

# Cáncer Ginecológico



## Cáncer Ginecológico

### PRESENTACIÓN

---

☰ Introducción

☰ Objetivos

### MÓDULO 1: CÁNCER DE CÉRVIDO

---

☰ Epidemiología

☰ Factores de riesgo

☰ Prevención

☰ Historia natural

☰ Anatomía

☰ Diagnóstico

☰ Factores pronósticos

☰ Tratamiento de los estadios iniciales

☰ Tratamiento de los estadios localmente avanzados

☰ Tratamiento de la enfermedad persistente, recurrente y metastásica

☰ Seguimiento

### MÓDULO 2: CÁNCER DE ENDOMETRIO

---

- ☰ Epidemiología
- ☰ Etiopatogenia y factores de riesgo
- ☰ Screening
- ☰ Historia
- ☰ Anatomía patológica y biología molecular
- ☰ Diagnóstico
- ☰ Factores pronósticos
- ☰ Estratificación del riesgo
- ☰ Tratamiento de estadios iniciales (I-II)
- ☰ Tratamiento de estadios localmente avanzados (III y IVA)
- ☰ Tratamiento de la enfermedad recurrente o diseminada
- ☰ Seguimiento

#### MÓDULO 3: CÁNCER DE OVARIO

---

- ☰ Epidemiología
- ☰ Factores de riesgo
- ☰ Historia natural
- ☰ Screening y prevención
- ☰ Diagnóstico
- ☰ Anatomía patológica y biología molecular
- ☰ Estadificación
- ☰ Factores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento
- ☰ Tratamiento de estadios iniciales
- ☰ Tratamiento de estadios avanzados
- ☰ Tratamiento de la enfermedad recurrente
- ☰ Seguimiento

- ☰ Características y tratamiento de tumores ováricos infrecuentes

---

#### MÓDULO 4: OTROS TUMORES GINECOLÓGICOS

- ☰ Introducción
- ☰ Cáncer de vulva
- ☰ Cáncer de vagina
- ☰ Neoplasia trofoblástica
- ☰ Sarcomas uterinos

---

#### BIBLIOGRAFÍA

- ☰ Bibliografía MÓDULO 1
- ☰ Bibliografía MÓDULO 2
- ☰ Bibliografía MÓDULO 3
- ☰ Bibliografía MÓDULO 4

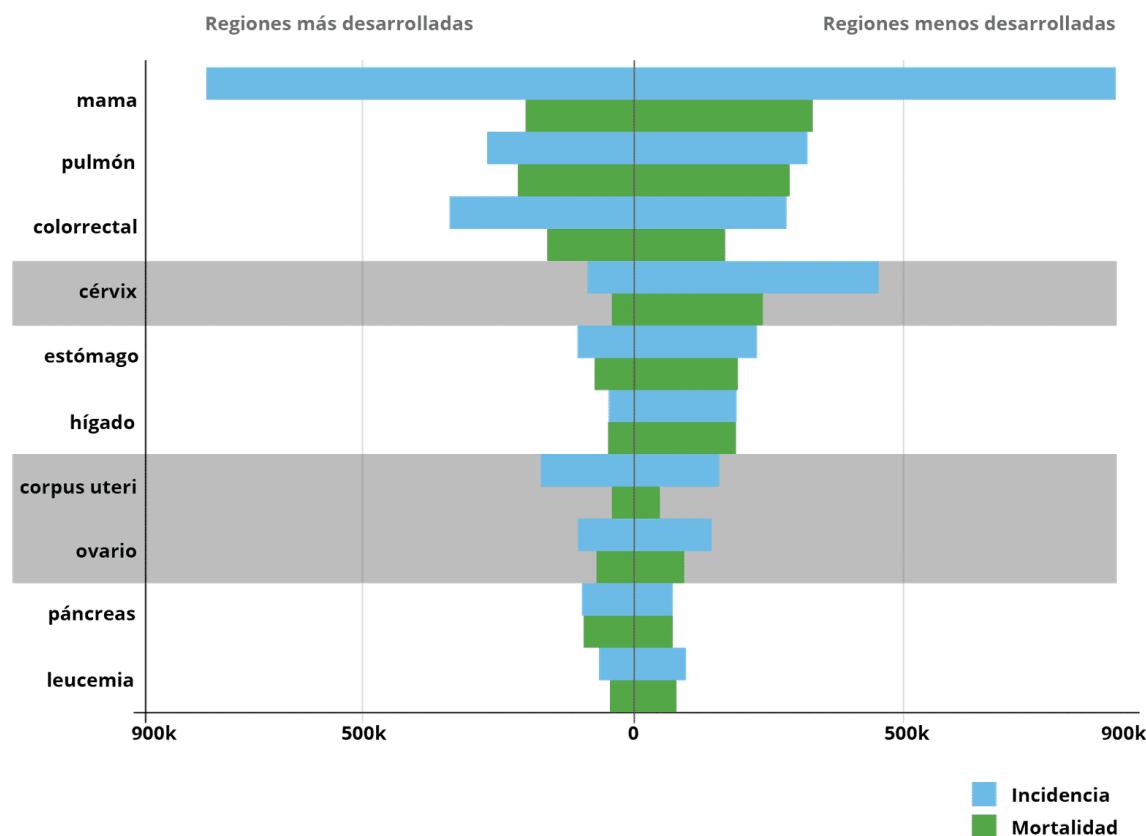
# Introducción

 e oncología

En el año 2012, de acuerdo a los datos publicados por la International Agency for Research on Cancer (IARC), los tres tumores ginecológicos más frecuentes (el cáncer de cérvix, endometrio y ovario) representaban globalmente algo más del 16% de todos los cánceres en la mujer. A nivel mundial, el cáncer de cérvix continuaba siendo el tumor ginecológico con mayor incidencia y mortalidad, únicamente superado por el cáncer de mama, el cáncer colorrectal y el cáncer de pulmón. Sin embargo, en nuestro entorno, gracias a una adecuada incorporación de los programas de cribado, el tumor ginecológico más frecuente era el cáncer de endometrio, y el que causaba una mayor mortalidad, el cáncer de ovario.

A pesar de lo expuesto anteriormente, teniendo en consideración ambos sexos, el cáncer de endometrio representa únicamente el 2.8% del total de tumores en nuestro medio. Esta casuística tan reducida, limita la posibilidad de formar unidades de Oncología Ginecología en cada servicio de Oncología Médica, siendo por este motivo importante que en la formación global de cualquier oncólogo se adquieran los conceptos básicos sobre el tratamiento de estos tres tumores ginecológicos así como de otros menos frecuentes. Mas aún, cuando es un ejemplo de patología en cuyo diagnóstico y tratamiento se precisa de la intervención coordinada de diferentes especialistas, en anatomía patológica, ginecología oncológica, oncología médica, oncología radioterápica, radiología y medicina nuclear, entre otras especialidades, adquiriendo especial importancia el trabajo multidisciplinar.

*Incidencia y mortalidad estimada por cáncer en los 10 cánceres más frecuentes en la mujer en función del Índice de desarrollo humano (HDI: Human Development Index). GLOBOCAN 2018. (Gráfico adaptado de International Agency for Research on Cancer 2018)*



# Objetivos

 e oncología

## Objetivo general

Adquirir conocimientos básicos sobre epidemiología, prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los tumores ginecológicos.

## Objetivos específicos

- 1 Reconocer los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de los principales cánceres ginecológicos, especialmente aquellos que confieren una predisposición genética.
- 2 Conocer tanto los procedimientos diagnósticos como las exploraciones complementarias necesarias para realizar una correcta estadificación y manejo terapéutico en las pacientes con tumores ginecológicos.
- 3 Identificar los diferentes subtipos histológicos, y las características moleculares asociadas más relevantes, en cada una de las localizaciones tumorales estudiadas.
- 4 Aprender los factores pronósticos más importantes de cada una de las neoplasias ginecológicas.
- 5 Entender el mecanismo etiopatogénico implicado en el desarrollo del cáncer de cérvix, así como la eficacia y trascendencia de las medidas de prevención.
- 6 Comprender las indicaciones quirúrgicas y de tratamiento adyuvante en los estadios iniciales del cáncer de cérvix y del tratamiento concomitante con radio-quimioterapia para la enfermedad localmente avanzada.
- 7 Conocer la eficacia y toxicidad del tratamiento sistémico del cáncer de cérvix persistente, recurrente y/o metastásico, así como los principales ensayos clínicos, nuevos fármacos y líneas de investigación abiertas.
- 8 Aprender los procedimientos quirúrgicos empleados en el cáncer de endometrio, tanto los empleados con objetivo terapéutico como aquellos utilizados como estudio de extensión.
- 9 Reconocer los factores pronósticos clásicos y los nuevos biomarcadores que nos ayudan a estratificar las pacientes con cáncer de endometrio en función del riesgo de recidiva, así como las indicaciones de radioterapia y/o quimioterapia adyuvante.
- 10 Conocer la eficacia y toxicidad de los tratamientos sistémicos actualmente disponibles para el tratamiento del cáncer de endometrio metastásico o recurrente, así como los principales ensayos clínicos, nuevos fármacos y líneas de investigación abiertas.
- 11 Comprender el papel fundamental de la cirugía en el cáncer de ovario, tanto para el tratamiento y estadificación de los estadios iniciales, como para la citorreducción de la enfermedad avanzada o la recaída.
- 12 Entender los principales biomarcadores con influencia en el pronóstico y la predicción de respuesta a los tratamientos sistémicos del cáncer de ovario.
- 13 Conocer las indicaciones de quimioterapia adyuvante en los estadios iniciales del cáncer de ovario.

14

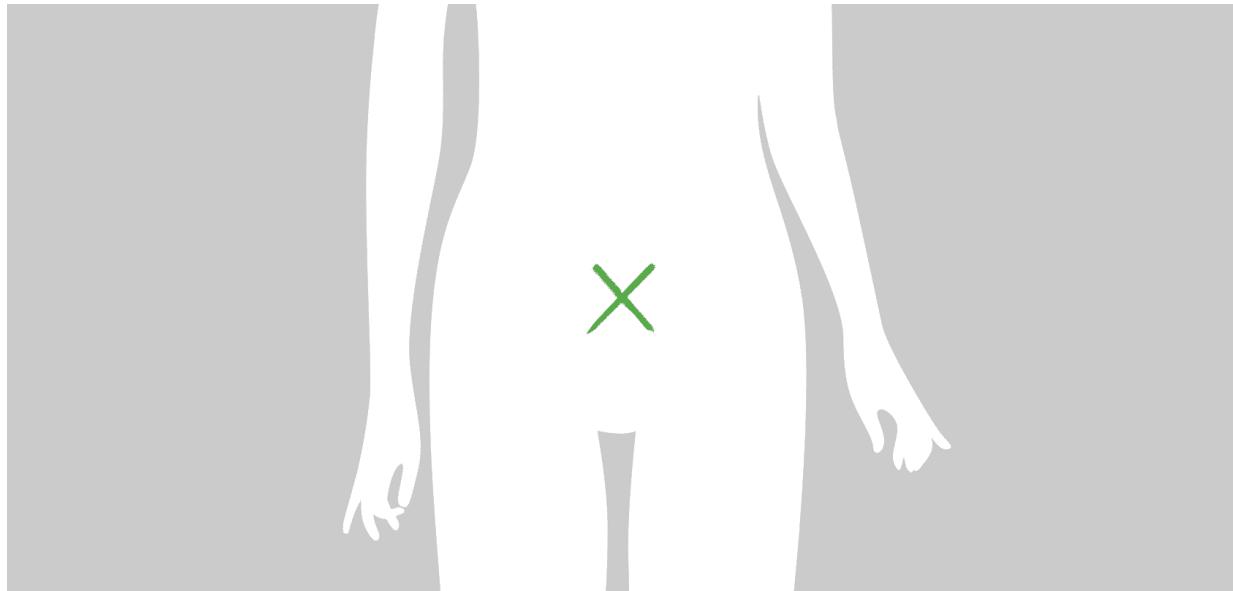
Transmitir los tratamientos sistémicos disponibles para el cáncer de ovario avanzado, tanto en la primera línea como en la enfermedad recurrente, así como los principales ensayos clínicos, nuevos fármacos y líneas de investigación abiertas.

15

Aprender los aspectos más relevantes del manejo de otros de tumores ginecológicos menos frecuentes: cáncer de vulva, cáncer de vagina, neoplasia gestacional trofoblástica y sarcomas uterinos.

## Epidemiología

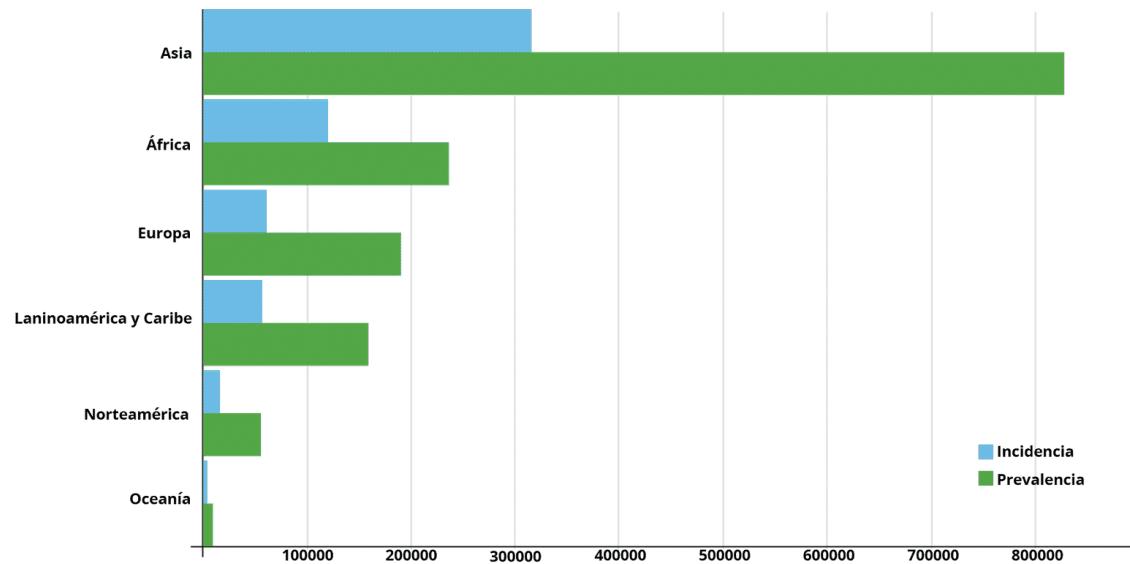
 e oncología



Según el informe GLOBOCAN 2020, a nivel mundial, el cáncer de cérvix (CC) es el cuarto tumor más frecuente en mujeres, aunque la incidencia es muy variable dependiendo del desarrollo socioeconómico de los países. En el informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), "Las Cifras del Cáncer en España 2020", el cáncer de cérvix (CC) representaba el tercer tumor ginecológico más frecuente, tras el cáncer de endometrio y cáncer de ovario. En este informe se estima que en 2020 se diagnosticaron en España 1972 casos.

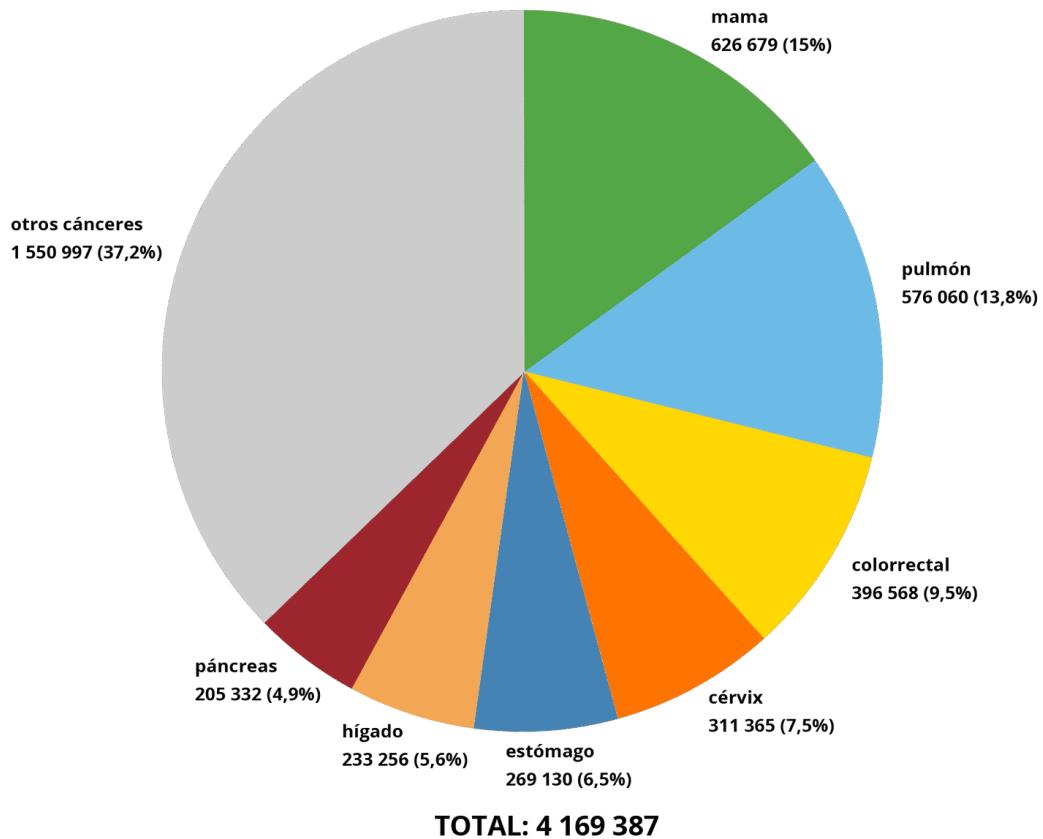
Sin embargo, en los países en vías de desarrollo el CC tiene una incidencia muy superior, y representa el segundo tumor más frecuente en mujeres tras el cáncer de mama. El 84% de los CC existentes a nivel mundial se diagnostican en países con escasos recursos. En la siguiente figura se ilustra la incidencia y prevalencia del CC distribuida por continentes.

*Prevalencia e incidencia del cáncer de cérvix por continentes. GLOBOCAN 2018*



La puesta en marcha de los programas de prevención secundaria (citología vaginal y test del virus del papiloma humano -VPH-, que se explicará en el siguiente apartado) en los países desarrollados no sólo ha condicionado un descenso en la incidencia de CC, sino también su diagnóstico en un estadio más temprano, con un mejor pronóstico y mayores tasas de curación. De este modo, según los datos publicados por informe de la SEOM referido anteriormente, la mortalidad del CC en 2017 en nuestro país fue de 620 casos, el 1.4% del total de muertes por cáncer en mujeres. Sin embargo, la mortalidad en los países en vías de desarrollo es muy superior, representando el 10.2% del total de fallecimientos y la tercera causa de muerte por cáncer en mujeres, por detrás del cáncer de mama y del cáncer de pulmón. A nivel mundial, en 2018 hubo 311.365 fallecimientos por CC, lo que supone el 7.5% de la mortalidad por cáncer en mujeres (ver siguiente figura).

*Mortalidad en mujeres a nivel mundial en el año 2018, en función del tipo de cáncer. GLOBOCAN 2018*



## Factores de riesgo

 e oncología

Los avances en las últimas décadas en el conocimiento de la etiopatogenia del CC y su historia natural han determinado que en la actualidad sea considerado una enfermedad de transmisión sexual, asociada a la infección crónica por varios genotipos del virus del papiloma humano (VPH).

La distribución geográfica de la prevalencia de la infección por el VPH se correlaciona con la del CC. La prevalencia a nivel mundial es del 11,4%, que asciende a un 22,1% en el continente africano, mientras que en el sur de Europa se sitúa en un 9,2%.

La infección por VPH es condición indispensable pero no suficiente en el desarrollo de la mayoría de estos tumores. Existen otros factores de riesgo que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad, muchos de ellos comunes a otras enfermedades de transmisión sexual.

### FACTORES AMBIENTALES

Diversos factores ambientales se han asociado con una mayor incidencia del CC: edad temprana de inicio de relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales, tratamientos prolongados con anticonceptivos orales, múltiples embarazos, tabaquismo, y coinfección con otras infecciones de transmisión sexual, como la Chlamydia trachomatis, el virus del herpes simple (VHS) o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

### FACTORES DEL HUÉSPED

El nivel socioeconómico influye en la incidencia y mortalidad del CC, teniendo tasas más elevadas las poblaciones con un nivel más bajo, probablemente por su menor acceso a los programas de screening. El tabaquismo aumenta el riesgo de desarrollar carcinoma escamoso de cérvix, pero no adenocarcinoma.

Situaciones de inmunosupresión primaria o secundaria (infección por VIH o inmunosupresión farmacológica en población trasplantada) y una probable susceptibilidad genética influyen también en el desarrollo del CC, de la que todavía no se conocen con exactitud los mecanismos implicados.

### FACTORES RELACIONADOS CON EL VPH



El VPH es un virus perteneciente a la familia *Papovaviridae*, que consta de una doble cadena de ADN de 8 kiloDalton y una cápside. Está constituido por 8 genes de expresión temprana (E1- E8) que codifican proteínas no estructurales implicadas en la regulación y replicación, y 2 genes de replicación tardía (L1- L2) que codifican proteínas de ensamblaje de la cápside.

Se han identificado más de 150 tipos asociados a un diferente potencial oncogénico:

#### Tipos de alto riesgo

16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82.

#### Tipos de bajo riesgo

6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81.

Dentro de los genotipos de alto riesgo, los de mayor potencial son los tipos 16 y 18, de manera que el riesgo de padecer un CC entre las portadoras de estos tipos es hasta 200 veces mayor que en las no portadoras. Ambos tipos son responsables de más del 70% de los CC, de un 60% de las displasias

cervicales grado 2/3 y de un 25% de las displasias de grado 1.

El VPH también se ha relacionado con el desarrollo de otros tumores y patologías, como se muestra en la siguiente tabla.

| Riesgo      | Tipo  | Enfermedades   |
|-------------|---|--|
| Bajo riesgo | 6, 11 (+90% condilomas)<br>40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81                         | Condilomas acuminados<br>Papilomatosis laringea<br>Tumor de Buschke-Lowenstein   |
| Alto riesgo | 16, 18 (+70% cánceres cervicales)<br>33, 35, 39, 45, 51, 52, 56<br>58, 59, 68, 73, 82 | Verrugas planas<br>Enfermedad de Bowen<br>Displasia cervical<br>Carcinoma cervical<br>Carcinoma de pene, vulva, vagina, ano<br>Carcinoma de orofaringe |

La prevalencia de la infección por el VPH es relativamente alta en la población general, pero la mayoría de las veces el organismo será capaz de eliminarla por completo sin ninguna consecuencia. Tan sólo un pequeño porcentaje de las personas infectadas desarrollará una cronificación de la infección, que podrá ocasionar inicialmente una displasia y, posteriormente, en un porcentaje aún menor, un carcinoma.

**El 90% de infecciones por el VPH son subclínicas y autolimitadas, y se resuelven en menos de 12 meses.**

La mayoría de displasias leves regresarán en los 2 años posteriores, siendo la persistencia de la infección, principalmente por los virus de alto riesgo, la responsable de la aparición de cambios displásicos de alto riesgo y éstos, en último término, los precursores del carcinoma invasor.

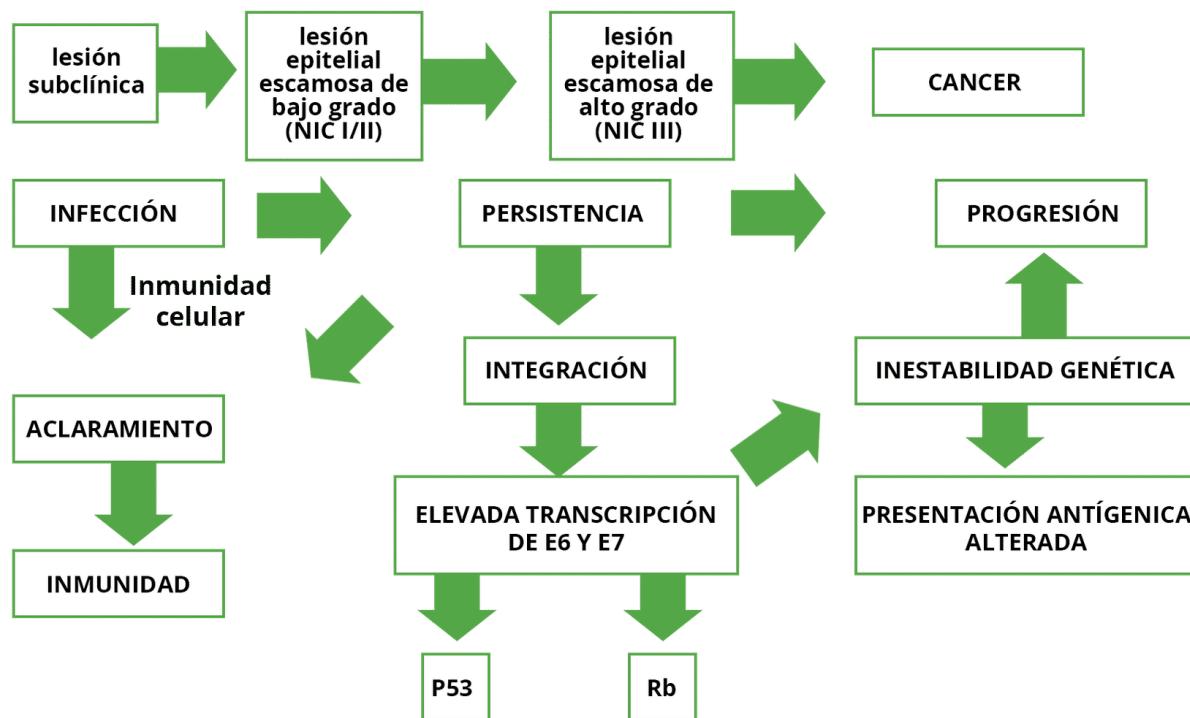
La primera etapa en etiopatogenia del CC suele iniciarse a una edad joven, con el comienzo de las relaciones sexuales. La presencia de erosiones en el epitelio cervical permite el acceso del virus a las capas basales. En estas capas el virus amplifica su genoma expresando las proteínas E1, E2, E6 y E7. La célula infectada sigue su ciclo celular habitual y va diferenciándose y perdiendo su capacidad de replicación conforme asciende en el espesor del epitelio. En las capas más superficiales el virus se amplifica sin replicación celular y genera miles de nuevas partículas virales. Comienzan a expresarse los genes responsables de la síntesis de las proteínas estructurales L1 y L2 y de la proteína E4, produciéndose el ensamblaje capsular. Con la descamación celular, miles de viriones serán liberados a la luz.

**La inmunidad celular a través de las células de Langerhans es la responsable de la activación de la respuesta inmune contra la infección y, por tanto, del aclaramiento o la persistencia del proceso infeccioso.**

El mecanismo carcinogénico de los virus de alto riesgo está principalmente relacionado con el aumento de la expresión de los genes E6 y E7. Las proteínas E6 y E7 son capaces de degradar selectivamente p53 y el gen del retinoblastoma (Rb), respectivamente. Las proteínas p53 y Rb son centrales en la regulación del ciclo celular, de forma que su inactivación determina una situación de inestabilidad genómica que favorecerá la aparición de displasias, con el pico de máxima incidencia 10 años después de la exposición al virus, y, en último término, la progresión neoplásica, que se producirá de 15 a 20 años después.

La persistencia de la infección por el VPH, principalmente por los genotipos oncovírgenes, puede dar lugar a la aparición de cambios displásicos que afecten al tercio basal del epitelio, las tres partes o el espesor completo de epitelio, dando lugar a la llamada Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) I, II y III, respectivamente. El aumento de la expresión de las proteínas E6 y E7, junto con la integración del ADN viral al genoma celular, favorecen una situación de inestabilidad genómica y la progresión a carcinoma invasor (siguiente figura).

#### *Infección del VPH y etiopatogenia del cáncer de cérvix*



## Prevención

 e oncología

La puesta en marcha de los diferentes programas de cribado en los países desarrollados ha sido el principal determinante del progresivo descenso observado en las curvas de incidencia y de mortalidad por CC en las últimas décadas. El desarrollo de las vacunas contra el VPH y su actual administración en la población adolescente se prevé que condicionará a medio plazo un descenso aún mayor de estas cifras.

**Los programas de prevención, tanto primaria como secundaria, distan mucho de ser hoy en día una realidad en los países en vías de desarrollo donde el cáncer de cérvix constituye la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina.**

PREVENCIÓN PRIMARIA: **VACUNAS**



Con el descubrimiento de la relación causal entre la infección por el VPH y el CC se abrió una nueva línea de investigación centrada en el desarrollo de vacunas tanto profilácticas como terapéuticas contra el VPH.

En la actualidad existen tres vacunas aprobadas para la prevención de la infección por VPH, la vacuna bivalente (VPH 16 y 18), la tetravalente (VPH 6, 11, 16 y 18) y la novavalente (VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) con el nombre comercial de Cevarix®, Gardasil® y Gardasil 9®, respectivamente. El mecanismo de síntesis de las tres ha sido bastante similar. Mediante ingeniería genética se han elaborado estructuras tridimensionalmente idénticas al VPH sin material genético en su interior y, por tanto, sin capacidad de infección, asociadas a un adyuvante que favorece la respuesta inmunitaria. Estas estructuras tridimensionales están constituidas por la proteína estructural L1, producida mediante la introducción del gen L1 en cultivos de células eucariotas. Cuando el sujeto sano es vacunado, las células dendríticas presentan el antígeno L1 a los linfocitos T helper y B generando anticuerpos capaces de neutralizar el virus.

Las tres vacunas han demostrado tener una alta capacidad inmunogénica, con unas tasas de seroconversión próximas al 100% frente a los tipos cubiertos, así como altas tasas de seguridad. Los efectos secundarios son en general de poca relevancia, principalmente locales en la zona de inyección, como eritema, edema y dolor. Los datos procedentes de los ensayos clínicos realizados han mostrado su eficacia no sólo en la prevención de la infección, sino también en el desarrollo de CIN grado 2 y 3 y de carcinomas *in situ*. La vacuna tetravalente y nonavalente, además, se han mostrado también altamente eficaces en la prevención de los condilomas acuminados. En la siguiente tabla se resumen las principales características de las tres vacunas.

| Vacuna                            | Bivalente      | Cuatriovalente | Nonavalente                        |
|-----------------------------------|----------------|----------------|------------------------------------|
| <b>Composición (Prot. L1 VPH)</b> | 16 y 18        | 6, 11, 16 y 18 | 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 |
| <b>Pauta administración</b>       | 0, 1, 6 meses* | 0, 2, 6 meses* | 0, 2, 6 meses*                     |

| Vacuna             | Bivalente     | Cuátrivalente | Nonavalente   |
|--------------------|---------------|---------------|---------------|
| Vía administración | Intramuscular | Intramuscular | Intramuscular |
| Nombre comercial   | Cevarix®      | Gardasil®     | Gardasil 9®   |
| Laboratorio        | GSK           | Merck         | Merck         |

\*También en pauta de 2 dosis (0, 6-12 meses) en pacientes de 9-14 años (la cuátrivalente de 9-13 años)

Recomendaciones de la vacunación frente al VPH de la American Cancer Society:

1

La vacunación contra el VPH ofrece la mayor eficacia al aplicarse entre los 9 y 12 años.

2

Los niños y adultos jóvenes entre los 13 y 26 años que no se han vacunado o que no recibieron todas las dosis, deberán acudir a vacunarse lo antes posible. La vacunación de los adultos jóvenes no prevendrá tantos casos de cáncer como lo hará la vacunación en niños y adolescentes.

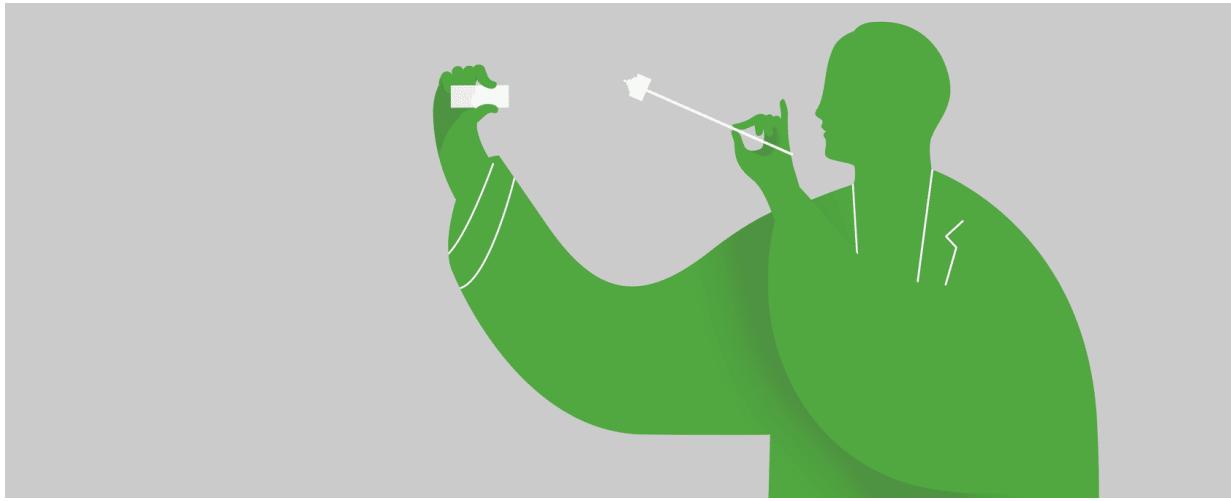
3

No se recomienda la vacuna para las personas mayores de 26 años\*.

\* No obstante, en el año 2018 la FDA amplió la aprobación de la vacuna Gardasil 9® para hombres y mujeres de los 27 a los 45 años de edad. Por tanto, se podría valorar de manera individualizada la vacunación de personas mayores de 26 años.

## PREVENCIÓN SECUNDARIA: CITOLOGÍA Y TEST DE VPH

**La activación de los programas de prevención secundaria o diagnóstico precoz del cáncer de cérvix, basados principalmente en la citología vaginal (test de Papanicolau), han sido los máximos responsables de la disminución de la incidencia y mortalidad por carcinoma cervical en los países industrializados.**



En espera de ver el impacto a largo plazo de la vacunación profiláctica, el cribado citológico sigue siendo una herramienta fundamental en el control de esta enfermedad, y de momento sigue recomendándose su realización tanto en mujeres no vacunadas como en las vacunadas.

La citología vaginal o test de Papanicolaou se caracteriza por una alta especificidad, en torno al 85-100%, pero una baja sensibilidad que oscila según las series entre un 30 y un 60%. La edad recomendada de inicio de los controles es dentro de los tres años posteriores al primer coito o bien a partir de los 25 años. Tras dos controles anuales sin alteraciones, y ante la ausencia de factores de riesgo como VIH positivo, población inmunodeprimida, historia de CIN 2/3 y exposición en el útero materno a dietilestilbestrol, la recomendación actual es proseguir con controles cada 3-5 años.

Los hallazgos citológicos sospechosos suelen describirse según el sistema de clasificación de Bethesda:

#### **L-SIL (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado)**

Incluye cambios sugestivos de CIN 1, cambios coilocíticos y condilomatosos.

#### **H-SIL (lesión escamosa intraepitelial de alto grado)**

Incluye cambios sugestivos de CIN 2, 3 y carcinoma in situ.

#### **ASC-US**

Atipia de células escamosas de significado incierto.

#### **ASC-H**

Atipia de células escamosas.

**AGC**

Atipia de células glandulares.

El uso de la prueba de VPH validada presenta una mayor sensibilidad que la citología vaginal, pero una especificidad algo menor. Actualmente, se considera complementario a la citología en aquellos casos con lesiones dudosas (L-SIL y ASC-US) dado su alto valor predictivo negativo, y en mujeres mayores de 30 años de bajo riesgo para distanciar los controles citológicos.

## Historia natural

 e oncología

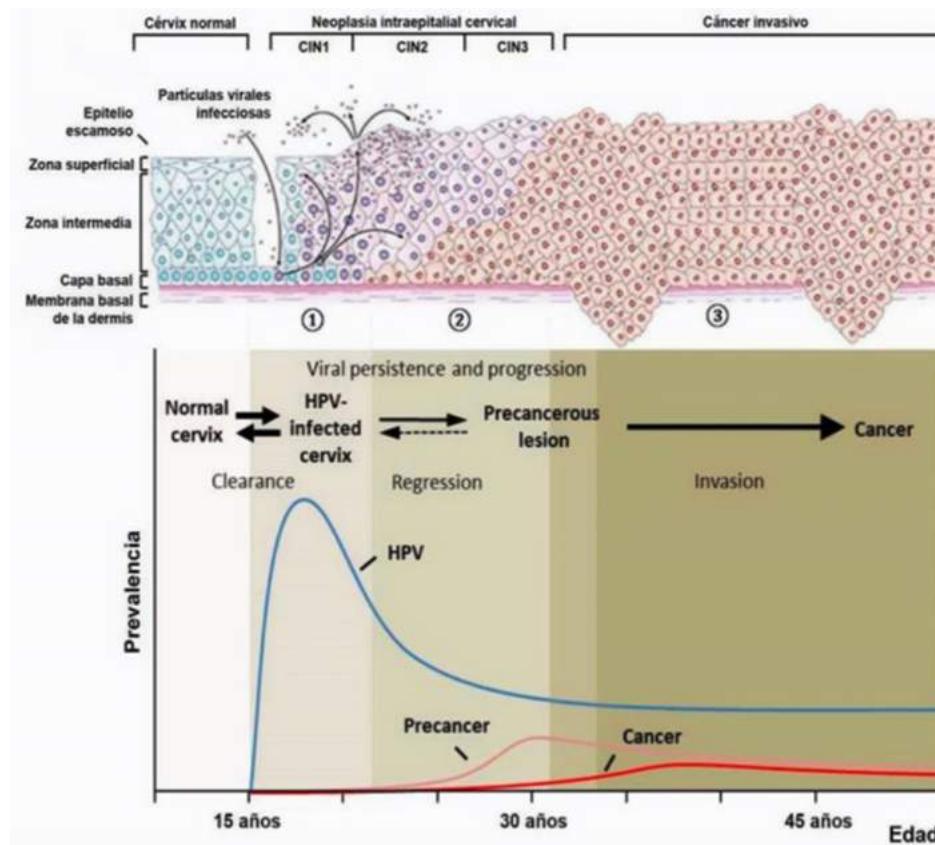
La mayoría de CC se originan en la zona de transición entre el epitelio columnar del endocérvido y el epitelio escamoso del exocérvido. Esta zona sufre continuamente procesos de metaplasia, que pueden progresar hacia una displasia (o neoplasia intraepitelial cervical, CIN) y ésta derivar en un carcinoma invasor.

En las fases iniciales, la displasia se encuentra limitada al tercio basal del epitelio, llamada displasia de bajo grado (o CIN 1).

En fases más avanzadas tiende a afectar el resto del espesor epitelial, considerándose una displasia de alto grado:

- CIN 2 cuando afecta dos tercias partes.
- CIN 3 o carcinoma in situ cuando compromete todo el grosor del epitelio.

*Historia natural del cáncer de cérvix*



En un meta-análisis que incluyó casi 28.000 participantes en 15 estudios de seguimiento de pacientes diagnosticadas de atipia citológica el riesgo de progresión a los 2 años a una lesión escamosa intraepitelial de alto grado (H-SIL) fue de un 7% en las mujeres con atipia de células escamosas de significado incierto (ASC-US) y de un 21% en las mujeres con lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (L-SIL). La incidencia de carcinoma invasor a los 2 años fue del 0.2% en pacientes con ASCUS, 0.1% con L-SIL y de 1.4% con H-SIL. Un 68% de ASCUS, un 47% de L-SIL y un 35% de H-SIL regresaron a la normalidad. En base a estos resultados, se recomienda una actitud expectante los 24 meses posteriores al diagnóstico de lesiones de bajo grado y la realización de un estudio colposcópico en las mujeres con lesiones de alto grado.

**La mayoría de las displasias leves no requieren tratamiento regresando espontáneamente en un plazo de 24 meses. Sin embargo, las mujeres con grados de displasia más avanzados han de ser controladas y tratadas, dado que el riesgo de progresión es mucho mayor.**

Una vez que se desarrolla el carcinoma invasivo el tumor va creciendo a nivel local, con una posible invasión de estructuras vecinas, proyectándose longitudinalmente hacia la vagina y el cuerpo uterino y transversalmente en fases más avanzadas hacia los parametros, la pared pélvica y menos frecuentemente la vejiga urinaria y el recto.

El cuello cervical presenta un importante drenaje linfático recogido en varias estaciones linfáticas: los ganglios parametrales, hipogástricos, iliacos internos, externos y comunes. Otros ganglios que también pueden verse comprometidos son los sacros, los presacros, los subaórticos y los paraaórticos. El riesgo de diseminación ganglionar pélvica y paraaórtica se correlaciona con el estadio del tumor primario, de manera que conforme el tumor progresara localmente el riesgo de diseminación ganglionar pélvica y paraaórtica se incrementa.

**Riesgo de afectación de ganglios pélvicos y paraaórticos en función del estadio clínico (según la FIGO) del tumor primario.**

N+: ganglios afectos

| Estadio tumor primario | % N + Pélvicos | % N + Paraaórticos |
|------------------------|----------------|--------------------|
| IB1                    | 13-17%         | 1,7%               |
| IB2                    | 24-30%         | 12%                |
| IIA                    | 26-29%         | 2-18%              |
| IIB                    | 38-39%         | 17-33%             |
| IIIA                   | 48%            | 33%                |
| IIIB                   | 61%            | 25-31%             |
| IVA                    | 57%            | 12-33%             |

La diseminación hematólica al diagnóstico (metástasis a distancia o estadio IVB) es poco frecuente incluso en aquellos casos detectados en estadios localmente avanzadas, suponiendo tan sólo un 5-6% de las pacientes.

# Anatomía

 e oncología

La clasificación anatomo patológica más extensamente utilizada es la clasificación histopatológica de la OMS, que se describe a continuación, detallándose posteriormente los subtipos histológicos más importantes.

## Tumores epiteliales

| Tumores escamosos y precursores  | Tumores glandulares y precursores  | Otros tumores epiteliales  |
|--|--|--|
| Carcinoma de células escamosas, inespecífico <ul style="list-style-type: none"> <li>- Queratinizante</li> <li>- No queratinizante</li> <li>- Basaloide</li> <li>- Verrucoso</li> <li>- Condilomatoso (Warty)</li> <li>- Papilar</li> <li>- Tipo linfoepiteloma</li> <li>- Escamoso transicional</li> </ul> | Adenocarcinoma <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adenocarcinoma mucinoso</li> <li>- Adenocarcinoma endometrioides</li> <li>- Adenocarcinoma de células claras</li> <li>- Adenocarcinoma seroso</li> <li>- Adenocarcinoma mesonéfrico</li> </ul> Adenocarcinoma microinvasor<br>Adenocarcinoma in situ | Carcinoma adenoescamoso <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variedad de células en vidrio esmerilado (Glassy Cell)</li> </ul> Carcinoma adenoide quístico<br>Carcinoma adenoide basal                             |
| Carcinoma escamoso microinvasor  | Displasia glandular  | Tumores neuroendocrinos <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoide</li> <li>- Carcinoide atípico</li> <li>- Carcinoide de células pequeñas</li> <li>- Carcinoide neuroendocrino de células grandes</li> </ul> |
| Carcinoma escamoso intraepitelial (CIN)  | Lesiones glandulares benignas <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pólipo endocervical</li> <li>- Pólipo mülleriano</li> </ul>   | Carcinoide indiferenciado  |
| Lesiones escamosas benignas <ul style="list-style-type: none"> <li>- Condiloma acuminado</li> <li>- Papiloma escamoso</li> <li>- Pólipo fibroepitelial</li> </ul>  |  |  |

## Tumores mesenquimales y condiciones pseudotumorales

- Leiomirosarcoma
- Sarcoma del estroma endometrial, bajo grado
- Sarcoma endocervical indiferenciado
- Sarcoma botrioides
- Sarcoma alveolar de partes blandas
- Angiosarcoma
- Tumor maligno de vainas nerviosas periféricas
- Leiomioma
- Rabdomioma genital

- Nódulo de células fusiformes postoperatorio

### Tumores mixtos epitelial y mesenquimal

- Carcinosarcoma (tumor mixto mülleriano maligno)
- Adenosarcoma
- Tumor de Wilms
- Adenofibroma
- Adenomioma

### Tumores melanocíticos

- Melanoma maligno
- Nevus azul

### Tumores misceláneos

- Tumores de células germinales
- Tumores del saco vitelino
- Quiste dermoide
- Teratoma quístico maduro

### Linfoideas y hematopoyéticos

- Linfoma maligno (especificar tipo)
- Leucemia (especificar tipo)

### Tumores secundarios

# TUMORES ESCAMOSOS

## 1. Carcinoma epidermoide o de células escamosas

**El 75% de los carcinomas de cérvix corresponden a carcinomas epidermoides o escamosos.**

Su origen se sitúa frecuentemente en la zona de transición entre el epitelio escamoso y el cilíndrico del orificio exocervical o en sus proximidades.

- Macroscópicamente se observa una erosión que sangra fácilmente al roce o en fases más avanzadas, lesiones induradas, mamelonadas, con zonas de necrosis y sangrado que se extienden y comprometen la vagina, el cuerpo uterino y otras estructuras adyacentes.
- Microscópicamente consiste en cordones de células de citoplasma eosinófilo y nucleolos alargados hipercromáticos, asociados a una importante reacción desmoplásica estromal entorno a los nidos celulares.

En función de la presencia o no de queratina se clasifican en queratinizantes o no queratinizantes, sin que este hallazgo tenga una correlación pronóstica.

Atendiendo al grado de diferenciación se clasifican en:

- 1 Grado 1 o bien diferenciado: presencia de perlas cónicas y células queratinizadas, discreta atipia nuclear y una actividad mitótica no muy importante.
- 2 Grado 2 o moderadamente diferenciado: células no queratinizadas, con un mayor pleomorfismo nuclear y frecuentes mitosis.
- 3 Grado 3 o pobremente diferenciado: células de menor tamaño, con un importante pleomorfismo y actividad proliferativa.

Existen diversas variantes del carcinoma escamoso:

- Carcinoma escamoso basaloide: Carcinoma invasivo de alta agresividad constituido por células basaloides.
- Carcinoma verrugoso: Variedad poco frecuente caracterizada por invadir localmente, pero rara vez metastatizar. Se observan excrecencias papilares sin eje conectivo y escasa atipia celular.
- Carcinoma escamoso papilar: También se observan excrecencias papilares con eje conectivo pero marcada atipia celular. A diferencia del verrugoso, tiende a invadir localmente y a diseminar a distancia.

- Carcinoma escamoso transicional: De características similares al carcinoma escamoso papilar, con presencia de células que recuerdan el epitelio.
- Carcinoma condilomatoso de Warty: Carcinoma papilar caracterizado por la presencia de cambios condilomatosos y cambios citológicos propios de la infección por VPH.
- Carcinoma tipo linfoepiteloma: Más frecuentemente observado en la nasofaringe asociado a la infección por el virus de Epstein-Barr.

## 2. Carcinoma microinvasor de células escamosas

El carcinoma microinvasor se caracteriza por la presencia de nidos celulares que sobrepasan la membrana basal acompañados normalmente de una reacción desmoplásica estromal. La profundidad de la invasión se define como la medida entre la unión epitelio-estromal y el punto más profundo donde localizamos nidos neoplásicos. Según la clasificación de la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), el carcinoma microinvasor correspondería a aquel tumor sin lesión macroscópica visible que invade una profundidad inferior o igual a 5 mm y que en su extensión horizontal máxima es inferior o igual a 7 mm.

## 3. Neoplasia intraepitelial cervical (CIN)

Constituye la lesión precursora del carcinoma escamoso. El epitelio es sustituido por células atípicas con presencia frecuente de figuras mitóticas. En función de nivel que alcanzan los cambios en el espesor del epitelio, se distinguen 3 grados, donde el grado 1 corresponde a la afectación del tercio inferior y el grado 3 o carcinoma in situ, a la afectación de todo el espesor.

## TUMORES GLANDULARES

### 1. Adenocarcinoma infiltrante

El adenocarcinoma es el segundo tipo histológico en frecuencia, representando alrededor del 20-25% de los carcinomas de cérvix. Su desarrollo está asociado igualmente a la infección por VPH, principalmente al tipo 18. Puede presentarse de forma pura o mixta (carcinoma adenoescamoso, descrito más adelante). Su incidencia se ha incrementado en las últimas dos décadas, principalmente en pacientes jóvenes.

Se describen las siguientes variantes de adenocarcinoma de cérvix:

- Adenocarcinoma mucoso endocervical: Es la variante más común (70%). Está constituido por células con características similares al epitelio glandular endocervical, presentando mucina intracitoplasmática y numerosas figuras mitóticas.
- Adenocarcinoma endometrioides: Presenta las mismas características que el adenocarcinoma endometrioides de origen endometrial. Sin embargo, el perfil inmunohistoquímico permite realizar el diagnóstico diferencial, siendo en este caso antígeno carcinoembionario (CEA) positivo, receptor estrogénico y vimentina negativo.
- Adenocarcinoma de células claras: Se ha asociado a la toma de dietilestilbestrol.

- Adenocarcinoma seroso: Variante rara que requiere realizar un diagnóstico diferencial con afectación metastásica o por extensión de un carcinoma seroso de endometrio. Son tumores agresivos con frecuente presencia al diagnóstico de diseminación ganglionar locorregional.
- Adenocarcinoma mesonférico: Procede de restos mesonéfricos de las paredes laterales del cérvix.

## 2. Adenocarcinoma microinvasor

Los criterios que lo definen son los mismos que en el carcinoma escamoso.

## 3. Adenocarcinoma in situ

Sustitución del epitelio glandular por células neoplásicas que no sobrepasan la unión epitelio- estromal.

## OTROS TUMORES MENOS FRECUENTES

### 1. Carcinoma adenoescamoso

Ocupan el tercer lugar en orden de frecuencia. Se caracterizan por presencia simultánea de diferenciación escamosa y glandular. Una variante la constituye el carcinoma de células en vidrio esmerilado de alta agresividad y con frecuente presencia de diseminación a distancia.

### 2. Tumores neuroendocrinos

Son poco frecuentes, y se asocian a un pronóstico muy desfavorable. Se distinguen los subtipos de células pequeñas y de células grandes. Inmunohistoquímicamente presentan un perfil compatible con un tumor neuroendocrino similar a otras localizaciones, siendo la cromogranina A y la sinaptofisina altamente específicas, aunque no imprescindibles para su diagnóstico.

## Diagnóstico

 e oncología

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La implementación del cribado del CC en los países industrializados y el consecuente diagnóstico temprano de la enfermedad ha determinado que las pacientes diagnosticadas en este ámbito se encuentren con frecuencia asintomáticas. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo el estudio diagnóstico suele iniciarse por la aparición de sintomatología secundaria al proceso neoplásico.

El síntoma más frecuente en este contexto es el sangrado vaginal espontáneo o tras el coito, o la presencia de flujo vaginal maloliente. En situaciones más avanzadas de la enfermedad puede aparecer dolor pélvico, dificultad a la micción y cambios en el ritmo deposicional. Como consecuencia de la diseminación linfática y la invasión locorregional podemos observar linfedema en las extremidades inferiores y dolor de características neuropáticas por compromiso de raíces nerviosas.

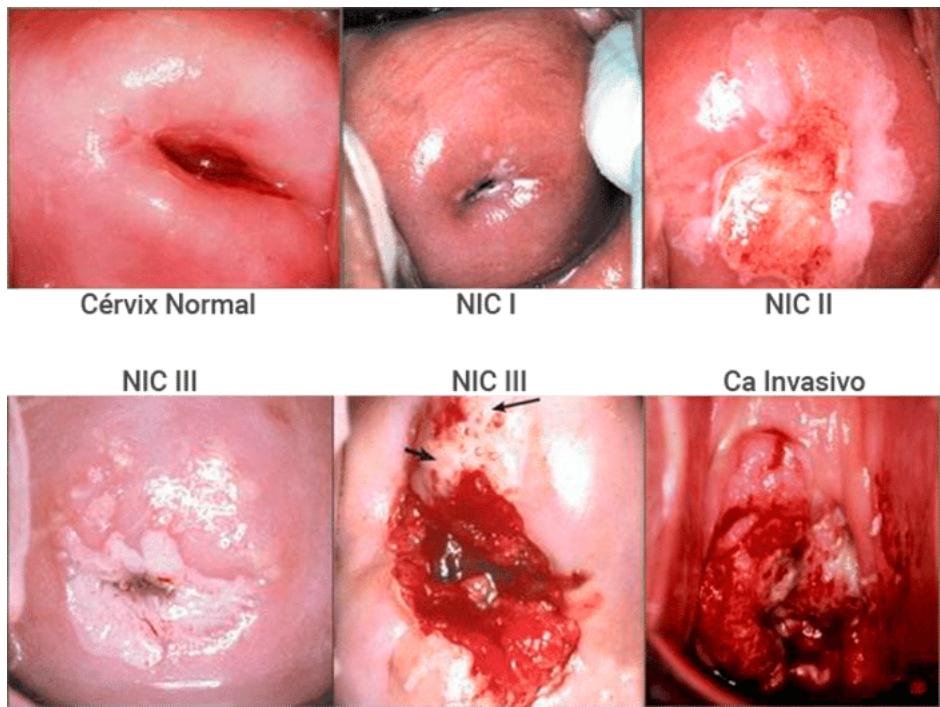
### PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

#### Exploración física

La exploración cervical puede ser normal en las fases iniciales o bien presentarse como una erosión o úlcera en la zona de transición del cuello que sangra fácilmente al roce, como una lesión sobrelevada polipoide, o en estadios avanzados, como un cuello indurado y fijo (siguiente figura).

Tras el examen visual hemos de completar nuestra valoración con una exploración digital incluyendo un examen rectovaginal para definir el compromiso de las estructuras adyacentes (parametros, tabique rectovaginal) y un examen físico, con especial atención a los territorios ganglionares inguinales y supraclaviculares.

*Posibles hallazgos en la exploración física del cuello uterino*



### Biopsia

Todas las lesiones sospechosas han de ser biopsiadas. Se debe evitar biopsiar el área central de la lesión por el riesgo de obtener sólo tejido necrótico.

Las pacientes con citologías patológicas o síntomas sin evidencia de lesión macroscópica deben evaluarse con una colposcopia para la realización de biopsias dirigidas. La conización estará indicada, con intención diagnóstica, para la valoración de lesiones endocervicales ocultas, en aquellos casos en los que exista una discrepancia entre los hallazgos citológicos, patológicos y por colposcopia.

### Determinaciones analíticas

En casos localmente avanzados, el análisis de sangre nos permitirá valorar la posible existencia de anemia, frecuente en esta enfermedad, así como la posible repercusión del proceso neoplásico en la función renal (por posible obstrucción ureteral).

En el momento actual no existe ningún marcador tumoral que haya demostrado su utilidad en el manejo de esta neoplasia. Existen datos publicados con el antígeno SCC (squamous cell carcinoma) que muestran una relación entre su valor en sangre y el estadio patológico, pero su utilización no está recomendada en las diversas guías clínicas. Otros marcadores tumorales que pueden verse elevados ocasionalmente son el CEA y CA 125.

### Pruebas radiológicas y otras exploraciones

La resonancia magnética (RM) y la tomografía computerizada (TC) han sido las dos pruebas radiológicas más utilizadas en la valoración del tumor primario. Varios estudios, incluido un meta-análisis, han demostrado que la RM tiene una mayor sensibilidad y una mayor precisión que la TC en la valoración de la

localización tumoral, el tamaño, la afectación parametrial y vaginal, y el compromiso de estructuras adyacentes como el recto y la vejiga urinaria. Por tanto, la RM es la técnica de elección para el estudio de extensión local.

En ocasiones, en función de la sintomatología y los hallazgos de la exploración ginecológica, puede estar indicada la realización de una cistoscopia o una rectoscopia, principalmente para descartar la infiltración tumoral del recto y/o la vejiga.

La valoración de la afectación ganglionar pélvica y paraaórtica por RM o TC es limitada, presentando una baja sensibilidad en presencia de ganglios inferiores al centímetro. En esta situación, son varios los estudios que muestran la tomografía por emisión de positrones (PET)-TC como una técnica superior, principalmente en la valoración de los territorios ganglionares paraaórticos, con una alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo. Por tanto, al menos en los países desarrollados, el PET-TC forma ya parte del estudio de extensión del CC localmente avanzado, tanto para la evaluación de las adenopatías pélvicas y para-aórticas, como para descartar metástasis a distancia.

---

**En la mayoría de hospitales de países desarrollados, en la actualidad la RM pélvica y la PET-TC se realizan sistemáticamente como estudio de extensión del cáncer de cérvix localmente avanzado, pero al no ser pruebas fácilmente accesibles en otros países, no se puede generalizar su recomendación a nivel global.**

### **Estadificación ganglionar**

En la actualidad, para planificar adecuadamente el tratamiento del cáncer de cérvix se ha de realizar una evaluación del status ganglionar pélvico +/- paraaórtico.

En los tumores localizados susceptibles de tratamiento quirúrgico es preciso realizar una estadificación ganglionar de la pelvis, mediante biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) o linfadenectomía pélvica, y sólo en caso de que exista afectación ganglionar pélvica, habría que proceder con la estadificación paraaórtica. Evitar la linfadenectomía en pacientes con BSGC negativa no tiene impacto negativo en la supervivencia específica por enfermedad. Por ello, actualmente, en una mayoría de centros de países desarrollados se realiza BSGC como técnica de elección para la estadificación pélvica, con el objetivo de reducir la morbilidad y secuelas de la linfadenectomía.

En los tumores localmente avanzados en los que se va a realizar un tratamiento con radio-quimioterapia radical es preciso completar la estadificación con una evaluación ganglionar, para poder planificar adecuadamente los campos de irradiación. La linfadenectomía para-aórtica sigue siendo el "gold standard" para la evaluación ganglionar de estas pacientes. Su realización vía laparoscópica y preferiblemente retroperitoneal permite disminuir la morbilidad asociada a esta exploración.

Recientemente se han publicado diversos estudios que muestran un adecuado valor predictivo de la PET-TC en la detección de metástasis ganglionares retroperitoneales, lo que quizás podría en un futuro evitar la linfadenectomía para-aórtica de estadificación, al menos en aquellos casos con PET-TC negativo.

## SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN

Tanto la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) como el American Joint Committee on Cancer (AJCC) establecieron los dos sistemas de estadificación que existen en esta neoplasia. Con gran diferencia, el sistema de estadificación más empleado en el CC es el de la FIGO.

Hasta la última actualización de la estadificación FIGO, realizada en 2018, no se tenían en cuenta los posibles hallazgos de la estadificación ganglionar radiológica o patológica. En esta última versión, sin embargo, se recomienda encarecidamente hacerlo, tanto a nivel pélvico como para-aórtico, debido a la implicación pronóstica y terapéutica que tiene la afectación ganglionar. En cuanto a las técnicas para esta estadificación, no se recomienda específicamente ninguna de ellas, dejándose a criterio del equipo médico en función de la disponibilidad de las mismas en cada país.

#### ***Estadificación de cáncer de cérvix FIGO 2018***

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>Estadio I</b>   | Enfermedad limitada al cérvix   |
| <b>IA</b>          | Diagnosticado microscópicamente; invasión en profundidad <5mm   |
| <b>IA1</b>         | Invasión estromal ≤3 mm   |
| <b>IA2</b>         | Invasión estromal > 3mm y ≤5mm  |
| <b>IB</b>          | Carcinoma invasivo con invasión >5mm; lesión limitada al cérvix.  |
| <b>IB1</b>         | Carcinoma invasivo > 5 mm y ≤2 cm en su mayor dimensión   |
| <b>IB2</b>         | Carcinoma invasivo >2cm y ≤4cm en su mayor dimensión  |
| <b>IB3</b>         | Carcinoma invasivo > 4 cm en su mayor dimensión   |
| <b>Estadio II</b>  | Afectación extracervical, pero con pared pélvica y tercio inferior de vagina libres   |
| <b>IIA</b>         | Afectación de los dos tercios superiores de la vagina, parametros libres  |
| <b>IIA1</b>        | <4 cm   |
| <b>IIA2</b>        | ≥ 4 cm  |
| <b>IIB</b>         | Con compromiso paramétrico pero que no se extiende a la pared pélvica   |
| <b>Estadio III</b> | Afectación del tercio inferior de la vagina, pared pélvica, causa hidronefrosis o insuficiencia renal o infiltra los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos. |
| <b>III</b>         | Tercio inferior de la vagina, pared pélvica libre.  |
| <b>IIIA</b>        | Pared pélvica, hidronefrosis o insuficiencia renal (salvo que se deba a otra causa conocida).   |
| <b>IIIB</b>        | Compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos (incluso micrometástasis), independientemente del tamaño y la extensión del tumor.                  |
| <b>IIIC</b>        | Metástasis solo en ganglio linfático pélvico.   |
| <b>IIIC1</b>       | Metástasis en ganglio linfático paraaórtico.  |
| <b>Estadio IV</b>  | Extensión a otros órganos.  |
| <b>IVA</b>         | Diseminación a órganos adyacentes (vejiga o recto).   |
| <b>IVB</b>         | Metástasis a distancia.   |

Algunas observaciones

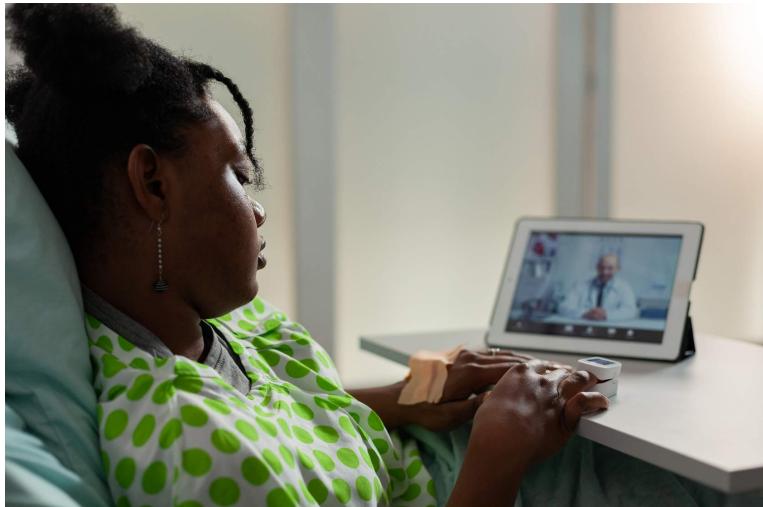
## Factores pronósticos

 e oncología

Los factores pronósticos en el CC pueden ser clasificados en tres grupos:

### Factores relacionados con características de la paciente

La edad inferior a 40 años se ha asociado a una mayor agresividad tumoral. La población asiática y latinoamericana son las que presentan un mejor pronóstico independientemente de otros factores pronósticos. El estado general y la raza negra son factores pronósticos desfavorables, al menos en los estadios diseminados.



### Factores relacionados con características del tumor

El principal factor pronóstico es el estadio tumoral, seguido de la afectación ganglionar. En las pacientes con estadios iniciales, la SG a los 5 años supera el 90%, pero disminuye hasta el 50% en el estadio III, y hasta el 20% en el estadio IV.

En los estadios iniciales otros factores que se han asociado a peor pronóstico: invasión linfovascular, tamaño tumoral mayor de 4 cm, alto grado histológico o afectación de los márgenes quirúrgicos.

En etapas localmente avanzadas la insuficiencia renal y la necesidad de nefrostomía también influyen negativamente en el pronóstico.

En la enfermedad diseminada la presencia de enfermedad a nivel pélvico es un factor pronóstico desfavorable.

### Factores relacionados con el tratamiento

Aunque este aspecto se tratará más en profundidad en el apartado de tratamiento, hay diversos aspectos terapéuticos que influyen de forma significativa en el pronóstico. En el caso de la enfermedad localmente avanzada son factores relevantes:

1. La dosis de la irradiación.
2. La duración total del tratamiento radioterápico.
3. La asociación o no de braquiterapia.
4. La administración de quimioterapia concomitante a la radioterapia externa.

En la enfermedad diseminada el intervalo libre de enfermedad inferior a 1 año y el tratamiento previo con platino son factores desfavorables.  
En la enfermedad diseminada se han propuesto scores pronósticos, como los criterios de Moore, que se detallarán más adelante.

## Tratamiento de los estadios iniciales

 e oncología

El tratamiento del CC varía en función de la extensión tumoral, pero con frecuencia requiere un abordaje multidisciplinar, tanto en estadios iniciales como localmente avanzados. Por ello, es importante que la decisión terapéutica sea tomada en un comité de tumores.

En el CC se consideran estadios iniciales a la enfermedad microscópica (estadio IA) o a la enfermedad macroscópica menor de 4 cm (estadio IB1-IB2). En ellos, la cirugía suele ser el pilar fundamental del tratamiento. En el estadio IIA1 puede plantearse tanto la estrategia terapéutica de los estadios iniciales como de la enfermedad localmente avanzada.

### CIRUGÍA



En los estadios iniciales el tratamiento preferente como primera opción es la cirugía y la vía de abordaje de elección es la laparotomía. Si bien, la cirugía mínimamente invasiva (laparoscópica o robótica) se asocia a una menor morbilidad, a raíz de dos estudios publicados en el año 2018, se considera que esta vía de abordaje podría tener un efecto deletéreo en la supervivencia global (SG), principalmente en aquellos tumores > 2 cm. En el primero de los estudios, el ensayo clínico fase III LACC (Ramirez et al, N Engl J Med 2018), se randomizaron 319 pacientes, diagnosticadas en estadios IA1 con invasión linfovascular, IA2 y IB1, a cirugía mínimamente invasiva (84.4% laparoscopia y 15.6% cirugía robótica) o a cirugía abierta. La cirugía mínimamente invasiva se asoció a una menor supervivencia libre de progresión (SLP) y a una menor SG con respecto a la cirugía abierta, aunque no se estratificó en función del tamaño. Del mismo modo, en el otro estudio de cohortes (Melamed et al, N Engl J Med 2018), en el cual se analizaron los datos de 2461 pacientes en estadios IA2 y IB1, también se observó un empeoramiento en la SG en las pacientes operadas con cirugía mínimamente invasiva, aunque en el análisis de subgrupos este efecto deletéreo estaba limitado a las pacientes con tumores ≥ 2 cm. Estos resultados han supuesto una enorme controversia y discusión entre los ginecólogos oncólogos. Diferentes cuestiones relacionadas con la técnica quirúrgica, pero principalmente con la utilización del manipulador uterino, que favorecería la diseminación tumoral, podrían justificar los peores resultados de la cirugía mínimamente invasiva. Según las conclusiones del estudio

observacional SUCCOR (Chiva et al, Int J Gynecol Cancer 2020), las pacientes que se sometieron a una cirugía mínimamente invasiva sin usar el manipulador mostraron el mismo resultado que las operadas por cirugía abierta.

Ante estos resultados, y aunque existe discrepancia entre los ginecólogos, en la actualidad no se recomienda la cirugía mínimamente invasiva en los tumores > 2 cm, pero se considera aceptable continuar realizándola en los tumores < 2 cm, siempre que se lleve a cabo por cirujanos con experiencia y sin utilizar el manipulador uterino.

La técnica quirúrgica estándar es la histerectomía radical modificada (que incluye el tercio superior de la vagina y parametros) junto con la estadificación ganglionar pélvica. Como se comentó en el apartado de estadificación ganglionar, en una mayoría de centros especializados de países desarrollados se realiza una BSGC en lugar de una linfadenectomía con el fin de disminuir la morbilidad asociada a esta última. En el acto quirúrgico, lo ideal es realizar en primer lugar la estadificación ganglionar, con un análisis intraoperatorio, ya que en caso de que existiera afectación ganglionar no se continuaría con el resto de la cirugía y la paciente sería tratada con radio-quimioterapia (RT-QT) como un estadio localmente avanzado. En el caso de que se continuara con la cirugía existiendo afectación ganglionar, la paciente tendría que recibir RT-QT posteriormente, lo que incrementaría el riesgo de secuelas a largo plazo. Siempre que sea posible se deben evitar realizar los dos procedimientos terapéuticos locales (cirugía y RT) para disminuir morbilidad, salvo que, como veremos más adelante, tras la cirugía de un teórico estadio inicial se cumplan criterios de adyuvancia. En los estadios iniciales sólo se realizará linfadenectomía paraaórtica en los casos que se haya demostrado afectación ganglionar pélvica.

La traquelectomía radical (extirpación del cuello uterino, parametros, tercio superior de la vagina, preservando el útero y sus vasos) con linfadenectomía pélvica sería la opción conservadora en estos estadios, que se puede plantear en pacientes jóvenes que desean preservar fertilidad y tengan tumores < 2 cm sin ILV, ni signos de afectación ganglionar.

La exéresis de los anejos no forma parte del tratamiento quirúrgico del CC. En pacientes jóvenes que vayan a recibir radioterapia se recomienda realizar una transposición ovárica extrapélvica, con la finalidad de evitar la irradiación de los mismos y conservar la función hormonal.

Cuando exista una contraindicación para la cirugía, en los estadios iniciales se planteará RT radical, sin que se haya demostrado el beneficio de añadir QT en estos casos. El tratamiento combinará la RT externa y braquiterapia (BT) vaginal, aunque en el estadio IA podría plantearse exclusivamente tratamiento con BT.

## TRATAMIENTO ADYUVANTE

Tras la cirugía, será necesario administrar tratamiento adyuvante en el caso de que se presenten los siguientes factores de riesgo:

### Riesgo intermedio

Tamaño tumoral >4 cm, presencia de ILV y/o infiltración estromal profunda (1/3 del estroma). En estas pacientes, se recomienda administrar RT adyuvante, dado que con el tratamiento exclusivamente quirúrgico tienen un riesgo de recaída del 30% aproximadamente. El ensayo randomizado Gynecologic Oncology Group (GOG) 92 mostró que la RT adyuvante en estas pacientes reducía la probabilidad de recaída de un 28% a un 13% (grupo control vs grupo con RT, respectivamente).

### Alto riesgo

Afectación ganglionar, infiltración parametrial o márgenes quirúrgicos afectos. Dado que el riesgo de recurrencia de estas pacientes tras el tratamiento quirúrgico y la RT adyuvante es elevado (aproximadamente del 40%), se recomienda el tratamiento adyuvante con RT-QT concomitante. En el ensayo clínico randomizado GOG 109 se confirmó que la adición de QT a la RT frente a la RT sola conseguía un beneficio a 4 años tanto en SLE como en SG (80% vs 63% y 81% vs 71%, respectivamente).

## Tratamiento de los estadios localmente avanzados

 e oncología

El CC se considera localmente avanzado cuando se diagnostica en alguno de los siguientes escenarios:

- Enfermedad confinada al cérvix pero de un tamaño > de 4 cm (estadio IB3).
- Enfermedad que invade más allá del útero pero no llega a la pared pélvica ni al tercio inferior de vagina (estadio II).
- Extensión a la pared pélvica y/o afectación del tercio inferior de vagina, y/o produce hidronefrosis (estadio III), y/o afecta a ganglios pélvicos y/o para-aórticos (estadio III).
- Invade mucosa de vejiga o recto (estadio IVA).

El pronóstico de las pacientes con CC localmente avanzado varía enormemente según el estadio. Así, mientras que las pacientes con estadio IB tienen una SG a 5 años del 80%, ésta disminuye a un 63% en el estadio IIA, a un 58% en el IIB, a un 30% en el III, y a solo un 16% en el IVA.

El valor pronóstico del subtipo histológico en el CC localmente avanzado es controvertido. El adenocarcinoma se asocia a una tasa de respuestas a RT-QT inferior al carcinoma epidermoide, pero no se ha confirmado que esta peor respuesta se correlacione con una menor supervivencia.

### Radio-quimioterapia concomitante seguida de braquiterapia

Históricamente la RT constituía el tratamiento estándar del CC localmente avanzado. Sin embargo, varios estudios aleatorizados evaluaron el papel de la RT-QT concomitante frente a la RT sola, demostrando un mayor control de la enfermedad local y a distancia, con un aumento significativo de la SG. Este beneficio ha sido demostrado en un metaanálisis, donde se analizaron los datos de 15 estudios que comparaban el tratamiento con RT-QT frente a la misma RT. La RT-QT mostró a 5 años un beneficio absoluto de de un 6% en la SG (60% a 66%) y de un 8% en la SLE (50% a 58%), con mejoría tanto de la supervivencia libre de recaída locorregional (un 9%) como de la supervivencia libre de metástasis (un 7%). Con este tratamiento, también se describió una mayor tasa de efectos adversos agudos graves (G3-4) a nivel hematológico y gastrointestinal, siendo los datos insuficientes para poder analizar su toxicidad a largo plazo.

La RT habitualmente utilizada de manera concomitante con la QT, es la RT externa, a dosis de 45-50 Gy (fraccionada en 1.8-2 Gy/día), con la posibilidad de añadir un boost de 10-15 Gy en el caso de afectación a nivel ganglionar. Cuando existe afectación para-aórtica confirmada se recomienda realizar un campo de irradiación extendido que abarque todas las zonas afectas.

En cuanto a la QT, el esquema estándar es la monoterapia con cisplatino semanal, a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup>/semana durante el tiempo que dura la RT externa, que suelen ser 6 semanas. En pacientes que presentan insuficiencia renal en el momento del diagnóstico, secundaria a atrapamiento ureteral, requieren que se realice una derivación urinaria (mediante nefrostomía o con catéter doble J) antes de comenzar el tratamiento. Aún así, hay pacientes con bajo filtrado glomerular u otras comorbilidades que no son aptas para recibir cisplatino. En estos casos, suele recomendarse la utilización de carboplatino (a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> o AUC 2 semanal). La evidencia para sustituir cisplatino por carboplatino es escasa, aunque se ha publicado alguna serie en la que se describen resultados similares a los reportados en los ensayos con cisplatino.

Además, el tratamiento óptimo de estas pacientes requiere la administración de braquiterapia por vía vaginal con el objetivo de aumentar la dosis de irradiación en el cuello uterino y conseguir un mayor control a este nivel. En un estudio de cohortes en 7359 pacientes se objetivó una mejoría en la SG en las pacientes que recibían braquiterapia (58.2% vs 46.2%). Existen diferentes técnicas de braquiterapia y la dosis varía en función del estadio, la carga tumoral inicial y la respuesta a la RT externa, administrándose en torno a 30 Gy, para conseguir una dosis total de RT a nivel del cérvix de 80-90 Gy.

## Otras opciones terapéuticas

La adición de ciclos de QT adyuvante tras completar la RT-QT es un tema controvertido. En un ensayo clínico fase III se comparó la adición de gemcitabina al cisplatino semanal durante la RT seguido de dos ciclos de cisplatino-gemcitabina, frente a la RT-QT estándar. Se observó una mejoría significativa de la SLE y la SG en el brazo de cisplatino-gemcitabina, a costa de un importante incremento de la toxicidad (indicencia de un 87% vs 46% de eventos adversos grado 3-4). Debido a su elevada toxicidad, este esquema no ha llegado a considerarse una opción estándar. Se desconoce si la mayor eficacia pudo estar relacionada con la adición de gemcitabina durante la RT-QT, con los dos ciclos de quimioterapia o con ambos. El ensayo clínico OUTBACK, actualmente pendiente de resultados, está evaluando el beneficio de la administración de 4 ciclos de quimioterapia adyuvante con carboplatino y paclitaxel tras la RT-QT.

Otra aproximación que se ha investigado para el tratamiento del CC localmente avanzado es la administración de QT neoadyuvante seguida de cirugía. Ante los buenos resultados publicados en estudios fase II, se llevaron a cabo dos ensayos fase III (un estudio indio y otro de la EORTC), que comparaban esta opción terapéutica con el estándar RT-QT. Ambos estudios han sido publicados recientemente, y ninguno de ellos ha mostrado que la QT seguida de cirugía ofrezca alguna ventaja sobre el tratamiento estándar de RT-QT.

Por otro lado, en el ensayo fase III INTERLACE se está evaluando el posible beneficio de la quimioterapia de inducción antes de la RT-QT, pendiente de resultados.

Por tanto, actualmente la estrategia más recomendada para el tratamiento de las pacientes con CC localmente avanzado continúa siendo la RT-QT (tan solo en el estadio IIA1 el tratamiento quirúrgico podría ser una alternativa razonable a la RT-QT). Sin embargo, en algunos países de Europa, Sudamérica y Asia, donde el acceso a la radioterapia es más limitado, la QT neoadyuvante seguida de cirugía podría ser una alternativa.

Una de las estrategias más prometedoras para aumentar la efectividad de la RT-QT, actualmente en investigación, es la adición de inmunoterapia, ya sea de manera concomitante con la RT-QT y como mantenimiento posterior, o bien solo como estrategia de mantenimiento tras la RT-QT.

**La RT-QT concomitante seguida de braquiterapia es el tratamiento de referencia en el cáncer de cérvix localmente avanzado, mejorando la SLE y SG frente a la RT sola.**

**El esquema más utilizado incluye cisplatino semanal a 40 mg/m<sup>2</sup>/semana durante la RT externa (5-6 semanas).**

## Tratamiento de la enfermedad persistente, recurrente y metastásica

 e oncología

### TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERSISTENTE O RECAÍDA LOCO-REGIONAL SUBSIDIARIA DE TRATAMIENTO RADICAL

Aproximadamente un 50% de las primeras recaídas se localizará exclusivamente en la pelvis. La decisión terapéutica en esta situación está condicionada por el lugar de la recidiva, el tratamiento previo y el estado general de la paciente.

En las recidivas pélvicas centrales tras RT o RT-QT la cirugía radical siempre debe ser valorada, ya que es la única opción con potencial curativo para estas pacientes. Esta cirugía implica con frecuencia la realización de una exenteración pélvica. Las pacientes que más pueden beneficiarse de este tratamiento quirúrgico radical son aquellas que cumplen los siguientes criterios:

1

Recaída pélvica central sin fijación a la pared ni hidronefrosis

2

Intervalo libre de enfermedad prolongado

3

Tamaño de la recaída inferior a 3 cm

Habitualmente, las pacientes con recaídas locales tras una cirugía radical son candidatas a un tratamiento locorregional con RT-QT concomitante. En casos muy seleccionados puede plantearse una reirradiación en pacientes que recibieron RT previamente.

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA Y DE LA ENFERMEDAD PERSISTENTE O RECAÍDA NO SUBSIDIARIA DE TRATAMIENTO RADICAL

Menos de un 10% de las pacientes diagnosticadas de un CC tienen enfermedad diseminada al diagnóstico. El principal volumen de mujeres con presencia de metástasis corresponde a población en recaída tras un tratamiento loco-regional. Como ya se ha comentado, este riesgo de recurrencia se incrementa con el estadio, siendo de un 10-20% en los estadios iniciales y alcanzando un 50-70% en la enfermedad localmente avanzada.

Las principales localizaciones de la enfermedad diseminada incluyen los ganglios mediastínicos y supraclaviculares, pulmón y hueso; menos frecuentemente también pueden verse comprometido el hígado, las glándulas suprarrenales y el sistema nervioso central.

**En el CC diseminado el tratamiento sistémico constituye la principal opción terapéutica.**

**Ciertos casos oligometastásicos podrían ser subsidiarios de intentar un tratamiento radical (con cirugía o SBRT), seguido o no de tratamiento sistémico.**

Las pacientes con CC diseminado con frecuencia necesitan diversos tratamientos paliativos. Ante una recaída pélvica es muy probable que en algún momento se produzcan complicaciones que afectan de forma importante a la calidad de vida, y que requerirán tratamientos específicos:

- Atrapamientos ureterales: que requerirán una derivación urinaria, con pig-tails o nefrostomías
- Fístulas (recto-vaginales, vesico-vaginales, etc): en las que habrá que plantear cirugías paliativas, como la colostomía, o derivaciones urinarias.
- Dolor: en ocasiones puede ser de difícil control con analgésicos, y habrá que valorar un bloqueo nervioso.
- Sangrados vaginales: que podrían aliviarse con radioterapia paliativa.

A continuación, se revisará el tratamiento sistémico de la enfermedad diseminada, analizando los principales ensayos clínicos publicados.

## 1. Dobletes de cisplatino

El cisplatino fue el primer fármaco que demostró en la década de los 70 una cierta actividad, con una tasa de respuestas de un 13-38%, una mediana SLP de 3 meses y una mediana de SG de 6,5-8,8 meses, según los estudios.

Posteriormente se publicó el ensayo fase III GOG 43 que comparaba tres esquemas de tratamiento con cisplatino en monoterapia (50 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días vs. 100 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días vs. 20 mg/m<sup>2</sup>/día x 5 días cada 21 días), sin observarse diferencias significativas en la SLP ni en la SG entre las tres ramas. Por ello, permaneció la dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días como el esquema y dosis recomendados.

Son muchos los ensayos que han explorado la actividad de otros fármacos, con resultados modestos: ifosfamida, ciclofosfamida, carboplatino, topotecán, irinotecán, paclitaxel, 5 fluorouracilo, gemcitabina, vinorelbina, etopósido, doxorubicina. Desde hace varias décadas el cisplatino es considerado como el fármaco más activo en monoterapia y, en un segundo término, se sitúan paclitaxel, topotecán, gemcitabina, vinorelbina e ifosfamida.

Los pobres resultados observados con la monoterapia impulsaron el estudio de otras estrategias terapéuticas como losdobletes de QT. Los resultados de los ensayos fase II ayudaron a seleccionar los dobles más activos para su posterior valoración en estudios fase III frente a cisplatino en monoterapia, que seguía constituyendo el estándar en esos momentos.

El ensayo GOG 169 comparó la combinación de cisplatino (50 mg/m<sup>2</sup>) y paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 24 horas) con cisplatino en monoterapia (50 mg/m<sup>2</sup>). La combinación incrementó la tasa de respuestas (36% vs 19%), la SLP (4,8 meses vs 2,8 meses), pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas en la SG. La toxicidad hematológica fue superior con el doblete, aunque sin detrimento en la calidad de vida.

El ensayo GOG 179 comparó la combinación de cisplatino (50 mg/m<sup>2</sup> día 1) y topotecán (0,75 mg/m<sup>2</sup> días 1, 2 y 3) con cisplatino en monoterapia (50 mg/m<sup>2</sup>), cada 3 semanas. De nuevo, la rama de tratamiento combinado fue más activa, con un aumento de la tasa de respuestas (27% vs 13%), la SLP (4,6 meses vs 2,9 meses), y en este caso también la SG (9,4 meses vs 6,5 meses). Una vez más, la terapia combinada presentó una mayor toxicidad, principalmente hematológica, sin diferencias significativas en el análisis de calidad de vida.

El análisis de la población incluida en estos dos estudios puede justificar por qué sólo el GOG 179 consiguió demostrar diferencias estadísticamente significativas en la SG. Mientras que en el GOG 169 solo entre el 24-30% de las pacientes habían recibido cisplatino previo, este porcentaje llegaba hasta el 58% en el GOG 179. Esto implicó que las pacientes del GOG 179 tuvieran un peor pronóstico, tal y como se puede observar en las medianas de SG del brazo control con cisplatino (6.5 meses en el GOG 179 frente a 8.8 meses en el GOG 169). Por ello, aunque la mediana de SG del doblete de platino en ambos estudios fue muy similar (9.4 y 9.7 meses), sólo en el estudio GOG 179 se alcanzaron diferencias significativas.

El ensayo GOG 204, se inició como un fase III con dos ramas, que comparaba la combinación de cisplatino y vinorelbina con cisplatino y paclitaxel (rama control). La publicación de los resultados del estudio GOG 179 y de un fase II con cisplatino más gemcitabina determinó un cambio en el diseño del estudio, incorporando también estos dos dobletes. La rama de cisplatino-paclitaxel fue considerada la rama control frente a la que fueron comparadas las otras tres combinaciones. El estudio fue cerrado prematuramente con 513 pacientes incluidas cuando un análisis interino no observó diferencias significativas en la SG, en la SLP ni en la tasa de respuestas, y con una tendencia favorable a la rama de cisplatino-paclitaxel.

---

**Tras los diferentes ensayos fase III que compararon dobletes de QT se concluyó que el tratamiento estándar del CC diseminado debía consistir en un doblete de cisplatino, siendo la combinación cisplatino-paclitaxel trisemanal la considerada de referencia a partir de ese momento.**

## 2. Factores clínicos pronósticos en pacientes tratadas con cisplatino

Con los datos de varios de estos ensayos, el GOG identificó diversos factores clínicos que se asociaban a la probabilidad de respuesta a cisplatino y al pronóstico en el CC diseminado (ver siguiente figura).

### *Factores pronósticos en el cáncer de cérvix metastásico/recurrente*

|                                       |
|---------------------------------------|
| PS > 0                                |
| Enfermedad pélvica                    |
| Intervalo libre de enfermedad < 1 año |

|                                |
|--------------------------------|
| PS > 0                         |
| Raza afroamericana             |
| Tratamiento previo con platino |

Con estos factores se elaboró un modelo pronóstico, conocido como Criterios de Moore, en el que se categorizaban a las pacientes en tres grupos, según el número de factores presentes, con marcadas diferencias en la tasa de respuestas, SLP y SG.

#### *Grupos de riesgo según factores pronósticos presentes en el tratamiento del cáncer de cérvix diseminado*

| Grupo de riesgo   | Nº de factores | Tasa respuestas | SLP (meses) | SG (meses) |
|-------------------|----------------|-----------------|-------------|------------|
| Alto riesgo       | 4-5            | 14%             | 3           | 5.6        |
| Riesgo intermedio | 2-3            | 29%             | 4           | 7.6        |
| Riesgo bajo       | 0-1            | 43%             | 7           | 12         |

### 3. Sustitución de cisplatino por carboplatino

El ensayo fase III JCOG 0505 del grupo japonés pretendía evaluar si la sustitución de cisplatino por carboplatino podía hacer más accesible el tratamiento a pacientes con alteración de la función renal (algo relativamente frecuente en el CC) sin comprometerse la eficacia. Se comparó el esquema considerado de referencia (cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> + paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup>) frente a carboplatino AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>. No hubo diferencias en la tasa de respuestas ni en la SG. Las pacientes que recibieron carboplatino-paclitaxel tuvieron menos neutropenia G4, toxicidad renal y emesis, pero más trombopenia y neurotoxicidad. Un análisis exploratorio mostró que en las pacientes que habían sido tratadas previamente con cisplatino seguía sin identificarse diferencias entre ambos esquemas. Sin embargo, en aquellas que no habían recibido previamente cisplatino, el esquema cisplatino-paclitaxel sí parecía ser más eficaz (mediana de SG de 23 vs 13 meses).

Un análisis sistemático con más de 1000 pacientes incluidas en ensayos clínicos, confirmó que cisplatino podía ser sustituido por carboplatino sin comprometer la eficacia.

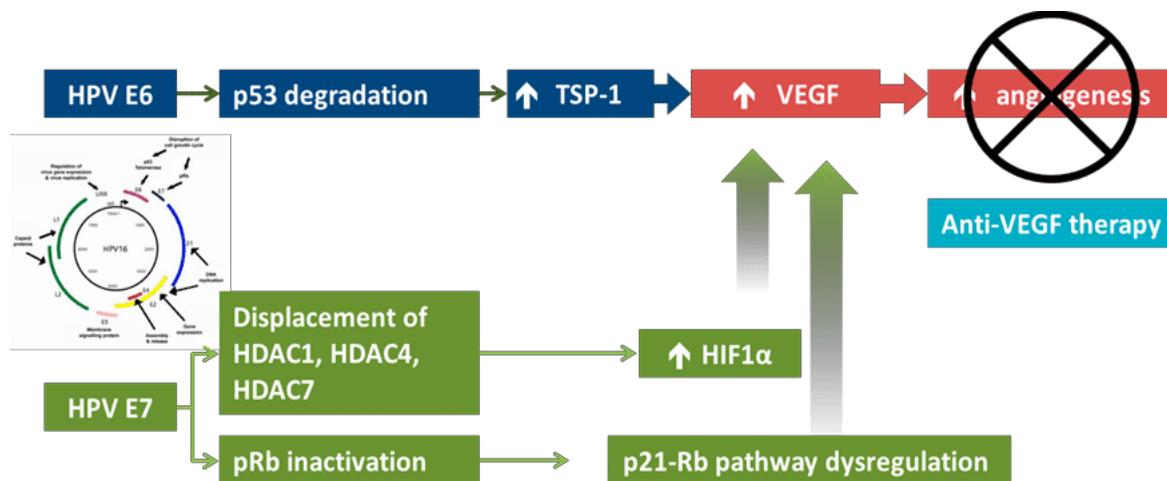
---

**Por tanto, el esquema carboplatino-paclitaxel puede ser una alternativa a cisplatino-paclitaxel en la recaída del CC. Sin embargo, en aquellas pacientes diseminadas de inicio o que no hayan recibido cisplatino previamente, cisplatino-paclitaxel podría ser más eficaz.**

### 4. Bevacizumab

La angiogénesis juega un papel importante en el desarrollo y progresión del CC. La identificación de vasos atípicos en la colposcopia de mujeres con citología alterada supone un rasgo distintivo de enfermedad invasiva. Diversos estudios han mostrado que el aumento de la densidad microvascular, la sobreexpresión de CD31 (marcador de células endoteliales) y de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) se asocian a un mal pronóstico. Los oncogenes virales E6 y E7 estimulan la sobreexpresión de VEGF a través de la inactivación proteica de p53 y Rb, y la hiperexpresión de HIF1 $\alpha$  (siguiente figura).

*Mecanismos de sobre-expresión de VEGF en el cáncer de cérvix a través de los oncogenes virales E6 y E7.*



Estos resultados dieron lugar al desarrollo de la terapia antiangiogénica en el CC, en concreto con el anticuerpo monoclonal anti-VEGF bevacizumab. Tras la publicación de una interesante actividad de bevacizumab en monoterapia en un estudio fase II (tasa de respuestas de un 11% y un 45,7% de estabilizaciones), el GOG diseño el ambicioso ensayo fase III GOG 240. Este estudio tenía un diseño factorial 2x2 y pretendía responder a dos cuestiones:

- Si la adición de bevacizumab a la quimioterapia mejoraba la eficacia.
- Si la utilización de un esquema de quimioterapia sin platino podía ser equivalente en eficacia y con menor toxicidad que la combinación de cisplatino.

Para ello se randomizaron 452 pacientes a recibir cisplatino + paclitaxel vs paclitaxel + topotecan, y cada uno de los grupos con o sin bevacizumab a dosis de 15 mg/Kg, como primera línea de tratamiento para la enfermedad diseminada. Las pacientes recibieron la quimioterapia + bevacizumab hasta progresión o toxicidad inaceptable, pero no se permitió el uso de bevacizumab de mantenimiento sin quimioterapia. La adición de bevacizumab mejoró todos los parámetros de eficacia (tasa de respuestas: 48% vs 36%, SLP: HR 0.67, mediana de 8 vs 6 meses, y SG: HR 0.71, mediana 17 vs 13.3 meses) (Tewari et al, N Engl J Med 2014). Sin embargo, el esquema paclitaxel-topotecan fue inferior al esquema con cisplatino, con una disminución de la PFS (5.7 vs 7.6 meses), y una tendencia a una menor SG sin alcanzar la significación estadística. Respecto a la toxicidad de bevacizumab, además de los eventos adversos ya esperados (aumento de la hipertensión arterial, neutropenia y tromboembolismo), en este ensayo se observó un aumento significativo de la incidencia de fistulas (8.6% vs 1%). Por ello, se deberían seleccionar adecuadamente las pacientes y no administrar bevacizumab en aquellas que puedan tener un riesgo aumentado de desarrollar fistula (infiltración tumoral de recto o vejiga, por ejemplo).

El análisis final de supervivencia y efectos adversos publicado en el año 2017 (Tewari et al, Lancet 2017) confirmaron los resultados, manteniendo el beneficio en SG a favor del grupo de la combinación de quimioterapia con bevacizumab (16,8 meses vs 13,3 meses, HR 0.77, p=0.007), aunque con un incremento de la frecuencia de fistulas (15%) con respecto a la primera publicación.

Más recientemente se han publicado los resultados del ensayo clínico fase II Cecilia (Redondo et al, Gynecol Oncol 2020) con la combinación de bevacizumab (15 mg/Kg) con carboplatino (AUC5) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>), con una incidencia de fistulas (11.3%) similar a lo reportado en el ensayo clínico GOG240 y una eficacia muy interesante: tasa de respuestas del 61% mediana de SLP de 10.9 meses, y mediana de SG de 25 meses.

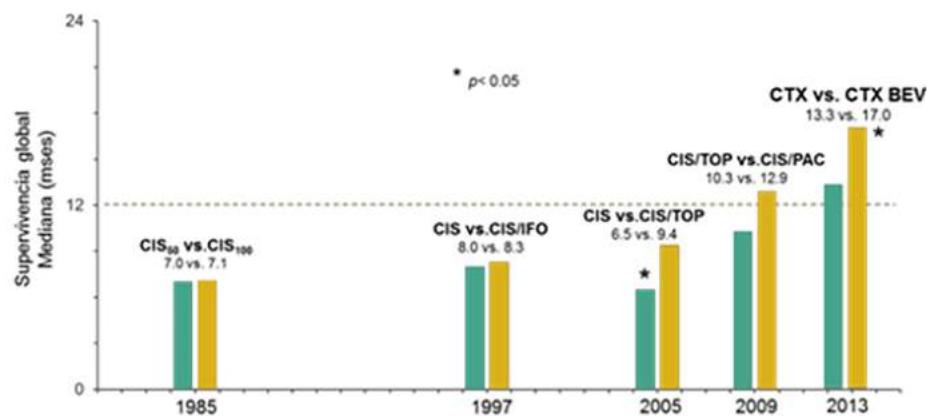
**En la actualidad la combinación de cisplatino, paclitaxel y bevacizumab es el esquema estándar en el CC diseminado. En aquellas pacientes no candidatas a cisplatino, la combinación carboplatino, paclitaxel y bevacizumab se considera una alternativa de tratamiento eficaz.**

**La utilización de esquemas sin platino obtiene peores resultados.**

**Se deben seleccionar adecuadamente las pacientes candidatas a recibir bevacizumab. Para minimizar el riesgo de fistulas no se debería administrar este tratamiento cuando existe infiltración tumoral de recto o vejiga.**

Por tanto, durante los últimos 15 años, gracias a la introducción de los dobletes de platino primero, y a la adición de bevacizumab después, se ha conseguido duplicar la mediana de SG de las pacientes con CC diseminado, pasando de 7-8 meses que se conseguía con cisplatino en monoterapia hasta los 17 meses que se obtienen con cisplatino-paclitaxel y bevacizumab (siguiente figura).

*Evolución de la mediana de SG en los diversos ensayos fase III de primera línea del cáncer de cérvix diseminado*



CIS: cisplatino; IFO: ifosfamida; TOP: topotecan; PAC: paclitaxel; CTX: cisplatino-paclitaxel; BEV: bevacizumab

## 5. Tratamiento de segunda

Es importante recordar que hasta la fecha no hay evidencia de que algún tratamiento utilizado tras la progresión a la primera línea del CC mejore la SG con respecto al mejor tratamiento de soporte. Aun así, para aquellas pacientes que mantienen buen estado general en el momento de la progresión tumoral, puede recomendarse una monoquimioterapia basándose en los resultados de diversos ensayos fase II que muestran una cierta actividad de algunos fármacos (tabla a continuación). Ante la ausencia de un claro beneficio significativo de todos ellos debería estimularse la participación de estas pacientes en ensayos clínicos.

#### *Actividad de fármacos estudiados en segunda línea del cáncer de cérvix*

| Drug   | Response rate (%) |
|--|-------------------|
| Albumin-bound paclitaxel<br>(125 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15 cada 28) | 26                |
| Paclitaxel<br>(175 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días)                         | 25                |
| Topotecan<br>(1.5 mg/m <sup>2</sup> x 5 días cada 21)                      | 19                |
| Carboplatino<br>(400 mg/m <sup>2</sup> cada 28 días)                       | 15                |
| Vinorelbina<br>(30 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 cada 21)                   | 15                |
| Pemetrexed<br>(900 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días)                         | 15                |
| Irinotecan<br>(125 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días)                         | 15                |

## 6. Nuevas opciones terapéuticas

Al igual que está ocurriendo en otros tumores, parece que la inmunoterapia tendrá un papel muy importante en el futuro del tratamiento del CC. Este tumor tiene una serie de factores que podrían ser predictivos de una buena respuesta a este tratamiento, como la presencia de antígenos asociados al tumor, las oncoproteínas E6 y E7, una alta carga mutacional o la presencia de infiltrado linfocitario, principalmente linfocitos CD4 y CD8.

En un primer estudio fase Ib, el KEYNOTE-028, en el que 24 pacientes pretratadas (63% con ≥ 2 líneas) con CC PDL1+ recurrente o metastásico recibieron tratamiento con pembrolizumab, se observó una tasa de respuestas del 17%, con una duración media de 5.4 meses, y una mediana de SG de 11 meses. Posteriormente, se publicó el estudio fase II KEYNOTE-158 (Chung et al, J Clin Oncol 2019), que incluyó 98 pacientes con carcinoma epidermoide de cérvix, de los que el 79% expresaban PD-L1, que habían sido tratadas con al menos una línea previa de quimioterapia, y que recibieron tratamiento con pembrolizumab, a dosis de 200 mg cada 3 semanas. La tasa de respuesta en las pacientes PD-L1+ fue del 14.3%, en las que en el 91% la respuesta tuvo una duración ≥ 6 meses. Estos resultados llevaron a la aprobación de este fármaco por la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU para pacientes con CC PD-L1+ que hayan progresado a una línea previa de quimioterapia.

Al igual que en otro tipo tumores, como el melanoma, la combinación de dos fármacos de inmunoterapia también parece una estrategia prometedora en el CC. Recientemente, se ha publicado el ensayo clínico fase I/II Checkmate 358 (Naumann RW, et al. J Clin Oncol 2019), exclusivamente con la cohorte de nivolumab 240 mg cada 2 semanas en monoterapia, en pacientes con CC, vulva o vagina diseminado, que ha mostrado una tasa de respuestas del 26.3%, independientemente del status de PD-L1, y una mediana de SG de 21.9 meses. La segunda parte de este mismo estudio evaluaba la combinación de ipilimumab + nivolumab a dos dosis diferentes: NIVO 3 mg/kg cada 2 semanas + IPI 1 mg/kg cada 6 semanas y NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg x 4 ciclos cada 3 semanas seguido de NIVO 240 mg cada 2. En ESMO 2019 se comunicó el análisis de los primeros 91 pacientes incluidos mostrándose un beneficio significativo en ambos brazos de tratamiento, principalmente en aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad recurrente o metastásica, con una tasa de respuestas del 31.6% en el brazo de NIVO+IPI y del 45.8% en el de NIVO+IPI3 (incluyendo 8 pacientes con respuesta completa), con independencia de la expresión de PDL1. Además, la mediana de duración de la respuesta en aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento previo todavía no ha sido alcanzada (mediana de seguimiento de 10 meses), con un perfil de efectos adversos manejable y acorde a lo previamente reportados para esta combinación utilizada en otro tipo de tumores.

Actualmente existen múltiples líneas de investigación y diversos estudios en marcha con fármacos inmumoduladores, tanto en monoterapia como en combinación, que nos permitirán establecer con mayor claridad el papel futuro que tendrá la inmunoterapia en las pacientes con CC. Entre ellos cabe resaltar dos ensayos fase III en primera línea que están evaluando el posible beneficio de la adición de un inhibidor de check-point (atezolizumab y pembrolizumab) a la combinación de un doblete de platino y paclitaxel más bevacizumab, así como un fase III en segunda línea que compara el anti-PD1 cemiplimab frente a QT elegida por el investigador, y del que se comunicarán resultados en breve.

Por otro lado, además de la inmunoterapia cabe destacar otros fármacos en desarrollo con resultados prometedores, como el tisotumab vedotin, un anticuerpo monoclonal frente al factor tisular conjugado con el agente disrupor de microtúbulos mono-metil auristatina E (MMAE). En ESMO 2020 se han comunicado los resultados de un ensayo fase II en pacientes con CC metástasico que habían recibido una o dos líneas de tratamiento previo, con una tasa de respuestas del 24%, con un tasa de control de la enfermedad del 72% y una duración media de la respuesta de 8.3 meses. La toxicidad ocular y la neuropatía son las toxicidades más relevantes del tisotumab vedotin, que fueron manejables en una mayoría de pacientes. El ensayo fase III en el que será comparado con QT a elección del investigador establecerá si este fármaco podrá incorporarse al arsenal terapéutico de manera estándar.

---

**Pembrolizumab está aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de cérvix recurrente o metastásico con sobreexpresión de PDL1 (CPS ≥ 1%), tras progresión a una primera línea de tratamiento con quimioterapia.**

**En Europa no hay ningún fármaco aprobado para la 2ª línea del cáncer de cérvix recurrente o metastásico.**

## Seguimiento

 e oncología

Antes de hablar de seguimiento hay que definir cuándo y cómo se realiza la evaluación de la respuesta al tratamiento con RT-QT. Debido al efecto de la irradiación durante las semanas siguientes a su finalización, no se recomienda reevaluar a estas pacientes antes de los 2 meses de la finalización de la radioterapia, y preferiblemente en torno a las 12 semanas tras la misma. Además de la exploración física y citología vaginal, en los países desarrollados es frecuente evaluar la respuesta con PET-TC (sobre todo si se dispone de otro inicial) y RM. Una vez confirmada la remisión completa tras RT-QT o en aquellas enfermas operadas de inicio, el seguimiento es un aspecto controvertido al no haber una evidencia de su efectividad ni de su impacto real en la SG.

El objetivo principal de este control es la detección de la recaída cuando aún es susceptible de un tratamiento curativo.

No existe consenso sobre las pruebas a realizar ni su periodicidad, aunque ante una mayor tasa de recidiva durante los dos primeros años (periodo en el que se producen el 80% de las mismas) determina que los diferentes protocolos recomiendan un control más exhaustivo en el primer y segundo año. En la Tabla 9 se indican las recomendaciones de seguimiento de la Society of Gynecologic Oncologist (SGO).

*Recomendaciones de seguimiento de la Society of Gynecologic Oncologist (SGO)*

### Cervical, vulvar, and vaginal cancer surveillance recommendations

| Variable   | Months   |  |  | Years  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  | 0-12   | 12-24  | 24-36  | 3-5  | >5   |
| <b>Review of symptoms and physical examination</b>   |  |  |  |  |  |
| Low risk (early stage, treated with surgery alone, no adjuvant therapy)  | Every 6 mo   | Every 6 mo   | Yearly <sup>a</sup>  | Yearly <sup>a</sup>  | Yearly <sup>a</sup>  |
| High risk (advanced stage, treated with primary chemotherapy/radiation therapy or surgery plus adjuvant therapy)         | Every 3 mo   | Every 3 mo   | Every 6 mo   | Every 6 mo   | Yearly <sup>a</sup>  |
| Papanicolaou test/cytologic evidence   | Yearly <sup>b</sup>  |
| Routine radiographic imaging (chest x-ray, positron emission tomography/computed tomography, magnetic resonance imaging) | Insufficient data to support routine use                     |
| Recurrence suspected   | Computed tomography and/or positron emission tomography scan |

<sup>a</sup> May be followed by a generalist or gynecologic oncologist; <sup>b</sup> Insufficient evidence for cancer recurrence but may have value in the detection of other lower genital tract neoplasia.

Salani. Surveillance for gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol* 2011.

## Epidemiología

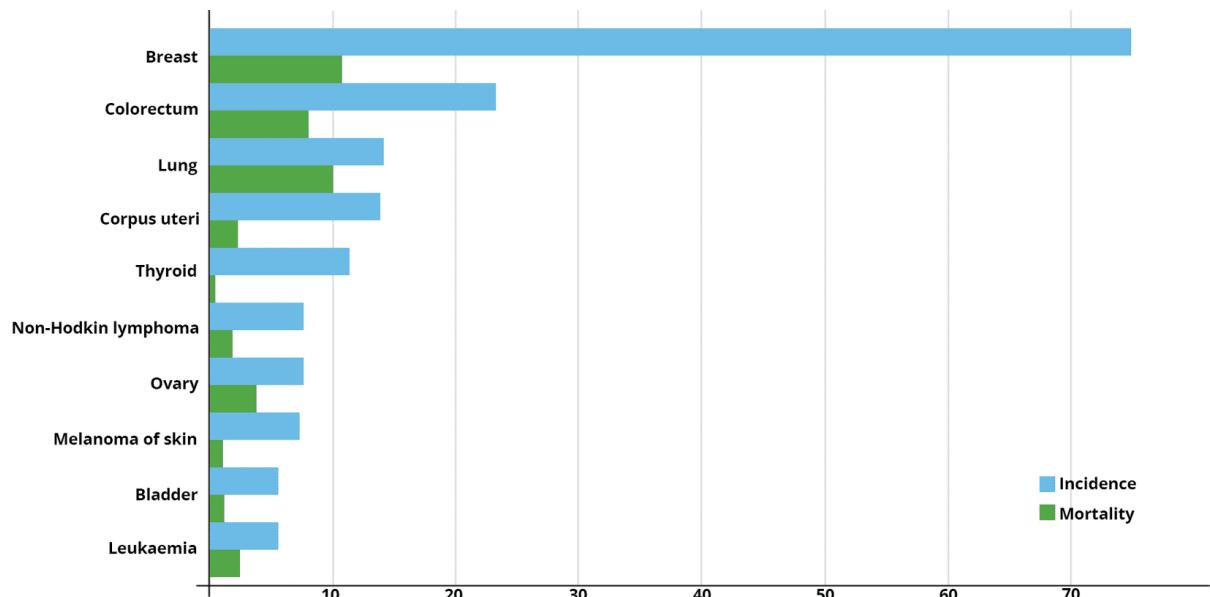
 e oncología

El cáncer de endometrio (CE) es el tumor ginecológico más frecuente, y el cuarto en frecuencia en mujeres de los países desarrollados, como es el caso de España, después del cáncer de mama, el cáncer colorrectal y el cáncer de pulmón. Al contrario que en el cáncer de cérvix, la incidencia del CE es superior en países desarrollados, con un riesgo acumulado a la edad de 75 años del 1.6%, a diferencia del 0.7% en países en vías de desarrollo. En el año 2020 se diagnosticaron en España 6.804 nuevos casos de cáncer de endometrio (Las cifras del cáncer en España 2020, SEOM).

De acuerdo a la estimación de Globocan realizada por la International Agency for Research on Cancer (IARC), en el año 2018 la incidencia de CE a nivel mundial fue de 8,4 casos/100.000 habitantes/año, y la mortalidad de 1,8/100.000 habitantes/año.



*Incidencia y mortalidad del cáncer de endometrio en España. GLOBOCAN 2018.*



## Etiopatogenia y factores de riesgo

 e oncología

Aunque la patogénesis del CE se relaciona habitualmente con la exposición excesiva y/o prolongada de estrógenos, esto no es así en todos los casos, y desde los años 80 se distinguen dos tipos etiopatogénicos muy diferentes de adenocarcinoma de endometrio, cuyas diferencias se muestran en la siguiente tabla.

Los CE tipo I suponen el 80% de los casos, e incluyen los carcinomas endometrioides grado 1 y 2, es decir, los considerados tumores estrógeno-dependientes (tanto referente a estrógenos exógenos como endógenos), y que suelen ir precedidos por una hiperplasia atípica. Con frecuencia expresan receptores hormonales, suelen diagnosticarse en estadios iniciales y se asocian a un pronóstico excelente.

Los CE tipo II son tumores no dependientes de estrógeno y se desarrollan sin relación con la hiperplasia de endometrio. No suelen estar presentes los otros factores de riesgo descritos en el Tipo I. Engloban los subtipos endometriode de alto grado, seroso, carcinosarcoma y células claras, se diagnostican en estadios más avanzados, y se asocian a un peor pronóstico.

Aunque estos dos tipos siguen considerándose desde el punto de vista etiopatológico, los hallazgos moleculares más recientes sugieren que este modelo dualístico tiene limitaciones, y actualmente se reconocen al menos cuatro subtipos moleculares de cáncer de endometrio, como veremos posteriormente.

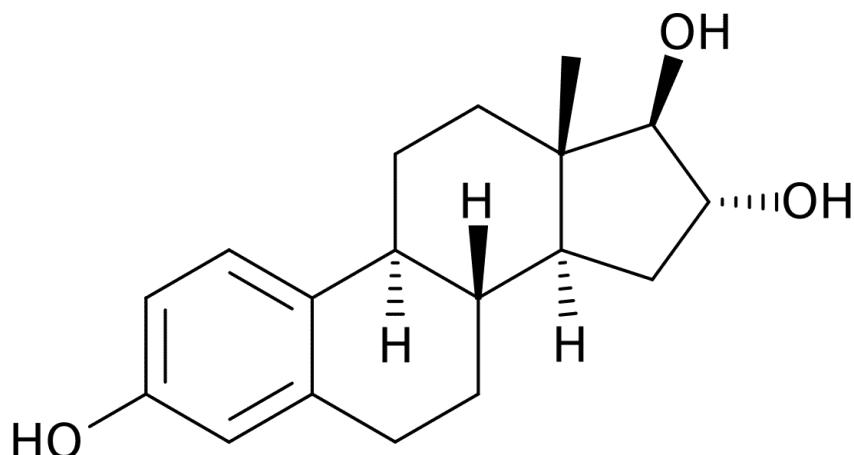
### *Diferencias clínico-patológicas entre los dos subtipos patogénicos de cáncer de endometrio*

|                                   | TIPO I              | TIPO II                                |
|-----------------------------------|---------------------|--|
| Relación con exceso de estrógenos | SI                  | NO                                     |
| Nuliparidad                       | SI                  | NO                                     |
| Obesidad                          | SI                  | NO                                     |
| Paridad                           | Nulíparas           | Mulíparas                              |
| Edad                              | 50-60 años          | 60-70 años                             |
| Lesión precursora                 | Hiperplasia atípica | No                                     |
| Tipo histológico                  | Endometriode        | Seroso, células claras, carcinosarcoma |
| Grado de diferenciación           | 1 o 2               | 3                                      |
| Invasión tumoral                  | Superficial         | Profunda                               |

| Metástasis linfáticas | Raras     | Frecuentes   |
|-----------------------|-----------|--------------|
| Estadio               | I         | II, III o IV |
| Pronóstico            | Excelente | Pobre        |

En este apartado únicamente expondremos los principales factores de riesgo de los tumores endometrioides de endometrio (Tipo 1), que como veremos más adelante son los tumores más frecuentes, representando el 80% del total de tumores de endometrio.

## EXPOSICIÓN A ESTRÓGENOS



El exceso de estrógenos puede ser debido a un aporte exógeno, como el tratamiento hormonal sustitutivo y el tamoxifeno, o a un aumento endógeno, como en el caso de la obesidad, una menarquia temprana y/o una menopausia tardía. Las pacientes con un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 tienen mayor riesgo de desarrollar CE, en relación con una mayor producción estrogénica asociada al aumento de actividad aromatasa en el tejido adiposo. El riesgo de CE aumenta progresivamente con cada incremento de 5 kg/m<sup>2</sup> en el IMC.

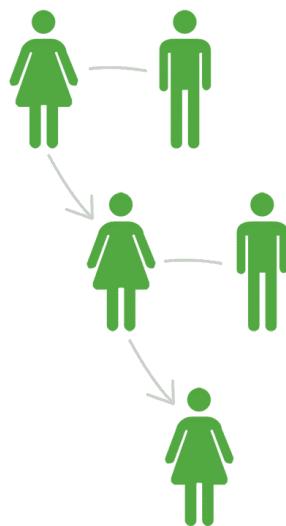
Diferentes estudios han demostrado que el riesgo de CE es de 3 a 7 veces mayor en mujeres que reciben tratamiento prolongado con tamoxifeno (habitualmente como adyuvancia de un cáncer de mama), comparado con las que no lo reciben. Esto se debe al efecto agonista parcial que tiene el tamoxifeno sobre el endometrio, de manera que estimula la proliferación endometrial y su posterior degeneración. Aunque estos hechos causan un cierto desconcierto entre las pacientes que comienzan un tratamiento con tamoxifeno, los tumores asociados al mismo son generalmente bien diferenciados, suelen ser diagnosticados en estadios precoces y se asocian, en general, a un buen pronóstico. En cualquier caso, a las pacientes que inician un tratamiento con tamoxifeno deberán ser informadas de este riesgo y que deben acudir al médico en caso de comenzar con metrorragia.

En el caso del tratamiento hormonal sustitutivo en pacientes postmenopaúsicas el riesgo de CE se reduce significativamente con la administración concomitante de progestágenos o con la utilización de anticonceptivos orales que únicamente contienen progestágenos.

**En las pacientes con cáncer de mama que están tomando tamoxifeno es importante educar y considerar posibles signos y síntomas de sospecha de cáncer de endometrio,**

**principalmente la aparición de una metrorragia.**

## SÍNDROMES HEREDITARIOS



El síndrome de Lynch está causado por mutaciones en línea germinal en cualquiera de los genes de reparación del sistema mismatch-repair (MMR): MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 y PMS2.

La inactivación de este sistema impide la correcta reparación de los errores ocurridos durante la replicación. Estos errores ocurren con mayor frecuencia en las secuencias de microsatélites (repeticiones múltiples de uno a seis nucleótidos) debido a su naturaleza repetitiva dando lugar al fenómeno conocido como inestabilidad de microsatélites (MSI), observado en los tumores deficientes para el sistema MMR. Las familias con síndrome de Lynch tienen un riesgo aumentado de padecer multitud de tumores, entre los que cabe destacar el cáncer colorrectal y el CE. El riesgo de desarrollar CE a lo largo de la vida en pacientes portadoras de estas mutaciones oscila entre un 18% (en las mutaciones de MLH1) y un 30% (en las mutaciones de MSH2).

Clásicamente se recomendaba realizar el estudio de MSI en mujeres con CE menores de 50 años, o en aquellas pacientes con historia familiar de CE y colorrectal que cumplan los criterios de Amsterdam o Bethesda, establecidos para estudio del síndrome de Lynch. Sin embargo, en la actualidad se recomienda realizar estudio inmunohistoquímico (IHQ) de proteínas reparadoras del sistema MMR a nivel somático en todos los CE con el objetivo de establecer el subtipo molecular. En aquellas pacientes que presenten pérdida de expresión de alguna proteína reparadora en el tumor deberán ser derivadas a una Unidad de Consejo Genético para descartar una mutación germinal.

---

**Al igual que en el cáncer colorrectal y otros tumores relacionados con el síndrome de Lynch la inactivación del sistema MMR también podría ser somática. No obstante, es importante**

**derivar a todas las pacientes con pérdida de la expresión inmunohistoquímica de las proteínas reparadoras o con inestabilidad de microsatélites a una Unidad de Consejo Genético. Para más información ver el módulo de Consejo Genético en Cáncer.**

El síndrome de Cowden, producido por una mutación en el gen PTEN, se caracteriza por la aparición de hamartomas múltiples y aumentar el riesgo de desarrollo de algunos tumores. El riesgo de desarrollar CE a lo largo de la vida oscila entre el 13% y el 19%.

El síndrome cáncer de mama-cáncer de ovario, asociado a las mutaciones en los genes BRCA1/2, sobre todo BRCA1, podría incrementar el riesgo de desarrollar CE, principalmente en mujeres en tratamiento con tamoxifeno.

## EDAD



El CE es diagnóstico habitualmente en mujeres postmenopáusicas, con una edad media al diagnóstico de 62 años. En mujeres por debajo de los 50 años se suele asociar a otros factores de riesgo como la obesidad.

---

**La mayoría de los casos se diagnostican en mujeres postmenopáusicas, entre los 55-65 años. Sólo un 25% se presenta en premenopáusicas y un 5% en mujeres menores de 40 años.**

## Screening

 e oncología

---

En la población general no se recomienda el screening de rutina, ya que no existen datos que apoyen la eficacia en la reducción de la mortalidad por CE. Lo mismo ocurre en las pacientes que están tomando tamoxifeno, recomendándose no realizar screening en ausencia de síntomas.

Incluso en las mujeres con síndrome de Lynch tampoco hay datos consistentes que apoyen el cribado de manera sistemática. Sin embargo, existe consenso en que éste debe ser ofrecido en mujeres asintomáticas que desean tener hijos o en aquellas que rechazan la cirugía profiláctica. La exploración ginecológica debe comenzar a la edad de 30-35 años o 5-10 años antes de la edad más temprana del primer diagnóstico de cualquier cáncer asociado al síndrome en la familia. Se recomienda la realización de una ecografía transvaginal, aspiración de endometrio y CA 125 anualmente.

## Historia

 e oncología

---

Como se ha comentado, la mayoría de tumores endometriales tienen una evolución lenta, y suelen diagnosticarse en estadios iniciales. Los tumores de alto grado, incluyendo los serosos, células claras y carcinosarcomas, tienen una mayor tendencia a una diseminación ganglionar y hematogena precoz.

Los tumores bien diferenciados tienden a limitar su diseminación a la superficie del endometrio, mientras que los pobremente diferenciados suelen invadir el miometrio, llegando con frecuencia al cérvix. Tras infiltración de la serosa uterina se puede producir una invasión por contigüidad de los tejidos adyacentes (vejiga, colon). Cuando se produce una diseminación ganglionar, suele ocurrir primero en los ganglios pélvicos y luego en los para-aórticos.

Las metástasis a distancia son poco frecuentes, y pueden afectar al peritoneo, ganglios inguinales y supraclaviculares, pulmones, hígado, hueso, vagina y cerebro. Los subtipos histológicos más agresivos (seroso, células claras) se diagnostican en etapas avanzadas con más frecuencia, y pueden adoptar un patrón de extensión similar al cáncer de ovario (frecuente afectación ganglionar y peritoneal).

## Anatomía patológica y biología molecular

 e oncología

En la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se distinguen 7 subtipos histológicos diferentes principales, entre los que recientemente se ha añadido el carcinosarcoma, ya que éste debe ser considerado un carcinoma desde el punto de vista biológico y terapéutico. Aproximadamente un 8% de los CE se asocia de manera sincrónica a un tumor ovárico de similar histología.

### Carcinoma endometrioides

Representa casi el 80% de los CE, y es el prototipo del Tipo I patogénico. Se reconocen cuatro variantes histológicas. Abarca un espectro de neoplasias con diferenciación histológica variable, clásicamente divididos en tres grados. Sin embargo, la clasificación OMS 2020 recomienda realizar ya una diferenciación binaria del grado, de manera que los grado 1 y 2 se agruparían en bajo grado, y el grado 3 como alto grado. Puede existir una diferenciación escamosa en el 25-50%. Suelen expresar receptores de estrógeno y/o de progesterona.

El carcinoma endometrioides de patrón mucinoso fue considerado una entidad diferente en la clasificación OMS 2014, pero la clasificación OMS 2020 lo considera un patrón de carcinoma endometrioides. Supone el 1-9% de los CE. Hay que hacer diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma de endocervix. Para ser considerado primario de endometrio se debe investigar que no exista un tumor de las mismas características en el cuello uterino.

### Carcinoma seroso

Es el prototipo de tipo II patogénico y representa menos del 10%. En el endometrio todos los carcinomas serosos son de alto grado por definición. Desde un punto de vista morfológico y biológico es similar al seroso de alto grado de ovario. Es un subtipo histológico muy agresivo. Se asocia generalmente con la invasión miometrial profunda y extensa invasión linfovascular. A veces puede ser difícil el diagnóstico diferencial entre un subtipo seroso y un endometrioides de alto grado. Con frecuencia presenta una mutación de p53 con la subsiguiente alteración en su expresión.

### Carcinoma de células claras

Es responsable del 5% de los CE. También se le considera dentro del tipo II patogénico, es de alto grado por definición, y se asocia a mal pronóstico. No suele expresar receptores hormonales ni tener alteración de p53.

### Carcinoma mixto

Los subtipos endometrioides y serosos pueden coexistir en un mismo tumor. Cuando cada uno de componentes está presente en al menos 5% del tumor, el tumor se diagnostica como mixto. Para evitar un diagnóstico incorrecto se deben utilizar criterios rigurosos, y el diagnóstico debe ser confirmado con la

ayuda de la patología molecular.

### Carcinoma indiferenciado

Se trata de un subtipo histológico que ha suscitado un gran interés en los últimos años. Supone del 1% al 10% de los CE, y se asocia con frecuencia (40-50% de los casos) a MSI, y, por tanto, al Síndrome de Lynch. Se trata de un subtipo muy agresivo, de manera que en más del 50% de los casos se diagnostica en estadios avanzados.

### Carcinoma neuroendocrino

Tumor muy infrecuente, que puede ser puro o mixto, frecuentemente con carcinoma endometrioide. Con cierta frecuencia tiene inestabilidad de microsatélites. Se asocia a una elevada mortalidad.

### Otros subtipos raros

La OMS 2020 reconoce tres subtipos raros de CE: el carcinoma mesonéfrico-like, el carcinoma escamoso, y el carcinoma mucinoso de tipo gastrointestinal, todos ellos asociados a un comportamiento agresivo.

### Carcinosarcoma

También llamado tumor mülleriano mixto maligno. Representa menos del 5% de los CE. Consta de un componente epitelial y otro estromal. Inicialmente fue considerado como un sarcoma, pero en la actualidad se le reconoce como un carcinoma metaplásico, en el que el componente epitelial, que suele ser seroso o endometrioide, se desdiferencia en sarcoma. Es clasificado como un tumor de alto grado que pertenece al Tipo II patogénico. El tratamiento sistémico indicado es el mismo que el del carcinoma seroso. Se asocia a mal pronóstico.

Además de las diferencias morfológicas, los subtipos histológicos de CE presentan unas alteraciones claramente diferenciales con respecto a la biología molecular. En la siguiente tabla se describen las principales diferencias moleculares entre los dos subtipos más frecuentes: endometrioide y seroso.

#### *Características moleculares de los subtipos de cáncer de endometrio endometrioide y seroso*

| Biomarcador | Alteración         | Frecuencia en Endometrioide (%) | Frecuencia en Seroso (%) |
|-------------|--------------------|---------------------------------|--------------------------|
| PTEN        | Pérdida de función | 80                              | 0-10                     |
| KRAS        | Mutación           | 25                              | 4                        |

| Biomarcador                           | Alteración                      | Frecuencia en Endometrioide (%) | Frecuencia en Seroso (%) |
|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| ctnnb4 / β-catenina                   | Mutación / expresión nuclear    | 40                              | 0-5                      |
| MI                                    | Inestabilidad de microsatélites | 20-45                           | 0-5                      |
| FGFR-2                                | Mutación                        | 10                              | 1                        |
| PIK3CA                                | Mutación                        | 50                              | 40                       |
| Receptor de estrógenos / progesterona | Expresión                       | 70-73                           | 20-24                    |
| PIK3RI                                | Mutación                        | 40                              | 0                        |
| PIK3R2                                | Mutación                        | 5                               | 25                       |
| ARID1A                                | Mutación / Pérdida de función   | 35                              | 7                        |
| EGFR                                  | Sobre-expresión                 | 46                              | 34                       |
| Estatmina                             | Sobre-expresión                 | 15                              | 64                       |
| HER 2                                 | Sobre-expresión                 | 3-10                            | 32                       |
| E-cadherina                           | Pérdida de función              | 5-50                            | 60-90                    |
| P16                                   | Pérdida de función              | 8                               | 45                       |
| Ciclina D1/E                          | Amplificación                   | 2-5                             | 26-42                    |
| P53                                   | Mutación                        | 11                              | 80-90                    |

The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) publicó un estudio en CE, donde se analizaron una serie 373 tumores con diferentes tipos de estudios moleculares (secuenciación de exoma y de miARN, análisis de metilación de ADN, expresión génica y expresión proteica). El análisis de secuenciación del exoma permitió realizar una clasificación molecular del CE, con los 4 subtipos que se describen en la siguiente tabla, que, como veremos más adelante, se asocian a un pronóstico claramente diferenciado.

#### Clasificación molecular del carcinoma de endometrio según el estudio TCGA

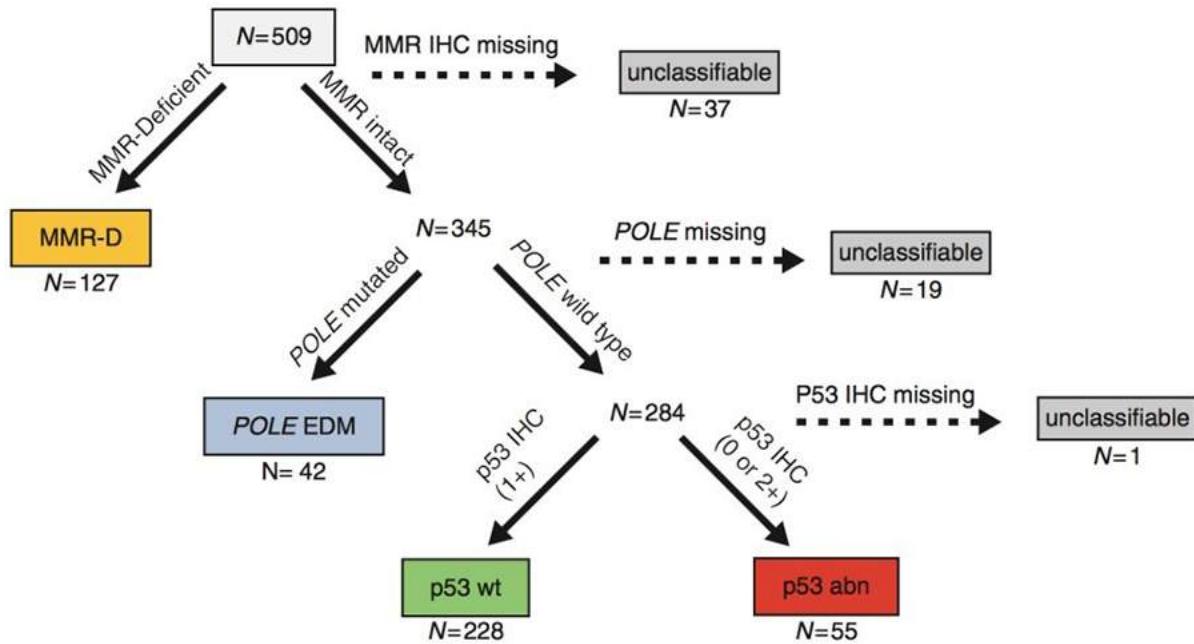
| Subtipo molecular | Frecuencia | Características |
|-------------------|------------|-----------------|
|-------------------|------------|-----------------|

| Subtipo molecular                                | Frecuencia | Características   |
|--|------------|---|
| POLE (ultramutado)                               | 7%         | Alta tasa de mutaciones (PTEN, PIK3CA, ARID1A,...)                                |
| Inestabilidad de microsatélites (hiperpermutado) | 28%        | Endometrioides<br>Alta tasa de mutaciones (KRAS, PTEN, PIK3CA,...)                |
| Bajo número de copias (endometrioides)           | 39%        | Endometrioides<br>Baja tasa de mutaciones (CTNNB1), estabilidad de microsatélites |
| Alto número de copias (seroso-like)              | 26%        | Serosos y 1/4 endometrioides G3<br>Mutaciones en TP53                             |

A raíz del estudio del TCGA se elaboró un modelo llamado ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer), con el objetivo de poder identificar los 4 subtipos moleculares con una tecnología más accesible para los laboratorios de Anatomía Patológica (mediante la detección de mutaciones en POLE por secuenciación y el resto a través de IHQ). La valoración de MSI por IHQ se realiza mediante el estudio de 4 proteínas reparadoras del ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2). En el cáncer de colon se considera suficiente realizar el screening de MSI con solo dos de estas proteínas (MSH6 y PMS2), ya que la pérdida de expresión de MLH1 va ligada siempre a pérdida de PMS2, y la pérdida de MSH2 a pérdida de MSH6. Por tanto, la realización del screening con dos proteínas, y expandir el estudio a las otras dos solo en caso de alteración de alguna de las primeras, podría ser una aproximación más eficiente, aunque aún no se considera totalmente validada en CE. La diferenciación entre los subtipos "bajo número de copias" y "alto número de copias" desde un punto de vista IHQ se realiza mediante el estudio de la proteína p53, considerándose que la expresión anormal de ésta es indicativa del subtipo "alto número de copia" o seroso-like.

Se estableció un algoritmo para llevar a cabo las determinaciones en forma de "árbol de decisión" (ver siguiente figura), aunque desde un punto de vista práctico suelen realizarse simultáneamente todas las determinaciones IHQ. Como veremos más adelante, la guía de la ESGO (European Society of Gynaecological Oncology), ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) y ESP (European Society of Pathology) recientemente publicada ha establecido una clara recomendación para que la determinación de estos subtipos moleculares, mediante el modelo ProMisE, se incorpore a la práctica clínica, debido a su clara implicación pronóstica y terapéutica.

*Algoritmo ProMisE (IHQ: Inmunohistoquímica; MMR-D: sistema MMR deficiente, POLE EDM: Mutaciones Dominio Exonucleasa en el gen POLE; wt: wild type; abn: abnormal)*



## Diagnóstico

 e oncología

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más frecuente del CE es el sangrado vaginal anormal o metrorragia, fundamentalmente en una mujer peri o postmenopáusica. El 90% de las pacientes debutan con este síntoma. Sin embargo, hay que tener en cuenta que de entre los muchos procesos que cursan con metrorragia en la postmenopausia sólo entre el 3% y el 20% de los casos tendrán como causa el CE, aunque otro 5-15% serán debidas a una hiperplasia. De ahí la necesidad de desarrollar un método sensible para el diagnóstico precoz. El error más frecuente en el manejo de estas mujeres es pensar que el sangrado es debido a un tratamiento estrogénico o a una vaginitis, o bien que ese sangrado no es un síntoma de suficiente entidad para poner en marcha los protocolos de diagnóstico de CE.

En la mujer premenopáusica el signo más frecuente de sospecha será el sangrado uterino persistente en mujeres con factores de riesgo (obesidad, anovulación crónica, etc). La leucorrea y la mucorrea son síntomas mucho menos frecuentes, que pueden estar presentes en el 3% de las pacientes.

Excepcionalmente (1-5%) se detecta en fase asintomática o por presencia de metástasis.

Ocasionalmente la sospecha diagnóstica puede producirse ante la aparición de ciertos hallazgos en la citología vaginal rutinaria de screening del cáncer de cérvix: células glandulares atípicas, células endometriales o adenocarcinoma.

**La metrorragia es el primer síntoma en casi todas las pacientes con CE, lo que permite que la mayoría de estos tumores se diagnostiquen en estadio I.**

### DIAGNÓSTICO

En primer lugar, hay que realizar una exploración física, para confirmar que el sangrado tiene un origen uterino, evaluar el tamaño y movilidad del útero, así como para detectar posibles masas pélvicas, aunque las pacientes con estadios iniciales de cáncer de endometrio no suelen presentar aumento de tamaño uterino. Se ha de realizar una palpación de las áreas ganglionares, con especial importancia en las áreas inguinales.

La ecografía ginecológica suele ser la primera prueba de imagen que se realiza. En mujeres postmenopáusicas se analizará si existe o no engrosamiento endometrial; un grosor endometrial mayor de 4 mm es una indicación de biopsia endometrial, mientras que ésta podría diferirse en aquellos casos con un grosor endometrial menor. En mujeres premenopáusicas el grosor endometrial no debe considerarse para establecer la indicación de biopsia.

El diagnóstico se realizará con la obtención de tejido endometrial para su estudio histológico. La toma directa de células endometriales se puede hacer por diversos métodos, incluso de forma ambulatoria, mediante lavado, aspirado o cepillado, pero la precisión del método oscila entre un 60-80%. El método ideal para el diagnóstico es la histeroscopia y el legrado fraccionado, aunque actualmente suele utilizarse el Doble Aspirado Biopsia Endometrial (DABE) con resultados similares al legrado fraccionado.

La histeroscopia permite la visualización tanto del canal endometrial como de la cavidad uterina y, al mismo tiempo, nos permite obtener la biopsia selectiva de la lesión sospechosa, si la hubiera. Por otro lado, la visualización completa de la cavidad uterina nos puede informar acerca del estadio y factores pronósticos. Hay mayor porcentaje de metástasis ganglionares en tumores mayores de 2 cm. En caso de afectación de toda la cavidad (35% de los casos) podemos precisar si hay o no afectación endocervical (lo que supondría ya un estadio II).

## ESTADIFICACIÓN

El sistema de estadificación más utilizado es el de la FIGO (siguiente tabla), que se basa en datos quirúrgicos. Sin embargo, la valoración preoperatoria es fundamental tanto para conocer la extensión de la enfermedad como para valorar el estado general de la paciente, teniendo en cuenta la edad media en la que se desarrolla esta neoplasia y la patología asociada que generalmente tiene (obesidad, hipertensión arterial, cardiopatías, etc.).

Las exploraciones que se realizan habitualmente tras el diagnóstico de CE para una evaluación preoperatoria adecuada son las siguientes:

### Análisis de sangre

No hay evidencia de la utilidad clínica de ningún marcador tumoral. Aún así, el marcador CA 125 se realiza con frecuencia en muchos centros, ya que si estuviera elevado podría ser útil para el seguimiento.

### RM pélvica

Predice con una precisión de un 80% la invasión miometrial, además de dar información complementaria de otras estructuras pélvicas. La indicación de la RM no está completamente definida. Suele realizarse en caso de subtipos histológicos de alto riesgo o endometrioides de alto grado, pero es controvertida su indicación en tumores inicialmente considerados de bajo riesgo. También puede ser útil para evaluar la presencia de posibles adenopatías.

### RX tórax

### TC de tórax, abdomen y pelvis

Sólo suele realizarse en los casos de alto riesgo, bien por subtipo histológico o por ser localmente avanzado en las exploraciones previas.

#### PET-TC

Resulta útil para la detección de enfermedad ganglionar y metástasis a distancia, donde se muestra superior a cualquier otra técnica de diagnóstico por imagen, pero no suele realizarse de manera rutinaria en el CE. Tan sólo se plantea en determinados casos de muy alto riesgo o hallazgos dudosos en RM y/o TC.

| Estadio I   | Tumor confinado al cuerpo del útero   |
|-------------|---|
| IA          | No invasión del miometrio o inferior a la mitad                                       |
| IB          | Invasión del miometrio igual o superior a la mitad                                    |
| Estadio II  | Tumor que invade estroma cervical sin extenderse más allá del útero                   |
| Estadio III | Extensión local y/o regional del tumor  |
| IIIA        | Tumor que invade serosa del cuerpo uterino y/o anejos                                 |
| IIIB        | Afectación vaginal y/o parametrial  |
| IIIC        | Metástasis en ganglios pélvicos y/o paraaórticos                                      |
| IIIC1       | Ganglios pélvicos positivos   |
| IIIC2       | Ganglios paraaórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos                 |
| Estadio IV  | Tumor que invade mucosa de vejiga y/o rectal  |
| IVA         | Tumor que invade mucosa vesical y/o rectal  |
| IVB         | Metástasis a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales |

**La estadificación del CE es quirúrgica, por lo que no se puede establecer hasta después de la cirugía reglada. El sistema de estadificación más utilizado es el de la FIGO.**

## Factores pronósticos

 e oncología

### Estadio tumoral

El principal factor pronóstico del CE, al igual que ocurre en otros tumores, es el estadio tumoral. Como se ha comentado, la gran mayoría de CE se asocian a un pronóstico favorable, al ser diagnosticados con frecuencia en un estadio I, en el que la SG a 5 años oscila entre el 85% y 90%. En el estadio II la SG a 5 años se sitúa en torno a un 75-85%, en el III en un 50-65% y en el IV por debajo del 30%.

### Afectación ganglionar

La afectación ganglionar ensombrece el pronóstico, más aún si existe infiltración de ganglios paraaórticos. Cuando los ganglios no están afectos la SG a 5 años es del 85%, mientras que disminuye hasta el 35% en caso contrario.

### Tipo histológico

También se ha mencionado previamente. Los subtipos histológicos englobados dentro de tipo II patogénico (seroso, células claras y carcinosarcoma) se asocian a un peor pronóstico, y a una mayor incidencia de estadios avanzados al diagnóstico. Entre el 60-70% de los tumores serosos tienen enfermedad extrauterina en el momento del diagnóstico. La SG a 5 años de las pacientes con carcinoma seroso es de sólo un 25% frente al 80% de las que tienen un carcinoma endometrioides.

Ciertos subtipos histológicos, aún menos frecuentes, como el carcinoma indiferenciado o desdiferenciado y el neuroendocrino también tienen mal pronóstico.

### Grado histológico

Es un factor pronóstico sólo para el carcinoma endometrioides ya que el resto de tipos histológicos (a excepción del mucinoso) son considerados de alto grado. En un análisis de 600 pacientes con estadios I, la SG a 5 años fue del 94% para pacientes con carcinomas grado 1, 84% para las que tenían tumores grado 2, y el 72% para las de grado 3.

Hay una relación directa entre el grado, la invasión del miometrio y la afectación ganglionar. El 50% de los tumores G3 invaden más de la mitad de la pared miometrial, el 30% tiene afectación ganglionar en pelvis y el 20% en ganglios paraaórticos. La SG a 5 años de pacientes con estadio IB y G3 es de sólo el 58% (mientras que en el resto de estadios I suele estar por encima del 85%).

En pacientes con estadio III existen diferencias importantes en la tasa de SG a 5 años en función del grado histológico, disminuyendo desde el 83% en pacientes con G1, al 68% con G2, y hasta sólo el 48% con G3.

### Invasión del miometrio

Es un factor relevante dentro de los estadios I, de manera que la presencia de invasión de más de la mitad del miometrio se tiene en cuenta para establecer las indicaciones de adyuvancia, como luego veremos.

La profundidad de invasión del miometrio está relacionada con una mayor probabilidad de extensión extrauterina y de recaída. Suele correlacionarse con el grado histológico, de tal manera que los tumores con G1 tienen con menos frecuencia invasión de más de la mitad del miometrio que los tumores con G3.

### Invasión linfovascular (ILV)

Factor pronóstico que también se tiene en consideración de cara a la indicación de radioterapia en pacientes con riesgo intermedio, como se explicará posteriormente. Su presencia se asocia a metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos en un 27% y 19% de los casos, respectivamente.

### Otros factores clínico-patológicos

La edad mayor de 60 años y el tamaño del tumor primario igual o mayor de 2 cm también se asocian a un peor pronóstico. Asimismo, la raza negra influye negativamente en el pronóstico, mientras que la asiática parece asociarse con una evolución más favorable.

Otros factores que clásicamente habían sido asociados al pronóstico, como la afectación del segmento inferior del útero o la citología peritoneal positiva, son actualmente controvertidos. Por este motivo la citología peritoneal ya no se incluye en la última estadificación de la FIGO.

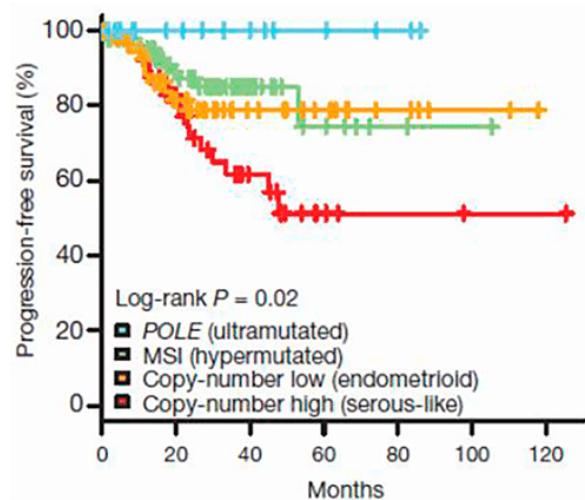
### Biomarcadores

En los últimos años se han investigado diversos biomarcadores que han mostrado una influencia en el pronóstico del CE.

Los subtipos moleculares, explicados previamente, tienen una clara correlación con el pronóstico, como se observa en la siguiente figura. Concretamente, el subtipo asociado a la mutación de POLE presenta un pronóstico excepcionalmente bueno, a pesar de que la mayoría de los casos se trata de tumores de alto grado, mientras que el subtipo "seroso-like" (asociado a expresión anormal de p53) es el que se asocia a un peor pronóstico. No se encontró una clara correlación entre los subtipos moleculares y los grupos de riesgo según criterios clínicos, que se explicarán en el siguiente apartado, salvo una coincidencia del 89% de los casos de pacientes con p53 mutado y el subgrupo clínico de riesgo alto.

**Existen otros biomarcadores con relevancia en el pronóstico del CE. La sobre-expresión de L1CAM y la mutación de CTNNB1 (gen de beta-catenina) se han asociado a un peor pronóstico, por lo que se considera que su determinación podría ayudar a evaluar el pronóstico del CE con mayor precisión, sobre todo en el carcinoma endometrioides de bajo grado. Sin embargo, en la reciente guía ESGO-ESTRO-ESP no se han incluido estos biomarcadores en la estratificación del riesgo.**

*Supervivencia libre de progresión asociada a los subtipos moleculares de cáncer de endometrio (The Cancer Genome Atlas Research Network, Nature 2013).*



---

**En los estadios iniciales los principales factores pronósticos clínico-patológicos son el tipo histológico, el grado histológico, la invasión miometrial y la invasión linfovascular.**

**Desde el momento del diagnóstico del CE debe determinarse el subtipo molecular debido a las implicaciones pronósticas y terapéuticas que tiene en la actualidad.**

## Estratificación del riesgo

 e oncología

Para la decisión del tratamiento adyuvante más adecuado, en el CE se debe realizar una estratificación del riesgo de recaída en función de los factores pronósticos presentes.

En la reciente guía de la ESGO-ESTRO-ESP se ha actualizado la estratificación de los grupos de riesgo, diferenciándose dos clasificaciones en función de si el estudio molecular está o no disponible. En la siguiente tabla se muestran los grupos de riesgo definidos, con la descripción de cada uno y el nivel de evidencia establecido.

### Grupos de riesgo de carcinoma de endometrio según consenso de ESGO-ESTRO-ESP 2020

| Risk group          | Molecular classification unknown   | Molecular classification known*†  |
|---------------------|--|---|
| Low                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage IA endometrioid + low-grade‡ + LVSI negative or focal</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage I-II <b>POLEmut</b> endometrial carcinoma, no residual disease</li> <li>▶ Stage IA <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal</li> </ul>  |
| Intermediate        | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage IB endometrioid + low-grade‡ + LVSI negative or focal</li> <li>▶ Stage IA endometrioid + high-grade‡ + LVSI negative or focal</li> <li>▶ Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage IB <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal</li> <li>▶ Stage IA <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + high-grade‡ + LVSI negative or focal</li> <li>▶ Stage IA <b>p53abn</b> and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion</li> </ul> |
| High-Intermediate   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage I endometrioid + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion</li> <li>▶ Stage IB endometrioid high-grade‡ regardless of LVSI status</li> <li>▶ Stage II</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage I <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion</li> <li>▶ Stage IB <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma high-grade‡ regardless of LVSI status</li> <li>▶ Stage II <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma</li> </ul>  |
| High                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage III-IVA with no residual disease</li> <li>▶ Stage I-IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage III-IVA <b>MMRd/NSMP</b> endometrioid carcinoma with no residual disease</li> <li>▶ Stage I-IVA <b>p53abn</b> endometrial carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease</li> <li>▶ Stage I-IVA <b>NSMP/MMRd</b> serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease</li> </ul>              |
| Advanced metastatic | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage III-IVA with residual disease</li> <li>▶ Stage IVB</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Stage III-IVA with residual disease of any molecular type</li> <li>▶ Stage IVB of any molecular type</li> </ul>  |

*POLEmut: Subtipo asociado a mutación en POLE;*

*MMRd: Subtipo asociado a MisMatchRepair deficiency o MSI;*

*NSMP: Subtipo sin alteración molecular específica (Non Specific Molecular Profile);*

*p53abn: Subtipo asociado a expresión anormal de p53;*

*LVSI: Invasión linfovascular (Condin N et al, Int J Gynecol Cancer 2020)*

## Tratamiento de estadios iniciales (I-II)

 e oncología

Al igual que ocurre con el cáncer de cérvix, en el tratamiento del CE suelen estar involucrados varios especialistas, por lo que es importante que la decisión y secuencia terapéutica se tome en un comité de tumores.

En los estadios iniciales y localmente avanzados es habitual comenzar por el tratamiento quirúrgico, y posteriormente, según la categorización del riesgo, decidir si procede tratamiento adyuvante, ya sea con radioterapia (RT) o con quimioterapia (QT).

### CIRUGÍA

Es el tratamiento más importante en el CE, ya que, dado que la mayoría de pacientes se van a diagnosticar en un estadio I y con histología favorable (endometrioide), la resección quirúrgica podría ser suficiente para conseguir la curación.

El abordaje quirúrgico estándar es la histerectomía total con salpingooforectomía bilateral con la estadificación quirúrgica pertinente (ver más adelante). La cirugía del CE se puede realizar por laparotomía o por laparoscopia, siendo esta última la técnica de elección y más utilizada en la actualidad, por su menor morbilidad. Un meta-análisis publicado con los datos de los estudios que compararon la histerectomía por vía laparoscópica frente a la laparotomía ha confirmado la reducción de las tasas de complicaciones quirúrgicas y las estancias hospitalarias con la laparoscopia. La SG fue similar con ambos tratamientos. La cirugía robótica podría ser una alternativa al abordaje laparoscópico, aunque no claramente mejor y sí más cara. En los casos de graves comorbilidades se puede realizar una histerectomía por vía vaginal con salpingooforectomía bilateral, después de excluir por imagen la enfermedad avanzada.

En cuanto a la extensión de la estadificación quirúrgica existen una serie de controversias, aún no resueltas por completo:

#### Estadificación ganglionar quirúrgica

En diferentes ensayos clínicos no se ha demostrado que la linfadenectomía pélvica tenga un valor terapéutico en los estadios iniciales. Sin embargo, la estadificación ganglionar es importante hacerla, sobre todo en los grupos de riesgo intermedio y alto, para realizar una estadificación adecuada y decidir las terapias adyuvantes. Tan sólo en las pacientes con ausencia de invasión miometrial no sería necesaria. Siempre se deben extirpar los ganglios aumentados de tamaño pero no está bien establecido cuál debe ser el número de ganglios obtenidos (aunque suele recomendarse por encima de 10). La guía de la ESGO 2020 recoge que la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) ya puede ser una alternativa estándar a la linfadenectomía, realizándose ya de manera rutinaria en una mayoría de centros.

#### Linfadenectomía para-aórtica

Existen dudas de cuándo realizarla y con qué extensión, pero la opinión mayoritaria es que debería llevarse a cabo hasta los vasos renales. Se realiza habitualmente en los casos de alto riesgo (tumores profundos, alto grado e histologías desfavorables), sobre todo cuando exista afectación de ganglios pélvicos.

## Citología peritoneal

Ya no se considera necesario realizarla, al no considerarse en la última actualización de la clasificación de la FIGO.

## Omentectomía

Se recomienda en el carcinoma seroso, pero actualmente no se considera obligatoria en las otras histologías desfavorables (células claras, indiferenciado y carcinosarcoma).

En pacientes menores de 45 años con tumores endometrioides en estadios IA se podría plantear una preservación ovárica. En caso de realizarla, sí sería recomendable hacer la salpinguectomía bilateral.

**En pacientes inoperables por criterios médicos, la radioterapia podría ser una alternativa, aunque los resultados en términos de supervivencia no son comparables a la cirugía. Cuando tampoco sea posible realizar una radioterapia, se puede ofrecer tratamiento hormonal paliativo.**

## RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Las indicaciones de RT adyuvante, así como el tipo de irradiación recomendada (pérvica externa o braquiterapia) se establecen en función de los factores pronósticos presentes, empleándose la estratificación del riesgo previamente mencionada. En la tabla de más adelante se especifican las indicaciones RT según cada grupo de riesgo.

El grupo de bajo riesgo no requiere ningún tratamiento adyuvante, mientras que en el grupo de riesgo intermedio hay controversia acerca del tratamiento más adecuado. Tres ensayos clínicos randomizados (ASTEC-NCIC CTG EN.5, PORTEC-1 y GOG99) y un meta-análisis realizados en pacientes con riesgo intermedio han mostrado que la RT pérvica externa adyuvante disminuye el riesgo de recaída local frente a la observación (4% vs 14%), sin impacto en la SG y con un aumento de efectos adversos (principalmente toxicidad gastrointestinal). La reducción del riesgo de recaída se conseguía principalmente a expensas de reducir la recaída vaginal. Esta disminución era más relevante en las pacientes que presentan otros factores de mal pronóstico (grado 3 o ILV), a las que se catalogó como grupo de riesgo intermedio-alto. Un estudio posterior, PORTEC-2, comparó la RT externa con la braquiterapia, y mostró que la braquiterapia conseguía un excelente control vaginal con menor toxicidad que la RT externa. La RT externa + braquiterapia tampoco ha demostrado ser más eficaz que la braquiterapia sola. Por todo ello, en pacientes con riesgo intermedio el tratamiento adyuvante indicado es la braquiterapia, aunque la abstención terapéutica es otra opción considerada aceptable (sobre todo en pacientes menores de 60 años).

En pacientes con riesgo intermedio-alto y con estadificación quirúrgica adecuada la opción más recomendada sería la braquiterapia o la RT pélvica externa (esta última sobre todo en estadio II o con ILV), aunque también se podría valorar la abstención terapéutica. En los casos que no se haya realizado una linfadenectomía, la RT pélvica externa está claramente indicada.

Por otro lado, el estudio GOG249, publicado en el año 2019, no demostró diferencias en SLP ni en SG entre la combinación de braquiterapia y quimioterapia en comparación con RT pélvica externa en las pacientes con un carcinoma endometrioide estadio I con riesgo intermedio o alto, estadio II, o tumores serosos o de células claras en estadios I-II. Las tasas de recurrencia vaginal y a distancia fueron similares en ambos brazos.

Las pacientes con riesgo alto constituyen un grupo muy heterogéneo, ya que se incluyen desde estadios IB G3 hasta pacientes con estadios III, o aquellas con histologías desfavorables. La RT pélvica externa es el tratamiento estándar en este grupo de riesgo. Las pacientes con estadio II se asocian con más frecuencia a un G3 e invasión miometrial profunda. En estos casos la controversia radica en si añadir braquiterapia vaginal a la RT externa puede reducir aún más el riesgo de recaída, sin que el tratamiento combinado haya demostrado un claro beneficio en los estudios publicados hasta la fecha.

## QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Los resultados de tres ensayos clínicos randomizados, realizados en pacientes con riesgo alto e intermedio-alto, no mostraron que la QT adyuvante aportara beneficio. Sin embargo, en otra publicación de un análisis combinado de los ensayos NSGO 9501/EORTC 55991 y MaNGO- ILIADE III la adición de 4 ciclos de QT basada en platino (antes o después de la RT externa) se asoció a un aumento de la SLP a 5 años (78% vs 69%) y a una tendencia a mejor SG (82% vs 75%, p=0.07).

Por otro lado, recientemente se han publicado los resultados el ensayo clínico PORTEC-3, donde se incluyeron pacientes con CE de riesgo alto e intermedio-alto (CE endometrioide estadio I, G3 con invasión miometrial profunda y/o ILV, CE endometrioide estadios II o III y CE seroso o célula clara estadio I, II o III), que tenía el objetivo de evaluar el papel de la RT-QT (con cisplatino en semanas 1 y 4) seguido de QT adyuvante (4 ciclos de carboplatino-paclitaxel) frente a RT externa sola. Al añadir QT durante y después de la RT, únicamente se observó beneficio en uno de los dos objetivos primarios, la SLE, pero no en la SG a los 5 años. En el análisis de subgrupos, las pacientes en estadio III o con histología no endometrioide son las que tuvieron un beneficio claro en la SLE. Posteriormente se evaluó el impacto que tenía la clasificación molecular en este ensayo (estudio TRANSPORTEC), observándose un claro beneficio de la adición de QT en el subtipo p53 anormal (con una tasa de supervivencia libre de recaída -SLR- a 5 años del 59% vs 36%, en los brazos RT-QT y RT, respectivamente). En los otros subtipos no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos, aunque en el subtipo sin alteración molecular específica (con p53 normal) también había una tendencia a una mejor SLR en el brazo de RT-QT (80% vs 68%).

Por tanto, en el endometrio de riesgo alto la adición de QT a la RT mejora la SLE en pacientes con estadios III y en aquellas con estadios iniciales de subtipos histológicos desfavorables, pero el beneficio es más incierto en estadios iniciales del subtipo endometrioide. Desde el punto de vista molecular la QT consigue un claro beneficio en el subtipo p53 alterado y discreto en el subtipo p53 normal, mientras que no se observa ningún beneficio en los subtipos MSI y POLE.

Uno de los problemas de la mayoría de ensayos de pacientes con riesgo alto/intermedio-alto es, como se ha comentado, incluirán estadios iniciales como localmente avanzados. En los estadios iniciales del subtipo endometrioide G3 actualmente no hay datos para recomendar la QT adyuvante de manera generalizada, aunque podría considerarse como opción de manera individualizada (en pacientes jóvenes, principalmente en estadios IB-II, con ILV, etc.). Aunque se han realizado pocos estudios específicos en las pacientes con estadios iniciales de histologías desfavorables (seroso, células claras, indiferenciado y carcinosarcoma), los resultados de estos, así como el análisis de subgrupos del PORTEC-3 indican que la QT adyuvante aporta beneficio en estos casos, sobre todo en el subtipo seroso. Por tanto, en los subtipos histológicos desfavorables estaría recomendada la QT adyuvante de manera generalizada. Tan solo en el estadio IA se consideraría aceptable la no prescripción de QT. Todavía están pendientes los resultados del estudio EORTC 55102, en el que se compara la adición de 4 ciclos de QT versus observación exclusivamente en pacientes con estadios iniciales de riesgo alto o intermedio alto (endometrioide G3), para terminar de establecer el papel de la quimioterapia adyuvante en estos casos.

Por los resultados obtenidos en ensayos de la enfermedad avanzada, que se comentarán posteriormente, actualmente se considera que la combinación de carboplatino-paclitaxel sería el esquema estándar en adyuvancia. En las histologías desfavorables, así como en estadios III, se recomiendan 6 ciclos,

mientras que cuando se prescribe en estadios iniciales de histología endometrioide G3, no suelen administrarse más de 4 ciclos por su indicación controvertida. Cuando se opte por una administración concomitante con RT, se pautarán 2 ciclos de cisplatino a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> en las semanas 1 y 4 de la RT, seguidos de 4 ciclos de carboplatino-paclitaxel. En CE el carboplatino se pauta a dosis AUC5 y paclitaxel a 175 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas.

En la tabla siguiente se especifican las indicaciones RT y QT adyuvante según cada grupo de riesgo.

|                               | <b>Radioterapia</b>         | <b>Quimioterapia</b>           |
|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| <b>Riesgo bajo</b>            | NO                          | NO                             |
| <b>Riesgo intermedio</b>      | Braquiterapia vs abstención | NO                             |
| <b>Riesgo intermedio-alto</b> | Braquiterapia vs RTE        | Abstención vs SI (en G3 o ILV) |
| <b>Riesgo alto</b>            | RTE +/- braquiterapia       | SI*                            |

RTE: radioterapia pélvica externa, ILV: invasión linfovascular

\*Dos opciones: 1) QT x 6 ciclos seguida de RT o 2) QT-RT concomitante (con cisplatino en semanas 1 y 4) seguida de 4 ciclos de QT

## HORMONOTERAPIA ADYUVANTE

La Cochrane publicó en 2011 un metaanálisis de 4.556 pacientes incluidas en siete ensayos clínicos randomizados que evaluaron la hormonoterapia con progestágenos tras la cirugía; tres de ellos incluyeron sólo estadios I, mientras que otros cuatro también estadios más avanzados. El análisis mostró que el tratamiento adyuvante con progestágenos no disminuye la mortalidad por CE, por lo que no hay evidencia para poder recomendar este tratamiento.

## TERAPIA DE PRESERVACIÓN DE FERTILIDAD

Sólo el 4% de los CE se diagnostican en mujeres menores de 40 años, asociándose a un mejor pronóstico, y con un mayor porcentaje de tumores de bajo grado y estadios iniciales. En estas pacientes el tratamiento estándar es la cirugía previamente descrita (histerectomía + salpingooforectomía, con o sin linfadenectomía), que obviamente supone una pérdida de la fertilidad.

La opción de un manejo conservador del CE con el objetivo de preservar la fertilidad, mediante un tratamiento con progestágenos orales, podría considerarse en pacientes con un CE endometrioide y grado 1, siempre que se haya descartado invasión miometrial clara y afectación ganglionar mediante una RM pélvica. También puede plantearse en pacientes con una hiperplasia atípica. Si a los 6 meses de tratamiento con progestágenos no se ha conseguido una remisión completa, se recomendará tratamiento quirúrgico. En caso de respuesta completa, será el momento para que la paciente intente el embarazo, y, tras el mismo, se recomendará la cirugía estándar.

---

**Las pacientes que realicen una terapia de preservación de fertilidad con progestágenos tienen que ser bien informadas de que esta opción terapéutica no se considera estándar, de los riesgos de la misma, así como de la necesidad de un seguimiento estrecho y de una futura histerectomía.**

## Tratamiento de estadios localmente avanzados (III y IVA)

 e oncología

En pacientes con afectación extrauterina limitada a pelvis o vagina está claramente indicada la QT adyuvante. El beneficio de la misma se confirmó en un meta-análisis en el que se incluyeron dos ensayos randomizados que compararon QT vs RT adyuvante. Las diferencias en SLP (HR 0.74) y SG (HR 0.75) fueron estadísticamente significativas a favor de la QT.

Por otro lado, la adición de RT a la QT adyuvante mejora la tasa de control locorregional y la SG frente a la QT sola. Por tanto, en estas pacientes se recomienda el tratamiento adyuvante tanto con QT como con RT.

Con respecto al esquema de QT, el ensayo GOG 184 comparó la combinación de cisplatino-adriamicina con o sin paclitaxel en pacientes con estadios III y IV tras completar la cirugía y RT. No se observó un incremento significativo de la SLP ni SG, y sí un aumento importante de la toxicidad. Un subanálisis mostró que el triplete sí disminuía el riesgo de recaída y muerte en el subgrupo de pacientes con enfermedad residual.

Posteriormente se realizó un estudio de no inferioridad, el GOG 209, que comparó el esquema TAP (paclitaxel 160 mg/m<sup>2</sup>, cisplatino 60 mg/m<sup>2</sup> y adriamicina 50 mg/m<sup>2</sup>) frente al esquema TC (carboplatino AUC 6 y paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>), incluyéndose tanto pacientes con estadios III como con enfermedad diseminada. No se encontraron diferencias significativas entre ambos esquemas en la tasa de respuestas, SLP y SG, cumpliéndose los criterios de no inferioridad del esquema TC, que además se asoció a una menor toxicidad. Estos hallazgos hicieron que este esquema pasar a ser el de referencia en el CE, tanto para la adyuvancia como para la primera línea de enfermedad avanzada.

Además de los ensayos clínicos explicados en el apartado previo, en los que además de pacientes con estadios iniciales de riesgo alto o intermedio-alto, se incluían pacientes con estadios localmente avanzados, comentaremos en este apartado el ensayo clínico GOG 258, que incluyó principalmente pacientes con estadios III y IVA, pero también estadios iniciales de subtipos histológicos desfavorables. En el año 2019 se publicaron los resultados de este estudio, en el que se randomizó a recibir RT-QT, con cisplatino (50 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 29) seguido de 4 ciclos de carboplatino/paclitaxel versus carboplatino/paclitaxel x 6 ciclos. A los 60 meses hubo diferencias significativas en la SLE entre ambos brazos. La QT-RT se asoció a una menor incidencia a los 5 años de recurrencia vaginal (2% vs 7%) y en ganglios pélvicos y paraaórticos (11% vs 20%) que la QT sola, pero también a un aumento de la tasa de diseminación a distancia (27% vs 21%, respectivamente).

Por tanto, la RT sigue siendo necesaria en el subgrupo de riesgo alto para disminuir la tasa de recaída loco-regional, aunque su administración inicialmente concomitante con la QT puede limitar su eficacia sobre el control sistémico. En este sentido, se realizó una publicación del National Cancer Database de EEUU con un análisis retrospectivo de cerca de 2000 pacientes con CE con afectación ganglionar (estadio IIIC) para comparar resultados del tratamiento QT y RT concomitante vs secuencial (QT seguido de RT). La SG a 5 años fue discretamente superior en la cohorte de tratamiento secuencial (67%) frente a la de tratamiento concurrente (62%).

**En el estadio III y IVA el tratamiento adyuvante debería incluir al menos quimioterapia. Además, la adición de radioterapia disminuye la probabilidad de recaída loco-regional.**

**En el caso de que se planteen ambos tratamientos, actualmente sería razonable realizarlo tanto de manera secuencial (quimioterapia seguida de radioterapia) como una concomitancia inicial seguida de quimioterapia.**

## Tratamiento de la enfermedad recurrente o diseminada

 e oncología

### RECAÍDA LOCO-REGIONAL

Sólo del 8% al 19% de las enfermas con CE sufrirá una recaída, y entre el 70-95% de ellas se presentarán dentro de los 3 primeros años del seguimiento. Las recidivas localizadas en vagina o en pelvis menor representan entre el 14% y el 55% del total, siendo la mayoría sintomáticas. Cuando se produce una recaída local, regional o ganglionar se debe completar el estudio de extensión, y si se descarta la diseminación a distancia hay que valorar si es susceptible de un tratamiento de rescate con intención curativa.

En la recaída vaginal aislada es en la que existe una mayor posibilidad de llevar a cabo un tratamiento de rescate con éxito, que habitualmente será la resección quirúrgica, aunque en el caso de que la paciente no hubiera recibido RT adyuvante previa, también se podría valorar el tratamiento con RT (externa y/o braquiterapia). La irradiación de la recidiva es un tratamiento con un elevado porcentaje de remisiones, y con una tasa de control local superior al 70% a los 5 años. Dependiendo del caso, la RT puede ser externa, braquiterapia o una combinación de ambas. Si la enferma recibió RT adyuvante, es poco frecuente que se produzca una recaída vaginal, pero cuando ocurre, ésta suele asociarse a un mal pronóstico. En estos casos, la primera opción a considerar es la resección quirúrgica, que puede llegar a requerir una exenteración pélvica. Solo en casos muy seleccionados, cuando la enferma no sea candidata a una cirugía, podría valorarse una re-irradiación. Tras un tratamiento radical de una recaída vaginal, no está demostrado el beneficio de tratamientos complementarios.

Cuando la recaída afecta a otras estructuras de la pelvis, también podría plantearse un tratamiento radical con RT, si no la recibió previamente, que en este caso debería ser siempre externa con o sin braquiterapia. Si la enferma hubiera sido irradiada con anterioridad, se planteará la opción quirúrgica. Debido al mal pronóstico asociado a las recaídas pélvicas extra-vaginales puede valorarse la administración de QT complementaria, aunque no hay evidencia suficiente para poder recomendarlo de manera habitual.

### ENFERMEDAD DISEMINADA

El tratamiento principal de la enfermedad diseminada será el tratamiento sistémico, principalmente la QT, aunque en el CE también se puede plantear hormonoterapia. Las terapias biológicas están menos desarrolladas que en otros tumores.

En pacientes con afectación oligometastásica en localización accesible (p. ej., nódulo pulmonar único), se debe valorar la resección de las metástasis con el objetivo de incrementar la SG. De la misma manera, en enfermas que debuten con un estadio diseminado, se puede plantear una citorreducción quirúrgica, siempre que sea posible intentar la resección completa.

#### Hormonterapia

Sería una opción a plantear en pacientes con CE endometrioides. La respuesta a la hormonoterapia es variable, habiéndose descrito algunos factores predictivos. Uno de ellos es el grado histológico, de forma que la tasa de respuestas (TR) puede variar desde un 37% en pacientes con tumores G1, a un 23%

en tumores G2, y hasta sólo un 9% en tumores G3. La positividad de los receptores hormonales también se ha correlacionado con una mayor TR, habiéndose descrito un 37% y un 25% de respuestas cuando existe positividad para el receptor de progesterona o el de estrógenos, respectivamente, y sólo un 7-8% cuando ambos son negativos. Hay estudios que muestran una pérdida de expresión de los receptores de progesterona en las metástasis (pasando de un 23% de tumores primarios con receptor de progesterona negativo, a un 76% en las metástasis). Por ello, la biopsia de la metástasis (y determinación de receptores hormonales en la misma) podría ayudar a seleccionar las pacientes candidatas a hormonoterapia, aunque ésta no se realiza de manera generalizada.

Los fármacos de elección son los progestágenos: acetato de megestrol (160 mg diarios) o acetato de medroxiprogesterona (200 mg diarios). Un estudio realizado con este último mostró que la dosis baja (200 mg/día) era más eficaz que la dosis alta (1000 mg/día), con mayor tasa de respuestas y SG. Otros agentes hormonales que se pueden considerar, habitualmente tras los progestágenos, son tamoxifeno, fulvestrant o inhibidores de la aromatasa, que han mostrado TR en torno al 10%. Aunque con la hormonoterapia las respuestas suelen ser de corta duración, hay enfermas que pueden obtener remisiones prolongadas durante años. La tolerancia al tratamiento suele ser bastante buena, pero hay que considerar que los progestágenos aumentan el riesgo trombótico. Por ello, la utilización de inhibidores de la aromatasa también se considera una opción razonable como tratamiento inicial en pacientes con factores de riesgo pro-trombóticos.

Recientemente, en ESMO 2020, se han comunicado los resultados del ensayo clínico fase II randomizado PALEO. En este estudio las pacientes con cáncer de endometrio recurrente o metastásico y sobreexpresión de receptores de estrógenos se randomizaron a recibir letrozol más el inhibidor de la CDK4/6, palbociclib, versus letrozol más placebo. El objetivo primario, la SLP, fue claramente superior a la combinación con palbociclib, 8,3 meses, versus 3 meses en el grupo de letrozol más placebo (HR 0,56, p = 0,041). Además, la tasa de control de la enfermedad (respuestas + estabilizaciones) fue también superior en el grupo de letrozol+palbociclib (63,6% vs 37,8%). Por tanto, la combinación de inhibidor de aromatasa con un inhibidor de ciclinas surge como un tratamiento prometedor para el CE.

Como conclusión, la hormonoterapia (con progestágenos como primera opción) puede ser adecuada en pacientes con tumores endometrioides G1-G2 y con algún receptor hormonal positivo. Además, al igual que ocurre en el cáncer de mama, suele plantearse con más frecuencia en pacientes poco sintomáticas, con localizaciones metastásicas de bajo riesgo y con un intervalo libre de enfermedad prolongado.

## Quimioterapia

Para las pacientes con tumores no endometrioides, o con tumores endometrioides con afectación visceral, grado 3, receptores hormonales negativos o muy sintomáticas, la QT es el tratamiento de elección. También será el tratamiento a plantear en las pacientes que sufren una progresión tumoral tras una hormonoterapia.

En el tratamiento de primera línea, el esquema de referencia durante años fue la combinación de adriamicina y cisplatino, considerados los fármacos más activos en el CE desde que el estudio GOG 107 mostrara la superioridad de ambos frente a la monoterapia con adriamicina. Posteriormente, el estudio GOG 177 comparó este esquema frente a los mismos fármacos con la adición de paclitaxel (esquema TAP). El triplete mostró un incremento en la TR (57% vs 34%), en la SLP (mediana de 8 vs 5 meses) y en la SG (mediana de 15 vs 12 meses), a expensas de un importante aumento de la toxicidad (sobre todo neurotoxicidad y toxicidad hematológica). Un ensayo posterior, ya comentado previamente, el GOG 209, mostró que el esquema TAP tenía una similar eficacia con el esquema carboplatino AUC5-paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, con menor toxicidad, pasando éste a considerarse el esquema estándar.

En las pacientes que recaen tras recibir QT adyuvante, en el CE no hay suficiente evidencia para considerar que el intervalo libre de tratamiento (ILT) pueda predecir la respuesta a la QT. A pesar de ello, en las pacientes con un ILT prolongado desde el fin de la QT adyuvante podría plantearse un re-tratamiento con una combinación de platino. Las pacientes con recaídas tempranas tienen un mal pronóstico, con una mediana de SG menor a 1 año, y existen dudas acerca de cuál es el mejor tratamiento a realizar.

No hay ningún fármaco que haya demostrado un claro beneficio en 2<sup>a</sup> línea en un estudio randomizado, por lo que no hay ningún tratamiento considerado estándar tras la progresión a la combinación de platino inicial. En la siguiente tabla se describen las tasas de respuestas de los fármacos que han sido estudiados en ensayos fase II, algunos de los cuales podrían plantearse como opciones para pacientes seleccionadas, que tengan buen estado general. A ellos habría que sumarles la adriamicina, aunque no ha sido específicamente estudiada en segunda línea, y el paclitaxel semanal, que ha pasado

a ser uno de los tratamientos más empleados en la segunda línea por los resultados obtenidos en otros tumores, aunque en CE no se hayan realizado ensayos con el mismo en monoterapia.

*Fármacos estudiados en la segunda línea del cáncer de endometrio, en ensayos fase II*

| Fármaco                             | Dosis                                       | Tasa de respuestas |
|-------------------------------------|---|--------------------|
| Paclitaxel (no paclitaxel previo)   | 175 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días          | 25%                |
| Ifosfamida                          | 1.2 mg/m <sup>2</sup> /d x 5 días cada 28   | 15%                |
| Ixabepilona                         | 40 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días           | 12%                |
| Topotecan                           | 0.8-1 mg/m <sup>2</sup> /d x 5 días cada 21 | 20%                |
| Docetaxel (76.9% Paclitaxel previo) | 36 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15 cada 28 | 7.7%               |
| Oxaliplatino                        | 130 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días          | 14%                |
| Etopósido (oral)                    | 50 mg/d x 21 días cada 28                   | 14%                |
| Doxorubicina liposomal              | 50 mg/m <sup>2</sup> cada 28 días           | 9.5%               |
| Bevacizumab                         | 15 mg/kg cada 21 días                       | 15%                |
| Brivanib (oral)                     | 800 mg/día                                  | 18.6%              |
| Nindetanib (oral)                   | 200 mg/dos veces al día                     | 9.4%               |

### Terapias biológicas

Hasta la fecha, no hay ninguna terapia biológica que haya sido aprobada en CE, pero se han realizado diversos ensayos clínicos, principalmente con fármacos que actúan sobre la vía de PI3K-AKT y con antiangiogénicos. Recientemente, hay un creciente interés con otros fármacos, como la metformina, un antidiabético clásico que tiene actividad antineoplásica, y los nuevos inhibidores de ciclinas.

La vía de señalización PI3K-AKT es una de las más frecuentemente alteradas en los tumores endometrioides, sobre todo por la presencia de mutaciones en PTEN y PI3KCA. Por ello, los inhibidores de m-TOR son de particular interés para ser investigados en CE. En este sentido, temsirolimus ha mostrado una modesta actividad en un ensayo fase II, con una tasa de respuestas del 7% y una enfermedad estable en el 44% de las pacientes. Cuando fue combinado con bevacizumab en otro estudio, la tasa de respuestas aumentó hasta el 25%. Sin embargo, la adición de temsirolimus a carboplatino-paclitaxel no ha mostrado una mayor actividad que los controles históricos de quimioterapia sola. Actualmente hay otros inhibidores de m-TOR que se encuentran en desarrollo en el CE.

El 30% de los carcinomas serosos de endometrio sobreexpresan Her2, por lo que la adición de fármacos antiHER2 podría ser una diana interesante en este subtipo histológico. En un ensayo fase II randomizado se comparó el tratamiento con carboplatino-paclitaxel +/- trastuzumab en pacientes con carcinoma

seroso avanzado o recurrente que sobreexpresaban HER2. Los resultados del estudio fueron favorables a la combinación en términos de SLP (12.6 vs 8 meses), que podría ser mayor para aquellas pacientes en estadios IIIC/IV, con un perfil favorable de efectos secundarios.

Diversos antiangiogénicos han sido estudiados en CE. Bevacizumab mostró un 15% de tasa de respuestas con un 36% de pacientes libres de progresión a los 6 meses (tabla anterior). El beneficio de bevacizumab en combinación con quimioterapia ha sido evaluado en dos estudios. En uno de ellos, el GOG 86P, fase II que randomizaba a las pacientes a tres brazos, carboplatino-paclitaxel-bevacizumab, carboplatino-paclitaxel-temsirolimus y carboplatino-ixabepilona-bevacizumab. El brazo de carboplatino-paclitaxel-bevacizumab mostró una mayor SG con respecto a controles históricos de quimioterapia sola (mediana de 34 meses vs 23 meses), sin diferencias en tasa de respuestas ni SLP. El otro estudio, el END2 trial del grupo MITO, era también un fase II que comparó carboplatino-paclitaxel con o sin bevacizumab en pacientes con ≤ 1 línea de platino previas. La adición de bevacizumab incrementó la tasa de respuestas (71.7% vs 54.3%), la SLP (HR 0.59, mediana de 13 vs 8.7 meses), sin diferencias en la SG. Los datos de estos dos estudios sugieren que bevacizumab podría tener un papel relevante en el CE diseminado, pero no se llegó a realizar un ensayo fase III confirmatorio.

También se han estudiado otros fármacos antiangiogénicos, inhibidores de tirosin-kinasa, como el brivanib y el nindetanib (tabla anterior).

## Inmunoterapia

Los subtipos de CE asociados a MSI o a mutación en POLE son los tumores candidatos ideales a la inmunoterapia al ser los más inmunogénicos por asociarse a un gran número de mutaciones. Dado que el subtipo POLE se asocia a un excelente pronóstico y es excepcional que se produzca una recaída, a efectos prácticos es el subtipo MSI el que nos encontraremos en forma de enfermedad recurrente o diseminada como candidato preferente a la inmunoterapia.

Hasta la fecha se han comunicado resultados de ensayos clínicos en fase I o II con 5 inhibidores de check-point en monoterapia (pembrolizumab, dostarlimab, atezolizumab, durvalumab y avelumab), que muestran una elevada eficacia en pacientes con CE recurrente o metastásico asociados a MSI o mutación en POLE, con tasas de respuesta que oscilan entre un 26% y un 56%. En estas pacientes se han observado respuestas duraderas independientemente del status de PD-L1, del número de líneas previas y de si el status de MSI era de origen germinal o somático.

### *Resumen de características y resultados de los ensayos clínicos con inhibidores de check-point en monoterapia en cáncer de endometrio*

| Fármaco       | Tipo CPI   | Fase | n          | Población (n)             | Tasa respuesta | SLP o TCE      |
|---------------|------------|------|------------|---------------------------|----------------|----------------|
| Pembrolizumab | Anti-PD-1  | II   | 9          | MSI                       | 56%            | ND             |
| Pembrolizumab | Anti-PD-1  | Ib   | 24         | PD-L1 +                   | 13%            | 1.8m           |
| Dostarlimab   | Anti-PD-1  | I/II | 126<br>145 | MSI (41)<br>MSS (79)      | 44.7%<br>13.4% | 63.4%<br>46.8% |
| Atezolizumab  | Anti-PD-L1 | Ia   | 15         | CE sin biomarcador        | 13%            | 1.7m           |
| Durvalumab    | Anti-PD-L1 | II   | 70         | MSI (35)<br>MSS (35)      | 43%<br>3%      | 66%<br>29%     |
| Avelumab      | Anti-PD-L1 | II   | 31         | MSI/POLE (15)<br>MSS (16) | 26.7%<br>6.2%  | 4.4M<br>1.9M   |

CPI: check-point inhibitor, MSI: inestabilidad de microsatélites, MSS: estabilidad de microsatélites, CE: cáncer de endometrio, SLP: mediana de supervivencia libre de progresión, TCE: tasa de control de la enfermedad (respuesta + enfermedad estable)

En un estudio fase II publicado en el año 2015 se estudió la eficacia de pembrolizumab a dosis de 10 mg/kg cada 14 días en 41 pacientes con tumores sólidos metastásicos que tuvieran MSI. Se establecieron tres cohortes, dos con cáncer colorrectal (con o sin deficiencia del sistema MMR) y otra con otros tumores sólidos, con un total de 7 casos, de los cuales 2 eran CE. La TR y SLP a las 20 semanas para esta última cohorte fue del 71% y del 67% respectivamente. Para la cohorte de tumores colorrectales con y sin deficiencia del sistema MMR, la TR y SLP a las 20 semanas fueron del 40% y 78%, y del 0% y 11%, respectivamente. Los resultados de pembrolizumab en pacientes con deficiencia en MMR llevaron a la aprobación por parte de la FDA en esta población en pacientes que hubieran progresado a una línea previa de tratamiento, independientemente del tipo de neoplasia. Se trata de la primera aprobación ligada a una alteración molecular concreta, independientemente del subtipo tumoral (lo que en la actualidad se conoce como "tumor agnostic"). La aprobación se basó en los datos de eficacia en 149 pacientes con tumores con MSI tratados con pembrolizumab (14 de ellas diagnosticadas de un CE metastásico). La TR fue del 36% (IC95%: 13-65%) y la duración de la respuesta entre 4,2 y 17,3 meses.

Recientemente, en el congreso ESMO 2020, se han actualizado los resultados del estudio GARNET, comunicados por primera vez un año antes. Se trata de un ensayo clínico fase I/II que analiza el papel de dostarlimab (anti-PD1), a dosis de 500 mg cada 3 semanas x 4 ciclos seguido de 1000 mg cada 6 semanas, en pacientes con CE avanzado con o sin deficiencia del sistema MMR (MMRp o MMRd, respectivamente), que han progresado a un tratamiento de quimioterapia con platino previo. En total, se incluyeron 126 pacientes en la cohorte MMRd y 145 en la cohorte de MMRp, con una TR del 44.7% y del 13.4%, respectivamente, y de control de la enfermedad del 59% y 50%. Aunque la mediana de duración de la respuesta todavía no ha sido alcanzada, en la cohorte MMRd el 89% de las pacientes continuaba en tratamiento en el momento del análisis. Los resultados de este ensayo darán lugar a una próxima aprobación de dostarlimab en segunda línea del CE avanzado asociado a MSI.

Por otro lado, se está explorando la efectividad de la combinación de inmunoterapia con otros fármacos, como es el caso de la combinación de pembrolizumab y levantinib para tratar de incrementar la eficacia en la población de CE MMRp. En el ensayo clínico fase II Keynote-146 se evaluó esta combinación en 108 pacientes, de las cuales 94 tenían tumores MMRp, con CE avanzado que habían progresado a una primera línea de quimioterapia. La TR, objetivo primario del estudio, fue del 36.2% las pacientes MMRp y del 63.6% en las MMRd, con una duración de la respuesta superior a 6 meses en el 85% de las pacientes. No obstante, también hay que destacar la elevada tasa de efectos secundarios, con un 66.9% de eventos G3/4 y 4 fallecimientos. Los resultados de este ensayo dieron lugar a la aprobación por parte de la FDA de la combinación pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas) y lenvatinib (20 mg/día) en segunda línea de pacientes con reciда de CE MMRp. Existe un ensayo fase III, KEYNOTE 755, en segunda línea que compara esta combinación versus doxorrubicina o paclitaxel. Aunque los resultados de este ensayo están aún pendientes de ser presentados con detalle, a través de una nota de prensa se acaba de comunicar que pembrolizumab-lenvatinib mejora la TR, SLP y SG con respecto a QT en la población global de pacientes con CE, independientemente del biomarcador, por lo que es probable que a corto plazo pueda convertirse en un nuevo estándar para la segunda línea, al menos para pacientes con MMRp y con buen estado general. Debido a la elevada toxicidad de este esquema y a la ausencia de comparación frente a un inhibidor de check-point en monoterapia, este último será el tratamiento preferente de segunda línea para la población MMRd.

Por último, actualmente hay 5 estudios randomizados en marcha que exploran la inmunoterapia en primera línea del CE avanzado. Cuatro de ellos, combinando un inhibidor de check-point (atezolizumab, durvalumab, dostarlimab o avelumab) con carboplatino/paclitaxel, y el quinto, con la combinación pembrolizumab-lenvatinib frente a carboplatino-paclitaxel.

**La inmunoterapia ha mostrado una alta eficacia en el CE avanzado asociado a MMRd.**

**En breve dostarlimab será aprobado en Europa para la segunda línea del CE avanzado asociado MMRd.**

## Seguimiento

 e oncología

Tradicionalmente se ha considerado importante el seguimiento una vez acabado el tratamiento oncológico, aunque en el CE no hay evidencia de su efectividad. Tampoco hay evidencia sobre cuáles son las técnicas idóneas a utilizar en este seguimiento, cuestionándose incluso el beneficio de la práctica de la citología vaginal.

Los objetivos de este seguimiento serían diversos:

- 1 Diagnosticar precozmente la recidiva loco-regional, cuando existan aún opciones de un tratamiento de rescate.
- 2 Evaluación de la posible toxicidad tardía derivada de los diferentes tratamientos administrados, principalmente de la radioterapia.
- 3 Diagnóstico de segundas neoplasias.
- 4 Mejorar el confort psicológico de las enfermas, puesto que el seguimiento les ofrece seguridad y tranquilidad.

La literatura publicada indica que entre un 23-65% de las recaídas loco-regionales pueden detectarse por la exploración física, siendo de gran importancia la experiencia del médico que relice la misma. Por ello, la exploración ginecológica resulta fundamental en el seguimiento de estas pacientes, más que cualquier exploración radiológica.

No existe un consenso sobre la periodicidad de las revisiones ni sobre las pruebas indicadas en las mismas. La mayoría de centros recomienda realizar una visita cada 3-6 meses durante los primeros 2-3 años, y posteriormente continuar con controles cada 6-12 meses. Una vez transcurridos los primeros 5 años, las visitas serían anuales. Al margen de la exploración ginecológica y la evaluación de posibles síntomas, no hay ninguna prueba que haya demostrado aportar un beneficio. La indicación de las posibles pruebas radiológicas (Rx tórax, TC, RM, ecografía) y su periodicidad deberían individualizarse en función del riesgo de recaída de cada enferma y de las posibilidades de cada hospital. La citología vaginal, como se ha comentado, no se considera necesaria. El marcador CA 125 tampoco ha demostrado un beneficio en el seguimiento, aunque podría ser útil en aquellos casos que lo tuvieran elevado de inicio (principalmente en la histología serosa). En la siguiente tabla se indican las recomendaciones de seguimiento de la Society of Gynecologic Oncologist (SGO).

*Recomendaciones de seguimiento de la Society of Gynecologic Oncologist (SGO)*

## Endometrial cancer surveillance recommendations

| Variable   | Months  |   |   | Years   |   |
|--|---|---|---|---|---|
|  | 0-12  | 12-24   | 24-36   | 3-5   | >5  |
| Review of symptoms and physical examination  |   |   |   |   |   |
| Low risk (stage IA grade 1 or 2)   | Every 6 mo  | Yearly  | Yearly <sup>a</sup>   | Yearly <sup>a</sup>   | Yearly <sup>a</sup>   |
| Intermediate risk (stage IB-II)  | Every 3 mo  | Every 6 mo  | Every 6 mo <sup>b</sup>   | Every 6 mo <sup>b</sup>   | Yearly <sup>a</sup>   |
| High risk (stage III/IV, serous or clear cell)   | Every 3 mo  | Every 3 mo  | Every 6 mo  | Every 6 mo  | Yearly <sup>a</sup>   |
| Papanicolaou test/cytologic evidence   | Not indicated   |
| Cancer antigen 125   | Insufficient data to support routine use  |
| Radiographic imaging (chest x-ray, positron emission tomography/computed tomography, magnetic resonance imaging) | Insufficient data to support routine use  |
| Recurrence suspected   | Computed tomography and/or positron emission tomography scan ± cancer antigen 125 | Computed tomography and/or positron emission tomography scan ± cancer antigen 125 | Computed tomography and/or positron emission tomography scan ± cancer antigen 125 | Computed tomography and/or positron emission tomography scan ± cancer antigen 125 | Computed tomography and/or positron emission tomography scan ± cancer antigen 125 |

<sup>a</sup> May be followed by a generalist or gynecologic oncologist; <sup>b</sup> Consider alternating visits with a generalist and gynecologic oncologist.

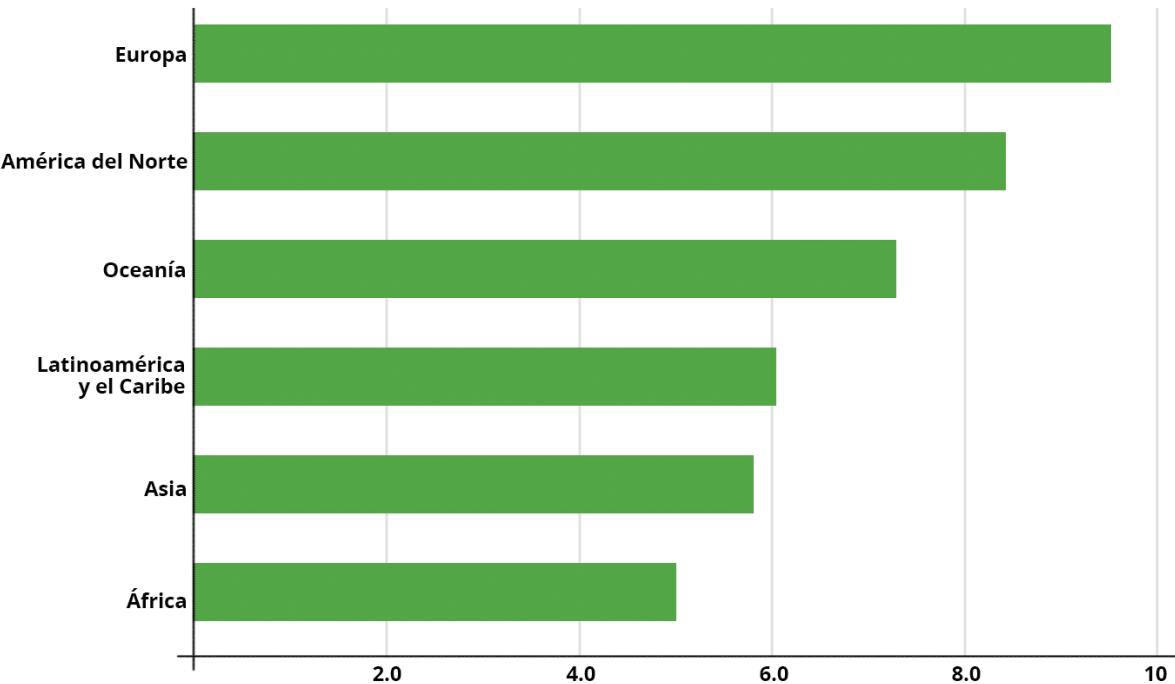
Salani. Surveillance for gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol* 2011.

## Epidemiología

 e oncología

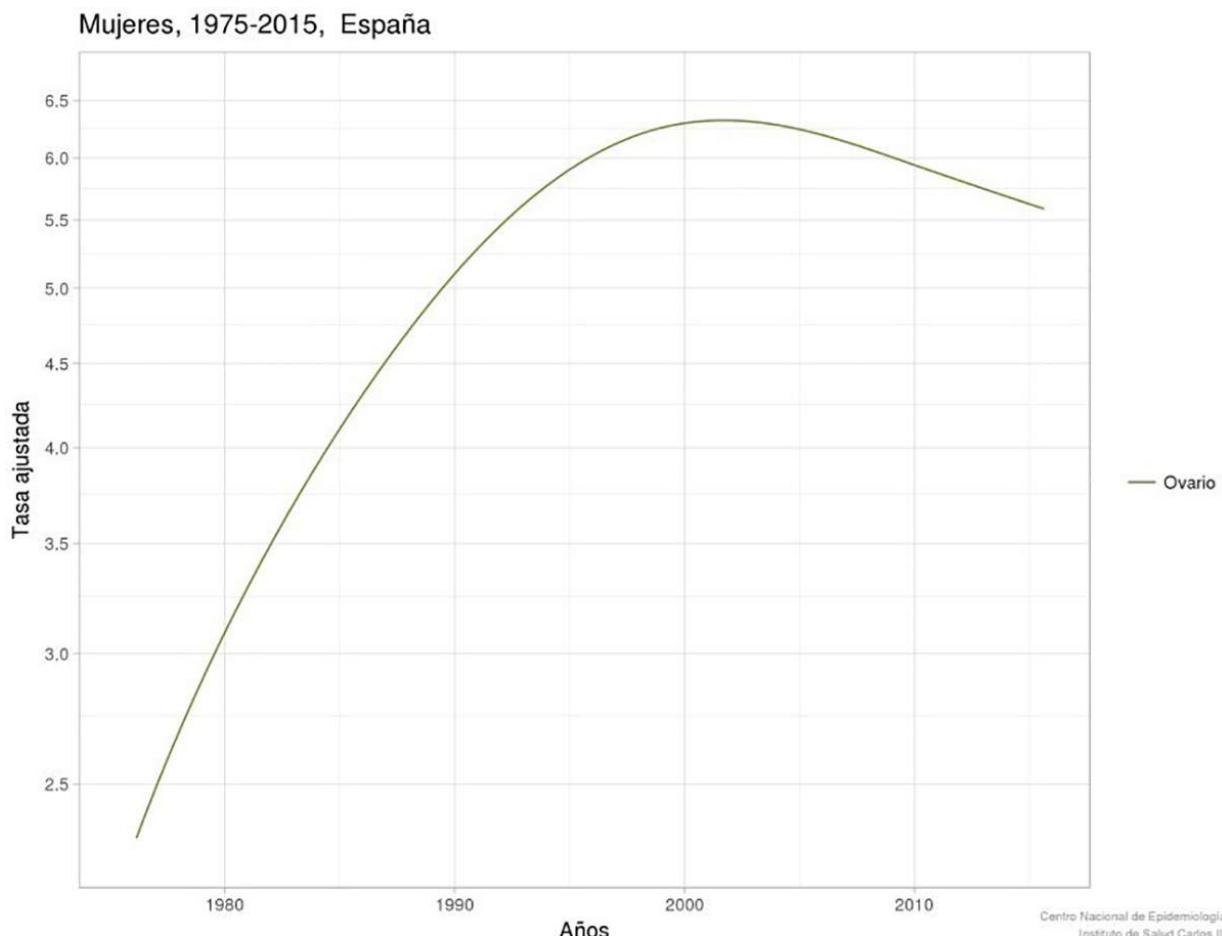
A día de hoy sabemos que el cáncer de ovario no se trata de una enfermedad única, sino de diferentes entidades, clasificadas desde el punto de vista histopatológico en tres grandes subtipos: tumores epiteliales (carcinomas), tumores del estroma gonadal y tumores germinales. El carcinoma es el subtipo más frecuente, representando el 90% del total de tumores de ovario. Por este motivo, durante el desarrollo de este módulo, salvo en el apartado 3.13, nos referiremos principalmente al carcinoma de ovario.

El cáncer de ovario (CO) es el segundo tumor ginecológico más frecuente en las mujeres de los países occidentales. En España se estima que en 2020 se diagnosticaron 3.643 nuevos casos, de acuerdo al informe publicado por la SEOM. Aun así, su incidencia es inferior a la tasa promedio de Europa, correspondiendo las cuotas más altas a Letonia, Polonia y Bulgaria, y claramente superior a los países en vías de desarrollo. Esto podría deberse, entre otras causas, a las modificaciones de los hábitos reproductivos y al aumento de la edad media de la población en las últimas décadas. El riesgo de desarrollar CO durante la vida de una mujer aumenta progresivamente con la edad, y la edad media al diagnóstico está en torno a los 65 años.



El CO es el tumor ginecológico que produce más mortalidad en los países desarrollados, representando un 5.1% del total de muertes por cáncer. En España en el año 2020 fallecieron 1949 mujeres por esta causa. Si bien, tanto la incidencia como la mortalidad por CO ha disminuido progresivamente en los últimos años, como se ilustra en la siguiente figura, según datos del Instituto de Salud Carlos III.

*Tasa de mortalidad ajustada por cáncer de ovario en España. Instituto de Salud Carlos III.*



## Factores de riesgo

 e oncología

### Edad

Como hemos mencionado anteriormente, la probabilidad de padecer CO aumenta con la edad y el mayor número de casos se diagnostican entre los 60 y los 70 años.



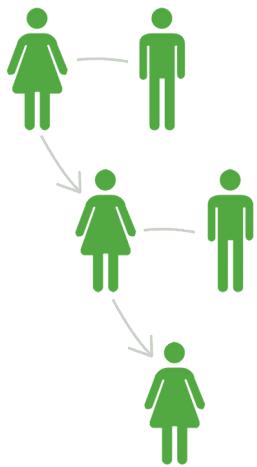
### Síndromes hereditarios

Los síndromes hereditarios relacionados con el CO son el principal factor de riesgo conocido de padecer esta enfermedad. Se estima que aproximadamente el 10-15% del total de los CO son hereditarios; es decir entre 340 y 510 de los 3412 nuevos casos diagnosticados en España en el año 2017. La mayoría, aproximadamente el 75%, se asocian al síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, síndrome de herencia autosómica dominante, debido a las mutaciones en línea germlinal en los genes BRCA1 o BRCA2. Se estima que el riesgo acumulado a lo largo de la vida de padecer CO con una mutación en BRCA1 es del 40%, y en BRCA2, del 20%. La mutación de otros genes también implicados en el mecanismo de reparación del ADN recombinación homóloga (HR), como RAD51C, RAD51D, PALB2 y BRIP1, también se asocian a un riesgo aumentado de CO.

Como veremos más adelante, los CO asociados a mutaciones en BRCA1/2, así como a otras alteraciones que confieren deficiencia del mecanismo de HR (HRD), se asocian a un mejor pronóstico, y a una mayor sensibilidad al tratamiento con platino e inhibidores de PARP.

El segundo síndrome hereditario más frecuentemente relacionado con el CO es el Síndrome de Lynch, también de herencia autosómica dominante, causado por la mutación en alguno de los genes de las proteínas reparadoras del sistema mismatch-repair (MMR): MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. El riesgo acumulado de las mujeres con síndrome de Lynch de padecer CO es de aproximadamente el 8% y se asocia principalmente a los subtipos endometrioides y células claras. Además de los casos familiares aproximadamente un 10% de tumores de ovario esporádicos presentan inactivación somática del MMR. Aunque la inactivación somática del MMR se ha asociado con diferentes histologías parece que, como sucede en los tumores hereditarios, guarda una clara relación con los subtipos endometrioides y de células claras, con una incidencia en estos casos entre el 15- 29%.

El síndrome de Li-Fraumeni, debido a la mutación germinal del gen TP53 también produce un incremento del riesgo de padecer CO.



### Factores reproductivos y hormonales

La menarquía temprana, por debajo de los 12 años, se ha relacionado en algunos estudios a un incremento del riesgo, así como la menopausia tardía, por encima de los 52 años. Asimismo, las mujeres nulíparas tienen mayor riesgo en comparación con las mujeres que han tenido un embarazo, siendo probablemente el riesgo menor en los casos con mayor número de embarazos. En relación a lo previo, la infertilidad se ha definido como otro factor de riesgo independiente para el CO, así como como una de sus posibles causas, la endometriosis, principalmente para los subtipos células claras y endometrioide. También se ha descrito un aumento del riesgo en aquellas pacientes que reciben tratamiento hormonal sustitutivo, pero no en aquellas pacientes que hayan precisado de técnicas de reproducción asistida.

La salpingooforectomía bilateral reduce casi completamente el riesgo de padecer CO. Otras intervenciones como la ooforectomía unilateral, la hysterectomía y la ligadura de trompas también se han asociado a disminución de la incidencia, en mayor relación con los subtipos no serosos.



### Hábitos de vida y factores dietéticos

Un elevado índice de masa corporal ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) produce un pequeño aumento del riesgo de padecer CO. Entre los mecanismos implicados se encuentran la resistencia a la insulina, el aumento de niveles del factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF- 1) y de hormonas circulantes. Sin embargo, a diferencia de otros tumores, no existe una clara relación con la alimentación y tampoco con el ejercicio físico. Con respecto al tabaco, únicamente en el subtipo mucinoso se ha descrito un aumento significativo del riesgo. No se ha encontrado relación con el consumo alcohol o café.



## Otros

En el año 2017 un tribunal de Los Ángeles condenó a una compañía farmacéutica a indemnizar a una paciente con CO tras utilizar durante años para la higiene íntima sus polvos de talco, alegando que dicha empresa estaba al corriente de los riesgos asociados. Aun así, la relación existente entre este producto y el CO es controvertida, y la IARC clasifica el talco como "posible cancerígeno" para humanos (riesgo 2B), únicamente cuando se emplea en el área genital. Una explicación posible, sería la estructura similar que comparte con el asbestos, mineral al que también se ha asociado un incremento del riesgo de padecer CO.

| Factores de riesgo                                   | Factores protectores              | Factores dudosos                             | Factores no asociados |
|--|-----------------------------------|--|-----------------------|
| Edad   | Multiparidad                      | Dieta  | Alcohol               |
| Tabaco (mucinosos)                                   | Anticonceptivos orales            | Talco  |                       |
| Menarquia temprana                                   | Ligadura de trompas               | AINEs (protector)                            |                       |
| Menopausia tardía                                    | Histerectomía                     | Cafeína (protector)                          |                       |
| Terapia hormonal sustitutiva                         | Salpingo/oorectomía uni/bilateral | Historia familiar (sin mutaciones conocidas) |                       |
| Endometriosis<br>(célula clara,endometrioide)        |                                   |  |                       |
| Síndromes hereditarios<br>(SCMOH, Síndrome de Lynch) |                                   |  |                       |

SCOMH: Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

## Historia natural

 e oncología

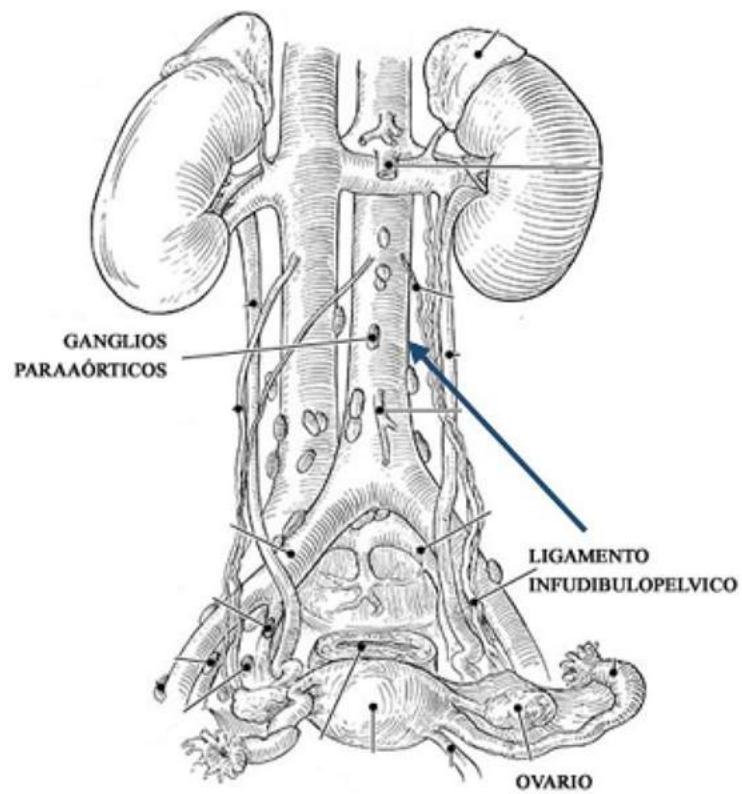
---

El CO epitelial se origina en las células del epitelio que recubren al ovario y se encuentran adyacentes al mesotelio peritoneal. No obstante, se cree que un número significativo de los carcinomas serosos de alto grado se pudieran originar en las fimbrias de las trompas de Falopio. La mayoría de autores considera que el carcinoma de ovario, el peritoneal primario y el de trompa de Falopio deberían de ser considerados como una única entidad.

La vía de diseminación más característica, independientemente del subtipo de CO, es la peritoneal. La exfoliación del tumor primario produce el desprendimiento de las células tumorales a la cavidad peritoneal y su posterior implantación. Consecutivamente y debido a la respiración que produce variaciones de la presión intraabdominal se establece la circulación tanto del líquido peritoneal como de los implantes, los cuales obstruyen los vasos linfáticos a ese nivel, impidiendo la reabsorción del líquido peritoneal y produciendo ascitis.

La segunda vía más frecuente para la diseminación del CO es la linfática, siendo el trayecto más común el que sigue el ligamento infundibulopélvico hasta los ganglios paraaórticos (siguiente figura). Se estima que entre el 10-15% de los pacientes con CO, aparentemente localizado, presentan afectación de estos ganglios. Infrecuentemente podrían seguir el curso del ligamento redondo o ligamento ancho y drenar a las cadenas ganglionares inguinales y pélvicas respectivamente. En fases más avanzadas, el drenaje linfático, a través de los ganglios transdiafragmáticos, podría ocasionar afectación pleural, sitio más común de enfermedad extra-abdominal. La diseminación hematogena es poco habitual, y normalmente ocurre en pacientes con neoplasias de muy larga evolución, pudiendo producirse metástasis hepáticas, pulmonares, óseas y cerebrales.

*Principal vía de drenaje linfático del cáncer de ovario*



**El carcinoma de ovario, carcinoma de trompa de Falopio y carcinoma primario peritoneal deben ser considerados una misma entidad, debido a que comparten características histológicas, moleculares y clínicas, así como el mismo abordaje terapéutico.**

## Screening y prevención

 e oncología

El diagnóstico precoz del CO es uno de los retos actuales de la oncología, ya que a pesar de los avances tecnológicos en el diagnóstico por imagen y en los marcadores tumorales continuamos diagnosticando la enfermedad en estadios avanzados en más del 70% de los casos. Esto es debido fundamentalmente a la ausencia de síntomas específicos tempranos y de métodos eficaces de diagnóstico precoz.

Se han realizado diversos estudios que han estudiado métodos de diagnóstico precoz, principalmente con ecografía transvaginal y/o determinación serológica de CA 125. Si bien son pruebas útiles en el diagnóstico del CO, estos estudios no demostraron ningún beneficio con su utilización como métodos de screening.

Para las pacientes portadoras de mutaciones en genes BRCA1 y BRCA2 se recomienda encarecidamente la realización de salpingooforectomía profiláctica, dado que esta cirugía ha demostrado un beneficio muy significativo, con una disminución del riesgo de cáncer de ovario/trompa/peritoneo de un 72%, y con una reducción de la mortalidad del 61%. En las pacientes con deseos de descendencia o que no quieran realizarse la ooforectomía profiláctica, se aconseja realizar screening del CO aunque no se haya demostrado beneficio en supervivencia global.

**El screening de cáncer de ovario no está recomendado en la población general. Tanto el seguimiento como los métodos de prevención en la población portadora de mutación en BRCA1/2 o en alguno de los genes responsables del Síndrome de Lynch se desarrollará específicamente en el módulo de Consejo Genético en Cáncer.**

# Diagnóstico

 e oncología

## Sintomatología

La mayoría de las pacientes diagnosticadas de un CO en estadios iniciales permanecen asintomáticas o presentan sintomatología inespecífica, como dolor abdominal. Por ello, la mayoría de los casos se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando ya se ha producido una diseminación peritoneal. En estos casos, la presencia de ascitis es frecuente, habitualmente asociada a otra sintomatología, como distensión abdominal, náuseas, estreñimiento o plenitud postprandial. El derrame pleural también es frecuente, y en función de su cuantía, puede ocasionar disnea. Excepcionalmente la enfermedad podría debutar como un abdomen agudo, debido a la torsión, sangrado o infección del tumor ovárico.

Se conocen varios síndromes paraneoplásicos asociados al CO, aunque su incidencia es baja. La degeneración cerebelosa subaguda es uno de los más característicos. Se manifiesta inicialmente con un cuadro de mareo, náuseas y vómitos, que posteriormente y de forma progresiva evoluciona a inestabilidad, ataxia, disartria y/o disfagia. Las pruebas de imagen pueden mostrar una atrofia cerebelosa y habitualmente se aislan autoanticuerpos frente a las células de Purkinje (anti-Yo) en el líquido cefalorraquídeo. Puede diagnosticarse incluso antes que la neoplasia, y su evolución suele ser independiente de la del tumor, por lo que no suele mejorar cuando se consiguen remisiones tumorales con la quimioterapia. Hasta la fecha no se han descrito tratamientos eficaces frente a este síndrome. Otros síndromes paraneoplásicos descritos en el CO son: la dermatomiositis, la hipercalcemia tumoral, principalmente asociada al carcinoma de células claras; el signo de Leser-Trelat, que consiste en una aparición repentina de una queratosis seborreica múltiple; y, el síndrome de Trouseau, consistente en una tromboflebitis migratoria. El carcinoma de células claras es más trombogénico que el resto de subtipos histológicos.

## Pruebas complementarias

### Exploración física

Ante la sospecha de un CO se debe realizar una exploración física ginecológica que incluya una exploración bimanual.

### Ecografía transvaginal

Suele ser la primera prueba diagnóstica que se realiza, ya que ha demostrado ser más sensible que la tomografía computarizada (TC) en la detección de masas pélvicas. Ante la presencia de una tumoración ovárica la ecografía habitualmente puede identificar o descartar las características de malignidad. Los signos ecográficos de sospecha de malignidad serían:

1. Pobre definición del contorno.
2. Presencia de proliferaciones sólidas en la pared del quiste.
3. Ecoestructura heterogénea, alternando zonas de contornos irregulares y zonas líquidas.
4. Visualización de tabiques gruesos (3 mm) e incompletos.

5. Tumor sólido, homogéneo pero mal definido, reemplazando el ovario.

6. Presencia de ascitis.

El eco-Doppler color permite analizar la vascularización habitualmente asociada a los tumores malignos, lo que contribuye al diagnóstico diferencial de las tumoraciones ováricas, y mejorando así la especificidad de la ecografía simple.

### **TC abdomino-pélvica**

Es la prueba radiológica más utilizada para la evaluación de la extensión tumoral extrapélvica. También se debe realizar una prueba de imagen del tórax (radiografía o, más frecuentemente, TC) para descartar la presencia de derrame pleural y otras lesiones torácicas, sobre todo adenopatías.

### **Otras pruebas de imagen**

La RM podría mejorar la precisión de la extensión pélvica y ganglionar, y la PET-TC podría mejorar la sensibilidad en la detección de implantes peritoneales y enfermedad supradiafragmática. Si bien, ambas técnicas aún no son consideradas estándar en el estudio de extensión de esta neoplasia.

### **Toraconcentesis**

Se debe realizar en el caso de identificar derrame pleural para análisis citológico, y así confirmar o descartar que se trate de un estadio IV.

### **Marcadores tumorales**

La elevación sérica del marcador tumoral CA 125 puede orientar hacia la presencia de un CO, aunque también pueden ocurrir en diversas patologías benignas (como la endometriosis, leiomiomas o salpingitis), así como en determinadas situaciones fisiológicas (como la menstruación o el embarazo) o en tumores de otro origen (mama, pulmón, páncreas, estómago y colon). El valor predictivo positivo del CA 125 es mayor en las enfermas postmenopáusicas, en las que se sitúa en torno al 97%.

Además de su utilidad en el diagnóstico, el CA 125 es una buena herramienta para el seguimiento de las pacientes tratadas de un CO, ya que sus niveles se correlacionan con la evolución de la enfermedad. El aumento de la concentración del CA 125 precede a la progresión clínica con una mediana de 4,5 meses, y su descenso durante la quimioterapia indica una respuesta al tratamiento. Hay que tener presente que el carcinoma de células claras puede elevar también el CA 19.9, y el mucinoso el CEA y CA 19.9 en lugar del CA 125.

Se ha intentado mejorar la sensibilidad y especificidad del CA 125 con la investigación de nuevos biomarcadores o la creación de test multimodales con la combinación de varios de ellos. La determinación sérica de la proteína HE4 ha sido aprobada para monitorizar la recaída o progresión del CO, y también suele estar elevada en el diagnóstico. El test ROMA, basado en la determinación combinada del CA 125 y HE4, establece el riesgo de malignidad de masas ováricas que van a ser intervenidas. El test OVA1 es otro test multimodal, que incorpora cinco biomarcadores (CA 125, beta 2 microglobulina, transferrina, transtiretina y apolipoprotein A1). Aunque la utilización de estos tests es aún limitada en la práctica clínica, podría ser de utilidad para seleccionar a las pacientes con tumoraciones ováricas que deberían ser remitidas a ginecólogos oncólogos expertos en cáncer de ovario.

## Estudio genético

Este apartado se desarrollará específicamente en el Módulo General de Consejo Genético en Cáncer.

**Actualmente, existe una clara recomendación de que a las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario (o trompa de Falopio o peritoneal primario) de alto grado se les ofrezca estudio mutacional de al menos BRCA1 y BRCA2 al inicio de la enfermedad en los siguientes subtipos histológicos: seroso alto grado, células claras, endometrioide de alto grado, indiferenciado y carcinosarcoma.**

**Aunque este estudio se ha de realizar al menos en línea germinal, para descartar un síndrome hereditario, recientemente se ha empezado a analizar también la presencia de mutaciones a nivel somático, por las repercusiones terapéuticas, como veremos más adelante.**

## Diagnóstico anatomopatológico

Aunque la presencia de una prueba de imagen sugestiva de neoformación ovárica, acompañada de una elevación del CA 125 y una citología compatible sería suficiente para el diagnóstico, es altamente recomendable que todo CO sea diagnosticado a través de una biopsia.

La mayoría de las veces la biopsia se realizará a través de una laparoscopia diagnóstica, aunque también sería aceptable realizarla mediante un tru-cut percutáneo en las pacientes con estadios avanzados que por los hallazgos de las pruebas de imagen o por su estado general se descarte la citorreducción primaria.

Las punciones con aguja fina o biopsias percutáneas de masas ováricas no son aconsejables en pacientes con aparentes estadios iniciales porque la ruptura de la cápsula ovárica incrementaría el estadio tumoral y aumentaría el riesgo de diseminación peritoneal.

## Diagnóstico anatomopatológico

## Anatomía patológica y biología molecular

 e oncología

De acuerdo a la última clasificación de la OMS, el carcinoma de ovario se divide en 5 subtipos principales (siguiente tabla): seroso de alto grado (High Grade Serous Carcinoma: HGSC), endometrioides, de células claras, mucinoso, y seroso de bajo grado (Low Grade Serous Carcinoma: LGSC). En la tabla de más adelante se indican las alteraciones moleculares más frecuentemente asociadas a cada subtipo histológico.

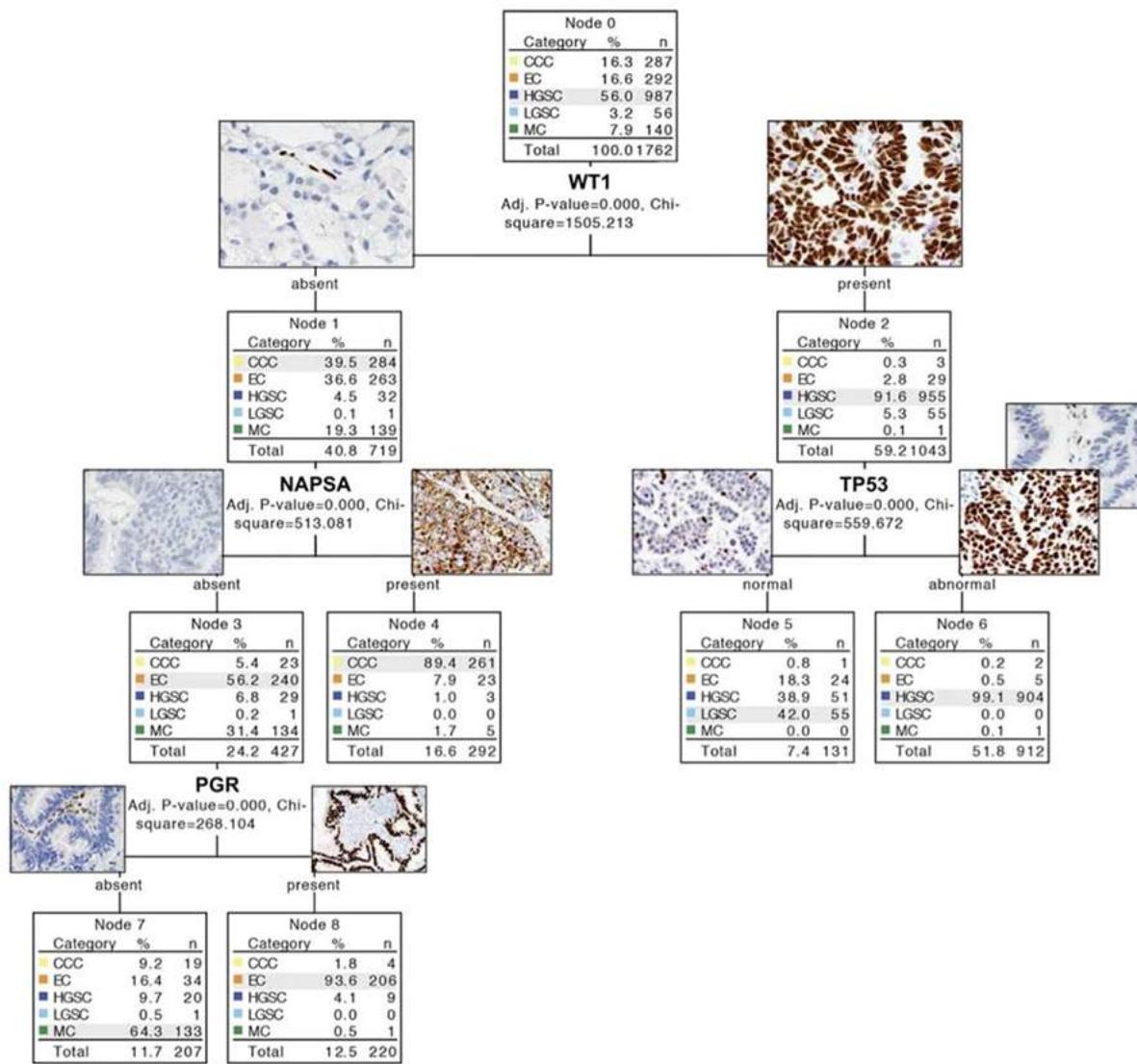
El subtipo histológico más frecuente es el HGSC, representando entre el 70-80% de todos los casos. Respecto a la última clasificación, ha desaparecido el carcinoma de células de transicionales, ya que, aunque históricamente había sido considerado como un subtipo diferente, estudios moleculares recientes fundamentan clasificarlo dentro del HGSC. Por otro lado, destacar que los carcinomas de ovario deben diferenciarse de los tumores borderline (o de malignidad intermedia).

### *Principales subtipos histológicos de carcinoma de ovario*

| Subtipo histológico  | Frecuencia |
|----------------------|------------|
| Seroso alto grado    | 70-80%     |
| Endometrioides       | 10%        |
| Células claras       | 10%        |
| Mucinosos            | 3%         |
| Seroso de bajo grado | <5%        |

Actualmente se recomienda la utilización de un panel inmunohistoquímico (IHQ) con 4 marcadores (WT1, p53, Napsina A y receptor de progesterona) para la confirmación de los diferentes subtipos histológicos (siguiente figura).

*Algoritmo con 4 marcadores inmunohistoquímicos para la clasificación patológica del cáncer de ovario epithelial (Kobel M et al. Int J Gynecol Pathol 2016).*



## SUBTIPOS HISTOLÓGICOS

### Carcinoma seroso de alto grado

La mayoría suele diagnosticarse en estadios avanzados. La clave para su diagnóstico es la identificación de atipia celular y alto índice mitótico. Desde el punto de vista IHQ destaca la sobreexpresión de WT1, p16 y, en ocasiones, del receptor de estrógenos (RE). En este subtipo existe una mutación en p53 en la casi totalidad de los casos, que se traduce en una expresión alterada de la proteína. El extenso conocimiento molecular que se ha conseguido en este subtipo histológico gracias al estudio The Cancer Genome Atlas (TCGA) ha permitido identificar cuatro subtipos de HGSC en función de su expresión génica, como luego veremos.

### Carcinoma endometrioidé

Se puede asociar con endometriosis y hasta en un 15-20% de las pacientes puede presentarse de forma sincrónica con un carcinoma de endometrio de subtipo endometrioides. Suele diagnosticarse estadios iniciales y es el subtipo histológico con mejor pronóstico. El carcinoma endometrioides de alto grado presenta un perfil IHQ similar al HGSC, mientras que el de bajo grado tiene un perfil similar al carcinoma endometrioides de endometrio (expresión de RE, receptor de progesterona, y negativo para p16, p53 y WT1).

### Cáncer de células claras

Al igual que el endometrioides, puede asociarse a un antecedente de endometriosis. Suele detectarse en estadios iniciales, pero cuando se diagnostica como enfermedad avanzada tiene un peor pronóstico que el endometrioides y el HGSC debido a su menor sensibilidad al platino. Se asocia a un mayor riesgo trombótico y de hipercalcemia tumoral que otros subtipos. Desde el punto de vista IHQ se caracteriza por la expresión de Napsina A y la ausencia de expresión de WT1 y RE.

### Cáncer seroso de bajo grado

La morfología celular es similar al HGSC, pero tiene un bajo índice mitótico. También comparte con el HGSC la expresión de WT1 y RE, pero en este caso no existe mutación en TP53 y, por tanto, no se altera la expresión de p53. El perfil mutacional es totalmente diferente al del HGSC (como puede observarse en la siguiente tabla).

### Cáncer mucinoso

Se caracteriza por permanecer más tiempo confinado en el ovario que el resto de los subtipos, siendo diagnosticados la gran mayoría en estadio I y con un gran tamaño. La mayoría de tumores mucinosos del ovario son benignos (cistoadenomas) o borderline. Por otro lado, se considera que una mayoría de los tumores que eran catalogados como carcinomas mucinosos de ovario correspondían en realidad a metástasis de tumores gastrointestinales, sobre todo cuando eran bilaterales. Por ello, actualmente se considera que el carcinoma mucinoso primario de ovario es muy poco frecuente. Expresa proteínas típicas de patología gastrointestinal como CK20 y CDX2, con ausencia de expresión de RE y WT1.

De acuerdo al modelo de carcinogénesis dual estos subtipos actualmente se clasifican en dos grandes grupos: tipo I y tipo II. Los tumores tipo II engloban principalmente al HGSC, así como a los endometrioides de alto grado, los carcinosarcomas y los carcinomas indiferenciados. Estos tumores se caracterizan por un rápido crecimiento, se diagnostican en estadios avanzados y presentan en muchos casos mutaciones en el gen TP53.

Los carcinomas endometrioides, de células claras, mucinosos y LGSC conforman los tumores tipo I. A diferencia de los anteriores, estos últimos se caracterizan por ser tumores indolentes, diagnosticados en estadios tempranos y que raramente presentan mutaciones en TP53. Los tumores endometrioides y de células claras son los segundos más frecuentes en nuestro medio, correspondiendo la suma de ambos a aproximadamente un 15-20% del total. Una de las teorías que se postulan para explicar el origen de estos dos subtipos tumorales es que podrían provenir de una endometriosis "malignizada". En ambos histotipos se han descrito alteraciones en genes como ARID1A, PI3K o PTEN, pero su proceso de carcinogénesis todavía no se conoce en profundidad.

|        | Subtipo histológico       | Alteración molecular                      |
|--------|---------------------------|---|
| Tipo 1 | Seroso alto grado         | Mut. TP53 (>95%)<br>Mut. BRCA1/2 (20-30%) |
|        | Endometrioides alto grado | Mut. TP53 (>95%)                          |
|        | Indiferenciado            | Mut. TP53 (>95%)                          |

|                | <b>Subtipo histológico</b>  | <b>Alteración molecular</b>  |
|----------------|-----------------------------|--|
| <b>Tipo II</b> | <b>Endometrioide</b>        | Mut. CTNNB1 (16-55%)<br>Mut. PTEN (20%)<br>Mut. PI3K (20%)<br>Inestabilidad de microsatélites (15-30%) |
|                | <b>Células claras</b>       | Mut. PI3K (33%)<br>Mut. PTEN (30%)<br>Mut. KRAS (5-16%)<br>Inestabilidad de microsatélites (15-30%)    |
|                | <b>Mucinoso</b>             | Mut. KRAS (>60%)   |
|                | <b>Seroso de bajo grado</b> | Mut. KRAS y/o BRAF (>60%)  |

## Estadificación

 e oncología

Al igual que en el resto de tumores ginecológicos, el sistema de estadificación más utilizado en el CO es la de la Federation International of Gynecologic Oncologists (FIGO), que es una clasificación que se realiza tras la citorreducción tumoral.

### Estadificación FIGO del carcinoma de ovario 2014

| Estadio I   | Tumor limitado a los Ovarios o a las Trompas de Falopio  |
|-------------|--|
| IA          | <i>Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de Falopio.</i><br><i>Ausencia de tumor en la superficie ovárica e en las trompas de Falopio.</i><br><i>Ausencia células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.</i>  |
| IB          | <i>Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o a ambas trompas de Falopio.</i><br><i>Ausencia de tumor en las superficies ováricas o tubáricas.</i><br><i>Ausencia células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.</i>  |
| IC          | <i>Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, con cualquiera de las siguientes lesiones:</i><br><i>IC1- Rotura intraoperatoria.</i><br><i>IC2- Cápsula rota preoperatoria o tumor en superficie ovárica o tubárica.</i><br><i>IC3- Presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.</i>  |
| Estadio II  | <b>Tumor en uno o varios ovarios o trompas de Falopio con extensión pélvica (por debajo del promontorio) o bien se trata de un tumor primario del peritoneo</b>  |
| IIA         | <i>Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio y/o ovarios.</i>   |
| IIB         | <i>Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales.</i>   |
| Estadio III | <b>Tumor afecta a uno a ambos ovarios o trompas de Falopio, o bien se trata de cáncer primario de peritoneo con diseminación peritoneal extrapélvica y/o metástasis ganglionares retroperitoneales confirmadas citológica o histológicamente</b>   |
| IIIA        | <i>Metástasis microscópica peritoneal fuera de la pelvis (por encima del promontorio), no tumor macroscópico, con o sin metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales.</i><br><i>IIIA1- Exclusivamente metástasis a ganglios retroperitoneales (pélvicos y/o paraaórticos) confirmados citológica o histológicamente.</i><br><i>IIIA1 (i)- Metástasis menor o igual a 10 mm de diámetro mayor.</i><br><i>IIIA1 (ii)- Metástasis de más de 10 mm de diámetro mayor.</i><br><i>IIIA2- Metástasis extrapélvicas microscópicas con o sin afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales</i> |
| IIIB        | <i>Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño igual o menor a 2 cm, con o sin metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales.</i>   |
| IIIC        | <i>Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor a 2 cm, con o sin metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales.</i><br><i>La extensión a la cápsula hepática y esplénica se clasifica como Estadio IIIC.</i>  |
| Estadio IV  | <b>Tumor que afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia (excluidas las metástasis peritoneales)</b>   |
| IVA         | <i>Derrame pleural con citología positiva para células malignas.</i>   |
| IVB         | <i>Metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extra-abdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los localizados fuera de la cavidad abdominal).</i><br><i>Metástasis en el parénquima hepático es igual a Estadio IVB.</i>  |

## Factores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento

 e oncología

Ya se ha comentado que el CO es una enfermedad muy heterogénea, tanto en sus características anatopatológicas como en su evolución clínica. Habitualmente se diagnostica en una estadio avanzado (III o IV), por lo que a pesar de una adecuada citorreducción quirúrgica y una buena respuesta a la quimioterapia inicial, en la gran mayoría de los casos se producirá una recaída. Aun así, hay algunas mujeres con enfermedad avanzada y una mayoría de pacientes con estadios precoces que se curarán, por lo que es importante disponer de factores pronósticos para poder diseñar ensayos clínicos con nuevas terapias en las enfermas con menos opciones de curación con el tratamiento estándar. Igual de importante es disponer de biomarcadores predictivos que nos permitan identificar a las pacientes que se beneficiarán de los tratamientos, y evitar así toxicidad y costes innecesarios.

### FACTORES CLÍNICOS

Los principales factores clinicopatológicos con valor pronóstico en el CO son: el estadio tumoral, la presencia o no de enfermedad residual (ER) después de una cirugía citorreductora, el subtipo histológico, el grado de diferenciación, la edad y la presencia de ascitis tumoral. De ellos, el factor pronóstico más importante es el estadio tumoral, de manera que la SG a 5 años pasa de un 80- 90% en los estadios I hasta un 20-40% en los estadios III, y menos de un 15% en los estadios IV.

La edad es otro factor pronóstico relevante, tanto en estadios iniciales como avanzados. Mientras que las mujeres menores de 40 años tienen una SG a 5 años de un 65%, en las mayores de esa edad disminuye hasta sólo un 20%. Esto probablemente está relacionado con el hecho de que las enfermas mayores muchas veces reciben un tratamiento subóptimo (tanto quirúrgico como quimioterápico).

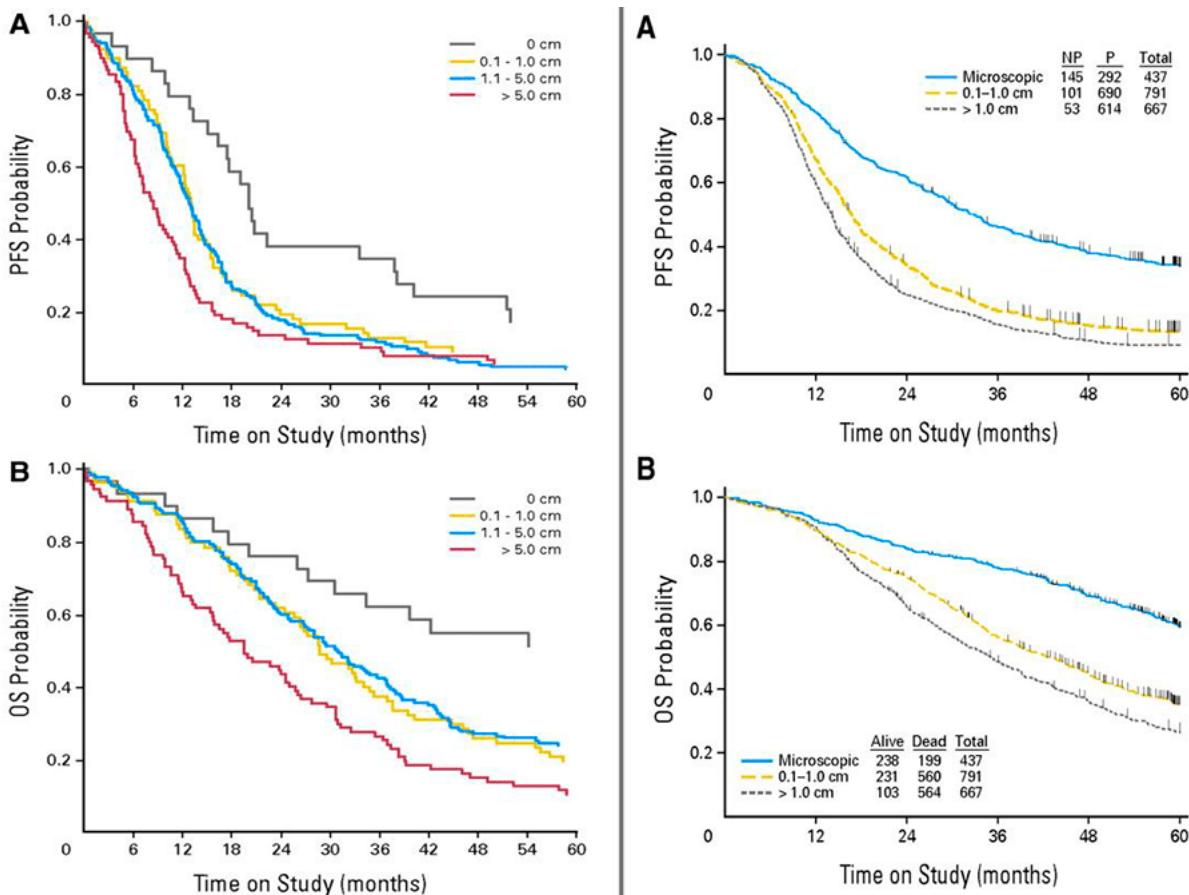
En los estadios iniciales los factores pronósticos más importantes son el estadio, el grado de diferenciación, el subtipo histológico (peor pronóstico para HGSC seguido de carcinoma de células claras), la rotura capsular durante la cirugía y la citología positiva del lavado o líquido ascítico. Las enfermas con estadio I, bajo grado, sin ruptura capsular ni ascitis tienen una SG a 5 años superior al 90%, mientras que en aquéllas con estadio I alto grado, rotura capsular o ascitis, o con estadio II, la SG a 5 años disminuye hasta el 80%.

El CO avanzado incluye los estadios III y IV de la FIGO, si bien, como ya se ha comentado, existe entre ellos una diferencia significativa en el pronóstico. En los estadios avanzados el principal factor pronóstico es el volumen de ER que queda tras la cirugía citorreductora. En una serie del grupo cooperativo americano Gynecologic Oncology Group (GOG), la SG a los cuatro años de las enfermas con estadio III sin ER fue de un 60%, disminuyendo a un 35% cuando la ER era menor de 1 cm e inferior al 20% cuando era mayor de 2 cm. En las enfermas con cáncer de ovario estadio IV, el volumen de ER tras la cirugía también influye de forma significativa e independiente en el pronóstico, mostrando en otro estudio del GOG una mediana de SG de 64 meses cuando no había ER macroscópica, de 30 meses cuando era menor de 5 cm y de solo 19 meses cuando era mayor de 5 cm (ver siguiente figura).

Otro factor pronóstico negativo en los estadios avanzados es el subtipo histológico, siendo los subtipos células claras y mucinosos los que peor SG presentan, en relación a una peor respuesta a los tratamientos de quimioterapia basados en platino. Por otra parte, las pacientes con CO estadio III con afectación exclusivamente ganglionar retroperitoneal, sin carcinomatosis peritoneal, tienen un mejor pronóstico y una mayor SG que las enfermas que además presentan afectación peritoneal. Por ello, en la última actualización de la clasificación de la FIGO se ha diferenciado esta situación en el estadio III, considerándose estadio IIIA1 cuando la única extensión extrapélvica es la afectación ganglionar retroperitoneal.

*Supervivencia libre de progresión (A) y supervivencia global (B) en función de la enfermedad residual post-cirugía, en estadios IV (izquierda) y III (derecha).*

*Adaptado de Winter WE et al, J Clin Oncol 2007 y 2008.*



Los niveles séricos de CA 125 frecuentemente reflejan el volumen de enfermedad neoplásica, y tienen un gran valor en la clínica para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Los resultados de diferentes estudios no son concluyentes acerca de la relación entre el CA 125 prequimioterapia y la SG, pero sí hay resultados sólidos sobre el valor pronóstico de parámetros relacionados con la velocidad de disminución del CA 125 durante la quimioterapia, como son el valor de CA 125 tras dos o tres ciclos, el nadir de CA 125, el tiempo hasta alcanzar el nadir y la vida media sérica de CA 125. Todos ellos han mostrado una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG. La cifra de CA 125 al finalizar la quimioterapia se ha asociado con la posibilidad de persistencia de enfermedad tumoral. Valores de CA 125 comprendidos entre 20 y 35 U/ml se relacionaron con una probabilidad de ER del 92%, frente a un 49% en pacientes con CA 125 inferior a 20 U/ml.

## FACTORES MOLECULARES

Según el estudio del TCGA, el 20% de los HGSC se asocia a una mutación germinal (un 14%) o somática (un 6%) en BRCA1 y/o BRCA2, aunque otros estudios posteriores han mostrado una frecuencia de estas mutaciones de hasta un 30%. Adicionalmente, se puede producir también un silenciamiento o disfunción de estos genes por cambios epigenéticos. Todas estas alteraciones dan lugar a un fenotipo de CO que condiciona una deficiencia en el sistema

de reparación del ADN de recombinación homóloga (HRD: Homologous Recombination Deficiency). Por otro lado, actualmente se han descrito mutaciones y alteraciones moleculares en otros genes que también ocasionan HRD, de manera que aproximadamente el 50% de los HGSC se asociarían a HRD.

En 1996 se publicó el primer estudio en el que se concluía que el CO asociado a mutaciones germinales en el gen BRCA1 tenía un mejor pronóstico que el CO esporádico. En un meta-análisis de 34 publicaciones sobre mutaciones en BRCA (BRCAmut) y pronóstico en CO se confirmó que las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 se asociaban a una mayor SG. El mejor pronóstico de estos tumores parece relacionado con la mayor sensibilidad al platino que confieren estas mutaciones. En el estudio de Tan y cols la tasa de respuestas completas a la primera línea con platino casi se duplicaba en las pacientes con BRCAmut con respecto a las no mutadas (81.8% vs 43.2%). Además, recientemente se ha observado que las mutaciones en BRCA también podrían predecir una mayor sensibilidad a doxorrubicina liposomal pegilada (DLP) y a trabectedina, además de aportar la base racional para el desarrollo de los inhibidores de PARP.

El estudio mutacional de BRCA y del status de HR representan en la actualidad los dos biomarcadores de mayor relevancia en el HGSC. A día de hoy, en los estadios avanzados se recomienda determinar el status mutacional de BRCA no solo a nivel germinal, sino también a nivel somático, para identificar todas las pacientes con tumores asociados a esta mutación, por las implicaciones terapéuticas que veremos más adelante.

Debido a la gran variabilidad génica entre los diferentes subtipos histológicos de cáncer de ovario es difícil que un único biomarcador pueda ser útil en todos los subtipos, de manera que el objetivo debería ser encontrar marcadores específicos para cada uno de ellos, en el marco de la medicina personalizada. Por ejemplo, en el LGSC las mutaciones en KRAS podrían predecir el beneficio a terapias dirigidas como los inhibidores de MEK.

Por otro lado, se han realizado diversos estudios de perfiles de expresión génica en CO, con el fin de analizar los genes implicados en la carcinogénesis, caracterizar molecularmente los tumores, y predecir el pronóstico y/o la respuesta a la quimioterapia. Hasta la fecha, ninguno de ellos ha sido validado para poder ser utilizado en la clínica.

Uno de los estudios más relevantes en este sentido se publicó en 2008, por Tothill y cols, en el que se definieron seis subtipos moleculares de cáncer de ovario (C1-C6) en función de la expresión génica. Los tumores de bajo potencial maligno, los carcinomas serosos de bajo grado y los tumores endometrioides se encuadraban dentro de los subtipos C3 y C6, mientras que el resto de los subtipos moleculares (C1, C2, C4 y C5) se correspondían histológicamente con el HGSC. Los subtipos C3 y C6 compartían la baja expresión de marcadores de proliferación celular; el subtipo C3 se caracterizaba por una sobreexpresión de los genes implicados en la vía de KRAS y BRAF, mientras que el subtipo C6 se caracterizaba por la sobreexpresión de los genes relacionados con la vía de β-catenina. Posteriormente, en 2011, se publicó el ya mencionado estudio TCGA, que llevó a cabo la más importante caracterización molecular del HGSC realizada hasta la fecha. Del análisis de expresión génica realizado se propuso una clasificación molecular en la que se diferenciaron 4 subtipos: inmunorreactivo, diferenciado, proliferativo y mesenquimal. Dichos subtipos se correlacionaron con los descritos previamente por Tothill en el HGSC (C1, C2, C4 y C5), lo que otorga a esta clasificación molecular una mayor robustez. En 2014 Konecny y cols. Mostraron la implicación pronóstica de los subtipos moleculares descritos en el TCGA, de esta manera que el subtipo inmunorreactivo se asoció a la mejor SG, mientras que la SG más pobre correspondió a los subtipos proliferativo y el mesenquimal. Estos subtipos moleculares descritos podrían ayudar a predecir las pacientes que se benefician de bevacizumab, aunque estos resultados no han sido validados. Aunque inicialmente estos subtipos despertaron un gran interés, actualmente no parece que vayan a tener mucha repercusión a nivel clínico, a diferencia de los que ha ocurrido en el cáncer de endometrio.

---

**El status mutacional de BRCA y la evaluación de HR son actualmente los biomarcadores de mayor interés en cáncer de ovario.**

**Se debe estudiar la posible presencia de mutaciones de BRCA desde el momento del diagnóstico por las importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas. En los estadios avanzados se debe realizar también este análisis en el tumor para descartar posibles mutaciones somáticas no presentes a nivel germinal.**

## Tratamiento de estadios iniciales

 e oncología

### Cirugía de estadificación

La cirugía es uno de los pilares fundamentales del tratamiento del CO, tanto en los estadios iniciales como en los avanzados. Deberá ser realizada por un ginecólogo oncológico experimentado, ya que varios estudios retrospectivos han demostrado que el nivel de especialización del cirujano influye de manera significativa en la supervivencia de estas pacientes.

Esta cirugía requiere habitualmente una histerectomía con salpingooforectomía bilateral, aunque en mujeres con un estadio IA se acepta la posibilidad de preservar el útero y el ovario contralateral si desean mantener la fertilidad. Cuando se realiza sólo una salpingooforectomía unilateral, si se tratara de un carcinoma endometrioides, estaría indicado realizar además una biopsia endometrial para descartar un cáncer de endometrio sincrónico. Aunque no se encuentren lesiones macroscópicas fuera del ovario, siempre se deberá realizar una cirugía de estadificación reglada, cuyo procedimiento, que se detalla en la siguiente tabla, está consensuado desde hace años.

*Procedimiento recomendado por la FIGO para la estadificación quirúrgica del cáncer de ovario en estadios iniciales.*

- 1 Histerectomía total + salpingo-ooferectomía bilateral\*
- 2 Omentectomía infracólica
- 3 Citología de la ascitis, y si no la hubiera, citología del lavado peritoneal
- 4 Inspección cuidadosa de toda la superficie peritoneal
- 5 Biopsias de lesiones y adherencias sospechosas
- 6 Biopsias a ciegas de la superficie peritoneal, a nivel de hemidiafragma derecho, fondo de saco, repliegues paracónicos derecho e izquierdo, vejiga y pared pélvica
- 7 Linfadenectomía selectiva a nivel pélvico y paraaórtico
- 8 Apendicectomía en tumores mucinosos

\* En mujeres jóvenes que desean preservar la fertilidad se permite la salpingo-ooferectomía unilateral

Un meta-análisis realizado en pacientes con aparentes estadios iniciales mostró que la laparoscopia era un procedimiento equivalente a la laparotomía en cuanto a resultados oncológicos, pero con menor tasas de complicaciones. La tasa de conversión de una laparoscopia a laparotomía en los estadios iniciales fue muy baja (3.7%).

**La preservación fertilidad se podrá plantear en aquellas pacientes que no tengan cumplidos los deseos genésicos, en los estadios IA G1-G2 (preservación ovárica unilateral) y IB G1 (preservación uterina).**

### **Quimioterapia adyuvante**

Desde la década de los 70 se han publicado diversos ensayos clínicos para evaluar la QT adyuvante en los estadios iniciales del CO. Estos estudios se han realizado principalmente en los estadios iniciales de alto riesgo (estadios IA/IB de alto grado o con histología de células claras, y estadios IC y II), ya que las pacientes con tumores de bajo riesgo (estadios IA y IB de bajo grado) presentan un pronóstico excelente, con una SG a los 5 años superior al 90% sin realizar ningún tratamiento complementario a la cirugía.

En los años 70 y 80, antes de que la quimioterapia basada en platino se impusiera como el tratamiento estándar, se publicaron varios trabajos en los que se analizaba el papel de la radioterapia, pélvica o abdomino-pélvica, sola o en combinación con algún agente alquilante, en el tratamiento adyuvante del cáncer de ovario. Estos estudios mostraron que la radioterapia mejoraba la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y, en algunos también la SG, aunque no exenta en ocasiones de una importante toxicidad intestinal. Desde que se utiliza la QT basada en platino no se han realizado nuevos estudios con radioterapia, por lo que su utilización en el cáncer de ovario ha quedado relegada.

En la década de los 90 se realizaron estudios que investigaron el papel de la administración intraperitoneal de fósforo radiactivo 32P como terapia adyuvante. Un ensayo clínico del GOG demostró que el 32P intraperitoneal tenía una eficacia similar al melfalán y se asociaba a una menor toxicidad. Estudios randomizados posteriores tampoco encontraron diferencias en eficacia entre el 32P intraperitoneal y la QT basada en platino, pero, en estos casos la toxicidad de ésta última fue menor que la del isótopo (menos obstrucción y perforación intestinal), por lo que a partir de entonces se recomendó la utilización de la QT como tratamiento adyuvante.

En 2003 se publicaron los resultados de dos estudios aleatorizados europeos (ICON-1 y ACTION), en los que se comparaba la utilización de quimioterapia adyuvante basada en platino (en monoterapia o en combinación, sin un esquema fijo) frente a observación. En ambos ensayos la quimioterapia mejoró la SLE, pero sólo el ICON-1 consiguió mostrar un beneficio en SG (79% vs 71%). En la publicación del ensayo ACTION se realizó un subanálisis en función de la cirugía que se había practicado, sin que se observaran diferencias en la SLE y SG cuando se había realizado una estadificación quirúrgica adecuada, por lo que los autores concluyeron que el beneficio de la QT adyuvante podría limitarse a las enfermas que no se estadifican correctamente. Dado que este subanálisis no estaba previsto cuando se diseñó el estudio y se realizó de forma retrospectiva tan sólo puede considerarse como una hipótesis. La publicación conjunta de los datos de los dos estudios mencionados ratificó los resultados favorables a la utilización de QT adyuvante, con una mejor SLE (76% vs 65%) y SG (82% vs 74%).

En base a los estudios realizados en el CO avanzado que establecieron como tratamiento estándar el esquema carboplatino-paclitaxel, a mediados de los 90 se activó el ensayo GOG- 157, que comparó 3 ciclos frente a 6 ciclos de dicho esquema como tratamiento adyuvante de estadios iniciales. Este estudio se publicó en el año 2006, observándose una menor tasa de recaídas en el brazo de 6 ciclos sin alcanzarse la significación estadística, ni encontrarse diferencias en la SG. Como era esperable, la neurotoxicidad y mielotoxicidad fue significativamente superior en el brazo de 6 ciclos. Un subanálisis de este estudio mostró que el beneficio de 6 frente a 3 ciclos podría limitarse a las pacientes con HGSC, no encontrándose diferencias en el resto de histologías.

Según el último consenso ESMO-ESGO, actualmente se recomienda QT adyuvante en los estadios iniciales de alto riesgo, que serían los siguientes: pacientes con HGSC o endometrioide G3 en cualquier estadio, mucinoso con patrón infiltrativo (G3) IB/IC, células claras IC2/3 y en todas las pacientes con tumores en estadio II. En otros casos el posible beneficio de la QT adyuvante sería controvertido, por lo que la decisión sobre el posible tratamiento se individualizará y se consensuará con cada paciente: estadios IB/IC de los subtipos LGSC, endometrioide G1/2 y mucinoso con patrón expansivo (G1/2);

células claras IA-IC1, y mucinoso con patrón infiltrativo IA. Por último, existen una serie de situaciones en las que la QT claramente no estaría indicada: estadios IA de los subtipos LGSC, endometrioide G1/2 o mucinoso de patrón expansivo (G1/2).

El esquema de QT adyuvante debe incluir al menos carboplatino (a dosis de AUC 5-6), y preferiblemente el esquema carboplatino-paclitaxel. En el HGSC (y endometrioide de alto grado) sería recomendable llegar hasta 6 ciclos, pero en el resto de histologías podría ser suficiente con 3 ciclos.

---

**En líneas generales la quimioterapia adyuvante está indicada en todas las pacientes diagnosticadas de un tumor seroso de alto grado o endometrioide G3 en cualquier estadio, así como en todas las pacientes con tumores en estadio II, independientemente de la histología.**

**La menor quimiosensibilidad de los subtipos células claras, mucinoso, endometrioide de bajo grado y LGSC pone en cuestión el beneficio de la quimioterapia adyuvante en estos casos.**

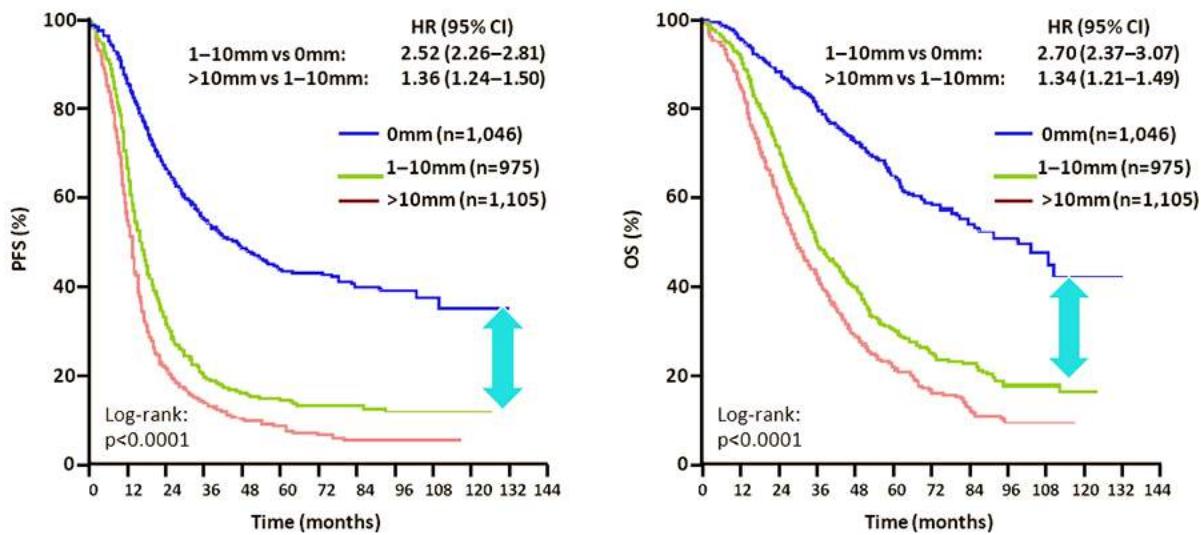
## Tratamiento de estadios avanzados

 e oncología

### CIRUGÍA CITORREDUCTORA

La cirugía del CO avanzado debe tener como objetivo conseguir la citorreducción completa del tumor. Clásicamente, la citorreducción óptima había sido definida como la cirugía que conseguía eliminar todo el tumor o dejar ER menor de 1 cm, mientras que se consideraba cirugía subóptima a aquella en la que persistía enfermedad residual mayor de 1 cm. Sin embargo, en la Conferencia de Consenso del Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) de 2010 se redefinió el concepto de cirugía óptima, pasando a considerarse como la ausencia de enfermedad residual macroscópica, es decir, la citorreducción completa. Esta modificación se realizó porque diferentes series habían mostrado una diferencia muy significativa en SLP y SG entre las pacientes con citorreducción completa y las que quedaban con ER (siguiente figura). De todas maneras, en la actualidad se utiliza más el término de "citorreducción completa", ya que resulta más clarificador que el que "óptima".

*Supervivencia libre de progresión (izda) y global (dcha) en función de la enfermedad residual tras la cirugía citorreductora (Du Bois et al. Cancer 2009).*



Además de la histerectomía, doble anexectomía y omentectomía, la cirugía citorreductora de los estadios avanzados puede requerir diversos procedimientos en función de la extensión tumoral (peritonectomía, resección intestinal, esplenectomía, hepatectomía parcial, resección diafragmática, etc) con el objetivo conseguir la resección completa. Debido a la complejidad de esta cirugía, debería ser siempre realizada por equipos expertos. La linfadenectomía pélvica y retroperitoneal dejó de realizarse de manera sistemática tras la comunicación de los resultados del ensayo clínico LION, que mostró que en los estadios III-IV sin adenopatías sospechosas, en los que se realizaba una citorreducción completa de inicio, la linfadenectomía pélvica y paraórtica no aportaba ningún beneficio (Harter P et al. N Engl J Med 2019).

Se denomina citorreducción primaria cuando la cirugía se plantea como tratamiento inicial de la enfermedad, y cirugía de intervalo cuando se realiza tras una quimioterapia neoadyuvante.

Se han publicado diversos estudios que han evaluado diferentes aproximaciones para intentar predecir la posibilidad de una citorreducción completa. Las diferentes pruebas de imagen (TC, PET-TC, RM) y el marcador CA 125 no son lo suficientemente precisos para este fin. La evaluación de la extensión tumoral por laparoscopia tiene un mejor valor predictivo. En este sentido se han definido diferentes índices o scores, siendo el de Fagotti-modificado y el de PCI (Peritoneal Carcinomatosis Index) los que parecen asociarse con una mayor capacidad predictiva de citorreducción completa. Aunque la evaluación de la resecabilidad se realice por laparoscopia, en caso de que fuera factible, la citorreducción de la enfermedad avanzada se recomienda realizarla por laparotomía.

La citorreducción primaria es el procedimiento quirúrgico de elección recomendado por los principales expertos. En determinadas situaciones, cuando la enfermedad se considera irresecable de entrada o el estado general del paciente no permite un tratamiento quirúrgico agresivo, se opta por iniciar un tratamiento sistémico con intención neoadyuvante y plantear el procedimiento quirúrgico tras 3 ciclos, nuevamente con el objetivo de conseguir una citorreducción completa. Aunque tres ensayos clínicos randomizados han mostrado que las enfermas con una cirugía de intervalo tras una quimioterapia neoadyuvante tienen una SLP y una SG similar a las que son operadas de entrada, estos estudios han sido muy criticados por el bajo porcentaje de citorreducción completa y por unos tiempos quirúrgicos demasiado cortos. Por otro lado, diversas publicaciones han mostrado que las pacientes con citorreducción completa tras una cirugía de inicio tienen una mayor SG que las que consiguen una citorreducción completa tras cirugía de intervalo. Por ello, en la mayoría de centros expertos en CO sólo se plantea una QT neoadyuvante en las circunstancias descritas en la siguiente tabla. Hay que evitar realizar la cirugía de intervalo tras más de 4 ciclos de neoadyuvancia porque tiene un efecto detriental en la supervivencia.

Las pacientes con estadios IV también se benefician de una citorreducción, siempre que ésta sea completa, tal y como se explicó en el apartado de "Factores pronósticos". Aunque en una mayoría de pacientes con estadios IV el tratamiento inicial suele ser una QT neoadyuvante, en ciertas situaciones pueden ser candidatas a una citorreducción primaria, como ocurre en el estadio IVA (derrame pleural con citología positiva sin lesiones pleurales evidentes) o cuando la afectación que indica el estadio IV puede ser resecada.

En cualquier caso, la decisión entre una citorreducción primaria o una QT neoadyuvante debería ser tomada en el seno de un Comité de Tumores en el que participen cirujanos y oncólogos expertos en la patología.

#### *Indicaciones de quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de ovario avanzado*

- Metástasis viscerales extensas
- Masas tumorales voluminosas en raíz de mesenterio, que afectan a la arteria mesentérica superior
- Gran afectación intestinal, que obligaría a una extensa resección, provocando un síndrome de intestino corto
- Conglomerados adenopáticos retroperitoneales voluminosos por encima de los vasos renales
- Nódulos diafragmáticos voluminosos, con penetración en el tórax
- Pacientes con mal estado general y/o con patología asociada severa

## TRATAMIENTO SISTÉMICO DE PRIMERA LÍNEA

Desde hace casi dos décadas, el tratamiento sistémico estándar de primera línea en el CO avanzado debe incluir una combinación de platino y taxano. Inicialmente, se utilizó el esquema cisplatino-paclitaxel intravenoso, tras demostrarse su superioridad frente a la combinación cisplatino-ciclofosfamida. Posteriormente, se observó que el esquema carboplatino-paclitaxel tenía una eficacia similar a cisplatino-paclitaxel, pero con una menor toxicidad. En los esquemas iniciales la infusión de paclitaxel se realizaba en 24 horas. Estudios posteriores mostraron que la administración en 3 horas era menos tóxica y más cómoda. Por tanto, el esquema de referencia desde hace más 15 años es la combinación de paclitaxel a dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino AUC 5-6 (si la paciente tiene buen estado general, suele preferirse la dosis AUC6).

Posteriormente, se realizaron sendos estudios randomizados en los que se comparó el esquema estándar frente a la combinación carboplatino-docetaxel o carboplatino-DLP, mostrando una similar eficacia. Por tanto, estas últimas combinaciones de carboplatino podrían ser una alternativa de tratamiento para pacientes que por algún motivo no pudieran recibir paclitaxel. Los ensayos que evaluaron los triplete o dobletes secuenciales no mostraron ningún beneficio frente a carboplatino-paclitaxel.

Posteriormente, un estudio del grupo japonés de cáncer ginecológico mostró que la administración de paclitaxel en pauta semanal (a dosis de 80 mg/m<sup>2</sup>/semana) mejoraba la SLP y SG frente a la clásica administración trisemanal, a expensas de una mayor toxicidad hematológica. Sin embargo, otros estudios posteriores realizados en población caucásica (MITO 7, GOG 262 o ICON 8) no han podido confirmar la superioridad de la pauta semanal (o dosis densas), por lo que la administración trisemanal sigue siendo la recomendada (al menos en población caucásica).

Sin embargo, en pacientes mayores y frágiles, en el pasado con frecuencia no se consideraban aptas para el esquema trisemanal, pautándose carboplatino en monoterapia, o más recientemente, carboplatino con paclitaxel semanal, por los resultados del estudio MITO 7 (que mostró una menor toxicidad que la pauta trisemanal). En este sentido, en ASCO 2019 se presentó el ensayo clínico EWOC-1, que incluyó pacientes ≥ 70 años vulnerables (vulnerabilidad medida en base a la escala de evaluación geriátrica, Geriatric Vulnerability Score) con cáncer de ovario estadio III/IV, que fueron randomizadas en 3 grupos a recibir: carboplatino y paclitaxel trisemanal, carboplatino y paclitaxel semanal o carboplatino en monoterapia. En más del 90% de las pacientes no se realizó una citorreducción primaria o tuvo una citorreducción subóptima. Las pacientes en tratamiento con la pauta combinada trisemanal tuvieron una mejor SLP, 12.5 meses, en comparación con la pauta semanal y el carboplatino en monoterapia, 8.3 y 4.8 meses, respectivamente. Los resultados en SG también fueron superiores para el grupo de combinación, no habiendo alcanzado la mediana el grupo de la pauta trisemanal en el momento del análisis y siendo de 17.3 meses en el grupo semanal (versus 7.4 meses en la monoterapia). El empeoramiento de los resultados de supervivencia observados con el carboplatino en monoterapia condujo al cierre prematuro del ensayo. La interrupción del tratamiento debido a la toxicidad se produjo en el 20 y en el 23% con carboplatino y paclitaxel trisemanal y semanal, respectivamente, y en el 15% del grupo de carboplatino en monoterapia. En base a los resultados del estudio EWOC-1, la pauta de carboplatino-paclitaxel trisemanal se considera también el tratamiento estándar para pacientes mayores y frágiles que sean candidatas a QT.

## 1. Esquemas de administración intraperitoneal

### Quimioterapia intraperitoneal

Otra modalidad de tratamiento ampliamente estudiada ha sido la administración de QT por vía intraperitoneal (IP), con la justificación de que el cisplatino y el paclitaxel difunden desde la cavidad peritoneal hasta el tumor, consiguiéndose concentraciones del fármaco a nivel peritoneal muy superiores a las que se obtienen tras una administración intravenosa (IV). Además, la concentración de estos fármacos en sangre es similar a la obtenida tras la infusión intravenosa. En los diferentes estudios realizados, esta modalidad terapéutica se ha limitado a pacientes con citorreducción completa o con ER < 1 cm, debido a que la QT IP no penetra adecuadamente en residuos tumorales de mayor tamaño.

Los resultados de tres ensayos fase III (que se muestran en la siguiente tabla) y un meta-análisis han demostrado que la infusión de parte de la QT por vía IP tras una cirugía citorreductora inicial consigue un claro beneficio en SLP y SG, aunque a expensas de una mayor toxicidad. Por ello, ha sido una opción recomendada en pacientes con buen estado general, sin comorbilidad importante, y con cáncer de ovario en estadio III sin ER mayor de 1 cm tras citorreducción inicial. Una reciente actualización en la que se analizaban los resultados a largo plazo de dos de estos ensayos, mostró que tras 10 años de seguimiento se seguía manteniendo el beneficio de la QT IP (con un incremento de la mediana de SG de aproximadamente 10 meses). Además, este beneficio era superior en aquellas pacientes que conseguían finalizar los 6 ciclos de tratamiento por vía IP.

El esquema más utilizado es una modificación del GOG 172: paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> día 1 IV, cisplatino 75-100 mg/m<sup>2</sup> día 2 IP, y paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> día 8 IP. Para minimizar la toxicidad se debe pautar un adecuado tratamiento de soporte (antiemesis, hidratación, analgesia, etc). Por otro lado, se recomienda la utilización de catéteres intraperitoneales tipo port-a-cath, y su inserción al final de la cirugía citorreductora, para disminuir las complicaciones asociadas al mismo.

*Principales ensayos fase III de quimioterapia intraperitoneal adyuvante en cáncer de ovario*

| Ensayo<br>(año)   | Tratamiento (6 ciclos)  | Nº pacientes | Estadio         | SLP*<br>(meses) | SG+<br>(meses) | HR<br>(p valor)                                       |
|-------------------|---|--------------|-----------------|-----------------|----------------|---|
| GOG 104<br>(1996) | Cisplatino IV (100 mg/m <sup>2</sup> ) + Ciclofosfamida IV (600 mg/m <sup>2</sup> )   | 546          | III             | NP              | 41             | 0.76 (P=0.02)   |
|                   | Cisplatino IP (100 mg/m <sup>2</sup> ) + Ciclofosfamida IV (600 mg/m <sup>2</sup> )   |              |                 | NP              | 49             |   |
| GOG 114<br>(2001) | Cisplatino IV (75 mg/m <sup>2</sup> ) + Paclitaxel IV (135 mg/m <sup>2</sup> )  | 462          | III             | 22.2            | 52.2           | 0.78 (p=0.01)*  |
|                   | Carboplatino IV (AUC9 x 2 ciclos) + Paclitaxel IV (135 mg/m <sup>2</sup> ) + Cisplatino IP (100mg/m <sup>2</sup> )                              |              |                 | 27.9            | 63.2           |   |
| GOG 172<br>(2006) | Cisplatino IV (75 mg/m <sup>2</sup> ) Paclitaxel IV (135 mg/m <sup>2</sup> )  | 429          | III             | 18.3            | 49.7           | 0.8 (p=0.05)*   |
|                   | Paclitaxel IV (135 mg/m <sup>2</sup> ) + Cisplatino IP (100 mg/m <sup>2</sup> ) + Paclitaxel IP (60 mg/m <sup>2</sup> )                         |              |                 | 23.8            | 65.6           |   |
| GOG 252<br>(2019) | Carboplatino IV (AUC6) +Paclitaxel semanal IV (80mg/m <sup>2</sup> ) + Bevacizumab (15 mg/kg)   | 1560         | II-IV (84%) III | 24.9            | 75.8           | 0.92* (carbo IV vs cis IP)                            |
|                   | Carboplatino IP (AUC6) + Paclitaxel semanal IV (80 mg/m <sup>2</sup> ) + Bevacizumab (15 mg/kg)   |              |                 | 27.3            | 78.9           | 0. 97* (carbo IV vs IP)                               |
|                   | Cisplatino IP (75 mg/m <sup>2</sup> ) + Paclitaxel IV (135 mg/m <sup>2</sup> ) + Paclitaxel IP (60 mg/m <sup>2</sup> ) + Bevacizumab (15 mg/kg) |              |                 | 26              | 72.9           | 0.94 + (carbo IV vs cis IP)<br>1.05+ (carbo IV vs IP) |

AUC, área bajo la curva; IP, intraperitoneal; IV, intravenoso; GOG, Gynecologic Oncology Group; HR, Hazard ratio; NP, no publicado; NES, no estadísticamente significativo; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión

Sin embargo, a raíz de los resultados del estudio GOG 252, ensayo clínico fase III que comparaba tres brazos de tratamiento con quimioterapia, uno de ellos con platino IV y los otros dos IP (ver tabla previa), todos ellos en combinación con bevacizumab, el beneficio de la quimioterapia intraperitoneal previamente descrito ha quedado en entredicho. En este estudio no se observaron diferencias significativas en la SLP para la QT IP frente a IV cuando ésta era combinada con bevacizumab después de la cirugía. Las modificaciones en la dosificación y posología frente al esquema descrito en el GOG 172 (cisplatino a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en vez de 100 mg/m<sup>2</sup> y la reducción de la administración de paclitaxel a 3 horas en vez de 24), la inclusión de estadios II y IV (a diferencia del GOG 172 que únicamente incluía estadios III), y la adición de bevacizumab pudieran haber comprometido la eficacia del tratamiento IP. Estos resultados han puesto en cuestión el posible beneficio de la QT IP, al menos cuando se compara con una QT IV con bevacizumab. Aunque en el último consenso de la ESMO-ESGO la QT IP ha dejado de considerarse una opción estándar, en la guía SEOM de CO recientemente publicada sigue considerándose una opción para pacientes seleccionadas con estadios III y citorreducción completa o ER < 1 cm, siempre que no se añada bevacizumab.

### Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC)

Además de las potenciales ventajas de la administración de QT IP, explicadas en el epígrafe anterior, se cree que la hipotermia puede incrementar la penetración de la QT en el peritoneo, y aumentar su eficacia al producir un daño en la reparación del ADN.

En un estudio fase III publicado por van Driel et al (N Engl J Med 2018), realizado en pacientes con estadio III después de 3 ciclos de QT neoadyuvante, la aplicación de HIPEC tras la cirugía de intervalo se asoció a una mejor SLP y SG. Sin embargo, ha sido un estudio muy criticado por diversos motivos, entre ellos, por no haber considerado factores pronósticos importantes, como el estado de la mutación BRCA o la respuesta a la QT neoadyuvante, y por existir un mal equilibrio entre los subtipos histológicos (con más histologías con pronóstico desfavorable en el grupo sin HIPEC). Otro ensayo clínico randomizado que evaluó el papel de la HIPEC, en el que se incluyeron tanto pacientes con citorreducción primaria como con cirugía de intervalo, no mostró diferencias en SLP ni SG.

Por tanto, actualmente existe una gran controversia acerca del beneficio real que puede aportar el HIPEC en CO. El consenso ESMO-ESGO y una mayoría de expertos considera que su utilización no puede considerarse estándar, y que sólo debería plantearse dentro de ensayos clínicos.

## 2. Tratamiento de mantenimiento

### Antiangiogénicos: bevacizumab

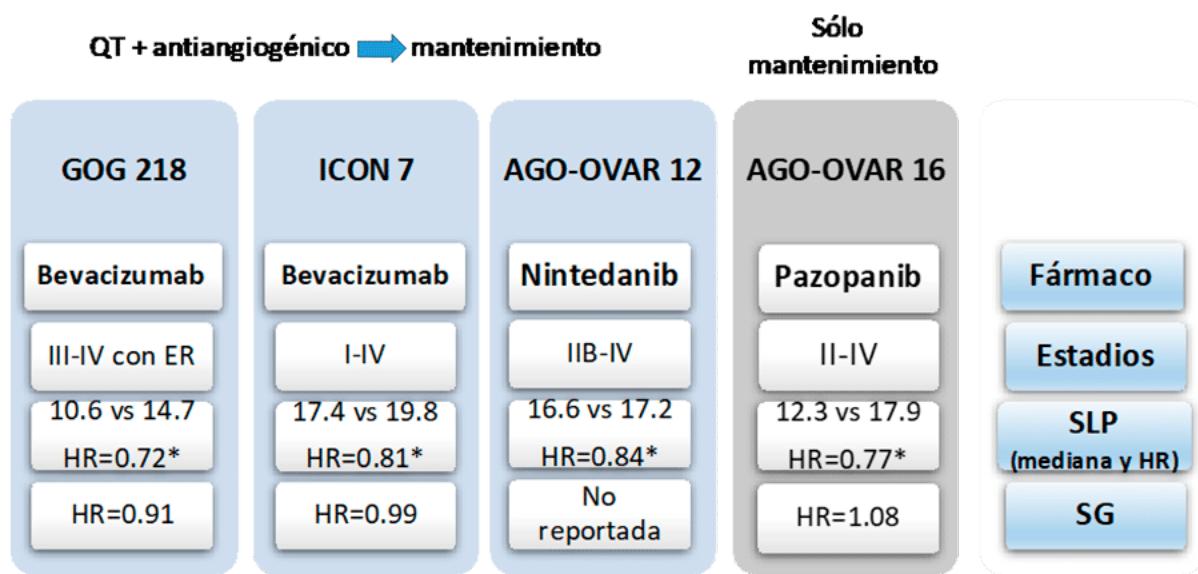
La inhibición de la angiogénesis es un proceso que tiene un papel fundamental en la progresión tumoral del CO. Sin embargo, por diversas circunstancias, de todos los fármacos antiangiogénicos estudiados, sólo bevacizumab ha llegado a ser aprobado por las agencias reguladoras. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que impide la unión a su receptor y con ello el inicio de la cascada pro-angiogénica.

La eficacia de bevacizumab como tratamiento en primera línea en combinación con la quimioterapia estándar fue analizada en dos estudios fase III, GOG 218 (Burger et al N Engl J Med 2011) e ICON 7 (Perren et al, N Engl J Med 2011), cuyos resultados se resumen en la siguiente figura, junto con los del resto de estudios con antiangiogénicos. El ensayo GOG 218 es un estudio de tres brazos que evaluó la adición de bevacizumab al régimen de quimioterapia estándar y su posterior mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario avanzado con enfermedad residual tras la cirugía. Los resultados mostraron una mejoría en la SLP de forma estadísticamente significativa a favor del brazo que incorporaba bevacizumab en combinación con quimioterapia y como mantenimiento posterior. En un análisis posterior publicado en el año 2019, se observaron diferencias en SG en el subgrupo de pacientes en estadio IV que

recibieron bevacizumab de mantenimiento. En este estudio también se presentaron resultados del análisis translacional, y si bien las pacientes con mutación en BRCA o en otros genes implicados en sistema HR tuvieron un mejor pronóstico, los autores concluyeron que no se encontraron diferencias en la eficacia de bevacizumab en función de biomarcadores (aunque el beneficio parecía más evidencia en las pacientes sin mutación en BRCA o BRCA wild type -BRCAwt-). El ensayo ICON 7 tenía un diseño similar al anterior pero con solo dos brazos, e incluyéndose en este caso pacientes tanto con estadios avanzados como iniciales. De nuevo, se observó un incremento de la SLP en la rama de combinación con bevacizumab, sin diferencias en SG. En el subgrupo de pacientes de mal pronóstico (estadio IV o ER > 1 cm) el beneficio en SLP fue más acusado y en ellos sí se observó un impacto estadísticamente significativo en SG (con un incremento de la mediana de aproximadamente de 9 meses). En base a estos dos estudios bevacizumab fue aprobado por las agencias reguladoras para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado en combinación con la quimioterapia estándar de primera línea, y como mantenimiento posterior durante un total de 15 meses. Aunque la dosis aprobada fue de 15 mg/Kg cada 3 semanas, dado que en el estudio ICON 7 se utilizó la dosis de 7.5 mg/Kg cada 3 semanas, ambas dosificaciones se consideran adecuadas.

Además de bevacizumab, se estudió el posible beneficio de otros dos fármacos antiangiogénicos inhibidores de tirosina-quinasa, el nintedanib y el pazopanib. A pesar de que ambos mostraron un beneficio en SLP, como se explica en la siguiente figura, no se mejoró la SG, y además se asociaron a una mayor tasa de efectos secundarios que el bevacizumab. Por este motivo, los laboratorios responsables de su desarrollo no consideraron presentar estos dos fármacos a las agencias reguladoras para su aprobación.

*Resumen de los resultados de los ensayos fase III realizados con antiangiogénicos en primera línea (\*p<0.05)*



### Inhibidores de PARP

En los últimos años se han desarrollado diferentes inhibidores de PARP, fármacos que pueden inducir una letalidad sintética en tumores con HRD, como ocurre en las pacientes con mutación en los genes BRCA1/2. Sin embargo, como veremos más adelante, en alguno de los estudios también las pacientes con tumores con HR competente (HR proficient: HRP) consiguen mejorar la SLP con el inhibidor de PARP. Por tanto, aunque los biomarcadores BRCAmut y el HRD permiten seleccionar las pacientes que obtendrán un mayor beneficio, estos no tienen la sensibilidad suficiente para descartar a las pacientes que no van a responder a los inhibidores de PARP.

En el ensayo clínico fase III SOLO1 (Moore et al, N Engl J Med 2018), se comparó el tratamiento de mantenimiento con olaparib (dosis de 300 mg -2 comp de 150 mg- cada 12 horas) versus placebo (2:1), en pacientes con CO avanzado seroso o endometrioides de alto grado con BRCAmut, que habían presentado respuesta (parcial o completa) a una primera línea de tratamiento con platino. La duración del mantenimiento dentro del ensayo fue de 2 años, pero para

las pacientes que no alcanzaban una respuesta completa tras la quimioterapia se permitió continuar hasta progresión. Se observó un incremento significativo y clínicamente muy relevante de la SLP, de manera que a los 3 años el 60% de las pacientes estaba libre de progresión en el brazo de olaparib, versus al 27% de las pacientes en tratamiento con placebo. En la última actualización del ensayo, presentada en el congreso ESMO 2020, se comunicó una marcada mejoría en la mediana de SLP (56 vs 13.8 meses; HR 0.33). Los resultados de SG están aún pendientes. A raíz de estos resultados, el mantenimiento con olaparib se considera un nuevo estándar de tratamiento en las pacientes recién diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado con BRCAmut (tanto germinal como somática) y con respuesta parcial o completa al tratamiento con platino.

Más recientemente, el ensayo clínico PRIMA (González-Martín et al. N Engl J Med, 2019) comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con niraparib vs placebo después de una respuesta parcial o completa a una quimioterapia basada en platino en pacientes con CO avanzado seroso o endometriode de alto grado no citoreducible de entrada o con enfermedad residual después de una citorreducción primaria. Este ensayo se comenzó utilizando la dosis con la que niraparib de 300 mg (3 comp de 100 mg) cada 24 horas, con la que el fármaco recibió la aprobación en recaída. Sin embargo, durante el reclutamiento se realizó una enmienda por la que las pacientes que quedaban por incluir comenzaron el tratamiento con una individualización de la dosis (dosis de 200 mg/24 horas si peso < 77 Kg o plaquetas < 150000, y dosis de 300 mg/24 horas en el resto), con el objetivo de reducir la toxicidad hematológica, tras publicarse los resultados del estudio RADAR, que se comentará en el apartado de recaída. El ensayo confirmó que el beneficio clínico del tratamiento de mantenimiento en primera línea con niraparib podría ampliarse a todas las pacientes, independientemente del status HR o BRCA. En la población global, se observó un beneficio significativo, con un aumento de la SLP en las pacientes que recibían niraparib (mediana de 13,8 vs 8,2 meses; HR 0,62), que todavía fue mayor en aquellos tumores con HRD (mediana de 21,9 vs 10,4 meses; HR 0,43), tanto para aquellos HRD BRCAmut como para los HRD BRCAwt. En el subgrupo de pacientes con tumores HRP también se observó un incremento de la SLP en el grupo de niraparib, aunque de menor magnitud que en los subgrupos BRCAmut o HRD (mediana de 8,1 vs 5,4 meses). A raíz de estos resultados la EMA ha aprobado niraparib para el mantenimiento con niraparib en las pacientes recién diagnosticadas de cáncer de ovario avanzado endometriode o seroso de alto grado, con respuesta parcial o completa al tratamiento con platino, independientemente del estado de HRD y de la mutación en BRCA.

El ensayo VELIA se evaluó la eficacia de veliparib en combinación con quimioterapia de primera línea con carboplatino y paclitaxel, seguido como tratamiento de mantenimiento en pacientes con HGSOC estadios III-IV. De manera similar al estudio PRIMA, este ensayo fue positivo para la población global, así como para la población HRD (incluyendo BRCAmut), pero no para la población HRD BRCAwt. Tampoco se observó beneficio en población HRP. Veliparib, el último de los inhibidores de PARP en llegar, parece que no llegará a ser aprobado, al menos por la EMA.

En las siguientes tablas se resumen la toxicidad descrita en los ensayos SOLO1 y PRIMA (en la primera con todos los grados y en la segunda con los grados 3-4 e incluyendo el porcentaje de reducción de dosis y discontinuación). Los eventos adversos más frecuentes fueron astenia, anemia y emesis, que forman la triada de toxicidad de clase de los inhibidores de PARP. En el caso de niraparib fue especialmente relevante la elevada incidencia de trombopenia, así como la posibilidad de una HTA (evento no descrito con el resto de inhibidores de PARP). El riesgo de síndrome mielodisplásico o leucemia aguda descrito en estos ensayos no parece ser superior a placebo, a diferencia de lo que veremos más adelante que ocurre en el ensayo SOLO2 (fase III olaparib en recaída). Adicionalmente, se muestra otra tabla en la que se observa la reducción de toxicidad de niraparib con la utilización de la dosis individualizada (en función del peso y la cifra basal de plaquetas).

#### *Toxicidad más frecuente (todos los grados) descrita en los ensayos SOLO1 y PRIMA*

| Olaparib    | Niraparib |
|-------------|-----------|
| Anemia      | 39%       |
| Trombopenia | 11%       |
| Neutropenia | 23%       |
| Náuseas     | 77%       |
| Vómitos     | 40%       |
|             | 63%       |
|             | 46%       |
|             | 26%       |
|             | 57%       |
|             | 22%       |

| Olaparib      | Niraparib |     |
|---------------|-----------|-----|
| Astenia       | 63%       | 35% |
| Estreñimiento | 28%       | 39% |
| Diarrea       | 34%       | NA  |

*Toxicidad G 3-4 descrita en ensayos SOLO1 y PRIMA*

|                         | Olaparib | Niraparib |
|-------------------------|----------|-----------|
| Tasa de discontinuación | 11%      | 12%       |
| Reducción de dosis      | 28%      | 71%       |
| Náuseas/Vómitos         | 1%       | 2%        |
| Astenia                 | 4%       | 2%        |
| Anemia                  | 21%      | 31%       |
| Trombopenia             | 0%       | 29%       |
| Neutropenia             | 8%       | 13%       |
| HTA                     | -        | 6%        |
| Sd mielodisplásico      | 1%       | <1%       |

*Toxicidad G 3-4 de Niraparib en ensayo PRIMA según dosis fija o individualizada*

|                     | Brazo Niraparib Global (n=484) | Brazo Niraparib Dosis fija 300 mg (n=315) | Brazo Niraparib Dosis individualizada (n=169) |
|---------------------|--------------------------------|---|---|
| Cualquier toxicidad | 70.5%                          | 75.9%                                     | 60.4%   |
| Trombopenia         | 38.8%                          | 48.3%                                     | 21.3%   |
| Anemia              | 31%                            | 35.6%                                     | 22.5%   |

|             | Brazo Niraparib<br>Global (n=484) | Brazo Niraparib<br>Dosis fija 300 mg (n=315) | Brazo Niraparib<br>Dosis individualizada<br>(n=169) |
|-------------|-----------------------------------|--|---|
| Neutropenia | 20.7%                             | 23.8%  | 14.8%   |
| HTA         | 6%                                | 6.7%   | 5.3%  |

### Combinación bevacizumab con inhibidores de PARP

El ensayo clínico PAOLA-1 es el primer fase III que evalúa la efectividad de la combinación de bevacizumab (durante 15 meses) con olaparib (durante 24 meses) como tratamiento de mantenimiento en primera línea (Ray-Coquard et al, N Engl J Med 2019). En estudio se comparó la combinación frente al tratamiento con bevacizumab en monoterapia en pacientes con CO avanzado seroso o endometrioide de alto grado con respuesta parcial o completa a una primera línea de tratamiento con platino y bevacizumab. Se observó un beneficio significativo en la mediana SLP en la población global en el grupo que recibió la combinación (mediana de 22,1 vs 16,6 meses; HR 0,59). Los análisis de subgrupos pre-especificados mostraron que los pacientes con tumores con HRD tenían un mayor beneficio en SLP (mediana de 32,7 vs 17,7 meses; HR 0,33), tanto en el subgrupo de BRCAmut como en el BRCAwt. No se observó beneficio en pacientes HRP (16,6 vs 16,2 meses; HR 1,00). La EMA ha aprobado recientemente la combinación de olaparib y bevacizumab en pacientes con respuesta parcial o completa a la combinación de quimioterapia y bevacizumab con HRD (ya sea por mutación en BRCA o con algún test de inestabilidad genómica). Hemos de esperar a disponer de un test para evaluar HRD en nuestro país para poder posicionar esta opción de tratamiento.

La toxicidad descrita en el brazo olaparib-bevacizumab en este ensayo fue la esperada por la combinación de ambos fármacos. Hay que destacar que el incremento de toxicidad asociada a la combinación ocasionó una necesidad de reducción de dosis de olaparib en un 41% de pacientes (frente a solo un 28% en el brazo de olaparib del SOLO1), y, lo que es más importante, una necesidad de discontinuación del tratamiento en un 20% de pacientes, superior a lo descrito en los ensayos de inhibidor de PARP en monoterapia (11% con olaparib en SOLO1, y un 12% con niraparib en PRIMA).

#### *Resumen de resultados e eficacia de los estudios de mantenimiento en primera línea de cáncer de ovario*

|  | GOG218  | ICON7         | SOLO1               | PRIMA                | VELIA                 | PAOLA1                            |
|--|---|---------------|---------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Opciones de tratamiento de mantenimiento | Beva vs placebo+  | Beva vs nada+ | Olaparib vs placebo | Niraparib vs placebo | Veliparib vs placebo+ | Beva + placebo vs Beva + olaparib |
| Objetivo principal                       | Supervivencia libre de progresión (en el PRIMA por revisión centralizada) |               |                     |                      |                       |                                   |
| Número de pacientes incluidas            | 1873  | 1528          | 391                 | 733                  | 1140                  | 806                               |
| En función estatus BRCA1/2               | No  | No            | Si (solo con mut)   | No                   | No                    | No                                |

|                             | GOG218 | ICON7 | SOLO1 | PRIMA | VELIA | PAOLA1 |
|-----------------------------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|
| HR SLP población global     | 0.73*  | 0.87* | NE    | 0.62* | 0.68* | 0.59*  |
| HR SLP mut. BRCA1/2         | 0.95   | NE    | 0.30* | 0.40* | 0.44* | 0.31*  |
| HR SLP HRD, no mut. BRCA1/2 |        | NE    | NE    | 0.50* | 0.74  | 0.43*  |
| HR SLP HRP                  | 0.71*  | NE    | NE    | 0.68* | 0.81  | 0.92   |

HR: Hazard ratio; HRD: déficit recombinación homóloga (Homologous recombination deficiency, siglas en inglés); HRP: recombinación homóloga competente (Homologous recombination proficient, siglas en inglés). Mut.: mutación; NE: no estudiado; SLP: supervivencia libre de progresión.

+ Tratamiento en combinación con la quimioterapia seguido de mantenimiento. Tanto en el estudio GOG218 como Velia había un tercer brazo de tratamiento de la combinación de la quimioterapia con el bevacizumab y el veliparib, respectivamente, aunque sin mantenimiento posterior.

\* Diferencias estadísticamente significativas.

## Hormonoterapia

La hormonoterapia es poco utilizada en el tratamiento de primera línea del CO, con la excepción del LGSC, subtipo histológico que es especialmente sensible a la hormonoterapia, incluso más que a la QT. Un estudio retrospectivo realizado en pacientes con este subtipo histológico en estadios II, III y IV ha mostrado que el tratamiento de mantenimiento con hormonoterapia (tras una cirugía y QT adyuvante) incrementa la SLP de manera muy significativa (mediana de 65 vs 26 meses), con una tendencia a una mejor SG (Gershenson et al, J Clin Oncol 2017). Por ello, en el tratamiento inicial del LGSC avanzado la administración de hormonoterapia debe ser considerada tras la cirugía y la QT. El fármaco más utilizado ha sido letrozol, y aunque no hay una duración establecida, suelen recomendarse 5 años de tratamiento en ausencia de toxicidad significativa. Debido a la relativa quimio-resistencia del LGSC, hay autores que proponen realizar adyuvancia solo con letrozol y evitar a la paciente la toxicidad de una QT. Actualmente hay en marcha un ensayo fase III de no inferioridad que está comparando la adyuvancia con QT seguida de letrozol vs letrozol solo.

## Inmunoterapia

Hasta la fecha se han publicado los resultados de dos grandes ensayos fase III que exploraban el posible beneficio de la adición de inmunoterapia (con un inhibidor de check point) a la QT estándar de primera línea. El primero de ellos, llamado Javelin 100, comparaba el esquema carboplatino-paclitaxel con avelumab o placebo, sin que se observara ningún beneficio en SLP para las pacientes del brazo de inmunoterapia. Más recientemente se han comunicado los resultados del ensayo Imagyn 050, que exploraba la adición de atezolizumab vs placebo al esquema carboplatino-paclitaxel-bevacizumab, con el racional preclínico de un posible efecto sinérgico entre la inmunoterapia y la antiangiogénesis. Los resultados de este estudio también han sido negativos, sin diferencias en la SLP entre ambos grupos, aunque un análisis exploratorio mostró un posible beneficio en las pacientes con tumores con sobre-expresión de PD-L1 > 5 %.

Quedan pendientes los resultados de 4 ensayos fase III (FIRST, DUO-O, ATHENA, ENGOT-ov43) que también están explorando el posible beneficio de la immunoterapia en la primera línea de CO, en este caso en combinación con inhibidores de PARP, con o sin bevacizumab, basándose también en una posible sinergia entre estos fármacos.

## **RESUMEN DE LA 1<sup>a</sup> LÍNEA DE TRATAMIENTO**

**Hasta la llegada de los inhibidores de PARP el tratamiento de 1<sup>a</sup> línea era la combinación de carboplatino-paclitaxel +/- bevacizumab, recomendándose este último principalmente en pacientes con estadio IV o con enfermedad residual tras la cirugía.**

**En pacientes con R0 o enfermedad residual < 1 cm se puede considerar la administración de QT por vía intraperitoneal, sin bevacizumab, aunque actualmente hay controversia sobre su indicación y está en desuso.**

**Con la llegada de los inhibidores de PARP las opciones de tratamiento de mantenimiento tras carboplatino-paclitaxel van a depender principalmente del status de los biomarcadores:**

- 1. En pacientes con tumores BRCAmut: olaparib, niraparib u olaparib-bevacizumab**
- 2. En pacientes con tumores HRD (BRCAwt): niraparib u olaparib-bevacizumab**
- 3. En pacientes con tumores HRP: niraparib o bevacizumab**

**Las pacientes con LSOC deben recibir hormonoterapia como adyuvancia tras la cirugía y QT, aunque la indicación de esta última está en discusión**

## Tratamiento de la enfermedad recurrente

 e oncología

A pesar del tratamiento quirúrgico y sistémico aproximadamente el 75% de las pacientes con estadio III y el 95% de las pacientes con estadio IV sufrirán una recaída, en la que habitualmente no será posible la curación. La elevación del Ca125 es un marcador sensible para la detección de la recurrencia y puede preceder a la recaída clínicamente detectable con una media de 3 a 6 meses. De acuerdo con el Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) se define como progresión por Ca125 una elevación 2 veces por encima del límite superior de la normalidad. No obstante, la decisión de iniciar tratamiento basada únicamente en el Ca125 no impacta en la SG y produce un deterioro en su calidad de vida. Los criterios aceptados para iniciar el tratamiento son los siguientes:

1

Evidencia radiológica de enfermedad

2

Incremento del Ca125 (de acuerdo al criterio del GCIG, expuesto anteriormente) acompañado de síntomas compatibles con progresión tumoral

### CLASIFICACIÓN DE LA RECAÍDA

El intervalo libre de platino (ILP), es el tiempo que transcurre desde el fin del último tratamiento con platino al momento de la recaída. Durante mucho tiempo la clasificación de la recaída se realizaba exclusivamente en función del ILP, de la siguiente manera:

- ILP menor de 6 meses, tradicionalmente llamada recaída "platino-resistente". La llamada recaída "platino-refractaria", aquella que se produce durante el tratamiento con platino o en las 4 semanas siguientes a su finalización, se ha incluido habitualmente dentro de la "resistente", aunque se asocia a un peor pronóstico.
- ILP mayor de 6 meses, tradicionalmente llamada recaída "platino-sensible", dentro de la cual se consideraba otro subgrupo con un ILP entre 6 y 12 meses (que era llamado "parcialmente sensible a platino").

A pesar que esta definición sigue siendo con frecuencia utilizada por muchos clínicos y en la mayoría de ensayos clínicos, los últimos consensos del GCIG y de ESMO-ESGO han dejado de recomendarla ya que el platino puede seguir siendo una opción válida para muchas pacientes con recaída e ILP < a 6 meses, no inferior a otras monoterapias clásicas como DLP o paclitaxel semanal, sobre todo en aquellas con BRCAmut. Según el último consenso ESMO-ESGO, en la actualidad, la recaída del CO debería clasificarse de la siguiente manera:

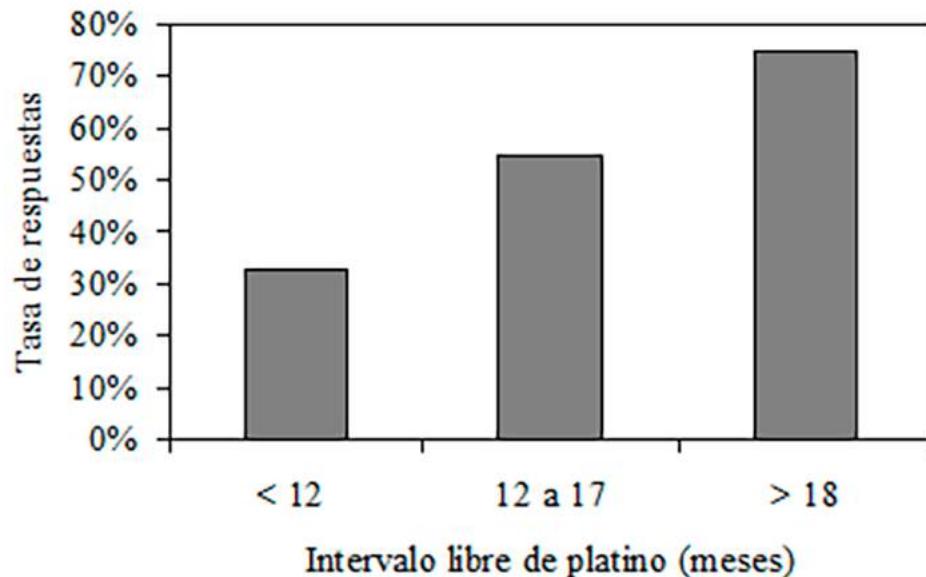
- Recaída en la que el platino es la mejor opción: aquellas pacientes que consiguieron una respuesta a la última terapia con platino.
- Recaída en la que el platino no es la mejor opción: progresión durante platino previo, recaídas precoces (sin especificar el ILP) sintomáticas o intolerancia al platino.

## FACTORES PRONÓSTICOS DE LA RECAÍDA

Existen diversos factores pronósticos que han sido descrito en la recaída del CO:

- ILP: principal factor pronóstico y predictivo. La recaída "platino resistente" suele asociarse a una supervivencia global inferior a los 12 meses, mientras que en la recaída "platino sensible" suele oscilar entre los 24 y los 36 meses.

*Tasa de respuestas en la recaída según el intervalo libre de platino*



- Carga tumoral: cuanto mayor sea la extensión de la recaída peor será el pronóstico. La afectación visceral, aunque poco frecuente, también se asocia a peor pronóstico.
- Subtipo/grado histológico: el carcinoma seroso de alto grado y el carcinoma endometrioide son más quimiosensibles y tienen mejor pronóstico que el carcinoma células claras y el mucinoso.
- Mutación BRCA: conlleva una mayor sensibilidad a diversos fármacos y un mejor pronóstico.
- Posibilidad de citorreducción secundaria completa.
- Estado general.

*Factores pronósticos establecidos en la recaída del cáncer de ovario*

| Mal pronóstico                             | Buen pronóstico                              |
|--|--|
| ILE/ILT < 6 meses                          | ILE/ILT > 6 meses                            |
| Mal performance status                     | Buen performance status                      |
| CA 12,5 > 35 U/ml                          | CA 12,5 < 35 U/ml                            |
| Múltiples localizaciones / enf. voluminosa | Localización única / volumen tumoral pequeño |
| Tumores mucinosos o de células claras      | Tumores serosos                              |

## FACTORES PARA LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

Los factores a considerar para la elección del tratamiento los podemos dividir desde un punto de vista práctico en: dependientes del tumor, dependientes del paciente y dependientes del equipo médico/hospital.

### Factores dependientes del tumor

- El ILP es un factor fundamental a la hora de decidir el esquema de tratamiento, como veremos en la siguiente tabla.
- El subtipo histológico. Determinados subtipos como el células claras, el mucinoso o el LGSC son más resistentes a la QT. El subtipo células claras podría ser más sensible a bevacizumab que el resto, y, por otro lado, como ya se ha explicado, el LGSC podría beneficiarse de hormonoterapia.
- La carga tumoral, la localización de la recidiva y la presencia de ascitis.
- Las características biológicas del tumor. La mutación en BRCA es el biomarcador pronóstico y predictivo de respuesta más importante en el CO. La presencia de HRD, de la misma manera que ocurría en la 1ª línea, también predice un posible mayor beneficio ante un tratamiento con inhibidor de PARP.

### Factores dependientes del paciente

- El estado general es un factor fundamental no sólo para elección terapéutica, sino para establecer la indicación de tratamiento sistémico.
- La edad y comorbilidad. La edad no debería condicionar la elección del tratamiento sistémico, siempre que el estado general de la paciente sea bueno. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las pacientes ancianas pueden tener una mayor toxicidad a la QT.

- Número de líneas de tratamiento y fármacos recibidos. El retratamiento con carboplatino incrementa el riesgo de reacciones de hipersensibilidad al mismo, llegando a ser de un 44% en pacientes que reciben una tercera línea de platino.
- Toxicidad residual a tratamientos previos. Por ejemplo, la presencia de neuropatía residual > G2 tras una primera línea, contraindicaría la utilización del esquema paclitaxel semanal.
- Preferencias y expectativas de la paciente. Cuando disponemos de varias opciones terapéuticas con una eficacia similar, lo más adecuado sería informar a la enferma de las mismas, explicando diferencias en posología y en toxicidad.
- Mutación germinal en BRCA1/2.

### **Factores dependientes del equipo médico/hospital**

- Opciones de citorreducción secundaria. La posibilidad de una citorreducción secundaria depende en parte de la experiencia del equipo quirúrgico de cada centro.
- Preferencias de tratamiento por parte de cada oncólogo.
- Limitaciones terapéuticas extramédicas, como pueden ser las diferencias de indicación que en ocasiones existen entre agencias reguladoras, o diferencias en la autorización de un fármaco para una situación concreta que pueden existir entre Comunidades Autónomas o incluso entre hospitales.

## CITORREDUCCIÓN SECUNDARIA

En la recaída con ILP < 6 meses habitualmente no se contempla la opción quirúrgica, pero en la recaída con ILP < 6 meses sí se debería valorar la posibilidad de una citorreducción secundaria en pacientes seleccionadas.

De acuerdo a los datos del estudio DESKTOP III, las pacientes con una primera recaída con ILP > 6 meses, que cumplían los criterios definidos por el grupo cooperativo alemán AGO (ECOG 0, ascitis ≤500 ml y una citorreducción primaria completa), obtuvieron un beneficio significativo con una citorreducción secundaria, en términos de SLP (18.4 vs 14 meses) y SG (mediana de 53.7 vs 46 meses). En cualquier caso, hay que tener en cuenta que el beneficio fue únicamente observado en aquellas pacientes en las que se consiguió una citorreducción completa, lo que indica la importancia de una adecuada selección de las pacientes. Para ello, en muchos centros, además de seguir los criterios AGO, se realiza de manera habitual un PET-TC para tener las mayores garantías de que la citorreducción completa será posible.

En el congreso ASCO 2020 se presentaron los resultados de otro estudio fase III, llamado SOC1/SGOG-OV2. En este ensayo clínico, realizado en población china, las pacientes con una primera recaída con un TFIp > 6 meses, que cumplían los criterios de una potencial citorreducción completa (medido de acuerdo al sistema de puntuación iMODEL combinado con el PET/TC) randomizadas a una citorreducción secundaria obtuvieron un beneficio en SLP y el tiempo hasta el inicio de un tratamiento posterior con respecto a las del grupo control.

Sin embargo, en otro ensayo fase III, GOG 213, en el que se incluyeron pacientes con el único criterio de selección de un ILP > 6 meses, que fueron randomizadas a cirugía seguida de quimioterapia o únicamente quimioterapia, un doblete con platino (Carboplatino + Paclitaxel o Gemcitabina) con o sin bevacizumab, fue negativo y no se encontraron diferencias en SLP ni en SG.

*Ensayos fase III que han explorado el posible beneficio de la citorreducción secundaria*

|                    |            | GOG 213    | DESKTOP III | SOC1/SGOG-OV2 |
|--------------------|------------|------------|-------------|---------------|
| Objetivo principal |            | SG         |             | SLP           |
| SG                 | Cirugía    | 53.6 meses | 53.7 meses  | ND            |
|                    | No cirugía | 65.7 meses | 46 meses    | ND            |
|                    | HR         | 0.88       | 0.66*       | ND            |
| SLP                | Cirugía    | 18.2 meses | 18.4 meses  | 17.8 meses    |
|                    | No cirugía | 16.5 meses | 14 meses    | 11.9 meses    |
|                    | HR         | 1.28       | 0.75*       | 0.58*         |

HR: Hazard Ratio; ND: no disponible; SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión

\* $p<0.05$

## TRATAMIENTO SISTÉMICO CUANDO EL PLATINO ES LA MEJOR OPCIÓN

### Combinación de carboplatino

La combinación de carboplatino con otro fármaco ha sido el tratamiento estándar durante muchos años de la llamada recaída “platino-sensible”, o con un ILP > 6 meses, y actualmente sigue siendo el primer tratamiento recomendado en las recaídas en las que el platino es la mejor opción. La combinación de carboplatino-paclitaxel ha mostrado beneficio en SG frente a carboplatino en monoterapia. Sin embargo, efectos secundarios como la alopecia, que ocurre en la práctica totalidad de las pacientes, y la neurotoxicidad influyen en la calidad de vida de las mismas. Por ello, se han desarrollado dobletes con carboplatino y otros fármacos, como DLP o gemcitabina, en los que la alopecia es poco frecuente, pero que tienen otros posibles efectos adversos. Actualmente se considera que las combinaciones de carboplatino con paclitaxel, DLP o gemcitabina tendrían una eficacia similar, por lo que la elección de uno u otro esquema se realiza principalmente por el perfil de toxicidad y preferencias de la enferma. En pacientes con buen estado general con una recaída platino sensible el doblete con platino es mejor opción que la monoterapia en términos de SLP y SG, de acuerdo a un metaanálisis (Raja FA et al, Ann Oncol 2013).

En la actualidad, y al igual que ocurre en la 1ª línea, en la práctica totalidad de pacientes con una recaída subsidiaria de tratamiento con platino se recomienda realizar un tratamiento de mantenimiento tras la QT, bien con inhibidores de PARP o con bevacizumab. En el momento de iniciar la QT habrá que decidir qué tratamiento de mantenimiento se va a proponer, ya que en caso de que sea bevacizumab éste se comenzará con la QT. Según el consenso ESMO-ESGO, el tratamiento de platino en combinación seguido de inhibidor de PARP será la opción preferida para una mayoría de pacientes (siempre que no hubiera utilizado el inhibidor de PARP en la 1ª línea), mientras que la opción de platino con bevacizumab quedará reservada para pacientes que requieran una respuesta rápida, debido a que, como veremos ahora, bevacizumab aumenta la tasa de respuestas de la combinación de platino.

## Incorporación de antiangiogénicos a los esquemas de platino

Hay dos ensayos fase III realizados en la recaída con ILP > 6 meses (Estudios OCEANS y GOG 213) que evaluaron el efecto de añadir bevacizumab a la quimioterapia y su posterior mantenimiento. Los resultados fueron positivos en ambos, consiguiéndose aumentar la SLP y la tasa de respuestas (ver siguiente tabla), pero sin beneficio en SG. Más tarde, se publicaron los resultados del estudio AGO/OVAR 2.21, que mostraron un discreto beneficio en SLP estadísticamente significativo para la combinación de bevacizumab con carboplatino y doxorrubicina liposomal (13.3 meses) frente a la combinación de bevacizumab con carboplatino y gemcitabina (11.7 meses) a expensas de una mayor toxicidad. A pesar de ello, en la recaída "platino-sensible" bevacizumab solo está aprobado en ficha técnica en combinación con carboplatino-gemcitabina o carbopaltino-paclitaxel, pero no con DLP.

Asimismo, en el contexto de una primera recaída platino sensible, los resultados del estudio MITO-16B han mostrado una mejoría de la SLP en pacientes tratados nuevamente con bevacizumab en combinación con QT, después de haberlo recibido en una primera línea. Por el momento, tanto la combinación de bevacizumab con carboplatino y DLP como el retratamiento con bevacizumab no han sido aprobados.

En cuanto a otros agentes antiangiogénicos, se han realizado ensayos con trebananib y cediranib, el primero en recaídas tanto sensibles como resistentes (ILP menor de 12 meses), y el segundo en recaídas platino-sensibles. Trebananib mostró resultados positivos para SLP, pero poco relevantes clínicamente, mientras que el estudio de cediranib impactó tanto en SLP como en SG. Sin embargo, la importante toxicidad asociada a cediranib, principalmente digestiva, ha hecho que este fármaco no haya sido aprobado para esta indicación.

|          | OCEANS <sup>1</sup> |              | GOG213 <sup>2</sup> |              | AGO-OVAR 2.21 <sup>3</sup> |              | MITO16B <sup>4</sup> |                   |
|----------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|----------------------------|--------------|----------------------|-------------------|
| Objetivo | SLP                 |              | SG                  |              | SLP                        |              | SG                   |                   |
| Esquema  | C-Gem               | C-G-Bev      | C-T                 | C-T-Bev      | C-T-Bev                    | C-DLP-Bev    | Doblete Carbo        | Doblete Carbo-Bev |
| SLP      | 8.4                 | <b>12.4*</b> | 10.4                | <b>13.8*</b> | <b>11.7</b>                | <b>13.3*</b> | 8.8                  | <b>11.8*</b>      |
| TR       | 57.4%               | <b>78.5%</b> | 59%                 | <b>78%</b>   | NE                         | NE           | 65.7%                | <b>74.6%</b>      |
| SG       | 32.9                | 33.6         | 37.3                | <b>42.2</b>  | 28.2                       | 33.5         | 26.9                 | 27.1              |

\*p<0.05

Bev: bevacizumab; C/Carbo: carboplatino; DLP: doxorubicina liposomal; G: gemcitabina; NE: no especificado; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TR: tasa de respuestas.

<sup>1</sup>Aghajanian C et al, J Clin Oncol 2012 and Gynecol Oncol 2015; <sup>2</sup> Coleman R et al, Lancet Oncol 2017; <sup>3</sup> Pfisterer J et al, Lancet Oncol 2020; <sup>4</sup>Pignata S et al, Lancet Oncol 2021.

## Incorporación de los inhibidores de PARP como mantenimiento tras esquemas de platino

Los tres inhibidores de PARP más estudiados como tratamiento de mantenimiento en el CO son: olaparib, niraparib y rucaparib. A diferencia del bevacizumab, que se comienza de manera conjunta con la QT, los inhibidores de PARP se iniciarán una vez finalizada ésta y siempre que se haya producido al menos una respuesta parcial a la misma. A continuación se describen los tres ensayos fase III realizados en la recaída con ILP > 6 meses, con las principales características del diseño.

| SOLO 2                   | NOVA                    | ARIEL 3                  | Inhibidor PARP      |
|--------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------|
| Olaparib                 | Niraparib               | Rucaparib                | Respuesta a platino |
| RC/RP                    | RC/RP (< 2 cm)          | RC/RP                    | BRCA                |
| Mutación germinal        | Mutadas y no mutadas    | Mutadas y no mutadas     | Objetivo primario   |
| SLP (evaluada investig.) | SLP (rev. centralizada) | SLP (evaluada investig.) | n                   |
| 295                      | 553 (203 mut germ.)     | 594 (196 mut germ.)      |                     |

### Olaparib

Fue el primer inhibidor de PARP aprobado en Europa para HGSC como terapia de mantenimiento, tras una respuesta a un tratamiento de platino, en pacientes con recaída platino-sensible y mutación somática o germinal de BRCA, tras demostrar un aumento muy significativo de la SLP (11 meses vs 4 meses, HR 0.18) y una tendencia positiva a un incremento de la SG en un fase II randomizado llamado STUDY 19. En este estudio también se incluyeron pacientes sin mutación en BRCA, en las que también se observó un beneficio con el mantenimiento de olaparib, aunque clínicamente menos relevante. Posteriormente el ensayo clínico fase III SOLO2 confirmó los resultados en pacientes con mutación de BRCA. El objetivo principal fue la SLP evaluada por el investigador, que fue significativamente mayor en el grupo de olaparib (mediana 19.1 vs 5.5 meses; HR 0.30) (Pujade-Lauraine et al, Lancet Oncol 2017).

En ASCO 2020 se han presentado los resultados de SG del estudio SOLO2 con un beneficio de 12.9 meses para las pacientes que recibieron tratamiento con olaparib (51.7 vs 38.8 meses; HR 0.74). A los 5 años seguían vivas el 42% de las pacientes del brazo de olaparib vs el 33% de las del brazo placebo. Aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística se consideraron clínicamente relevantes. Además, este estudio, de la misma manera que lo hizo el STUDY 19, mostró la existencia de un grupo de largas respondedoras: a los 5 años el 22% mantenía la respuesta y continuaba tratamiento con olaparib.

### Niraparib

En el ensayo clínico fase III NOVA se comparó la terapia de mantenimiento con niraparib verus placebo (2:1) en la recaída platino-sensible de HGSC, en pacientes que hubieran conseguido una respuesta al tratamiento con platino. De manera similar al ensayo SOLO2 se observó que niraparib incrementaba la SLP de manera muy relevante, aunque en este caso no sólo en pacientes con mutación germinal en BRCA, sino también en pacientes sin mutación germinal BRCA pero con tumores asociados a HRD, e incluso en pacientes con tumores HRP (siguiente tabla). Aunque el estudio mostró diferencias significativas en los diferentes subgrupos con independencia del biomarcador, la magnitud de beneficio en cada uno de ellos disminuyó de manera progresiva (gBRCAmut à HRD gBRCAwt à HRP) (Mirza et al. N Engl J Med 2016).

| Cohorte                   | HR (p<0.05) | Mediana niraparib (meses) | Mediana placebo (meses) |
|---------------------------|-------------|---------------------------|-------------------------|
| Mutación germina BRCA     | 0.27        | 21                        | 5.5                     |
| No mutación germinal BRCA | 0.45        | 9.3                       | 3.9                     |
| • HRD positivo            | 0.38        | 12.9                      | 3.8                     |
| • HRD negativo            | 0.58        | 6.9                       | 3.8                     |

### Rucaparib

La eficacia del rucaparib se testó en el estudio ARIEL3, donde se randomizaron 564 pacientes con recaída platino-sensible de HGCS a recibir rucaparib o placebo (2:1) de mantenimiento. De la misma manera que ocurrió con niraparib, rucaparib mejoró la SLP no solo en pacientes con mutación BRCA germinal o somática conocida (16.6 versus 5.4 meses; HR 0.23) y en aquellas con HRD (13.6 versus 5.4 meses; HR 0.32), sino en el conjunto de la población por intención de tratar (10.8 versus 5.4 meses; HR 0.36) (Coleman et al, Lancet 2017).

Es importante tener en cuenta que todos los ensayos fase III con inhibidores de PARP en la enfermedad recurrente se realizaron en pacientes que previamente no habían recibido inhibidores de PARP. Ahora que los inhibidores de PARP están empezando a utilizarse en la primera línea de tratamiento, surge la duda de si en estas pacientes procede o no volverlos a pautar en la recaída. Hasta la fecha no disponemos de ningún estudio randomizado que haya confirmado que esta actitud aporte algún beneficio, por lo que hay que ser prudentes y no realizar estas recomendaciones hasta que se comuniquen los resultados de ensayos clínicos en marcha que están explorando esta cuestión, como el estudio OReO.

### Toxicidad de los inhibidores de PARP reportada en los ensayos fase III de enfermedad recurrente

La eficacia del rucaparib se testó en el estudio ARIEL3, donde se randomizaron 564 pacientes con recaída platino-sensible de HGCS a recibir rucaparib o placebo (2:1) de mantenimiento. De la misma manera que ocurrió con niraparib, rucaparib mejoró la SLP no solo en pacientes con mutación BRCA germinal o somática conocida (16.6 versus 5.4 meses; HR 0.23) y en aquellas con HRD (13.6 versus 5.4 meses; HR 0.32), sino en el conjunto de la población por intención de tratar (10.8 versus 5.4 meses; HR 0.36) (Coleman et al, Lancet 2017).

**Como ya se comentó en el apartado de 1ª línea, la triada de eventos adversos más frecuentemente descritos con el tratamiento de inhibidores de PARP es: anemia, astenia y emesis. Estos eventos son los que con más frecuencia fueron reportados en los tres ensayos clínicos fase III previamente comentados. Los tres fármacos también comparten el posible incremento del riesgo de desarrollar síndrome mielodisplásico y leucemia aguda. En la publicación inicial estos eventos se describieron de manera muy infrecuente (2% para olaparib, 1.4% para niraparib y 0.8% para rucaparib) y con una incidencia similar al grupo placebo. Sin embargo, en la última actualización del ensayo SOLO2 se ha observado un aumento significativo de estos eventos hasta alcanzar un 8% en el brazo de olaparib y un 4% en el brazo placebo. Por tanto, al menos en pacientes con BRCAmut el tratamiento prolongado con olaparib aumenta el riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemia aguda, y es algo que debe ser informado a las pacientes. Sin embargo, en la última actualización de toxicidad a largo plazo del ensayo ARIEL3 no se ha observado un incremento de este evento adverso, mientras que la actualización del ensayo NOVA, con la toxicidad a largo plazo, se comunicará en breve.**

Por otro lado, de la misma manera que se comentó en los ensayos de primera línea, existen algunas diferencias en la toxicidad de estos tres inhibidores de PARP.

Niraparib tiene una mayor toxicidad hematológica que olaparib y rucaparib, destacando una 33.5% de trombopenia G 3-4. Esta toxicidad suele ocurrir en los primeros tres meses, y una vez que se realiza el ajuste de dosis pertinente no suele volver a aparecer. Además, es el único inhibidor de PARP con el que

se ha descrito una mayor incidencia de hipertensión arterial. Debido a la elevada toxicidad hematológica, que provocó que un 66% de las pacientes del estudio NOVA necesitara una reducción de dosis, se realizó un estudio exploratorio (estudio RADAR) en el que se identificó que el mayor riesgo de trombopenia G 3-4 se producía en pacientes con un peso < 77 Kg y una cifra basal de plaquetas < 150.000. Por tanto, se recomendó que en las pacientes que tuvieran alguna de estas dos características se redujera la dosis de inicio de niraparib a 200 mg/día. En este mismo estudio se observó que la reducción de dosis del estudio NOVA no parecía tener un efecto detriental sobre la SLP de las pacientes.

Rucaparib también tiene una mayor toxicidad hepática que los otros dos fármacos, en forma de elevación asintomática de las transaminasas. Aunque puede llegar a ser de grado 3-4 en un 10.5%, es poco relevante desde el punto de vista clínico.

A pesar de estas diferencias en toxicidad, el porcentaje de pacientes que requirió una interrupción definitiva del tratamiento fue muy similar entre los tres estudios, oscilando entre un 11% y un 15%.

**En las dos siguientes tablas se detallan los eventos adversos descritos en los tres ensayos clínicos fase III, así como las dosis recomendadas de inicio de cada inhibidor de PARP y las posibles reducciones de dosis en caso de toxicidad.**

*Principales efectos adversos de los inhibidores de PARP reportados en los ensayos clínicos fase III en enfermedad recurrente*

|                    | Olaparib         |      | Niraparib            |       | Rucaparib        |       |
|--------------------|------------------|------|----------------------|-------|------------------|-------|
|                    | G1-2             | G3-4 | G1-2                 | G3-4  | G1-2             | G3-4  |
| Astenia            | 62%              | 4%   | 59.4%                | 8.2%  | 69.4%            | 6.7%  |
| Náuseas            | 73%              | 3%   | 72.6%                | 3%    | 75.3%            | 3.8%  |
| Anemia             | 24%              | 19%  | 50.1%                | 25.3% | 39.4%            | 18.8% |
| Trombopenia        | 13%              | 1%   | 61.3%                | 33.5% | 28%              | 5.1%  |
| Neutropenia        | 9%               | 2%   | 30.2%                | 19%   | 18%              | 6.7%  |
| GOT/GPT            | 2%/5%            | 0%   | 28%/36%              | 2%    | 33.9%            | 10.5% |
| HTA                | 0%               | 0%   | 19%                  | 8%    | 0%               | 0%    |
| SMD/LMA            | 8% (4% placebo)* |      | 1.4% (1.1% placebo)* |       | 1% (0% placebo)* |       |
| Reducción de dosis | 28%              |      | 66.5%                |       | 56.4%            |       |
| Suspensión         | 17%              |      | 14.7%                |       | 13.4%            |       |

SMD: síndrome mielodisplásico; LMA: leucemia mieloide aguda.

*Posología y reducciones de dosis indicadas en olaparib, rucaparib y niraparib*

|   | Dosis inicial                  | Primera reducción              | Segunda reducción              | Tercera reducción | Cuarta reducción |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|------------------|
| <b>Olaparib</b>   | 300 mg/12h                     | 200 mg/12h                     | 150 mg/12 h                    | Interrumpir       |                  |
| <b>Rucaparib</b>  | 600 mg/12h                     | 500 mg/12h                     | 400 mg/12h                     | 300 mg/12h        | Interrumpir      |
| <b>Niraparib</b><br><br>Si peso <77 kg y/o<br>plaquetas<br><150.000 | 300 mg/24 h<br><br>200 mg/24 h | 200 mg/24 h<br><br>100 mg/24 h | 100 mg/24 h<br><br>Interrumpir | Interrumpir       |                  |

**De acuerdo al algoritmo de tratamiento recomendado en el último consenso ESMO-ESGO (ver más adelante), el tratamiento de mantenimiento de elección en aquellas pacientes con una recaída platino sensible, que no hayan recibido inhibidor de PARP en primera línea, con mutación en BRCA1/2 será la combinación de platino seguida de un inhibidor de PARP.**

**En las pacientes sin mutación BRCA, asintomáticas o con sintomatología leve el tratamiento recomendado también será la combinación de platino seguida de inhibidor de PARP, quedando reservada la combinación de platino más bevacizumab para las pacientes muy sintomáticas que requieran una rápida respuesta al tratamiento.**

**En la actualidad existen tres inhibidores de PARP (olaparib, niraparib y rucaparib) que han mostrado beneficio en SLP como terapia de mantenimiento tras una respuesta (parcial o completa) a platino en la recaída del cáncer de ovario. En España los tres tienen indicación para pacientes con mutación en BRCA, que son las que obtienen una mayor magnitud de beneficio, pero solo niraparib y rucaparib tienen indicación en pacientes sin mutación en BRCA.**

#### **Incorporación de la inmunoterapia a los esquemas de platino**

Hasta la fecha no hay resultados de ningún estudio fase III con inmunoterapia en la recaída en la que el platino es la mejor opción, aunque están pendiente los dos estudios. Por un lado, el estudio ATALANTE, tiene un diseño similar al ensayo IMAGYN050 de 1ª línea, comparando el posible beneficio de la adición de atezolizumab al tratamiento de combinación de platino más bevacizumab seguido de bevacizumab de mantenimiento. Por otro lado, el estudio ANITA está evaluando la adición de atezolizumab a la QT.

## TRATAMIENTO SISTÉMICO CUANDO EL PLATINO NO ES LA MEJOR OPCIÓN

En esta situación habitualmente se engloban las pacientes con recaída precoces, con un ILP corto, en las que habitualmente, como veremos más adelante, el tratamiento será una monoQT con o sin bevacizumab.

Sin embargo, existen también alternativas terapéuticas al platino para aquellas pacientes con ILP > 6 meses pero que por algún motivo no son candidatas al platino (hipersensibilidad al mismo, toxicidades previas, etc). Entre estas opciones se encuentra la combinación trabectedina-DLP y los inhibidores de PARP como monoterapia (sin platino previo). Aunque éstas son alternativas válidas, en las pacientes con recaídas ILP > 6 meses y que presentaron previamente una hipersensibilidad al platino, se debería siempre valorar la posibilidad de un retratamiento con platino con una pauta de desensibilización, con la colaboración del Servicio de Alergia.

### Trabecetedina-DLP

Cuando el ILP se sitúa entre 6 y 12 meses y la paciente no es candidata a un re-tratamiento con platino se puede contemplar la combinación sin platino trabectedina-DLP, en base a los resultados del ensayo fase III OVA 301, que mostraron un incremento de la SLP en el brazo de la combinación frente a DLP en monoterapia. Los subanálisis realizados en el subgrupo de pacientes con sensibilidad intermedia (ILP de 6-12 meses) han permitido generar hipótesis para nuevos ensayos clínicos. En esta subpoblación se observó no solo una mejoría de la SLP sino también de la SG (con un incremento de la mediana de aproximadamente 6 meses). Además, el tiempo hasta el siguiente tratamiento con platino en las pacientes tratadas con la combinación fue claramente superior, así como la SG desde la reintroducción de platino, tras la progresión al fármaco del ensayo (con un incremento de la mediana de aproximadamente 9 meses). Esta observación, junto a resultados de otros estudios de investigación básica, generó la hipótesis de que los tumores previamente tratados con trabectedina-DLP podrían aumentar su sensibilidad a tratamientos posteriores con platino. Sin embargo, los resultados del ensayo fase III INOVATION, que comparaba la administración de trabectedina-DLP frente a carboplatino-DLP, en pacientes con recaída y un ILP de 6-12 meses, no han demostrado beneficio en su objetivo principal, la SG. Aun así, los autores consideran que es un régimen de tratamiento que se podría plantear en pacientes que necesitan un tiempo de recuperación más prolongado de las toxicidades secundarias a un tratamiento con platino, sobre todo en pacientes que ya han recibido dos líneas de platino previas. Por otro lado, los resultados de otro ensayo fase III, que se realizó para confirmar el beneficio en SG de trabectedina-DLP frente a DLP, fueron negativos, aunque sí se observó este beneficio en el subgrupo de ILP de 6-12 meses y en aquellas con mutación en BRCA.

Adicionalmente, el estudio italiano MITO-8 comparó la eficacia de un esquema basado en platino frente a un esquema sin platino en pacientes con recaídas e ILP 6-12 meses. En este estudio, en el que el tratamiento sin platino elegido por los investigadores fue en más del 90% DLP en monoterapia, el brazo de tratamiento con platino fue más eficaz.

Por tanto, los resultados del estudio MITO-8 junto con los de INOVATION, demuestran que en pacientes con ILP de 6-12 meses la combinación de platino deberá ser el tratamiento de elección, quedando relegada en la actualidad la combinación trabectedina-DLP para pacientes intolerantes al platino, o bien como una opción alternativa para aquellas que hayan recibido al menos dos tratamientos previos con platino, sobre todo si tienen mutación en BRCA.

### Inhibidores de PARP en monoterapia (sin platino previo)

Para la enfermedad recurrente, son varios estudios que han reportado el beneficio de los inhibidores de PARP en monoterapia en tasa de respuesta y/o SLP, principalmente en pacientes con mutación en BRCA1/2. Entre ellos hay que destacar varios ensayos fase II (estudio 42 y el SOLO3 con olaparib, estudio QUADRA con niraparib y estudio 10 y ARIEL2 con rucaparib). A pesar de tratarse de ensayos fase II, los relevantes resultados mostrados dieron lugar a la aprobación por parte de la FDA de estos fármacos como monoterapia, en pacientes politratadas, y con tumores con mutación de BRCA (aunque en el caso

de niraparib también en tumores con HRD). Sin embargo, hasta el momento, como monoterapia la EMA tan solo ha aprobado rucaparib, con la indicación de recaída “platino-sensible” (es decir, con ILP > 6 meses), que haya recibido al menos dos líneas previas de platino, que tenga mutación en BRCA, y que no sea subsidiaria de recibir platino.

Más recientemente, se han publicado los resultados del SOLO3, único ensayo clínico fase III comunicado hasta el momento que explora un inhibidor de PARP como monoterapia, en este caso olaparib, comparado con QT, a elección del investigador, en pacientes con una recaída platino sensible de un carcinoma de ovario seroso o endometrioides de alto grado con mutación germinal en BRCA1/2. Llama la atención en este estudio que a pesar de ser pacientes candidatas a un tratamiento con platino, en el brazo de QT únicamente se permitía la elección de tratamientos sin platino (doxorrubicina liposomal, paclitaxel semanal, gemcitabina o topotecan), que, como se ha comentado previamente, son opciones consideradas subóptimas para una recidiva de estas características. La tasa de respuesta (TR) fue del 72% con olaparib versus el 51% con el tratamiento de QT, y la SLP fue de 13.4 meses y 9.2 meses (HR 0.62), respectivamente (Penson et al, J Clin Oncol 2020).

Para intentar incrementar la eficacia de los inhibidores de PARP como tratamiento sin platino previo, y con el objetivo de desarrollar esquemas sin QT (“chemo-free”), que pudieran ser menos tóxicos, se están desarrollando combinaciones de estos fármacos bien con antiangiogénicos, bien con inmunoterapia.

La primera combinación de inhibidor de PARP con antiangiogénico que se exploró en un estudio randomizado fue olaparib con o sin cediranib. La adición de cediranib incrementó significativamente la SLP, aunque el análisis de subgrupos mostró que el tratamiento combinado solo era superior a olaparib en las pacientes sin BRCAmut. Sin embargo, un ensayo fase III posterior, de 3 brazos, que comparaba estas dos opciones de tratamiento con una combinación de platino, no demostró que el tratamiento olaparib-cediranib fuera superior a la combinación de platino.

En otro ensayo clínico fase II randomizado se comparó niraparib + bevacizumab versus niraparib en monoterapia como tratamiento de la recidiva platino sensible. De la misma manera que el ensayo de olaparib-cediranib, la adición de bevacizumab mejoró significativamente la SLP, aunque en el análisis de subgrupos sólo se mantuvo un beneficio significativo en las pacientes sin BRCAmut.

Por otro lado, se ha explorado la combinación de inhibidores de PARP con inmunoterapia, sin QT, en varios ensayos fase II, como el MEDIOLA. En este estudio se estudiaron dos cohortes; la primera con olaparib + durvalumab, con una TR del 34.4%; la segunda con estos dos fármacos + bevacizumab, con una TR del 87.1%. Aunque esta última TR resulta muy prometedora hay que tener en cuenta que se trata de estudio con un tamaño muestral limitado, por lo que deberá confirmarse en otros ensayos adicionales.

---

**Aunque tanto el esquema trabectedina-DLP como la utilización de inhibidores de PARP en monoterapia (sin platino previo) son opciones que podrían utilizarse pacientes con ILP > 6 meses, tan solo deberían considerarse en pacientes con intolerancia al platino o politratadas.**

**En una primera recaída con ILP > 6 meses, la opción preferente deberá ser la combinación de platino seguida de inhibidor de PARP, o, en su defecto, la combinación de platino con bevacizumab, como se explicó previamente.**

### **Monoquimioterapia**

Ha sido el tratamiento clásico de la recaída que ocurre con un ILP < de 6 meses. En este escenario, asociado a un mal pronóstico, la enfermedad suele ser resistente al platino, y la mayoría de ensayos clínicos realizados con monoQT (DLP, topotecan, paclitaxel, etopósido, etc) se han asociado a una TR inferior a un 30%, una mediana de tiempo hasta la progresión inferior a los 4 meses y una mediana de SG de aproximadamente 9 meses (siguiente tabla). Por ello, hay que tener muy en cuenta intentar no deteriorar la calidad de vida a la hora de prescribir una QT en esta situación. Los ensayos fase III realizados no

han conseguido demostrar la superioridad de un fármaco frente a otro ni de la combinación frente a la monoQT, por lo que ésta última debe ser la terapia de elección. Los dos fármacos más utilizados por su eficacia y perfil de toxicidad son DLP y paclitaxel semanal.

#### *Esquemas de monoquimioterapia cuando el platino no es la mejor opción*

| Fármaco        | Dosis  | Tasa de respuestas |
|----------------|--|--------------------|
| Paclitaxel     | 90 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15 cada 21 días (recomendado)<br>175 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días         | 20%-45%<br>22%-30% |
| DLP            | 40 mg/m <sup>2</sup> cada 28 días (recomendado)<br>50 mg/m <sup>2</sup> cada 28 días                         | 13%-25%            |
| Topotecan      | 4 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15 cada 28 días (recomendado)<br>1,5 mg/m <sup>2</sup> días 1-5 cada 21 días | 15%-20%            |
| Etopósido oral | 50 mg/m <sup>2</sup> días 1-14 cada 21 días o 1-21 cada 28 días  | 27%                |
| Gemcitabina    | 800 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15 cada 28 días  | 16-19%             |
| Tamoxifeno     | 20 mg cada 12 horas  | 10%-20%            |

De todas maneras, como ya hemos comentado, la clásica denominación de recaída “platino resistente” a aquella con un ILP < 6 meses está en desuso, y ya no se contempla en el último consenso ESMO-ESGO. Esto se debe a que el carboplatino también podría ser una opción terapéutica en estas pacientes, principalmente en aquellas con mutación en BRCA. En un estudio retrospectivo del grupo australiano se observó que en las recaídas con ILP < de 6 meses en pacientes con BRCA mutado la TR cuando se utilizaba un régimen de platino era del 80%, mientras que sólo alcanzaba el 42.8% cuando se utilizaba una terapia no platino.

#### **Incorporación de los antiangiogénicos a la monoquimioterapia sin platino**

Al igual que se ha descrito con los esquemas de platino, los antiangiogénicos tuvieron un importante desarrollo en la década pasada en la recaída clásicamente llamada “platino-resistente”. El ensayo fase III AURELIA mostró que la adición de bevacizumab a la QT conseguía un incremento de la SLP, de la TR, aunque sin beneficio en la SG. Estos resultados dieron lugar a la aprobación de bevacizumab para esta indicación. En el análisis que se realizó en las tres cohortes de tratamientos incluidos (paclitaxel semanal, DLP y topotecan) se observó que el beneficio que se obtenía con la adición de bevacizumab a paclitaxel semanal era clínicamente más relevante que con los otros dos fármacos (siguiente tabla), por lo que esta combinación ha pasado a ser la opción de tratamiento preferente en pacientes con CO recurrente no pretratadas con bevacizumab y en las que el platino no sea la mejor opción.

#### *Resultados de eficacia con la adición de bevacizumab en las tres cohortes de tratamiento del ensayo AURELIA*

|  | Paclitaxel semanal | DLP | Topotecan |
|--|--------------------|-----|-----------|
|--|--------------------|-----|-----------|

|                 | <b>Paclitaxel semanal</b>             | <b>DLP</b>                            | <b>Topotecan</b>                      |
|-----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Tasa respuestas | 53.3%                                 | 13.7%                                 | 17%                                   |
| SLP             | HR 0.46 (0.30-0.61)<br>Mediana: 10.4m | HR 0.57 (0.39-0.83)<br>Mediana: 5.4m  | HR 0.32 (0.21-0.49)<br>Mediana: 5.8m  |
| SG              | HR 0.65 (0.42-1.02)<br>Mediana: 22.4m | HR 0.91 (0.62-1.36)<br>Mediana: 13.7m | HR 1.09 (0.72-1.67)<br>Mediana: 13.8m |

*DLP: doxorrubicina liposomal pegilada*

El ensayo Trinova-1 estudió la adición de trebananib a paclitaxel semanal en pacientes con ILP entre 1 y 12 meses. El estudio fue positivo, mostrando un incremento de SLP, pero clínicamente poco relevante. Esto, unido a la posología de administración intravenosa semanal hizo que el promotor finalmente descartara intentar la aprobación del fármaco. El estudio MITO-11 fue un fase II randomizado del grupo italiano, que comparó paclitaxel semanal con o sin pazopanib. También fue un estudio positivo, incrementándose la SLP en el grupo de pazopanib, pero este fármaco no tiene indicación aprobada en cáncer de ovario.

### Otras terapias en investigación

De la misma manera que se comentó en la primera línea, la inmunoterapia no ha demostrado un claro beneficio en el tratamiento de la enfermedad recurrente no subsidiaria de platino. El estudio JAVELIN 200, que comparó DLP versus avelumab versus DLP más avelumab fue negativo, aunque un análisis exploratorio realizado en función de PD-L1 mostró que aquellos tumores con sobre-expresión del mismo si podrían tener un cierto beneficio con la adición de avelumab a DLP.

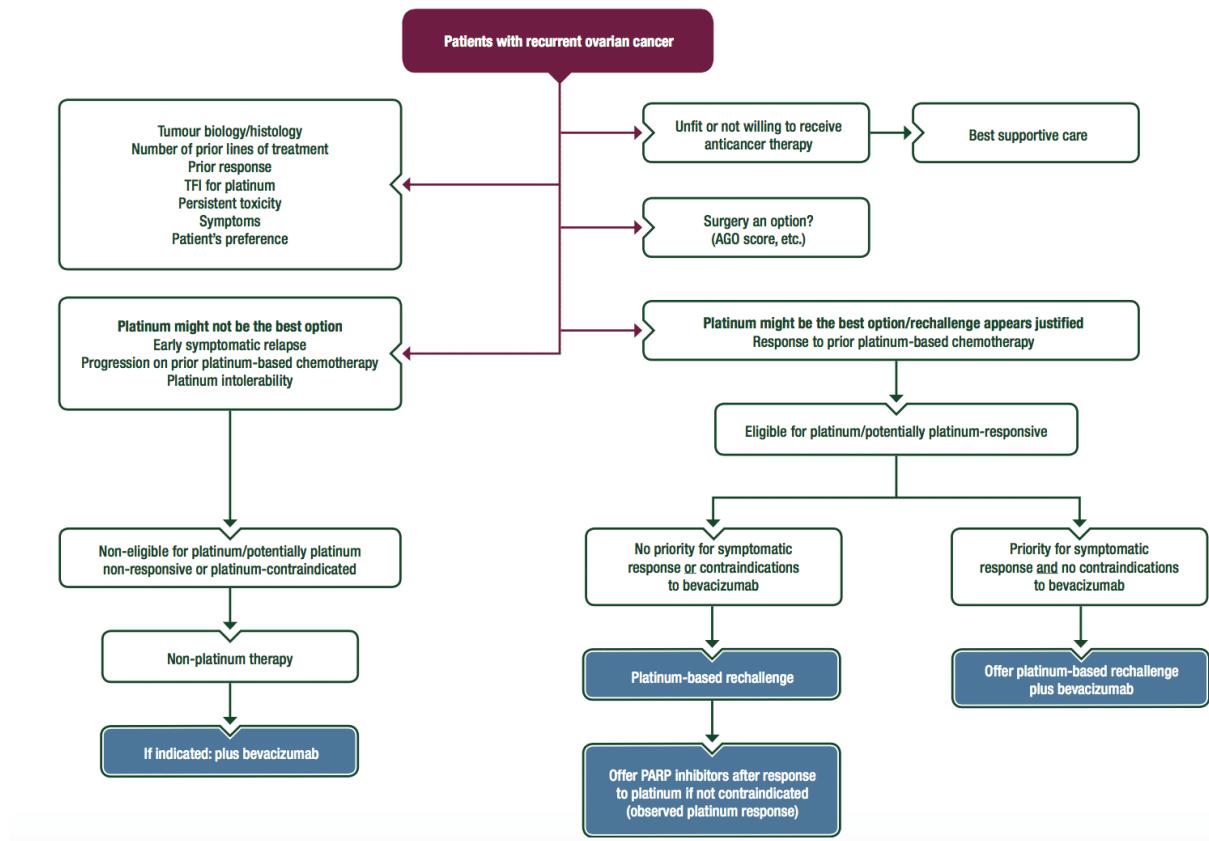
En la recaída en la que el platino no es la mejor opción también se está explorando el posible beneficio de añadir inmunoterapia a la combinación de quimioterapia y bevacizumab (ensayo fase III AGO-OVAR 2.29), así como combinaciones de inhibidores de PARP con antiangiogénicos o con inmunoterapia.

De las terapias dirigidas que están siendo investigadas en este escenario, la que tiene un desarrollo más avanzado es el fármaco inmunoconjuguado mirvetuximab, dirigido frente al receptor de folato alfa. Se comunicaron los resultados de un primer ensayo fase III, que comparaba este fármaco versus QT, que fueron negativos. Sin embargo, un estudio exploratorio del mismo ensayo mostró que cuando se seleccionaron pacientes con tumores con una alta sobre-expresión del receptor de folato-alfa, identificada con un score específico, sí se observaba una superioridad de mirvetuximab frente a la QT. Actualmente está en marcha otro ensayo fase III para demostrar este beneficio en pacientes adecuadamente seleccionadas.

**De las terapias dirigidas que están siendo investigadas en este escenario, la que tiene un desarrollo más avanzado es el fármaco inmunoconjuguado mirvetuximab, dirigido frente al receptor de folato alfa. Se comunicaron los resultados de un primer ensayo fase III, que comparaba este fármaco versus QT, que fueron negativos. Sin embargo, un estudio exploratorio del mismo ensayo mostró que cuando se seleccionaron pacientes con tumores con una alta sobre-expresión del receptor de folato-alfa, identificada con un score específico, sí se observaba una superioridad de mirvetuximab frente a la QT. Actualmente**

está en marcha otro ensayo fase III para demostrar este beneficio en pacientes adecuadamente seleccionadas.

## ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA DEL CÁNCER DE OVARIO SEGÚN EL CONSENSO ESMO-ESGO



## Seguimiento

 e oncología

Aunque no existen recomendaciones de seguimiento uniformes para las pacientes con CO, muchas de las guías clínicas indican realizar una revisión médica cada 3 meses durante los primeros 2 años (aunque las pacientes con estadios iniciales podrían revisarse cada 6 meses desde el inicio), cada 6 meses entre el 2º y el 5º año, y después continuarla anualmente hasta cumplir 10 años desde el diagnóstico. Hay que tener en cuenta que los tumores del estroma gonadal, así como los tumores borderline o de bajo grado pueden ocasionar recaídas muy tardías, por lo que en estos casos se recomienda realizar un seguimiento más prolongado.

En cada revisión hay que indagar acerca de posibles síntomas sugestivos de recidiva y realizar una exploración física. No existe consenso acerca de las pruebas de imagen. Aunque no se ha demostrado claramente la utilidad de las mismas en ausencia de síntomas, la mayoría de oncólogos y ginecólogos recomiendan la realización de una ecografía o TC de manera periódica. En la siguiente tabla se indican las recomendaciones de seguimiento de la guía clínica de la SEOM (2020).

Con respecto a los análisis de sangre tampoco hay consenso. Con frecuencia se realiza la determinación de CA 125 o algún otro marcador (como HE4), sobre todo si estaban elevados al diagnóstico. Como tampoco se ha demostrado claramente su utilidad muchos autores recomiendan consensuar con cada paciente la realización o no de los mismos. Un ensayo clínico que comparaba el inicio de quimioterapia cuando la recaída era identificada por imagen frente a cuando se detectaba por elevación del CA 125, mostró que en esta última situación la detección y el inicio de la quimioterapia era más precoz, pero esto no se asociaba a un beneficio en SLP ni SG. Por ello, la recomendación general es no iniciar ningún tratamiento hasta que la recaída se identifique por imagen. Sin embargo, los defensores de la realización de determinaciones periódicas de CA 125 consideran que la detección precoz de una recaída podría contribuir a rescatar quirúrgicamente a un mayor número de pacientes, con el teórico beneficio en SG asociado.

Durante el seguimiento de pacientes con CO hay que prestar atención a las posibles secuelas que puedan quedar por la quimioterapia (neurotoxicidad o astenia crónicas), o por la cirugía (trastornos digestivos, disfunción sexual, pérdida de fertilidad, menopausia), así como a los frecuentes trastornos del estado de ánimo. En este sentido, la recomendación de realizar una actividad física con regularidad, así como otros estilos de vida saludables (dietéticos, abstención del tabaco y alcohol) puede contribuir a un mayor bienestar físico y emocional de las pacientes.

### *Recomendaciones de seguimiento según la guía de cáncer de ovario SEOM (2020)*

|                          | 0-2 años desde fin de tratamiento | 2-5 años desde fin de tratamiento | 5-10 años desde fin de tratamiento |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Revisión de síntomas     | Cada 3 meses*                     | Cada 6 meses                      | Anual                              |
| Exploración ginecológica | Cada 3 meses*                     | Cada 6 meses                      | Anual                              |
| ANÁLISIS + CA 125        | Cada 3 meses*                     | Cada 6 meses                      | Anual                              |
| TC T-A                   | Cada 3-6 meses                    | Cada 6 meses                      | Anual                              |

*\*En estadios iniciales estos procedimientos podrían hacerse cada 6 meses desde el principio*

**En el seguimiento de las pacientes portadoras de mutación BRCA se realizará además:**

- 1. Autoexploración mamaria mensual y exploración clínica mamaria semestral.**
- 2. Mamografía y RM mamaria anual (habitualmente alternando cada 6 meses).**
- 3. En función de los antecedentes familiares se valorará el seguimiento de otro tipo de tumores (melanoma, páncreas o colón).**

## Características y tratamiento de tumores ováricos infrecuentes

 e oncología

### TUMORES DE MALIGNIDAD INTERMEDIA (BORDERLINE)

Representan entre el 4% y el 14% de las neoplasias ováricas, diferenciándose de los tumores malignos por la ausencia de invasión del estroma. La media de edad de aparición son 40 años. La mayoría corresponden al subtipo histológico seroso y suelen diagnosticarse en estadio I. El subtipo mucinoso se asocia en ocasiones a un tumor mucinoso apendicular y a un pseudomixoma peritonei (presencia de material gelatinoso extracelular en la cavidad pélvica y abdominal).

La supervivencia es claramente superior a la de los tumores malignos, sobre todo para los tumores serosos, que se asocian a una SG del 98% a 5 años cuando no existen implantes invasivos. Cuando se identifican estos implantes o existe un componente histológico micropapilar tienen un comportamiento más agresivo y la SG disminuye a un 70% a los 5 años. En caso de tumores mucinosos asociados a un pseudomixoma peritonei la SG es sólo de un 50%.

En pacientes con aparentes estadios II, III y IV se recomienda una estadificación quirúrgica y citorreducción de la misma manera que en el carcinoma. En el subtipo mucinoso habría que realizar también apendicectomía. Sin embargo, en pacientes con tumores unilaterales en aparente estadio I se considera que la estadificación con salpingooforectomía unilateral, omentectomía, lavado peritoneal y biopsias peritoneales podría ser suficiente, sobre todo si se trata de mujeres jóvenes con deseo de descendencia.

En líneas generales no se recomienda tratamiento complementario con QT. Tan solo podría considerarse en estadios avanzados y ante la presencia de implantes invasivos, aunque no se han realizado estudios prospectivos.

### TUMORES GERMINALES

Los tumores germinales del ovario representan entre un 20% y un 25% de todos los tumores del ovario, pero sólo un 5% de las neoplasias malignas, ya que la gran mayoría son benignos. Los malignos suelen diagnosticarse en mujeres jóvenes, con un pico de incidencia en torno a los 20 años, y, a diferencia del carcinoma, son curables en la mayoría de los casos. Al menos un 90% de pacientes con neoplasias germinales se diagnostican en estadios iniciales, y entre un 70% y un 85% de las que se detectan en estadios más avanzados serán largas supervivientes.

El tumor germinal más frecuente es el teratoma maduro o quiste dermoide, que es benigno. Los tumores germinales malignos se dividen en diferentes tipos histológicos, aunque también pueden presentarse mixtos, con componentes de varios de ellos. Los más frecuentes son el teratoma inmaduro y el disgerminoma (histología equivalente al seminoma en el varón), que entre ambos representan cerca de un 70% de los casos (siguiente tabla).

*Tumores germinales del ovario por orden de frecuencia*

(Smith et al. Obstet Gynecol 2006)

| Subtipo histológico                        | Frecuencia (%) |
|--|----------------|
| Teratoma inmaduro                          | 35.6           |
| Disgerminoma                               | 32.8           |
| Tumor del seno endodérmico                 | 14.5           |
| Tumor germinal mixto                       | 5.3            |
| Carcinoma embrionario                      | 4.1            |
| Teratoma maduro con transformación maligna | 2.9            |
| Teratocarcinoma                            | 2.6            |
| Coriocarcinoma                             | 2.1            |

Estos tumores habitualmente generan masas de gran tamaño pero, a diferencia de los epiteliales, suelen diagnosticarse confinados a un ovario (estadio I), aunque el disgerminoma puede ser bilateral hasta en un 15% de los casos. La ascitis está presente sólo en el 20% de los casos, pero tienen una mayor tendencia a ocasionar metástasis por vía hematogena (a hígado y/o pulmón). La sintomatología más frecuente es el dolor abdominal asociado a una masa palpable. En ocasiones también pueden manifestarse con fiebre, distensión abdominal o sangrado vaginal. Los marcadores tumorales  $\beta$ -HCG (fracción beta de la gonadotropina coriónica humana) y  $\alpha$ -FP (alfa-fetoproteína) pueden resultar muy útiles en el diagnóstico. Los disgerminomas por definición no elevan la  $\alpha$ -FP, pudiendo o no ocasionar discretas elevaciones de la  $\beta$ -HCG, pero casi siempre elevan la LDH (lactatodeshidrogenasa). Los coriocarcinomas elevan la  $\beta$ -HCG, mientras que los tumores del seno endodérmico y algunos teratomas inmaduros y poliembrionias se asocian a una elevación de la  $\alpha$ -FP. Los carcinomas embrionarios pueden elevar ambos marcadores.

Se debe realizar una estadificación quirúrgica de igual modo que en los tumores epiteliales (empleándose la misma clasificación de la FIGO descrita para los carcinomas), con especial atención a los ganglios paraaórticos y pélvicos, que resultan afectados con mayor frecuencia que en los carcinomas. Es importante resaltar que en la mayoría de los casos se puede realizar una preservación de la fertilidad, conservando un ovario y el útero. Incluso cuando se trata de un disgerminoma, que se asocia más frecuentemente a una afectación contralateral, la ooforectomía bilateral no suele ser necesaria ya que habitualmente la QT postoperatoria será curativa. Esto es algo de suma importancia y hay que tenerlo muy presente debido a la edad joven de diagnóstico.

El esquema de quimioterapia recomendado en la actualidad es el BEP (cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup> días 1-5, etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> días 1-5 y bleomicina 30 U días 2, 9 y 16), el mismo que en los tumores germinales testiculares. De todas formas, en un estudio realizado por el GOG en 42 mujeres con disgerminomas en estadios IB-III con resección completa se obtuvieron unos resultados excelentes con el esquema carboplatino (400 mg/m<sup>2</sup> día 1) y etopósido (120 mg/m<sup>2</sup> días 1-3), sin observarse ninguna recaída con una mediana de 8 años de seguimiento, y con una toxicidad significativamente menor que el esquema BEP. Las recomendaciones de tratamiento quimioterápico en los tumores germinales se resumen en la siguiente tabla.

*Indicaciones de quimioterapia en tumores germinales del ovario*

|   | <b>Estadio IA</b> | <b>Estadio IB-IC</b> | <b>Estadio II-IV</b>    |
|---|-------------------|----------------------|-------------------------|
| Disgerminomas                                   | No QT             | BEP* x 3 ciclos      | BEP* x 4 ciclos (o más) |
| No disgerminomas                                |                   |                      |                         |
| • Teratoma inmaduro G1                          | No QT             |                      |                         |
| • Teratoma inmaduro G2-3 y resto de histologías | BEP x 3 ciclos    | BEP x 3 ciclos       | BEP x 4 ciclos (o más)  |

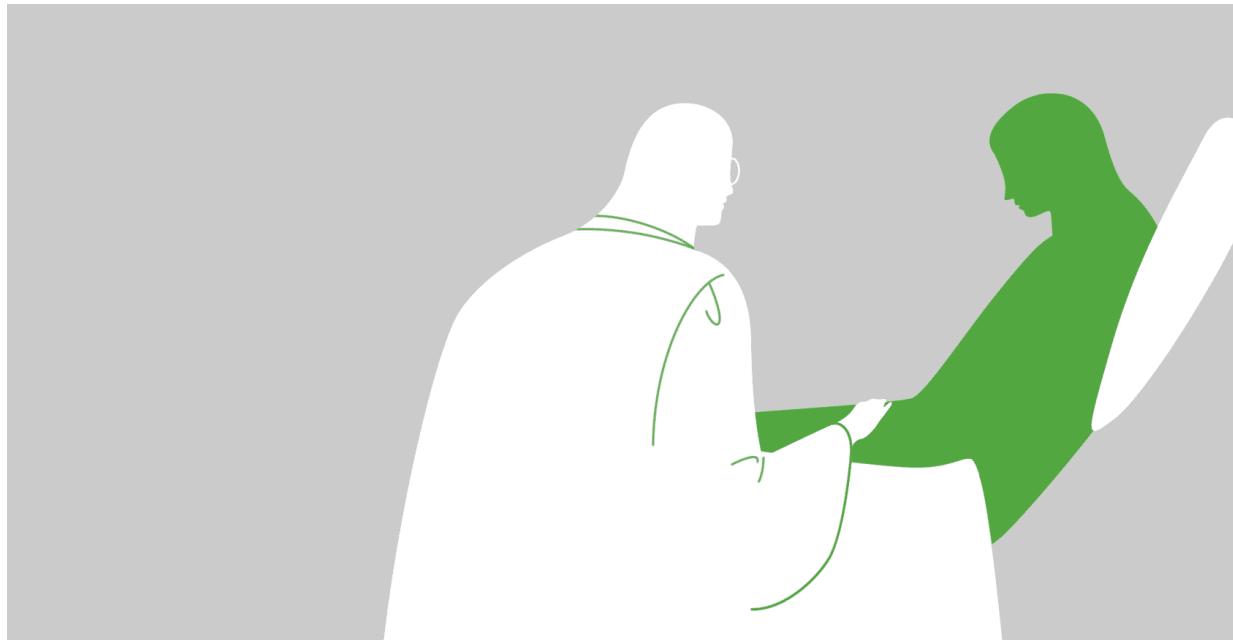
\*Aunque el esquema BEP es el estándar, la combinación carboplatino-etopósido se considera otra opción de similar eficacia y menos tóxica

---

**Los tumores germinales del ovario, al igual que los testiculares, son extremadamente quimiosensibles. Son de los pocos tumores sólidos que pueden llegar a curarse con quimioterapia aunque se encuentren diseminados en el diagnóstico.**

## Introducción

 e oncología



El cáncer de vulva y vagina, la neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) y los sarcomas uterinos son tumores poco frecuentes. En España se desconoce su incidencia con exactitud, dado que en los principales registros no están contabilizados individualmente, pasando a englobar en la mayoría de los casos la categoría de otros tumores. Sin embargo, en EEUU, en el registro anual publicado en el año 2018 por la American Cancer Society (ACS), sí recogían los tumores de vulva y vagina, los cuales representaban el 10.3% del total de tumores ginecológicos y el 7.6% de las muertes por cáncer ginecológico en este país. Para conocer la incidencia aproximada de NTG también hay que recurrir a registros de otros países, como el de Reino Unido, donde la incidencia de mola hidatiforme, completa y parcial, se estima en el 0.4% de los embarazos. En el caso de los sarcomas uterinos, como veremos más adelante, es todavía más difícil tener un conocimiento aproximado de su incidencia actual.

A pesar de ser tumores poco frecuentes, su diagnóstico y tratamiento tienen una enorme repercusión, tanto física como emocional en las pacientes. Por un lado, las hay que considerar las importantes secuelas en la sexualidad derivadas del tratamiento de los tumores de vulva y vagina, y por otro, el impacto psicológico asociado en muchas ocasiones al diagnóstico de NTG, patología habitualmente relacionada con un antecedente de aborto en mujeres jóvenes, muchas de ellas con deseos genéticos. Además, en este último caso, debido a las elevadas tasas de curación con un adecuado manejo terapéutico, incluso cuando la enfermedad está diseminada, es fundamental tener un conocimiento básico acerca de la indicación de tratamiento y considerar derivar a las pacientes a unidades de referencia en Oncología Ginecología, en el caso de no tener experiencia.

## Cáncer de vulva

 e oncología

El cáncer de vulva es el cuarto tumor ginecológico más frecuente en EEUU con un total de 6190 nuevos casos en el año 2018, el 0.4% del total de los cánceres diagnosticados en este país, con una media de edad al diagnóstico entre los 65 y los 70 años de edad. En España, como hemos comentado anteriormente, se desconoce con exactitud su incidencia.

De acuerdo a su origen, el cáncer de vulva se puede encuadrar en dos subgrupos bien diferenciados. El primero, diagnosticado habitualmente en personas mayores de 55 años y asociado a cambios inflamatorios crónicos, como el liquen escleroso o la distrofia vulvar. Y el segundo, más común en mujeres jóvenes, relacionado con el virus del papiloma humano (VPH), normalmente con el subtipo 16, y originados a partir de una neoplasia vulvar intraepitelial (VIN).

De acuerdo a la clasificación publicada en el año 2015 por la "International Society for the Study of Vulvovaginal Disease" la VIN se subdividiría en 3 categorías:

1

LSIL (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado): son manifestaciones benignas de la piel secundarias a una infección por VPH, comúnmente los subtipos 6 y 11.

2

HSIL (lesión intraepitelial escamosa de alto grado): son lesiones multifocales, frecuentemente en mujeres premenopáusicas y asociadas en más del 90% de los casos al VPH, subtipos 16, 18 y 31. Otros factores de riesgo son el tabaco y la inmunosupresión (como ocurre en la infección por el VIH).

3

dVIN (desdiferenciado): son lesiones unifocales, sin relación con el VPH, pero frecuentemente vinculada al liquen escleroso. A diferencia del HSIL, es más frecuente en mujeres postmenopáusicas.

La sintomatología más frecuente al diagnóstico es el prurito, aunque en muchas ocasiones se presenta como una o varias lesiones asintomáticas. Por este motivo, es fundamental para el diagnóstico de estas pacientes una adecuada exploración física, tanto vulvar como inguinal, seguida de una biopsia cualquier lesión o adenopatía sospechosa. La confirmación histológica será imprescindible para el diagnóstico, siendo el carcinoma epidermoide el subtipo histológico más frecuente, que puede englobar según las series desde un 75% hasta un 95% del total de casos. A partir de este momento, nos centraremos en este subtipo histológico.

Las vías de diseminación del cáncer de vulva son fundamentalmente tres: por contigüidad, linfática y hematólica. La diseminación linfática puede ser un evento temprano en la evolución del tumor, incluso en tumores pequeños, habitualmente a los ganglios inguinales superficiales y del mismo lado donde está localizada la lesión vulvar, salvo en lesiones en línea media que podrían ser bilaterales.

La estadificación del cáncer de vulva dependerá en gran medida de la exploración física, en la que se deberá medir la lesión, evaluar la extensión a nivel local y la afectación ganglionar (siguiente tabla). Mediante la realización de la biopsia se valorará la invasión en profundidad y, en el caso de duda, se confirmará histológicamente la diseminación ganglionar, habitualmente mediante PAAF. Aunque no está totalmente establecido en qué casos se debería complementar el estudio de extensión con pruebas radiológicas, en tumores grandes ( $\geq 4$  cm), con sospecha clínica de afectación ganglionar o localmente avanzados, se realiza habitualmente una RM pélvica. En estos casos, también suelen realizarse pruebas que valoren la posible afectación a distancia, como una TC o un PET-TC.

**Estadificación FIGO del carcinoma de vulva**

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>Estadio I</b>   | Tumor limitado a la vulva  |
| IA                 | Lesiones $\leq$ 2cm de tamaño, limitadas a la vulva o el perineo y con invasión estromal $\leq$ 1,0mm, sin metástasis ganglionar   |
| IB                 | Lesiones $>$ 2cm de tamaño o con invasión estromal $>$ 1,0mm, limitado a la vulva o el perineo, con ganglios negativos   |
| <b>Estadio II</b>  | Tumor de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes (tercio inferior de la uretra, tercio inferior de la vagina, ano) con ganglios negativos   |
| <b>Estadio III</b> | Tumor de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes o sin esta (tercio inferior de la uretra, tercio inferior de la vagina, ano) con ganglios linfáticos inguino-femorales positivos |
| IIIA               | (i) Con metástasis en un ganglio linfático ( $\geq$ 5mm), o<br>(ii) Con metástasis en 1-2 ganglios linfáticos ( $<$ 5mm).  |
| IIIB               | (i) Con metástasis en dos o más ganglios linfáticos ( $\geq$ 5mm), o<br>(ii) Con metástasis en tres o más ganglios linfáticos ( $<$ 5mm).  |
| IIIC               | Con ganglios positivos con diseminación extracapsular  |
| <b>Estadio IV</b>  | Tumor invade otras estructuras regionales (2/3 de la parte superior de la uretra, 2/3 de la parte superior de la vagina) o estructuras distantes   |
| IVA                | (i) mucosa de la uretra superior o la vagina, mucosa de la vejiga, mucosa rectal o fijado al hueso pélvico, o<br>(ii) ganglios linfáticos inguino-femorales fijos o ulcerados                                |
| IVB                | Toda metástasis a distancia (incluidos los ganglios linfáticos pélvicos)   |

## TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico dependerá del tamaño y de la extensión de la lesión. En términos generales, en la enfermedad localizada, estadios I y II, se planteará la intervención quirúrgica. En el caso del estadio IA se podrá valorar una escisión local amplia, pero en el caso de tumores en estadio IB o estadio II de pequeño tamaño ( $\leq$  4 cm) puede ser necesaria una vulvectomía radical modificada.

Es importante alcanzar márgenes adecuados ( $>$  1-2 cm), y en aquellos tumores IB y II realizar una evaluación de los ganglios inguinales, cuando no sean clínicamente palpables, mediante estudio de ganglio centinela o linfadenectomía, que será ipsilateral en los tumores laterales ( $\geq$  2 cm de la línea media) o bilateral en los tumores de línea media. La biopsia del ganglio centinela se podrá plantear en pacientes seleccionadas, siempre y cuando no presenten ganglios palpables a la exploración y que cumplan con las siguientes características: diámetro del tumor  $<$  4 cm,  $>$  1 mm de invasión estromal, enfermedad unifocal y cirujano con experiencia suficiente.

En el caso de tumores > 4 cm, multifocales, adenopatías palpables o una biopsia del ganglio centinela positiva se procederá a la linfadenectomía bilateral (aunque se acepta realizar solo una linfadenectomía unilateral si el tumor se encuentra a más de 1 cm de la línea media, y no hay ganglios afectos en la misma). Además, en aquellas pacientes con márgenes quirúrgicos inadecuados, sin afectación ganglionar, deberá plantearse una ampliación de márgenes.

En los cánceres de vulva con ganglios negativos, se recomendará tratamiento adyuvante con RT en los tumores grandes ( $\geq 4$  cm), en aquellos con márgenes positivos o cercanos, no candidatos o ampliación de márgenes, y cuando exista metástasis en una única adenopatía inguinal. En el caso de tumores con más de una adenopatía afecta se valorará tratamiento adyuvante con QT-RT. Aunque, no existen estudios aleatorizados que comparen estas dos opciones entre sí, a raíz del análisis retrospectivo de 1797 pacientes publicado por Gill et al, parece que la adición de QT concomitante con la RT podría aportar un mayor beneficio, con una mediana de supervivencia de 44 meses (versus 29.7 meses de las pacientes tratadas solo con RT). El esquema de quimioterapia más utilizado es el cisplatino semanal a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> y el tratamiento de RT deberá englobar al menos las cadenas ganglionares (inguinal, ilíaca externa, ilíaca interna y obturadora bilateralmente), sin existir consenso sobre irradiar también la zona intervenida a nivel local.

En pacientes con enfermedad localmente avanzada no resecables y con aceptable estado general, se recomienda utilización QT-RT. Las indicaciones del tratamiento de QT-RT con intención radical son aquellos casos con afectación anorrectal, uretral o vesical, afectación ósea por contigüidad o afectación ganglionar voluminosa inguinal o femoral. Al igual que lo expuesto anteriormente, la QT de elección es el cisplatino como agente único, aunque también se podría usar en combinación con 5-fluoracilo. En el estudio GOG 205, publicado por Moore et al, 58 pacientes con cáncer de vulva localmente avanzado no resecable inicialmente recibieron tratamiento con QT-RT, con respuesta clínica completa en 37 de las 40 pacientes que completaron el tratamiento. Además, 34 de estas pacientes se sometieron a una biopsia posterior, de las cuales 29 alcanzaron una respuesta completa patológica.

Aunque, es una estrategia poco estudiada, el papel de la QT-RT neoadyuvante podría ser un tratamiento efectivo a la hora de facilitar la realización de una posterior cirugía radical y especialmente en aquellos casos donde previsiblemente no se pueda realizar de inicio una intervención con márgenes adecuados.

En las pacientes con un estadio IVB o con enfermedad recurrente no abordable con tratamiento local se planteará tratamiento de QT. Aunque no contamos con ningún esquema de elección, generalmente se propondrá la combinación de cisplatino o carboplatino con paclitaxel cada 3 semanas, extrapolando los resultados de estos esquemas en cáncer de cérvix metastásico. Otros esquemas de tratamiento que han demostrado cierta efectividad es la combinación de cisplatino y vinorelbina con una tasa de respuestas del 40% en el estudio de Cormio et al. En cuanto a otras dianas terapéuticas, se están explorando nuevas opciones de tratamiento que podrían ser interesantes. Las más prometedoras tienen relación con la imunogenicidad del cáncer de vulva, asociada al VPH, y, en este sentido, se está desarrollando tanto la inmunoterapia como vacunas sintéticas de péptidos de E6 y E7.

El mayor número de recaídas del cáncer de vulva ocurren en el primer año después del tratamiento. Al igual que en el diagnóstico, en el seguimiento será fundamental realizar una adecuada exploración física y vigilar los síntomas de nueva aparición. En estadios I y II deberá hacerse seguimiento cada seis meses durante los primeros dos años y de manera anual posteriormente. En los estadios III y IVA deberá realizarse cada tres meses durante los primeros dos años, cada seis meses del tercer al quinto año, y a partir del 5º año, anualmente. Se recomienda continuar realizando citología cervical (o citología vaginal si se ha extirpado el cuello uterino) anualmente, dado el elevado porcentaje de neoplasias secundarias detectadas en algunas series, y evitar el uso rutinario de pruebas de imagen en ausencia de nueva sintomatología.

---

**La exploración física juega un papel fundamental en el diagnóstico, la indicación de tratamiento y la evaluación de respuesta (especialmente en aquellos casos tratados con radioterapia); así como en el seguimiento del cáncer de vulva.**

## Cáncer de vagina

 e oncología

El cáncer de vagina es el quinto tumor ginecológico más frecuente en EEUU. En el último informe anual elaborado por la ACS, bajo el título de cáncer de vagina y otros tumores ginecológicos, se reportó una incidencia de 5170 nuevos casos y 1330 fallecimientos. Aunque en esta categoría también se incluyeron otros tumores ginecológicos, sin precisar cuales, esta estadística nos puede ayudar a hacer una estimación de la incidencia de estos tumores. En España no tenemos datos sobre su incidencia, siendo un tumor menos frecuente y con menos evidencia científica para realizar recomendaciones terapéuticas que el cáncer de vulva.

La mayoría de los tumores diagnosticados en la vagina tendrán un origen metastásico o una invasión por contigüidad, por lo que será fundamental descartar en estos casos la presencia de un tumor primario en otra localización pélvica. Los cánceres de vagina primarios habitualmente se diagnostican en estadios avanzados y, al igual que ocurre en el cáncer de vulva, la mayoría son de histología escamosa. Además, algunos de ellos presentan una lesión precursora, conocida en este caso como neoplasia vaginal intraepitelial, de la cual se desconoce su incidencia. El principal factor de riesgo es el VPH, que se estima podría estar presente en más de la mitad de los casos. Otro factor de riesgo clásicamente estudiado para el adenocarcinoma vaginal, concretamente para el subtipo células claras, es el dietilestilbestrol, fármaco que fue utilizado en mujer embarazadas hace ya varias décadas, que conllevó a un aumento del riesgo de desarrollar este tipo de tumores en sus hijas.

La sintomatología más frecuente al diagnóstico es el sangrado vaginal y para la evaluación diagnóstica es fundamental la exploración física y la biopsia. También es importante la citología vaginal, prueba con la que se realiza el diagnóstico en algunos casos, como hallazgo incidental del cribado del cáncer de cérvix. A pesar de no existir una recomendación clara respecto a la utilización de otras pruebas de imagen complementarias, la RM pélvica es una prueba adecuada para determinar la afectación local, sobre todos en aquellos casos con enfermedad localmente avanzada, y el TC o el PET-TC para descartar afectación a distancia. En algunos casos será necesario realizar una cistoscopia y/o rectoscopia para valorar el grado de afectación de órganos adyacentes, previo al inicio de tratamiento. Ver clasificación de la FIGO en la siguiente tabla.

**Ante el diagnóstico de una tumoración vaginal es fundamental descartar que se trate de una metástasis de otro tumor primario, tanto por contigüidad, como por diseminación a distancia.**

### *Estadificación de la FIGO del carcinoma de vagina 2009*

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>Estadio I</b>   | Tumor limitado a la pared de la vagina  |
| <b>Estadio II</b>  | Tumor que invade el tejido subvaginal pero sin extensión a pared pélvica            |
| <b>Estadio III</b> | Tumor que afecta pared pélvica  |
| <b>Estadio IV</b>  | Tumor que invade más allá de la pelvis y compromete mucosa de la vejiga o del recto |

|     |   |
|-----|---|
| IVA | El tumor invade la vejiga, o la mucosa rectal, o se extiende directamente más allá de la pelvis |
| IVB | Diseminación a órganos distantes  |

## TRATAMIENTO



Como hemos explicado anteriormente, se trata de un tumor raro, con escasa evidencia, del que no se disponen estudios prospectivos que determinen el tratamiento más adecuado. Los factores pronósticos desfavorables más importantes son: estadios III- IV, tamaño tumoral > 4 ó 5 cm (dependiendo del estudio) y la localización, ya que posiblemente los tumores situados en los 2/3 inferiores de la vagina tienen un peor pronóstico, aunque existe controversia a este respecto.

En las pacientes en estadio I se recomienda intervención quirúrgica, sobre todo en aquellas con afectación del tercio superior, mediante histerectomía radical, vaginectomía superior y linfadenectomía pélvica bilateral. Sin embargo, aquellos tumores localizados en los 2/3 inferiores o con tamaño > 2 cm se prefiere habitualmente la RT, dado que habrá más dificultad a la hora de conseguir márgenes adecuados. En estos casos habitualmente se realiza radioterapia externa seguida de braquiterapia, siendo esta última parte la más importante. De acuerdo a los resultados publicados en el año 2016 por Orton et al, a partir de un estudio retrospectivo donde se analizaron los datos de 2500 pacientes con cáncer de vagina, el tratamiento con braquiterapia (asociada o no a o RT externa) en comparación con tratamiento con RT externa, mejoraba significativamente la SG en estas pacientes, 6.1 versus 3.6 años, respectivamente. El campo de irradiación externa deberá incluir el tumor vaginal, los tejidos paravaginales y los ganglios linfáticos pélvicos, además de los ganglios inguinales en el caso de que el tumor este localizado en la mitad inferior de la vagina.

En los tumores en estadios II-IV el tratamiento de elección es la QT-RT concomitante. Sin embargo, nuevamente la evidencia disponible proviene de estudios retrospectivos, no comparativos (sin brazo de RT sola) y con reducido número de casos. En el estudio retrospectivo de Miyamoto et al, publicado

en el año 2013, se compararon los resultados en 71 pacientes con cáncer de vagina, 51 de ellos tratados únicamente con RT y 20 con QT-RT. Se observó una mejor SLP y SG a los 3 años en el grupo de pacientes tratadas con QT-RT (56 versus 79%). Los esquemas de QT utilizados en las pacientes de este estudio fueron cisplatino (85%), carboplatino y 5-Fluoracilo. Aunque no se conoce el esquema de QT de elección, extrapolando lo que conocemos del cáncer de cérvix, el tratamiento habitualmente utilizado es el cisplatino a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> semanal. En aquellas pacientes que no sean candidatas a tratamiento con QT, una alternativa razonable sería el tratamiento único de RT. Dada la situación anatómica del tumor, habrá que tener especial cuidado con las complicaciones secundarias de la RT, como la posibilidad de fistulas o estenosis vaginal, entre otras.

Otra opción que ha sido explorada en pacientes con infiltración vesical o rectal es el tratamiento de QT neoadyuvante seguido de cirugía. En el estudio de Benedetti et al, 11 pacientes fueron tratadas con cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> y paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días durante 3 ciclos, consiguiendo una tasa de respuestas completas y parciales del 27 y del 64%, respectivamente. Todas las pacientes fueron operadas y con un seguimiento de 75 meses únicamente 2 de ellas presentaron recidiva de la enfermedad.

En el caso de recurrencia local se considerará la posibilidad de exenteración pélvica o en el caso de que no hubiera recibido RT previa, se valorará esta posibilidad. El tratamiento de QT, con escasa evidencia al respecto, se propondrá cuando no existan otras opciones viables de tratamiento local o en el caso de diseminación a distancia. Habitualmente se utilizan esquemas similares al cáncer de cérvix, como cisplatino o carboplatino con paclitaxel trisemanal.

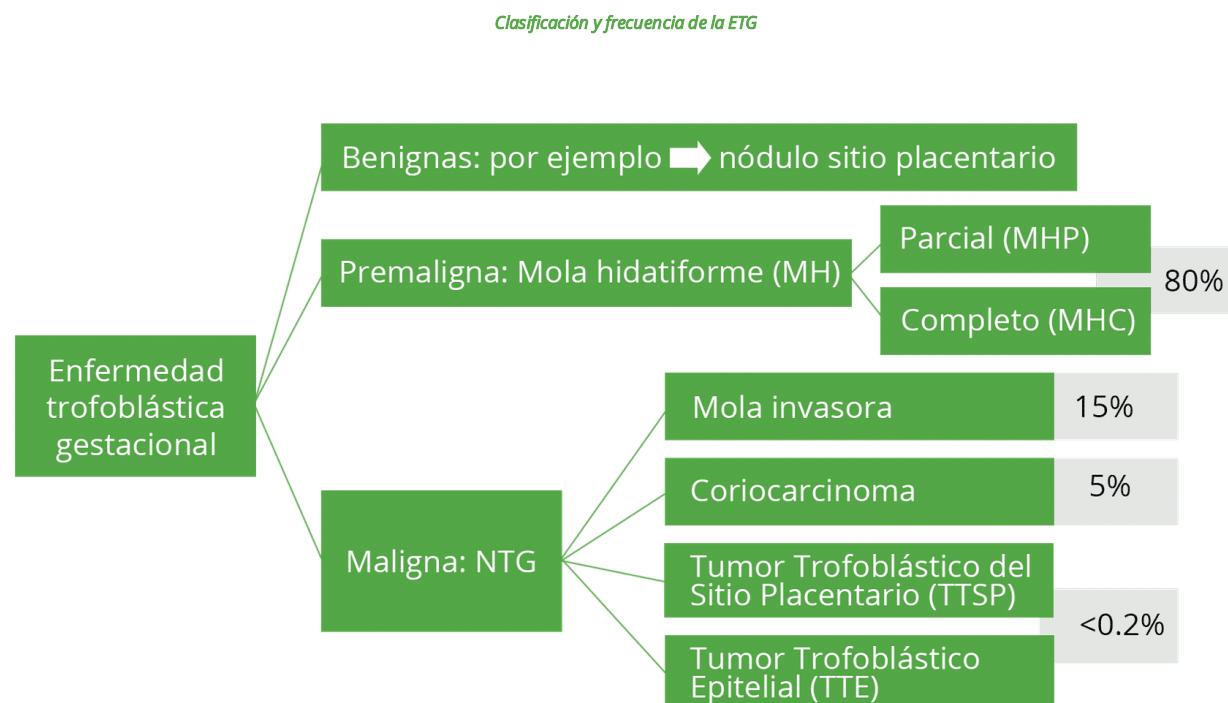
Asimismo, dado que el seguimiento más adecuado no está claramente establecido, se extrapolan las recomendaciones del cáncer de cérvix.

## Neoplasia trofoblástica

 e oncología

La Enfermedad Trofoblástica Gestacional (ETG) es una complicación de la gestación, caracterizada por la proliferación anormal del tejido trofoblástico. Como se resume en la figura a continuación, comprende un espectro de varias enfermedades, desde lesiones premalignas como la mola hidatiforme, completa o parcial (si presentase tejido fetal), hasta entidades malignas, como la Mola Invasora, el Coriocarcinoma, el Tumor Trofobástico del Sitio Placentario (TTSP) y el Tumor Trofoblástico Epitelial (TTE). A estas últimas se las denomina comúnmente como Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG).

Ver siguiente figura:



Se desconoce la incidencia de ETG en España. En Reino Unido, donde existe un registro centralizado para esta enfermedad, se estima una incidencia de mola hidatiforme completa de 1-3 de cada 1000 embarazos y de mola parcial de 3 de cada 1000, con un riesgo de malignización de entre un 9 y un 20%. Más de la mitad de los casos de NTG se diagnostican después de un embarazo molar, aunque también se podría presentar después de un aborto espontáneo, o incluso de un embarazo a término. El factor de riesgo conocido más importante es la edad. Se ha observado un aumento del riesgo en pacientes muy jóvenes (<16 años), pero sobre todo en pacientes de edad avanzada (>40-45 años).

La forma de presentación clínica puede ser muy variada. Después de cada embarazo molar se recomienda realizar seguimiento mediante la determinación seriada semanal de la gonadotropina coriónica humana (hCG) hasta obtener 2 valores negativos, realizando posteriormente un control mensual durante 6 meses, especialmente en aquellas pacientes con antecedente de mola hidatiforme completa. La elevación o estabilidad de la hCG, de acuerdo a los siguientes criterios diagnósticos, suele ser la forma de diagnóstico más frecuente de NTG:

1

Valores hCG semanalmente aumentados, > 10%, en 14 días (3 determinaciones mínimo).

2

Valores hCG semanalmente en meseta, +/- 10%, en 21 días (4 determinaciones mínimo)

El reto diagnóstico surge en los casos de embarazo no molar, donde no se recomienda el seguimiento posterior mediante hCG y el diagnóstico se realizará en función de la sintomatología. Los síntomas de NTG al diagnóstico pueden ser muy variados, desde un sangrado vaginal anormal por afectación local hasta un hipertiroidismo secundario a una elevación llamativa de la hCG (valores > 100.000 UI/ml) o sintomatología respiratoria o neurológica en relación con metástasis a distancia. Por este motivo, se recomienda solicitar una hCG en toda mujer en edad fértil con sangrado vaginal anormal.

En el caso del TTSP y TTE la elevación de la hCG suele ser mucho más discreta, independientemente del volumen tumoral y habitualmente se diagnostican varios meses, e incluso años, después de un embarazo a término. Por este motivo, la confirmación histológica en estos dos subtipos será esencial.

**Se debe evaluar la hCG en todas las mujeres con diagnóstico de embarazo molar con periodicidad semanal hasta obtener 2 valores negativos, así como, en cualquier mujer en edad fértil que presente sangrado anormal o con una posible enfermedad metastásica de origen desconocido.**

Cuando se sospecha una NTG, por ausencia de normalización de hCG y/o sintomatología, como pruebas complementarias adicionales se deberá realizar una exploración ginecológica completa, con el objetivo de descartar metástasis vaginales, una ecografía ginecológica para medir el engrosamiento uterino o la presencia de quistes tecoluteínicos, y, como estudio de extensión, una radiografía de tórax y un análisis con bioquímica hepática y hormonas tiroideas (la elevación de la hCG podría condicionar un hipertiroidismo). Únicamente se realizaría una TC en caso de afectación vaginal, sospecha de enfermedad metastásica en la radiografía de tórax o en la bioquímica hepática. En el caso de confirmarse afectación pulmonar se deberá realizar también una RM cerebral.

En mujeres con sospecha o diagnóstico de coriocarcinoma, TTSP y TTE, además de la ecografía ginecológica, se recomienda realizar una RM pelvis y una TC TA, e independientemente de los resultados de estas pruebas de imagen, una RM cerebral. En algunos casos con sospecha clínica también se podrán beneficiar de una punción lumbar.

Una vez la NTG ha sido diagnosticada, a excepción del TTSP y el TTE, se debe clasificar de acuerdo al sistema de puntuación pronóstico de la FIGO/OMS (siguiente tabla), que sirve para predecir la posibilidad de resistencia a la monoquimioterapia. Una puntuación ≤ 6 es una enfermedad de bajo riesgo que sería tratable con un agente único, como veremos más adelante, mientras que una puntuación > 7 indicaría una enfermedad de alto riesgo, que debería ser tratada con varios fármacos en combinación. El TTSP y el TTE se clasificarán de acuerdo al sistema de estadificación de la FIGO (segunda tabla a continuación), que habitualmente se utiliza además para realizar una clasificación conjunta del resto de subtipos de NTG, en la cual el estadio tumoral va seguido de la suma de factores pronósticos. Por ejemplo, una paciente con una mola invasora confinada a estructuras pélvicas con una puntuación de 5, según el score pronóstico de la FIGO/OMS, se clasificará como un estadio II: 5.

*Sistema de puntuación FIGO/OMS basado en factores pronósticos*

| FACTORES DE RIESGO                                  | PUNTUACIÓN |             |           |                 |
|---|------------|-------------|-----------|-----------------|
|   | 0          | 1           | 2         | 4               |
| Años  | <40        | ≥40         | -         | -               |
| Antecedente embarazo                                | Mola       | Aborto      | A término | -               |
| Intervalo, en meses (fin embarazo - inicio quimio.) | 4          | 4-6         | 7-12      | >12             |
| hCG pretratamiento                                  | < 103      | 103-104     | 104-105   | >105            |
| Tamaño metástasis más grande (incluido útero)       | <3cm       | 3-4cm       | ≥5cm      | -               |
| Localización metástasis                             | Pulmón     | Bazo, Riñón | Tracto GI | Cerebro, Hígado |

| FACTORES DE RIESGO        | PUNTUACIÓN |     |          |             |
|---------------------------|------------|-----|----------|-------------|
|                           | 0          | 1   | 2        | 4           |
| Número metástasis         | -          | 1-4 | 5-8      | >8          |
| Tratamiento previo quimio | -          | -   | Única QT | $\geq 2$ QT |

\* Esta clasificación no es aplicable para el TTSP/TTE.

#### Sistema de estadificación de la FIGO

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>ESTADIO I</b>   | Confinado al útero                                  |
| <b>ESTADIO II</b>  | Confinado estructuras pélvicas (anejos, vagina,...) |
| <b>ESTADIO III</b> | Pulmón  |
| <b>ESTADIO IV</b>  | Otras localizaciones metastásicas                   |

## TRATAMIENTO NTG DE BAJO RIESGO

La enfermedad de bajo riesgo comprende aquellos estadios I ó estadios II-III con una puntuación  $\leq 6$ . En estos casos, el tratamiento recomendado es una monoquimioterapia, con metotrexate o con actinomicina-D. El metotrexate es el utilizado con más frecuencia, y la pauta más recomendada sería la administración de 50 mg intramuscular, un total de 4 dosis administradas cada 48 horas, seguido de ácido folínico 15 mg vía oral (a las 30 horas de la dosis de metotrexate), cada 2 semanas. Otra opción sería la actinomicina-D, a dosis de 1.25 mg/m<sup>2</sup> intravenoso cada 2 semanas, fármaco que demostró una mayor tasa de respuestas completas que el metotrexate (en pauta de 30 mg/m<sup>2</sup> semanal) en un ensayo clínico fase III publicado en el año 2011 por Osborne et al. A pesar de esto, se prefiere iniciar el tratamiento con metotrexate, dado que tiene un perfil de toxicidad más favorable que la actinomicina-D, y ésta presenta una elevada tasa de remisiones, cercana al 100%, como tratamiento de rescate.

El seguimiento durante el tratamiento deberá realizarse con la determinación de la hCG semanal. Una vez este marcador sea negativo, se continuará tratamiento con 3 ciclos más de consolidación, es decir durante 6 semanas más según la pauta bisemanal, durante el cual también se continuará realizando la hCG semanal.

Una vez finalizado el tratamiento de consolidación, se considera que la paciente está en remisión cuando tenga 3 determinaciones negativas de la hCG, momento a partir del cual se continuará seguimiento con la determinación hCG mensual durante los siguientes 12 meses, seguido de una determinación semestral durante un año y anual hasta completar 5 años. Habitualmente, se aconseja evitar el embarazo hasta cumplir el año, aunque no existe una clara evidencia al respecto. En el momento del embarazo se interrumpirá el seguimiento.

En el caso de resistencia a una primera línea con metotrexate, determinada por 3 determinaciones consecutivas de la hCG estable y/o en ascenso, se planteará una segunda línea de tratamiento, según el esquema de actinomicina-D antes explicado. Otra opción, en aquellas pacientes con deseos genéticos cumplidos y ausencia de metástasis será plantear una hysterectomía. Finalmente, si la paciente presenta nuevamente resistencia al tratamiento, se planteará un esquema de poliquimioterapia, como el EMA-CO, que veremos a continuación.

Recientemente, ASCO 2020, se han presentado los resultados de la cohorte A del ensayo clínico fase II TROPHIMMUN, primer ensayo con inmunoterapia para el tratamiento de la NTG.

En este estudio, no randomizado, 15 pacientes con enfermedad de bajo riesgo y resistencia a una monoquimioterapia, recibieron tratamiento con avelumab a dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas hasta la normalización de la hCG (seguido de 3 ciclos de consolidación).

Todas las pacientes habían recibido tratamiento con metotrexate previo y en el momento de inclusión en el estudio, 12 pacientes (80%) tenían una puntuación ≤6 (FIGO/OMS).

El objetivo primario del estudio fue el porcentaje de pacientes en las que se normalizaba la hCG.

8 pacientes, el 53.3%, normalizaron la hCG, con una mediana de 9 ciclos de tratamiento. El perfil de efectos adversos fue favorable y en ninguna paciente se interrumpió el tratamiento. Una de ellas tuvo un embarazo a término, sin complicaciones.

Todas las pacientes con resistencia a avelumab, normalizaron la hCG con tratamiento de QT posterior; en el 42.3% de los casos recibieron únicamente con actinomicina-D.

El avelumab es una opción de tratamiento para pacientes con una enfermedad de bajo riesgo resistente a metotrexate, especialmente en aquellos casos que serían candidatas a una poliquimioterapia. Sin embargo, en aquellas pacientes candidatas a una monoquimioterapia, de acuerdo a su coste-efectividad y perfil de efectos secundarios, la opción de tratamiento preferida continúa siendo la actinomicina-D.

## TRATAMIENTO NTG DE ALTO RIESGO

La enfermedad de alto riesgo comprende aquellos estadios IV ó estadios II-III con una puntuación > 7. El esquema de poliquimioterapia EMA-CO (Etoposido, Metotrexato, Actinomicina-D, Ciclofosfamida y Vincristina) es el más utilizado. Se administra cada 14 días, con profilaxis con G-CSF, de la siguiente manera:

### Día 1

Actinomicina-D 0,5 mg IV en bolo + Etoposido 100mg/m<sup>2</sup> IV en 1 hora + Metotrexato 100 mg/m<sup>2</sup> IV en 1 hora seguido de Metotrexato 200 mg/m<sup>2</sup> iv a pasar en 12 horas.

### Día 2

Actinomicina-D 0,5 mg IV en bolo + Etoposido 100mg/m<sup>2</sup> IV en 1 hora + Leucovorin VO 15 mg cada 6 hs x 8 veces (comenzando 24 horas después inicio Mtx).

## Día 8

Vincristina 1mg/m<sup>2</sup> IV en bolo (máximo 2 mg) + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> IV en 30 minutos.

Aunque no existe consenso al respecto, en el caso de enfermedad de muy alto riesgo, es decir FIGO score ≥ 12, alta carga tumoral pulmonar, hepática o cerebral y/o sangrado importante, se recomienda realizar una inducción con etopósido y cisplatino (etopósido 100 mg/m<sup>2</sup>+ cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 2 semanalmente), de 1 a 3 semanas, con el objetivo de reducir la mortalidad prematura, seguido del esquema EMA-CO.

El seguimiento se realizará con la hCG semanal. Se continuará tratamiento hasta que se negativice la hCG, momento en el que se administrarán 3 ciclos más de consolidación con la misma pauta, es decir durante 6 semanas; o en el caso de presentar características de mal pronóstico, como las descritas previamente, se llegaría hasta 4 ciclos (8 semanas).

En el caso de resistencia a una primera línea, determinada por 3 consecutivas de la hCG estable y/o en ascenso, se planteará una segunda línea de tratamiento, según el esquema EP-EMA cada 2 semanas:

## Día 1

Etopósido 150 mg/m<sup>2</sup> IV en 1 hora + Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 12 horas.

## Día 8

Actinomicina-D 0,5 mg IV en bolo + Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> IV en 1 hora + Metotrexato 100 mg/m<sup>2</sup> IV en 1 hora seguido de Metotrexato 200 mg/m<sup>2</sup> iv a pasar en 12 horas. A las 24 hs del inicio del Metrotexate: Leucovorin VO 15 mg cada 6 hs x 8 veces.

Habitualmente no se recomienda cirugía de las lesiones residuales uterinas o pulmonares, a excepción del TTSP y del ETT, y la RT únicamente se valorará en el caso de afectación cerebral. Asimismo, en el caso de TTSP o TTE en estadio I, debido a su menor quimosensibilidad, la histerectomía podría considerarse un tratamiento adecuado, incluso antes que la QT, cuando el tumor se encuentra limitado al útero y en pacientes con deseo genésico cumplido. Debido a su escasa incidencia se desconoce el papel de la QT adyuvante después de la histerectomía y se suele recomendar 8 semanas de tratamiento con EMA/EP en aquellas pacientes con factores de mal pronóstico asociados, como por ejemplo un antecedente de embarazo hace más de 4 años. Si la paciente tuviese deseos genésicos se podría plantear una cirugía conservadora de útero pero de manera individualizada y considerando, de manera conjunta con la paciente, que podría ser una opción subóptima de tratamiento que repercutiese negativamente en su supervivencia.

## SEGUIMIENTO

Tanto para la enfermedad de bajo como de alto riesgo, una vez finalizado el tratamiento de consolidación, se continuará realizando la hCG semanal y cuando alcance 3 determinaciones negativas de la misma, se considerará que la paciente está en remisión. Momento a partir del cual se continuará seguimiento con la determinación hCG mensual durante los siguientes 12 meses en la enfermedad de bajo riesgo, seguido de una determinación semestral durante un año y anual hasta completar 5 años. En el caso de la enfermedad de alto riesgo, con características de mal pronóstico, se realizará el seguimiento mensual durante 18 meses, seguido de una determinación semestral durante dos años y anual hasta completar 5 años. Por norma general, no es necesario el seguimiento con pruebas de imagen, aunque en el caso de presentar metástasis al diagnóstico se podría realizar control con TC durante el primer año.

Durante todo el tratamiento y el periodo de seguimiento se aconseja que la paciente utilice medidas anticonceptivas, preferiblemente anticonceptivos orales. Habitualmente, se aconseja evitar el embarazo hasta cumplir el año, aunque no existe una clara evidencia al respecto, por lo que habría que individualizar cada caso y discutirlo con la paciente.

---

**Es importante indicar en la historia clínica, sobre todo en aquellas pacientes con NTG con afectación metastásica, que la probabilidad de curación es elevada con el tratamiento de quimioterapia. Sin embargo, eso dependerá del estadio al diagnóstico, con tasas de curación entre el 95-100% en estadios II y III, y del 60-70% en estadios IV, así como de la localización tumoral (las pacientes con afectación metastásica hepática tendrán un peor pronóstico).**

**En el caso de la NTG de bajo riesgo hablamos de tasas de curación cercanas al 100%, aún en los casos que requerirían de una segunda línea de tratamiento para alcanzar la remisión.**

## Sarcomas uterinos

 e oncología

Los sarcomas uterinos son tumores poco frecuentes, y, al igual que lo expuesto previamente con los otros tumores de este módulo, se desconoce su incidencia en España. En este caso, además existe una dificultad sobreañadida a la hora de interpretar las estadísticas, dado que hasta hace no mucho tiempo el carcinosarcoma se englobaba dentro de los sarcomas en lugar de considerarlo un tumor de origen epitelial, como se reconoce actualmente. Del mismo modo que en los carcinomas uterinos, dos de los principales factores de riesgo conocidos son la edad y el tratamiento previo con tamoxifeno.

**Actualmente se considera que el carcinosarcoma uterino es un carcinoma desdiferenciado y su manejo terapéutico se debe realizar acorde a esto. A día de hoy ya no puede ser considerado un sarcoma.**

**Para más información sobre el manejo del carcinosarcoma ver el módulo de cáncer de endometrio.**

A pesar de que la mayoría se diagnostican en estadios iniciales, son tumores agresivos y generalmente de mal pronóstico. En algunos casos el diagnóstico se realiza en la pieza quirúrgica, en pacientes intervenidas con una sospecha clínica de leiomioma uterino, dado que no se disponen de criterios clínicos ni radiológicos específicos para poder diferenciar el leiomioma del leiomiosarcoma. Por este motivo, durante una cirugía de un teórico leiomioma es importante evitar procedimientos quirúrgicos como la morcelación, que aumentarían el riesgo de diseminación tumoral.

Hay diferentes subtipos histológicos de sarcomas uterinos, siendo el más frecuente, diagnosticado en más de la mitad de los casos, el leiomiosarcoma, seguido del sarcoma del estroma endometrial y en menor frecuencia el adenosarcoma. De acuerdo a la clasificación del año 2014 de la OMS los tumores del estroma endometrial se pueden diferenciar en 4 categorías: nódulo del estroma endometrial, que es una entidad benigna y de la que por lo tanto no hablaremos en esta unidad, sarcoma uterino desdiferenciado y sarcoma del estroma endometrial de bajo y de alto grado. El adenosarcoma es un tumor mixto, con un componente epitelial benigno y un componente sarcomatoso, habitualmente de bajo grado. Por otro lado, mencionar una entidad conocida como tumor del músculo liso uterino de potencial maligno incierto (STUMP, de acuerdo a sus siglas en inglés), utilizada en aquellos casos en los que no se puede diferenciar si se trata de un leiomioma o de un leiomiosarcoma.

En los casos en los que el diagnóstico no se realice en pieza quirúrgica es fundamental intentar llevar a cabo una biopsia. Además, en aquellos casos con diagnóstico histológico se deberá realizar una prueba de imagen con el propósito de descartar afectación extrauterina, como el TC o el PET-TC. El sistema de estadificación de la FIGO, para el leiomiosarcoma y el sarcoma del estroma endometrial, y para el adenosarcoma se resumen en las siguientes tablas.

*Estadificación de la FIGO del leiomiosarcoma y el sarcoma del estroma endometrial (con excepción del nódulo del estroma endometrial)*

|           |                         |
|-----------|-------------------------|
| Estadio I | Tumor limitado al útero |
|-----------|-------------------------|

|             |  |
|-------------|--|
| IA          | Tumor ≤5cm en diámetro máximo  |
| IB          | Tumor >5cm   |
| Estadio II  | Tumor que se extiende a la pelvis  |
| IIA         | Tumor que afecta a uno o ambos anejos                                    |
| IIB         | Tumor que afecta a otros órganos pélvicos extrauterinos                  |
| Estadio III | Tumor que invade estructuras abdominales                                 |
| IIIA        | En un solo sitio   |
| IIIB        | En más de un sitio   |
| IIIC        | Con ganglios pélvicos o paraaórticos positivos                           |
| Estadio IVA | Tumor que compromete mucosa de la vejiga o del recto                     |
| Estadio IVB | Toda metástasis a distancia (incluidos los ganglios linfáticos pélvicos) |

*Estadificación de la FIGO del adenosarcoma*

|             |   |
|-------------|---|
| Estadio I   | Tumor limitado al útero                                 |
| IA          | Tumor limitado al endometrio, sin invasión miometrial   |
| IB          | Invasión del miometrio inferior a la mitad              |
| IC          | Invasión del miometrio igual o superior a la mitad      |
| Estadio II  | Tumor que se extiende a la pelvis                       |
| IIA         | Tumor que afecta a uno o ambos anejos                   |
| IIB         | Tumor que afecta a otros órganos pélvicos extrauterinos |
| Estadio III | Tumor que invade estructuras abdominales                |
| IIIA        | En un solo sitio  |
| IIIB        | En más de un sitio                                      |

|             |  |
|-------------|--|
| IIIC        | Con ganglios pélvicos o paraaórticos positivos                           |
| Estadio IVA | Tumor que compromete mucosa de la vejiga o del recto                     |
| Estadio IVB | Toda metástasis a distancia (incluidos los ganglios linfáticos pélvicos) |

## TRATAMIENTO

En este apartado abordaremos el tratamiento de los sarcomas uterinos localizados, pero no así el de la enfermedad diseminada que se desarrollará en el módulo específico de sarcomas de partes blandas.

El tratamiento estándar de los sarcomas uterinos localizados es la histerectomía total en bloque, que se podrá realizar por vía laparoscopia o por cirugía abierta. Aunque el papel de la salpingo-oforectomía bilateral es incierto, se realiza habitualmente en la mayoría de los casos, especialmente en las mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas. En el caso de mujeres premenopáusicas se debería discutir de manera individualizada. La linfadenectomía pélvica no está indicada en la mayoría de los casos, ya que la incidencia de ganglios afectos en estadios localizados es sólo del 5%-10%. Únicamente se realiza en el caso de que la paciente presente adenopatías sospechosas, bien por prueba de imagen o intraoperatoriamente, sin evidencia de otra enfermedad extrauterina. La cirugía preservadora de fertilidad sólo debería ofrecerse en casos muy seleccionados en pacientes jóvenes con sarcoma del estroma endometrial de bajo grado y con deseo genésico, que hayan sido debidamente informadas de un posible aumento de la tasa de recidivas con este procedimiento. En el caso de los STUMP el manejo más habitualmente recomendado es la histerectomía, aunque se debería individualizar en cada caso.

El papel del tratamiento adyuvante es controvertido, sobre todo en aquellos casos confinados en el útero, por lo que no existe un consenso al respecto. En el caso del leiomirosarcoma uterino en estadio I-II suele recomendarse observación después de la cirugía. Un ensayo randomizado que comparaba QT adyuvante en estos estadios (con 4 ciclos de gemcitabina-docetaxel seguido de 4 ciclos de adriamicina) tuvo que cerrarse de manera prematura debido a su lento reclutamiento. El análisis de las 38 pacientes incluidas no encontró diferencias en la tasa de recaídas ni en la SLE entre ambos brazos, mientras que la SG fue incluso peor en el brazo de QT. En los estadios III-IV, aunque no existen ensayos aleatorizados que confirmen su utilidad, debido al mal pronóstico asociado se puede valorar la administración de QT adyuvante con gemcitabina 900 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> el día 8 cada 21 días, con profilaxis con G-CSF, durante 4 ciclos. Añadir a este tratamiento otros 4 ciclos de doxorubicina, así como la adyuvancia única con este fármaco no ha reportado beneficios en términos de SLP, ni SG en el leiomirosarcoma uterino. Tampoco existe evidencia para recomendar RT adyuvante, por lo que no suele recomendarse.

En el caso del sarcoma endometrial de bajo grado tampoco se dispone de una clara evidencia para recomendar tratamiento adyuvante. Se han publicado varios estudios retrospectivos con una disminución en el número de recaídas en las pacientes con tratamiento hormonal adyuvante. Sin embargo, no existe un consenso sobre en qué estadios o durante cuánto tiempo se debería utilizar, ni tampoco sobre el tipo de tratamiento hormonal de elección. Mientras que en algunos centros se considera la adyuvancia incluido en estadios I, en otros únicamente se realiza en aquellas pacientes en estadios II-IV y durante un tiempo de 5 años. Como terapia hormonal podría utilizarse acetato de megestrol, inhibidores de la aromatasa e incluso análogos de la hormona liberadora de gonadotropina en pacientes premenopáusicas. El tamoxifeno estaría contraindicado.

En cuanto al sarcoma del estroma endometrial de alto grado y el sarcoma uterino desdiferenciado, son tumores con un alto riesgo de recurrencia, en los cuales se desconoce el papel del tratamiento adyuvante. Generalmente se propone QT adyuvante en pacientes a partir de estadio II según el esquema gemcitabina y docetaxel antes explicado, aunque se deberá informar a las pacientes de la falta de evidencia. Asimismo, en el caso del adenosarcoma, pero únicamente en el subtipo con sobrecrecimiento sarcomatoso, asociado a una mayor tasa de recurrencias, se podría valorar tratamiento adyuvante con el mismo esquema de QT, remarcando nuevamente la ausencia de evidencia en este caso.

---

**La decisión de pautar un tratamiento adyuvante en cualquier sarcoma uterino deberá individualizarse en cada paciente ante la ausencia de ensayos clínicos bien diseñados. En el caso de recomendarse quimioterapia y/o radioterapia habrá que informar a la enferma de la reducida evidencia disponible acerca de su posible beneficio.**