



Cáncer de ovario 2022

Ovarian cancer 2022

Santiago Domingo del Pozo¹, Víctor Lago Leal¹, Pluvio J. Coronado Martín², Álvaro Tejerizo García³, Gemma Mancebo Moreno⁴, José Luis Sánchez Iglesias⁵, María Jesús Rubio Pérez⁶, David Alonso Hardisson Hernández⁷, Antonio González Martín⁸, Laia Serrano Munné⁹, Javier de Santiago García¹⁰, Antonio Gil Moreno¹¹ y Amina Lubrano Rosales¹².

¹Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. (Ginecología). ²Hospital Clínico San Carlos. IdISSC. Madrid. (Ginecología). ³Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. (Ginecología). ⁴Hospital Universitario del Mar Parc de Salut Mar, Barcelona. (Ginecología). ⁵Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. (Ginecología). ⁶Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. (Oncología Médica). ⁷Hospital Universitario de La Paz, Madrid. (Anatomía Patológica). ⁸Clínica Universidad de Navarra, Madrid. (Oncología Médica). ⁹Hospital del Mar. Barcelona. (Servicio de Patología). ¹⁰Presidente de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO. Hospital MD Anderson Cancer Center, Madrid. ¹¹Vocal de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO. Hospital Vall D'Hebron, Barcelona. ¹²Vocal de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO. Hospital Universitario Insular-Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.

PROCESO Y METODOLOGÍA DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL PROGRAMA ONCOGUÍAS SEGO

Introducción: misión y valores

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), a través de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria, ha elaborado el plan estratégico "PROGRAMA ONCOGUIAS-SEGO" para el desarrollo e implantación de las principales guías de práctica clínica en el cáncer ginecológico y mamario.

Las onco guías se conciben como la herramienta que utiliza la SEGO para lograr la equidad de atención oncológica en su ámbito de influencia, científico y territorial, con el objetivo de desarrollar medidas de mejora concretas, basadas en la mejor evidencia científica disponible y su aplicabilidad.

Los valores fundamentales que rigen la elaboración e implantación de las onco guías se definen explícitamente en:

- Equidad: garantía de aplicabilidad para cualquier

paciente, independientemente de su localización territorial.

- Protección: facilitación de pautas concretas de buena praxis para pacientes y profesionales sanitarios.
- Fiabilidad: estandarización mediante la integración de la evidencia científica disponible sobre la base de la aplicabilidad real de nuestro entorno sanitario.
- Consenso: elaboración dinámica mediante la participación de diversos expertos en un ámbito interdisciplinario.
- Transparencia: concurrencia de todos los actores para la aprobación e implantación del documento final (Ginecología, Oncología, Anatomía Patológica...).

Se consideran rasgos diferenciales y de innovación respecto a otras iniciativas similares la formalización explícita de sistemas de implantación y la inclusión de un sistema de registro de datos que actúe como control de calidad, testigo de la necesidad de revisión y actualización de la onco guía (basado en las premisas del modelo europeo de calidad [EFQM]).

*Las Guías de Asistencia Práctica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estas guías no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en departamentos y servicios hospitalarios.

Correspondencia:

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
Paseo de la Habana, 190. 28036 Madrid
e-mail: progresos@sego.es

Proceso

1. La Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO actúa como agente dinamizador sobre los profesionales sanitarios que serán los actores principales del desarrollo de las oncoguías. Con tal fin se designan un coordinador y un secretario para cada proceso asistencial (oncoguía), coordinados por un agente facilitador común a todos los procesos.
2. Coordinador y secretario son los responsables de la revisión y elaboración de un primer predocumento resumen de las principales guías internacionales y protocolos de trabajo en el ámbito de la práctica clínica basada en la evidencia.
3. Posteriormente, el predocumento se fragmenta de manera temática coherente y se difunde entre el comité de expertos (10-15 profesionales de todos los ámbitos de influencia) para revisión crítica, modificación y asignación de bibliografía y nivel de evidencia.
4. La secretaría reagrupa las separatas y confecciona un documento previo global que será revisado, discutido y consensuado en la primera sesión plenaria, de donde debe extraerse el borrador del documento final.
5. El borrador final será de nuevo sometido al trabajo individual de los expertos para su último debate en una segunda sesión plenaria, donde se cerrará el documento final consensuado.
6. Dicho documento, adecuadamente maquetado, se difundirá entre diversos revisores externos considerados actores de prestigio internacional en el tema y entre las diversas asociaciones científicas que pudieran estar involucradas (Ginecología, Oncología, Anatomía Patológica...) para garantizar la equidad e idoneidad científica y de aplicación. Con ello se finalizará el proceso de edición e impresión de la versión final de la oncoguía.
7. Posteriormente, y siguiendo el EFQM, quedará establecido un calendario para la implantación de la oncoguía mediante el desarrollo de diversos cursos itinerantes por la geografía del estado, aprovechando la ocasión para la docencia videoquirúrgica asociada. Se garantizará una correcta difusión a todos los centros hospitalarios, así como su publicación escrita e informática de amplia accesibilidad.
8. Cada oncoguía se acompañará de un registro básico de datos, informatizado, cuya finalidad principal es la de garantizar la evaluación objetiva de los criterios de implantación y sus repercusiones en la mejora de calidad asistencial (incluyendo protocolo terapéutico, supervivencia global y libre de enfermedad...).
9. El proceso se cierra mediante una evaluación objetiva a los 2 años de la implantación, con revisión crítica de los resultados y aprendizaje sobre la metodología previamente utilizada.
10. Actualización de la oncoguía, responsabilidad del comité de expertos constituido para la primera redacción. Perio-

dicidad mínima bianual, siempre que la evolución científica o tecnológica no aconseje introducir addendums intermedios.

Metodología

Estandarización de evidencia y consenso

La principal característica de la oncoguía debe ser su sencillez transmitiendo el conocimiento de manera básica, clara y fácilmente inteligible.

El proceso de elaboración se basará en la evaluación y registro de 2 indicadores de estandarización fundamentales: el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Las guías de prácticas clínicas se basan en la evidencia bibliográfica más potente sobre el tema (revisiones sistemáticas de la literatura e identificación de estudios con fuerza científica suficiente) y en la experiencia práctica. Por lo general, concede el nivel más alto de la clasificación a los estudios en que la asignación de pacientes ha sido aleatoria y el nivel mínimo a la exclusiva opinión de un grupo de expertos.

Para la clasificación de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) siguiendo las etapas de:

1. Formulación de las preguntas PICO (paciente, intervención, comparación, *outcomes*) y definición de las variables de resultado (de beneficio y de riesgo), para cada una de las preguntas de intervención formuladas.
2. Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9. A las variables claves para tomar una decisión se les asigna una puntuación de 7 a 9, para las variables importantes (pero no claves) de 4 a 6 y para aquellas variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensuó la importancia de las variables de resultado.
3. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado claves. Se han diseñado búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorios (ECA) y otros estudios publicados. La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valora como alta, moderada, baja y muy baja. Los ECA y las revisiones sistemáticas de ECA, tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta. La evidencia será baja para los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales. Los diversos aspectos descritos en la Tabla I pueden hacer disminuir o aumentar la calidad de la evidencia.
4. Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se considera según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado claves. Si la evidencia para todas las variables claves favorece la misma alternativa y hay evidencia de alta calidad

Tabla I.
Sistema GRADE para la asignación de la calidad de la evidencia

Diseño de estudio	Calidad de la evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad de la evidencia final
Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)	Alta
		Inconsistencia importante (-1) alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)	Moderada
Estudio observacional	Baja	Datos escasos o imprecisos (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1)	Baja
		Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)	Muy baja

* 1: subir (+1) o bajar (-1) un nivel (por ejemplo, de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (por ejemplo, de alto a bajo); ** un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 2 ($< 0,5$), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles; *** un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 5 ($< 0,2$), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.

Fuente: adaptado de: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-6.

para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se puede considerar alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no deberían disminuir el grado de evidencia global.

5. Asignación de la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos del cribado. Los valores y preferencias de las personas serán factores clave para realizar este cribado. La Tabla II detalla dicha información.

Calidad de la guía

Con el fin de asegurar una adecuada calidad en el proceso metodológico, las Oncoguías se han desarrollado siguiendo las recomendaciones del Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE). La metodología AGREE es una herramienta que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elabora una guía, especialmente sensible en el control de la variabilidad. El Instrumento AGREE original ha sido refinado, de lo cual ha resultado el AGREE II, que incluye un nuevo Manual del Usuario.

El objetivo del AGREE II es ofrecer un marco para:

1. Evaluar la calidad de las guías.
2. Proporcionar una estrategia metodológica.
3. Establecer qué información y cómo debe ser presentada.

Tabla II.
Sistema GRADE para la asignación de la fuerza de recomendación

	Pacientes	Clínicos	Gestores/planificadores
Fuerte	La inmensa mayoría de las personas estaría de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estaría.	La mayoría de los pacientes debería recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Débil	La mayoría de las personas estaría de acuerdo con la acción recomendada, pero un número importante de ellas no.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Fuente: adaptado de Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations *J Clin Epidemiol* 2013;66:719-25.

Nivel de consenso entre los expertos

Como limitación del método hay que tener en cuenta que no se han hecho votaciones formales en el seno de los grupos de trabajo y el grado de consenso ha sido estimado por el coordinador para cada una de las intervenciones. Posteriormente, la clasificación provisional del grado de consenso era confirmada, o modificada si se daba el caso, en las reuniones plenarias del grupo de trabajo. Esta evaluación es susceptible de influir en el grado de recomendación final establecido.

Fuentes de información consultadas

- Institute for Clinical Systems Improvement-ICSI (www.icsi.org/)
- Cancer National Institute NCI (www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/)
- National Comprehensive Cancer Network-NCCN (www.nccn.org/)
- National Institute for Clinical Excellence NICE (www.nice.org.uk/)
- National Health Service NHS Scotland (www.show.nhs.uk/sign/guidelines)
- AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: The AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12:18-23.
- www.gradeworkinggroup.org

Proceso de elaboración, implantación y revisión

1. Designación de facilitador, coordinador, secretario, comité de expertos y revisores externos.
2. Predocumento basado en guías y protocolos internacionales y nacionales de contrastada solvencia.
3. Revisión crítica fragmentada y asignación de niveles de evidencia para cada proceso.
4. Documento previo para consenso en plenaria. Niveles de evidencia y de consenso.
5. Revisión y confección del documento final.
6. Distribución a revisores externos y agentes afines. Edición de versión final.
7. Implantación y difusión. Cursos itinerantes. Internet.
8. Registro básico de datos.
9. Evaluación objetiva de resultados a los 2 años de la implantación.
10. Análisis y aprendizaje. Actualización bianual de la oncoguía.

CRIBADO POBLACIONAL EN CÁNCER DE OVARIO

El cribado poblacional mediante la determinación de antígeno carbohidrato 125 (Ca 125) y ecografía transvaginal no ha demostrado un beneficio en la supervivencia de la población general en relación con la detección de cáncer de ovario en estadio inicial en mujeres asintomáticas (1,2).

El cribado rutinario para cáncer de ovario con Ca 125 y ecografía transvaginal no se recomienda en mujeres asintomáticas. **Nivel de evidencia: alto.**
Grado de recomendación: fuerte

ACTITUD ANTE UNA TUMORACIÓN OVÁRICA CON SOSPECHA DE MALIGNIDAD

Las masas anexiales son hallazgos frecuentes en la consulta ginecológica, la mayoría diagnosticadas de forma incidental, con una prevalencia del 7,8% en mujeres premenopáusicas y entre el 2,5% y el 18% en posmenopáusicas (3). Aunque la mayoría de estas masas son benignas y solo el 10% serán malignas, hasta un 25% no son clasificables (4), por lo que la evaluación preoperatoria y la determinación del riesgo de malignidad son fundamentales para definir el tratamiento.

Actitud clínica

La actitud clínica ante una masa anexial sospechosa tiene como objetivo identificar la posible naturaleza maligna, con el objetivo de derivar a la paciente al equipo adecuado para su estudio y tratamiento. Para ello, se realizará siempre una anamnesis, una exploración física y solicitaremos diferentes pruebas complementarias (Fig. 1).

Anamnesis

Dirigida a la identificación de factores de riesgo de padecer cáncer de ovario, ha de recoger antecedentes familiares o personales, riesgo de mutaciones oncogénicas, antecedentes de otras neoplasias como mama, endometrio o colon.

Exploración física

Ha de realizarse una valoración del estado general, exploración abdominal para valorar la presencia de ascitis y el tamaño de la tumoración, así como una explora-

Figura 1. Algoritmo manejo masa anexial sospechosa/ indeterminada

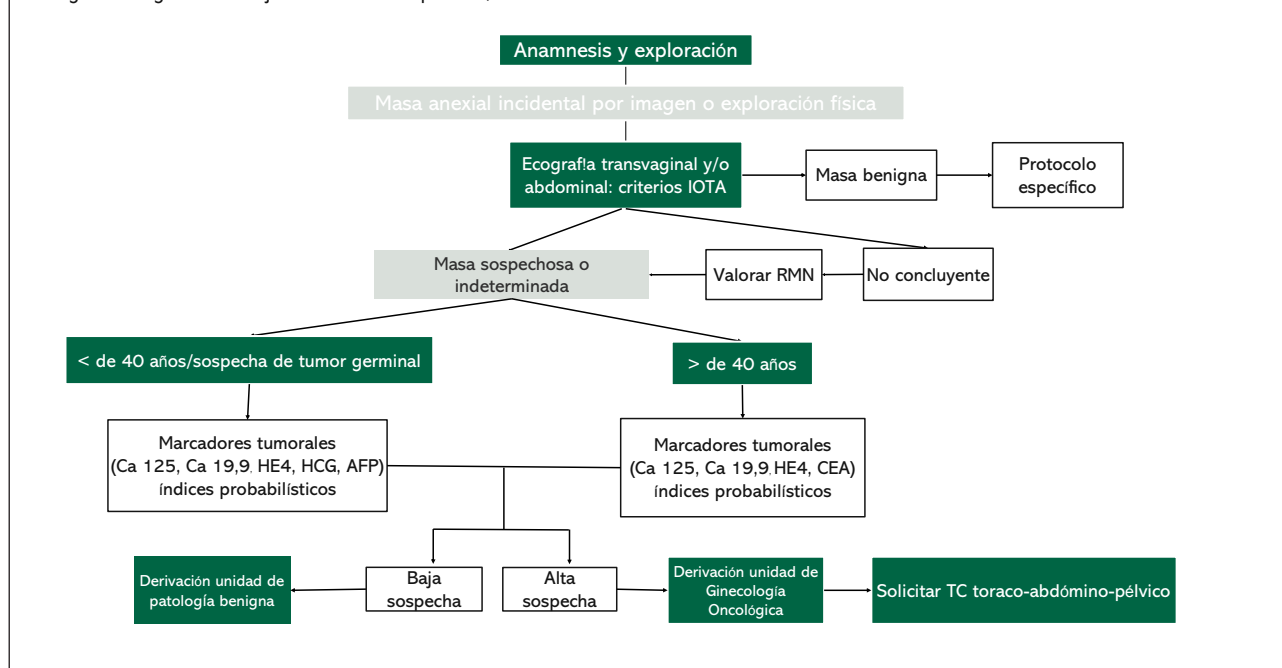


Figura 1. Algoritmo manejo masa anexial sospechosa / indeterminada.

ción pélvica dirigida a evaluar tamaño y posibles signos de infiltración.

Pruebas complementarias

No disponemos de ninguna prueba diagnóstica o estrategia clínica con valor predictivo, sensibilidad y especificidad del 100% para establecer la malignidad de una masa anexial, por lo que utilizaremos índices predictivos y probabilísticos asociados a la ecografía.

Ecografía transvaginal/abdominal

Es la técnica de imagen de primera línea para el diagnóstico de las masas anexiales. Ninguna prueba de imagen ha demostrado mejor rendimiento diagnóstico que la ecografía (5). Existen diferentes recursos para el diagnóstico ecográfico de masas anexiales sospechosas de malignidad:

Patrón de reconocimiento: se basa en la valoración subjetiva del examinador. Ningún modelo supera al diagnóstico de un ecografista experimentado y sigue siendo la mejor estrategia diagnóstica.

Sistemas de puntuación: permite de forma más objetiva a un explorador menos experimentado mejorar la estrategia diagnóstica y está basado en la valoración de la morfología de la masa, tamaño, ocupación, volumen, ecogenidad, etc. Existen distintos sistemas de puntuación. El IOTA

Tabla I.
Criterios ecográficos de IOTA

Se valoran 5 criterios ecográficos de benignidad (B) y 5 de malignidad (M):	
M1	Tumor sólido contornos irregulares
M2	Ascitis
M3	≥ 4 proyecciones papilares
M4	Tumor multilocular > 10 cm con áreas sólidas
M5	Vascularización abundante
B41	Lesión unilocular
B2	Componente sólido < 7 mm
B3	Sombra acústica
B4	Tumor multilocular > 10 cm sin áreas sólidas
B5	Vascularización ausente
Maligno	≥ 1 criterio malignidad no criterios benignidad
Benigno	≥ 1 criterio benignidad no criterios malignidad
No clasificable	ningún criterio de B o M o criterios de ambos grupos

Adaptada de: Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, Savelli L, Fischerova D, Froyman W, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(4):424-437.

es probablemente el modelo más usado y recomendado, aplicable en la mayoría de los casos tanto para ecografistas expertos como no expertos (Tabla I) (6-9).

En la valoración de las masas anexiales se recomienda realizar una anamnesis dirigida y una exploración abdomino-pélvica. **Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

En el diagnóstico de masas anexiales sospechosas se recomienda la exploración con ecografía Doppler transvaginal/abdominal por un ecografista experto; en caso de no disponer de esta opción considerar la utilización de los criterios IOTA ecográficos u otros modelos validados. **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) ayuda a mejorar la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico en pacientes con masas anexiales indeterminadas detectadas en la ecografía vaginal o para caracterizar lesiones benignas (10,11).

En casos de lesiones ováricas indeterminadas en ecografía transvaginal, se recomienda realizar una resonancia magnética. **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

Tomografía computerizada

La tomografía computerizada (TC) tiene utilidad en casos de masas sospechosas para el diagnóstico de extensión de la enfermedad, permitiendo visualizar metástasis a distancia y excluir cánceres sincrónicos de otros lugares que puedan alterar el manejo y tratamiento (8,9).

En pacientes con sospecha de cáncer de ovario en aparente estadio inicial se recomienda la realización de una TC de abdomen y pelvis (+/- tórax). **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales no son pruebas de diagnóstico definitivos por su falta de precisión (sensibilidad/especificidad/valor predictivo negativo/valor predictivo

positivo). Tampoco son útiles para la detección temprana de neoplasias, pero sí ayudan a orientar el diagnóstico de sospecha de malignidad conjuntamente con otras pruebas diagnósticas (12). Ante una masa anexial sospechosa disponemos de varios marcadores a recomendar:

Ca 125: se pueden detectar niveles séricos elevados en el 50% de las pacientes con cáncer de ovario en estadios iniciales y en el 80-90% de los estadios avanzados y también puede elevarse en patologías benignas u otros factores externos.

Proteína epididimal humana 4 (HE4): se sobreexpresa en cánceres de ovario serosos y endometrioides. No se suele modificar por patologías benignas ni por factores externos. Presenta una sensibilidad y especificidad más elevada al combinarlo con el Ca 125.

Otros marcadores tumorales: el antígeno carbohidrato 19.9 (Ca 19.9) y el antígeno carcinoembrionario (CEA) pueden elevarse en tumores de extirpe mucinosa y en tumores metastásicos de origen digestivo (tumor de Krukenberg) (8,9,13). En mujeres menores de 40 años aumenta la prevalencia de tumores no epiteliales, los cuales pueden elevar otros marcadores como la alfafetoproteína (AFP) y la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (hCG) (8).

Para orientar el diagnóstico de masas sospechosas de malignidad se recomienda la cuantificación de Ca 125 +/- HE4 sérico. **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

En masas anexiales sospechosas de origen mucinoso o metastásico la determinación de Ca 19.9 y CEA puede ser de utilidad. **Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

En mujeres menores de 40 años y/o con masa anexial sospechosa de tumor germinal, se recomienda solicitar la AFP y hCG además del Ca 125 +/- HE4. **Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

Índices probabilísticos predictores

Con el objetivo de diferenciar la naturaleza de una masa anexial, se han desarrollado diferentes índices predictores basados en biomarcadores y ecografía. Tienen la ventaja de eliminar la variabilidad inter e intraobservador, estimar una probabilidad y aumentar la eficacia y la eficiencia. Existen diferentes índices descritos en la literatura, siendo el algoritmo ROMA (HE4, Ca 125 y el estado menopáusico) junto con el índice IOTA el propuesto en esta oncogüa.

Tabla II.

Procedimientos quirúrgicos con criterio oncológico ante una tumoración anexial sospechosa

- Exploración de cavidad abdominal.
- Lavado peritoneal o aspiración de líquido ascítico existente.
- Inspección completa de la cavidad abdominal.
- Biopsia de lesiones sospechosas.
- Extirpación/extracción del tumor sin rotura intraperitoneal, si es técnicamente posible.

Presenta mayor rendimiento en pacientes posmenopáusicas (8,9,14-19).

En casos de una masa ovárica indeterminada o sospechosa de malignidad después de la realización de una ecografía transvaginal, siguiendo los criterios IOTA, se recomienda el uso del índice ROMA. **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: bajo.**

Vía de abordaje de la masa anexial sospechosa

Existe controversia con respecto a la vía de abordaje de la masa anexial sospechosa de malignidad. No se han encontrado en la literatura diferencias en supervivencia cuando se compara la vía mínimamente invasiva con la laparotomía (20-24).

En laparoscopia, han de seguirse los mismos criterios y maniobras de seguridad oncológica que en laparotomía, exploración sistemática del abdomen, evitar la rotura capsular quirúrgica, realizando la extracción en bolsa estanca, y en tumores grandes utilizar técnicas de laparoscopia abierta y antiextravasación (Tabla II).

En el tratamiento quirúrgico de la masa anexial sospechosa de malignidad se recomienda la vía mínimamente invasiva, siempre que sea realizada bajo condiciones oncológicas de seguridad. En caso de no poder cumplir este requisito, se recomienda la vía laparotómica como vía de abordaje. **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

Tabla III.

Características inmunohistoquímicas y moleculares de los CEO

	Patrón inmunohistoquímico	Patrón genético/molecular
Carcinoma seroso de alto grado	p53+ difusa/ausente p16+ difuso CK7+ PAX8+ ER+ PR+ CK20- CDX2- CEA-	p53 (96%) gBRCA1/2 (20%) Otros: CCNE1 MYC NOTCH3 PIK3A
Carcinoma seroso de bajo grado	p53 wild type p16+ patrón parcheado CK7+ PAX8+ ER+ PR+	Beta-catenina (16-38%) ARID1A (30%) BRCA1/2 (8%) KRAS (40%) BRAF (6%)
Endometriode	p53 wild type* p16+ patrón parcheado WT1-/+ focal CK7+ PAX8+ ER+ PR+	CTNNB1 (38%) ARID1A (30%) PTEN (23%) PIK3A (20%) Inestabilidad microsatélites (20%) KRAS (7%)/BRAF (7%)
Células claras	p53 wild type p16+ patrón difuso CK7+ PAX8+ HFN-1+ NAPSINA+ WT1- ER- PR-	ARID1A (46-57%) PIK3A (40%), PTEN (8,3%). HIF-1
Mucinoso	p53 wild type p16+ patrón parcheado CK7+ CK20 -/+ focal PAX8 +/- focal, lev	KRAS (65%) Her2 (15-20%)

* La tinción frente a p53 puede presentar sobreexpresión o patrón mutado en casos de alto grado. WT1: Wilms tumor 1. RE: Receptor de estrógeno. RP: receptor de progesterona. gBRCA1/2: mutación deletérea germinal BRCA1/2. HIF-1: factor 1 inducible por hipoxia

En caso de hallazgo incidental de carcinomatosis durante la cirugía se recomienda la toma de biopsias (suficientemente representativas) y remitir a una unidad de ginecología oncológica. **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

Confirmación histológica del diagnóstico de certeza

En pacientes con masa anexial sospechosa de malignidad que se sometan a cirugía existen dos posibles estrategias. La primera es el análisis histológico intraoperatorio con estadificación completa tras el diagnóstico de malignidad en un mismo acto. Tiene la ventaja que evita un segundo acto quirúrgico, pero puede sobretratar a la paciente si se cambia el diagnóstico en el estudio diferido.

La segunda opción es realizar el estudio diferido de la masa anexial y en un segundo tiempo completar el tratamiento pertinente según el diagnóstico anatomopatológico final. De esta forma se evita el sobretratamiento, aunque supone realizar dos actos quirúrgicos.

La estrategia a elegir dependerá fundamentalmente de la experiencia del equipo quirúrgico, de la disponibilidad del patólogo para el análisis intraoperatorio, de los recursos de cada centro y de las características de la paciente.

La precisión de la biopsia intraoperatoria para el diagnóstico de malignidad de la masa anexial presenta sensibilidades aceptables y altas especificidades, pero con limitaciones inherentes a la propia técnica (9,25-28) por lo que debe sopesarse en ciertas circunstancias: tumores mucinosos, metastásicos o pacientes con deseo de preservación de la fertilidad.

Aunque ambas estrategias son válidas (estudio intraoperatorio vs. diferido), se recomienda el examen anatomopatológico en diferido de una masa anexial en aquellos casos en los que los hallazgos puedan modificar la estrategia quirúrgica: tumores mucinosos, metastásicos o pacientes con deseo de preservación de la fertilidad. **Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

RECOMENDACIONES DE ESTUDIO PATOLÓGICO Y MOLECULAR

Los carcinomas del ovario (CEO) son un grupo heterogéneo de neoplasias que constituyen más del 90% de los cánceres de ovario. La tipificación de este tipo de tumores se ha de realizar según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2020 en función de las

características morfológicas y el grado de diferenciación histológica de los mismos.

La caracterización molecular e inmunohistoquímica no es específica de cada tipo histológico, y no es imprescindible para el diagnóstico. Sin embargo, ha adquirido una importancia creciente debido a sus posibles implicaciones pronóstico-terapéuticas (29-31). El panel de inmunohistoquímica básico debería incluir WT1, p53, napsina A y receptores de progesterona (Köbel M, Rahimi K, Rambau PF, Naugler C, Le Page C, Meunier L, et al. An Immunohistochemical Algorithm for Ovarian Carcinoma Typing. Int J Gynecol Pathol.2016;35: 430-441). Pueden añadirse otros marcadores dependiendo del caso (Tabla III).

Dada la complejidad diagnóstica de los carcinomas de ovario, para disminuir la variabilidad interobservador, se recomienda la valoración por un patólogo experto en patología ginecológica. **Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

La indicación del estudio genético viene dada por las implicaciones pronóstico-terapéuticas para la paciente y sus familiares (29,30,32).

10-15% de los carcinomas de ovario son debidos al síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario. El 2% se asocia a síndrome de Lynch.

Hasta un 45% de pacientes portadoras de mutación germinal pueden no tener historia familiar de carcinoma de ovario y/o mama.

Las mutaciones BRCA se asocian a los carcinomas serosos de alto grado (20%) si bien no son exclusivas de estos, y se han descrito en el 15% de los carcinomas endometrioides y el 10% de los carcinomas de células claras.

Se han evidenciado mutaciones somáticas de BRCA e inactivación epigenética de dichos genes en casos de CEO esporádicos.

También se han identificado mutaciones de genes involucrados en la recombinación homóloga del CEO, si bien su significado clínico aún está por evaluar.

El estudio de mutaciones BRCA1/2 (germinal y/o somático) se recomienda en todos los casos de CEO de alto grado no mucinoso. **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.**

Contenido del informe anatomopatológico

El informe del estudio anatomopatológico de las muestras remitidas para estudio debería constar de (Tabla IV) (33-38):

- Identificación de la paciente y del médico remitente.
- Fechas de obtención y recepción de la muestra.
- Listado de todas las muestras remitidas a estudio.

Tabla IV.
Puntos a evaluar durante el estudio anatomopatológico

Imprescindibles	Recomendables
• Tipo de muestra recibida. • Localización del tumor. • Afectación de la superficie ovárica*. • Afectación de la superficie tubárica**. • Tipo histológico. • Grado histológico. • Patrón de infiltración (en caso de tumores mucinosos). • Presencia de implantes. • Afectación de otras estructuras. • En caso de existir focos tumorales extra pélvicos, describir y medir el foco de mayor tamaño. • Presencia afectación ganglionar: número +/total por localización. • pTNM. • Estadio FIGO.	• Dimensión tumoral. • Invasión linfática/vascular. • Hallazgos adicionales del estudio anatomopatológico (por ej.: endometriosis, tumores ováricos borderline). • Patrón inmunohistoquímico/molecular. • Estudio somático de mutaciones de los genes BRCA1 y 2, estudio inmunohistoquímico de genes reparadores del ADN. • En los casos de cirugía de intervalo tras neoadyuvancia en carcinomas serosos de alto grado, se ha de establecer la respuesta histológica según el "chemotherapy response score"***.

*Se ha de evaluar la integridad de la cápsula ovárica y/o si se encuentra fragmentado el tumor (extracción laparoscópica) además de informar si se observa o no tumor en la superficie ovárica, ya que estos hallazgos afectan la estadificación en casos de neoplasia limitada al ovario.

(FIGO 2014 Prat J et al.)

**La evaluación macroscópica de ambas trompas es importante para establecer el origen tumoral en casos de carcinomas serosos de alto grado Para la asignación del origen extrauterino del carcinoma seroso de alto grado (CSAG) se recomienda la utilización de los criterios del International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). (ICCR 2015 McCluggage W).

***Böhm S, Faruqi A, Said I, Lockley M, Brockbank E, Jeyarajah A, Fitzpatrick A, Ennis D, Dowe T, Santos JL, Cook LS, Tinker AV, Le ND, Gilks CB, Singh N. Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(22):2457-63.

- Descripción macroscópica, microscópica y diagnóstico correspondiente a cada uno de los especímenes/muestras remitidas para el estudio.
- TNM/FIGO anatomopatológico.
- Código SNOMED.
- Firma del patólogo responsable y fecha de emisión del informe.

Tabla V.

Procedimientos quirúrgicos para la correcta estadificación del cáncer de ovario en aparente estadio inicial

• Abordaje laparotómico (LMSIU)/cirugía mínimamente invasiva. • Cuidadosa inspección intraabdominal. • Lavado peritoneal para evaluación citológica/ascitis. • Omentectomía infracólica. • Apendicectomía (si sospechosa afectación macroscópica o tumor primario metastásico). • Histerectomía total*. • Anexectomía bilateral*. • Biopsias peritoneales de zonas sospechosas o aleatorias en su defecto (peritoneo vesical, fondo de saco, ambas correderas parietocólicas, peritoneo pélvico y cúpula diafragmática). • Linfadenectomía pélvica y paraaórtica con los límites craneocaudales de la vena renal izquierda-nervio obturador/vena circunfleja.

*En pacientes con deseo reproductivo es aceptable practicar una estadificación completa preservando útero y/o ovario contralateral con finalidad reproductiva posterior (ver punto 4.2.). LMSIU: laparotomía media supraumbilical.

CÁNCER DE OVARIO INICIAL

Estadificación quirúrgica del cáncer de ovario en aparente estadio inicial

El tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario en estadio aparentemente inicial tiene un doble objetivo: la resección completa del tumor y valorar la extensión de la enfermedad. Para ello, se recomienda, tras la exploración completa de la cavidad abdominal, la realización de una toma para citología (líquido ascítico/lavado peritoneal), histerectomía, anexectomía bilateral, omentectomía infracólica, biopsias peritoneales (en 4 cuadrantes) y linfadenectomía (pélvica y paraaórtica) (Tabla V).

El objetivo de los procedimientos de estadificación no es otro que diagnosticar la enfermedad oculta en forma de implantes microscópicos en los órganos resecados, hecho que sucede en un 20-30% de las pacientes, teniendo en cuenta el conjunto de todos los procedimientos quirúrgicos (39). La estadificación exclusiva mediante TC, RM o tomografía por emisión de positrones (PET) es insuficiente para este objetivo (40).

La incidencia de enfermedad oculta intraperitoneal es del 20% en caso de citología de líquido ascítico/lavado peritoneal, 6% en omento, 15% en diafragma y 13% en biopsia peritoneal (39,41). Por ello, la estadificación intraperitoneal es fundamental a la hora de la detección de enfermedad oculta.

Figura 2. Algoritmo de estadificación del cáncer de ovario en aparente estadio inicial.

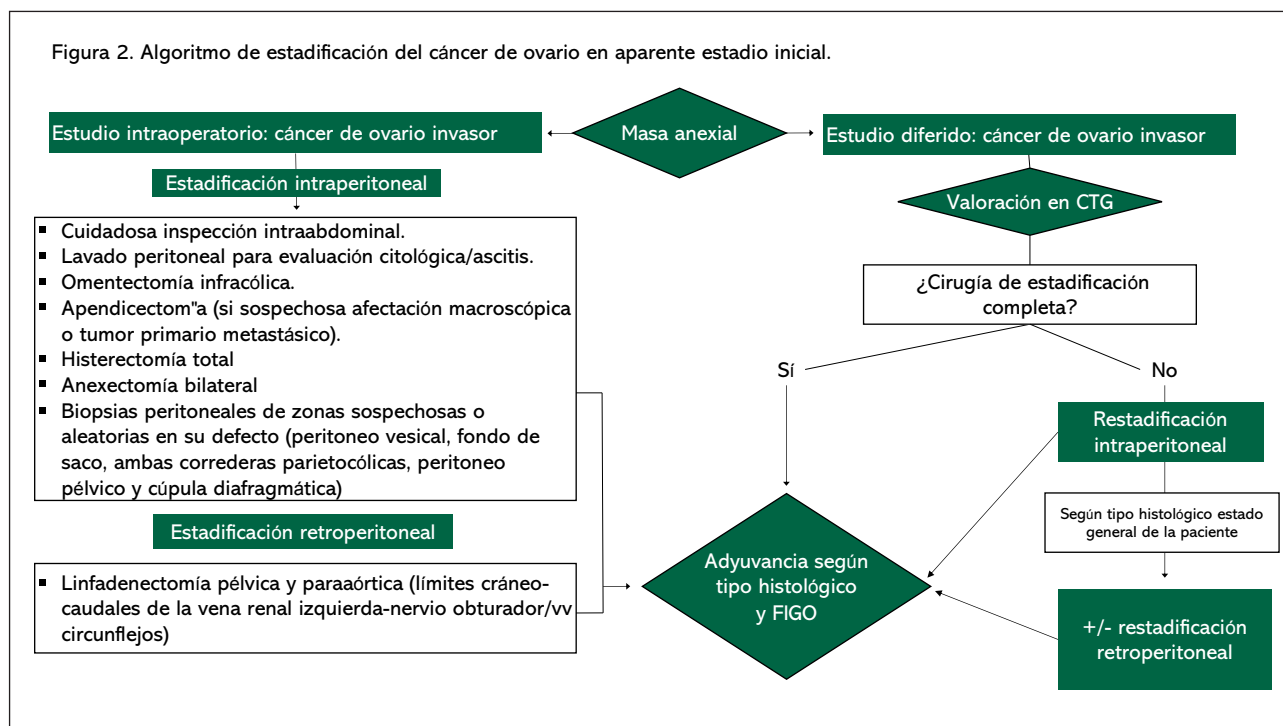


Figura 2. Algoritmo de estadificación del cáncer de ovario en aparente estadio inicial.

La afectación retroperitoneal (linfática) está presente en aproximadamente el 13% de las pacientes (42). La estadificación retroperitoneal se trata, sin embargo, de un procedimiento que se asocia a morbilidad intraoperatoria (ej. lesiones vasculares) y posoperatoria como son los linfedemas, linforrea o ascitis quillosa (43,44). Su realización pudiera tener un papel beneficioso en el intervalo libre de enfermedad (7) pero no ha demostrado beneficio en la supervivencia en estadios iniciales teniendo un papel principalmente pronóstico (45) (Fig. 2).

En cáncer de ovario en aparente estadio inicial se recomienda completar todos los procedimientos de estadificación intra y retroperitoneal para determinar la presencia de enfermedad oculta. **Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

Para la estadificación prequirúrgica del cáncer de ovario en aparente estadio inicial se recomienda la realización de una TC frente a la RM o la PET. **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte**

La cirugía de restadificación intraperitoneal se recomienda en todos los casos. La estadificación retroperitoneal puede individualizarse según el tipo histológico y el estado general de la paciente tras valoración en el comité de tumores. En cualquier caso, no se debe

demorar la cirugía más de 30 días desde el diagnóstico anatomopatológico. **Nivel de evidencia: bajo (restadificación); muy bajo (periodo ventana restadificación). Grado de recomendación: fuerte.**

La laparotomía es la recomendación actual como vía de abordaje en cáncer de ovario en aparente estadio inicial (46). Esta permite la exploración completa de la cavidad abdominal y disminuye el riesgo de ruptura iatrogénica de la masa tumoral. No obstante, es importante señalar que la evidencia reciente no concluye que la vía mínimamente invasiva sea inferior a la laparotómica en términos oncológicos (47), por lo que sí puede considerarse la vía laparoscópica para cirugía de estadificación y restadificación.

La vía laparotómica se recomienda en cáncer de ovario en aparente estadio inicial, pudiendo considerarse la vía mínimamente invasiva en la estadificación y restadificación siempre que sea realizada bajo condiciones oncológicas de seguridad. **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

Preservación de la fertilidad en cáncer de ovario

El cáncer de ovario afecta a un pequeño porcentaje de pacientes en edad reproductiva. Es posible contemplar el tratamiento de preservación de la fertilidad en el contex-

to de una estadificación quirúrgica en ciertos escenarios (preservación uterina +/- ovario contralateral) (Fig. 3).

Esta posibilidad puede considerarse en pacientes en edad reproductiva y deseo genésico tras haber recibido información precisa sobre los resultados oncológicos y obstétricos, siendo un requisito el compromiso y la aceptación de seguimiento. La tasa de recidiva global tras preservación de fertilidad es del 11% en estadios iniciales, lo cual supone resultados similares al tratamiento convencional (48). La anexectomía del ovario afecto es el procedimiento recomendado.

Este manejo parece no ser inferior al estándar desde el punto de vista oncológico en estadios IA-B G1-2. Sin embargo, el riesgo de recaída es mayor en tumores G3 vs. G1-2, siendo esta más frecuente en localización extraovárica, asociándose a mayor mortalidad (48-50).

En estadios FIGO IC1 (G1-2) el tratamiento de preservación de fertilidad es aceptable con una tasa de recidiva algo mayor, siendo en su mayoría ováricas y por tanto rescatables quirúrgicamente (51). La preservación de fertilidad tiene un peor pronóstico oncológico en caso de tumores G3 y/o citología positiva (IC3). Respecto a los tumores de células claras, estos tienen mayor incidencia de recurrencias extraováricas, no siendo recomendable esta opción en este tipo histológico.

Existe una falta de evidencia del tratamiento de preservación de fertilidad en estadio FIGO II-III (48). No está claro si las recurrencias (38%) que presentan están relacionadas con la historia natural de la enfermedad y no con la propia preservación de fertilidad en estas pacientes de alto riesgo de recidiva.

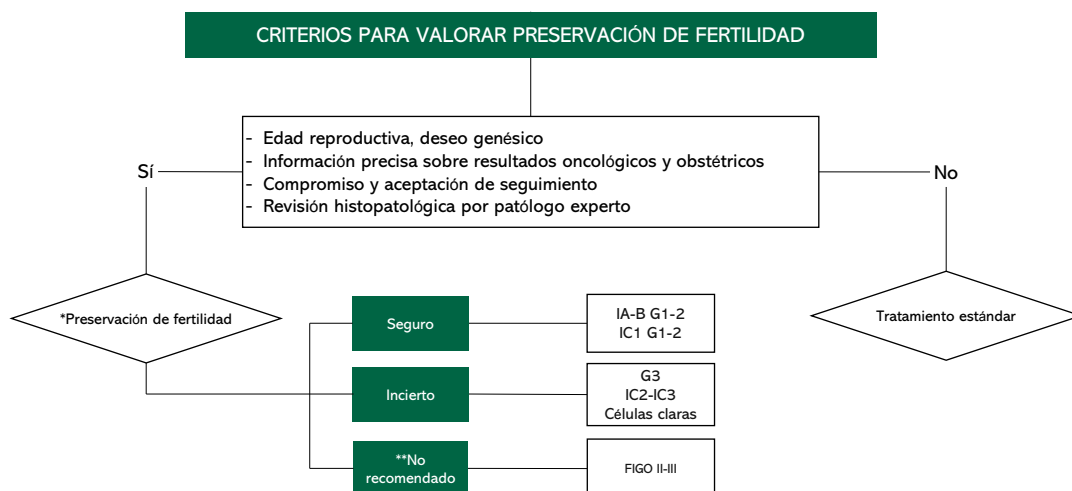
En CEO, el tratamiento de preservación de fertilidad puede ofrecerse a las pacientes en estadio FIGO IA-IB G1-2 y IC1 G1-2, tras cirugía de estadificación. **Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

Quimioterapia adyuvante en cáncer de ovario en estadio inicial

La recomendación en los estadios iniciales de CEO es prescribir quimioterapia adyuvante basado en el beneficio obtenido en términos de intervalo libre de enfermedad y supervivencia global (52). Esta recomendación está basada en el uso de la adyuvancia independientemente de la estadificación. Esto es debido a que la mayoría de las pacientes incluidas en los ensayos no recibió una estadificación quirúrgica completa, pudiendo ser el beneficio encontrado atribuible al tratamiento de la enfermedad oculta no diagnosticada (53-55).

En pacientes con estadificación completa, estadio FIGO IA y con histología de seroso de bajo grado, endometrioides G1-2 o mucinoso, la quimioterapia adyuvante no ha demostrado mejorar los resultados oncológicos. Se debe discutir el uso de la adyuvancia individualmente, dado que el beneficio es incierto, en las siguientes situaciones: tumores serosos de bajo grado IB-IC, endometrioides IB-IC, células claras IA-IC1, mucinosos IC (expansivo), mucinosos IA (subtipo infiltrante). Finalmente, la quimioterapia adyuvante a base de platino después de la ciru-

Figura 3. Algoritmo de Preservación de fertilidad en cáncer de ovario en aparente estadio inicial



* Al menos realizar: anexectomía unilateral, lavado peritoneal, omentectomía infracólica, biopsias peritoneales, linfadenectomía pélvica y paraórtica.

** En casos excepcionales de forma consensuada en el comité de tumores con la paciente.

Figura 3. Algoritmo de preservación de fertilidad en cáncer de ovario en aparente estadio inicial.

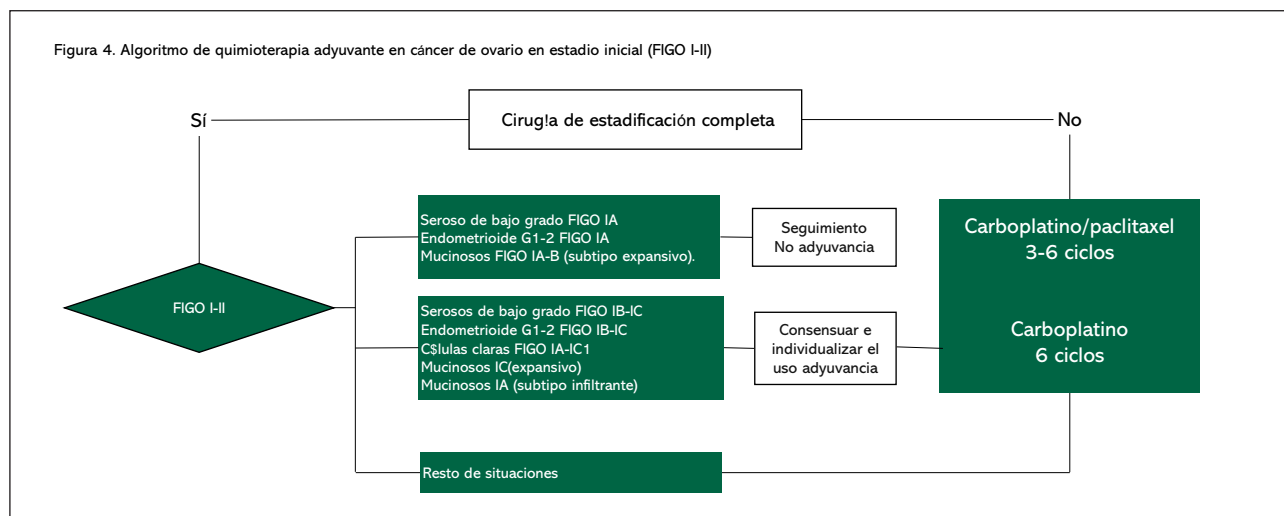


Figura 4. Algoritmo de quimioterapia adyuvante en cáncer de ovario en estadio inicial (FIGO I-II).

gía de estadificación está indicada en estadios iniciales de tumores de alto riesgo de recidiva (IA/B de alto grado IC-IIA) (53-58). En los casos donde no se realice estadificación completa, se recomienda quimioterapia adyuvante (Fig. 4).

El régimen recomendado es paclitaxel-carboplatino, pero el carboplatino como agente único también se considera una opción razonable. Se aconseja un régimen de 6 ciclos en carcinoma seroso de alto grado, pero la duración óptima sigue siendo controvertida en el resto de los subtipos histológicos, en los que se podrán aceptar 3 ciclos (52-54).

La quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de ovario se recomienda en estadio inicial (FIGO I-IIA), excepto en los siguientes tumores con estadificación completa: seroso de bajo grado IA, endometriode IA G1-2 y mucinosos (subtipo expansivo). **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.**

Consensuar e individualizar el uso de quimioterapia adyuvante es recomendable en los siguientes casos con estadificación completa: tumores serosos de bajo grado IB-IC, endometrioides IB-IC G1-2, células claras IA-IC1, tumores mucinosos IC G1-2 (subtipo expansivo) y tumores mucinosos IA (subtipo infiltrante). **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

En cáncer de ovario en estadio inicial se recomienda con intención adyuvante un esquema quimioterápico en combinación (carboplatino/paclitaxel x 6 ciclos en subtipo seroso de alto grado y 3-6 ciclos en el res-

to), siendo aceptable la monoterapia (carboplatino 6 ciclos) en casos seleccionados.. **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.**

CÁNCER DE OVARIO AVANZADO

CIRUGÍA EN CÁNCER DE OVARIO ESTADIO FIGO IIB-IV

La cirugía de citorreducción (CCR) o *debulking* en los casos avanzados de CEO tiene una finalidad terapéutica demostrada. El objetivo de la CCR ha de ser la exéresis completa (R0) de cualquier tumor visible sin dejar enfermedad residual macroscópica (Tabla VI), dado que el volumen de enfermedad residual tras la cirugía impactará en el riesgo de recidiva y tasa de supervivencia final de las pacientes (59-64).

La CCR primaria con intención de R0 seguida de quimioterapia se recomienda como el primer planteamiento terapéutico en los casos avanzados de CEO. **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.**

El número de casos tratados de cáncer de ovario por centro/año y por especialistas con dedicación en ginecología oncológica/año se ha correlacionado con un mejor resultado oncológico de estas pacientes. Se considera un indicador de calidad en el tratamiento de esta patología (> 20 casos por centro y > 10 casos operador/año) (65-67).

Tabla VI.
Definiciones tipos de cirugía

CIRUGÍA DE ESTADIFICACIÓN: cirugía realizada en estadios iniciales de la enfermedad para conocer la extensión real de la misma. • CITORREDUCCIÓN PRIMARIA: resección de la enfermedad en estadios avanzados antes del inicio de cualquier otro tratamiento. • CIRUGÍA DE INTERVALO: resección de la enfermedad en estadios avanzados tras haber administrado tres/cuatro ciclos de quimioterapia. • CITORREDUCCIÓN SECUNDARIA: resección de la enfermedad en recidiva. • CIRUGÍA DE RESCATE: rescate quirúrgico de la enfermedad en persistencia tras completar quimioterapia de primera línea.
Tipos de cirugía según consenso de Vancouver (recomendada)
• Óptima: sin evidencia macroscópica de tumor residual tras la cirugía (R0). • Subóptima: con evidencia macroscópica de tumor residual tras la cirugía (R1-2).
Tipos de cirugía según resto tumoral (clasificación oncoguía SEGO 2014)
• R0: sin evidencia macroscópica de tumor residual tras la cirugía • R1: implante de mayor tamaño al finalizar la cirugía < 1cm • R2: implante de mayor tamaño al finalizar la cirugía ≥ 1cm

Dada la complejidad del manejo del CEO avanzado, se recomienda la evaluación perioperatoria por equipos multidisciplinares en centros con volumen y experiencia suficientes para establecer el plan terapéutico más adecuado en cada caso. **Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

Tras el diagnóstico de CEO avanzado, se recomienda la aplicación de un protocolo de recuperación intensificada (ver Oncoguía de Recuperación Intensificada en Ginecología Oncológica). **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.**

En CEO avanzado, se recomienda un estudio preoperatorio que incluya estado basal y funcional de la paciente, analítica (marcadores tumorales, perfil preoperatorio, perfil nutricional, etc.), TC-tórax-abdomino-pélvico y biopsia preoperatoria (suficientemente representativa). En casos clínicamente indicados el uso de PET, la toracoscopia u otras exploraciones pueden ser consideradas. **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

Tabla VII.
Índice de Fagotti

Parámetro	Puntuación
Afectación omental	0: Implantes aislados. 2: Afectación difusa hasta la curvatura mayor gástrica.
Carcinomatosis peritoneal	0: Afectación limitada en determinadas regiones: goteras, o peritoneo pélvico, que permita su resección. 2: Afectación masiva y/o miliar IRRESECABLES.
Carcinomatosis diafragmática	0: Resecable. 2: Afectación masiva o confluyente de la mayor parte de la superficie diafragmática.
Raíz de mesenterio*	0: No retracción de la raíz del mesenterio. 2: Nódulos o afectación del mesenterio valorada como limitación de movilización de segmentos intestinales.
Afectación intestinal*	0: Afectación resecable sin riesgo intestino corto. 2: Difusa que haga imposible la resección sin provocar un síndrome del intestino corto.
Afectación gástrica	2: Nódulos infiltrando el omento, bazo u omento gastrohepático.
Metástasis hepáticas	2: Cualquier lesión capsular > 2 cm.
*Criterios de irresecabilidad: infiltración raíz del mesenterio. Afectación miliar de la serosa del intestino delgado.	
Se asigna un valor de 0 o 2 dependiendo de si la enfermedad está presente en estas ubicaciones. Si las pacientes puntúan ≥ 10, es muy poco probable que se produzca una citorreducción óptima. Si obtienen una puntuación < 10, se consideran candidatas a cirugía citoreductora.	

Adaptado de: Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, et al. Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: Proof of a concept. *Gynecol Oncol* 139(1):5-9, 2015.

Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(6):642.e1-6.

Tabla VIII.
Criterios de contraindicación de CCR primaria

Paciente	Estado funcional (ECOG ≥ 2). Presencia de comorbilidades que no permitan el máximo esfuerzo quirúrgico para conseguir una completa citorreducción. No aceptación por parte de la paciente de los riesgos y consecuencias inherentes a la citorreducción (colocación de estoma, transfusiones, etc.).
Tumor	Extensión a nivel de raíz del mesenterio no resecable. Invasión no resecable del tronco celíaco/hilio hepático. Afectación carcinomatosa difusa de la serosa de intestino delgado cuya resección comporte un alto riesgo de síndrome de intestino corto (longitud menor 1,5 m). Afectación difusa y/o profunda de estómago, duodeno y/o cabeza-porción media de páncreas. Afectación pleural difusa. Adenopatías retroperitoneales no resecables. Presencia de metástasis viscerales múltiples con: Afectación central o multisegmentaria del parénquima hepático. Afectación múltiple pulmonar (preferiblemente con dx histológico) Afectación del sistema nervioso central.

Cuando las pruebas de imagen no contraindican una CCR primaria, se recomienda una laparoscopia exploradora para evaluar el volumen y extensión tumoral y estimar la posibilidad de citorreducción basada en índices validados (Tabla VII) (68-70). **Nivel de evidencia: bajo (estudio preoperatorio); alto (laparoscopia). Grado de recomendación: fuerte.**

El impacto de la toracoscopia y resección de la enfermedad intratorácica pleural, en el pronóstico oncológico de pacientes con CEO avanzado, está aún por determinar, quedando reservada a casos seleccionados con tumores localizados, tras discusión en el ámbito del comité multidisciplinar de tumores (71).

El uso de toracoscopia no se recomienda de forma rutinaria para evaluar la enfermedad intratorácica y su resecabilidad. **Nivel de evidencia: muy bajo. Grado de recomendación: débil.**

Los casos con CEO en los que la CCR primaria no esté indicada (Tabla VIII) pueden beneficiarse de un tratamiento neoadyuvante de manera previa a la valoración de una cirugía de intervalo, con la misma finalidad de citorreducción completa y con los mismos criterios de resecabilidad (24,64,72-76). Dada la quimioresistencia conocida de los CEO de bajo grado, la CCR primaria representa particularmente la piedra angular del tratamiento, con el objetivo

de ausencia de resto tumoral, aceptándose en este tipo de histologías un residuo tumoral de hasta 1 cm (77).

La CCR primaria debe ser la primera opción de tratamiento en el CEO avanzado. Solo en aquellos casos no tributarios de este manejo se recomienda la quimioterapia neoadyuvante como opción alternativa tras evaluación por un comité multidisciplinar de tumores ginecológicos. **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.**

La vía de abordaje de elección para la realización de una CCR es la laparotómica. De manera previa al inicio del procedimiento se ha de explorar de manera sistemática toda la cavidad abdominal y el espacio retroperitoneal para confirmar la posibilidad de CCR primaria óptima.

La laparotomía media se recomienda como vía de elección para CCR. **Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

La consecución de una CCR completa conlleva la resección de todo implante tumoral visible (cirugía multivisceral). La realización de una linfadenectomía sistemática en cáncer de ovario avanzado aumenta la morbilidad sin impacto en el pronóstico oncológico (78-79).

La realización de una linfadenectomía sistemática no se recomienda de forma rutinaria en cáncer de ovario avanzado salvo en caso de adenopatías aumentadas o sospechosas de enfermedad. **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.**

Dados los múltiples procedimientos quirúrgicos que pueden ser necesarios para la consecución de una CCR óptima, es recomendable estandarizar el informe quirúrgico y recoger de manera sistemática todos los hallazgos intraoperatorios, incluyendo un índice de carcinomatosis peritoneal, describir cada uno de los procedimientos realizados durante la cirugía y las complicaciones intraoperatorias, así como el resultado de la cirugía (Anexo 3).

La descripción sistemática de todos los hallazgos intraoperatorios, procedimientos realizados y complicaciones en la hoja operatoria es recomendable (Anexo 3). **Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

En pacientes que no han sido sometidas a CCR primaria o a cirugía de intervalo y que presenten enfermedad residual potencialmente resecable, al finalizar el tratamiento quimioterápico de primera línea se podrá valorar de forma excepcional y de manera individualizada la realización de una cirugía de rescate en el contexto de la valoración del

comité multidisciplinar de tumores.

La realización de cirugía de rescate (tras completar 6 ciclos de quimioterapia en primera línea) no se recomienda de forma sistemática, aunque de forma excepcional puede considerarse tras valoración en un comité multidisciplinar de tumores (79). **Nivel de evidencia: muy bajo. Grado de recomendación: débil.**

El inicio de la estrategia terapéutica en CEO se recomienda antes de los 30 días desde el diagnóstico. En caso de cirugía primaria y/o de intervalo, el inicio de la quimioterapia debe de realizarse entre los 21-50 días tras estas. En caso de quimioterapia neoadyuvante, la cirugía se realizará antes de los 30 días desde el último ciclo de tratamiento. **Nivel de evidencia: muy bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

QUIMIOTERAPIA

Quimioterapia adyuvante

El tratamiento complementario tras la cirugía del cáncer de ovario avanzado está basado en una combinación de carboplatino (AUC 5-6) y paclitaxel (175 mg/m²) cada 3 semanas durante 6 ciclos. La incorporación de quimioterapia semanal al tratamiento de primera línea no mejora la supervivencia libre de progresión (SLP) ni la supervivencia global (SG) en la población de los países occidentales (80). El carboplatino como agente único o la quimioterapia semanal podrían tener resultados aún peores en pacientes ancianas vulnerables, por lo que el régimen de 3 semanas sigue siendo el estándar para todas las pacientes con cáncer de ovario avanzado (81) (Fig. 5).

La combinación de carboplatino (AUC 5-6) y paclitaxel (175 mg/m²) cada 3 semanas durante 6 ciclos es la opción recomendada como quimioterapia adyuvante. **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.**

Quimioterapia neoadyuvante

Se ha demostrado que la SLP y la SG son similares para las pacientes con enfermedad en estadio IIIC o IV que reci-

bieron quimioterapia neoadyuvante y CCR de intervalo en comparación con la CCR primaria. A pesar de estos resultados, los ensayos que fundamentan esta evidencia han sido criticados debido a la mediana de SG, el tiempo quirúrgico medio y las bajas tasas de citorreducción óptima. Por lo tanto, ambos enfoques pueden considerarse válidos, aunque la citoreducción primaria sigue siendo el tratamiento de elección cuando el resultado óptimo es factible y la paciente es operable (72,82).

El uso de quimioterapia neoadyuvante solo se recomienda en el caso de que exista contraindicación de citorreducción primaria y tras evaluación por un comité multidisciplinar de tumores ginecológicos. **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.**

Con el objetivo de valorar la progresión de la enfermedad o enfermedad residual, se recomienda realizar un TC toraco-abdomino-pélvico posquirúrgico previo al inicio de la quimioterapia. **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

Quimioterapia intraperitoneal y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

Existen tres estudios aleatorizados y un metaanálisis que han encontrado mejoras significativas en la SLP y la SG con la quimioterapia intraperitoneal (IP) (83). Sin embargo, en un posterior estudio, la IP no mostró aumento en SLP cuando comparaba las dos vías de administración de la quimioterapia con la incorporación del bevacizumab. Además, el uso de cisplatino IP se asoció con una mayor toxicidad (84). Por tanto, la quimioterapia IP no es actualmente un estándar de tratamiento (80). No obstante, aún podría considerarse en pacientes seleccionadas (estadio III, enfermedad residual < 1 cm) siempre que no se utilice bevacizumab.

La vía intraperitoneal no se considera de primera elección, sin embargo puede valorarse en pacientes seleccionadas en el caso de no utilizar bevacizumab. **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: débil.**

No existe evidencia de calidad para recomendar la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) como tratamiento primario de cáncer de ovario. Existe un estudio fase III que evaluó el uso de HIPEC después de cirugía de intervalo, mostrando una mejor SG para el brazo de HIPEC. Sin embargo, este ensayo ha recibido críticas metodoló-

Figura 5. Algoritmo de tratamiento del cáncer de ovario avanzado

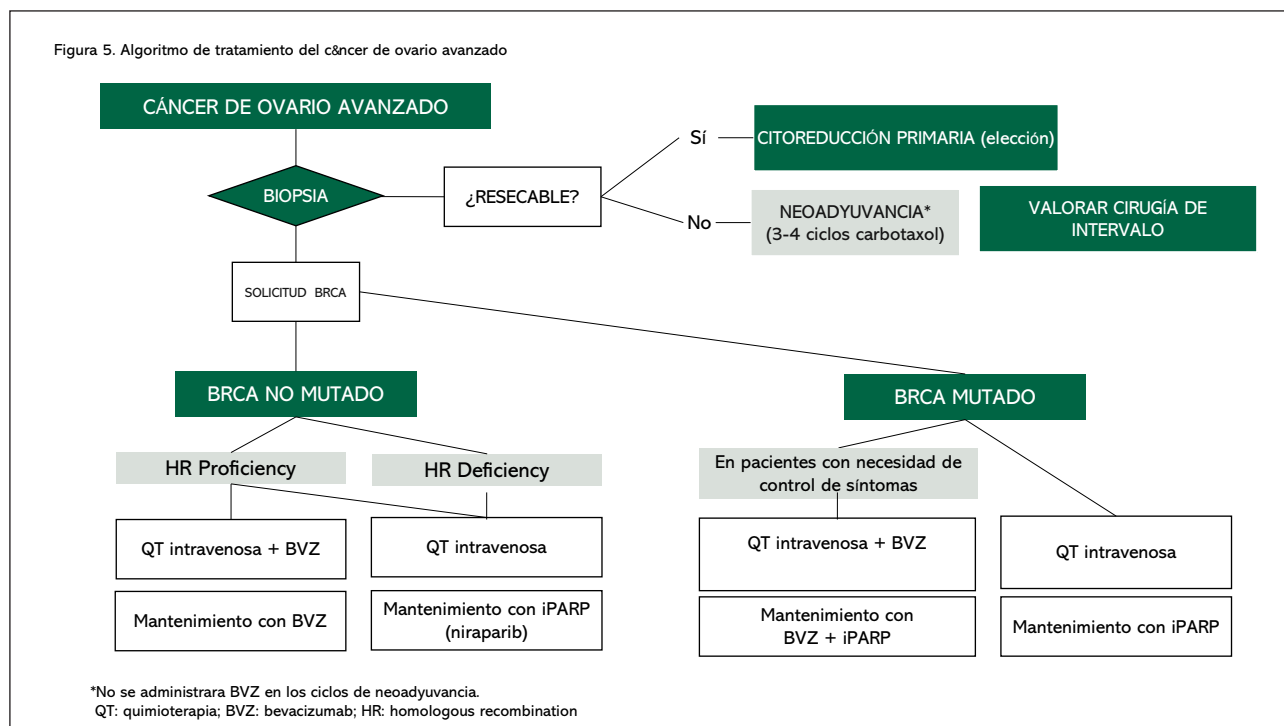


Figura 5. Algoritmo de tratamiento del cáncer de ovario avanzado.

gicas importantes, por lo que la HIPEC no puede considerarse un tratamiento estándar y no debe ofrecerse fuera de ensayos clínicos (80).

El uso de HIPEC como estándar de tratamiento no se recomienda en el cáncer de ovario. **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

Bevacizumab

El uso de bevacizumab (15 mg/kg o 7,5 mg/kg cada 3 semanas durante un máximo de 15 meses) con quimioterapia adyuvante, seguido de un periodo de mantenimiento, mejora la SLP en comparación con la quimioterapia estándar sola (85,86), aunque sin beneficio en SG, excepto en pacientes con alto riesgo de recaída (estadio III de FIGO con enfermedad residual macroscópica después de CCR o estadio IV).

El bevacizumab junto a quimioterapia, seguido de bevacizumab de mantenimiento, se recomienda especialmente en pacientes con estadio III y cirugía subóptima o estadio IV. **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.**

iPARP de mantenimiento en primera línea

Acorde al estatus BRCA (germinal/somático), han surgido nuevas opciones terapéuticas (Tabla IX). Cuatro ensayos aleatorizados de fase III han demostrado que el tratamiento de mantenimiento con inhibidores de PARP (iPARP) después de la respuesta a platino en primera línea, aumenta significativamente la mediana de SLP en CEO de alto grado (87-89).

Todos los ensayos han demostrado un beneficio notable y sin precedentes en BRCAmut. También han demostrado tener un beneficio significativo en la población con déficit de recombinación homóloga (HRD). En el subgrupo de recombinación homóloga competente (HRP) también se

Tabla IX.
Definición de mutaciones diana

- BRCAmut (mutated): mutación de los genes BRAC 1 o 2 (somática* o germinal**).
 - BRCAwt (wildtype): ausencia de mutación de los genes BRAC 1 o 2 (somática* o germinal**)
 - Homologous recombination deficiency (HRD): déficit de recombinación homóloga.
 - Homologous recombination proficiency (HRP): no déficit de recombinación homóloga o recombinación homóloga competente.
- * Somática: mutación presente solo en el tumor.
** Germinal: mutación presente en el tumor y en línea germinal.

ha demostrado beneficio, aunque de menor magnitud. El beneficio observado con iPARP se mantiene a lo largo del tiempo tras la finalización del tratamiento (Tabla IV).

La administración de olaparib (con o sin bevacizumab) o niraparib después de una respuesta parcial o completa a la quimioterapia de primera línea basada en platino se recomienda en pacientes con mutación BRCA. Niraparib o olaparib-bevacizumab también son recomendables para pacientes con tumores con HRD. En el subgrupo de HRP se puede considerar el mantenimiento con niraparib, aunque el bevacizumab sigue siendo una alternativa razonable. **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.**

SEGUIMIENTO

Actualmente, no existen pruebas que demuestren que el seguimiento sistemático de las pacientes tratadas por cáncer de ovario mejore la supervivencia. El tratamiento basado exclusivamente en la elevación del Ca 125 no ha demostrado beneficio en la supervivencia (90,91). El uso del HE4 no ha demostrado utilidad en el seguimiento (92).

A pesar de la evidencia limitada se recomienda un seguimiento que incluya educar a las pacientes sobre signos y síntomas, consecuencias psicológicas, evaluación y apoyo de las necesidades familiares y sociales, así como el asesoramiento sobre riesgos genéticos, asesoramiento sobre fertilidad y tratamiento de los síntomas de la menopausia.

Al planificar el seguimiento, un enfoque razonable implica evaluar a la paciente cada 3-4 meses durante los primeros 3 años y cada 6 meses del 3.^{er} al 5.^o año, valorando la posibilidad de telemedicina (93). A partir de los 5 años el seguimiento se puede individualizar en función de los factores de pronóstico y las modalidades de tratamiento. Las pruebas de imagen se deben realizar de acuerdo con los síntomas y los niveles de Ca-125 (Fig. 6).

El seguimiento de las pacientes tratadas de cáncer de ovario se recomienda cada 3-4 meses durante los tres primeros años, cada 6 meses los siguientes dos años y a partir del quinto año se valorará de forma individualizada. **Nivel de evidencia: muy bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

El seguimiento del CEO se recomienda realizarlo con evaluación clínica y niveles séricos de Ca 125, solicitando una prueba de imagen según criterio clínico y/o si se evidencia una elevación Ca 125. **Nivel de evidencia: muy bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

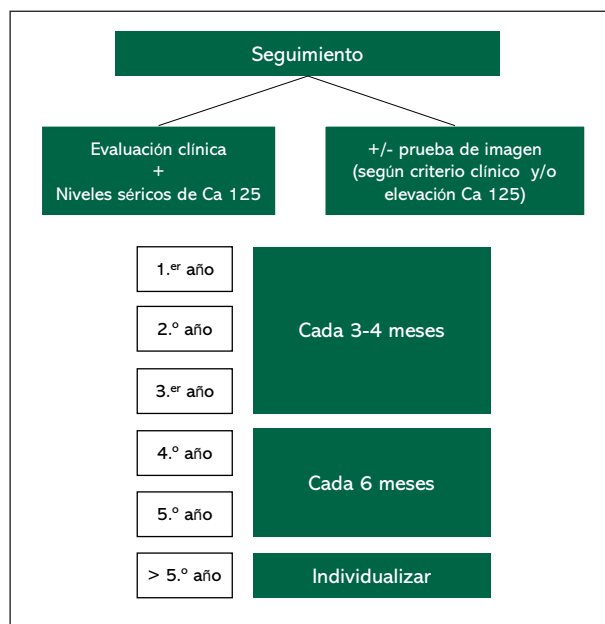


Figura 6. Seguimiento cáncer de ovario.

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA

Aproximadamente, el 80-85% de las pacientes con CEO avanzado recaerá en los primeros 5 años después del diagnóstico. Tras la recidiva, se considera la enfermedad no curable. Al planificar el tratamiento para la enfermedad recurrente, las primeras consideraciones deben ser la voluntad de la paciente de recibir más terapia y si su estado funcional (ECOG) lo permite. El tratamiento de la recidiva en el CEO y el pronóstico de la enfermedad en ese momento depende de varios factores (94-95) (Tabla X y Fig. 7).

Cirugía de citorreducción secundaria (CRS)

Tres estudios randomizados han señalado el impacto de la cirugía de citorreducción secundaria en la recaída del CEO. En pacientes que recaen tras un periodo libre de enfermedad superior a 6 meses, el estado general (ECOG 0), el resultado R0 de la primera cirugía y la presencia de menos de 500 ml de ascitis (criterios AGO score) son criterios ideales, pero no exclusivos, para valorar la posibilidad de citorreducción secundaria (CRS). Siempre que se consiga un resultado R0 tras CRS siguiendo estos criterios se incrementa el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global (95-99).

La CRS en la recaída del CEO debe ser valorada en todas las pacientes platino-sensibles, aplicando los criterios AGO score. **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.**

La ausencia de criterios AGO no contraindica la realización de CRS. **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

La CRS es recomendable que sea realizada en centros con infraestructura adecuada, equipos multidisciplinarios y volumen suficiente de casos. **Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

Tabla X.

Factores pronósticos de la recidiva en el CEO

Dependientes del tumor
Localización y extensión de la recidiva (oligometastásica, carcinomatosis, enfermedad a distancia). Resultado de la cirugía inicial. Presencia de ascitis. Subtipo histológico. Estado de mutación BRCA.
Dependientes de la paciente
Estado general de la paciente (ECOG). Intervalo libre de tratamiento (intervalo libre de platino, intervalo libre de no platino, intervalo libre de tratamiento biológico). Número de terapias previas. Toxicidad residual. Preferencias de la paciente. Presencia de comorbilidades, con especial atención a la población geriátrica.

Adaptado de: Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: Recurrent disease. Ann Oncol 2017;28:727-32.

Las posibilidades de citorreducción tras segunda o siguientes recidivas deben ser individualizadas y tratadas en un comité multidisciplinar de tumores ginecológicos. **Nivel de evidencia: muy bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

Quimioterapia en la recaída del cáncer de ovario

En la recaída del cáncer de ovario es importante decidir si el platino podría ser la mejor opción teniendo en cuenta los siguientes factores: el tumor y la paciente.

Hay que reseñar que la clasificación tradicional y arbitraria sobre la sensibilidad y resistencia al platino ha sido abandonada. Sí se puede definir la resistencia primaria al platino como aquella condición intrínseca al tumor, con enfermedad en progresión o recidiva inmediata tras quimioterapia, mientras que la resistencia secundaria al platino es una condición adquirida que aparece tras una respuesta inicial al tratamiento con platino. Es por ello que

[Prog Obstet Ginecol 2022;65:90-131]

la definición de sensibilidad del platino debe ir orientada más a un tratamiento dirigido (80,94,100).

Tratamiento sistémico cuando el platino podría ser la mejor opción

Una combinación basada en platino (con paclitaxel, gemcitabina o doxorubicina liposomal pegilada [PLD]) se asocia con una SLP y SG más prolongadas en comparación con el platino como agente único. Ninguna de estas combinaciones puede considerarse superior en términos de eficacia; la selección del doblete quimioterápico debe basarse en el perfil de toxicidad. Añadir bevacizumab a estas combinaciones en pacientes que no han sido tratadas con terapia antiangiogénica en la primera línea tiene beneficio en la tasa de respuestas y en la SLP. La opción carboplatino-PLD incluso consigue mejores resultados en SLP y SG que la opción carboplatino-gemcitabina (101-103).

El tratamiento médico de la recidiva se recomienda que sea con una combinación de quimioterapia basada en platino (con paclitaxel o gemcitabina o doxorubicina liposomal pegilada) con/sin bevacizumab. **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.**

Tres inhibidores de poli ADP ribosa polimerasa ([PARP] olaparib, niraparib y rucaparib) han mostrado beneficios en la SLP como tratamiento de mantenimiento después de la respuesta a la terapia basada en platino en pacientes con recidiva de CEO. La magnitud del beneficio es mayor, pero no limitado, a las pacientes con mutación BRCA (104-106).

Para pacientes con CEO en recaída y una mutación BRCA, se recomienda usar cualquier inhibidor de la poli(ADP)-ribosa polimerasa (iPARP) (olaparib, niraparib o rucaparib) como tratamiento de mantenimiento tras respuesta al platino, mientras que el niraparib o el rucaparib son las opciones recomendadas para pacientes BRCAwt. **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.**

Tratamiento sistémico cuando el platino podría no ser la mejor opción

Las pacientes que progresan con una terapia basada en platino o después de un intervalo corto sin tratamiento con platino no se consideran candidatas a retratamiento con platino. Esta es una necesidad médica insatisfecha y, siempre que sea posible, las pacientes deben ser incluidas

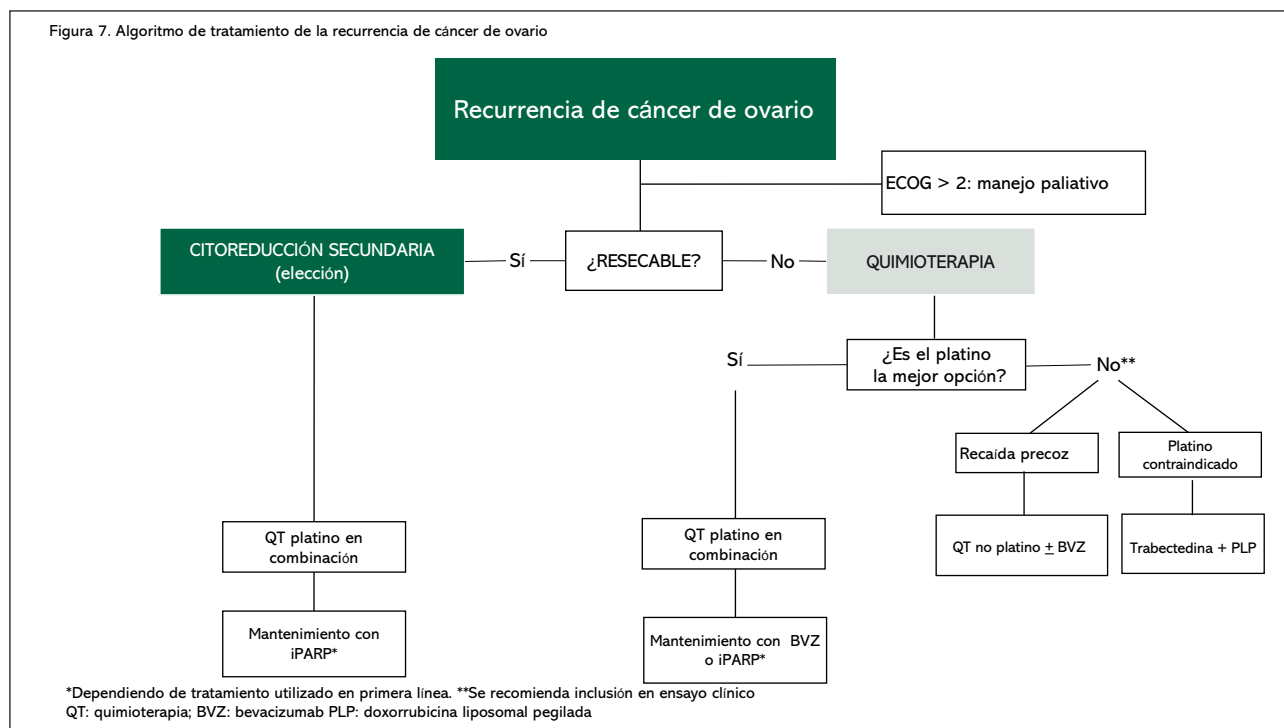


Figura 7. Algoritmo de tratamiento de la recurrencia de cáncer de ovario.

en ensayos clínicos.

Los agentes citotóxicos, como paclitaxel semanal, PLD, gemcitabina y topotecán han mostrado una actividad modesta en los ensayos clínicos, sin que ninguno muestre superioridad. Sin embargo, la adición de bevacizumab a esta terapia ha mostrado beneficio en estas pacientes (107). En consecuencia, la terapia citotóxica secuencial con un solo agente es la mejor opción paliativa y la calidad de vida es el criterio de valoración más relevante. En las pacientes con ECOG > 2 podría considerarse solo el mejor tratamiento de soporte para control de síntomas.

A las pacientes que progresan con una terapia basada en platino se les debe recomendar la inclusión en ensayos clínicos. **Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

En caso de no inclusión en ensayo clínico en pacientes que no son candidatas a terapia basada en platino, se recomienda la terapia con un solo fármaco (paclitaxel semanal, PLD, gemcitabina o topotecán) con o sin bevacizumab si no se ha recibido previamente. **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.**

En pacientes con intervalo libre de platino > 6 meses que no puedan recibir terapia basada en platino por contraindicación del mismo, o después

del uso previo de iPARP y al menos dos regímenes de platino, la combinación de trabectedina más PLD podría ser la opción recomendable. **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.**

En estas mismas pacientes, en caso de tratarse de BRCAmut, también podría ser una alternativa la monoterapia con rucaparib si no ha habido tratamiento previo con iPARP. **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.**

Tratamiento paliativo

Ante una recaída de cáncer de ovario es objetivo primario oncológico mejorar la calidad de vida de las pacientes; esto es, paliar los síntomas y dar la atención psicológica necesaria por la unidad de cuidados paliativos. Cualquier otra medida (paracentesis, toracocentesis...) debe ser valorada y discutida con las pacientes.

Ante una obstrucción intestinal maligna, se debe valorar el estado nutricional de la paciente, paliar la emesis con sonda nasogástrica, dar correcta hidratación y administrar corticoides. No hay evidencia suficiente sobre el valor de la cirugía como medida paliativa, así como de medidas conservadoras (prótesis intestinal), por lo que debe manejarse de forma individualizada y consensuada con la paciente.

La asistencia precoz en unidades de cuidados paliativos es recomendable en pacientes con CEO no subsidiarios de tratamiento médico y/o quirúrgico. **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte**

TUMORES OVÁRICOS BORDERLINE

Definición y epidemiología

Los tumores ováricos *borderline* (TOBL) son neoplasias epiteliales con proliferación papilar y atipia nuclear variable, pero que no muestran invasión destructiva del estroma (108). Estos tumores se comportan biológicamente como una entidad nosológica distinta del CEO en cuanto a su historia natural, factores pronósticos y respuesta a la quimioterapia.

Representan el 14-15% de todas las neoplasias ováricas primarias y del 10 al 20% de todos los tumores epiteliales ováricos, con una incidencia de 0,8 a 1,8 por 100.000 mujeres por año (80,108-110).

La mayoría de los casos se diagnostican en estadios iniciales (111,112), presentando una supervivencia global superior al 80%. La supervivencia estimada a los 5 años en los TOBL es superior al 95% en estadios I y aproximadamente de un 65% en estadios II-IV (113-116).

Histología y rasgos diferenciales

La clasificación de 2020 de la OMS de los tumores de los órganos genitales femeninos (37) distingue seis subtipos histológicos de TOBL según el tipo de células epiteliales, similar a los carcinomas invasivos: serosos (50%), mucinosos (45%), endometrioides, células claras, seromucinoso y tumor de Brenner *borderline* (estos 4 últimos mucho menos frecuentes) (37,114-118). En dicha clasificación se establecen los rasgos diferenciales de los TOBL, estableciendo algunas diferencias con la clasificación previa (Tabla XI).

Factores pronósticos

Los factores más fuertemente asociados al pronóstico de los TOBL son el estadio FIGO y la presencia de implantes peritoneales. Los factores pronósticos se presentan en la Tabla XII (80,115,123-128).

Tabla XI.

Cambios de la clasificación de 2020 de la OMS* respecto a la previa

Se recomienda el uso del término “tumor borderline”.
No se recomiendan los términos “tumor proliferativo atípico” ni “tumor de bajo potencial de malignidad”.
Los implantes invasivos en asociación con un TOBL seroso deben considerarse un carcinoma seroso de bajo grado extraovárico. La progresión de un TOBL seroso a carcinoma seroso de bajo grado es rara y ocurre aproximadamente en el 4-5% de los casos.
La definición de TOBL seroso con microinvasión se limita a lesiones únicas con un diámetro máximo de 5 mm (37,117,120,121).
La variante micropapilar de los TOBL serosos se considera como un subtipo distinto dentro de estos, con mayor predisposición al desarrollo de un carcinoma (37-119).
Se ha abandonado la diferenciación de los tumores borderline mucinosos en tipo endocervical e intestinal. Lo que antes se clasificaba como TOBL mucinoso endocervical ahora forma parte de la categoría de tumores seromucinosos; la definición actual de TOBL mucinoso corresponde al antiguo TOBL mucinoso de tipo intestinal (37,118). Los TOBL mucinosos, aunque per se son tumores benignos, suelen ser de gran tamaño y pueden contener focos ocultos de carcinoma intraepitelial o invasor. La clasificación destaca la importancia de considerar la metástasis si hay un TOBL mucinoso, incluso si no se ha identificado un tumor primario (extragenital) (37,118). El término implante no debe usarse en el contexto de TOBL mucinoso (3).

*WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 (WHO Classification of tumour series, 5th ed: vol. 4).

Cirugía recomendada

La cirugía es la piedra angular en el tratamiento de los TOBL y una estadificación incompleta aumenta la tasa de recaída (112). La cirugía estándar con estadificación completa recomendada hoy en día se muestra en la tabla XIII (80,112,113,115,129-133) y el algoritmo de decisión en la figura 8.

La decisión sobre el tipo de cirugía en los TOBL está determinada por el tamaño tumoral, las características histológicas, la edad (preservación de función ovárica), el deseo genésico de la paciente y la presencia de enfermedad extraovárica.

En los TOBL se recomienda quistectomía vs anexectomía uni o bilateral según edad, deseo genésico y presencia de tejido ovárico sano. En caso de sospecha de tumor mucinoso se recomienda realizar anexectomía uni o bilateral. **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

Tabla XII.
Factores pronósticos TOBL.

Principales:
• Estadío FIGO.
• Implantes peritoneales.
• Patrón micropapilar.
• Microinvasión.
• Enfermedad residual tras cirugía.
Otros:
• Edad.
• Estadificación quirúrgica incompleta.
• Cirugía preservadora de la fertilidad.
• Niveles elevados de Ca 125 sérico preoperatorio.
• Afectación ovárica bilateral.

En la cirugía de estadificación intraperitoneal en los TOBL se recomienda una exploración detallada y descripción de toda la cavidad abdominal. **Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

En los TOBL no se recomienda la realización sistemática de linfadenectomía ni de apendicectomía. **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

Tabla XIII.
Cirugía estándar y estadificación del TOBL

- Detallada exploración y descripción de la cavidad abdominal**.
- Citología por lavado*.
- Quistectomía vs. anexectomía uni o bilateral según edad, deseo genésico y presencia de tejido ovárico sano. Si sospecha de tumor mucinoso se realizará anexectomía uni o bilateral**.
- Biopsias peritoneales múltiples, de extensión y profundidad adecuada para una correcta evaluación histológica de la posible infiltración*.
- Omentectomía infracólica*.
- No se considera imprescindible la histerectomía ni la anexectomía contralateral**.
- No es necesaria la apendicectomía en los tumores mucinosos*.
- No es necesaria la linfadenectomía, ya que la afectación ganglionar no influye en la conducta terapéutica posterior*.
- Ante enfermedad metastásica evidente en la exploración, es necesaria la citorreducción de máximo esfuerzo para lograr ausencia de residuo tumoral macroscópico*.

* Nivel de evidencia bajo, grado de recomendación fuerte.

** Nivel de evidencia moderado, grado de recomendación fuerte.

En los TOBL se recomienda realizar una citorreducción de máximo esfuerzo ante enfermedad peritoneal evidente para lograr ausencia de residuo tumoral macroscópico. **Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

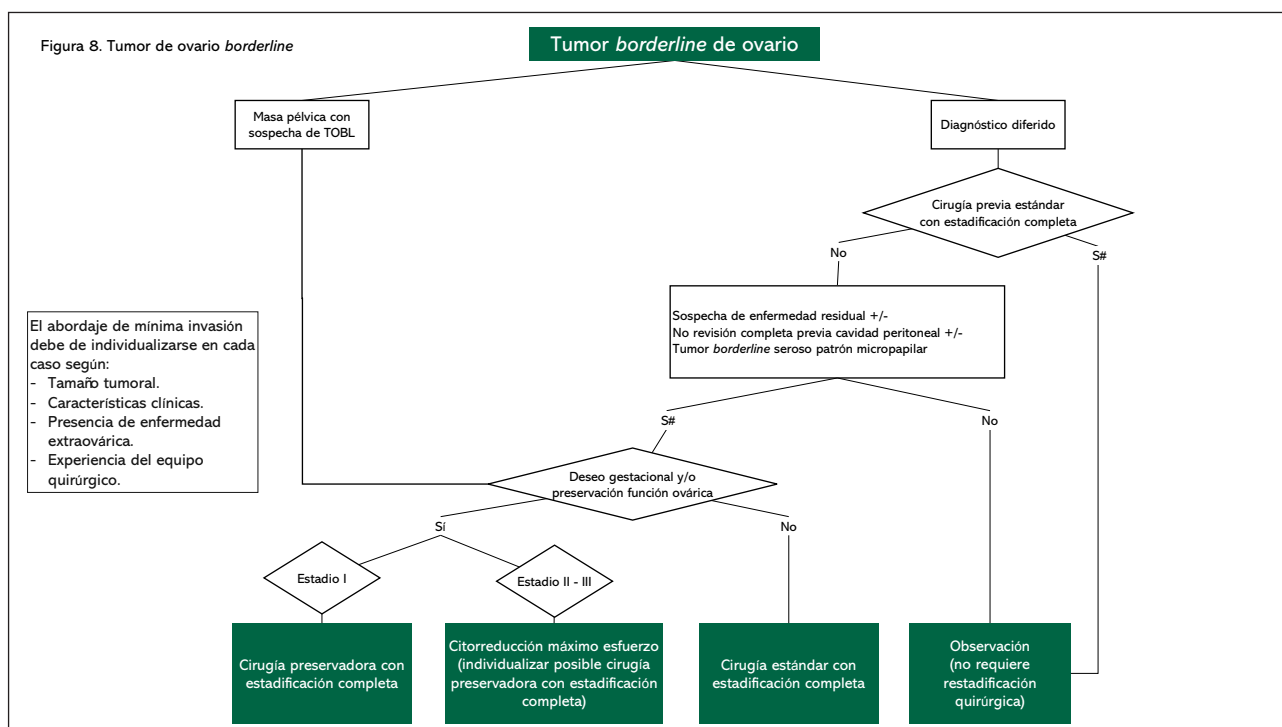


Figura 8. Tumor de ovario borderline.

Abordaje por técnicas mínimamente invasivas

El abordaje por técnicas de cirugía mínimamente invasiva en los TOBL se ha asociado con mayor probabilidad de rotura del quiste y con una mayor probabilidad de estadificación incompletas frente a la laparotomía (134). Sin embargo, el manejo laparoscópico no influye en la tasa de recidiva ni en la supervivencia global (115,135,136). Su elección debe individualizarse según la experiencia del equipo quirúrgico, el tamaño tumoral, las características histológicas y clínicas y la presencia de enfermedad extraovárica, siempre consensuada con la paciente.

La vía mínimamente invasiva en la estadificación y restadificación puede ser considerada en los TOBL, siempre que sea realizada bajo condiciones oncológicas de seguridad. En caso de no cumplir este requisito, se recomienda la laparotomía como vía de abordaje. **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

Cirugía ante sospecha de TOBL

Dos situaciones se plantean ante la indicación de una cirugía por sospecha de TOBL:

Pacientes sin deseo de gestación y/o sin deseo de preservación de función ovárica

Es estos casos se considera como tratamiento estándar realizar salpingooforectomía bilateral con o sin histerectomía y estadificación intraperitoneal completa (80).

Pacientes con deseo de gestación y/o preservación de función ovárica

La cirugía preservadora de la fertilidad (definida como la preservación del útero y al menos una parte de un ovario) es el tratamiento estándar en pacientes en edad reproductiva con TOBL (80,135,137).

El tratamiento conservador (en particular la quistectomía) en las pacientes con TOBL aumenta el riesgo de recidiva (80,112), aunque el riesgo de recurrencia con características invasivas se estima en un 0,5% después de la cirugía preservadora de la fertilidad (132).

En el caso de afectación bilateral, se ha demostrado que la quistectomía bilateral en comparación con una anexectomía unilateral y quistectomía contralateral (en pacientes con TOBL bilaterales, principalmente en el subtipo seroso) aumenta la tasa de fertilidad sin incrementar la tasa de recurrencia (138).

Cuando la preservación del tejido ovárico sano no sea técnicamente factible (afectación bilateral voluminosa de los ovarios), se debe considerar la preservación del útero (80) valorando la preservación previa de ovocitos.

Los datos en la literatura sobre cirugía preservadora de la fertilidad en TOBL serosos con implantes peritoneales

son escasos (80,137,139). El riesgo de recurrencia aumenta tras tratamiento conservador en estadios avanzados, pero podrá valorarse en casos individualizados dado que parece no influir en la supervivencia.

En las pacientes sin deseo genésico ni preservación de la función ovárica con sospecha de TOBL se recomienda realizar salpingooforectomía bilateral con o sin histerectomía y estadificación intraperitoneal completa. **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

En pacientes con sospecha de TOBL seroso con deseo de preservación de la fertilidad se recomienda, siempre que sea factible, realizar quistectomía (evitando rotura capsular). **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

En pacientes con sospecha de TOBL y afectación bilateral se recomienda, siempre que sea factible, realizar quistectomía bilateral frente a una anexectomía y quistectomía contralateral. **Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

La cirugía preservadora de la fertilidad puede ser considerada en pacientes con estadios II o III de TOBL seleccionados, consensuada con la paciente y en comité de tumores ginecológicos. **Nivel de evidencia: muy bajo. Grado de recomendación: débil.**

Diagnóstico diferido de TOBL

Cuando el diagnóstico de TOBL se obtiene de forma diferida, el valor de la restadificación es dudoso si no se ha realizado una estadificación completa en la primera cirugía (80), además de conllevar una morbilidad potencial asociada. Aun así, se debe tener en cuenta si se realizó un procedimiento estándar con estadificación completa o no y la existencia de factores de riesgo a la hora de decidir realizar una restadificación. Por ello, resulta preceptivo mantener una adecuada conducta oncológica ante cualquier masa anexial sospechosa y realizar una detallada descripción de la cavidad abdominal y de los actos quirúrgicos realizados en cada cirugía.

Los TOBL mucinoso recaen con menos frecuencia que aquellos de extirpe serosa, pero cuando se produce una recaída, el riesgo de recurrencia invasiva parece ser mayor (134). Por ello, en caso de haber realizado quistectomía, se recomienda completar la cirugía con anexectomía ipsilateral (80).

La restadificación quirúrgica en los TOBL se debe considerar y consensuar con la paciente en las siguientes situaciones: No revisión completa previa de cavidad peritoneal. Sospecha de enfermedad residual. Tumor borderline seroso con patrón micropapilar. **Nivel de evidencia: moderado (TOBL con revisión incompleta de la cavidad peritoneal); bajo (TOBL con patrón micropapilar). Grado de recomendación: fuerte.**

En los TOBL mucinosos tratados con quistectomía inicial, se recomienda completar con salpingo-forectomía unilateral para disminuir el riesgo de recurrencia invasiva. **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

Tratamiento adyuvante

De acuerdo con la evidencia disponible en la actualidad, no existe ningún beneficio al agregar tratamiento adyuvante a la cirugía inicial en pacientes con TOBL, incluso en estadios avanzados de la enfermedad o ante la presencia de implantes (80,115,122,126,140-143). Los TOBL son refractarios al tratamiento con agentes quimioterápicos y su excelente pronóstico tampoco justifica su utilización (123).

El tratamiento adyuvante no se recomienda en los TOBL tras cirugía primaria. **Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.**

Tratamiento de la recidiva de los TOBL

Ante la recaída de un TOBL tratado con cirugía conservadora previa, podría procederse a una nueva cirugía conservadora, siguiendo los mismos criterios que en la primera intervención. En la mayoría de las ocasiones la recidiva será ovárica y en forma de TOBL. Cuando la recidiva es extraovárica, la cirugía citorreductora es el tratamiento de elección (123).

En estos casos, la mayoría de las recidivas extraováricas de un TOBL seroso serán en forma de carcinomas serosos de bajo grado y excepcionalmente lo hará como un carcinoma seroso de alto grado (124), por lo tanto, deberá priorizarse el tratamiento quirúrgico para confirmar la histología y establecer el posible tratamiento adyuvante.

Ante recidiva de TOBL se recomienda priorizar el tratamiento quirúrgico. **Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

Seguimiento

Las recomendaciones para seguimiento se recogen en la tabla XIV.

Tabla XIV.
Seguimiento de los TOBL*

Dependientes del tumor
• Anamnesis y exploración física. • Marcadores tumorales si inicialmente se encontraran elevados. • Ecografía, preferentemente transvaginal, si se realizó cirugía conservadora. • Pruebas de imagen dirigidas según clínica.
Pacientes estadio I-IIA, sin implantes y sin microinvasión
Estado general de la paciente (ECOG). Intervalo libre de tratamiento (intervalo libre de platino, intervalo libre de no platino, intervalo libre de tratamiento biológico). Número de terapias previas. Toxicidad residual. Preferencias de la paciente. Presencia de comorbilidades, con especial atención a la población geriátrica.
Pacientes estadios IIB-IV o cualquier estadio con implantes y/o microinvasión
Alto riesgo de recidiva: seguimiento similar al carcinoma epitelial infiltrante, ver apartado específico

*Nivel de evidencia bajo, grado de recomendación fuerte a favor.

CÁNCER DE OVARIO HEREDITARIO

Aproximadamente el 10-15% de todos los cánceres de ovario tienen un origen hereditario. Principalmente existen dos síndromes hereditarios relacionados:

- El síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario cuya causa es la mutación en línea germinal de los genes BRCA1 y BRCA2, es autosómico dominante. Dichos genes codifican proteínas reparadoras de las lesiones del ADN y actúan en múltiples procesos de transcripción, regulación del ciclo celular o apoptosis. Se relacionan con un riesgo acumulado alto de desarrollar cáncer de ovario (40-60% en mujeres con mutación BRCA1 y 20-40 % en mujeres con mutación BRCA2) (142,143). Su estudio permite identificar a mujeres sanas con riesgo incrementado de cáncer y seleccionar la mejor opción de tratamiento en pacientes ya afectados de cáncer.
- El síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC) de herencia autosómico dominante, con alta penetrancia, está provocado por mutaciones en línea germinal de los genes MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2. Aunque principalmente se asocia a

cáncer de colon y endometrio a edades tempranas, su riesgo acumulado de cáncer de ovario es del 4-24 % (146,147). Se produce por mutaciones germinales en los genes reparadores de los errores tipo apareamiento (*mismatch repair*, MMR) del ADN. La pérdida de funcionalidad de los genes MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) condiciona una alta tasa de mutaciones que dan lugar a la inestabilidad de microsatélites (IMS) por pérdida de expresión de una o más de las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. La IMS es una característica del síndrome de Lynch y es detectable mediante estudio inmunohistoquímico (IHQ) del tejido tumoral, lo que permite seleccionar los casos para un posterior análisis genético.

metrio o colorectales que sean compatibles con mutaciones de síndrome de Lynch, se recomienda derivar a una unidad de consejo genético.

Ante la sospecha de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario o síndrome de Lynch se recomienda derivar a la unidad de consejo genético en base a los criterios expuestos (Tablas XV y XVI).
Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte

CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGO GENÉTICO

Los criterios para derivar pacientes a la unidad de consejo genético ante la sospecha de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario se recogen en la tabla XV.

Los criterios clínicos para la derivación a unidad de consejo genético por sospecha de síndrome de Lynch (Amsterdam/Bethesda) se recogen en la tabla XVI. Ante el hallazgo anatomopatológico de IMS en tumores de endo-

CIRUGÍA REDUCTORA DE RIESGO

MUTACIÓN BRCA

En mujeres portadoras de una mutación BRCA1 y/o BRCA2 la realización de la salpingo-ooforectomía bilateral (SOB) ha demostrado una reducción de la mortalidad global y la mortalidad específica por cáncer de ovario, reduciendo el riesgo de cáncer de ovario un 80-90% en mujeres sanas y en las diagnosticadas de un cáncer de mama en estadio precoz. La edad aconsejada dependerá

Tabla XV.

Criterios para asesoramiento genético ante la sospecha de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

Individuo de una familia con mutación BRCA1/2 conocida en línea germinal o a nivel somático en una paciente.
Historia personal de cáncer de mama o familiar en uno de los siguientes criterios: • Diagnosticado a los 45 años o antes • Diagnosticado a los 50 años o antes con un familiar en 1.º, 2.º o 3.er grado con CM antes de los 50 años y/o al menos un familiar en 1.º, 2.º o 3.er grado con CO a cualquier edad. • Dos CM cuando el primero de ellos ocurrió antes de los 50 años • CM a cualquier edad, con al menos 2 familiares en 1.º, 2.º o 3.er grado con CM y/o CO a cualquier edad. • Varón con CM en 1.a, 2.a o 3.a generación. • En aquellas personas de etnias asociadas con alta frecuencia de mutaciones, aunque no tengan historia adicional (judío askenazi).
Pacientes estadio I-IIA, sin implantes y sin microinvasión
Estado general de la paciente (ECOG). Intervalo libre de tratamiento (intervalo libre de platino, intervalo libre de no platino, intervalo libre de tratamiento biológico). Número de terapias previas. Toxicidad residual. Preferencias de la paciente. Presencia de comorbilidades, con especial atención a la población geriátrica.
Historia personal de cáncer de ovario.
Historia personal de cáncer de mama en varón.
Sanos, con la siguiente historia familiar: • Familiares en 1.º o 2.º grado con alguno de los criterios anteriores. • Familiares en 3.er grado con CM y/o CO con al menos 2 familiares en 1.a, 2.a o 3.a generación con CM (1 antes de los 50 años) y/o CO.

CM: cáncer de mama; CO: cáncer de ovario. Adaptado de: Consenso en cáncer hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario de la Comunidad Valenciana. Tercera edición. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana, 2017.

Tabla XVI.

Criterios para asesoramiento genético ante la sospecha de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

Criterios de Amsterdam II (S 22%; E 98%): han de cumplirse todos
1. Al menos tres familiares afectados de cáncer colorectal (CCR) o con un cáncer asociado al síndrome de Lynch (cáncer de endometrio, gástrico, ovario, sistema nervioso, intestino delgado, uréter o pelvis renal). Uno de los afectados deberá ser familiar de primer grado de los otros dos. 2. Al menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas. 3. Al menos un tumor deberá ser diagnosticado antes de los 50 años. 4. Hay que descartar la poliposis adenomatosa familiar.
Criterios de Bethesda (S 82%; E 77%): un solo criterio es suficiente
1. CCR diagnosticado en un paciente menor de 50 años. 2. Presencia de CCR sincrónico o metacrónico, o de otros tumores relacionados con el síndrome de Lynch, independientemente de la edad. 3. CCR con características histológicas sugestivas de IMS alta (células en anillo de sello, tumor mucinoso, con infiltrado linfocitario) en un paciente menor de 60 años. 4. Paciente con CCR y un familiar de primer grado con un tumor relacionado con el síndrome de Lynch, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años. 5. Paciente con CCR con dos o más familiares de primer o segundo grado con un tumor relacionado con el síndrome de Lynch, independientemente de la edad.

CCR: carcinoma colorectal; IMS: inestabilidad de microsatélites. Adaptado de: Guía de manejo de cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC) de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y Guía de Práctica Clínica en Cáncer Hereditario de la Comunidad Valenciana. Tercera edición. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana, 2017.

de la historia familiar y el tipo de mutación. Es posible dar un riesgo personalizado según la edad de la paciente y de forma consensuada con ella, ajustando la recomendación de SOB a partir de los 40 años en BRCA1 y 45 años en BRCA2 (144-148). El procedimiento debe realizarse preferentemente vía laparoscópica, incluyendo revisión de la cavidad abdominal, lavado peritoneal y SOB total. Debido a la posibilidad de cáncer oculto (2-17%), incluyendo carcinoma *in situ* de la trompa (STIC), el proceso anatomopatológico debe realizarse siguiendo el protocolo SEE-FIM (*protocol for sectioning and extensively examining the fimbriated end*). En relación a los riesgos/beneficios de la SOB se deben considerar todos aquellos que acompañan a la sintomatología menopáusica junto con el riesgo cardiovascular y la osteoporosis, valorando su manejo de forma individualizada. Actualmente no existe evidencia del beneficio, en términos de supervivencia, de la realización de salpinguectomía bilateral en pacientes BRCA como medida única para reducción de riesgo, pudiendo plantearse como medida oportunista.

En mujeres no portadoras con deseo genésico cumplido, en caso de indicación de cirugía ginecológica, es recomendable la realización de salpinguectomía bilateral pese a la baja calidad de la evidencia (149).

En mujeres portadoras de una mutación BRCA1 y/o BRCA2, se recomienda la valoración junto con la paciente de salpingo-ooforectomía bilateral a partir de los 40 años en BRCA1 y 45 años en BRCA2. **Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.**

En mujeres no portadoras de mutación BRCA o sin indicación de estudio, con deseo genésico cumplido, se recomienda valorar la realización de salpinguectomía bilateral de forma oportunista en caso de cirugía ginecológica. **Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte.**

SÍNDROME DE LYNCH

La cirugía reductora de riesgo (histerectomía con salpingo-ooforectomía bilateral) es una estrategia efectiva para la prevención del cáncer endometrial y de ovario, que se recomienda cuando las pacientes han completado su deseo genésico y a partir de los 40 años de edad (144).

En mujeres portadoras de mutación para síndrome de Lynch se recomienda la realización de histerectomía una vez han completado su deseo genésico y la salpingo-ooforectomía bilateral a partir de los 40 años y consensuado con la paciente. **Nivel de evidencia: alto (histerectomía); muy bajo (salpingo-ooforectomía). Grado de recomendación: fuerte.**

Tabla XVII.
Recomendaciones de seguimiento pacientes portadoras de mutación BRCA y síndrome Lynch

Mutación de BRCA
• Autoexploración mamaria mensual posmenstrual desde los 20 años. • Exploración mamaria y de los territorios de drenaje ganglionar por un médico cada 6 meses desde los 25 años. • Mamografía en dos proyecciones, anual desde los 30-35 años o 10 años antes del diagnóstico a menor edad en la familia y RM mamaria anual desde los 25 años. • El cribado solo debe recomendarse en las mujeres portadoras que no desean una cirugía de reducción de riesgo o hasta el momento de realizarla. Las pautas de seguimiento serán: exploración ginecológica con ecografía transvaginal y determinación sérica de Ca 125 cada 6 meses desde los 35 años.
Síndrome de Lynch
• Cáncer de colon: colonoscopias bianuales desde los 25 años (o 2-5 años antes del caso familiar más precoz) y anuales desde los 40 años. • Cáncer de endometrio: calendario menstrual, examen pélvico y biopsia endometrial anual desde los 30-35 años. • Cáncer de ovario: ecografía transvaginal anual y determinación sérica de Ca 125, empezando a los 30-35 años.

SEGUIMIENTO

Actualmente, no existen pruebas que demuestren que el seguimiento de las pacientes portadoras de mutación BRCA mejore la supervivencia respecto al cáncer de ovario. A pesar de la evidencia limitada se recomienda un seguimiento basado en las pruebas indicadas en la tabla XVII.

Así mismo, no se dispone de evidencia suficiente para afirmar que el cribado de cáncer de ovario en pacientes con síndrome de Lynch disminuya la morbimortalidad respecto a otras pacientes, aunque debe ofrecerse (Tabla XVII).

RESUMEN DE RECOMENDACIONES

1. Cribado poblacional en cáncer de ovario		
Variable	Características	Evidencia científica
Cribado poblacional	<i>El cribado rutinario para cáncer de ovario con Ca 125 y ecografía transvaginal no se recomienda en mujeres asintomáticas.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE

2. Actitud ante una tumoración ovárica con sospecha de malignidad		
Variable	Características	Evidencia científica
Anamnesis/ Exploración	<i>El cribado rutinario para cáncer de ovario con Ca 125 y ecografía transvaginal no se recomienda en mujeres asintomáticas.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Ecografía Transvaginal/ Abdominal	<i>Exploración con ecografía doppler transvaginal/ abdominal por un ecografista experto. En caso de no disponer de esta opción considerar la utilización de los criterios IOTA ecográficos u otros modelos validados.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
RM abdomino- pélvica	<i>Casos de lesiones ováricas indeterminadas en ecografía transvaginal, se recomienda realizar una resonancia magnética.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Marcadores tumorales	<i>Para orientar el diagnóstico de masas sospechosas de malignidad se recomienda la cuantificación de Ca 125 +/- HE4 sérico.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
	<i>En masas anexiales sospechosas de origen mucinoso o metastásico la determinación de Ca 19.9 y CEA puede ser de utilidad.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
	<i>En mujeres menores de 40 años y/o con masa anexial sospechosa de tumor germinal, se recomienda solicitar la AFP y hCG además del Ca 125 +/- HE4.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Índices probabilísticos predictores	<i>En casos de una masa ovárica indeterminada o sospechosa de malignidad después de la realización de una ecografía transvaginal, siguiendo los criterios IOTA, se recomienda el uso del índice ROMA.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: BAJO
TAC abdomino- pélvico	<i>En pacientes con sospecha de cáncer de ovario en aparente estadio inicial se recomienda la realización de una TC de abdomen y pelvis (+/- tórax).</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Abordaje Laparoscópico	<i>Se recomienda la vía mínimamente invasiva, siempre que sea realizada bajo condiciones oncológicas de seguridad. En caso de no poder cumplir este requisito, se recomienda la vía laparotómica como vía de abordaje.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Hallazgos no esperados	<i>En caso de hallazgo incidental de carcinomatosis durante la cirugía se recomienda la toma de biopsias (suficientemente representativas) y remitir a una unidad de ginecología oncológica.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Confirmación histológica del diagnóstico de certeza	<i>Se recomienda el examen anatomopatológico en diferido de una masa anexial en aquellos casos en los que los hallazgos puedan modificar la estrategia quirúrgica: tumores mucinosos, metastásicos o pacientes con deseo de preservación de la fertilidad.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE

3. Recomendaciones de estudio patológico y molecular		
Variable	Características	Evidencia científica
Estudio anatomopatológico	<i>Dada la complejidad diagnóstica de los carcinomas de ovario, para disminuir la variabilidad interobservador, se recomienda la valoración por un patólogo experto en patología ginecológica.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Estudio BRCA	<i>El estudio de mutaciones BRCA1/2 (germinal y/o somático) se recomienda en todos los casos de carcinoma de ovario de alto grado no mucinoso.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE

4. Cáncer de ovario inicial		
Variable	Características	Evidencia científica
Estadificación quirúrgica	<i>En cáncer de ovario en aparente estadio inicial se recomienda completar todos los procedimientos de estadificación intra y retroperitoneal para determinar la presencia de enfermedad oculta.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Estudio preoperatorio	<i>Se recomienda la realización de una TC.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Vía de abordaje	<i>La vía laparotómica se recomienda en cáncer de ovario en aparente estadio inicial, pudiendo considerarse la vía mínimamente invasiva en la estadificación y restadificación siempre que sea realizada bajo condiciones oncológicas de seguridad.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Preservación de la fertilidad	<i>En carcinoma epitelial de ovario, el tratamiento de preservación de fertilidad puede ofrecerse a las pacientes en estadio FIGO IA-IB G1-2 y IC1 G1-2, tras cirugía de estadificación.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Quimioterapia adyuvante	<i>La quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de ovario se recomienda en estadio inicial (FIGO I-IIA), excepto en los siguientes tumores con estadificación completa: seroso de bajo grado IA, endometriode IA G1-2 y mucinosos IA-B (subtipo expansivo).</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
	<i>Consensuar e individualizar el uso de quimioterapia adyuvante es recomendable en los siguientes casos con estadificación completa: tumores serosos de bajo grado IB-IC, endometrioides IB-IC G1-2, células claras IA-IC1, tumores mucinosos IC (subtipo expansivo) y tumores mucinosos IA (subtipo infiltrante).</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
	<i>En cáncer de ovario en estadio inicial se recomienda con intención adyuvante un esquema quimioterápico en combinación (carboplatino/paclitaxel x 6 ciclos en subtipo seroso de alto grado y 3-6 ciclos en el resto), siendo aceptable la monoterapia (carboplatino 6 ciclos) en casos seleccionados.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE

5. Cáncer de ovario avanzado		
Variable	Características	Evidencia científica
CIRUGÍA EN CÁNCER DE OVARIO ESTADIO FIGO IIB-IV		
Cirugía de citoreducción	<i>En cáncer de ovario en aparente estadio la CCR primaria con intención de RO seguida de quimioterapia se recomienda como el primer planteamiento terapéutico en los casos avanzados de CEO.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Comité de tumores	<i>Se recomienda la evaluación perioperatoria por equipos multidisciplinares en centros con volumen y experiencia suficientes para establecer el plan terapéutico más adecuado en cada caso.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Optimización preoperatoria	<i>Tras el diagnóstico de CEO avanzado, se recomienda la aplicación de un protocolo de recuperación intensificada (ver Oncoguía de Recuperación Intensificada en Ginecología Oncológica).</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Estudio preoperatorio	<i>Se recomienda un estudio preoperatorio incluyendo estado basal y funcional de la paciente, analítica (MT, perfil preoperatorio, perfil nutricional, etc.), TC-tóraco-abdomino-pélvico y biopsia preoperatoria (suficientemente representativa). En casos clínicamente indicados el uso de PET, toracoscopia u otras exploraciones pueden ser consideradas.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Laparoscopia diagnóstica	<i>Cuando las pruebas de imagen no contraindican una CCR primaria, se recomienda una laparoscopia exploradora para evaluar el volumen y extensión tumoral y estimar la posibilidad de citoreducción basada en índices validados.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Toracoscopia	<i>No se recomienda de forma rutinaria para evaluar la enfermedad intratorácica y su resecabilidad.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MUY BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: DÉBIL
Quimioterapia neoadyuvante	<i>La CCR primaria debe ser la primera opción de tratamiento en el CEO avanzado. Solo en aquellos casos no tributarios de este manejo se recomienda la quimioterapia neoadyuvante como opción alternativa, tras evaluación por un comité multidisciplinar de tumores ginecológicos.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Vía de abordaje	<i>La laparotomía media se recomienda como vía de elección para CCR.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Linfadenectomía	<i>La realización de una linfadenectomía sistemática no se recomienda de forma rutinaria en cáncer de ovario avanzado salvo en caso de adenopatías aumentadas o sospechosas de enfermedad.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Informe quirúrgico	<i>La descripción sistemática de todos los hallazgos intraoperatorios, procedimientos realizados y complicaciones en la hoja operatoria es recomendable (Anexo 3).</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE

5. Cáncer de ovario avanzado (continuación)		
Variable	Características	Evidencia científica
CIRUGÍA EN CÁNCER DE OVARIO ESTADIO FIGO IIB-IV		
Cirugía de rescate	<i>La realización de cirugía de rescate (tras completar 6 ciclos de quimioterapia en primera línea) no se recomienda de forma sistemática, aunque de forma excepcional puede considerarse tras valoración en un comité multidisciplinar de tumores.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MUY BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: DÉBIL
Inicio del tratamiento	<i>El inicio de la estrategia terapéutica en CEO se recomienda antes de los 30 días desde el diagnóstico. En caso de cirugía primaria y/o de intervalo, el inicio de la quimioterapia debe de realizarse entre 21-50 días desde las mismas. En caso de quimioterapia neoadyuvante, la cirugía se realizará antes de los 30 días desde el último ciclo de tratamiento.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MUY BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
QUIMIOTERAPIA		
Quimioterapia adyuvante	<i>La combinación de carboplatino (AUC 5-6) y paclitaxel (175 mg / m²) cada 3 semanas durante 6 ciclos es la opción recomendada como quimioterapia adyuvante.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTA GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Quimioterapia neoadyuvante	<i>El uso de quimioterapia neoadyuvante solo se recomienda en el caso de que exista contraindicación de citorreducción primaria y tras evaluación por un comité multidisciplinar de tumores ginecológicos</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Quimioterapia intraperitoneal	<i>La vía intraperitoneal no se considera de primera elección, sin embargo puede valorarse en pacientes seleccionadas en el caso de no utilizar bevacizumab.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTA GRADO DE RECOMENDACIÓN: DÉBIL
TAC posoperatorio	<i>Con el objetivo de evaluar la progresión de enfermedad o enfermedad residual, se recomienda un TAC toraco-abdomino-pélvico posquirúrgico previo al inicio de la quimioterapia.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
HIPEC	<i>El uso de HIPEC como estándar de tratamiento no se recomienda en el cáncer de ovario.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Bevacizumab en primera línea	<i>El bevacizumab junto a quimioterapia, seguido de bevacizumab de mantenimiento, se recomienda especialmente en pacientes con estadio III y cirugía subóptima o estadio IV.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
iPARP en primera línea	<i>La administración de olaparib (con o sin bevacizumab) o niraparib después de una respuesta parcial o completa a la quimioterapia de primera línea basada en platino se recomienda en pacientes con mutación BRCA. Niraparib o olaparib-bevacizumab también son recomendables para pacientes con tumores con HRD. En el subgrupo de HRP se puede considerar el mantenimiento con niraparib, aunque el bevacizumab sigue siendo una alternativa razonable.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE

6. Seguimiento		
Variable	Características	Evidencia científica
Seguimiento tras tratamiento	<i>El seguimiento de las pacientes tratadas de cáncer de ovario se recomienda cada 3-4 meses durante los tres primeros años, cada 6 meses los siguientes dos años y a partir del quinto año se valorará de forma individualizada.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MUY BAJA GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Marcadores tumorales y pruebas de imagen	<i>El seguimiento del CEO se recomienda realizarlo con evaluación clínica y niveles séricos de Ca 125, solicitando una prueba de imagen según criterio clínico y/o si se evidencia una elevación Ca 125.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MUY BAJA GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE

7. Tratamiento de la recidiva		
Variable	Características	Evidencia científica
CIRUGÍA		
Citoreducción secundaria (CRS)	<i>La CRS en la recaída del CEO debe ser valorada en todas las pacientes platino-sensibles, aplicando los criterios AGO score.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
VACIA	<i>La ausencia de criterios AGO no contraindica la realización de CRS.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Centros de referencia	<i>La CRS es recomendable que sea realizada en centros con infraestructura adecuada, equipos multidisciplinares y volumen suficiente de casos.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Comité de tumores	<i>Las posibilidades de citoreducción tras segunda o siguientes recidivas deben ser individualizadas y tratadas en comité multidisciplinar de tumores ginecológicos.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MUY BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
QUIMIOTERAPIA		
Esquema electivo	<i>El tratamiento médico de la recidiva se recomienda que sea con una combinación de quimioterapia basada en platino (con paclitaxel o gemcitabina o doxorubicina liposomal pegilada) con/sin bevacizumab.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Terapia de mantenimiento	<i>Para pacientes con CEO en recaída y una mutación BRCA, se recomienda usar cualquier IPARP (olaparib, niraparib o rucaparib) como tratamiento de mantenimiento tras respuesta al platino, mientras que el niraparib o el rucaparib son las opciones recomendadas para pacientes BRCAwt.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE

7. Tratamiento de la recidiva (continuación)		
Variable	Características	Evidencia científica
QUIMIOTERAPIA		
Esquema alternativo al platino	<i>A las pacientes que progresan con una terapia basada en platino se les debe recomendar la inclusión en ensayos clínicos.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
	<i>En caso de no inclusión en ensayo clínico en pacientes que no son candidatas a terapia basada en platino, se recomienda la terapia con un solo fármaco (paclitaxel semanal, PLD, gemcitabina o topotecán), con o sin bevacizumab si no se ha recibido previamente.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
iPARP en recaída	<i>En pacientes con intervalo libre de platino > 6 meses que no puedan recibir terapia basada en platino por contraindicación del mismo, o después del uso previo de iPARP y al menos dos regímenes de platino, la combinación de trabectedina más PLD podría ser la opción recomendable.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
	<i>En estas mismas pacientes, en caso de tratarse de BRCAmut, también podría ser una alternativa la monoterapia con rucaparib, si no ha habido tratamiento previo con iPARP.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Tratamiento paliativo	<i>La asistencia precoz en unidades de cuidados paliativos es recomendable en paciente con CEO no subsidiarios de tratamiento médico y/o quirúrgico.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE

8. Tumores ováricos <i>borderline</i>		
Variable	Características	Evidencia científica
Cirugía recomendada	<i>En los TOBL se recomienda quistectomía vs anexectomía uni o bilateral según edad, deseo genésico y presencia de tejido ovárico sano. En caso de sospecha de tumor mucinoso se recomienda realizar anexectomía uni o bilateral.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
	<i>En la cirugía de estadificación intraperitoneal en los TOBL se recomienda una exploración detallada y descripción de toda la cavidad abdominal.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
	<i>En los TOBL no se recomienda la realización sistemática de linfadenectomía ni de apendicectomía.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
	<i>En los TOBL se recomienda realizar una citorreducción de máximo esfuerzo ante enfermedad peritoneal evidente para lograr ausencia de residuo tumoral macroscópico.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE

8. Tumores ováricos <i>borderline</i> (continuación)		
Variable	Características	Evidencia científica
Vía de abordaje	La vía mínimamente invasiva en la estadificación y restadificación puede ser considerada en los TOBL, siempre que sea realizada bajo condiciones oncológicas de seguridad. En caso de no cumplir este requisito, se recomienda la laparotomía como vía de abordaje.	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Deseo genésico	En las pacientes sin deseo genésico ni preservación de la función ovárica con sospecha de TOBL se recomienda realizar salpingooforectomía bilateral con o sin histerectomía y estadificación intraperitoneal completa.	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
	En pacientes con sospecha de TOBL seroso con deseo de preservación de la fertilidad se recomienda, siempre que sea factible, realizar quistectomía (evitando rotura capsular).	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
	En pacientes con sospecha de TOBL y afectación bilateral se recomienda, siempre que sea factible, realizar quistectomía bilateral frente a una anexectomía y quistectomía contralateral.	NIVEL DE EVIDENCIA: BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
	La cirugía preservadora de la fertilidad puede ser considerada en pacientes con estadios II o III de TOBL seleccionados, consensuado con la paciente y en comité de tumores ginecológicos.	NIVEL DE EVIDENCIA: MUY BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: DÉBIL
Restadificación	Se debe considerar y consensuar con la paciente en las siguientes situaciones: • No revisión completa previa de cavidad peritoneal. • Sospecha de enfermedad residual. • Tumor <i>borderline</i> seroso con patrón micropapilar.	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO (TOBL con revisión incompleta de la cavidad peritoneal) BAJO (TOBL con patrón micropapilar) GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
	En los TOBL mucinoso tratados con quistectomía inicial, se recomienda completar con salpingooforectomía unilateral para disminuir el riesgo de recurrencia invasiva.	NIVEL DE EVIDENCIA: MODERADO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Tratamiento de la recidiva	Ante recidiva de TOBL se recomienda priorizar el tratamiento quirúrgico.	NIVEL DE EVIDENCIA: BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Seguimiento	• Control semestral durante 2 años. Posteriormente, control anual hasta los 5 años. • Anamnesis y exploración física. • Marcadores tumorales si inicialmente se encontraran elevados. • Ecografía, preferentemente transvaginal, si se realizó cirugía conservadora. • Pruebas de imagen dirigidas según clínica.	NIVEL DE EVIDENCIA: BAJO GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE

9. Cáncer hereditario de ovario		
Variable	Características	Evidencia científica
Consejo genético	<i>Ante la sospecha de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario o síndrome de Lynch se recomienda derivar a la unidad de consejo genético en base a los criterios expuestos.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: BAJA GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Cirugía reductora de riesgo mutación BRCA	<i>En mujeres portadoras de una mutación BRCA1 y/o BRCA2, se recomienda la valoración junto con la paciente de salpingooforectomía bilateral a partir de los 40 años en BRCA1 y 45 años en BRCA2.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTA GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE
Cirugía reductora de riesgo síndrome de Lynch	<i>En mujeres portadoras de mutación para síndrome de Lynch se recomienda la realización de histerectomía una vez han completado su deseo genésico y la salpingooforectomía bilateral a partir de los 40 años y consensuado con la paciente.</i>	NIVEL DE EVIDENCIA: ALTO (histerectomía) MUY BAJO (salpingooforectomía) GRADO DE RECOMENDACIÓN: FUERTE

BIBLIOGRAFÍA

1. CRIBADO POBLACIONAL EN CÁNCER DE OVARIO

1. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305:2295-303.
2. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): A randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:945-956.

2. ACTITUD ANTE UNA TUMORACIÓN OVÁRICA CON SOSPECHA DE MALIGNIDAD

3. Solnik MJ, Alexander C. Ovarian incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:105-16.
4. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Amey L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:681-690.

2.1 Actitud clínica

5. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Fung-Kee-Fung M, et al. Management of a suspicious adnexal mass: A clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2012;19:e244-e257.
6. Hidalgo JJ, Ros F, Aubá M, Errasti T, Olartecoechea B, Ruiz-Zambrana Á, et al. Prospective external validation of IOTA three-step strategy for characterizing and classifying adnexal masses and retrospective assessment of alternative two-step strategy using simple-rules risk. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:693-700.
7. Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, Ghaem-Maghami S, Bourne T, Timmerman D, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:449-462.
8. Huchon C, Lavoué V, Darai E. Initial management of epithelial ovarian cancer cases: Professional guidelines CNGOF FRANCOGYN 2019. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2019;47:95-99.

9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of epithelial ovarian cancer. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 135). November 2013 Revised 2018. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
10. Dirrichs T, Bauerschlag MD, Maass N, Kuhl CK, Schrading S. Impact of multiparametric MRI (mMRI) on the therapeutic management of adnexal masses detected with transvaginal ultrasound (TVUS): An interdisciplinary management approach. *Acad Radiol* 2020;S1076-633230652-8.
11. Forstner R, Meissnitzer M, Cunha TM. Update on imaging of ovarian cancer. *Curr Radiol Rep* 2016;4:31.
12. Hermida Lazcano I, Sánchez Tejero E, Nerín Sánchez C, Cordero Bernabé R, Mora Escudero I, Pinar Sánchez J. Marcadores tumorales. *Rev Clin Med Fam* 2016;9:31-42.
13. Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, Gabra H, Ganesan Raji, Hughes C, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) Epithelial Ovarian / Fallopian Tube / Primary Peritoneal Cancer Guidelines: Recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;213:123-139.
14. Lycke M, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. *Gynecol Oncol* 2018;151:159-165.
15. Chacón E, Dasí J, Caballero C, Alcázar JL. Risk of ovarian malignancy algorithm versus risk malignancy index-I for preoperative assessment of adnexal masses: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2019;84:591-598.
16. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40-6.
17. Cui R, Wang Y, Ying Li, Li Y. Clinical value of ROMA index in diagnosis of ovarian cancer: Meta-analysis. *Cancer Manag Re* 2019;11:2545-2551.
18. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, Testa AC, Fischerova D, Van Holsbeke C, et al. International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) group evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: Prospective multicentre diagnostic study *BMJ* 2014;349:g5920
19. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, Savelli L, Fischerova D, Fryman W, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:424-437.

2.2 Vía de abordaje de la masa anexial sospechosa.

20. Querleu D, Leblanc E. Laparoscopic infrarenal paraaortic lymph node dissection for restaging of carcinoma of the ovary or fallopian tube. 1994;73:1467-71.
21. Matsuo K, Huang Y, Matsuzaki S, Klar M, Roman LD, Sood AK, et al. Minimally invasive surgery and risk of capsule rupture for women with early-stage ovarian cancer. JAMA Oncol 2020;6:1110-1113.
22. Tantitamit T, Lee CL. Is it the time for laparoscopic management of early-stage ovarian malignancies? Gynecol Minim Invasive Ther 2018;7:93-103.
23. Talwar P, Talwar K, Shree P. Large adnexal mass: Is laparoscopic surgery a safe option? Ijrcog 2019;8:1431.
24. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for ovarian cancer surgery. Int J Gynecol Cancer 2017;27:1534-1542.

2.3 Confirmación histológica del diagnóstico de certeza

25. Ratnavelu NDG, Brown AP, Mallett S, Scholten RJPM, Patel A, Founta C, et al. Intraoperative frozen section analysis for the diagnosis of early stage ovarian cancer in suspicious pelvic masses. Cochrane Database Syst Rev 2016;3:CD010360.
26. Geomini P, Bremer G, Kruitwagen R, Mol BWJ. Diagnostic accuracy of frozen section diagnosis of the adnexal mass: a metaanalysis. Gynecol Oncol 2005;96:1-9.
27. Medeiros LR, Rosa DD, Edelweiss MI, Stein AT, Bozzetti MC, Zelmanowicz A, et al. Accuracy of frozen-section analysis in the diagnosis of ovarian tumors: A systematic quantitative review. Int J Gynecol Cancer 2005;15:192-202.
28. Moroney MR, Post MD, Berning AA, Sheeder J, Corr BR. An evaluation of frozen section and lymph node dissection results for mucinous ovarian tumors. Int J Gynecol Cancer 2018;28:92-98.

3. RECOMENDACIONES DE ESTUDIO PATOLÓGICO Y MOLECULAR

29. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature 2011;474:609-615.
30. Oatkin A, Guarach R, Baretina P, Hardisson D, González-Martín A, Matías-Guiu X, et al. Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en cáncer de ovario epitelial. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. Rev Esp Patol 2018;51:84-96.
31. Köbel M, Duggan M, Napsin A. Another milestone in the subclassification of ovarian carcinoma. Am J Clin Pathol 2014;142:735-37.
32. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, de Fazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: A report from the Australian ovarian cancer study group. J Clin Oncol 2012;30:2654-63.

3.1 Contenido del informe anatomopatológico

33. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours (8th edition). Oxford: Wiley-Blackwell; 2017.
34. FRANCOGYN Group (French oncological and gynaecological research group), SFOG (French Society of gynaecological oncology), ARCA-GY-GINECO, National College of French Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). Initial management of epithelial ovarian cancer cases / Summary, november 2019 [Internet]. Disponible en: https://www.e-cancer.fr/content/download/282562/4016189/file/Summary_Initial_management_of_epithelial_ovarian_cancer_cases_mel_20200128.pdf

35. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumours of the female reproductive organs. Lyon: IARC Press; 2014.
36. Wilkinson N, Vroobel K, Royal College of Pathologists. Dataset for histopathological reporting of carcinomas and borderline tumours of the ovaries, fallopian tubes and peritoneum. Standards and datasets for reporting cancers [Internet] 2019. Disponible en: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/63d413b3-ee69-43df-aa7f495e062a4d47/G079-Dataset-for-histopathological-reporting-of-carcinomas-of-the-ovaries-fallopian-tubes-and-peritoneum-For-Publication.pdf>.
37. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet 2014;124:1-5.
38. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. Am J Surg Pathol 2007;31:161-169.

4. CÁNCER DE OVARIO INICIAL

4.1 Estadificación quirúrgica del cáncer de ovario en aparente estadio inicial

39. Trimpos JB. Surgical treatment of early-stage ovarian cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2017;41:60-70.
40. Yuan Y, Gu ZX, Tao XF, Lui SY. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. Eur J Radiol 2011;81:1002-1006.
41. Timmers PJ, et al. Understanding the problem of inadequately staging early ovarian cancer. Eur J Cancer 2010;46:880-4.
42. Lago V, Minig L, Fotopoulou C. Incidence of lymph node metastases in apparent early-stage low-grade epithelial ovarian cancer: A comprehensive review. Int J Gynecol Cancer 2016;26:1407-14.
43. Iyer NS, Cartmel B, Friedman L, Li F, Zhou Y, Ercolano E. Lymphedema in ovarian cancer survivors: Assessing diagnostic methods and the effects of physical activity. Cancer 2018;124:1929-1937.
44. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. Br J Cancer 2006;95:699-704.
45. Bizzarri N, du Bois A, Fruscio R, De Felice F, De Iaco P, Casarin J, et al. Is there any therapeutic role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in apparent early stage epithelial ovarian cancer? Gynecol Oncol 2021;160:56-63.
46. Falcetta FS, Lawrie TA, Medeiros LR, da Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2016;10:CD005344.
47. Melamed A, Keating NL, Clemmer JT, Bregar AJ, Wright JD, Boruta DM. Laparoscopic staging for apparent stage I epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 2017;216:50.e1-50.e1.

4.2 Preservación de la fertilidad en cáncer de ovario

48. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Pautier P, Leary A, Colombo N, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: A systematic review of oncological issues. Ann Oncol 2016;27:1994-2004.
49. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: A proposal for patient selection. J Clin Oncol 2010;28:1727-1732.
50. Fruscio R, Corso S, Ceppi L, Garavaglia D, Garbi A, Floriani I, et al. Conservative management of early stage epithelial ovarian cancer: Results of a large retrospective series. Ann Oncol 2013;24:138-144.

51. Bentivegna E, Fruscio R, Roussin S, Ceppi L, Satoh T, Kajiyama H, et al. Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: Review of the results of an international multicenter study comprising 545 patients. *Fertil Steril* 2015;104:1319-1324.

4.3 Quimioterapia adyuvante en cáncer de ovario en estadio inicial

52. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:CD004706.
53. Trimbo JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early stage ovarian carcinoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:113e25.
54. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM et al. International collaborative ovarian neoplasm trial 1: A randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:113e25.
55. Trimbo JB, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, Van Der Burg M, et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: Long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:982e7.
56. Oseledchik A, Leitao MM Jr, Konner J, O'Cearbhaill RE, Zamarin D, Sonoda Y, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with stage I endometrioid or clear cell ovarian cancer in the platinum era: A surveillance, epidemiology, and end results cohort study, 2000-2013. *Ann Oncol* 2017;28: 2985-2993.
57. Chatterjee S, Chen L, Tergas AI, Burke WM, Hou JY, Hu JC, et al. Utilization and outcomes of chemotherapy in women with intermediate-risk, early-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2016;127: 992-1002.
58. Gouy S, Saidani M, Maulard A, Faron M, Bach-Hamba S, Bentivegna E, et al. Staging surgery in early-stage ovarian mucinous tumors according to expansile and infiltrative types. *Gynecol Oncol Rep* 2017;22: 21-25.

5. CÁNCER DE OVARIO AVANZADO

5.1 Cirugía en cáncer de ovario estadio figo IIB-IV

59. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-59.
60. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: By the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115:1234-44.
61. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:750-5.
62. Kurnit KC, Fleming GF, Lengyel E. Updates and new options in advanced epithelial ovarian cancer treatment. *Obstet Gynecol* 2021;137:108-121.
63. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2019;393:1240-1253.
64. Vergote I, Coens C, Nankivell M, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tuboovarian cancers: Pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol* 2018;19:1680-7.

65. Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC, Cliby WA. Ovarian cancer surgical resectability: Relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecologic oncology* 2006;100:33-7.
66. Bristow RE, Palis BE, Chi DS, Cliby WA. The National Cancer Database report on advanced-stage epithelial ovarian cancer: Impact of hospital surgical case volume on overall survival and surgical treatment paradigm. *Gynecol Oncol* 2010;118:262-7.
67. Dahm-Kähler P, Palmqvist C, Staf C, Holmberg E, Johannesson L. Centralized primary care of advanced ovarian cancer improves complete cytoreduction and survival - A population-based cohort study. *Gynecol Oncol* 2016;142:211-6.
68. Brun JL, Rouzier R, Selle F, Houry S, Uzan S, Daraï E. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery for stage III/IV ovarian cancer: Contribution of diagnostic laparoscopy. *BMC Cancer* 2009;6:171.
69. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, Scambia G. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: A pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1156-61.
70. Gouy S, Belghiti J, Uzan C, Canlorbe G, Gauthier T, Morice P. Accuracy and reproducibility of the peritoneal cancer index in advanced ovarian cancer during laparoscopy and laparotomy. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1699-703.
71. Hacker NF, Rao A. Surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;41:71-87.
72. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy of primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Eng J Med* 2010;363:943-953.
73. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCOR-PION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1657-1664.
74. Reuss A, DuBois A, Harter P, Fotopoulou C, Sehouli J, Aletti G, et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:1327-1331.
75. Onda T, Satoh T, Ogawa G, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Japan Clinical Oncology Group. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer* 2020;130:114-125.
76. Havrilesky LJ, Yang JC, Lee PS, Secord AA, Ehrisman JA, Davidson B, et al. Patient preferences for attributes of primary surgical debulking versus neoadjuvant chemotherapy for treatment of newly diagnosed ovarian cancer. *Cancer* 2019;125:4399-4406.
77. Slomovitz B, Gourley C, Carey MS, Malpica A, Shih IM, Huntsman D, Fader AN, et al. Low-grade serous ovarian cancer: State of the science. *Gynecol Oncol* 2020;156:715-725.
78. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med* 2019;380:822-832.
79. Plett H, Filippova OT, Garbi A, Kommoss S, Rosendahl M, Langstraet C, et al. Role of delayed interval debulking for persistent residual disease after more than 5 cycles of chemotherapy for primary advanced ovarian cancer. An international multicenter study. *Gynecol Oncol* 2020;159:434-441.

5.2 Quimioterapia

80. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Annals of Oncology* 2019;30:672-705.
81. Falandry C, et al. EWOC-1: A randomized trial to evaluate the feasibility of three different first-line chemotherapy regimens for vulnerable elderly women with ovarian cancer (OC): A GCIg-ENGOT-GINECO study. *J Clin Oncol* 2019;37:5508.
82. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386:249-57.

83. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD005340.
84. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2019;37:1380-90.
85. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-83.
86. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-96.
87. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-505.
88. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416-28.
89. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2391-402.

6. SEGUIMIENTO

90. Rustin GJ, Van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): A randomised trial. *Lancet* 2010;376:1155-1163.
91. Junor EJ, Hole DJ, Gillis CR. Management of ovarian cancer: Referral to a multidisciplinary team matters. *Br J Cancer* 1994;70:363-70.
92. Cao H, You D, Lan Z, Hou M, Xi M. Prognostic value of serum and tissue HE4 expression in ovarian cancer: A systematic review with meta-analysis of 90 studies. *Expert Rev Mol Diagn* 2018;18:371-83.
93. Mancebo G, Solé-Sedeño JM, Membrive I, Taus A, Castells M, Serrano L, et al. Gynecologic cancer surveillance in the era of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:914-919.

7. TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA

94. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: Recurrent disease. *Ann Oncol* 2017;28:727-32.
95. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburger A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1702-1710.

7.1 Cirugía de citorreducción secundaria (CRS)

96. Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol* 2017;35:5501.
97. Zang R, Zhu J, Shi T, Liu J, Tu D, Yin S, et al. A randomized phase III trial of secondary cytoreductive surgery in later recurrent ovarian cancer: SOC1/SGOG-OV2. *J Clin Oncol* 2020;38:6001.
98. Coleman R, Enserro D, Spiratos NM, et al. A phase III randomized controlled trial of secondary surgical cytoreduction (SSC) followed by platinum-based combination chemotherapy (PBC), with or without bevacizumab (B) in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer (PSOC): A NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *J Clin Oncol* 2018;36:5501.
99. Harter P, Sehouli J, Reuss A, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter InterGroup study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:289-295.

7.2 Quimioterapia en la recaída del cáncer de ovario

100. Narod S. Can advanced-stage ovarian cancer be cured? *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:255-61.
101. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-45.
102. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): A multicentre, open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:779-91.
103. Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, et al. AGO-OVAR 2.21/ENGOT-ov 18 Investigators. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:699-709.
104. Pujade-Lauraine E, Lederman J, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-OV21): A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1274-84.
105. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-64.
106. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:1949-61.
107. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302-8.

8. TUMORES OVÁRICOS BORDERLINE (TOBL)

108. Silverberg SG, Bell DA, Kurman RJ, Seidman JD, Prat J, Ronnett BM, et al. Borderline ovarian tumors: Key points and workshop summary. *Hum Pathol* 2004;35:910-7.
109. Skirnisdóttir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: Trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008;123:1897.
110. Harter P, Gershenson D, Lhomme C, Lecuru F, Ledermann J, Provencher DM, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S5-8.
111. Tinelli R, Tinelli A, Tinelli FG, Cicinelli E, Malvasi A. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: A review. *Gynecol Oncol* 2006;100:185-91.
112. Du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, Kommoss F, et al; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer* 2013;49:1905-14.
113. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: A critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 2000;31:539-57.
114. Trimble CL, Kosary C, Trimble EL. Long-term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 2002;86:34-7.
115. Du Bois A, Trillsch F, Mahner S, Heitz F, Harter P. Management of borderline ovarian tumors. *Ann Oncol* 2016;27:i20-i22.
116. Malpica A, Longacre TA. Prognostic indicators in ovarian serous borderline tumours. *Pathology* 2018;50:205-213.
117. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of tumours of the female reproductive organs. WHO Classification of Tumours, Vol. 6, 4th edition. Lyon: IARC Press; 2014.
118. Seidman JD, Soslow RA, Vang R, Berman JJ, Stoler MH, Sherman ME, et al. Borderline ovarian tumors: Diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. *Hum Pathol* 2004;35:918-933.

119. Tavassoli FA, Devilee P (eds.). Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2004.
120. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: Evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch* 2017;470:125-142.
121. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al. Kommission Ovar of the AGO. Statement by the Kommission Ovar of the AGO: The new FIGO and WHO classifications of ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75:1021-1027.
122. Bell DA. Low-grade serous tumors of ovary. *Int J Gynecol Pathol* 2014;33:348-56.
123. Oncoguía SEGO: Cáncer epitelial de ovario, trompa y peritoneo 2104. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.
124. Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Daraï E. Borderline ovarian tumour: Pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol* 2012;13:e103-15.
125. Kane A, Uzan C, Rey A, Gouy S, Camatte S, Pautier P, et al. Prognostic factors in patients with ovarian serous low malignant potential (borderline) tumors with peritoneal implants. *Oncologist* 2009;14:591-600.
126. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): Outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:707-23.
127. Gershenson DM. Management of borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;41:49-59.
128. Vang R, Hannibal CG, Junge J, Frederiksen K, Kjaer SK, Kurman RJ. Long-term behavior of serous borderline tumors subdivided into atypical proliferative tumors and noninvasive low-grade carcinomas: A population-based clinicopathologic study of 942 cases. *Am J Surg Pathol* 2017;41:725-737.
129. Kurman RJ, Seidman JD, Shih IM. Serous borderline tumours of the ovary. *Histopathology* 2005;47:310-5.
130. McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA. Lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): Pathology, prognosis, and proposed classification. *Am J Surg Pathol* 2006;30:614-24.
131. Fadare O. Recent developments on the significance and pathogenesis of lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:103-8.
132. Camatte S, Morice P, Thoury A, Fourchotte V, Pautier P, Lhomme C, et al. Impact of surgical staging in patients with macroscopic "stage I" ovarian borderline tumours: Analysis of a continuous series of 101 cases. *Eur J Cancer* 2004;40:1842-9.
133. Desfeux P, Camatte S, Chatellier G, Blanc B, Querleu D, Lécure F. Impact of surgical approach on the management of macroscopic early ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2005;98:390-5.
134. Uzan C, Nikpayam M, Ribassin-Majed L, Gouy S, Bendifallah S, Cortez A, Rey A, Duvillard P, Daraï E, Morice P. Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. *Ann Oncol* 2014;25:1312-1319.
135. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: A prospective study. *J Clin Oncol* 2001;19:2658-64.
136. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, Poncelet C, Daraï E. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: Results of a French multicenter study. *Ann Oncol* 2005;16:403-10.
137. Daraï E, Fauvet R, Uzan C, et al. Fertility and borderline ovarian tumor: A systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update* 2013;19:151-166.
138. Palomba S, Falbo A, Del Negro S, Rocca M, Russo T, Cariatì F, et al. Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: An 11-year follow-up. *Hum Reprod* 2010;25:1966-72.
139. Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol* 2010;21:55-60.
140. Tropé C, Kaern J, Vergote IB, Kristensen G, Abeler V. Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically? A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors. *Gynecol Oncol* 1993;51:236-43.
141. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: A long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1111-28.
142. Leary A, Petrella MC, Pautier P, Duvillard P, Uzan C, Tazi Y, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for borderline serous ovarian tumors with invasive implants. *Gynecol Oncol* 2014;132:23-7.
143. Vasconcelos I, Olschewski J, Braicu I, Sehouli J. A meta-analysis on the impact of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors with invasive implants. *Oncologist* 2015;20:151-8.

9. CÁNCER DE OVARIO HEREDITARIO

144. Hartmann LC, Lindor NM. Risk-Reducing Surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;374:2404.
145. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:812-22.
146. Ryan NAJ, Evans DG, Green K, Crosbie EJ. Pathological features and clinical behaviour of lynch syndrome-associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;144:491-495.
147. Egoavil C, Alenda C, Castillejo A. Prevalence of Lynch syndrome among newly diagnosed patients with endometrial cancer. *PLoS ONE* 2013;8:e79737.
148. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:80-7.
149. Van Lieshout L, Steenbeek MP, De Hullu JA, Vos MC, Houterman S, Wilkinson J et al. Hysterectomy with opportunistic salpingectomy versus hysterectomy alone. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;8:CD012858.

ANEXOS

Anexo 1.

Clasificación FIGO de estadificación de cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneo y TNM

FIGO		TNM
Estadio I		T1-N0-M0
IA	Tumor limitado a un ovario/trompa (No tumor en superficie, ni en ascitis o lavado peritoneal)	T1a-N0-M0
IB	Tumor limitado a ambos ovarios/trompas (No tumor en superficie, ni en ascitis o lavado peritoneal)	T1b-N0-M0
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios/trompas y alguno de los siguientes:	T1c-N0-M0
IC1	Rotura quirúrgica de la cápsula	T1c1-N0-M0
IC2	Rotura preoperatoria de la cápsula o implantes en superficie de ovario o trompa	T1c2-N0-M0
IC3	Celularidad maligna en ascitis o lavado peritoneal	T1c3-N0-M0
Estadio II	Afectación tumoral limitada a la pelvis	T2-N0-M0
IIA	Afectación y/o implantes en útero, ovarios y/o trompas de Falopio (según primario)	T2a-N0-M0
IIB	Afectación de otros órganos pélvicos intraperitoneales	T2b-N0-M0
Estadio III	Afectación más allá de la pelvis con/sin metástasis ganglionares	
IIIA1	Afectación ganglionar (sin afectación peritoneal)	T1/2-N1-M0
IIIA1(i)	Metástasis ≤10 mm	
IIIA1(ii)	Metástasis >10 mm	
IIIA2	Afectación peritoneal microscópica (independientemente de afectación ganglionar)	T3a2-N0/1-M0
IIIB	Afectación peritoneal macroscópica, implantes de hasta 2 cm (independientemente de afectación ganglionar)	T3b-N0/1-M0
IIIC	Afectación peritoneal macroscópica, implantes de > 2 cm (independientemente de afectación ganglionar)	T3c-N0/1-M0
Estadio IV	Metástasis a distancia (excluyendo peritoneales)	Cualquier T- Cualquier N-M1
IVA	Derrame pleural con citología positiva	
IVB	Metástasis parenquimatosas o extra-abdominales (incluida afectación ganglionar inguinal o más allá de la cavidad peritoneal)	

Nx: Status ganglionar no evaluado; N0: Ausencia de metástasis ganglionares; N1: Metástasis ganglionares; Mx: Status metástasis a distancia no evaluado; M0: Ausencia de metástasis a distancia; M1: Metástasis a distancia

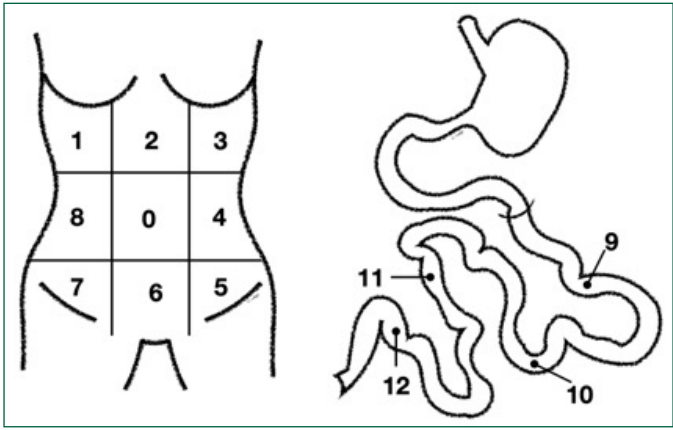
Anexo 2.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status

GRADO	ECOG
0	Actividad normal sin restricción ni ayuda
1	Actividad restringida. Deambula
2	Incapacidad para cualquier actividad laboral. <50% del tiempo encamado
3	Capacidad restringida para los cuidados y el aseo personal. >50% del tiempo encamado
4	Incapacidad total. No puede cuidar de sí mismo. El 100% del tiempo encamado
5	Difunto

Anexo 3.

Hoja quirúrgica cáncer de ovario avanzado

FILIACIÓN PACIENTE / DIAGNÓSTICO/ FECHA DE LA CIRUGÍA	
CIRUJANO PRINCIPAL Y AYUDANTES:	
TIPO ANESTESIA:	ANESTESISTA:
TIPO DE PROCEDIMIENTO: CIRUGÍA PRIMARIA / CIRUGÍA DE INTERVALO / CIRUGÍA DE RESCATE/ Otros:	
HALLAZGOS -Descripción detallada: Indicar presencia o ausencia (sí/no) -Ascitis: Cuantificar: ml -Enfermedad pélvica: -Enfermedad infracólica: -Enfermedad supracólica: -Carcinomatosis pélvica: -Carcinomatosis parietal: -Diafragma derecho: -Diafragma izquierdo: -Correderas/gotieras: -Meso intestinal: -Superficie intestinal: -Superficie hepática: -Afect. omento: -Mayor: -Menor: -Porta-Hepatis: -Adenopatías pélvicas: -Adenopatías aórticas: -Bazo: -Otros (definir):	
Puntuación de carcinomatosis, total: (SUGARBAKER/PCI) ÁREA 0 MESOGASTRIO-CENTRAL: 1 HIPOCONDRIO DERECHO: 2 EPIGASTRIO: 3 HIPOCONDRIO IZQUIERDO: 4 FLANCO IZQUIERDO: 5 FI IZQUIERDA: 6 HIPOGASTRIO: 7 FI DERECHA: 8 FLANCO DERECHO: 9 YEYUNO SUPERIOR: 10 YEYUNO INFERIOR: 11 ÍLEON SUPERIOR: 12 ÍLEON INFERIOR:	 Valoración de masa tumoral en las 12 regiones: 0: Ausencia de volumen tumoral 1: volumen tumoral inferior a 0,5 cm 2: volumen tumoral entre 0,5-5 cm 3: volumen tumoral > 5 cm en la totalidad de la región

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Descripción de los procedimientos
(rellenar sí/no, detallar si procede):

- Lavado cavidad:
- Líquido cavidad:
- Histerectomía:
- Anexectomía unilateral:
- Anexectomía bilateral:
- Apendicetomía:
- Linfadenectomía pélvica:
- Linfadenectomía aórtica:
- Debulking* ganglionar:
- Biopsia peritoneal:
- Peritonectomía pélvica:
- Peritonectomía parietal:
- Peritonectomía diafragmática:
 - Derecha:
 - Izquierda:
- Omentectomía:
 - Mayor:
 - Menor:
- Hilio hepático:
- Exenteración posterior modificada:
- Resección intestinal distinta recto/sigma:
- Estomas:
- Esplenectomía:
- Resección implantes:
- Otros (señalar):

CIERRE:

- Tipo de cierre:
- Malla profiláctica: sí/no. Tipo:
- Pérdida hemática estimada: _____ml
- Tiempo quirúrgico (desde incisión): _____min
- Drenajes: sí/no. Tipo y exteriorización:

COMPLICACIONES INTRAOPERATORIAS:

- Vascular (sí/no):
- Urológica (sí/no):
- Digestiva (sí/no):
- Transfusión intraoperatoria (sí/no):e

RESULTADO ONCOLÓGICO

- Óptima RO (sí/no):
- Subóptima (R1-2) (sí/no):
- Definir localizaciones residuales: