

Càncer de Ovario y Càncer de Vulva en la Mujer postmenopàusica

V Curso de postgrado de Formacion en Climaterio AAPEC

Federico L. Bianchi

Jefe Sección Ginecología Oncológica. Hospital Alemán – Buenos Aires
Jefe de Servicio de Ginecología Sanatorio Güemes-Buenos Aires
Ginecólogo Oncólogo AAGO/FASGO
Mastólogo SAMAS

¿Por qué hacemos lo que hacemos?

- ✓ MBE
- ✓ Guías
- ✓ Porque así lo aprendí
- ✓ Medicina defensiva/miedo
- ✓ Porque lo pide la paciente (Para no perder a la paciente)
- ✓ Porque una vez diagnostique algo...
- ✓ Porque si.....

¿Que solicita el Ginecólogo frecuentemente?

- ✓ Prevención de cáncer gineco-mamario (Screening)
 - Cáncer de mama
 - Cáncer de cuello uterino
 - Cáncer de endometrio
 - Cáncer de ovario

Principios de programas de screening

- ✓ Un problema importante de salud
- ✓ Etapa latente reconocible
- ✓ Entender su historia natural
- ✓ La prueba debe ser fácil de realizar e interpretar, aceptable
- ✓ Prueba debe ser exacta, fiable, sensible y específica
- Tratamiento Aceptado
- ✓ El tratamiento precoz, más eficaz
- ✓ Política sobre quién tratar
- ✓ Económico
- ✓ Detección de casos en curso

FACTORES DE RIESGO

- ✓ Tabaquismo
- ✓ Neoplasia intraepitelial cervical o vulvar (CIN-VIN)
- ✓ Infección por HPV
- ✓ Distrofias vulvares
- ✓ Inmunodeficiencia
- ✓ Antecedente de ca cervical

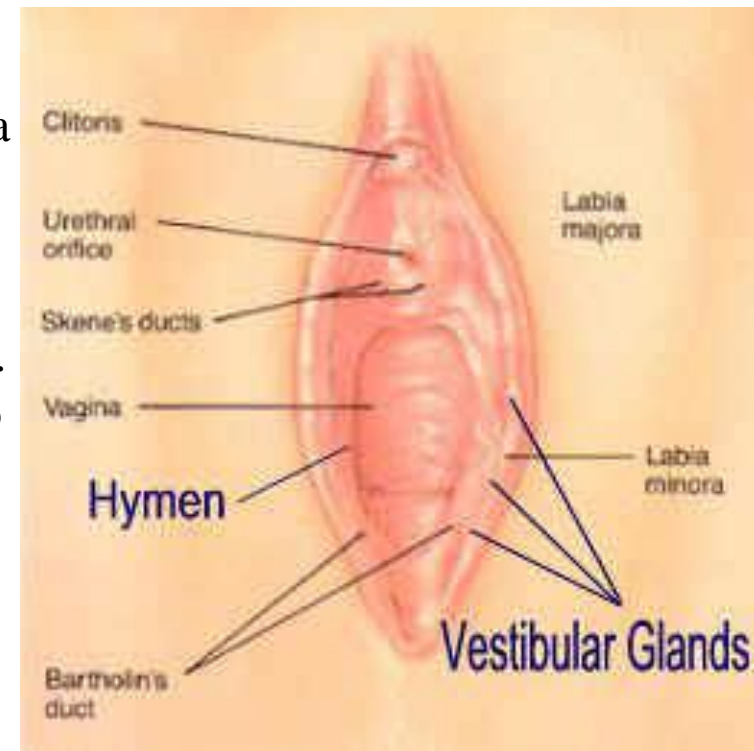
FACTORES DE RIESGO

Dos vías de carcinogénesis:

- 1 - En mujeres jóvenes, relacionado con la infección por HPV y CIN multicéntrico y multifocal
- 2 – En mujeres añosas, relacionado con procesos autoinmunes o inflamaciones crónicas, unifocal.

✓ La sintomatología es similar en todos los cánceres vulvares:

- Placa vulvar unifocal (90%) sea nódulo, placa o úlcera
- Localizan en labios mayores (40-50%)
labios menores (20%)
clítoris (10%)
monte de Venus (10%) o perineo (15%).
- El síntoma principal es el prurito especialmente cuando se asocia a distrofias vulvares
- < Fte sangrado vulvar, disuria, ganglios palpables



- ✓ Carcinoma de células escamosas (90%)
 - Keratinizante o simple
 - Clásico, warty o bowenoide
- ✓ Carcinoma verrugoso
- ✓ Melanoma (5-10%)
- ✓ Carcinoma de células basales (2%)
- ✓ Sarcoma (1%)
- ✓ Enf de paget extramamaria (<1%)
- ✓ Adenocarcinoma de gl de Bartholino

Inspección vulvar

Vulvoscopía

Biopsia de lesión vulvar

TODO LO QUE VEAN

PORQUE?

























































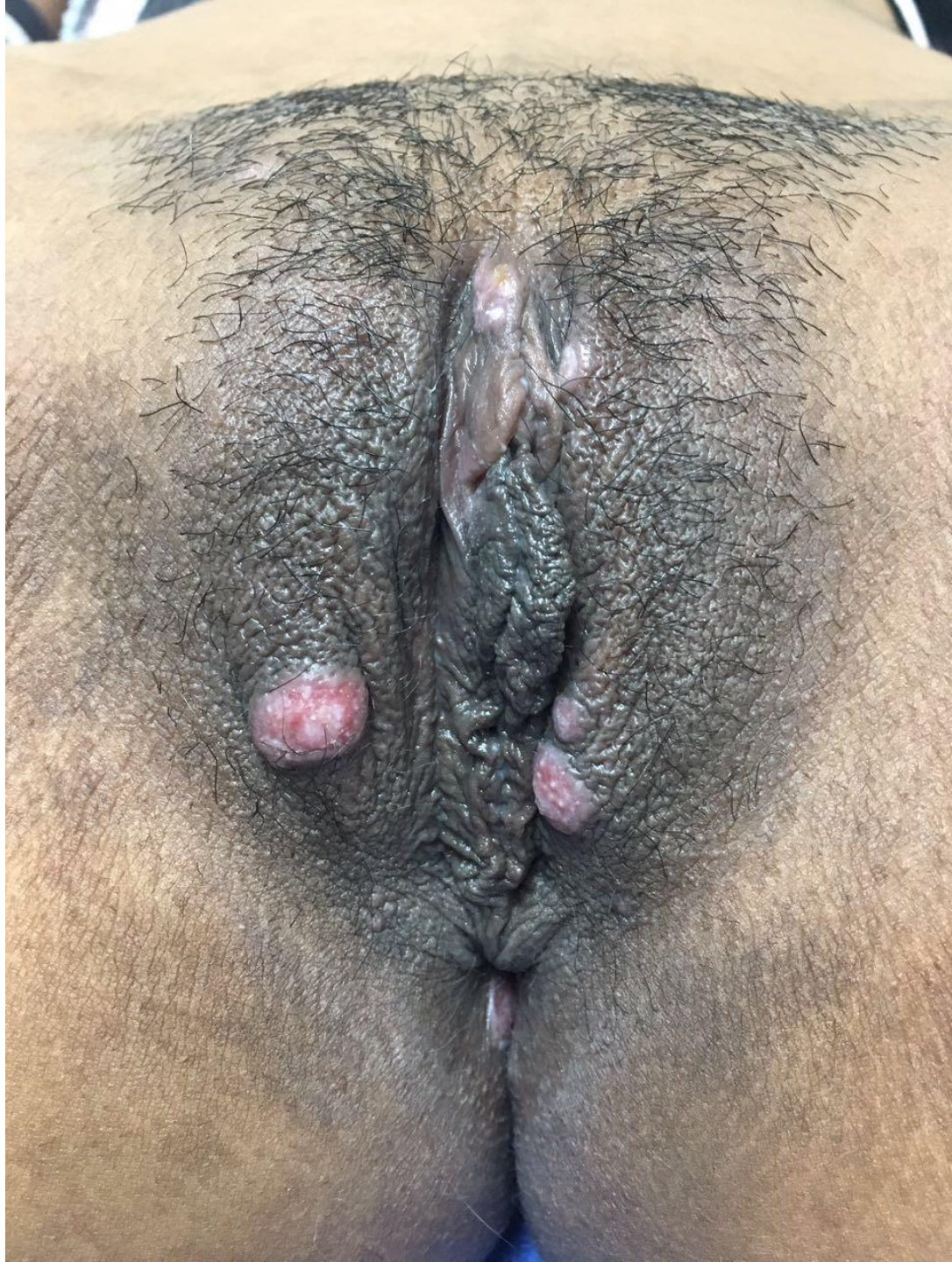








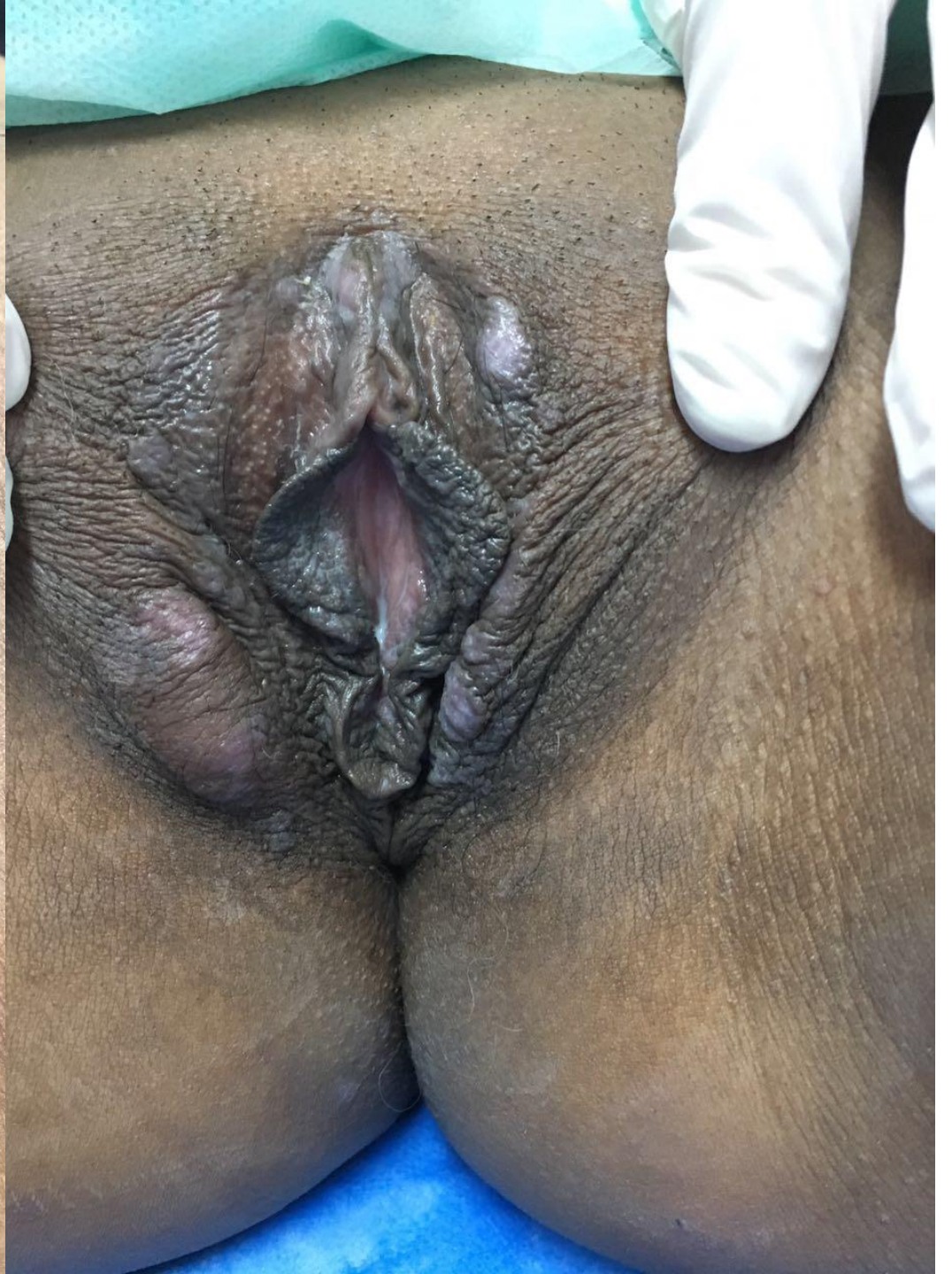
















La evaluación clínica es de importancia
para guiar la estrategia quirúrgica

-
- Examen pélvico con particular atención a
 - diámetro tumoral
 - palpación inguinal, axilar y supraclavicular (inadecuada)
 - Citología
 - Colposcopia cervical, vaginal, vulvar
 - En tumores > a 2 cm o sospecha de metastasis TAC
 - *Performance Status*

ESTADIFICACION

CÁNCER DE VULVA:

ESTADÍO I: Tumor confinado a la vulva

IA: Lesiones ≤ 2 cm en tamaño, confinadas a la vulva o periné y con invasión estromal ≤ 1.0 mm, **sin metástasis ganglionares (<1%)**

IB: Lesiones > 2 cm en tamaño o con invasión estromal > 1.0 mm, confinadas a la vulva o periné, **con ganglios negativos (8%)**

ESTADÍO II: Tumor de cualquier tamaño

Con extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior uretra, 1/3 inferior vagina, ano) **con ganglios negativos**

ESTADÍO III: Tumor de cualquier tamaño

Con o sin extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior uretra, 1/3 inferior vagina, ano) **con ganglios inguino-femorales positivos**

IIIA: (i) Con 1 ganglio linfático metastático ($\geq 5\text{mm}$), o
(ii) 1-2 ganglio(s) linfático(s) metastático(s) ($< 5\text{mm}$)

IIIB (i) Con 2 o más ganglios linfáticos metastáticos ($\geq 5\text{mm}$), o
(ii) 3 o más ganglios linfáticos metastáticos ($< 5\text{mm}$)

IIIC Con ganglios positivos con diseminación extracapsular

ESTADÍO IV: Tumor invade otras regiones (2/3 superiores uretra, 2/3 superiores vagina), o estructuras distantes

IVA: Tumor invade cualquiera de las siguientes

(i) Uretra superior y/o mucosa vaginal, mucosa vesical, mucosa rectal, o fijado a hueso pelvico

o

(ii) Ganglios inguino-femorales fijados o ulcerados

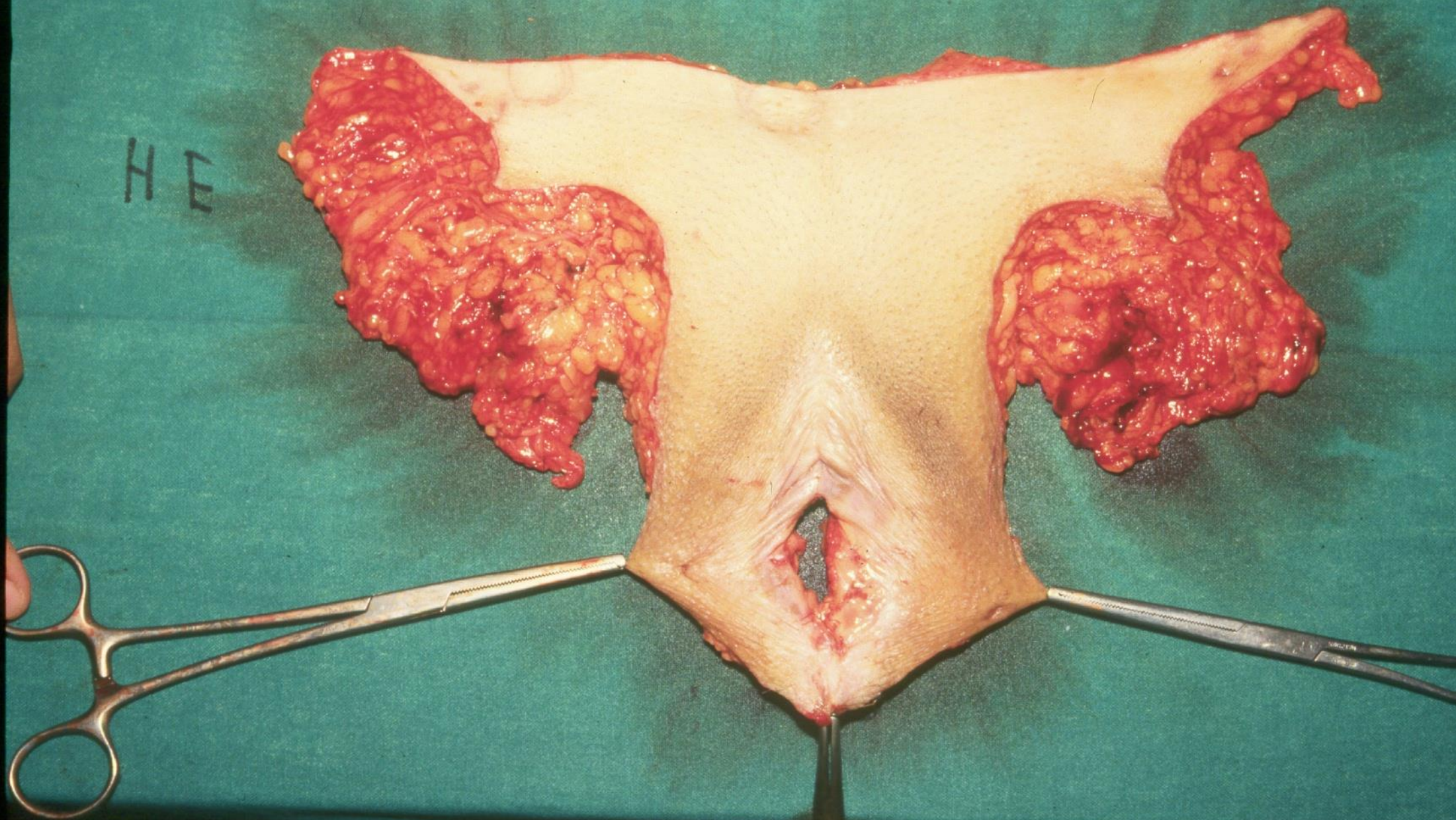
IVB Cualquier metastasis a distancia incluyendo ganglios linfaticos pelvicos

Históricamente

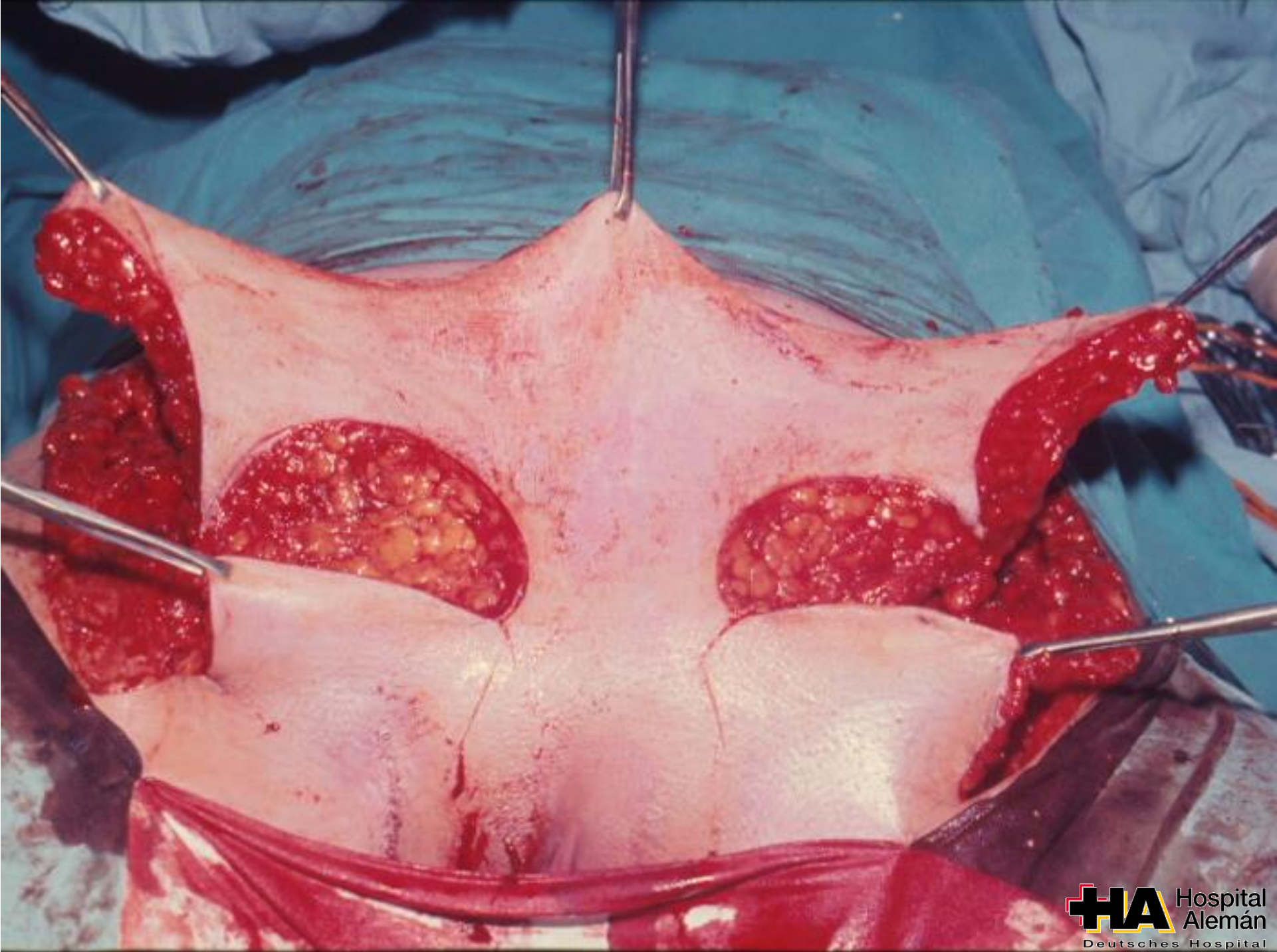
Las pacientes eran Estadificadas y Tratadas con
Vulvectomy Radical y linfadenectomy en bloque

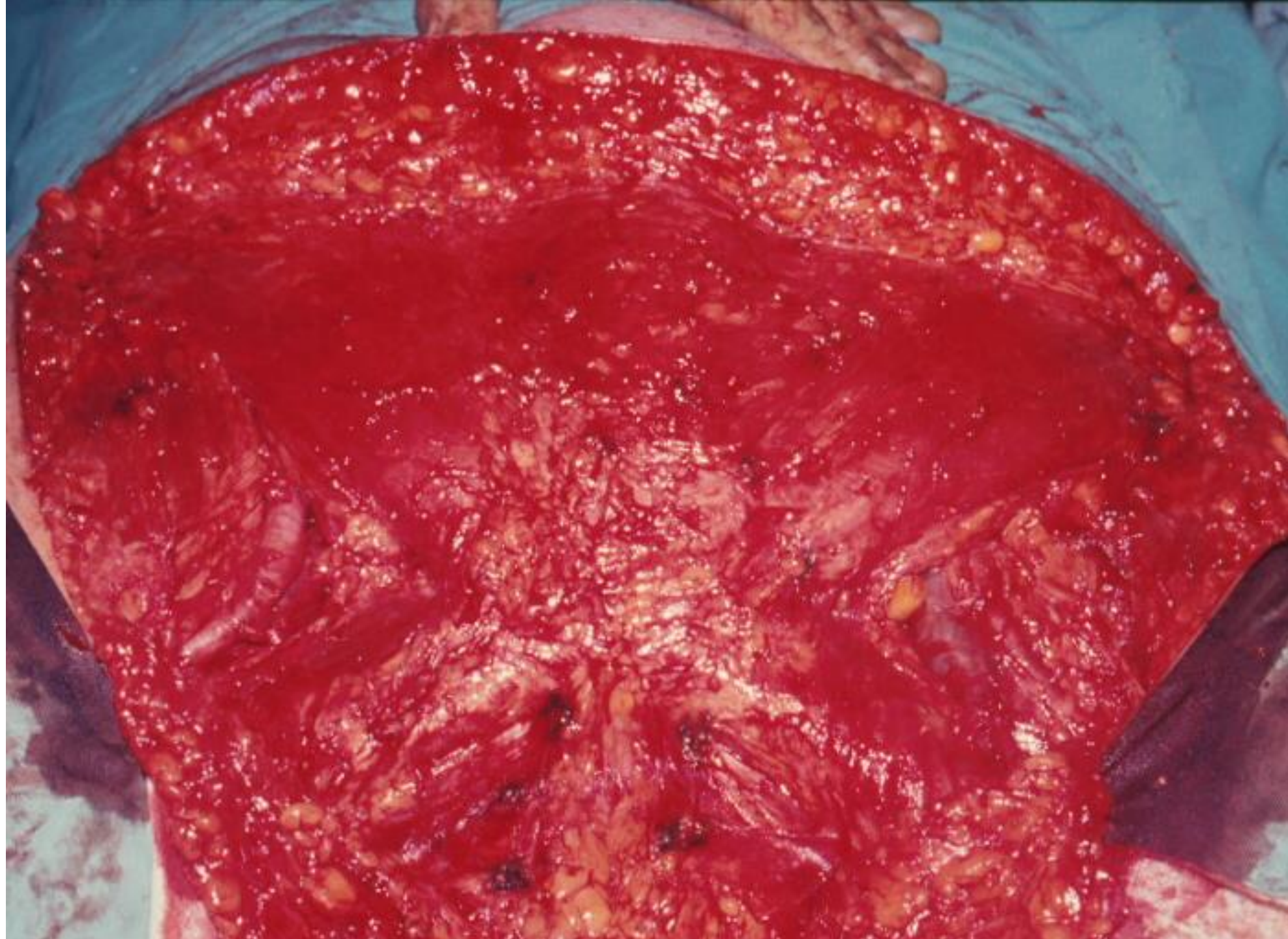
Alta tasa de sobrevida
Morbilidad













EVOLUCION

FACTORES PRONÓSTICOS

Cáncer de Vulva. Metástasis Ganglionares

Sobrevida a 5 años

La presencia de metastasis en ganglios inguinofemorales es el mas importante

Ganglios con MTS	Sobrevida (%)
Negativos	96
1	94
2	80
3 o más	12

Las pacientes mayores de 75 años presentaron un 46% de metástasis ganglionares. Las menores de 45 años, un 25%

-
- Es siempre necesaria la vulvectomía radical?

Alternativas

Excision local radical

Técnica de tres incisiones

Vulvectomy

Linfadenectomía inguino femoral uni o bilateral



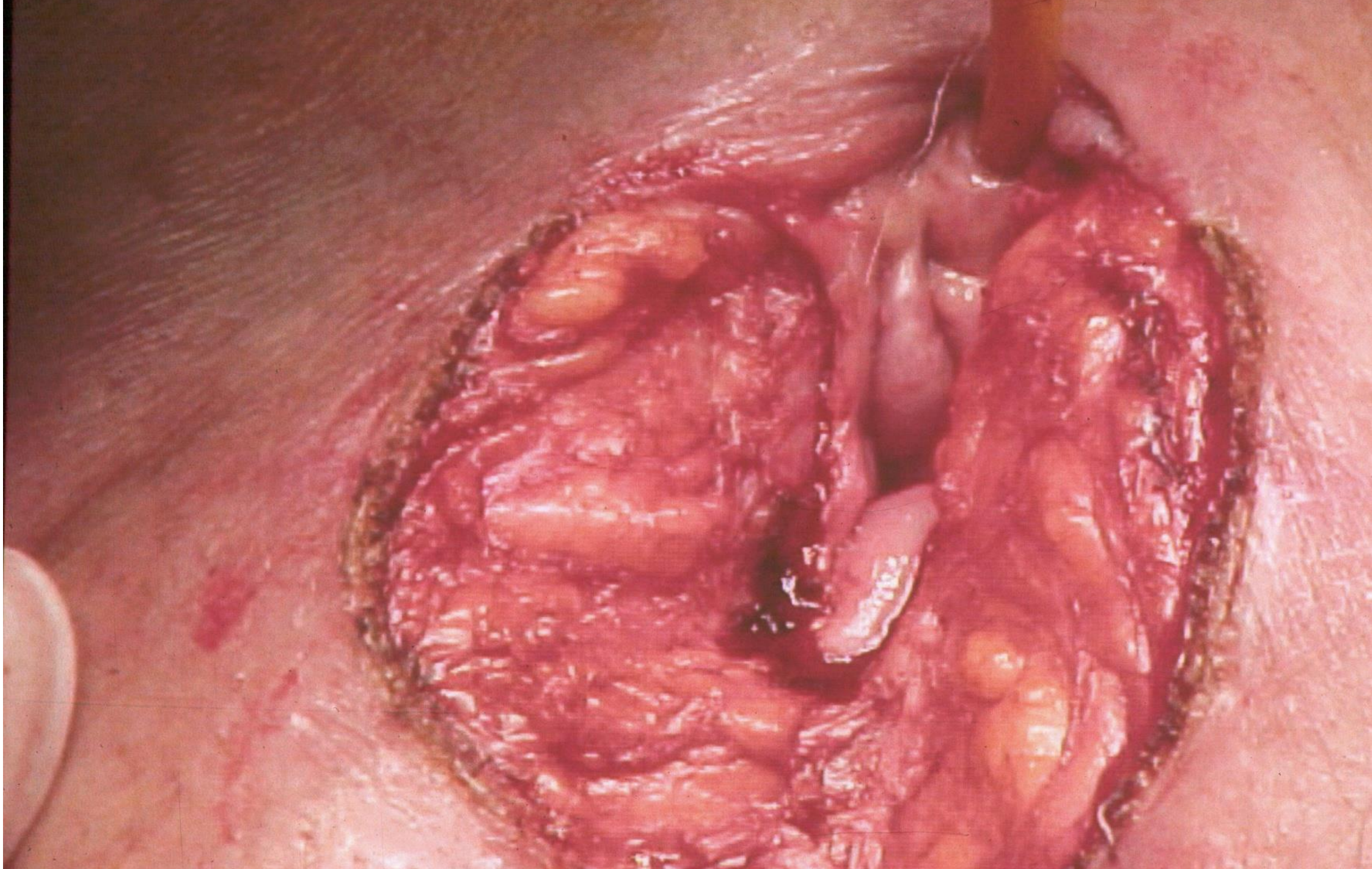


Recidivas locales en lesiones invasoras de hasta 2 cm.

Estudio observacional

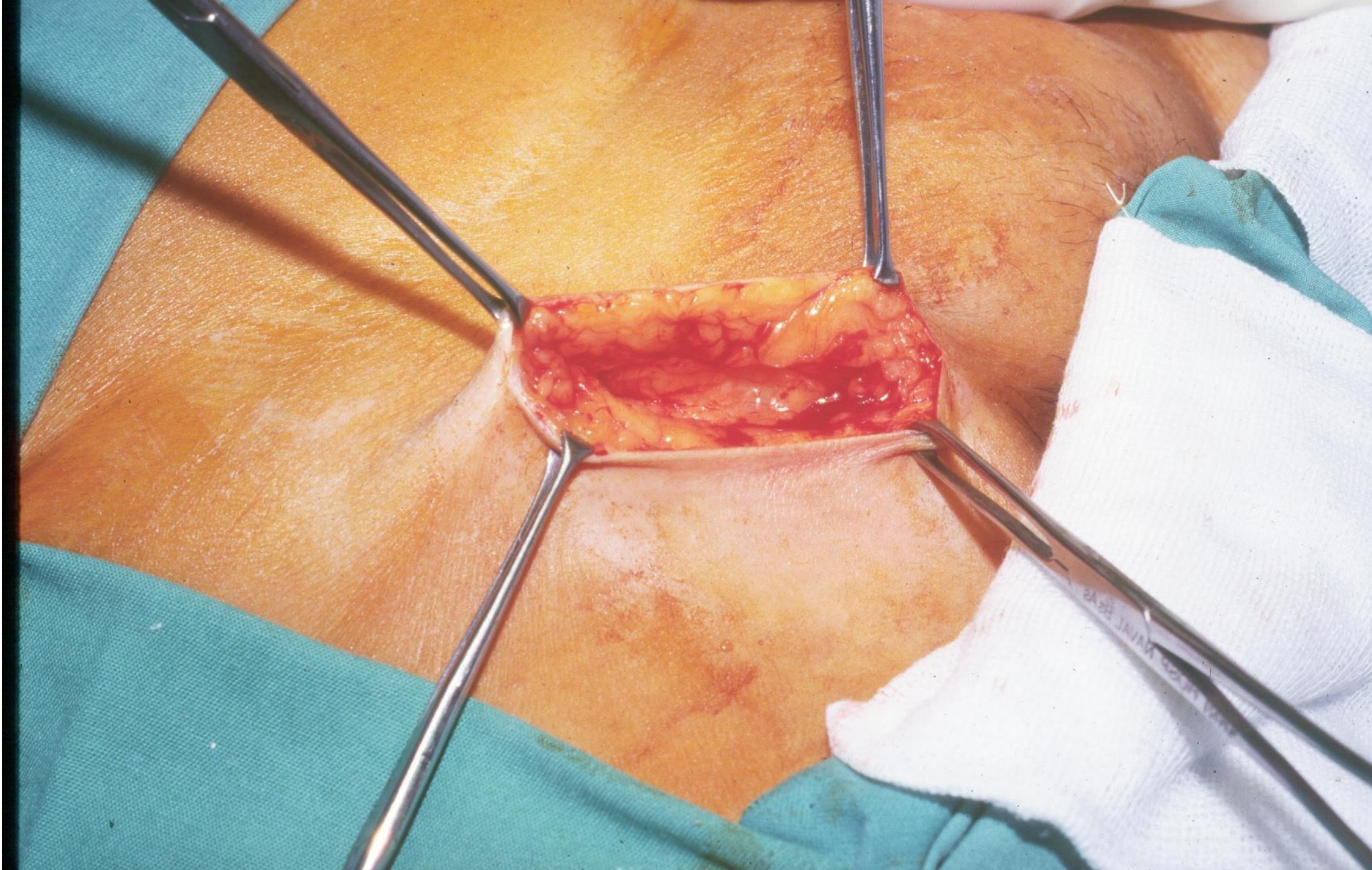
•Vulvectomías: 6.3% vs **•Escisión local: 7.2%**

Parker. Am J Obstet Gynecol 123: 349; 1975
Di Saia. Am J Obstet Gynecol 133: 825; 1979
Iversen. Obstet Gynecol 57: 85; 1981
Heaps. Gynecol Oncol 38: 309; 1990
Ansink A. Cochrane Database Syst Rev. 2000
DeSimone .Gynecol Oncol. 2007 Feb;104(2):390-5.





- Es siempre necesaria la linfadenectomía superficial y profunda bilateral?



La linfadenectomía o evaluación ganglionar debe realizarse en todos los estadios

Opcionalmente estadio I A

Unilateral

vs

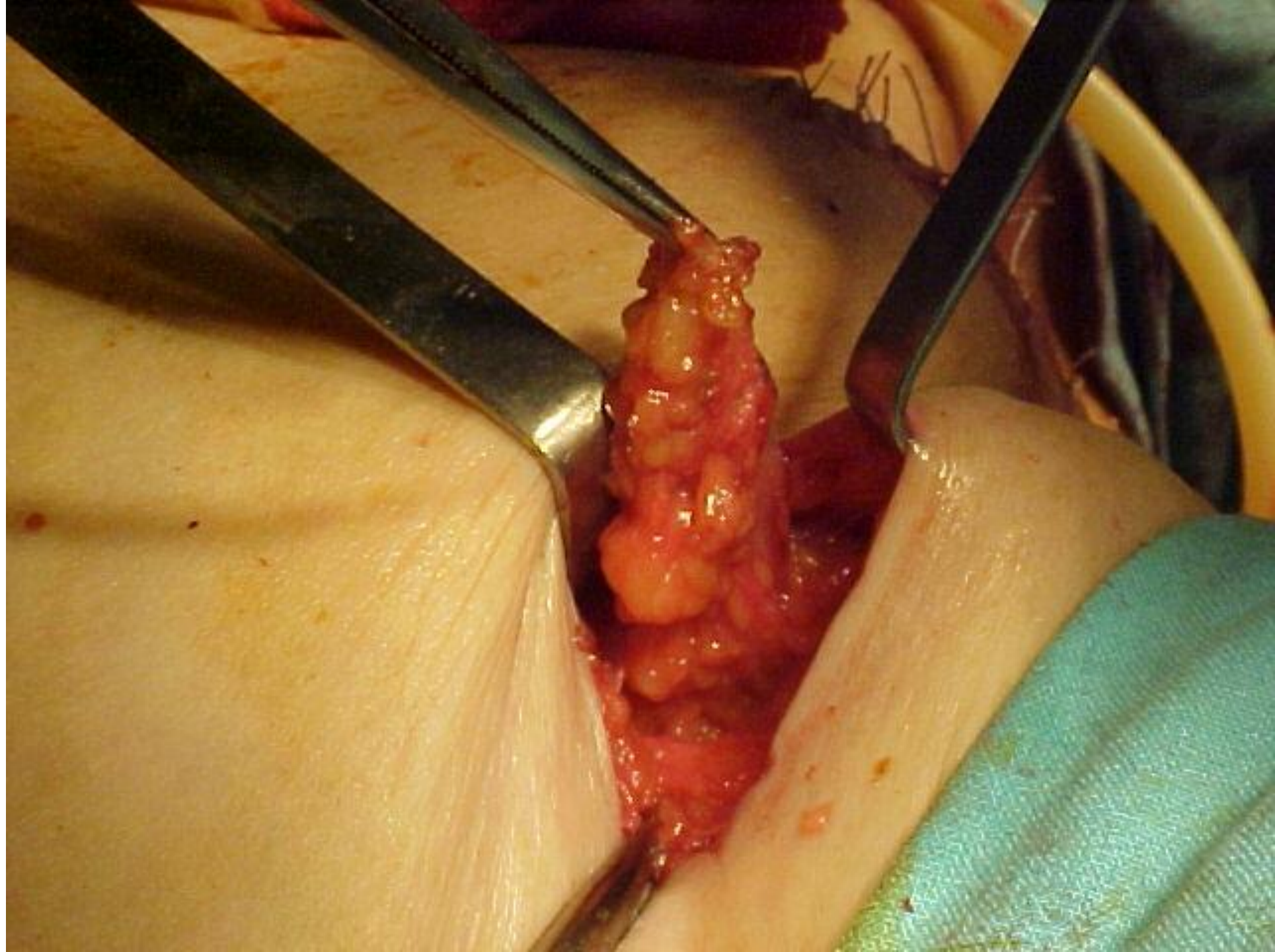
Bilateral

- Tumores unifocales
- Laterales > 2 cm
- No localizarse en porción anterior de labio menor (clítoris)
- No adenopatía palpable en la otra ingle
- No metástasis en la ingle ipsilateral

- Estadio II o >
- Ib < a 2 cm de línea media
- Metástasis en ingle ipsilateral







Torné, A. y Puig Tintoré, L.M.:

Crterios y recomendaciones:

Estadío FIGO I y II, carcinomas escamosos.

Tumores < de 4 cm., sin compromiso de uretra, vagina o ano.

Profundidad de invasión mayor a 1 mm.

Ganglios inguinofemorales clínicamente neg.

Posibilidad inyección perilesional de los marcadores

Gynecol. Oncol. and Pathol. 2004; 16: 57

- Experiencia del cirujano
- Enfermedad unifocal

Torné, A. y Puig Tintoré, L.M.:

No lo recomiendan:

Escisión previa del tumor

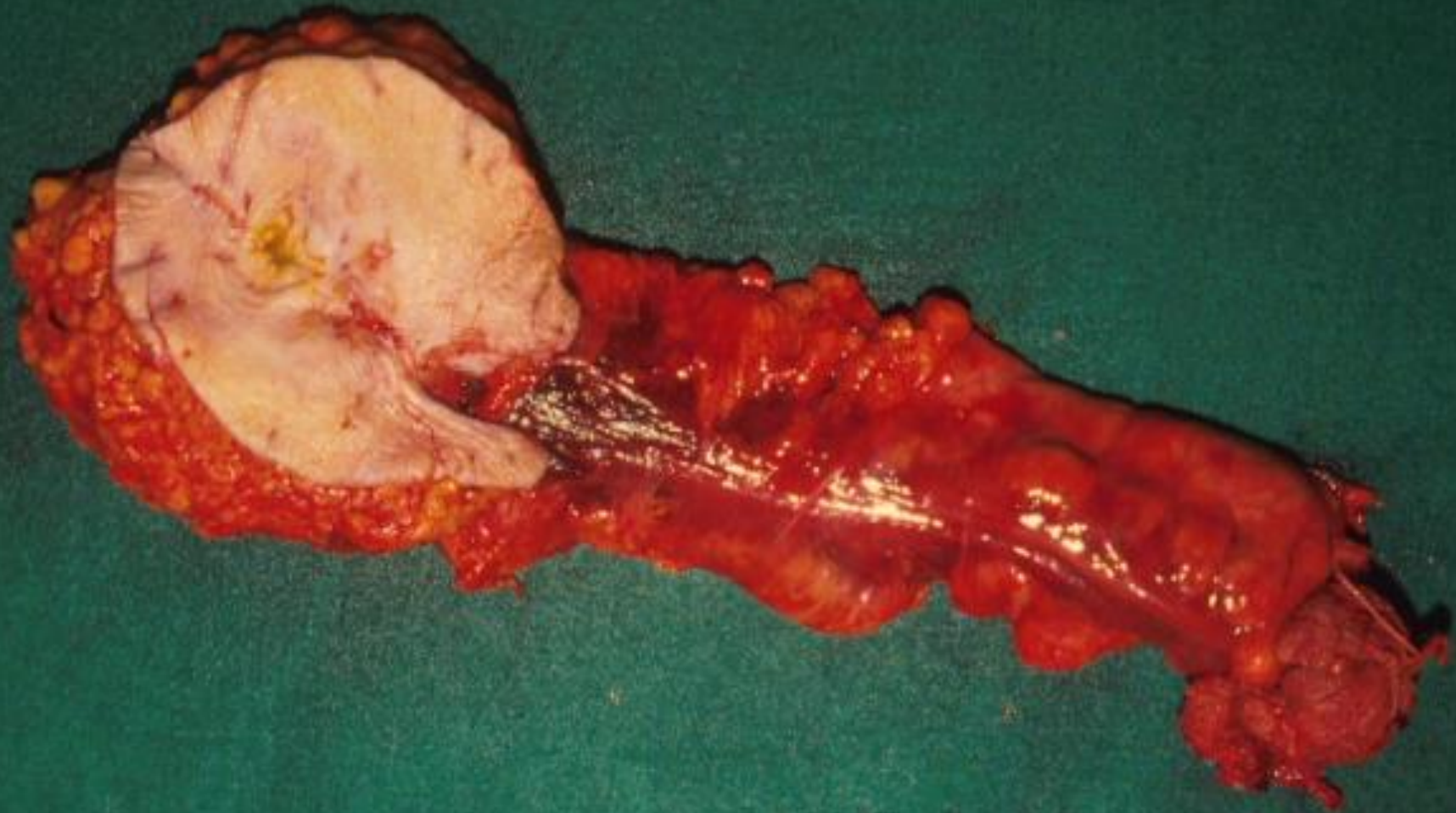
Tumores inoperables o con mas de 4 cm. de diámetro

Gang. clínicamente sospechosos o con citología ganglionar
positiva.

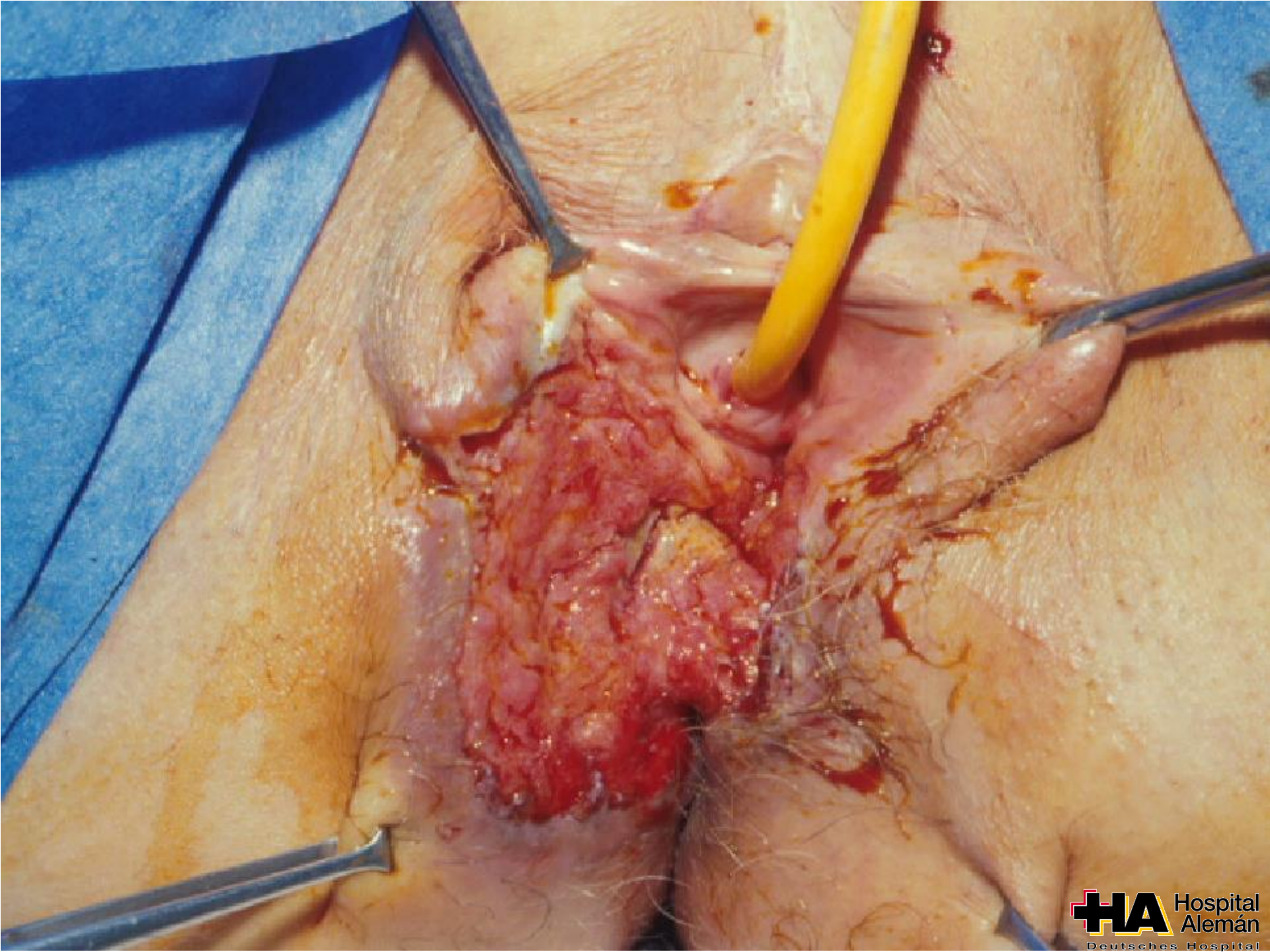
Gynecol. Oncol. and Pathol. 2004; 16: 57

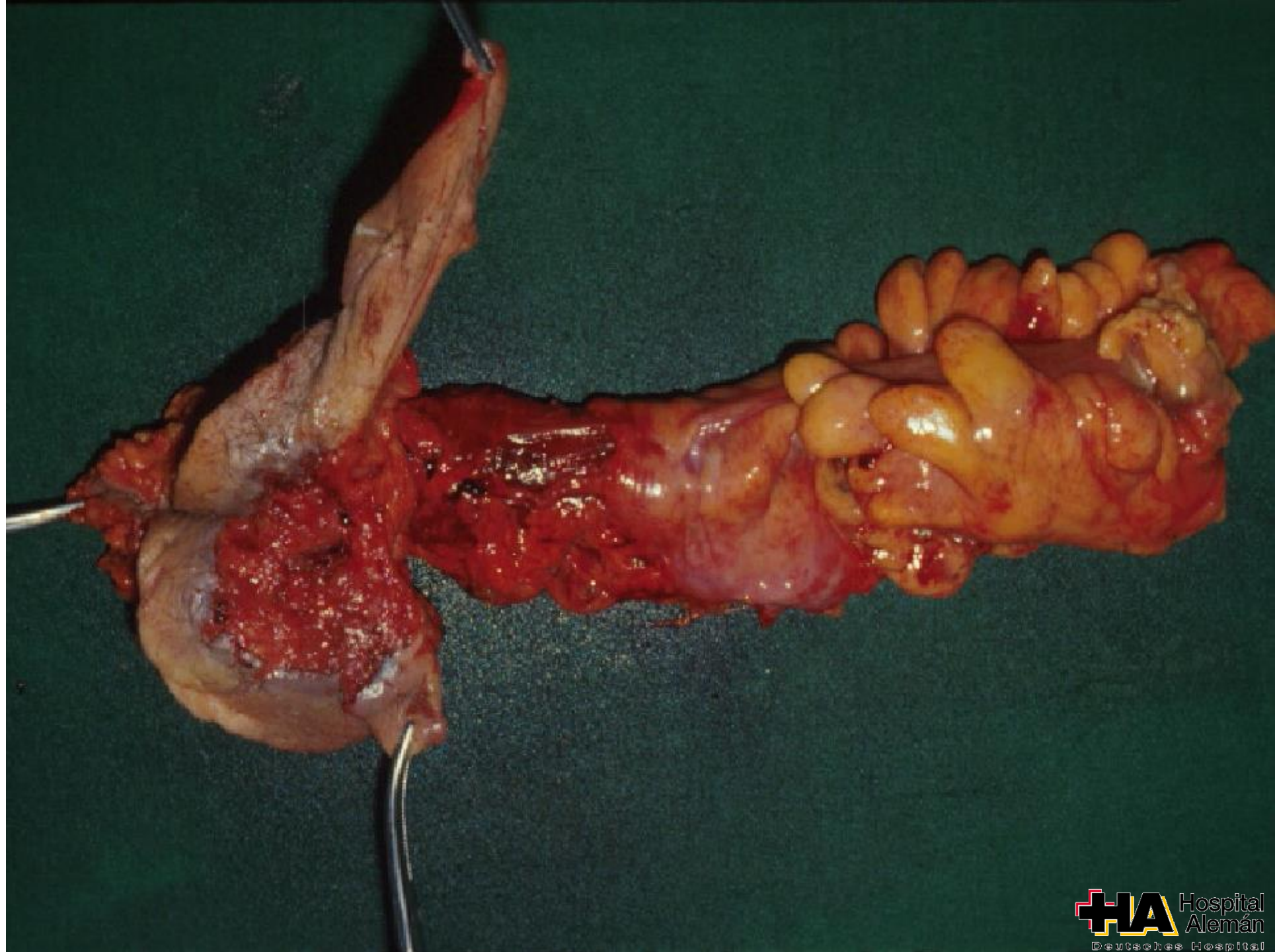
















CÁNCER DE OVARIO

¿SCREENING CÁNCER DE OVARIO?

Developing Countries

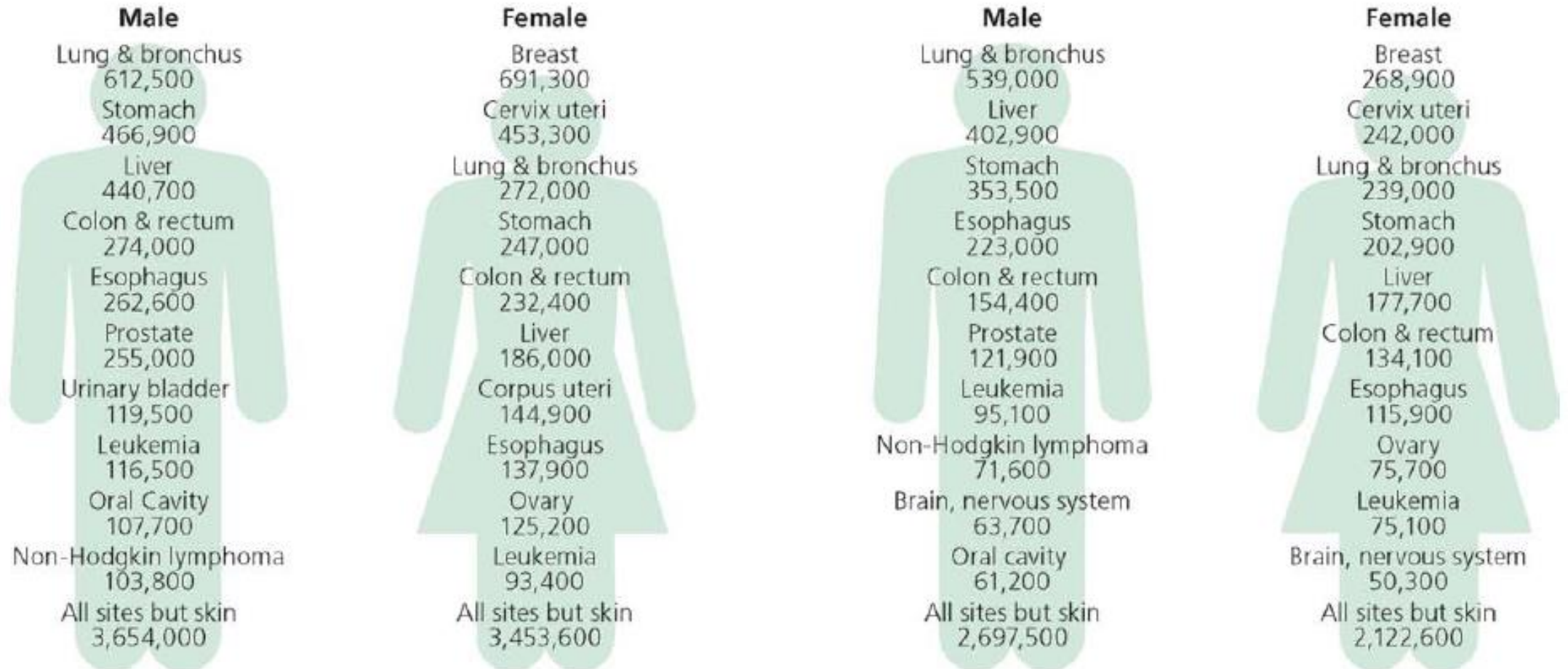


FIGURE 2. Estimated New Cancer Cases and Deaths Worldwide for Leading Cancer Sites by Level of Economic Development, 2008. Source: GLOBOCAN 2008.

Cáncer de ovario

- Se diagnostican anualmente 240.000/140000
- 7 en el mundo-5 países desarrollados
6.3/100000-9.3/100000
- 20-25 % estadios iniciales (I-II) – 70-75% estadios avanzados (III-IV)
- Supervivencia global 75-80% (I-II), 25% (III-IV)
- El carcinoma primario de peritoneo y trompa son infrecuentes, pero con comportamiento y tratamiento similar

-Gobocan 2012

-Bertelsen K. Int J Gynecol Cancer 1993;3:72-79

-Chan JK. Cancer 2008;112:2202-2210.

-Prat J. Int J Gynecol and Obst. 2014;124: 1-5

Principios de programas de screening

✓ Un problema importante de salud

✓ Etapa latente reconocible

✓ Entender su historia natural

✓ La prueba debe ser fácil de realizar e interpretar, aceptable

✓ Prueba debe ser exacta, fiable, sensible y específica

✓ Tratamiento Aceptado

✓ El tratamiento precoz, más eficaz

✓ Política sobre quién tratar

✓ Económico

✓ Detección de casos en curso

De donde viene?

Hipótesis dual

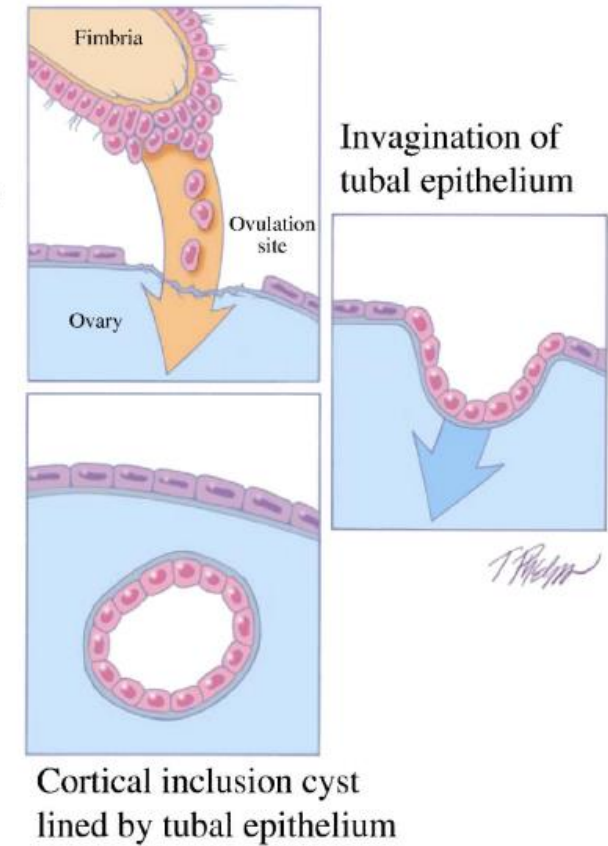
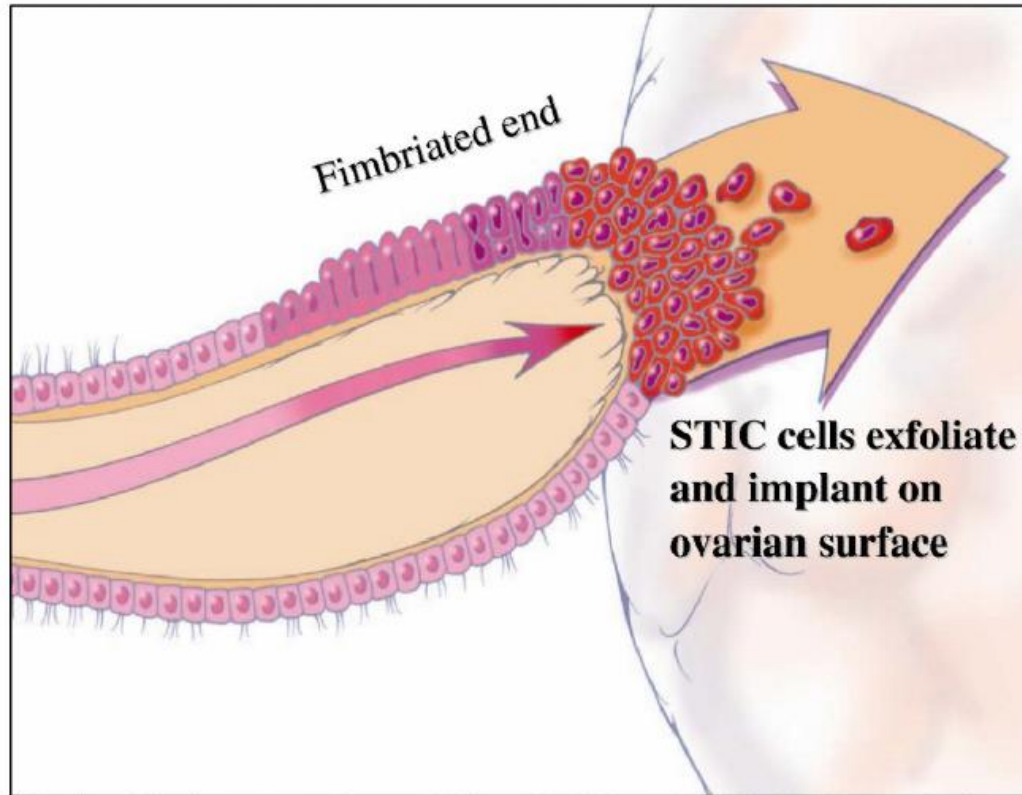


Fig. 3. Spread of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) from the fimbria to the ovarian surface. Adapted and reprinted with permission from American J Surg Pathol 2010;34:433-443. Reference 70.

Fig. 7. Development of a cortical inclusion cyst from tubal epithelium. Adapted and reprinted with permission from American J Surg Pathol 2010;34:433-443. Reference 70.

De donde viene?

Hipótesis dual

Tipo I

- Crecimiento lento
- Comienzan en el ovario
- Lesiones precursoras
- KRAS, PTEN, BRAF
- Seroso bajo grado, endometroide, células claras
- 25%

Tipo II

- Rápido crecimiento
- Comienzan en la trompa
- Lesión precursora?
- P53
- Seroso alto grado, carcinosarcoma, indiferenciado
- 75%

Kurman RJ. *Am J Surg Pathol*. 2010 March ; 34(3): 433–443
Shih I. *Am J Pathol* 2004;164:1511–8
Bell DA. *Cáncer* 1994;73:1859–64.

¿Que realizamos frecuentemente?

- ✓ Examen físico
- ✓ Ecografía transvaginal
- ✓ Marcadores tumorales (Ca 125)

¿Tienen algún valor?

Examen Ginecológico

- Mujer asintomática
- Control de salud
- ACOG 2012
- Un examen Ginecológico anual
 - Inspección
 - Examen con especulo
 - TV bimanual



Opinión de expertos

Examen Ginecológico (asintomática)

- No evidencia que apoye o refute la eficacia
- Habrá que consentir con la paciente la realización del mismo

Examen Ginecológico (asintomática)

Table. Physicians Reporting Routine Use of Pelvic Examinations for Selected Purposes, by Specialty (DocStyles Survey, 2009)^a

Reported Use	Physicians, No. (%)			P Value
	FP/GPs (n=609)	Internists (n=391)	OB/GYNs (n=250)	
As part of a “well-woman exam”	545 (89.5)	211 (54.0)	246 (98.4)	<.001
To screen for ovarian cancer	336 (55.2)	116 (29.7)	238 (95.2)	<.001
To screen for other gynecologic cancers	414 (68.0)	161 (41.2)	240 (96.0)	<.001
To screen for STIs	444 (72.9)	152 (38.9)	229 (91.6)	<.001
As a requirement for hormonal contraception	412 (67.7)	157 (40.2)	179 (71.6)	<.001

Abbreviations: FP/GPs, family/general practitioners; OB/GYNs, obstetrician/gynecologists; STIs, sexually transmitted infections.

^aPearson χ^2 asymmetrical 2-sided tests were used to compare percentages across specialties. “Routine use” is defined as performing pelvic examinations for each stated purpose “always” or “most of the time.”

Examen Ginecológico (asintomática)

Table. Summary of Screening Pelvic Examination Review

Conclusion: No data supporting the use of pelvic examination in asymptomatic, average-risk women were found. Low-quality data suggest that pelvic examinations may cause pain, discomfort, fear, anxiety, or embarrassment in about 30% of women.

Indirect harms (false reassurance, overdiagnosis, overtreatment, or diagnostic procedure-related harms)

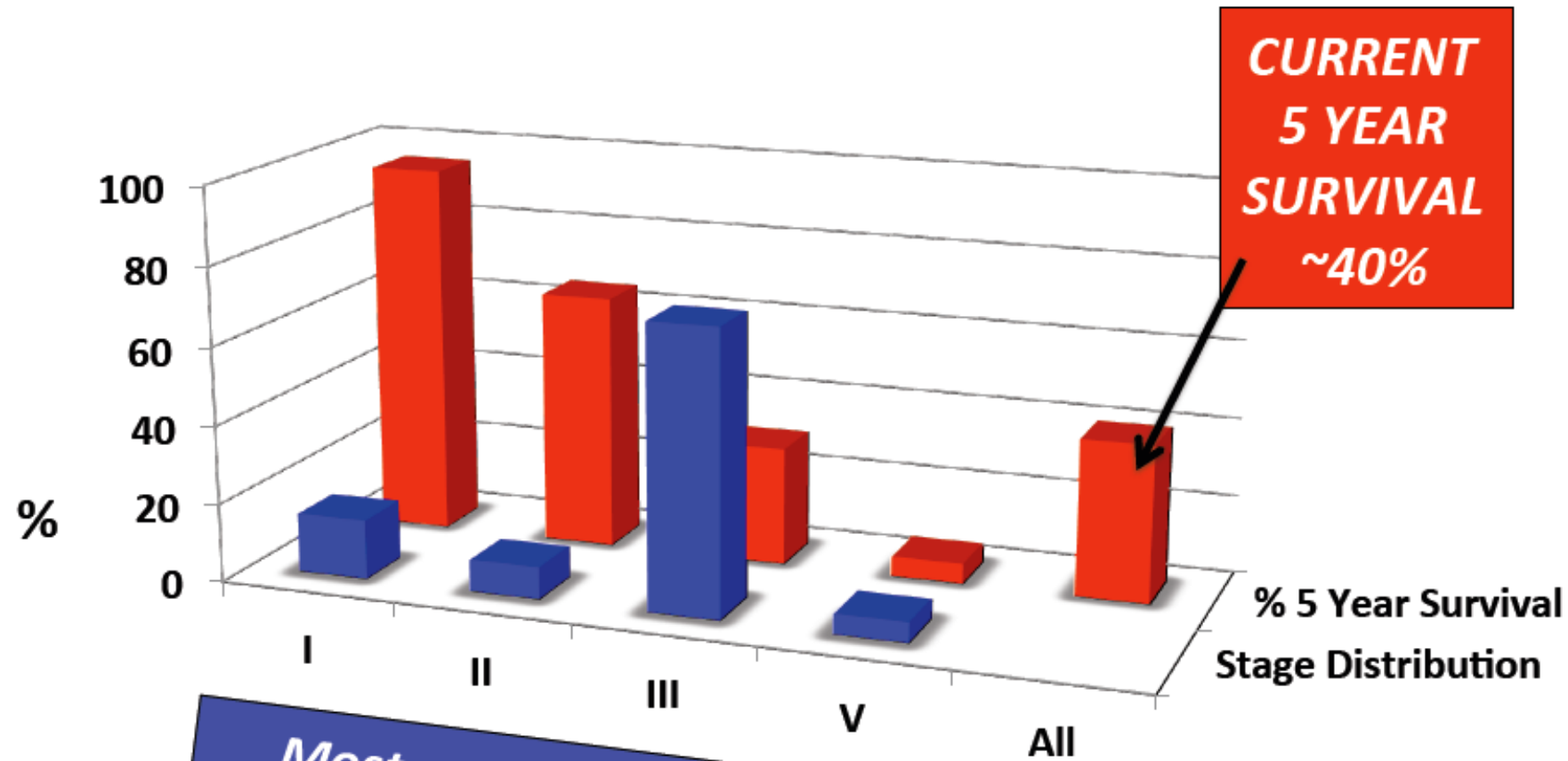
None

U

Indirect evidence from 1 cohort study ($n = 2000$) found that screening pelvic examination led to unnecessary surgery in 1.5% of women

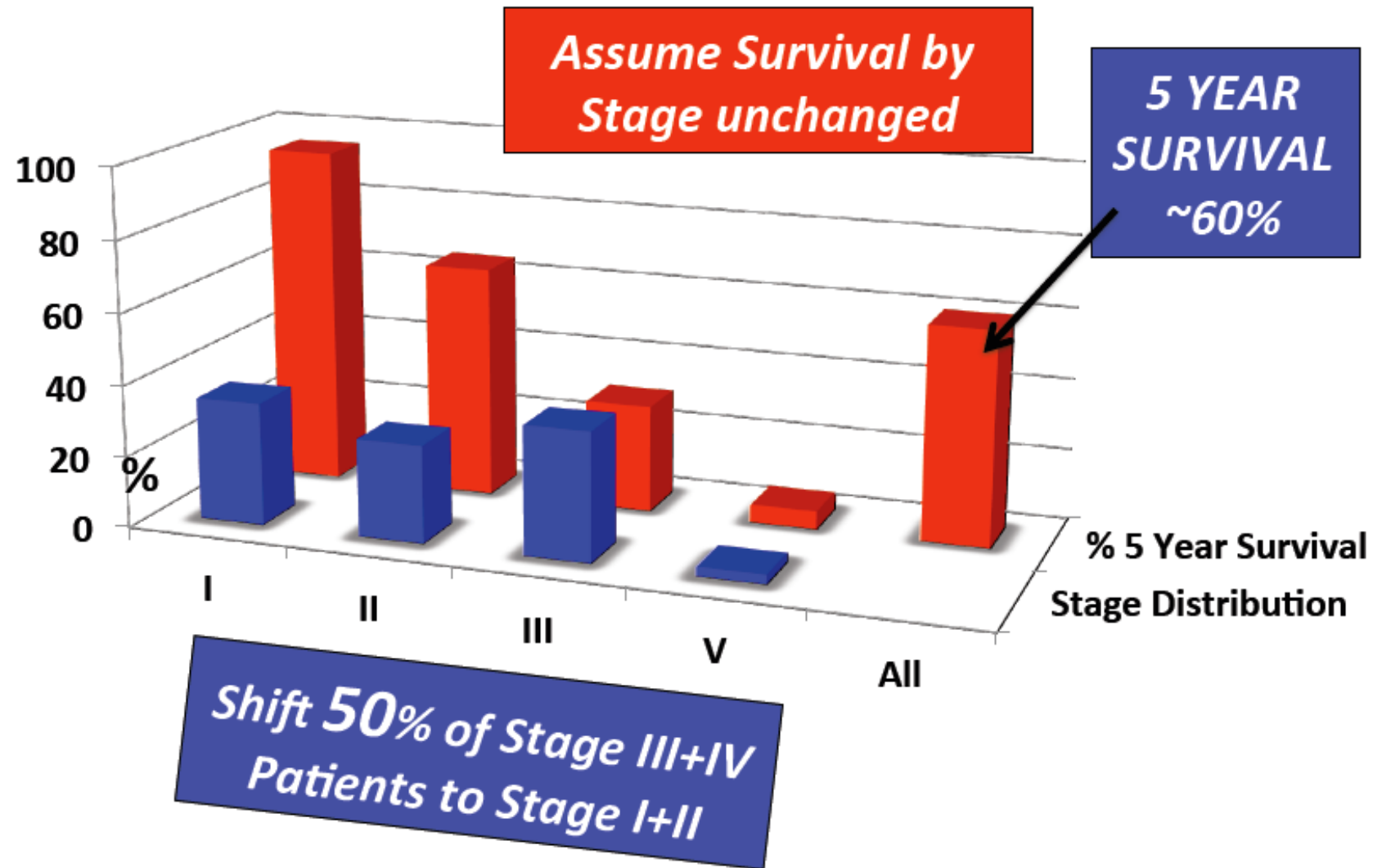
* Reference standard test was some combination of ultrasonography, CA-125 testing, or surgical exploration if pelvic examination was abnormal or ambiguous and 1-y follow-up if pelvic examination was normal.

RATIONALE

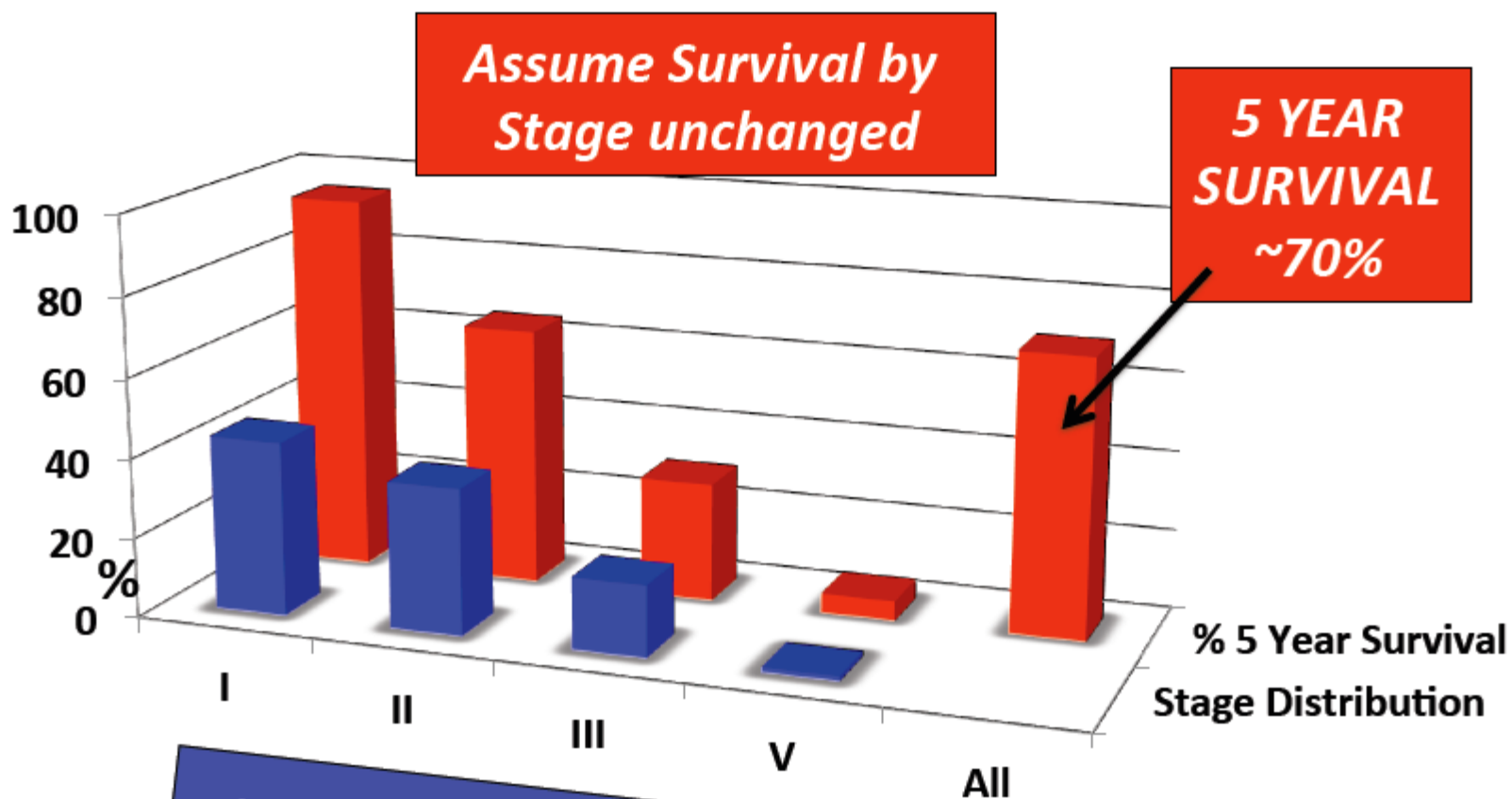


Most patients have advanced stage disease with a poor prognosis

RATIONALE

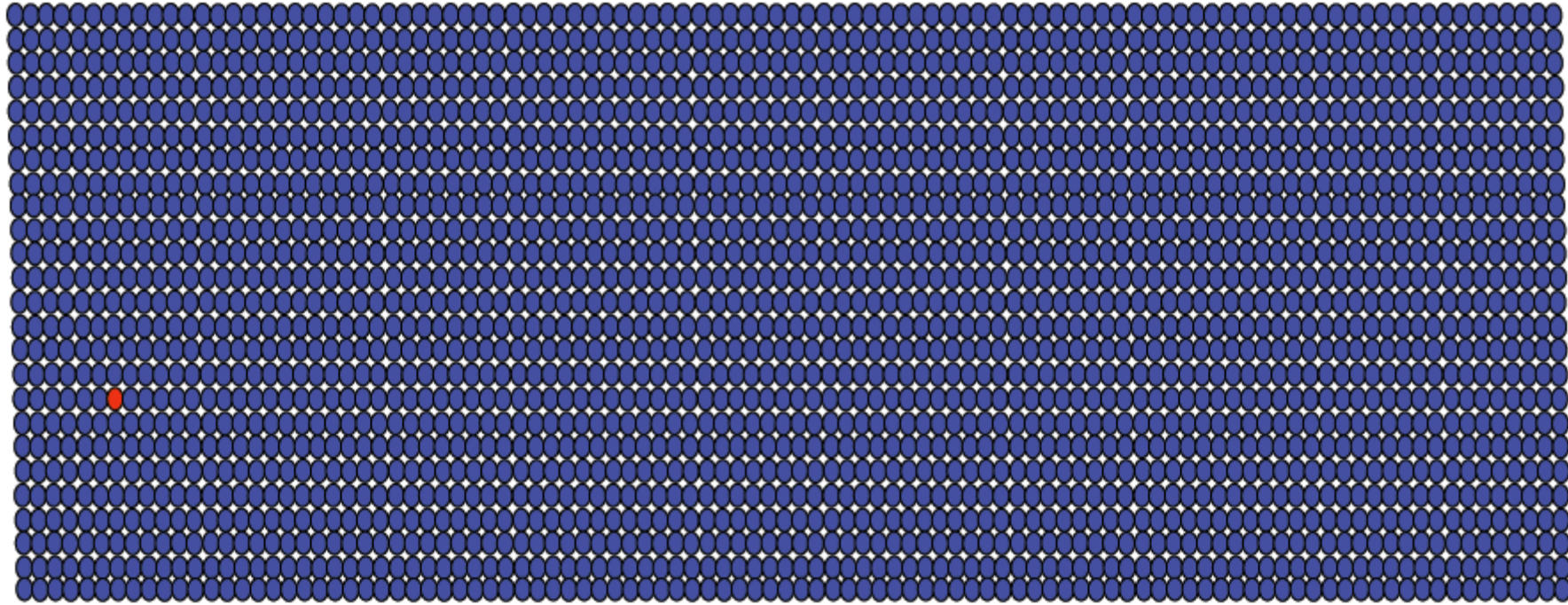


RATIONALE



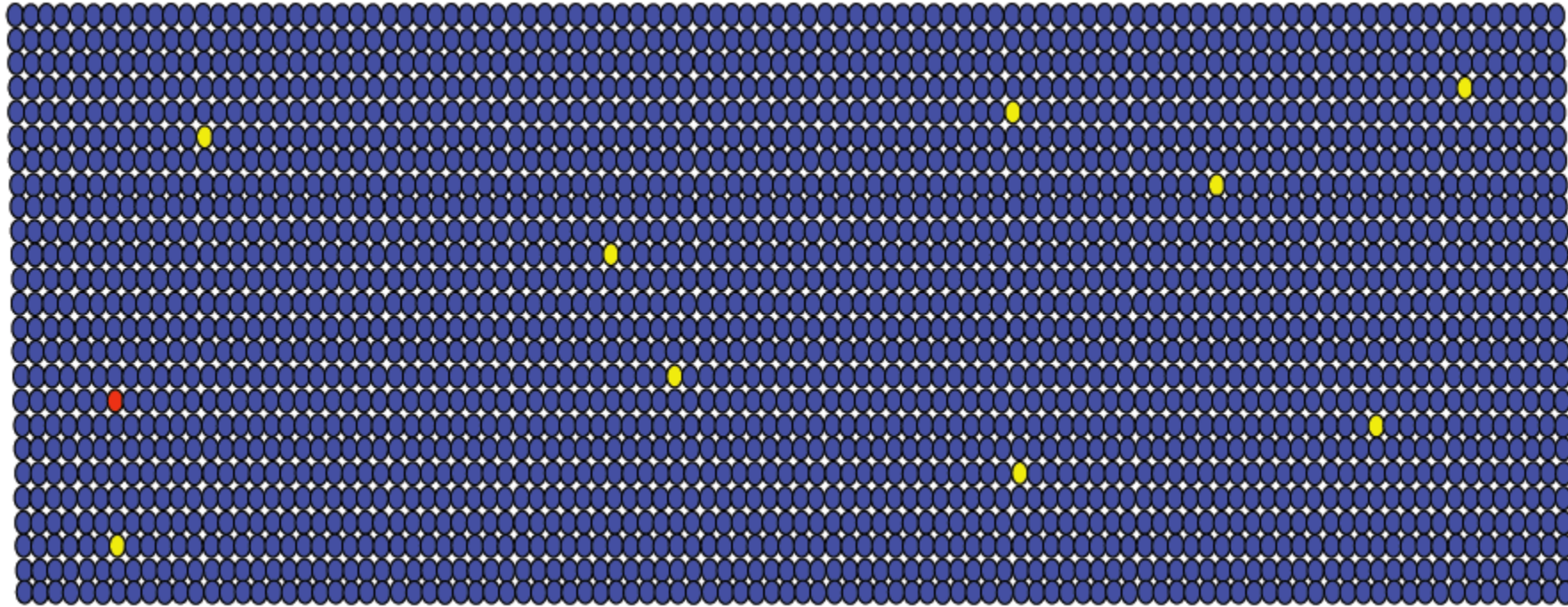
Shift 75% of Stage III+IV Patients to Stage I+II

Pruebas de screening



1/2500 mujeres/ años > 50 van a tener cáncer de ovario

Pruebas de screening



- VPP 10 % no más de nueve mujeres sanas se someterían a procedimientos innecesarios para cada caso de cáncer de ovario que se detecta
- Un programa de screening requerirá de un 99,6% de especificidad para conseguir este VVP

Pruebas de screening

Método diagnóstico	VPP (valor predictivo positivo)
Ca 125	3-3.7%
Ecografía transvaginal	5,6-8.9%
Panel de marcadores (Ca 125, HE4, CEA, VCAM-1)	-
Sintomatología	<1.1%
Human Epididymis protein 4 (EH4)	-

Jacobs I. BMJ. 1993;306(6884):1030.

Buys SS. Am J Obstet Gynecol. 2005;193(5):1630.

Clarke-Pearson DL. N Engl J Med. 2009;361(2):170.

Yurkovetsky Z. J Clin Oncol. 2010;28(13):2159.

Rossing MA. J Natl Cancer Inst. 2010;102(4):222.

Menon U. Lancet Oncol. 2009;10(4):327.

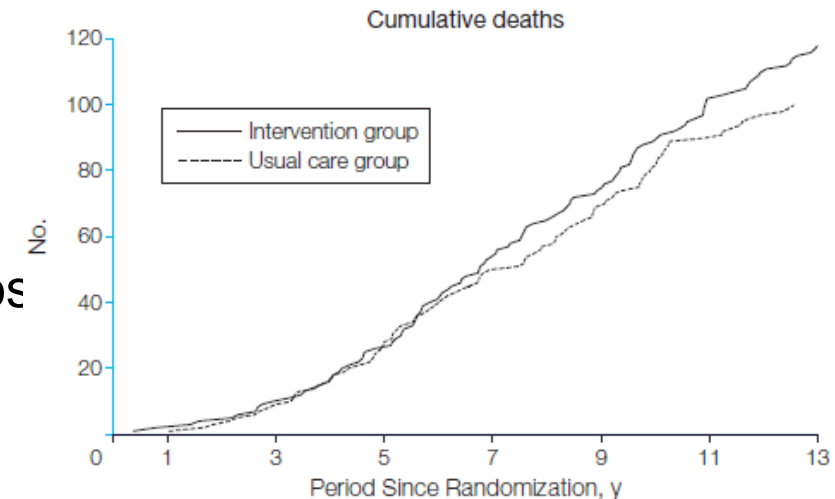
Pruebas de screening-Abordaje multimodal

- ❑ Tres ensayos randomizados evalúan la combinación de ca 125 y ecografía transvaginal secuencial (eco tv si ca 125 esta elevado) o concurrente

PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian cáncer Screening)

❖ Resultado primario evalúa mortalidad por cáncer

- 68557 mujeres post menopaúsicas (55-74 años)
- Randomizados a eco tv /ca 125 (anual por 6 años) o control
- 28816/1740 tenían Ca 125 aumentado o eco tv alterada y 34 ambos
- Según criterio medico casi 1 de 3 test + se realizo cirugia
- 570 cirugías / 29 tumores. 20 estadios III-IV (90%)

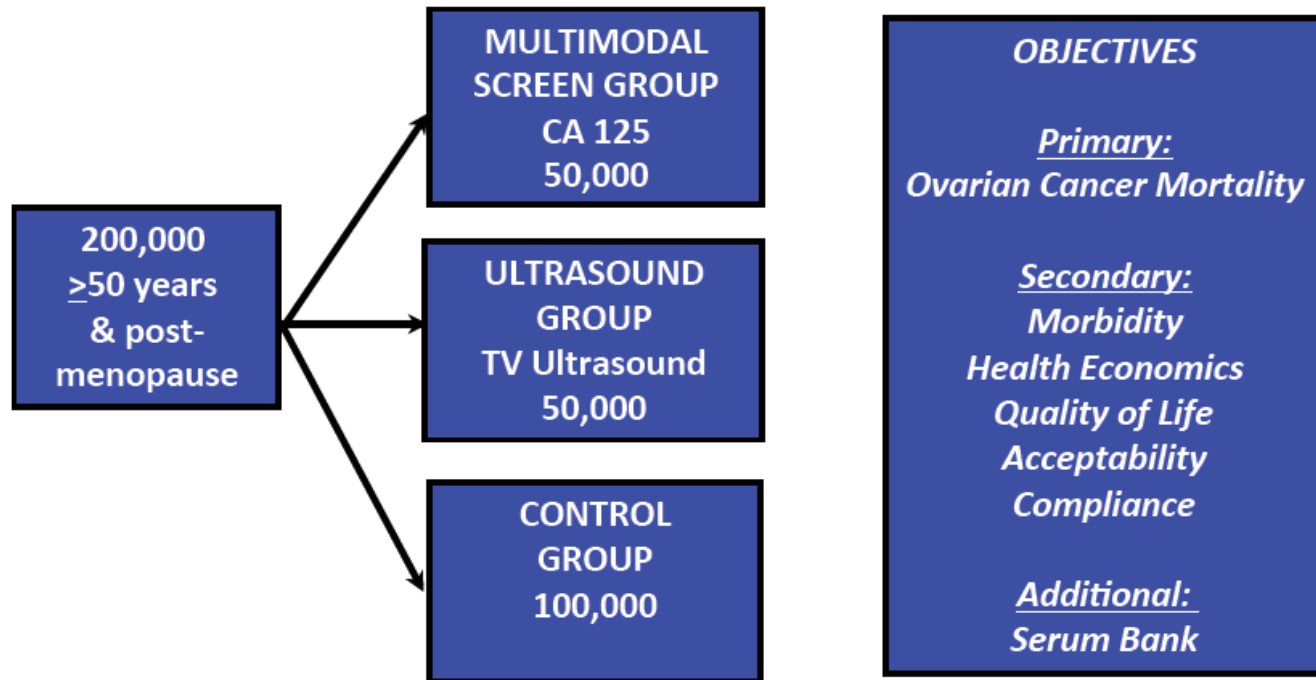


Grupo screening 212 cáncer de ovario/ 176 en grupo con controles
Mortalidad similar (RR 1.21/1,18)

Pruebas de screening-Abordaje multimodal

UKCTOCS

UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening



641 pacientes se deben estudiar anualmente durante 14 años, para prevenir un cancer de ovario

¿Que realizamos frecuentemente?

- ✓ Examen físico
- ✓ Ecografía transvaginal
- ✓ Marcadores tumorales (Ca 125)

NO HAY EVIDENCIA EN PACIENTES ASINTOMÁTICAS

Estadificación

ESTADIO I: Tumor limitado a los ovarios

IA Tumor limitado al ovario sin ascitis, sin implantes en la superficie del ovario y con la cápsula del ovario intacta

IB Tumor limitado a ambos ovarios sin ascitis, sin implantes en la superficie del ovario y con la cápsula del ovario intacta

IC Tumor limitado a uno o ambos:

IC1: Derrame en la cirugía

IC2: cápsula está rota antes de la cirugía o tumor en la superficie del ovario o trompa.

IC3: Ascitis o lavado peritoneal positivo

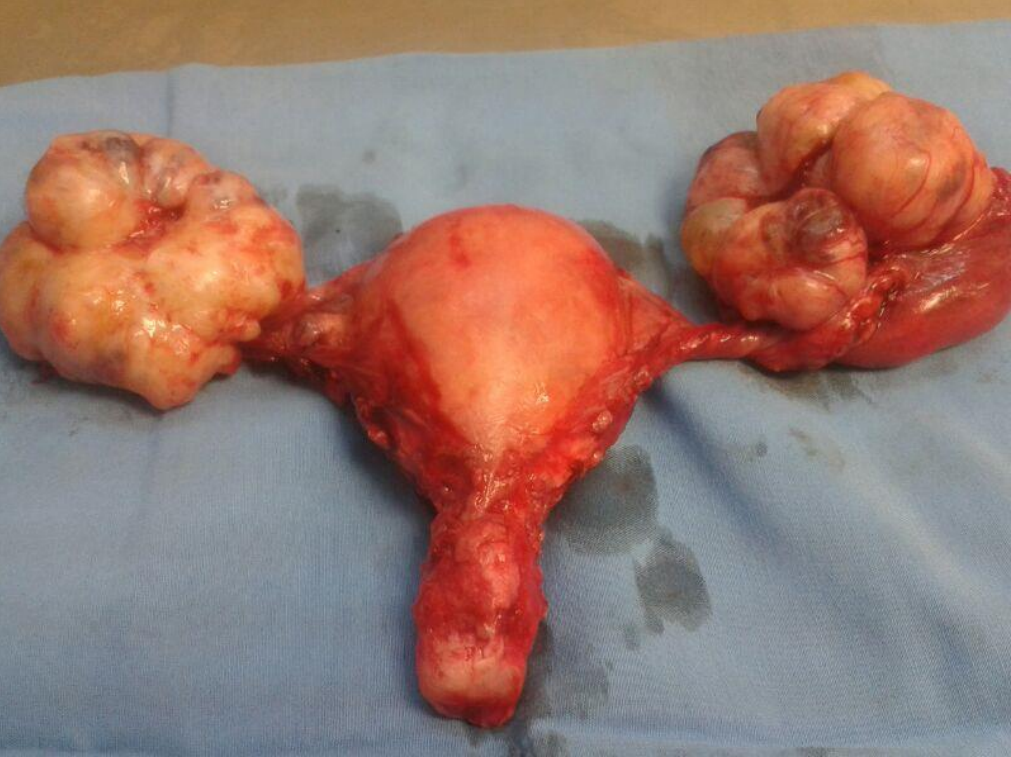
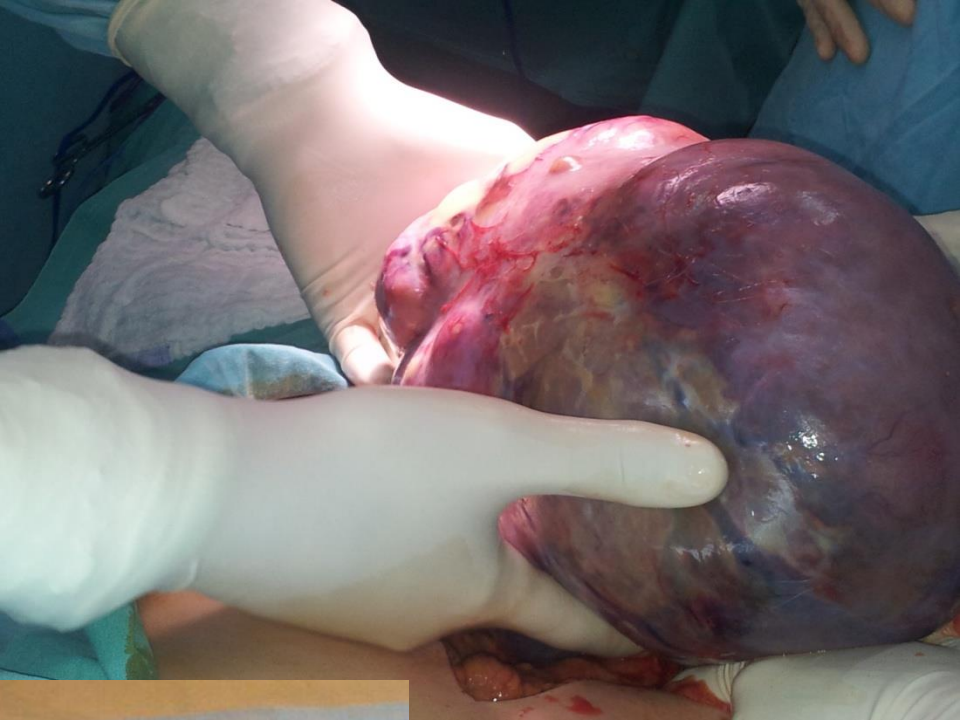
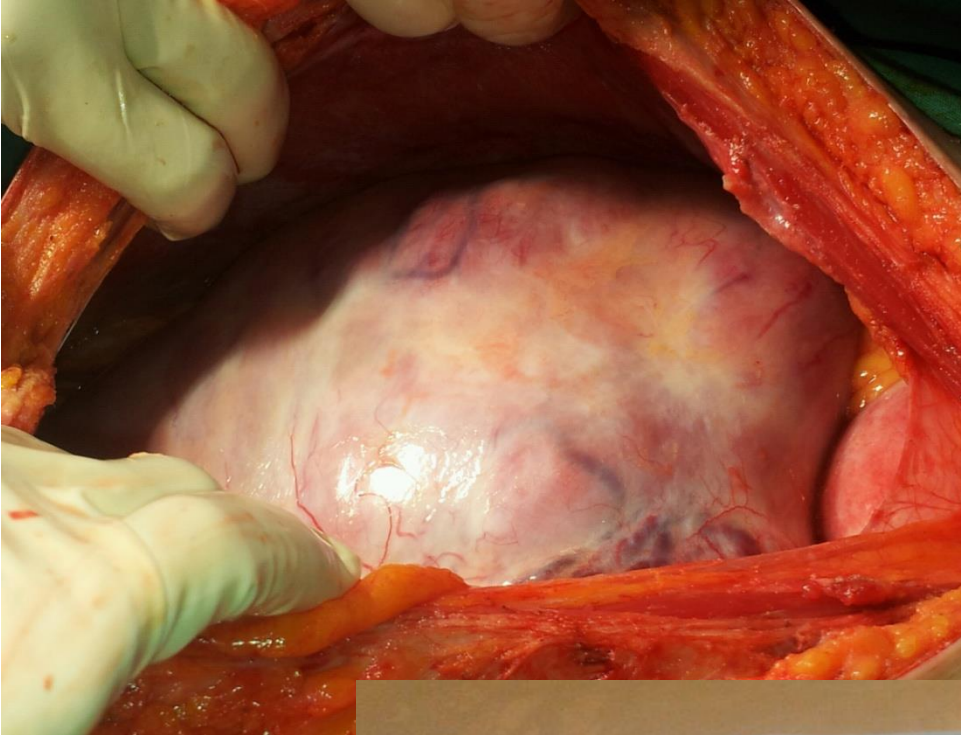


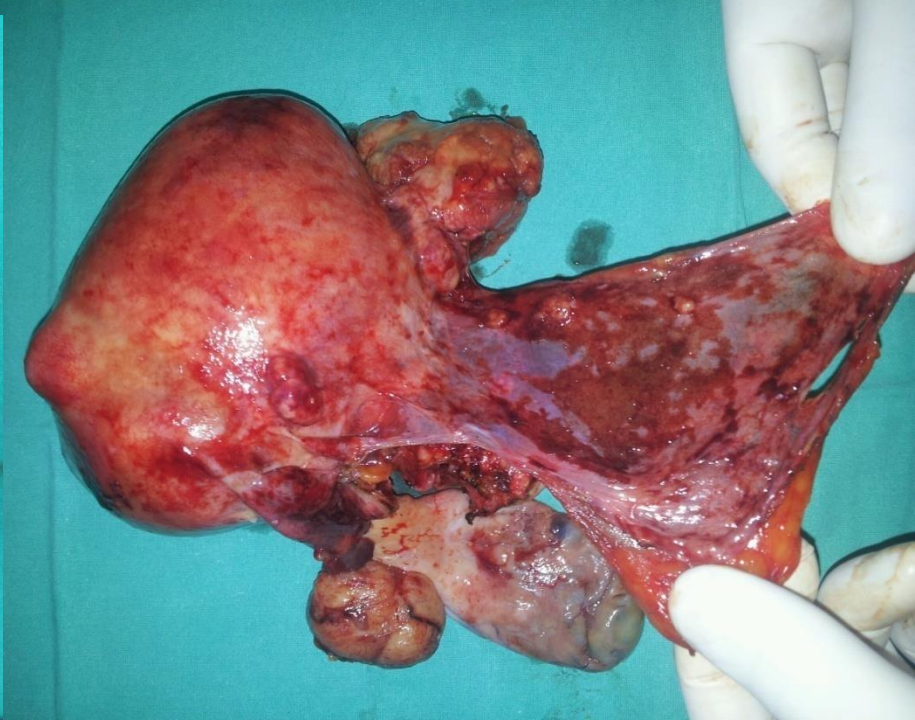
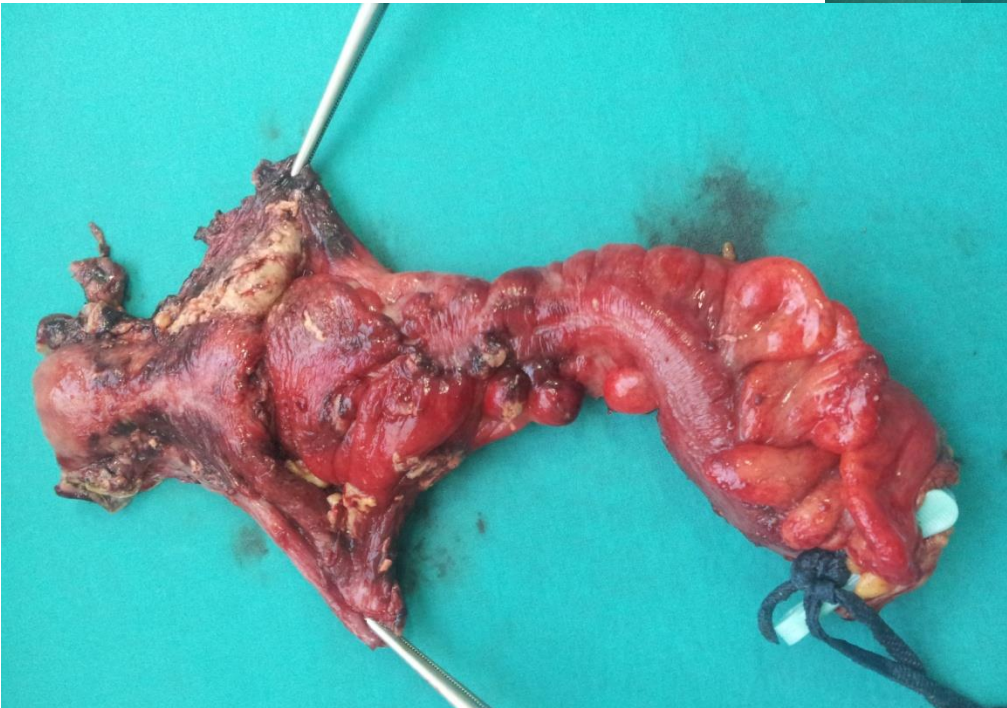
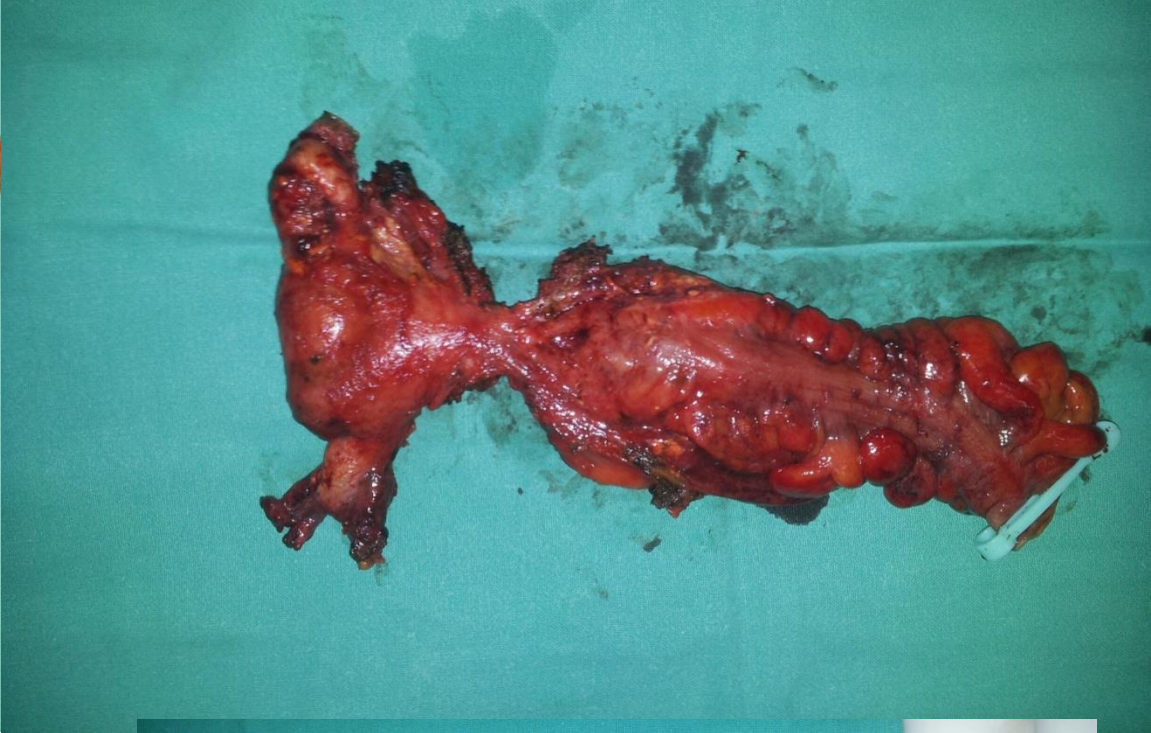
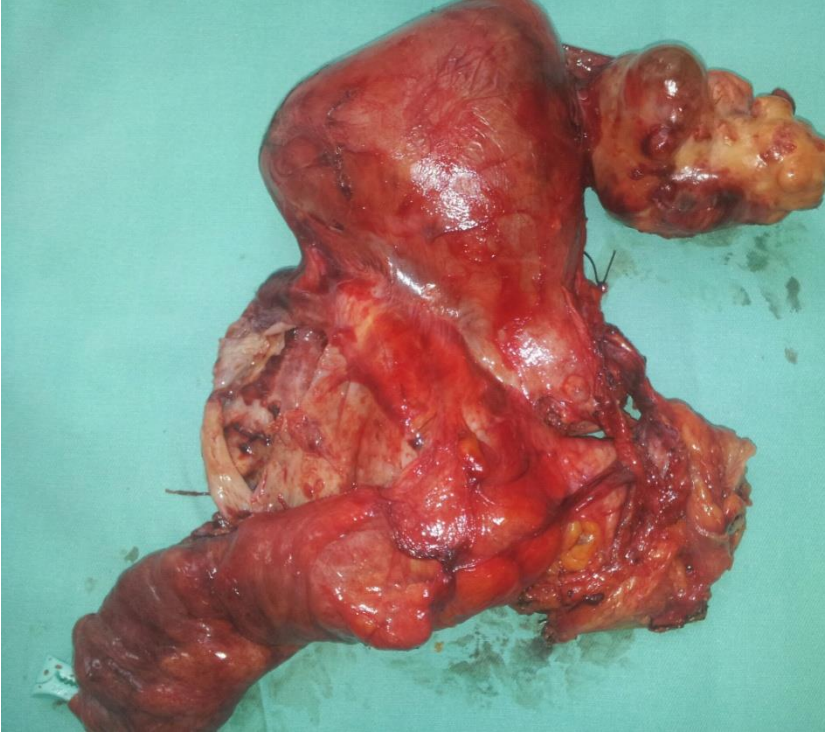
Estadificación

Estadio II: tumor afecta a uno o ambos ovarios con extensión a órganos o estructuras pelvianas o carcinoma primario peritoneal

- IIA: Extensión al útero o a las trompas de falopio
- IIB: Extensión a otros tejidos pélvicos





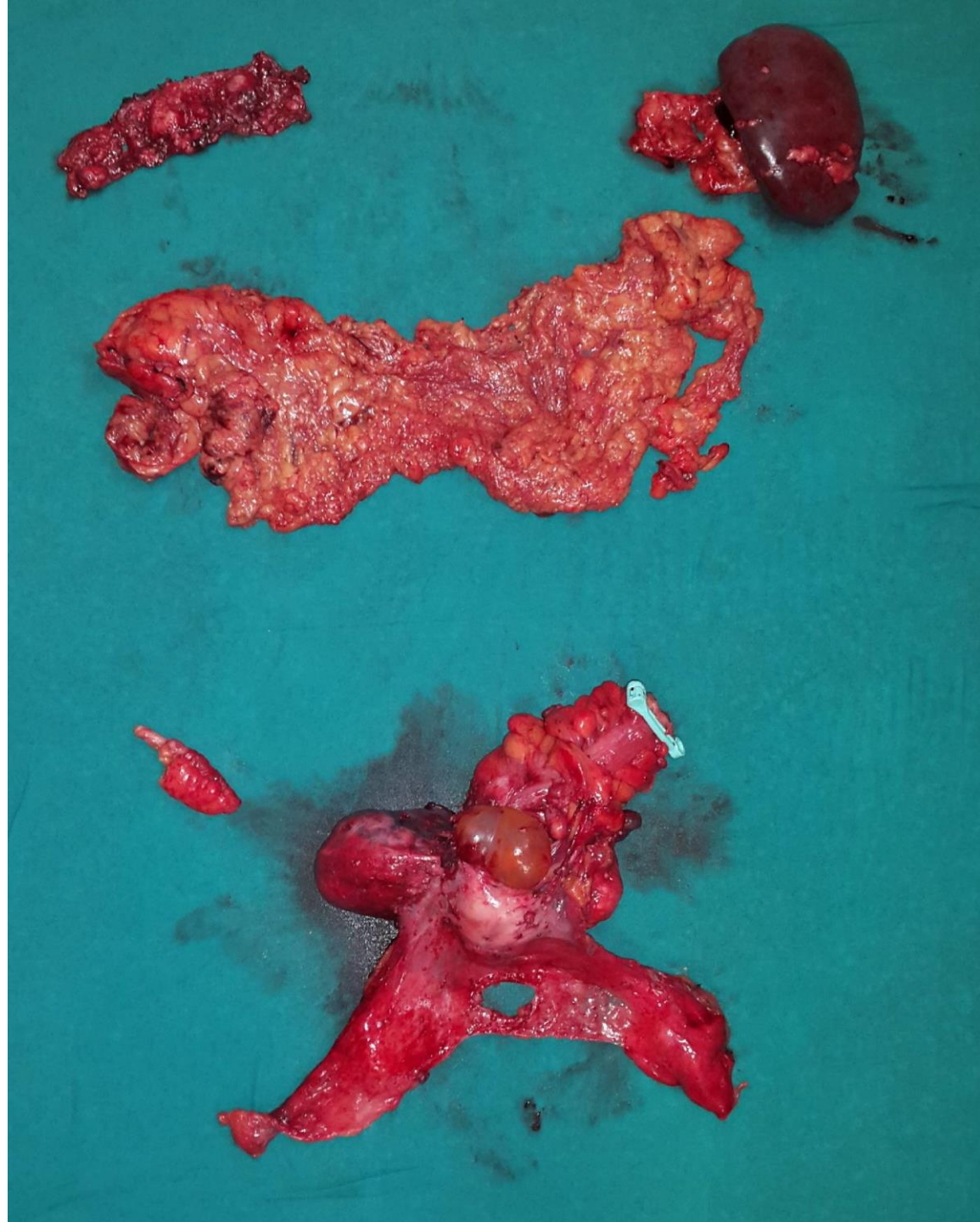




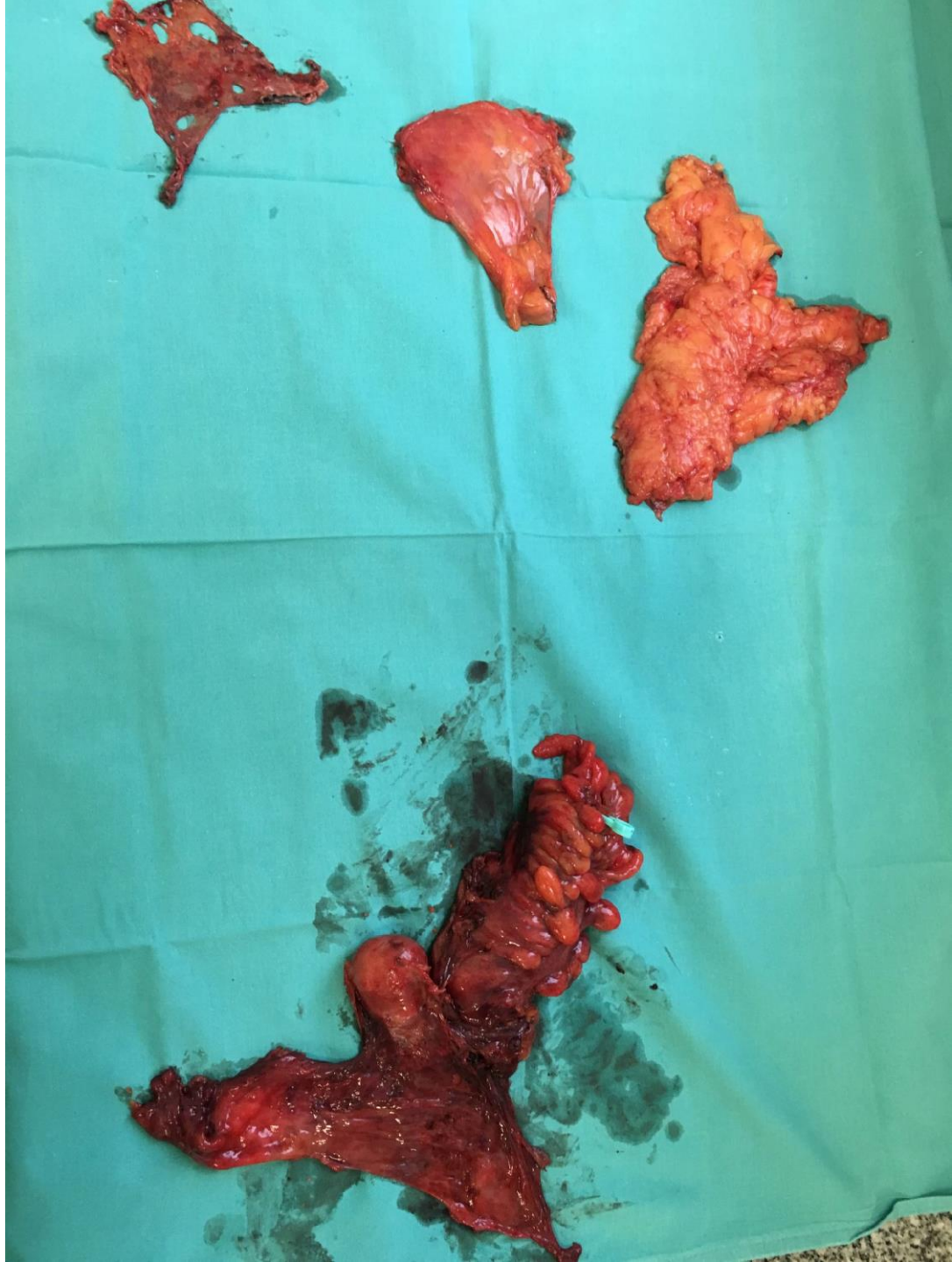














TIPOS DE CIRUGÍA

- CIRUGÍA DE ESTADIFICACIÓN
- CIRUGÍA DE CITORREDUCCIÓN

CIRUGÍA DE ESTADIFICACIÓN

Objetivos

- Proveer una terminología estándar que permita comparar pacientes entre distintos centros
- Asignar a pacientes grupos pronósticos
- Cáncer de ovario, Peritoneo o Trompas de Fallopio
- 90 % son carcinomas:
 - Carcinoma seroso de alto grado (70%)
 - Carcinoma endometriode (10%)
 - Carcinoma de células claras (10%)
 - Carcinoma mucinoso (3%)
 - Carcinoma seroso de bajo grado (< 5%)

DETERMINAR CON EXACTITUD LA EXTENSION DE LA ENFERMEDAD

-Prat J. Int J Gynecol and Obst. 2014;124: 1-5

-Lee kR. IARC press: 2003.p.117-45

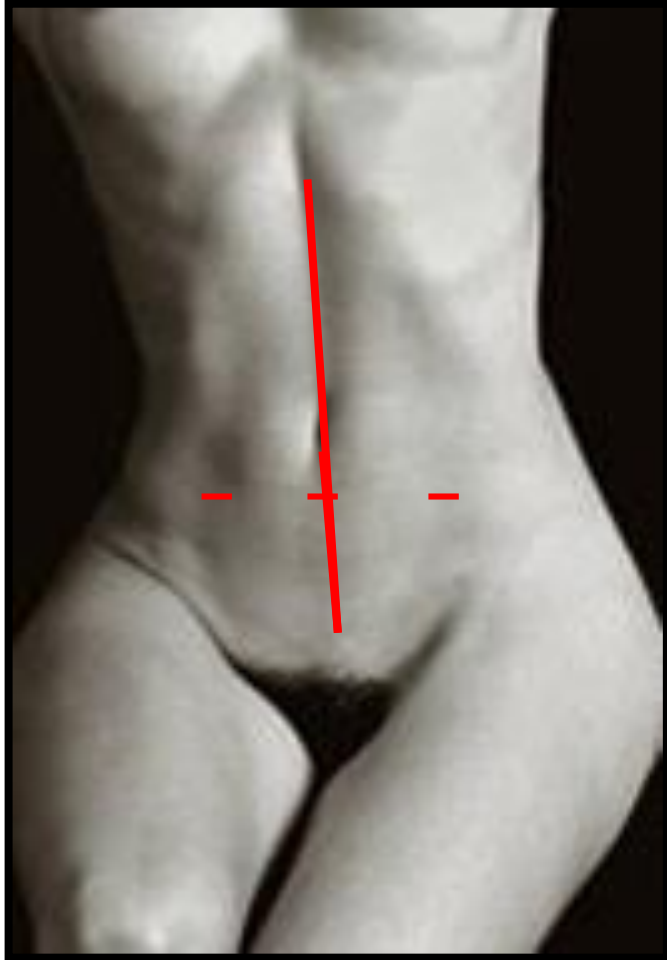
CIRUGÍA DE ESTADIFICACIÓN

Biopsia por Congelación

- ✓ Histerectomía total extrafascial mas salpingo-ooforectomía bilateral
- ✓ Linfadenectomia pelviana y lumboaórticos
- ✓ Citología peritoneal de contenido de liquido o lavado
- ✓ Omentectomía
- ✓ Biopsias múltiples



Incisión





CITORREDUCCIÓN

Cumple algún rol la laparoscopia en estadios avanzados?

Es siempre alcanzable en la primaria cirugía ?



CITORREDUCCIÓN

DESAFÍOS DE LA CIRUGÍA

- Presentación en estadios avanzados
- Complejidad de la citorreducción.
- Predecir la citorreducción completa.
- Equipo Multidisciplinario Activo.
- Instalaciones hospitalarias.
- Paciente con bajo PS
- Co-morbilidad del paciente.



CITORREDUCCIÓN

DESAFÍOS DE LA CIRUGÍA

- Presentación en estadios avanzados
- Complejidad de la citorreducción.
- Predecir la citorreducción completa.**
- Equipo Multidisciplinario Activo.
- Instalaciones hospitalarias.
- Paciente con bajo PS
- Co-morbilidad del paciente.



CITORREDUCCIÓN

MÉTODOS PARA PREDECIR?

- ❖ Clínica (imágenes y/o ca 125)
- ❖ Cirugía (laparoscopia +/- Score)
- ❖ Molecular (sobrexpresión ADH1B y FABP4)



CITORREDUCCIÓN

REVIEW

Predicting the Outcome of Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Cancer

A Review

Okechukwu A. Ibeanu, MD, MPH and Robert E. Bristow, MD, MBA

TABLE 3. Studies using laparoscopy to predict surgical outcome

Study	Type	n	Age, yr*	Stage III/IV	RD, cm	OC, %	Sens, %	Spec, %	PPV, %	NPV, %	Accuracy, %
Fagotti et al ⁵⁴	Prosp	113	59	Yes	1	50	—	—	100	60	93
Fagotti et al ⁵⁵	Prosp	64	57	Yes	1	55	30	100	100	70	75
Brun et al ⁵⁶	Retro	26	60	Yes	1	69	46	89	89	44	60
Angioli et al ⁵⁷	Prosp	87	58	Yes	0	96%	—	—	—	—	—
Deffieux et al ⁵⁸	Prosp	15	54	Yes	0	99%	—	—	—	—	—



CITORREDUCCIÓN

- Permite al cirujano predecir la citorreducción basada en su propia agresividad y experiencia.
- Recuperación rápida, porque evitar la laparotomía innecesaria.
- Biopsia de cáncer antes de comenzar el tratamiento neoadyuvante.
- El Cirujano no puede compartir sus resultados.



CITORREDUCCIÓN

- **Permite comparar los resultados.**
- **Debe hacer al cirujano más agresivo.**

Diferentes Score

1. Estadío FIGO
2. PCI (peritoneal cáncer index)
3. **Fagotti**
4. Eisenkop
5. Aletti



FIGURE 2

Positive and negative evaluations of laparoscopic features (omental cake, peritoneal carcinosis, diaphragmatic carcinosis, mesenteral retraction) according to Fagotti's scoring model

LAPAROSCOPIC FEATURES

FIGURE 3

Positive and negative evaluations of laparoscopic features (bowel infiltration, stomach infiltration, superficial liver metastasis) according to Fagotti's scoring model

LAPAROSCOPIC FEATURES

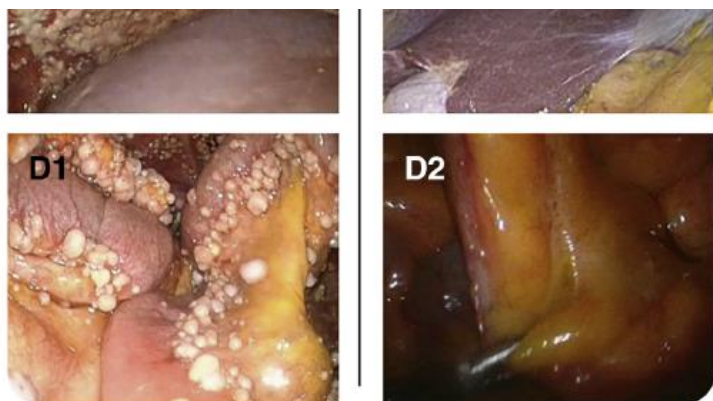
RESEARCH

www.AJOG.org

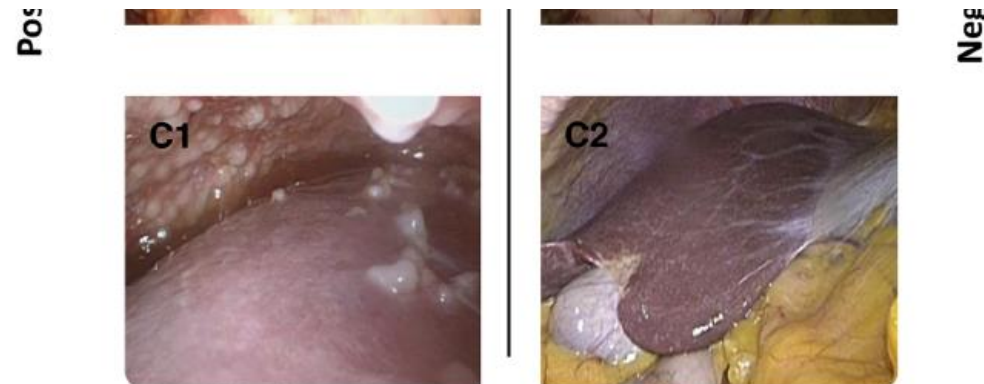
ONCOLOGY

A multicentric trial (Olympia—MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer

Anna Fagotti, PhD; Giuseppe Vizzielli, MD; Pierandrea De Iaco, MD; Daniela Surico, MD; Alessandro Buda, MD; Vincenzo Dario Mandato, PhD; Francesco Petruzzelli, MD; Fabio Ghezzi, MD; Salvatore Garzarelli, MD; Liliana Mereu, MD; Riccardo Viganò, MD; Saverio Tateo, MD; Francesco Fanfani, MD; Giovanni Scambia, MD



A1, Omental cake = 2; A2, omental cake = 0; B1, peritoneal carcinosis = 2; B2, peritoneal carcinosis = 0; C1, diaphragmatic carcinosis = 2; C2, diaphragmatic carcinosis = 0; D1, mesenteral retraction = 2; D2, diaphragmatic carcinosis = 0.



A1, bowel infiltration = 2; A2, bowel infiltration = 0; B1, stomach infiltration = 2; B2, stomach infiltration = 0; C1, superficial liver metastasis = 2; C2, superficial liver metastasis = 0.





SCORE DE FAGOTTI MODIFICADO

Table 3

Scoring of laparoscopic parameters included in the predictive index model.

Laparoscopic parameters	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)	Point value
Omental cake	76.0	75.4	69.7	80.8	78.2	2
Peritoneal carcinomatosis	65.7	76.1	67.0	75.0	71.6	2
Diaphragmatic carcinomatosis	81.8	80.6	75.7	85.7	81.1	2
Bowel infiltration	47.9	97.2	71.8	94.0	76.9	2
Stomach infiltration	6.1	98.5	75.0	62.7	62.3	2
Liver metastases	15.0	94.8	68.2	59.9	60.7	2

Crterios de irreseabilidad:

- Retracción mesentérica
- Carcinomatosis miliar en serosa de intestino delgado



SCORE DE FAGOTTI MODIFICADO



Conclusiones

- **El cancer ginecologico deber ser tratado por subespecialista para lograr mayor supervivencia.**
- **Si bien el cancer de vulva no presenta screening es facilmente detectable en un examen de rutina ginecologica y se recomienda biopsiar cualquier lesion macroscopicamente visible, ya que los estadios iniciales tienen alta tasa de curacion.**
- **El cancer de ovario actualmente no presento un metodo de screening que aumente la supervivencia.**
- **Los estadios verdaderamente iniciales pueden ser tratados con laparoscopia.**
- **La cirugia en cancer de ovario avanzado cumple un rol fundamental.**



HA Hospital
Alemán
Deutsches Hospital

Hospital Alemán

HA

Muchas Gracias

Deutsches Hospital

