

Manejo de los tumores ginecológicos durante la pandemia por COVID-19

A. GALLEGO, J. L. RAMÓN-PATIÑO, A. REDONDO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

Las pacientes con tumores ginecológicos tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones en caso de infección por COVID-19, especialmente aquellas que precisan tratamientos inmunosupresores, como la radioterapia o la quimioterapia, así como las que van ser intervenidas, tanto en el momento de la cirugía como en la recuperación posterior. Por este motivo, la elección del tratamiento, tanto local como sistémico, debe realizarse de manera especialmente cuidadosa, evaluando el equilibrio riesgo/beneficio en cada caso, sobre todo en pacientes ancianas o con otras comorbilidades de riesgo para COVID-19.

En este artículo se exponen una serie de recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de las pacientes con tumores ginecológicos durante la pandemia de la COVID-19, que deberán ser individualizadas en base a la situación de cada hospital y revisadas periódicamente en función de su evolución.

PALABRAS CLAVE: Tumores ginecológicos. Tratamiento. Pandemia. COVID-19.

CÁNCER DE OVARIO

De acuerdo al último informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (5), el cáncer de ovario es el segundo tumor ginecológico más frecuente en España, después del cáncer de endometrio. Se estiman que el año 2020 serán diagnosticados 3645 nuevos casos, la mayoría de ellos en mujeres posmenopáusicas y con una edad media al diagnóstico de 63 años (6). A raíz

ABSTRACT

Patients with gynecological tumors have an increased risk of possible complications during COVID-19 pandemic time, particularly those who require immunosuppressive therapy, such as radiotherapy or chemotherapy, and those patients who have an operation. For this reason, the choice of treatment must be evaluated carefully, based on the risk / benefit balance, especially in elderly patients or those with other COVID-19 risk factors.

This article discusses the gynecological tumors management recommendations, which should be individualized, based on the situation in each hospital and reviewed periodically according to the development of the pandemic.

KEYWORDS: Gynaecological tumors. Treatment. Pandemic. COVID-19.

del estudio de Verity R y cols. sabemos que los pacientes con una edad superior a los 60 años, independientemente de otros factores de riesgo, tendrán una mayor probabilidad de fallecer en caso de infección por SARS-CoV-2 que las pacientes con una edad inferior a los 60, con una tasa de mortalidad del 4,5 % y del 1,5 %, respectivamente (7). Por otro lado, la obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²), factor de riesgo conocido para el cáncer de ovario (al menos en algunos subtipos

histológicos) (8), también es un factor de riesgo para padecer complicaciones por COVID-19 (9). En consecuencia, muchas de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario durante esta pandemia estarán incluidas dentro de la población con un mayor riesgo en caso de COVID-19. El riesgo de complicaciones sería aún mayor si, además de los factores de riesgo previamente mencionados, tuviesen una situación de fragilidad o una de las siguientes comorbilidades: enfermedad cardiovascular, diabetes *mellitus* (DM), insuficiencia renal o hepatopatía crónica (10).

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

La mayoría de las pacientes con cáncer de ovario en estadios iniciales se encuentran asintomáticas o con sintomatología anodina. Con cierta frecuencia, el diagnóstico se realiza tras un hallazgo casual en la exploración física o en la ecografía o, incluso, tras una salpingooforectomía profiláctica en las pacientes diagnosticadas de un síndrome hereditario asociado a un aumento del riesgo de cáncer de ovario. Durante los meses de mayor incidencia de la pandemia, el número de diagnósticos “casuales” se verá reducido y es probable que un porcentaje mayor de las pacientes sean diagnosticadas con una mayor sintomatología y en estadios más avanzados. Inevitablemente, muchas de nuestras pacientes están evitando y evitarán consultar en su hospital o centro de salud por síntomas leves. Además, la ecografía y la exploración física ginecológica no podrán realizarse con la misma facilidad. En los casos con limitación para realizar la ecografía, una prueba que podría ser de especial utilidad para caracterizar la benignidad o malignidad de una masa pélvica es la resonancia magnética (RM), que, además, podría ayudar a valorar de manera no invasiva la resecabilidad, evaluando la extensión de la enfermedad peritoneal, particularmente la diseminación mesentérica y serosa (11).

Es altamente recomendable que todo cáncer de ovario sea diagnosticado a través de una biopsia. En condiciones normales, en una mayoría de ocasiones la biopsia se realiza a través de una laparoscopia diagnóstica, que además sirve para evaluar la posibilidad de citorreducción. Sin embargo, durante la fase aguda de la pandemia, la carencia de camas hospitalarias ha podido ocasionar una limitación para la realización de laparoscopias, por lo que en tumores avanzados ha aumentado el porcentaje de biopsias realizadas mediante un truco percutáneo. Por otro lado, en caso de dificultad para realizar una biopsia, la presencia de una prueba de imagen y citología compatible, acompañada de una elevación del CA 125, puede ser suficiente para alcanzar un diagnóstico.

Cuando la situación de la pandemia ha impedido la realización de laparoscopias, el estudio de extensión y la potencial resecabilidad han tenido que ser evaluados exclusivamente por pruebas de imagen. La TAC tora-

co-abdomino-pélvica es la prueba más utilizada como estudio de extensión de la enfermedad a distancia. En los estadios avanzados (III y IV) también podría ser de utilidad la tomografía por emisión de positrones combinada con las imágenes de la TAC (PET-TC) para una mejor caracterización de la enfermedad extra-abdominal. Como ya se ha comentado, la RM abdominal también podría complementar la evaluación abdominal.

A lo expuesto anteriormente, en la fase aguda de la pandemia se une el reto logístico de intentar realizar todas las pruebas el mismo día con el objetivo de intentar minimizar las visitas al hospital. Adicionalmente, es importante seguir realizando el estudio mutacional, al menos de *BRCA1/2*, en todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario (o trompa de Falopio o peritoneal primario) de alto grado, a excepción de los tumores mucinosos. Debido a las repercusiones terapéuticas que tiene en la actualidad la presencia de mutaciones en los genes *BRCA* en el cáncer de ovario avanzado es importante que continúe realizándose su determinación en estas pacientes independientemente de la situación de la pandemia.

TRATAMIENTO

La cirugía y la quimioterapia son los pilares fundamentales del tratamiento del cáncer de ovario. La realización de una correcta cirugía juega un papel fundamental en el diagnóstico, estadificación, citorreducción y posibilidad de supervivencia a largo plazo. Varios estudios retrospectivos han demostrado que la especialización del cirujano influye de manera significativa en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario. Sin embargo, en la situación aguda de la pandemia, la derivación de pacientes a centros con ginecólogos oncológicos experimentados, más aún entre comunidades, ha quedado interrumpida. En muchos hospitales, principalmente en las zonas más afectadas de España, como ha sido la Comunidad de Madrid, durante varias semanas tuvieron que aplazarse todas las intervenciones quirúrgicas, a excepción de las urgentes. Sobre el tiempo que podría demorarse una cirugía oncológica sin efecto perjudicial para los pacientes, recientemente se ha publicado un artículo con un análisis retrospectivo de la base de datos de la Sociedad de Cirujanos Americanos. En la figura 1, adaptada del artículo de Turaga y cols., se muestra cuánto tiempo sería seguro posponer la cirugía del cáncer de ovario, endometrio, cérvix y vulva, teniendo en cuenta que se trata de estudio retrospectivo y que siempre se individualizará en función de la paciente (12). Aunque tendrán que realizarse análisis más exhaustivos, también sabemos que la mortalidad podría aumentar, hasta un 20 % en la serie de Lei S y cols. (13), en aquellos pacientes diagnosticados de COVID-19 en el posoperatorio.

Por otro lado, a la hora de elegir el tratamiento sistémico, ya sea en el contexto de adyuvancia, enfermedad diseminada o tratamiento de la recaída, además de las características del paciente y del tumor, deberán tenerse en cuenta otras prioridades con el objetivo de minimizar las visitas y el tiempo de estancia en el hospital, sobre todo en aquellos pacientes que acudan en transporte público o vivan lejos del hospital. Otro factor a tener en cuenta será la elección de esquemas menos tóxicos, principalmente desde el punto de vista hematológico, en aquellas pacientes que tengan un mayor riesgo de complicaciones en caso de COVID-19. En estas pacientes también se considerará el uso de soporte con G-CSF, incluso como profilaxis primaria, en aquellos tratamientos con riesgo de neutropenia, aunque no disponemos de evidencia que indique que esta práctica disminuya el riesgo de infección por SARS-CoV-2. Además, de acuerdo a lo recomendado por la SEOM, en pacientes asintomáticos, sin datos que sugieran COVID-19 reciente, se recomienda la realización de test de detección rápida de anticuerpos, IgG e IgM. En el caso de que la paciente tenga una IgM positiva, se considerará que tiene una infección activa por COVID-19, por lo que sería recomendable la administración de quimioterapia.

Asimismo, durante la fase de mayor incidencia de casos se ha limitado la inclusión de las pacientes en ensayos clínicos, algunos de ellos interrumpidos temporalmente por el propio promotor, ante la posibilidad de no poder realizar adecuadamente los procedimientos pertinentes o que no hubiera disponibilidad de camas hospitalarias en caso de presentar algún efecto adverso grave. Sin embargo, siempre debería valorarse la inclusión en ensayo clínico de aquellas pacientes en las que se considere que este representa su mejor alternativa terapéutica.

TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS INICIALES (I-II)

La cirugía en los estadios iniciales, además de ser un procedimiento terapéutico esencial, es necesaria para la confirmación del diagnóstico histológico y para realizar una correcta estadificación. En la situación de pandemia es todavía más importante que el procedimiento sea completo, realizado en la medida de lo posible por un cirujano experto, dado que una correcta estadificación influye en la supervivencia y evita la realización de segundas cirugías. Por otro lado, en los tumores IA/B detectados incidentalmente, especialmente los de bajo grado, podría retrasarse la cirugía hasta que hubiera disponibilidad de quirófano y camas en la UCI.

En cuanto a la quimioterapia adyuvante, las pacientes que no requieran previamente tratamiento complementario son las siguientes: lesiones STIC (acrónimo en inglés de lesión serosa intraepitelial tubárica), seroso de bajo grado IA, endometrioide IA G1/2 y mucinoso (patrón expansivo) IA G1/2. En la pandemia actual

se recomienda ser más restrictivos y considerar no administrar tratamiento en aquellas situaciones en las que el beneficio de la adyuvancia es dudoso, que según la guía ESMO-ESGO (14) serían las siguientes: seroso de bajo grado IB/IC, endometrioide IB/IC G1/2, mucinoso (patrón expansivo) IB/IC G1/2, células claras IA-IC1 y mucinoso (patrón infiltrativo) IA. Por el contrario, la quimioterapia adyuvante estaría indicada en pacientes con seroso o endometrioide de alto grado en cualquier estadio, mucinoso (patrón infiltrativo) IB/IC, células claras IC2/3 y estadios II de cualquier histología. El esquema de tratamiento habitual es carboplatino y paclitaxel. Tan solo en el seroso/endometrioide de alto grado parece claro un mayor beneficio de 6 ciclos frente a 3 (15).

TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS AVANZADOS (III-IV)

El principal objetivo de la cirugía del cáncer de ovario avanzado debe ser la citorreducción óptima. Se ha demostrado que la resección completa de todas las lesiones es el factor pronóstico independiente más importante, con un claro beneficio en supervivencia global. Previamente al inicio de la pandemia, siempre y cuando pudiese lograrse este objetivo, una mayoría de expertos recomendaba realizar la cirugía inicialmente frente a la quimioterapia neoadyuvante (14), aunque existen diversos ensayos aleatorizados que no han mostrado diferencias entre ambas alternativas (16,17).

Sin embargo, en la fase aguda de la pandemia, sin disponibilidad de quirófanos o camas UCI/REA en las zonas más afectadas de España, la quimioterapia neoadyuvante se ha considerado en muchos casos la opción preferente, y en algunos, la única alternativa posible (1-4). En esta situación, la recomendación es reevaluar y si es posible realizar la cirugía de intervalo después de 3 o 4 ciclos. Si no fuese posible en ese momento, se continuará el tratamiento, hasta un máximo de 6 ciclos, pero teniendo en consideración que después del cuarto ciclo podría tener un impacto negativo en la supervivencia (1).

Independientemente del momento de la cirugía, se recomienda que las pacientes con cáncer de ovario avanzado reciban un total de 6 ciclos de quimioterapia con carboplatino (AUC 5-6) y paclitaxel (175 mg/m²) cada 3 semanas. Como se ha comentado previamente, deberá considerarse apoyo con G-CSF, especialmente en pacientes con alto riesgo en caso de una COVID-19; es decir, con una edad superior a los 60-65 años o con las comorbilidades previamente expuestas. El momento óptimo para el inicio de la quimioterapia después de la cirugía no está bien definido, pero la SGO recomienda no retrasarlo más de 6 semanas, dado que podría empeorar el pronóstico, sobre todo en aquellas pacientes con una citorreducción óptima. En esta situación, no se recomienda la utilización de otros esquemas de quimioterapia alternativos (utilizados previamente de mane-

ra muy puntual), que aumenten el tiempo de estancia hospitalaria o el número de visitas al hospital, como el esquema con carboplatino/paclitaxel semanal o la quimioterapia intraperitoneal. Al igual que de manera previa a la pandemia, debido a las dudas sobre su efectividad, tampoco se recomienda el uso de la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal.

En las pacientes con carcinoma seroso de bajo grado, actualmente existen dudas del beneficio que aporta una quimioterapia adyuvante, mientras que la hormonoterapia adyuvante ha mostrado un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) (18). Por este motivo, durante la situación de pandemia no se recomienda la administración de quimioterapia adyuvante (1,3).

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

En esta situación hay dos tipos de fármacos que han demostrado efectividad: los antiangiogénicos, como el bevacizumab, y los inhibidores de PARP (iPARP), como olaparib, niraparib y veliparib, que todavía no están aprobados en nuestro país.

El bevacizumab únicamente ha demostrado beneficio en supervivencia global (SG) en estadios III con enfermedad residual > 1 cm y en estadios IV (19). Por este motivo, la recomendación durante la pandemia es utilizarlo como tratamiento de mantenimiento únicamente en estas situaciones y siempre que sean pacientes sin factores de riesgo en caso de COVID-19 y sin mutación en BRCA. En las pacientes con mutación en BRCA 1/2 con un cáncer de ovario seroso o endometrioides alto grado en estadios III-IV, y en respuesta parcial o completa a una primera línea de tratamiento con platino, se solicitará por uso compasivo olaparib o niraparib, a raíz de los resultados de los ensayos clínicos de fase III Solo-1 y Prima, respectivamente. Ambos son fármacos orales, con un perfil aceptable de efectos secundarios y un incremento muy significativo en SLP en estas pacientes (20, 21). Dado el importante beneficio de los iPARP en pacientes con mutación en BRCA, parece recomendable iniciar o mantener estos tratamientos incluso en pacientes con factores de riesgo en caso de COVID-19, intentando limitar las visitas de las pacientes al hospital, como veremos posteriormente. En estos momentos no se recomienda la utilización del tratamiento de mantenimiento combinado con olaparib y bevacizumab, según esquema del ensayo Paola-1 (22), en pacientes con mutación BRCA, porque implica un mayor número de visitas al hospital y no se ha demostrado que sea superior al iPARP en monoterapia. Por otro lado, dado que en nuestro país no existe un test disponible para evaluar el déficit de recombinación homóloga (HRD), y el beneficio de los iPARP en pacientes con HRD negativo (proficient) es más controvertido, durante la pandemia no se recomienda su utilización en la población sin mutación en BRCA.

TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA

El intervalo libre de platino (ILP), definido como el tiempo desde la administración del último ciclo de platino hasta la progresión tumoral, ha sido la principal variable para clasificar la recaída en el cáncer de ovario, aunque desde la quinta conferencia de consenso internacional de cáncer de ovario (OCCC) se recomienda sustituirlo por el acrónimo en inglés TFIp (intervalo libre de tratamiento con platino) (23). Según el consenso ESMO-ESGO, actualmente debería dividirse la recaída en función de si el platino es la mejor opción o no, incluyendo en el primer grupo todas aquellas situaciones en las que no haya una intolerancia al platino, una recaída durante un tratamiento con platino o una recaída precoz sintomática (14). Además, deberán tenerse en cuenta otros factores relacionados con el tumor, con el tratamiento previo y con el paciente, teniendo en cuenta de manera especial en el periodo de pandemia a la población anciana (o frágil) y/o con otros factores de riesgo para sufrir complicaciones por COVID-19.

Los criterios para iniciar tratamiento a la recaída continúan siendo los mismos: progresión radiológica o una elevación del Ca125 (de acuerdo a los criterios del Gynecological Cancer InterGroup), unidos a sintomatología compatible con progresión tumoral (24). Sin embargo, en esta situación se recomienda ser más exhaustivo a la hora de decidir iniciar una nueva línea de tratamiento, considerando que en pacientes asintomáticas y oligometastásicas una opción aceptable en los momentos álgidos de la pandemia puede ser la vigilancia activa. Del mismo modo que la primera línea de tratamiento, también deben priorizarse los esquemas que minimicen la estancia y el número de visitas al hospital. Todas estas decisiones se tomarán compartidas con la paciente, más aún en los casos en los que la pandemia nos obligue a inclinarnos hacia alguna dirección concreta. En la tabla I se resumen las opciones de tratamiento en la recaída, diferenciando las disponibles en situación normal de las recomendadas en una fase aguda de pandemia COVID-19.

CUANDO EL PLATINO ES LA MEJOR OPCIÓN

El beneficio de la citorreducción secundaria sigue siendo controvertido. A la espera de los resultados de SG del estudio DESKTOP III, y debido a la restricción quirúrgica y camas de UCI/REA, en la situación aguda de pandemia no debería considerarse (25).

En cuanto al tratamiento sistémico, la opción preferida será la combinación de carboplatino con doxorubicina liposomal (DLP), tanto por su posología (cada 4 semanas) como por su menor incidencia de toxicidad hematológica y neutropenia febril. En las pacientes con factores de riesgo en caso de COVID-19

TABLA I
TRATAMIENTO RECOMENDADO PARA LA RECIDIVA DEL CÁNCER DE OVARIO EN TIEMPOS DE LA COVID-19
Y EN COMPARACIÓN CON LA SITUACIÓN PREVIA

<i>Tratamiento preferido de la recidiva en cáncer de ovario epitelial</i>				
Opciones terapéuticas	<i>Cuando el platino es la mejor opción</i>		<i>Cuando el platino no es la mejor opción</i>	
	<i>Previo COVID-19</i>	<i>COVID-19</i>	<i>Previo COVID-19</i>	<i>COVID-19</i>
¿Cuándo tratar?	Progresión por imagen y/o síntomas + ↑Ca125 (≥ 2 límite normal × 2)			
		Si asintomáticas y oligomtx: vigilancia		Si asintomáticas: vigilancia
Cirugía de rescate	AGO <i>score pos.</i> ¹ → Sí	AGO <i>score pos.</i> ¹ , no alto riesgo* → Sí	No	No
Esquema de quimioterapia	Carbo + DLP o paclitaxel o gemcitabina	1. Carbo + DLP 2. Si alto riesgo*: carbo o rucaparib (BRCAm, ≥ 2 ttos)	Paclitaxel semanal o DLP ± beva	1. DLP 2. Si alto riesgo* o politratadas: tamoxifeno o ciclofosf. oral o BSC
Tratamiento de mantenimiento	iPARP o Beva	iPARP	Beva	No, en casos seleccionados Beva
G-CSF	Profilaxis 2. ^a	1. Profilaxis secundaria 2. Si alto riesgo* valorar profilaxis primaria	Profilaxis secundaria	1. Profilaxis secundaria 2. Si alto riesgo* valorar profilaxis primaria
Ensayo clínico	Opción preferente	Casos muy seleccionados, fuera de la fase aguda	Opción preferente	Casos muy seleccionados, fuera de la fase aguda

BEG: buen estado general; BRCAm: BRCA con mutación, BSC: Best Supportive Care; DLP: doxorubicina liposomal; iPARP: inhibidores de PARP; MEG: mal estado general; Tto: tratamiento; REA: reanimación.
¹AGO score positivo: performance status: 0, ascitis < 500 ml y R0 en cirugía inicial.
 *Alto riesgo por COVID-19: pacientes ancianas o con comorbilidades (ver Introducción).

y/o con toxicidad hematológica relevante en líneas previas, se valorará administrar el carboplatino en monoterapia, teniendo en cuenta que es una opción con una menor efectividad en términos de SLP y SG. Otra opción en estas pacientes de alto riesgo, en el caso de tener una mutación en BRCA y haber recibido dos líneas previas de tratamiento, es la monoterapia con rucaparib (26).

Respecto al tratamiento de mantenimiento, durante la pandemia por COVID-19 se recomienda priorizar la utilización de iPARP sobre bevacizumab, ya que se trata de fármacos que no requieren administración intravenosa. Las opciones disponibles de iPARP son olaparib, solo para pacientes con mutación en BRCA, y rucaparib o niraparib para pacientes con o sin mutación en BRCA. Los controles con hemograma semanal recomendados durante el primer mes de tratamiento con niraparib po-

drían realizarse sin necesidad de que la paciente pasase por la consulta, contactando con ella por vía telefónica o videoconferencia para informar del resultado. En caso de pacientes en las que ya se haya confirmado una buena tolerancia al iPARP, y lleven más de tres meses de tratamiento, los controles analíticos podrían espaciarse y realizarse cada 2-3 meses.

CUANDO EL PLATINO NO ES LA MEJOR OPCIÓN

Habitualmente las pacientes en esta situación tienen una mediana de supervivencia reducida y el objetivo principal del tratamiento suele ser la paliación y el objetivo más importante, la calidad de vida. Por esta razón, la indicación de tratamiento sistémico se considerará individualmente, valorando en cada caso

el beneficio que podemos aportar. En la situación de pandemia se recomienda utilizar DLP por su administración cada 4 semanas. La combinación de paclitaxel semanal con bevacizumab, en pacientes que no la hayan recibido previamente (opción más utilizada antes de la pandemia) (27), quedará reservada a aquellos casos sin factores de riesgo en caso de COVID-19 que requieran de una rápida respuesta. En pacientes politratadas candidatas a iniciar nueva línea de tratamiento, puede considerarse la opción de tratamientos orales, como el tamoxifeno o ciclofosfamida oral, que habitualmente se toleran bien y evitan visitas frecuentes al hospital.

SEGUIMIENTO

Al igual que lo comentado previamente, se intentarán minimizar las visitas al hospital, y en aquellas pacientes que se encuentren asintomáticas, todas las visitas intentarán realizarse por vía telefónica o, preferiblemente, por videollamada.

En las pacientes con tumores en estadios iniciales, si la paciente estuviese asintomática, podrá valorarse el retraso de la visita hasta que la pandemia se encuentre más controlada, o bien solo hacer solo el análisis y la evaluación de los síntomas por vía telefónica. De igual manera, en las pacientes en estadios avanzados podría restringirse la realización del TAC a aquellas con sintomatología de nueva aparición o elevación del Ca125.

OTROS TUMORES DE OVARIO

Además de los tumores epiteliales, en el ovario pueden diagnosticarse, con mucha menor frecuencia, tumores germinales y tumores del estroma gonadal. Del mismo modo que los tumores epiteliales, ambos precisan de una estadificación e intervención quirúrgica, en la que podrá valorarse cirugía preservadora de fertilidad en algunos estadios iniciales en pacientes jóvenes. Debido a la limitación del capítulo, no podrá revisarse la indicación de tratamiento sistémico en cada uno de los subtipos, y únicamente se expondrán ejemplos de cómo minimizar el riesgo mientras dure la pandemia por COVID-19. Para más información, se recomienda consultar las guías de la ESMO de tumores no epiteliales de ovario (28).

En los tumores germinales, el esquema de quimioterapia adyuvante recomendado habitualmente es el BEP (cisplatino, etopósido y bleomicina). No obstante, en la situación actual, sobre todo en el disgerminoma, se recomienda utilizar únicamente carboplatino y etopósido (29). En estos casos, se prescindirá de la bleomicina, que además es un fármaco que podría producir toxicidad pulmonar.

En cuanto a los tumores del estroma gonadal, no existe una quimioterapia adyuvante claramente definida, y se aceptan varios esquemas, como el BEP, el cisplatino-adriamicina-etopósido o el carboplatino-paclitaxel, entre otros. La recomendación de tratamiento en estos casos es optar por el esquema menos mielotóxico, el carboplatino-paclitaxel.

CÁNCER DE ENDOMETRIO

El carcinoma endometrial es la neoplasia ginecológica más frecuente en los países desarrollados y la segunda después del cáncer de cérvix en los países en vías de desarrollo. Más del 90 % de los casos se presentan en mujeres mayores de 50 años, con una mediana de edad al diagnóstico de 63 años (60-79 años). Entre los factores de riesgo asociados a la enfermedad, se han identificado: obesidad, hiperestrogenismo, hipertensión y DM (30).

Debido a la situación de pandemia por COVID-19, aunque el impacto a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 en el curso de historia natural del cáncer no está claro, las pacientes con CE constituyen un grupo de riesgo particularmente vulnerable, no solamente por los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que implican el manejo de la enfermedad neoplásica, sino también por su edad y posibles comorbilidades previas (hipertensión, DM y obesidad), que incrementan el riesgo de presentar complicaciones derivadas de la infección (31).

Por lo tanto, es muy importante, reforzar las medidas de información a las pacientes y sus familiares sobre el riesgo/beneficio de cada intervención, así como registrar y apoyar las decisiones tomadas en el comité multidisciplinar.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

La mayoría de pacientes con cáncer de endometrio se diagnostica en estadios iniciales. La metrorragia es el signo más frecuente (presente en aproximadamente el 90 %). Por lo tanto, tienen alta prioridad, e incluso necesidad de histerectomía urgente, aquellas pacientes sin diagnóstico histológico con sangrado abundante que generen inestabilidad hemodinámica. Sin embargo, el estudio de un sagrado vaginal "anormal", sin inestabilidad, puede diferirse algunas semanas de acuerdo a los recursos disponibles en cada centro, procurando un seguimiento telemático e informado sobre signos de alarma a tener en cuenta (32,33). Además, en función de las condiciones epidemiológicas de cada zona geográfica, se valorará la realización de estudios complementarios con ecografía pélvica y toma de muestras a través de biopsia endometrial y/o curetaje, pero en los momentos

agudos de la pandemia se evitará la realización de una histeroscopia diagnóstica, especialmente en pacientes ancianas o baja sospecha de cáncer de endometrio. En cuanto a la evaluación local, debe evitarse el uso de resonancia magnética (34). Se evaluará de manera individualizada la necesidad de completar estudios de extensión con TAC, limitados solo a pacientes con cáncer de endometrio de alto grado sin factores de riesgo en caso de COVID-19. En pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19, se diferirán procedimientos diagnósticos hasta su resolución (35).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

La mayoría de pacientes con cáncer de endometrio se diagnostican en estadios localizados con enfermedad confinada a la cavidad uterina, por lo que la cirugía es el tratamiento fundamental y se recomienda la realización por vía laparoscópica, siempre que sea posible (36). En situación de pandemia la cirugía laparoscópica está especialmente recomendada porque disminuye el tiempo de ingreso hospitalario. En aquellas pacientes consideradas de riesgo preoperatorio bajo o intermedio según la clasificación ESMO se realizará histerectomía con doble anexectomía y ganglio centinela (37). En aquellas pacientes de riesgo bajo (FIGO IA, carcinoma endometriode grado 1-2 en biopsia endometrial), ancianas y con comorbilidades, se valorará el aplazamiento la cirugía (13) (Fig. 1).

En las pacientes categorizadas dentro de grupo de alto riesgo, cuyo tratamiento sería la histerectomía radical, doble anexectomía y linfadenectomía pélvica/paraaórtica, habría que considerar las comorbilidades (obesidad, tratamiento anticoagulante, edad, DM e hipertensión) y utilizar métodos que permitan

una evaluación más precisa de la afectación ganglionar (Sentinel Lymph node mapping, MSKCC algorithm \pm PET-TC) para evitar procedimientos como linfadenectomías extensas innecesarias, que incrementan la posibilidad de complicaciones posoperatorias y estancias hospitalarias prolongadas (35,38). Además, el uso de progestágenos orales (medroxiprogesterona acetato 400-800 mg/d o megestrol acetato 160-320 mg/d), junto a agente antitrombótico (ácido acetilsalicílico de 100 mg) o dispositivos intrauterinos con liberación de levonorgestrel, pueden ser útiles en los momentos de pandemia en los que es necesario aplazar la cirugía. Los inhibidores de aromataza, como anastrozol, letrozol o exemetrano, también son alternativas a tener en cuenta, sobre todo en casos de mayor riesgo trombótico (2).

En tratamiento adyuvante con radioterapia o quimioterapia estará indicado, según las recomendaciones en el consenso ESMO-ESTRO 2016 y las guías clínicas de la ESMO, teniendo en cuenta la situación funcional, la edad y las comorbilidades de la paciente, así como el beneficio esperado con dichos procedimientos. En pacientes de riesgo bajo se realizará solo seguimiento (30) y se valorará también la omisión del tratamiento adyuvante con braquiterapia en pacientes con riesgo intermedio y edad avanzada debido al limitado beneficio en supervivencia (39).

En el caso de las pacientes de alto riesgo, en las que existe la posibilidad de recibir radioterapia y quimioterapia, tanto concomitante como secuencial, en los momentos álgidos de la pandemia se valorará restringir la quimioterapia adyuvante a los casos en los que se ha demostrado un claro beneficio (subtipo histológico seroso a partir de estadio IB o cualquier subtipo en estadios III y IVA) y con G-CSF para evitar neutropenia.

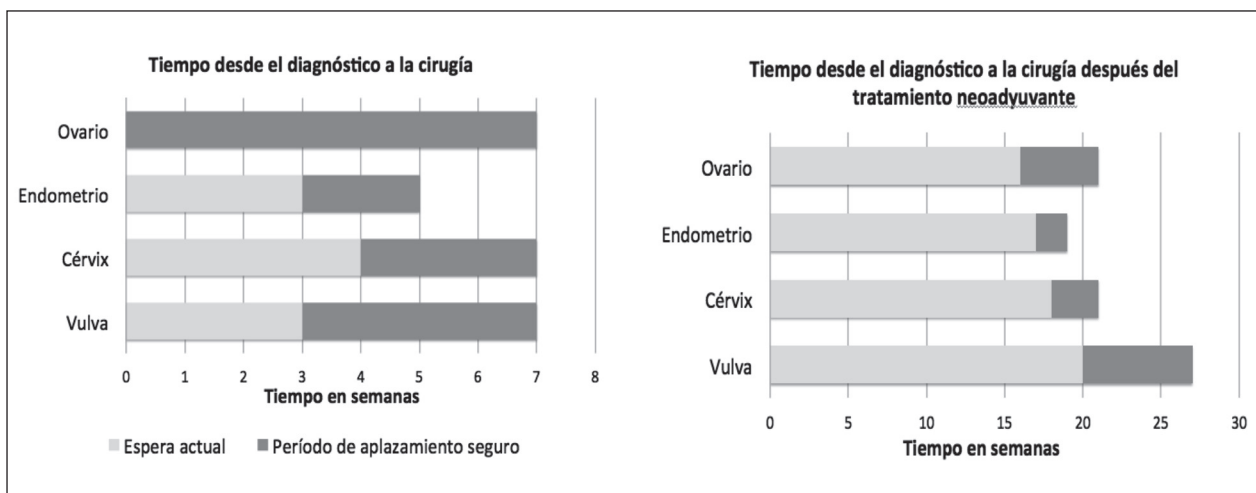


Fig. 1. Tiempo máximo desde el diagnóstico, sin o con tratamiento neoadyuvante, en el que sería aceptable el aplazamiento de la cirugía de los tumores ginecológicos (adaptado del artículo de Turaga y cols.) (12).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE
O DISEMINADA

La cirugía de la recaída localizada a nivel vaginal o pélvica quedará supeditada a la disponibilidad de quirófano y camas, pero no debería demorarse en exceso, ya que se trata de una situación potencialmente curable.

En cuanto a enfermedad metastásica, se priorizará la hormonoterapia en pacientes con carcinoma endometrioide G1-G2. En subtipos de alto grado se individualizará la indicación de quimioterapia de primera línea (con carboplatino-paclitaxel), valorando su aplazamiento en pacientes ancianas, oligometastásicas y asintomáticas, y recomendándose el uso de profilaxis primaria con G-CSF. Dado que en el cáncer de endometrio no está demostrado el beneficio de quimioterapia de segunda línea y posteriores, la indicación de estas se restringirá a pacientes jóvenes en las que se hubiera obtenido un buen resultado con la primera línea (buena respuesta y con beneficio mantenido en el tiempo). En la tabla II se resumen las recomendaciones para el manejo del cáncer de endometrio durante la pandemia de la COVID-19.

CÁNCER DE CÉRVIX

El cáncer de cérvix es el segundo tumor ginecológico más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer en países en vías de desarrollo. Aunque el diagnóstico es frecuente en mujeres jóvenes (35-45 años), hasta un 20 % de las mujeres con cáncer de cérvix pueden presentar la enfermedad por encima de los 65 años. La supervivencia se asocia a condiciones sociodemográficas, con una mediana a 5 años del 62 %, peor en países del este de Europa (40). Esto último puede ser importante, ya que en la situación de pandemia por la COVID-19 los contagios y las complicaciones de la infección pueden ser más elevados en personas víctimas de la segregación

social, en situaciones de hacinamiento y malas condiciones sociosanitarias (41).

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Durante la situación de la pandemia las diferentes sociedades recomiendan suspender todos los métodos de detección precoz hasta que las autoridades sanitarias de cada región consideren el restablecimiento de las actividades habituales.

En cuanto a pacientes con citologías realizadas, la sociedad americana de colposcopia (ASCCP, por siglas en inglés) recomienda (2,4,42):

- Las pacientes con citología de bajo riesgo pueden aplazar la cita de evaluación entre 6 meses y 1 año.
- A las pacientes con citología de alto riesgo y sin sospecha de enfermedad invasiva se les debe realizar una evaluación telemática y citarlas para una evaluación presencial en 3 meses como máximo.
- A las pacientes con sospecha de enfermedad invasiva se les debe informar telemáticamente y citar en un plazo máximo de 4 semanas para evaluación presencial.
- La TAC, RM o PET se realizarán cuando esté indicado, como parte del estudio de extensión de la enfermedad invasiva.

TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS INICIALES

La cirugía constituye el pilar fundamental del tratamiento. En la situación aguda de pandemia la posibilidad de intervenir depende de la disponibilidad de recursos en cada centro. Si el acceso a quirófano es limitado y el estudio de extensión confirma que la enfermedad está localizada, podrían aplazarse procedimientos con mayor morbilidad posoperatoria, como traquelectomía radical o histerecto-

TABLA II
RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

	<i>Cirugía</i>	<i>Tratamiento sistémico</i>	<i>Radioterapia</i>	
	<i>Riesgo bajo</i>	Aplazar intervención hasta 2 meses	Terapia hormonal hasta la cirugía	
<i>Enfermedad localizada</i>	<i>Riesgo intermedio y alto</i>	Intervención en un máximo de 4-5 semanas desde el diagnóstico	— Estadios I-II: QT adyuvante solo en subtipo seroso, valorar G-CSF — Estadios III-IVA: QT adyuvante, valorar G-CSF	Adyuvancia en riesgo alto
<i>Enfermedad diseminada y recurrente</i>		Valorar posibilidad de cirugía de la recaída local	— Priorizar terapia hormonal en endometrioides G1-G2 — En el resto QT de primera línea o solo tratamiento de apoyo	Tratamiento paliativo

mía radical, con una ventana de seguridad de hasta 7 semanas (Fig. 1). En presencia de enfermedad macroscópica y previsión de imposibilidad quirúrgica en varias semanas también puede valorarse la quimioterapia neoadyuvante, opción que no suele contemplarse en circunstancias normales. Ante la escasez de quirófanos, otra opción podría ser la radioterapia como tratamiento definitivo (4,43).

En la tabla III se resumen las recomendaciones para el manejo del cáncer de cérvix durante la pandemia por COVID-19.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

Deben mantenerse los protocolos habituales de tratamiento con quimiorradioterapia (QT-RT) y posterior braquiterapia, al tratarse de un tratamiento con intención curativa (39). Algunos expertos han sugerido que podrían valorarse esquemas de hipofraccionamiento (aumentar la dosis por día y reducir el número de fracciones) para disminuir las visitas al hospital y el riesgo de contagio, pero es preciso aclarar que esta modalidad no se considera estándar en el tratamiento del cáncer de cérvix localmente avanzado (1).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA Y RECURRENTE

En la persistencia de enfermedad tras QT-RT o en la recaída pélvica habitualmente se valora la posibilidad de cirugía con intención radical, que normalmente requiere

una extenteración. Debido a la elevada morbimortabilidad de esta cirugía, su realización estará supeditada a la disponibilidad de quirófanos y camas. En la fase aguda de la pandemia, cuando no es posible plantear la cirugía, se considerará el inicio de una quimioterapia con cis/carboplatino-paclitaxel y se realizará una valoración quirúrgica cuando sea posible.

En la primera línea de tratamiento sistémico, en pacientes con buen estado general se planteará el inicio de quimioterapia con el esquema estándar: cisplatino o carboplatino con paclitaxel. Además, se añadirá bevacizumab cuando no exista infiltración rectovaginal (para disminuir riesgo de fístula) ni otras contraindicaciones para bevacizumab.

En el cáncer de cérvix no existen tratamientos de segunda línea y posteriores que hayan demostrado un claro beneficio. Por tanto, su administración debe ser individualizada. No se recomienda en pacientes ancianas o con otros factores de riesgo en caso de COVID-19. Debe garantizarse el mejor tratamiento de apoyo y control sintomático (1).

OTRAS NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS

El cáncer de vulva y vagina, así como 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 y en la mayoría de los casos se engloban en la categoría de *otros tumores*.

TABLA III
RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL CÁNCER DE CÉRVIX DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

	<i>Cirugía</i>	<i>Tratamiento sistémico</i>	<i>Radioterapia</i>
<i>Enfermedad localizada</i>	Aplazar intervención que comprometa morbilidad posoperatoria	Valorar QT neoadyuvante si no hay disponibilidad de quirófanos	Valorar radioterapia radical como alternativa a la cirugía si no hay disponibilidad de quirófanos
<i>Enfermedad localmente avanzada</i>	No aplica	Cisplatino semanal concomitante con la radioterapia	– Esquema estándar (RT externa seguida de braquiterapia) – En casos seleccionados valorar regímenes de hipofraccionamiento
<i>Enfermedad diseminada y recurrente</i>	No aplica	– Cis/carbo-paclitaxel ± bevacizumab (en función de comorbilidades y riesgo de fístula) – QT de segunda línea no ha demostrado beneficio claro (individualizar)	Tratamiento paliativo

CÁNCER DE VULVA Y VAGINA

El cáncer de vulva y el de vagina son el cuarto y el quinto tumor ginecológico más frecuente, respectivamente. Ambos tumores habitualmente se diagnostican a edades avanzadas, con una media superior a los 65 años. Por este motivo, son pacientes que, independientemente de otros factores de riesgo, tendrán una mayor probabilidad de fallecer en caso de infección por SARS-CoV-2 (7).

El tratamiento quirúrgico dependerá del tamaño y de la extensión de la lesión. En términos generales, en el cáncer de vulva en estadios I y II y en el cáncer de vagina en estadio I se planteará la intervención quirúrgica. En los casos en los que se planteó una intervención quirúrgica en las pacientes con cáncer de vulva, como puede verse en la figura 1, tendremos un margen de un mes aproximadamente para demorar la cirugía de manera segura, siempre individualizando en función de cada paciente. Otra opción durante la pandemia, debido a la limitación de quirófanos o camas UCI/REA, es el tratamiento neoadyuvante con QT-RT, que, a pesar de ser una estrategia poco estudiada, podría ser efectiva a la hora de facilitar la realización de una posterior cirugía radical (44).

El tratamiento adyuvante, bien con radioterapia exclusiva (externa ± braquiterapia) o con quimiorradioterapia (QT-RT), dependerá de cada caso, pero habitualmente se planteará en tumores grandes, con afectación ganglionar o con márgenes positivos o cercanos, no candidatos o ampliación de márgenes. En pacientes con enfermedad localmente avanzada no resecable, se recomienda la utilización de QT-RT, con cisplatino semanal como agente único. En aquellas pacientes ancianas y/o con factores de riesgo para COVID-19 podrá valorarse la administración únicamente de RT o incluso carboplatino en casos muy seleccionados. Para la enfermedad diseminada, aunque no contamos con ningún esquema de elección, se propondrá la combinación con cis/carboplatino con paclitaxel cada 3 semanas, extrapolando lo que conocemos del cáncer de cérvix metastásico.

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

La NTG es una patología habitualmente relacionada con un antecedente de aborto espontáneo en mujeres jóvenes, con elevadas tasas de curación con un adecuado manejo terapéutico, incluso cuando la enfermedad esta diseminada. En la enfermedad de bajo riesgo, que comprende aquellos estadios I o estadios II-III con una puntuación ≤ 6 (de acuerdo al sistema de puntuación pronóstico FIGO/OMS), el tratamiento recomendado es una monoquimioterapia con meto-

trexate. Aunque el esquema de elección es el metotrexate administrado los días 1, 3, 5 y 7 cada 2 semanas, mientras dure la pandemia se prioriza el esquema alternativo de metotrexate, que se administra un único día a la semana (45). En cuanto a la enfermedad de alto riesgo, de estadios IV o estadios II-III con una puntuación > 7 , el esquema de poliquimioterapia de elección es el EMA-CO (etopósido, metotrexato, actinomicina-D, ciclofosfamida y vincristina) (45). En este caso, también se recomienda realizar una modificación de la pauta habitual y administrar el metotrexate del día 1 en 4 horas, en vez de en 12. También se recomienda la utilización de G-CSF y realizar una vigilancia estrecha de la mielotoxicidad.

SARCOMAS UTERINOS

A pesar de que la mayoría se diagnostican en estadios iniciales, son tumores agresivos y generalmente de mal pronóstico. Hay diferentes subtipos histológicos de sarcomas uterinos. El más frecuente, diagnosticado en más de la mitad de los casos, es el leiomioma, seguido del sarcoma del estroma endometrial y, en menor frecuencia, el adenosarcoma.

El tratamiento estándar de los sarcomas uterinos localizados es la histerectomía total en bloque, con un papel incierto tanto de la salpingooforectomía bilateral como de la linfadenectomía pélvica, que únicamente se realizará en el caso de que la paciente presente adenopatías sospechosas. El papel del tratamiento adyuvante está muy cuestionado, sobre todo en estadios iniciales. Por tanto, en situación de pandemia podría valorarse solo en estadios III-IV en casos muy seleccionados, informando a la paciente de la reducida evidencia disponible acerca de su posible beneficio, y nunca en pacientes ancianas o con otras comorbilidades para COVID-19.

En el caso del sarcoma endometrial de bajo grado tampoco se dispone de una evidencia de beneficio de tratamiento adyuvante, pero habitualmente se recomendará tratamiento hormonal adyuvante en las pacientes en estadios II-IV. En cuanto a la enfermedad diseminada, aunque en algunos centros se emplea el esquema gemcitabina-doxetaxel, el tratamiento estándar sigue siendo la adriamicina, que en la situación de pandemia debería ser siempre el de elección (salvo contraindicación) por tener una menor mielotoxicidad que gemcitabina-docetaxel.

CORRESPONDENCIA:

Andrés Redondo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
e-mail: andres.redondo@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. GEICO. Recomendaciones GEICO para el manejo de tumores ginecológicos durante la pandemia COVID-19 en España. 06 de abril de 2020. Disponible en: https://seom.org/images/Recomendaciones_GEICO_pacientes_COVID19.pdf (Acceso el 29 de abril de 2020).
2. Spanish Society of Gynecology and Obstetrics (SEGO). Recommendations of the Gynecological Oncology and Breast Disease Section of SEGO on management of gynecological tumors during the COVID-19 pandemic. Available from: <https://www.esgo.org/media/2020/03/Recommendations-of-the-Gynecological-Oncology-and-Breast-Disease-Section-of-SEGO-on-management-of-gynecological-tumors-during-the-COVID-19-pandemic.pdf> (Acceso el 29 de abril de 2020)
3. Pothuri B, Álvarez A, Armstrong D, et al. Anti-cancer Therapy and Clinical Trial Considerations for Gynecologic Oncology Patients during the COVID-19 Pandemic Crisis [acceso, 29 de abril de 2020]. Available from: <https://www.sgo.org/clinical-practice/management>
4. Ramírez PT, Chiva L, Eriksson AGZ, et al. COVID-19 Global Pandemic: Options for Management of Gynecologic Cancers. *Int J of Gynecol Cancer*. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001419
5. Las cifras del cáncer en España 2020. Sociedad Española de Oncología Médica [acceso, 29 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.seom.org>
6. Available fom: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> [acceso, 29 de abril de 2020]
7. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;pii:S1473-3099(20)30243-7. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7
8. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer* 2013;20(2):251-62. DOI: 10.1530/ERC-12-0395
9. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis* 2020;pii:ciaa415. DOI: 10.1093/cid/ciaa415
10. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054.
11. Michielsen K, Vergote I, Op de Beeck K, et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *Eur Radiol* 2014;24(4):889-901.
12. Turaga K, Girotra S. Are we harming cancer patients by delaying their cancer surgery during the COVID-19 pandemic? *Ann Surg* 2020. [Epub ahead of print]
13. Lei S, Jiang F, Su W, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients Undergoing Surgeries during the Incubation Period of COVID-19 Infection. *E Clinical Medicine* 2020;100331. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100331
14. Colombo N, Sessa C, Du Bois A, et al. ESMO-ESGO Consensus Conference Recommendations on Ovarian Cancer: Pathology and Molecular Biology, Early and Advanced Stages, Borderline Tumours and Recurrent Disease. *Ann Oncol* 2019;30(5):672-705. DOI: 10.1093/annonc/mdz062
15. Bell J, Brady MF, Robert C, et al. Randomized Phase III Trial of Three versus Six Cycles of Adjuvant Carboplatin and Paclitaxel in Early Stage Epithelial Ovarian Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006;102(3):432-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.06.013
16. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary Chemotherapy Versus Primary Surgery for Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer (CHORUS): An Open-Label, Randomized, Controlled, Non-Inferiority Trial. *Lancet* 2015;386(9990):249-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6
17. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2010;363(10):943-53. DOI: 10.1056/NEJMoa0908806
18. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, et al. Hormonal Maintenance Therapy for Women with Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. *J Clin Oncol* 2017;35(10):1103-11. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0632
19. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J. Standard Chemotherapy With or Without Bevacizumab for Women With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ICON7): Overall Survival Results of a Phase 3 Randomized Trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):928-36. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00086-8
20. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858
21. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2391-402. DOI: 10.1056/NEJMoa1910962
22. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib Plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer *N Engl J Med* 2019;381(25):2416-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361
23. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer Inter-Group: recurrent disease. *Ann Oncol* 2017;28(4):727-32
24. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376(9747):1155-63.
25. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl.15): 5501-5501.
26. Coleman RL, Oza AM, Domenica Lorusso D, et al. Rucaparib Maintenance Treatment for Recurrent Ovarian Carcinoma After Response to Platinum Therapy (ARIEL3): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet* 2017;390(10106):1949-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6
27. Poveda AM, Selle F, Hilpert F, et al. Bevacizumab Combined With Weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(32):3836-8.
28. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, et al. Non-epithelial Ovarian Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl.4):iv1-iv18. DOI: 10.1093/annonc/mdy001
29. Williams SD, Kauderer J, Burnett AF, et al. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2004;95(3):496.
30. Colombo N, Preti E, Landoni F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* ;24(Suppl.6):vi33-8. DOI: 10.1093/annonc/mdt353
31. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335-7.
32. Vergote I, Amant F, Timmerman D. Should we screen forendometrial cancer? *Lancet Oncol* 2011;12:4-5.
33. Timmerman A, Opmeer BC, Khan KS, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:160-7.
34. AAGL. COVID-19: Joint Statement on Minimally Invasive Gynecologic Surgery, 2020 [acceso, 29 de abril de 2020]. Available from: <https://www.aagl.org/news/covid-19-joint-statement-on-minimally-invasive-gynecologic-surgery>
35. Akladios C, Azais H, Ballester M, et al. Recommendations for the surgical management of gynecological cancers during the COVID-19 pandemic FRANCOGYN group for the CNGOF. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;49(6):101729. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101729

36. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012;30:695-700).
37. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(1):16-41.
38. Khoury-Collado F, St Clair C, Abu-Rustum NR. Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: An Update. *Oncologist* 2016;21(4):461-6. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0473
39. British Gynaecological Cancer Society (BGCS). BGCS framework for care of patients with Gynaecological cancer during the COVID-19 Pandemic [acceso, 30 de abril de 2020]. Available from: <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2020/03/BGCS-covid-guidance-v1.-22.03.2020.pdf>
40. C. Marth, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl.4):iv72-83. DOI: 10.1093/annonc/mdx220
41. Kolifarhood G, Aghaali M, Mozafar Saadati H, et al. Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review. *Archives of Academic Emergency Medicine* 2020;8(1):e41.
42. ASCCP. Interim Guidance for Timing of Diagnostic and Treatment Procedures for Patients with Abnormal Cervical Screening Tests [acceso, 30 de abril de 2020]. Available from: <https://www.asccp.org/covid-19>
43. FIGO. COVID-19 & Management of Gynecological cancers [acceso, 30 de abril de 2020]. Available from: <https://www.igo.org/covid-19-management-gynecological-cancers>
44. Benedetti P, Bellati F, Plotti F, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;111(2):307.
45. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, et al. Gestational Trophoblastic Disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl.6):vi39-50. DOI: 10.1093/annonc/mdt345