American Joint Committee on Cancer han designados los siguientes estadios:

| TUMOR PRIMARIO (T) |      |   |
|--------------------|------|---|
| TNM                | FIGO |   |
| TX                 |      | tu primario no accesible  |
| T0                 |      | sin evidencia de tu primario  |
| T1                 | I    | tumor limitado a 1 ó ambos ovarios  |
| T1a                | IA   | el tumor se limita a un ovario; la cápsula está intacta, no hay tumor en la superficie del ovario. No hay células malignas en la ascitis o en los lavados del peritoneo*      |
| T1b                | IB   | el tumor se limita a ambos ovarios; la cápsula está intacta, no hay tumor en la superficie del ovario. No hay células malignas en la ascitis o en los lavados del peritoneo.* |

|     |      |  |
|-----|------|--|
| T1c | IC   | el tumor se limita a uno o ambos ovarios, y se presenta cualquiera de las siguientes características: la cápsula está perforada y el tumor está en la superficie del ovario, hay células malignas en la ascitis o en los lavados del peritoneo   |
| T2  | II   | uno o ambos ovarios con diseminación a pelvis  |
| T2a | IIA  | Diseminación o implantes en el útero o las trompas de Falopio. No hay presencia de células malignas en la ascitis o los lavados del peritoneo.   |
| T2b | IIB  | Diseminación o implantes en otros tejidos pélvicos. No hay células malignas en la ascitis o los lavados del peritoneo.   |
| T2c | IIC  | Diseminación pélvica o implantes (estadio IIA o IIB) con células malignas en la ascitis o los lavados del peritoneo**.   |
| T3  | III  | El tumor compromete uno o ambos ovarios con implantes peritoneales microscópicamente confirmados fuera de la pelvis. La metástasis superficial hepática equivale a estadio III. El tumor se limita a la pelvis verdadera, pero con diseminación maligna histológicamente comprobada hasta el intestino delgado o el omento y/o metástasis en los ganglios linfáticos regionales. |
| T3a | IIIA | Metástasis peritoneal microscópica más allá de la pelvis (no hay tumor macroscópico).  |
| T3b | IIIB | Metástasis peritoneal macroscópica más allá de la pelvis de no más de 2 cm en su mayor dimensión.  |
| T3c | IIIC | Metástasis peritoneal más allá de la pelvis de más de 2 cm en su mayor dimensión o metástasis en los ganglios linfáticos regionales.   |

\* El término ascitis maligna no está clasificado. La presencia de ascitis no afecta la estadificación a menos que estén presentes células malignas.]

\*\*Los diferentes criterios para ubicar los casos en el estadio IC y el estadio IIC tienen consecuencias en el diagnóstico. Para evaluar estas consecuencias habría que saber si la ruptura de la cápsula fue 1) espontánea ó 2) causada por el cirujano, y si las fuentes de detección de las células malignas fueron 1) los lavados del peritoneo ó 2) la ascitis.

| Nódulos linfáticos regionales (N) |      |                                   |
|-----------------------------------|------|-----------------------------------|
| TNM                               | FIGO |                                   |
| NX                                |      | Ganglios no accesibles.           |
| N0                                |      | Sin metástasis.                   |
| N1                                | IIIC | Metástasis a ganglios regionales. |

| METÁSTASIS (M) |      |   |
|----------------|------|---|
| TNM            | FIGO |   |
| pMX            |      | No aplicable.   |
| pM0            |      | Sin metástasis a distancia.   |
| pM1            | IV   | Metástasis a distancia. Si hay presencia de derrame pleural, tienen que haber resultados positivos del análisis citológico para designar un caso en estadio IV. La metástasis del parénquima hepático equivale al estadio IV. |



## VIII. Referencias

- Kurman RJ, ed. Blaustein´s Pathology of the Female Genital Tract. New York, NY; Springer-Verlag; 2002.
- Clement PB, Young RH (eds). Atlas of Gynecologic Surgical Pathology. W.B. Saunders Company, 2000.
- Tavassoli FA, Devilee P (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon, 2003.
- Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. Int J Gynecol Pathol 2000; 19: 7-15.
- Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. Am J Surg Pathol 2004; 28:496-504.
- [www.cap.org](http://www.cap.org). College of American Pathologists/ reference Resources and Publications/ Cancer Protocols and Checklists/ Ovary. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Ovary. Web posting date October 2009.
- [www.rcpath.org](http://www.rcpath.org). Royal College of Pathologists. Publications and Media/ Publications/ Cancer Datasets and Tissue Pathways/ Ovary. Web posting date July 2008.
- [www.adasp.org](http://www.adasp.org). Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology/ Checklists and Guidelines/ Ovary. Webposting date September 2004.
- AJCC. AJCC Cancer Staging Manual. New York:Springer; seventh edition, 2010.

## REFERENCIAS

- 1 Stirling D, Evans DG, Pichert G, Shenton A, Kirk EN, Rimmer S, Steel CM, Lawson S, Busby-Earle RM, Walker J, Lalloo FI, Eccles DM, Lucassen AM, Porteous ME. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5588-96.
- 2 Fung MF, Bryson P, Johnston M, Chambers A; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gynecology Cancer Disease Site Group. Screening postmenopausal women for ovarian cancer: a systematic review. *Obstet Gynaecol Can*. 2004 Aug;26(8):717-28.
- 3 Bell R, Petticrew M, Sheldon T. The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 Nov;105(11):1136-47.
- 4 Woodward ER, Sleightholme HV, Considine AM, Williamson S, McHugo JM, Cruger DG. Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *BJOG*. 2007 Dec;114(12):1500-9.
- 5 Henrich W, Fotopoulou C, Fuchs I, Wolf C, Schmider A, Denkert C, Lichtenegger W, Sehouli J. Value of preoperative transvaginal sonography (TVS) in the description of tumor pattern in ovarian cancer patients: results of a prospective study. *Anticancer Res*. 2007 Nov-Dec;27(6C):4289-94.
- 6 Witczak K, Szperek D, Moszyński R, Sroka Ł, Sajdak S. [Clinical assessment of selected vascularization attributes of adnexal masses in preoperative prediction of tumor malignancy] *Ginekol Pol*. 2007 May;78(5):373-7.
- 7 Forstner R. Radiological staging of ovarian cancer: imaging findings and contribution of CT and MRI. *Eur Radiol*. 2007 Dec;17(12):3223-35.
- 8 Coakley FV. Staging ovarian cancer: role of imaging. *Radiol Clin North Am*. 2002 May;40(3):609-36.
- 9 Mironov S, Akin O, Pandit-Taskar N, Hann LE. Ovarian cancer. *Radiol Clin North Am*. 2007 Jan;45(1):149-66.
- 10 Lou FL, Shi YF. [Value of computed tomography in the staging and predicting resectability of primary advanced ovarian carcinoma] *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2006 Sep;28(9):701-5.
- 11 Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL, Wechsler RJ, Francis IR, Kuhlman JE, Siegelman ES, Mitchell DG, Silverman SG, Brown DL, Sheth S, Coleman BG, Ellis JH, Kurman RJ, Caudry DJ, McNeil BJ. Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis--report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. 1999 Jul;212(1):19-27.
- 12 La Fianza A, Dore R, Campani R, Babilonti L, Tateo S. [Computerized tomography versus lymphography in the assessment of lymph node metastasis in epithelial carcinoma of the ovary] *Radiol Med*. 1991 May;81(5):684-90.
- 13 Moskovic E, Fernando I, Blake P, Parsons C. Lymphography--current role in oncology. *Br J Radiol*. 1991 May;64(761):422-7.

- 
- 14 La Fianza A, Campani R, Dore R, Babilonti L, Tateo S. The clinical value of computed tomography and lymphography in detecting lymph node metastases from epithelial ovarian cancer. *Rofo*. 1992 Aug;157(2):162-6.
- 15 Maria Kyrgiou, Georgia Salanti et al: Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: Meta-analysis of multiple treatments. *J nCI* vol98 N°22,2006.
- 16 Elit Laurie, Chambers Alexandra et al. Systematic Review of adjuvant care for women with stage I ovarian Carcinoma. *Cancer* vol101 N° 9, 2004.
- 17 Tropé Claes and Jenne Kaen. Adjuvant chemotherapy for early-stage ovarian cancer: review of the literature. *J Cl =ncOlogy*, Vol 25 n° 20, 2007.
- 18 Bijelic L. Jonson A. et al. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Annals Oncology* 18: 1943-1950, 2007.
- 19 Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Data base Review* 2006.
- 20 Fun Kee Fung M, Johson ME, Eisenhauer EA, Elit I, Hhemothepary for recurrent epithelial ovarian cancer previously trated eith platinum - a systematic trviru of the evidence from randomized trials. *Eur J Gynecol Oncol* 2002:23:104-10.
- 21 Gadducci A, Cosio S, Zola P, Landoni F, Maggino T, Sartori E. Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Jan-Feb;17(1):21-31.
- 22 Marcela Pezzani, Bibiana Acevedo, Gabriela Moreno, Vivienne Bachelet. "Revisión Sistemática de la Literatura y Evaluación de las Tecnologías Sanitarias en Cáncer de Ovario para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica" INFORME FINAL. Santiago, Julio 2008. Estudio comisionado por el Ministerio de Salud a Medwave Estudios Ltda.



## EORTC QLQ - OV28

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week.

| <b>During the past week:</b>  | <b>Not at All</b> | <b>A Little</b> | <b>Quite a Bit</b> | <b>Very Much</b> |
|---|-------------------|-----------------|--------------------|------------------|
| 31. Did you have abdominal pain?  | 1                 | 2               | 3                  | 4                |
| 32. Did you have a bloated feeling in your abdomen / stomach?                                       | 1                 | 2               | 3                  | 4                |
| 33. Did you have problems with your clothes feeling too tight?                                      | 1                 | 2               | 3                  | 4                |
| 34. Did you experience any change in bowel habit as a result of your disease or treatment?          | 1                 | 2               | 3                  | 4                |
| 35. Were you troubled by passing wind / gas / flatulence?   | 1                 | 2               | 3                  | 4                |
| 36. Have you felt full too quickly after beginning to eat?  | 1                 | 2               | 3                  | 4                |
| 37. Have you had indigestion or heartburn?  | 1                 | 2               | 3                  | 4                |
| 38. Have you lost any hair?   | 1                 | 2               | 3                  | 4                |
| 39. Answer this question only if you had any hair loss:<br>Were you upset by the loss of your hair? | 1                 | 2               | 3                  | 4                |
| 40. Did food and drink taste different from usual?  | 1                 | 2               | 3                  | 4                |
| 41. Have you had tingling hands or feet?  | 1                 | 2               | 3                  | 4                |
| 42. Have you had numbness in your fingers or toes?  | 1                 | 2               | 3                  | 4                |
| 43. Have you felt weak in your arms or legs?  | 1                 | 2               | 3                  | 4                |
| 44. Did you have aches or pains in your muscles or joints?  | 1                 | 2               | 3                  | 4                |
| 45. Did you have problems with hearing?   | 1                 | 2               | 3                  | 4                |
| 46. Did you urinate frequently?   | 1                 | 2               | 3                  | 4                |
| 47. Have you had skin problems (e.g. itchy, dry)?   | 1                 | 2               | 3                  | 4                |
| 48. Did you have hot flushes?   | 1                 | 2               | 3                  | 4                |
| 49. Did you have night sweats?  | 1                 | 2               | 3                  | 4                |

Please go on to next page

**During the past week:**

|  | Not at<br>All | A<br>Little | Quite<br>a Bit | Very<br>Much |
|--|---------------|-------------|----------------|--------------|
| 50. Have you felt physically less attractive as a result of your disease or treatment? | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 51. Have you been dissatisfied with your body?   | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 52. How much has your disease been a burden to you?                                    | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 53. How much has your treatment been a burden to you?                                  | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 54. Were you worried about your future health?   | 1             | 2           | 3              | 4            |

**During the past 4 weeks:**

|  | Not at<br>All | A<br>Little | Quite<br>a Bit | Very<br>Much |
|--|---------------|-------------|----------------|--------------|
| 55. To what extent were you interested in sex? | 1             | 2           | 3              | 4            |
| 56. To what extent were you sexually active?   | 1             | 2           | 3              | 4            |

Answer the following two questions only if you were sexually active:

|   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
| 57. To what extent was sex enjoyable for you?         | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 58. Did you have a dry vagina during sexual activity? | 1 | 2 | 3 | 4 |