



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN



SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**DIAGNÓSTICO DE TUMOR EN OVARIO Y  
SU POSIBLE PRONÓSTICO DE BENIGNIDAD O  
MALIGNIDAD**

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
PRESENTA LA DRA.  
MARÍA DE LOURDES CRUZ CRUZ



DIRECTOR DE TESIS: DR. ZEFERINO GUERRA RAYA  
REVISOR DE TESIS: DR. ROBERTO JOSÉ RISCO CORTÉS

MÉXICO, D.F.

JULIO 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD**

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

***DIAGNÓSTICO DE TUMOR EN OVARIO Y  
SU POSIBLE PRONÓSTICO DE  
BENIGNIDAD O MALIGNIDAD***

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA LA DRA.  
MARÍA DE LOURDES CRUZ CRUZ**

**DIRECTOR DE TESIS: DR. ZEFERINO GUERRA RAYA**

**REVISOR DE TESIS: DR. ROBERTO JOSÉ RISCO CORTÉS**

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

**Dr. Jorge Alberto Del Castillo Medina**

Jefe de Enseñanza del Hospital Juárez de México

---

**Dr. Roberto José Risco Cortés**

Profesor Titular del Curso Universitario  
de Especialización en Ginecología y Obstetricia  
Hospital Juárez de México

---

**Dr. Zeferino Guerra Raya**

Médico Adscrito al Servicio de Ginecología y  
Obstetricia  
Director de Tesis  
Hospital Juárez de México

---

**Dr. Roberto José Risco Cortés**

---

Profesor Titular del Curso Universitario  
de Especialización en Ginecología y Obstetricia  
Revisor de Tesis  
Hospital Juárez de México

Número de registro de Protocolo: HJM-735/02.06.06

## AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por permitirme realizar como persona y profesionista.

Yo seré para ella, dice el "Señor", muro  
de fuego en derredor, y para gloria  
estaré en medio de ella.

Zacarías 2:5

A MI ESPOSO FRANCISCO

Por su amor y apoyo incondicional.

A MIS HIJOS DIANITA Y FRANCISCO JAVIER

Por el tiempo que les debo.

LOS QUIERO MUCHO

A MIS PADRES PEDRO Y GLORIA

Por mi existencia y gracias a ello todos los logros.

AL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

En especial a sus pacientes y maestros, factores importantes en mi formación.

GRACIAS A MI FAMILIA Y AMIGOS POR DARME UNA ESPERANZA

DE AMOR Y DE VIDA.

PDF Create! 3 Trial  
[www.scansoft.com](http://www.scansoft.com)

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| Marco Teórico  |    |
| Quistes funcionales .....                                  | 1  |
| Quistes foliculares .....                                  | 3  |
| Quistes del cuerpo lúteo .....                             | 4  |
| Quistes teca-luteínicos .....                              | 5  |
| Neoplasias Benignas del ovario .....                       | 7  |
| Teratoma quístico benigno.....                             | 8  |
| Endometrioma .....   | 9  |
| Fibroma .....  | 10 |
| Adenofibroma y cistadenofibroma .....                      | 12 |
| Cáncer del ovario .....                                    | 13 |
| Patogénesis .....  | 17 |
| Diagnóstico y Síntomas .....                               | 25 |
| Estadificación .....                                       | 29 |
| Detección .....  | 36 |
| Radioterapia externa .....                                 | 37 |
| Radioisótopos intraperitoneales .....                      | 44 |
| Tratamiento de cáncer del ovario en estadio avanzado ..... | 51 |
| Citorreducción .....                                       | 52 |
| Impacto de la cirugía citorreductiva primaria .....        | 55 |
| Quimioterapia .....  | 56 |
| Compuestos a base de platino .....                         | 56 |
| Terapia de combinación con paclitaxel .....                | 57 |

|   |    |
|---|----|
| Manejo posterior a quimioterapia de inducción .....         | 57 |
| Cirugía de segundo vistazo .....                            | 58 |
| Radioterapia posterior a quimioterapia de combinación ..... | 61 |
| Tratamiento de cáncer del ovario recurrente .....           | 61 |
| Cirugía citorreductiva secundaria .....                     | 63 |
| Quimioterapia para enfermedad recurrente .....              | 64 |
| Radioterapia paliativa .....                                | 65 |
| Quimioterapia intraperitoneal .....                         | 65 |
| Reversión de la resistencia farmacológica .....             | 67 |
| Tumores de bajo potencial maligno .....                     | 68 |
| Tumores de los cordones sexuales .....                      | 70 |
| Tumores de células germinales.....                          | 70 |
| Disgerminomas .....   | 71 |
| No disgerminomas .....                                      | 73 |
| Justificación .....   | 74 |
| Objetivos del estudio .....                                 | 75 |
| Planteamiento del problema.....                             | 77 |
| Material y Método   |    |
| Tipo de población .....                                     | 79 |
| Tipo de estudio.....  | 79 |
| Criterios de inclusión .....                                | 79 |
| Criterios de exclusión .....                                | 80 |
| Criterios de eliminación .....                              | 80 |
| Procedimiento .....   | 80 |
| Análisis de información .....                               | 80 |
| Resultados .....  | 85 |



|                    |     |
|--------------------|-----|
| Discusión .....    | 91  |
| Conclusiones ..... | 95  |
| Tablas .....       | 97  |
| Figuras .....      | 103 |
| Anexo I.....       | 129 |
| Bibliografía ..... | 131 |

PDF Create! 3 Trial  
www.scansoft.com

## MARCO TEÓRICO

Los tipos más comunes de lesiones que se encuentran en el ovario incluyen los quistes funcionales y los tumores.

### QUISTES FUNCIONALES.

#### Quistes foliculares.

Los quistes foliculares son las estructuras quísticas más frecuentes en ovarios normales. Con frecuencia son múltiples y su tamaño varía de unos cuantos milímetros hasta unos 15 cm. de diámetro. Sin embargo, como un folículo normal puede transformarse fisiológicamente en un quiste, es importante delimitar el diámetro mínimo para considerarse un quiste folicular que generalmente es apropiado fijarlo entre 2.5 y 3 cm. Los quistes foliculares son “no neoplásicos” y se postula que su crecimiento depende de las gonadotropinas.<sup>1</sup>

Los quistes foliculares se originan a partir de la variación temporal de un proceso fisiológico normal. Clínicamente pueden presentarse signos y síntomas de crecimiento ovárico, por tanto, deben diferenciarse de una verdadera neoplasia ovárica. Estos quistes se encuentran principalmente en mujeres jóvenes. Sin embargo, Wolf y cols., estudiaron una serie de 149 mujeres post-menopáusicas y encontraron quistes simples en el 15%, con un tamaño que osciló de 0.4 a 4.7 cm. Durante la gestación y el puerperio en ocasiones es posible encontrar un quiste único luteinizado. Cuando se encuentran múltiples quistes luteinizados usualmente se asocian con niveles elevados de gonadotropinas intrínsecas o extrínsecas.<sup>1,2</sup>

Los quistes foliculares son translúcidos, de pared delgada, contienen un líquido claro y se encuentran situados en la corteza del ovario. Histológicamente, están conformados por una capa de células redondeadas de la granulosa, con células en forma de huso de la teca interna

cercana al estroma. En muchos estudios histopatológicos resulta difícil distinguir las células de la granulosa ya que sufren atrofia por compresión. También se observa tejido conjuntivo hialinizado.<sup>3</sup>

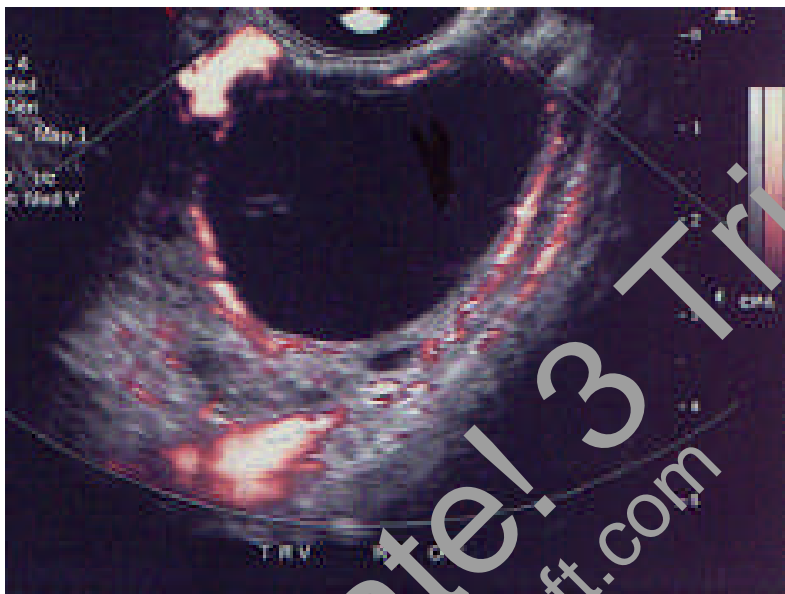


Imagen ecográfica de un quiste simple de ovario

La alteración transitoria de la función folicular que da origen a un quiste folicular aún no está dilucidada. Los quistes foliculares pueden originarse a partir de un folículo maduro que no rompió (folículo persistente), o bien de un folículo inmaduro en el que no se verificó el proceso normal de ovulación. Algunos quistes foliculares pierden su capacidad de producir estrógenos, mientras que en otros, las células de la granulosa permanecen funcionantes con secreción prolongada de los mismos.<sup>4</sup>

La mayoría de mujeres con quistes foliculares no presentan síntomas y se diagnostican durante una revisión ginecológica de rutina, o bien, mediante un estudio ultrasonográfico de la

pelvis. Debido a que sus paredes son delgadas, pueden incluso romperse durante la exploración ginecológica y la paciente experimenta una molestia leve. Raramente ocurre sangrado intraperitoneal significativo asociado con la ruptura de un quiste folicular; sin embargo, se debe tener cuidado en mujeres bajo tratamiento con anticoagulantes. Ocasionalmente, los quistes foliculares pueden asociarse con irregularidades menstruales o sangrado uterino anormal por producción excesiva de estrógenos. El síndrome asociado con los quistes foliculares consiste en un ciclo regular con un intervalo intermenstrual prolongado, seguido por episodios de menorragia. Algunas mujeres con quistes foliculares grandes pueden tener una sensación de pesantez a nivel de la pelvis.<sup>1,2</sup>

El tratamiento inicial de un quiste folicular es conservador. La mayoría de los quistes foliculares desaparecen espontáneamente, ya sea por reabsorción del líquido del quiste o por ruptura dentro de las cuatro a ocho semanas de establecido el diagnóstico. Sin embargo, una masa ovárica persistente requiere intervención quirúrgica para diferenciar entre un quiste fisiológico de una verdadera neoplasia, ya que no existe forma de diferenciarlas con base en los signos, síntomas o patrón de crecimiento. Un estudio ecográfico con **ultrasonido transvaginal (UTV)** puede ayudar para diferenciar entre un quiste simple de uno complejo, así como también durante el tratamiento conservador permite evaluar cuando el quiste aumenta de tamaño. En caso de que el diámetro del quiste permanezca sin modificarse durante más de 10 semanas o incluso aumente, debe descartarse una neoplasia. Spanos recomendó la prescripción de contraceptivos orales durante 4 a 6 semanas en mujeres jóvenes. Esta terapia evita cualquier influencia de gonadotropinas hipofisarias que pueda existir para la persistencia del quiste ovárico.<sup>1,5</sup>

El tratamiento quirúrgico consiste en cistectomía, no en la ooforectomía. Muchos médicos gineco-obstetras manejan los quistes simples mediante laparoscopia. Para la

realización de este procedimiento, resulta necesario observar cuidadosamente ciertos criterios preoperatorios, en virtud de que pudieran dispersarse células malignas en caso de que fuera un carcinoma. El empleo del **Doppler a color** para evaluar la vascularidad y la resistencia vascular puede ser útil en la valoración preoperatoria de un quiste simple. De Wilde y cols., en una serie de pacientes con quistes foliculares de 6 cm. de diámetro, encontraron que la recurrencia posterior a una fenestración laparoscópica fue de aproximadamente 2%. Cuando se realiza drenaje de un quiste, es esencial recordar que el **examen citológico** del líquido del quiste tiene una sensibilidad diagnóstica sumamente baja para distinguir entre un quiste benigno de uno maligno. En un estudio clínico preliminar, se refirió que la **Deshidrogenasa Láctica (DHL)** contenida en el líquido del quiste constituye un marcador promisorio para diferenciar una enfermedad neoplásica.<sup>6,7</sup>

### **Quistes del cuerpo lúteo.**

Son menos frecuentes que los foliculares, pero tienen mayor repercusión clínica. El diámetro mínimo para considerarse como un quiste del cuerpo lúteo es de 3 cm. Pueden asociarse con una función endocrina normal, o bien, con una secreción prolongada de progesterona. El patrón menstrual puede ser normal o bien cursar con retraso menstrual o amenorrea.<sup>8</sup>

El cuerpo lúteo se origina a partir de folículos de De Graaf maduros, en los cuales no ocurre sangrado intrafolicular durante la ovulación. Sin embargo, después de 2 a 4 días, durante la etapa de vascularización, los capilares de paredes delgadas invaden las células de la granulosa a partir de la teca interna. Entonces ocurre un sangrado escaso y espontáneo que llena su cavidad. Subsecuentemente, la sangre se reabsorbe, formándose un espacio quístico. Si no ocurre ruptura, el quiste del cuerpo lúteo puede alcanzar un tamaño entre 3 a 10 cm. Ocasionalmente llegan a medir hasta 15 cm. de diámetro. Cuando la cavidad central persiste, la

sangre es reemplazada por un líquido claro y entonces se genera un quiste del **cuerpo albicans**, hormonalmente inactivo. El cuerpo lúteo de un embarazo normal mide entre 3 a 5 cm.

La mayoría de los quistes del cuerpo lúteo son pequeños, alcanzando un promedio de 4 cm. de diámetro. Macroscópicamente, tienen una superficie lisa de color púrpura o café, dependiendo si el sangrado es crónico. Al corte, se encuentra tapizado por células de la granulosa y de la teca con luteinización. En los quistes crónicos, la pared se torna gris y las células sufren atrofia por compresión.<sup>9</sup>

Los quistes del cuerpo lúteo varían desde masas pélvicas asintomáticas o bien pueden ocasionar sangrado intraperitoneal masivo asociado con ruptura. Muchos de estos quistes producen dolor pélvico o abdominal a nivel de las venas ilíacas. Dependiendo la cantidad de progesterona secretada, el sangrado menstrual puede ser normal, o bien, puede haber retraso durante días o semanas con menorragia subsecuente.

En el año de 1915, Halban, describió un síndrome de persistencia de cuerpo lúteo funcional que ocasionaba características clínicas similares a un embarazo ectópico no roto. La triada clásica de Halban de retraso menstrual, dolor pélvico unilateral y masa anexial, es similar a la que ocurre con un embarazo ectópico. El diagnóstico diferencial requiere una prueba sensible para detección de embarazo.

La ruptura de un quiste del cuerpo lúteo puede causar sangrado intraperitoneal. La cantidad de sangrado varía desde ligero hasta una hemorragia importante que requiera transfusión. El sangrado ocurre usualmente entre los días 20 - 26 del ciclo y existe una probabilidad de recurrencia del 31%. La prescripción de contraceptivos orales puede utilizarse para suprimir la ovulación y evitar hemorragia recurrente.<sup>1,3</sup>

El diagnóstico diferencial de una paciente con dolor agudo y sospecha de ruptura de quiste lúteo incluye embarazo ectópico, ruptura de endometrioma y torsión del anexo. Una prueba sensible de embarazo ayuda al diagnóstico de embarazo ectópico. Un estudio mediante **ultrasonografía transvaginal** es útil para establecer el diagnóstico preoperatorio. Ocasionalmente puede requerirse la realización de una culdocentesis para valorar la intensidad de la hemorragia. Cuando el hematócrito del líquido obtenido del fondo de saco posterior es mayor a 15% está indicada una intervención quirúrgica. El procedimiento de elección es la cistectomía.<sup>10</sup>

### **Quistes teca-luteínicos.**

Son los menos frecuentes de los tres tipos de quistes funcionales del ovario. Los quistes teca-luteínicos casi siempre son bilaterales y producen crecimiento del ovario que oscila de moderado a importante. Su diámetro usualmente varía de 1 cm. a 10 cm. Estos quistes se originan por la estimulación prolongada o excesiva de gonadotropinas (exógenas o endógenas) o bien por mayor sensibilidad del ovario a las mismas. Aproximadamente, 50% de los embarazos molares y 10% de los coriocarcinomas se asocian con quistes teca-luteínicos bilaterales. Estos quistes también pueden formarse durante las últimas semanas de gestaciones que cursan con placenta voluminosas, tales como en caso de embarazo gemelar, diabetes mellitus (DM) y sensibilización por Rh. Con frecuencia se producen de manera iatrógena en pacientes que se encuentran bajo tratamiento con fármacos inductores de la ovulación. Pueden detectarse también en gestaciones normales y en recién nacidas por efecto transplacentario de gonadotropinas maternas.<sup>4</sup>

En relación con su tamaño, existen reportes en los cuales el ovario alcanzó 20 - 30 cm. de diámetro, con múltiples quistes teca-luteínicos. Desde el punto de vista macroscópico, la superficie del ovario se observa lobulada. Los quistes contienen un líquido que puede ser claro

o hemorrágico. Histológicamente se encuentran revestidos por células teca-luteínicas que se originan a partir del tejido conectivo del ovario. Ocasionalmente puede existir luteinización de las células de la granulosa. La mayoría de mujeres con quistes pequeños son asintomáticas. Quistes grandes pueden ocasionar sensación de opresión a nivel de la pelvis. Existen reportes de casos con ascitis y crecimiento abdominal por hiperestimulación con gonadotropinas exógenas. La frecuencia de torción anexial es baja. Montz y cols., revisaron la historia natural de 102 pacientes con quistes teca-luteínicos y encontraron que aproximadamente el 1% experimentó complicaciones agudas ya sea por torción o por sangrado intra-abdominal.

La presencia de quistes teca-luteínicos se sospecha por palpación y se confirma mediante un **estudio ultrasonográfico**. El tratamiento es conservador debido a que estos quistes usualmente presentan regresión. Cuando se encuentran durante una cesárea, deben manipularse cuidadosamente. No se deben intentar drenar o puncionar, debido a la posibilidad de hemorragia ya que el sangrado es de difícil control debido a lo delgado de sus paredes.<sup>10</sup>

El luteoma del embarazo es una condición relacionada con los quistes teca-luteínicos. Consiste en una reacción hiperplásica benigna de las células teca-luteínicas. Estos nódulos se originan a partir del cuerpo lúteo de la gestación. Aproximadamente, 50% de los luteomas son múltiples y 30% son bilaterales. Macroscópicamente son de color café o rojo y pueden ser sólidos o quísticos. La mayoría de pacientes con luteomas no presentan síntomas. Estos nódulos se encuentran de manera incidental durante la realización de una cesárea o una salpingoclasia post-parto. Puede ocurrir virilización de la madre hasta en el 30% de los casos y virilización de genitales externos en recién nacidas. Estas lesiones usualmente presentan regresión espontánea completa al término del embarazo.<sup>2</sup>



## NEOPLASIAS BENIGNAS DEL OVARIO.

### Teratoma quístico benigno (quiste dermoide, teratoma maduro).

Los teratomas ováricos benignos son estructuras quísticas que al examen histológico contienen elementos de las tres capas germinales. A pesar de que el término “dermoide” es incorrecto, resulta el más frecuentemente utilizado para referirse a este tumor benigno compuesto de células maduras (mientras que su variedad maligna está conformado por células inmaduras). Dermoide es un término descriptivo que enfatiza el predominio del tejido ectodérmico sobre componentes mesodérmico y endodérmico. Estos tumores pueden sufrir transformación maligna en el 1-2% de los casos en **mujeres mayores de 40 años**.<sup>11</sup>

Los teratomas se encuentran entre las neoplasias ováricas más frecuentes. Representan el 90% de los tumores de células germinales del ovario. Son tumores de crecimiento lento que pueden ocurrir desde la infancia hasta los años de la **post-menopausia**. Los dermoides representan el 20-25% de todas las neoplasias ováricas y aproximadamente 33% de todos los tumores benignos. Más del 50% de los teratomas benignos ocurren en mujeres entre los 25 a 50 años de edad.

El tamaño de los dermoides varía desde milímetros hasta alcanzar 25 cm. de diámetro. El 80% de los tumores son menores de 10 cm. Pueden ser únicos o múltiples. Los teratomas ocurren de manera bilateral en el 10 al 15% de los casos y con frecuencia son pedunculados.

Los dermoides usualmente son uniloculares. Las paredes del quiste dermoide son lisas, de color blanco opaco. Al corte fluye un líquido sebáceo a menudo con masas de cabello y áreas de cartílago y piezas dentarias.<sup>11</sup>

Se postula que estas neoplasias benignas tienen su origen en una célula germinal después de que se verificó su primera división meiótica. Es decir, se desarrollan a partir de células madre totipotenciales. Los dermoides tienen un patrón cromosómico 46, XX. Linder y cols., postularon que los dermoides se desarrollan por la partenogénesis de oocitos secundarios.<sup>12</sup>

Histológicamente se encuentran conformados por células maduras, derivadas de las tres capas germinales. Es posible visualizar una combinación de piel y apéndices cutáneos que incluyen glándulas sebáceas, sudoríparas, folículos pilosos, así como fibras musculares, cartílago, hueso, dientes, células gliales y epitelio del tracto respiratorio o digestivo. Los elementos sólidos pueden visualizarse mediante un **estudio ultrasonográfico**, facilitando su diagnóstico.<sup>13</sup>

Entre el 50 al 60% de pacientes con dermoides se encuentran asintomáticas y estos quistes se descubren durante un examen ginecológico de rutina, o bien durante una **placa simple de rayos X del abdomen** o un **estudio ultrasonográfico**. Síntomas atribuibles a los dermoides son dolor y sensación de presión pélvica. Las complicaciones específicas de los quistes dermoides incluyen torción, ruptura, infección, hemorragia y degeneración maligna. Existen tres entidades médicas que pueden asociarse con los quistes dermoides: tirotoxicosis, síndrome carcinoide y anemia hemolítica autoinmune. La complicación más frecuente de un dermoide es su torción que ocurre en el 11% de los casos y ocurre con mayor frecuencia en mujeres jóvenes.<sup>14</sup>

La complicación más importante consiste en la ruptura o perforación del dermoide con el consecuente vaciamiento de su contenido hacia la cavidad peritoneal o estructuras adyacentes. La incidencia de esta complicación varía del 0.7 al 4.6%. La ruptura puede ser considerable y

ocasionar un abdomen agudo o bien puede ser pequeña y tender a la cronicidad originando una severa peritonitis química granulomatosa. La infección, la hemorragia y la degeneración maligna son complicaciones poco frecuentes que ocurren en menos del 1% de los casos.<sup>14</sup>

En aproximadamente 12% de los teratomas benignos se encuentra tejido tiroideo adulto. Cuando predomina este tejido al tumor se le denomina *struma ovarii*. Estos tumores usualmente son unilaterales y miden menos de 10 cm. de diámetro. Menos del 5% de las pacientes con *struma ovarii* desarrollan cuadro clínico de tirotoxicosis.

Otro hallazgo poco frecuente en los dermoides es la presencia de un tumor carcinoide primario, originado a partir del epitelio gastrointestinal o respiratorio contenido en el dermoide. Uno de cada tres de estos tumores se asocia con el típico síndrome carcinoide. Cuando el tumor es funcional puede diagnosticarse mediante cuantificación de los **niveles séricos del ácido 5-hidroxi-indolacético**. Por otra parte, la ocurrencia de anemia hemolítica autoinmune ocasionada por los dermoides es muy rara.

El diagnóstico de un quiste dermoide se postula cuando en la exploración ginecológica se palpa una masa semi-sólida en situación anterior respecto al ligamento ancho. Aproximadamente, 50% de los dermoides tienen calcificaciones que se evidencian mediante una **placa simple de abdomen**. Con frecuencia, el teratoma es un hallazgo incidental durante la realización de **estudios radiológicos del tracto genitourinario o digestivo**.<sup>15</sup>

Mediante un estudio **ultrasonográfico** se demuestran áreas ecogénicas densas en el interior de una imagen quística con bandas de ecogenicidad mixta. Lain y cols., señalaron que uno de cada tres dermoides presenta este patrón ultrasonográfico característico. Estos autores reportaron en una serie de 45 pacientes con 51 quistes dermoides que el 24% tuvieron un

patrón predominantemente sólido, 20% fueron completamente quísticos y el 24% no fueron visualizados mediante ultrasonido.<sup>16</sup>

El tratamiento quirúrgico de los teratomas quísticos benignos consiste en la cistectomía, preservando en lo posible todo el tejido ovárico normal.

### **Endometrioma.**

La endometriosis del ovario usualmente se asocia con endometriosis en otros sitios de la cavidad pélvica. Aproximadamente, dos de cada tres mujeres con endometriosis tienen afectación en los ovarios y, en sólo 5% de las mujeres con endometriosis ovárica se detecta crecimiento ovárico mediante palpación. Las áreas del ovario con endometriosis que se tornan quísticas se llaman endometriomas. El tamaño de los endometriomas varía desde pequeños de 1 a 5 mm. de diámetro hasta grandes quistes hemorrágicos que pueden alcanzar 5 a 10 cm. de diámetro.

Los datos clínicos más comúnmente asociados con endometriosis ovárica son dismenorrea, dispareunia e infertilidad. Al examen pélvico, la consistencia de los ovarios se encuentra aumentada y no tienen movilidad debido a la inflamación y formación de adherencias. Histológicamente pueden identificarse glándulas endometriales, estroma endometrial y grandes células xantocíticas que contienen hemosiderina.

La elección entre tratamiento médico o quirúrgico depende de diversos factores que incluyen edad de la paciente, severidad de la sintomatología y deseo de procrear.

En el examen patológico se debe tener cuidado para distinguir entre endometriosis y tumores endometriales, usualmente adenofibromas, ya que éstos tienen su contraparte maligna.<sup>17</sup>

### **Fibromas.**

Son las neoplasias sólidas benignas más comunes del ovario. Su malignidad potencial es baja (menos del 1%). Estos tumores comprenden aproximadamente el 5% de las neoplasias ováricas benignas y aproximadamente 20% de los tumores sólidos del ovario.

El tamaño de los fibromas varía desde nódulos pequeños hasta masas muy grandes. Una de las características principales de los fibromas es que son tumores de crecimiento extremadamente lento. El tamaño promedio de estos tumores es de 6 cm. sin embargo, algunos llegan a medir hasta 20 cm. de diámetro. El diámetro de un fibroma es una característica con importancia clínica ya que la incidencia de ascitis asociada es directamente proporcional a su tamaño. En el 90% de los casos son unilaterales. La edad promedio de las mujeres que presentan fibromas del ovario es de 48 años. Así, este tumor es **frecuente en la mujer post-menopáusicas**. El fibroma se origina a partir del estroma fibroso indiferenciado del ovario.

Los datos clínicos incluyen sensación de pesantez y crecimiento abdominal. Las pacientes con tumores pequeños usualmente se encuentran asintomáticas. Los fibromas pueden ser pedunculados, por tanto, fácilmente palpables durante un examen pélvico. Su consistencia es blanda debido a la presencia de edema y degeneración quística ocasional.

A la asociación de fibroma ovárico, ascitis e hidrotórax se le conoce con el nombre de *síndrome de Meigs*. Tanto la ascitis como el hidrotórax se resuelven espontáneamente

después de remover quirúrgicamente el tumor ovárico. La ascitis es consecuencia de la transudación de líquido a partir del fibroma. El 50% de los casos de ascitis ocurre cuando el tumor alcanza 6 cm. de diámetro. El *síndrome de Meigs* ocurre en el 2% de los casos de fibroma ovárico. El hidrotórax se desarrolla de manera secundaria a la ascitis que fluye hacia el espacio pleural a través de linfáticos diafragmáticos. El espacio pleural derecho se afecta en el 75% de los casos.<sup>18</sup>

Los fibromas son tumores sólidos, de color gris y bien encapsulados. Al corte se observa tejido trabeculado de color amarillento, similar al de los miomas. Menos del 10% de los fibromas tienen calcificaciones o bien pequeñas áreas de degeneración quística o hialina. Histológicamente están compuestos por tejido conectivo, células del estroma y diversa cantidad de colágena.

En ocasiones pueden identificarse fibras de músculo liso. Puede ser difícil diferenciar a los fibromas de los tecomas. El patólogo debe diferenciar a los fibromas de la hiperplasia del estroma, de los fibrosarcomas y buscar elementos epiteliales de un tumor de Brenner asociado.

Su tratamiento es quirúrgico ya que en toda paciente con diagnóstico de una neoplasia sólida del ovario debe realizarse exploración quirúrgica. Debido a que muchos tumores se diagnostican en mujeres post-menopáusicas, con frecuencia se realiza histerectomía total abdominal con salpingooforectomía bilateral.

Es importante señalar que en una importante proporción de pacientes con un tumor ovárico sólido y ascitis, el hallazgo corresponde a un carcinoma del ovario.<sup>18</sup>

## **Tumores de células transicionales- tumores de Brenner.**

Los tumores de Brenner son masas ováricas fibroepiteliales y que generalmente no producen síntomas. Este tumor, en su forma benigna, de bajo potencial maligno y maligna, comprende aproximadamente 2% del total de los tumores ováricos. Estos tumores usualmente ocurren en mujeres de los **40 a 60 años de edad**. Aproximadamente, el 30% de los tumores de células transicionales se asocian con una neoplasia quística serosa como el cistadenoma mucinoso o seroso.<sup>19</sup>

La mayoría de estos tumores son menores de 5 cm. de diámetro y en 85 a 90% de los casos son unilaterales.

El tumor de Brenner fue descrito por vez primera en el año de 1898. La mayoría de los autores postulan su origen por una metaplasia del epitelio celómico a uroepitelio.

Aproximadamente, 90% de estas neoplasias son diagnosticados de manera incidental durante alguna cirugía ginecológica. En ocasiones producen **sangrado en la post-menopausia** ya que se asocian con hiperplasia endometrial en el 10-16% de los casos.<sup>20</sup>

Los tumores de Brenner son similares a los fibromas y también son de lento crecimiento. Aproximadamente ocurre transformación maligna en 1% - 2% de los casos. Histológicamente se visualizan nidos de células epiteliales rodeados por estroma fibroso. Las células epiteliales son uniformes y sin aspecto anaplásico. Su histología y ultraestructura es similar a la del epitelio transicional de la vejiga urinaria.

Estos tumores frecuentemente se asocian con la presencia simultánea de un cistadenoma seroso, mucinoso o un teratoma.

El manejo de elección consiste en la excisión quirúrgica simple.<sup>19, 20</sup>

### **Adenofibroma y Cistadenofibroma.**

Ambos son tumores benignos con componentes fibrosos y epiteliales. El elemento epitelial más frecuente es seroso, pero también puede ser mucinoso. Se distinguen del cistadenoma epitelial benigno en que tienen una importante cantidad de tejido conectivo. Los cistadenofibromas tienen áreas quísticas microscópicas o macroscópicas. Los adenofibromas usualmente son tumores pequeños que se originan en la superficie del ovario. Ocurren de manera bilateral en el 20-25% de los casos. Son **muy frecuentes en la mujer postmenopáusica** y miden entre 1 - 15 cm. de diámetro. Macroscópicamente son de color gris o blanco y parecidos a los fibromas. Pueden contener papilas que se proyectan a partir de la superficie del ovario y no deben confundirse con crecimientos de un tumor maligno. Al microscopio se observan espacios quísticos glandulares revestidos por un característico epitelio cuboideo.

Los tumores pequeños usualmente se diagnostican de manera incidental durante una cirugía abdominal o pélvica. Los tumores grandes pueden causar síntomas por presión o raramente pueden sufrir torción.

Recientemente se han descrito las características de las **Imágenes por Resonancia Magnética (RM)** y son similares a las de los tumores de Brenner ya que el componente fibroso produce una señal de muy baja intensidad en secuencias T2.

El interés del diagnóstico imagenológico consiste en distinguir si una masa ovárica sólida es benigna o maligna.



Debido a que la mayoría de estos tumores ocurren en **mujeres post-menopáusicas**, el tratamiento de elección consiste en histerectomía total abdominal con salpingo-ooforectomía bilateral. En mujeres jóvenes es suficiente la excisión simple debido a que rara vez sufren transformación maligna.<sup>21</sup>

## **CÁNCER DEL OVARIO.**

Con base en sus características clínicas y patológicas, el cáncer del ovario puede ser dividido en tres entidades principales: carcinoma epitelial, tumores de células germinales y cáncer del estroma. La gran mayoría de cánceres del ovario son de origen epitelial, representando más del 90% de los 25,200 casos nuevos de cáncer del ovario que se diagnostican aproximadamente cada año en los Estados Unidos de Norteamérica.<sup>22</sup> Se estima que 14,500 mujeres fallecen cada año por cáncer ovárico en ese mismo país, considerando a esta entidad la principal causa de muerte por cáncer de origen ginecológico. El riesgo para desarrollar cáncer del ovario es de aproximadamente 1.5%.<sup>23</sup>

El 75% de las mujeres con cáncer del ovario se diagnostican en un estadio avanzado de la enfermedad (diseminación fuera de la pelvis o estadio FIGO III/IV), de aquí se deriva que la prevención y/o la detección oportuna sean objetivos prioritarios en esta entidad.

**La mayoría de los carcinomas epiteliales del ovario son diagnosticados en la mujer post-menopáusica y la edad media al momento del diagnóstico es de 63 años.**

La incidencia específica para la edad aumenta de 15 por 100,000 en mujeres de 40 - 44 años a 57 por 100,000 en el grupo de edad de 70 - 74 años. Desde la década de los años setenta a la fecha ha habido poco cambio en la tasa de incidencia y en la mortalidad. Sin embargo, se ha verificado un incremento significativo en la sobrevida a cinco años de las

pacientes, del 36% en 1970 al 50% para 2003. Dicho incremento es resultado de una quimioterapia más efectiva así como por mejoría técnica en los procedimientos quirúrgicos.<sup>24</sup>

En el desarrollo del cáncer ovárico se han implicado factores de tipo hormonal, ambiental y genético. Los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de ovario son menos evidentes en comparación con aquellos para otro tipo de tumores del tracto genital, sin embargo, se considera que la nuliparidad, los antecedentes familiares y mutaciones genéticas pueden conferir diversos grados de riesgo.<sup>25</sup>

Cuadro I. Factores de Riesgo para desarrollar Cáncer del Ovario.

|   |
|---|
| <b>Genéticos</b>  |
| <b>Síndromes</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Síndrome de Cáncer de Ovario</li> <li>▪ Síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario</li> <li>▪ Síndrome hereditario de cáncer colónico sin poliposis</li> </ul>            |
| <b>Edad</b>   |
| <b>Epigenéticos</b>   |
| <b>Factores reproductivos</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Número de gestaciones</li> <li>▪ Paridad</li> <li>▪ Antecedente de infertilidad</li> <li>▪ Edad de la menopausia y menarca</li> <li>▪ Uso de anticonceptivos orales</li> </ul> |
| <b>Dieta</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grasa</li> <li>▪ Fibra</li> <li>▪ Leche</li> <li>▪ Selenio</li> </ul>  |
| <b>Talco</b>  |

La edad avanzada es un importante factor de riesgo. Yancik examinó la base de datos SEER (Surveillance Epidemiology and End Results Program), así como información del Centro Nacional de Estadística en Salud de los Estados Unidos de Norteamérica y encontró que más del 48% del total de casos de cáncer del ovario ocurrió en mujeres mayores de 65 años de edad.<sup>26</sup>

Importantes factores reproductivos considerados como protectores incluyen el número de gestaciones, el uso de anticonceptivos orales y la lactancia.

Whitterman y cols., revisaron los resultados de 12 estudios norteamericanos de series de casos realizados entre los años de 1956 a 1986 y determinaron una reducción en el riesgo para desarrollar cáncer epitelial del ovario conforme aumenta la paridad, con la lactancia y el uso de anticonceptivos orales.<sup>27</sup>

Hankinson y cols., analizaron todos los estudios epidemiológicos disponibles sobre cáncer del ovario y su relación con el uso de anticonceptivos orales, publicados en la literatura médica inglesa entre los años de 1970 a 1991 y encontraron que el riesgo relativo (RR) para el desarrollo de cáncer ovárico en mujeres que utilizaron anticonceptivos orales fue de 0.64, equivalente a una reducción del 36% en comparación con mujeres que nunca utilizaron anticonceptivos orales. Adicionalmente, la reducción en el riesgo se relacionó con la duración en la utilización de anticonceptivos orales, de manera que después de un año de utilizar anticonceptivos orales, el riesgo se redujo a un 10-12%; así mismo, se observó una reducción del riesgo hasta del 50% en mujeres que utilizaron anticonceptivos orales durante cinco años.<sup>28</sup>

Por otra parte, no se han demostrado correlaciones significativas entre el riesgo para desarrollar cáncer del ovario con la edad de la menarca, edad de la menopausia y la duración de la terapia de reemplazo hormonal.

Se ha demostrado un mayor riesgo para el desarrollo de esta entidad en mujeres nulíparas con antecedente de infertilidad.<sup>29</sup>

Existe un número limitado de estudios que evalúen el efecto de la terapia de reemplazo hormonal sobre el desarrollo de cáncer del ovario. La serie de casos más numerosa que ha sido reportada incluyó 44,241 mujeres, encontrando 329 casos con cáncer del ovario y se evidenció que la utilización de estrógenos se asoció con un incremento modesto en el riesgo para desarrollar cáncer del ovario, mismo que no se demostró mediante combinación de estrógenos y progesterona.<sup>30</sup>

La salpingoclasia y en menor grado la histerectomía, se asocian con una disminución en el riesgo de cáncer del ovario.

En un importante estudio prospectivo que incluyó 3,000,537 mujeres, de las cuales 1,511 fallecieron por cáncer del ovario, se encontró una asociación significativa entre la mortalidad por cáncer del ovario y pacientes con sobrepeso/obesidad, quienes nunca habían recibido terapia de reemplazo hormonal.<sup>31</sup>

Existen algunos reportes sobre ciertos factores dietéticos tales como la ingestión de leche y el selenio que confieren un riesgo para el desarrollo de cáncer del ovario; pero a la fecha los resultados no han sido convincentes.

En el año de 1982, Cramer y cols., reportaron una serie de 215 pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial del ovario; de ellas, 92 pacientes (48%) utilizaban frecuentemente talco, aplicado localmente en el perineo o mediante una toalla sanitaria encontrando un riesgo relativo de 1.92.<sup>32</sup>

El antecedente familiar constituye el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer del ovario. Sin embargo, la mayoría de los cánceres del ovario son esporádicos. Menos del 10% de los casos pueden ser considerados como cáncer del ovario hereditario, en donde el patrón de la enfermedad muestra una transmisión autosómico dominante con grado variable de penetrancia. Se han descrito dos síndromes clínicos asociados con cáncer del ovario hereditario en los cuales se transmite una mutación genética de manera autosómico dominante y confiere susceptibilidad para el desarrollo de esta entidad. El más frecuente es el síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario que representa 85-90% de los cánceres del ovario hereditarios. La mayoría de estos tumores se asocian con mutaciones en el locus BRCA1. También se han descrito mutaciones en el locus BRCA2, localizadas en el cromosoma 13q12.

Por otra parte, también está demostrado que el cáncer del ovario hereditario constituye un componente del síndrome de cáncer colorrectal no polipoide, que corresponde a un síndrome autosómico dominante conocido como **síndrome de Lynch**.

El cáncer del ovario asociado con mutaciones BRCA1 presenta características clínicas y patológicas diferentes en comparación con el cáncer del ovario esporádico. Así, la mayoría de los cánceres BRCA1 son adenocarcinomas serosos cuya edad promedio al momento del diagnóstico es de 48 años y tienen un curso clínico más favorable.<sup>33</sup>

### **Patogénesis.**

El cáncer epitelial constituye 60% de todas las neoplasias ováricas y 80 - 90% de los cánceres del ovario. Se origina a partir del epitelio de superficie o de la serosa del ovario. Cuando el epitelio se vuelve maligno, expresa una variedad de diferenciaciones de tipo Mülleriano. Así, los carcinomas serosos pueden ser similares al tejido de las trompas de

Falopio, los tumores mucinosos pueden ser similares al endocérvix, los carcinomas endometrioides al endometrio y los tumores de células claras pueden ser similares a las glándulas endometriales. Se considera que los tumores de células germinales se originan en el mesodermo primitivo y pueden migrar a las gónadas. El mesénquima origina el estroma ovárico y los tumores del estroma se derivan de este tipo celular.<sup>34</sup>

La forma más frecuente en que se diseminan los tumores epiteliales hacia la cavidad peritoneal es mediante exfoliación de células malignas a través de la capsula del ovario. La circulación del líquido peritoneal por debajo del hemidiafragma derecho facilita la diseminación de las células tumorales malignas.

Todas las superficies intraperitoneales se encuentran en riesgo para la diseminación. Además, el omento también representa un sitio frecuente de implantes tumorales. La diseminación del tumor igualmente puede ocurrir mediante vía linfática.<sup>34</sup>

Está descrita una diseminación importante que se verifica a través del flujo sanguíneo del ovario, del ligamento infundíbulo-pélvico hacia los ganglios linfáticos que se encuentran alrededor de la aorta, de la vena cava a nivel del pedículo renal. También existe drenaje linfático a través del ligamento ancho y los canales parametrales; consecuentemente, los linfáticos ilíacos externos, las cadenas del obturador e hipogástricos son sitios frecuentes de metástasis de los tumores primarios del ovario. Más raramente, la diseminación ocurre a través del ligamento redondo, involucrando a los ganglios linfáticos inguinales. La diseminación linfática es frecuente y aproximadamente en el 10% de los casos cuando el cáncer pareciera estar localizado al ovario, ya han ocurrido metástasis a ganglios para-aórticos. La diseminación a ganglios retroperitoneales se encuentra en la mayoría de los casos avanzados cuando la enfermedad se ha extendido a través de la cavidad peritoneal.

Se sabe que las metástasis por vía hematogena a sitios extra-abdominales son poco frecuentes. Puede ocurrir extensión directa del tumor hacia la superficie peritoneal de la vejiga urinaria, rectosigmoides y peritoneo pélvico.<sup>34</sup>

### **Clasificación histológica de los tumores epiteliales.**

En el cuadro 2 se detalla la clasificación de los tumores epiteliales desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). La nomenclatura de estos tumores refleja el tipo celular, localización del tumor y grado de malignidad, oscilando desde tumores epiteliales benignos a tumores de bajo potencial maligno y carcinomas invasivos. Los tumores de bajo potencial maligno (malignidad border line) tienen un pronóstico excelente en comparación con los carcinomas invasivos. Los tumores de bajo potencial maligno se caracterizan por papilas epiteliales con acúmulos de células atípicas, estratificación celular, atipia nuclear y aumento en la actividad mitótica. La diferenciación entre estos tumores y el carcinoma se realiza con base en su patrón de invasión. Los tumores francamente malignos se caracterizan por un patrón de infiltración destructivo con crecimiento celular desorganizado y disección hacia los planos del estroma.<sup>35</sup>

**Cuadro 2. Neoplasias ováricas (clasificación OMS 1993)**

|   |
|---|
| <b>Tumores epiteliales</b>                          |
| Tumores serosos                                     |
| Benigno (Cistadenoma)                               |
| Cistadenoma de bajo potencial maligno               |
| Maligno (cistadenocarcinoma seroso)                 |
| Tumores mucinosos                                   |
| Benigno   |
| De bajo potencial maligno                           |
| Maligno   |
| Tumor endometriode                                  |
| Benigno   |
| De bajo potencial maligno                           |
| Maligno   |
| Estroma   |
| Adenosarcoma  |
| Tumor mixto mesodérmico                             |
| Tumor de células claras                             |
| Benigno   |
| De bajo potencial maligno                           |
| Maligno   |
| Tumor de células transicionales                     |
| Tumor de Brenner                                    |
| Tumor de Brenner de bajo potencial maligno          |
| Tumor de Brenner maligno                            |
| Carcinoma de células transicionales                 |
| <b>Tumores de los cordones sexuales</b>             |
| Tumor de células de la granulosa                    |
| Tumor tecoma-fibroma                                |
| Tumor de células de Sertoli                         |
| Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares |
| Ginandroblastoma                                    |
| Tumor de células esteroideas                        |
| <b>Tumores de células germinales</b>                |
| Teratoma  |
| Inmaduro  |
| Maduro  |
| Sólido  |
| Quíste dermoide                                     |
| Monodérmicos  |
| Disgerminoma  |
| Tumor del saco vitelino                             |
| Tumor de células germinales mixtas                  |
| <b>Tumores malignos no especificados</b>            |
| <b>Cáncer metastásico no ovárico</b>                |



Los carcinomas epiteliales invasivos se caracterizan por su tipo histológico y el grado de diferenciación celular. El tipo histológico tiene una implicación pronóstica limitada, independientemente del estadio clínico. El grado histológico representa un factor pronóstico importante en pacientes con tumores epiteliales en un estadio temprano. La determinación del grado histológico considera si el tumor forma estructuras papilares o glandulares versus una formación sólida.<sup>35</sup>

### **Diagnóstico y síntomas.**

Al cáncer epitelial del ovario se le ha descrito como el “asesino silencioso” debido a que en la mayoría de las pacientes el diagnóstico se realiza cuando la enfermedad se ha extendido fuera del ovario e incluso más allá de la pelvis. Aproximadamente el 70% de las pacientes con cáncer epitelial del ovario se diagnostican con enfermedad en estadio III ó IV, mientras el 30% de las pacientes con neoplasias ováricas malignas de células germinales se diagnostican con enfermedad en estadio I.<sup>36</sup>

A diferencia de los cánceres epiteliales, las neoplasias de células germinales tienden a estirar y torcer el ligamento infundibulo-pélvico, causando dolor intenso mientras la enfermedad aún se encuentra confinada al ovario.

Los tumores funcionales del tipo de los cordones sexuales pueden causar síntomas sugestivos de una excesiva producción de estrógenos o andrógenos. Los tumores de células de la granulosa cuando ocurren antes de la menarca producen datos de pubertad precoz. Cuando estos tumores se presentan en una mujer durante los años de vida reproductiva pueden causar amenorrea y en la post-menopausia son causa de sangrado. Los tumores de las células de Sertoli-Leydig pueden ocasionar virilización.

Molestias abdominales y aumento del perímetro abdominal son los datos clínicos más frecuentes que experimenta la mujer con cáncer epitelial del ovario, seguido de sangrado uterino anormal, síntomas gastrointestinales y síntomas urinarios. Las pacientes que presentan malestar inespecífico a nivel de las fosas iliacas e inflamación, requieren un cuidadoso examen pélvico.

El **examen de Papanicolaou** es inadecuado para identificar el cáncer del ovario, aunque el 1 al 2% de las mujeres consultadas en el Centro Médico de Yale con cáncer del ovario, también presentaron anomalías en la tinción de Papanicolaou sugiriendo la presencia de un adenocarcinoma de origen no cervical.

Barber y Graber (1971) recomendaron que el hallazgo de un ovario palpable en la mujer post-menopáusica era indicación para cirugía. Dicho reporte precedió la era de la tecnología del ultrasonido en medicina. Así, en la actualidad la identificación de una masa anexial durante un examen ginecológico de rutina es indicación para efectuar un estudio ultrasonográfico de la pelvis.<sup>37</sup>

**Los avances en la ultrasonografía transvaginal (UTV) y en el Doppler a color han permitido detallar las características de las masas pélvicas para clasificarlas como altamente sugestivas de benignidad y altamente sugestivas de malignidad (Pronóstico de Benignidad/Malignidad).**

El uso de la **UTV** tanto para detección del cáncer del ovario, así como a manera de un complemento en la exploración ginecológica, permite la detección de mayor cantidad de masas anexiales, particularmente en pacientes post-menopáusicas. Los estudios clínicos de detección

indican que aproximadamente 3% a 5% de mujeres post-menopáusicas asintomáticas, presentan una masa anexial confirmada ultrasonográficamente.

Debido a que el tratamiento de los tumores ováricos benignos y del cáncer del ovario es totalmente diferente, resulta sumamente importante una adecuada evaluación pre-operatoria para determinar el riesgo de malignidad en los tumores anexiales.<sup>38</sup>

### ***Pronóstico de Benignidad y Malignidad.***

***Aunque no existe una prueba idónea para diferenciar un tumor ovárico benigno de uno maligno, existen diversas metodologías que han sido utilizadas para predecir el riesgo de malignidad. Estas incluyen la evaluación de la morfología tumoral mediante UTV, evaluación del flujo sanguíneo ovárico mediante Doppler a color, análisis de marcadores tumorales y proteómica sérica.***<sup>39</sup>

La relación entre las características ultrasonográficas del tumor y el riesgo de malignidad en las tumoraciones ováricas fue sugerido de manera inicial por Granberg y cols. Estos investigadores examinaron 1, 647 tumores ováricos y los clasificaron como: uniloculares con áreas sólidas, multiloculares con áreas sólidas o predominantemente sólidos. La frecuencia de malignidad aumentó de 0.3% en tumoraciones ováricas quísticas uniloculares a 36% en tumores sólidos multiloculares y 39% en tumores principalmente sólidos.<sup>40</sup>

Los investigadores anteriormente citados, junto con los estudios de Bailey y cols., y de Modessitt y cols., concluyeron que el riesgo de malignidad en tumoraciones ováricas quísticas uniloculares y menores de 5 cm. de diámetro es virtualmente nulo. Así, las pacientes con este tipo de lesiones pueden ser monitorizadas de manera segura mediante estudios ultrasonográficos cada seis meses, evitándose intervenciones quirúrgicas. Los tumores

ováricos complejos contienen componentes tanto sólidos como quísticos y tienen mucho mayor riesgo de malignidad.<sup>41, 42</sup>

En una investigación se estudiaron 250 pacientes con tumoraciones ováricas complejas, de estos casos, ocurrió resolución espontánea en 135 tumores y 115 (45%) persistieron y tuvieron que ser removidos quirúrgicamente. Se reportaron ocho pacientes con cáncer del ovario o cáncer peritoneal primario. Los autores recomendaron que toda tumoración ovárica compleja y persistente en la mujer post-menopáusica debe ser removida quirúrgicamente.<sup>42</sup>



Ultrasonografía en modo B de una masa anexial compleja con componentes sólidos y gruesos septos

Por otra parte, en diversas publicaciones se sugiere que la **ultrasonografía en tres dimensiones** es más eficaz que la ultrasonografía convencional en dos dimensiones para la evaluación morfológica del ovario. Sin embargo, la eficacia de esta tecnología para distinguir entre tumoraciones ováricas benignas y malignas requiere de mayor investigación.<sup>43</sup>

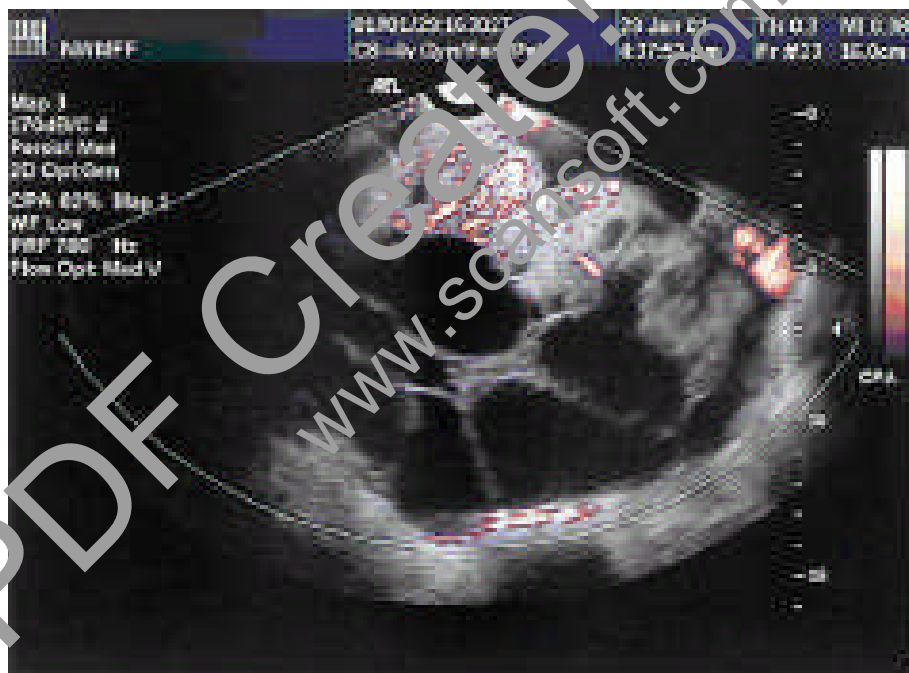
Adicionalmente, algunos investigadores han desarrollado sistemas de puntuación que asocian el volumen y morfología de una tumoración ovárica con el riesgo de malignidad. De Priest y cols., por ejemplo, desarrollaron un **Índice Morfológico (IM)** basado en el volumen tumoral, la estructura de la pared y la estructura de los tabiques o septos. En algunos estudios se demostró que la estructura de los septos no constituía un criterio sólido para identificar una neoplasia ovárica maligna.<sup>44</sup>

En un estudio subsecuente, Veland y cols., propusieron un IM modificado que se basa únicamente en el volumen tumoral y en la estructura de la pared. El volumen ovárico se calculó mediante la fórmula del elipsoide (largo x ancho x altura x 0.523). Los autores construyeron una escala del 0 al 10 acorde con el tamaño tumoral y la complejidad morfológica (Véase Cuadro III).<sup>45</sup>

Cuadro III. Índice Morfológico para tumores ováricos

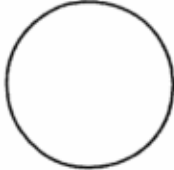
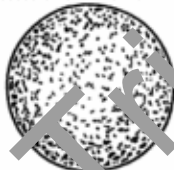

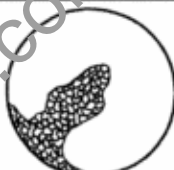
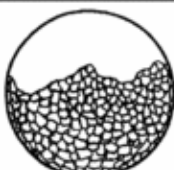

|                            | <i>Categoría</i>          |                                      |   |                              |                               |  |
|----------------------------|---------------------------|--------------------------------------|---|------------------------------|-------------------------------|--|
|                            | 0                         | 1                                    | 2   | 3                            | 4                             | 5  |
| Volumen (cm <sup>3</sup> ) | <10                       | 10-50                                | >50-100                                       | >100-200                     | >200-500                      | >500   |
| <b>Estructura</b>          | Paredes lisas, sonolúcido | Paredes lisas, econogenicidad difusa | Engrosamiento de pared, septos delgados <3 mm | Proyecciones papilares ≥3 mm | Complejo, predominante sólido | Complejo, áreas quísticas y sólidas con líquido extramural |

El riesgo de malignidad se evaluó de manera preoperatoria en 442 pacientes con tumores ováricos. Este IM fue fácilmente interpretado por los médicos gineco-obstetras y se demostró una mínima variación interobservador. El riesgo de malignidad se relacionó significativamente con la puntuación del IM, oscilando de 0.3% en tumoraciones con un IM menor de 5 a 84% en tumoraciones con un IM de 8 o mayor. Los autores indicaron que un IM de 5 o mayor es indicativo de malignidad y se asoció con los siguientes parámetros estadísticos: Sensibilidad = 0.981, Especificidad = 0.808, Valor Predictivo Positivo = 0.409 y Valor Predictivo Negativo de 0.997. **Estos datos y los derivados de diversas investigaciones indican que el IM es un método relativamente efectivo y con un adecuado costo-beneficio para predecir el riesgo de malignidad en una tumoración ovárica.**<sup>46</sup>



Masa anexial compleja con múltiples septos y flujo central que es consistente con un cistadenocarcinoma seroso

## ÍNDICE MORFOLÓGICO

|   | Volumen Tumoral          | Estructura Tumoral  |
|---|--------------------------|---|
| 0 | <10 cm <sup>3</sup>      |    |
| 1 | 10-50 cm <sup>3</sup>    |    |
| 2 | >50-100 cm <sup>3</sup>  |    |
| 3 | >100-200 cm <sup>3</sup> |   |
| 4 | >200-500 cm <sup>3</sup> |  |
| 5 | >500 cm <sup>3</sup>     |  |

La utilización del **Doppler** como método para distinguir entre una tumoración ovárica benigna de una maligna se fundamenta en la diferencia que ocurre en la “resistencia” al flujo entre los vasos sanguíneos que irrigan al tejido ovárico normal y la que presentan aquellos asociados con tumoraciones malignas. Con la angiogénesis tumoral, se verifica un incremento

en el número y tortuosidad de los vasos. Estos vasos carecen de íntima muscular y generalmente presentan una baja impedancia al flujo.

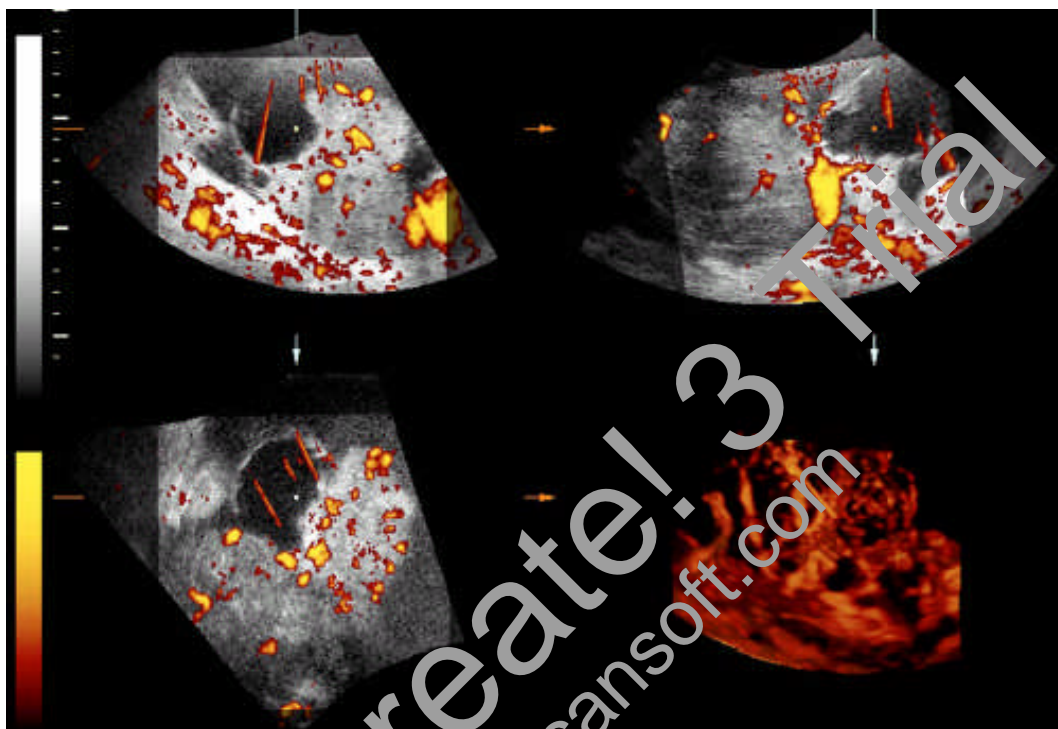


Imagen de Doppler en 3 D de una masa anexial compleja con componentes sólidos que se originan de su superficie interna. El Doppler en 3 D revela una compleja arquitectura vascular con una disposición caótica de los vasos.

Kuziak y cols., han reportado ciertos patrones del flujo y de los índices de resistividad que son característicos de masas pélvicas malignas.<sup>43</sup> Por otra parte, Taylor y Schwartz presentaron datos sugestivos en relación de que los índices de resistividad y pulsatilidad no siempre resultan eficaces para aseverar la benignidad de las masas pélvicas.<sup>39</sup>



Desafortunadamente, estudios recientes confirmaron que existe un traslape significativo en los índices de flujo por **Doppler** entre neoplasias benignas y malignas del ovario. En consecuencia resulta difícil determinar el riesgo de malignidad mediante la utilización del **Doppler pulsado**.



Imagen de Doppler en 2D de una masa anexial compleja con áreas sólidas

Se están realizando estudios para evaluar el **Doppler con medio de contraste**, aunque esta tecnología requiere de equipos sofisticados y un entrenamiento especial del médico ultrasonografista.

Por el momento, los estudios con **Doppler** se consideran como pruebas complementarias en pacientes con tumoraciones ováricas en las que se sospeche malignidad con base en el **IM** o en los **marcadores séricos**.<sup>47</sup>

**En resumen, los criterios morfológicos evaluados mediante ultrasonografía, representan la mejor técnica disponible para sospechar malignidad de una masa anexial.**

Con frecuencia, se identifican pequeños quistes ováricos mediante **estudios ecográficos** en mujeres post-menopáusicas. Aproximadamente, 8 a 9% de las mujeres post-menopáusicas en las cuales no se palpan los ovarios durante la exploración ginecológica, al practicar un **estudio ultrasonográfico**, se visualizan quistes ováricos entre 1.5 a 3.0 cm. de diámetro. Estos quistes no requieren ser removidos si tienen un aspecto unilocular y se asocian con un nivel normal del **CA-125** y estudios normales con **Doppler a color**. Las mujeres post-menopáusicas con masas pélvicas que al examen **ultrasonográfico** muestran un aspecto complejo, o bien quistes simples asociados con niveles elevados de **CA-125** o con estudios de **Doppler** anormales, deben someterse a intervención quirúrgica.

Cuando los ovarios se encuentran aumentados de tamaño en mujeres en los años de vida reproductiva, es razonable considerar que con frecuencia obedece a quistes funcionales, endometriosis, quistes del cuerpo lúteo o quistes ováricos benignos.

Aunque se han referido diversos **marcadores tumorales** asociados con cáncer del ovario, el más confiable es el **antígeno CA-125**. Un marcador ideal debería tener una elevada sensibilidad (pocos resultados falso-negativos), una elevada especificidad (pocos resultados falso-positivos) y una elevada eficacia. Los niveles séricos de **CA-125** se encuentran elevados

(>35 U/ml) en aproximadamente 50% de las pacientes con cáncer epitelial del ovario en estadio I y en más del 90% de los casos de enfermedad avanzada.

El **CA-125** también se eleva en diversas condiciones ginecológicas benignas incluyendo enfermedad inflamatoria pélvica y endometriosis; sin embargo, estas condiciones ocurren con menor frecuencia en la mujer post-menopáusica.<sup>48</sup>

Malkasian y cols., por ejemplo, evaluaron los niveles de **CA-125** de manera preoperatoria en 63 pacientes con neoplasias ováricas malignas y 63 pacientes con lesiones ováricas benignas. Los autores reportaron que un nivel serico de **CA-125** mayor de **65 U/ml** predijo adecuadamente al cáncer de ovario en 49% de las pacientes pre-menopáusicas y en el 98% de las pacientes post-menopáusicas.<sup>49</sup>

Mediante un estudio multi-institucional, Baron y cols., reportaron que se requiere un valor de **CA-125** mayor de **135 U/ml** para alcanzar 100% de especificidad y distinguir entre cáncer del ovario de las neoplasias ováricas benignas.<sup>50</sup>

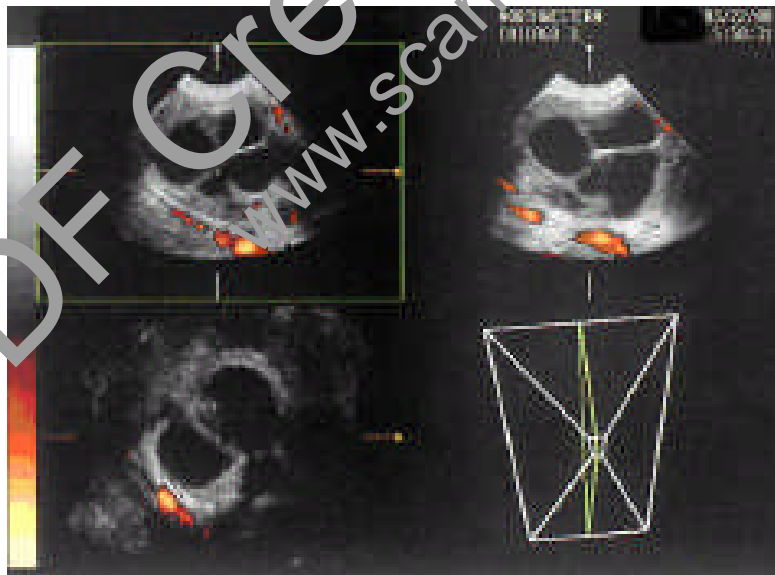
Con el progreso en la tecnología molecular se han identificado diversos marcadores tumorales para cáncer del ovario que incluyen el **CA-15.3**, **CA-72.4**, **CA-19.9** y el **factor soluble de crecimiento epidérmico**. Sin embargo, por el momento existe poca evidencia de que su utilización en un panel multi-modal sea superior al **CA-125**.

El **perfil proteómico** del suero utilizando **espectroscopía** de masas ha sido propuesto de manera reciente como un método para detectar cáncer del ovario.

En el 2002, Pretricoiu y cols., con esta tecnología reportaron el **perfil proteómico** que podría discriminar completamente las pacientes con cáncer del ovario de controles normales o pacientes con enfermedades ginecológicas benignas. Diversos investigadores señalan que se requiere de un mayor número de estudios para que esta tecnología desarrolle todo su potencial y mientras tanto debe continuar utilizándose para fines de investigación.<sup>51</sup>

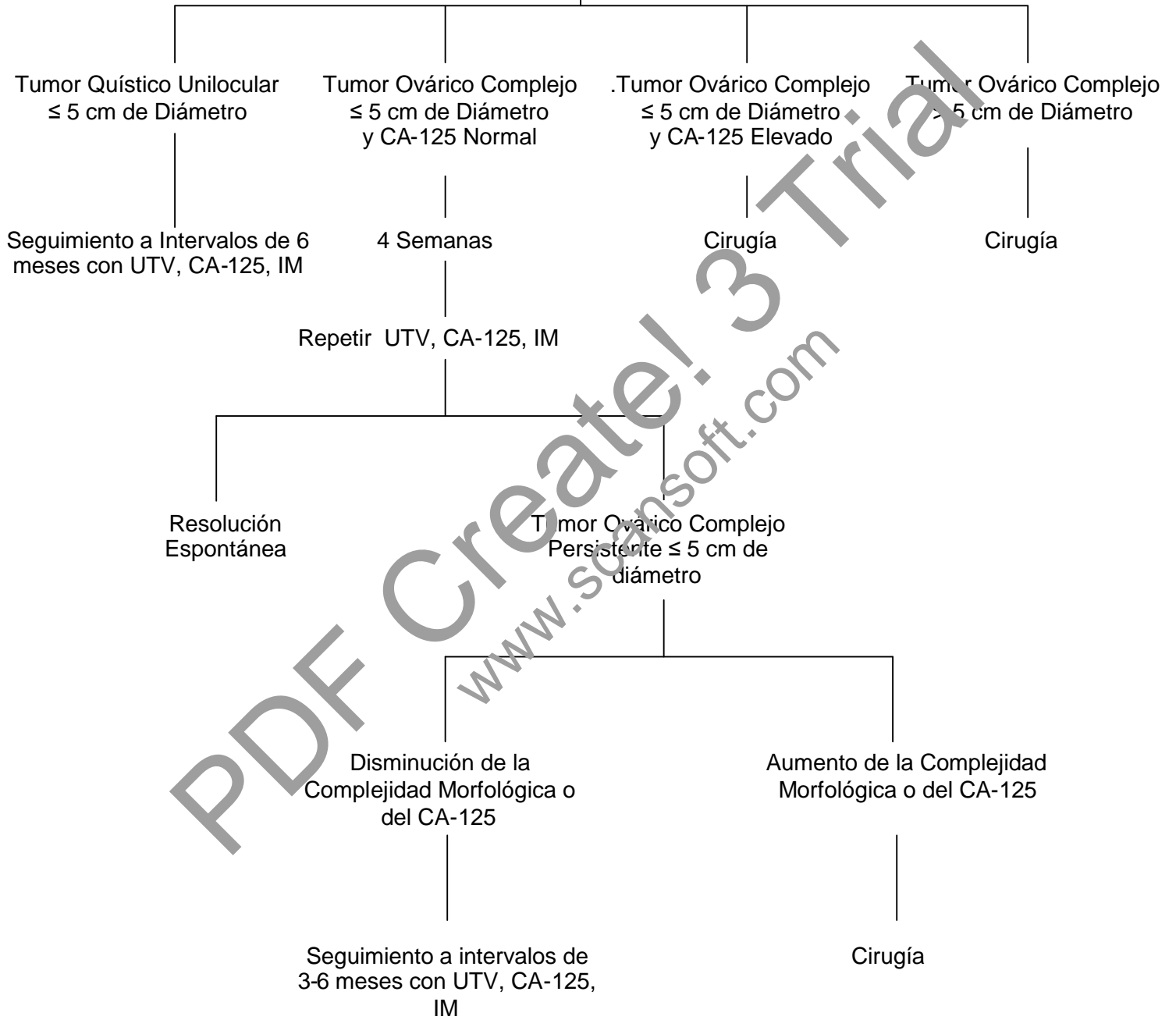
La estrategia de manejo para la mujer post-menopáusica con una masa anexial debería ser diseñada de tal manera que permita realizar un seguimiento clínico sin cirugía en pacientes con riesgo mínimo de neoplasia ovárica maligna, mientras que al identificar las pacientes con riesgo intermedio o elevado debe realizarse una intervención quirúrgica apropiada.

La morfología de la tumoración ovárica y la producción de marcadores tumorales frecuentemente se modifican con el tiempo así que debe enfatizarse la importancia de un adecuado seguimiento. Diversos autores han propuesto el siguiente algoritmo de manejo:<sup>46</sup>



Masa anexial compleja con múltiples septos y sin flujo central que es consistente con un cistadenoma seroso

Ultrasonido Transvaginal (UTV)  
CA-125  
Índice Morfológico (IM)



En toda mujer post-menopáusica con diagnóstico de masa anexial, se debe realizar un estudio de **UTV** y determinación de niveles del **antígeno CA-125**. Las pacientes con tumoraciones ováricas quísticas uniloculares menores de 5 cm. de diámetro y un nivel normal de **CA-125** esencialmente no tienen riesgo de enfermedad maligna y pueden ser monitorizadas sin cirugía a intervalos de 6 meses o hasta que ocurra la resolución, mediante estudios repetidos de **UTV** y cuantificaciones de **CA-125**. Está demostrado que más de la mitad de estas lesiones quísticas se resuelven de manera espontánea dentro de los 60 días a partir de su detección. Las pacientes con una tumoración ovárica compleja menor de 5 cm. de diámetro y niveles séricos normales de **CA-125** deberán tener un seguimiento clínico y repetir la **UTV** y la determinación de **CA-125** en las siguientes cuatro semanas. En caso de que la tumoración aumente de volumen o incremente su complejidad, o bien si los niveles de **CA-125** se elevan, la tumoración debe ser removida quirúrgicamente. En caso de que la tumoración disminuya de tamaño o complejidad y los niveles de **CA-125** permanezcan normales la paciente puede ser manejada de manera conservadora con seguimiento clínico a intervalos de 3 a 6 meses. Cualquier paciente post-menopáusica con una tumoración ovárica compleja y niveles elevados de **CA-125** debe ser inmediatamente sometida a intervención quirúrgica.<sup>46</sup>

Se han realizado estudios para determinar niveles de **CA-125** en mujeres con quistes benignos. Está documentado que con frecuencia los niveles de **CA-125** se encuentran elevados y pueden confundir el diagnóstico si se considera como punto de corte el estándar de 35 U/ml para distinguir entre quistes benignos de tumores malignos. Los quistes que muestran apariencia de ser funcionales deben seguirse mediante **ultrasonido** varios ciclos menstruales. Con frecuencia, estos quistes desaparecen durante el período de observación. Los quistes funcionales también se resuelven cuando se administran anticonceptivos orales. Los quistes neoplásicos no desaparecen bajo la influencia de anticonceptivos orales. Cuando se incrementan los niveles de **CA-125** durante el período de observación puede ser indicativo de

que esté presente una enfermedad maligna. Por otra parte, cuando los valores de **CA-125** permanecen estables o disminuyen, generalmente reflejan la presencia de un quiste funcional.

Las determinaciones del **CA-125** deben obtenerse siempre cuando la paciente no se encuentre menstruando, debido a que la menstruación se asocia con elevaciones importantes del **CA-125** sérico.<sup>46</sup>

Los estudios de **Tomografía Computarizada (TC)** son de utilidad para evaluar la extensión de la enfermedad cuando se encuentra una masa pélvica. Este estudio permite la evaluación de los ganglios linfáticos retroperitoneales en el área para-aórtica y la identificación de implantes intraperitoneales y mesentéricos.

La **laparoscopia diagnóstica** se está utilizando para evaluar dolor pélvico inexplicable, así como pequeñas masas anexiales. La dificultad con el procedimiento laparoscópico en la evaluación de las masas pélvicas consiste en el peligro de ocasionar la ruptura de un tumor maligno.

En general, cuando un tumor ovárico en estadio IA puede ser removido de manera intacta, existe poca evidencia de que la quimioterapia adicional pueda tener algún impacto en la supervivencia, y que esta es extremadamente buena. Sin embargo, si durante el procedimiento quirúrgico/laparoscópico se rompe algún quiste maligno, la paciente requiere de radioterapia o quimioterapia citotóxica.<sup>52</sup>

Otra técnica para el diagnóstico de cáncer del ovario es la **citología peritoneal**. La aspiración de líquido de ascitis para estudio citológico se realiza de manera rutinaria para identificar células malignas. En caso de no haber ascitis, puede instilarse solución salina de

manera percutánea o bien a través del ápex vaginal para realizar un lavado de la cavidad abdominal y de la pelvis. El líquido se extrae y se envía para su estudio citológico. Esta técnica diagnóstica puede ocasionar cierta molestia para la paciente y se le asocia con un elevado índice de resultados falso-positivos.

**El CA-125 sérico constituye el estándar de oro de los marcadores tumorales para la evaluación de masas pélvicas, particularmente los cánceres epiteliales del ovario.**<sup>52</sup>

La **alfa-fetoproteína sérica (AFP)** y la **gonadotropina coriónica humana (HGC)** han sido de utilidad para reconocer de manera preoperatoria la presencia de un tumor del seno endometrial, de un carcinoma embrionario, un coriocarcinoma o un tumor de células germinales. Sin embargo, en la mayoría de mujeres jóvenes con este tipo de neoplasia, no se les diagnostica su calidad maligna de manera preoperatoria. Así, la mayor utilidad de la **AFP** y la **HGC** consiste en monitorizar la efectividad de la terapéutica implementada.<sup>53</sup>

### **Estadificación.**

El cáncer del ovario es una entidad en la que se debe realizar una minuciosa estadificación quirúrgica. Para lo cual, es muy importante que el médico gineco-obstetra conozca bien el sistema de estadificación para los carcinomas primarios del ovario de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (Cuadro IV).

Como se señaló con anterioridad, el cáncer del ovario se disemina por extensión directa a los órganos vecinos o por exfoliación de células hacia cavidad peritoneal que pueden implantarse en el peritoneo parietal y visceral. También se disemina por vía linfática, principalmente hacia los ganglios linfáticos de las cadenas ilíacas externas y del obturador, así como también por los vasos gonadales a la cadena de ganglios linfáticos para-aórticos.



El procedimiento de estadificación quirúrgica debe evaluar los sitios en los cuales puede diseminarse el cáncer del ovario.

Cuadro IV. Cuadro Estadificación FIGO.

| Estadio | Descripción  |
|---------|--|
| I       | Crecimiento Limitado a los Ovarios   |
| IA      | Un ovario; no ascitis; cápsula intacta; sin tumor en superficie externa  |
| IB      | Dos ovarios; no ascitis; cápsula intacta; sin tumor en superficie externa  |
| IC      | Uno o ambos ovarios con tumor en superficie externa; ruptura de la cápsula; o ascitis; o células malignas en lavado peritoneal |
| II      | Extensión pélvica  |
| IIA     | Compromiso del útero y/o trompas   |
| IIB     | Compromiso de otros tejidos pélvicos   |
| IIC     | Estadio IIA o IIB con factores como en el IC   |
| III     | Implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios inguinales o retroperitoneales positivos                                |
| IIIA    | Limitado a la pelvis verdadera; ganglios negativos; implantes microscópicos en peritoneo abdominal                             |
| IIIB    | Implantes en peritoneo abdominal $\leq 2$ cm; ganglios negativos   |
| IIIC    | Implantes abdominales $> 2$ cm. y/o ganglios inguinales o retroperitoneales positivos  |
| IV      | Metástasis a distancia   |

Existe otro sistema de estadificación bastante utilizado y conocido como “**Sistema AJCC/TNM**”. Éste describe la extensión del Tumor (T) primario, la ausencia o presencia de metástasis a los ganglios o Nódulos (N) linfáticos cercanos y la ausencia o presencia de Metástasis (M) a distancia.

## **Categorías T para el cáncer ovárico.**

**Tx:** No es posible una descripción de la extensión del tumor debido a información incompleta

**T1:** El cáncer está presente solamente en los ovarios (uno o ambos)

**T1a:** El cáncer está en un ovario, no ha penetrado fuera del ovario, y no está presente en el líquido que se extrajo de la pelvis.

**T1b:** El cáncer está en ambos ovarios, no ha penetrado fuera de ellos, y no está presente en el líquido que se extrajo de la pelvis.

**T1c:** El cáncer está en uno o ambos ovarios y ha penetrado fuera de ellos o está presente en el líquido que se extrajo de la pelvis.

**T2:** El cáncer está en uno o ambos ovarios, se está extendiendo a los tejidos pélvicos, y/o también se ha propagado a la superficie del recubrimiento pélvico.

**T2a:** El cáncer se ha propagado al útero y/o a las trompas de Falopio, y no está presente en el líquido que se extrajo de la pelvis.

**T2b:** El cáncer se ha propagado a otros tejidos pélvicos, y no está presente en el líquido que se extrajo de la pelvis.

**T2c:** El cáncer se ha propagado al útero y/o a las trompas de Falopio y/o a otros tejidos pélvicos y está presente en el líquido que se extrajo de la pelvis.

**T3:** El cáncer está en uno o ambos ovarios y se ha propagado al recubrimiento abdominal fuera de la pelvis.

**T3a:** Las propagaciones de los tumores son muy pequeñas y no se pueden ver a menos que sea mediante un microscopio.

**T3b:** Las propagaciones de los tumores pueden verse, pero miden menos de 2 centímetros (0.8 pulgadas).

**T3c:** Las propagaciones de los tumores miden más de 2 centímetros (0.8 pulgadas).

#### **Categorías N para el cáncer ovárico.**

Las categorías N indican si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos regionales y, de ser así, cuántos ganglios se han afectado.

**Nx:** No es posible la descripción de ganglio linfático ya que no hay suficiente información.

**N0:** Ningún ganglio linfático afectado.

**N1:** Hay células cancerosas en los ganglios linfáticos regionales cercanos al tumor

## **Categorías M para el cáncer ovárico.**

Las categorías M indican si el cáncer se ha propagado a órganos distantes, tales como el hígado, pulmones o los ganglios linfáticos no regionales.

**Mx:** No es posible describir la propagación a distancia ya que no hay suficiente información.

**M0:** No hay propagación a distancia

**M1:** Hay propagación a distancia

## **Categorías de grado.**

(Mientras mayor es el grado, más probabilidad existe de propagación)

**Grado 1:** Bien diferenciado (se parece al tejido normal del ovario)

**Grado 2:** No tan bien diferenciado (se parece menos al tejido del ovario)

**Grado 3:** Mal diferenciado (se parece muy poco al tejido del ovario)

## **Agrupación de las etapas.**

Una vez que se determinan las categorías T, N y M de la paciente, se combina esta información en un proceso llamado agrupación de las etapas, el cual se presenta en números

romanos del I (la etapa menos avanzada) al IV (la etapa más avanzada). La tabla siguiente ilustra cómo las categorías TNM son agrupadas juntas en etapas.

### **Significado de las etapas del cáncer del ovario.**

**Etapa I:** El cáncer todavía está contenido dentro del ovario (o de los ovarios).

**Etapa IA:** Se ha presentado cáncer en un solo ovario y el tumor está restringido al interior del ovario. La superficie externa del ovario no tiene cáncer. En los exámenes de laboratorio de las muestras de lavado del abdomen y la pelvis no se encontró ninguna célula cancerosa.

**Etapa IB:** El cáncer está presente dentro de ambos ovarios, pero no hay ningún tumor en las superficies externas. En el examen de laboratorio de las muestras de lavado del abdomen y la pelvis no se encontró ninguna célula cancerosa.

**Etapa IC:** El tumor se encuentra en uno o ambos ovarios y una o más de las siguientes condiciones están presentes:

• Cáncer en la superficie externa de por lo menos uno de los ovarios

• En el caso de tumores quísticos (tumores llenos de líquido), la cápsula (la pared externa del tumor) tiene una ruptura

• En el examen de laboratorio se encontraron células cancerosas en el líquido o en las muestras de lavado del abdomen.

**Etapas II:** El cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios y también se ha propagado a otros órganos en la pelvis (como el útero, las trompas de Falopio, la vejiga, el colon sigmoide o el recto).

**Etapas IIA:** El cáncer se ha propagado, o ya ha invadido al útero, o a las trompas de Falopio o a ambos órganos. En el examen de laboratorio de las muestras de lavado del abdomen no se encontraron células cancerosas.

**Etapas IIB:** El cáncer se ha propagado a otros órganos cercanos en la pelvis, como la vejiga, el colon sigmoide o el recto. En el examen de laboratorio del líquido del abdomen no se encontraron células cancerosas.

**Etapas IIC:** El cáncer se encuentra en los órganos ubicados en la pelvis, al igual que en las etapas IIA o IIB, y en el examen de laboratorio se encontraron células cancerosas en las muestras de lavado del abdomen.

**Etapas III:** El cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios y una o más de las circunstancias siguientes están presentes: (1) el cáncer se ha propagado más allá de la pelvis, al recubrimiento del abdomen, (2) el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos.

**Etapas IIIA:** Durante la cirugía de clasificación por etapas, el cirujano puede ver que el cáncer se encuentra en el ovario o los ovarios, pero no puede ver cáncer a simple vista (que se pueda ver sin un microscopio) en el abdomen y el cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos. Sin embargo, cuando las biopsias se examinan microscópicamente, se encuentran diminutos depósitos de cáncer en el recubrimiento de la parte superior del abdomen.

**Etapa IIIB:** El cáncer está presente en uno o ambos ovarios y hay depósitos de cáncer en el abdomen, los cuales son lo suficientemente grandes como para que el cirujano los pueda ver, pero no miden más de 2 cm de ancho. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos.

**Etapa IIIC:** El tumor se encuentra en uno o ambos ovarios y una o ambas de las circunstancias siguientes está presente:

El cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos.

En el abdomen hay depósitos de cáncer que miden más de 2 cm de ancho (aproximadamente 3/4 de pulgada).

**Etapa IV:** Esta es la etapa más avanzada del cáncer del ovario. El cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios. Han ocurrido metástasis a distancia (propagación del cáncer al interior del hígado, los pulmones u otros órganos que están fuera de la cavidad peritoneal). Si se encuentran células de cáncer del ovario en el líquido pleural (procedentes de la cavidad que rodea los pulmones) también es evidencia de que la enfermedad se encuentra en la etapa IV.

**Cáncer del ovario recurrente:** Esto significa que la enfermedad ha regresado (recurrido) después de terminado el tratamiento.

La estadificación quirúrgica completa es necesaria para evaluar adecuadamente a la paciente y recomendar alguna terapia adicional. Para efectuar una adecuada estadificación quirúrgica se requiere realizar una incisión vertical que se extienda de la pelvis a la porción superior del abdomen. Al entrar a cavidad peritoneal, debe aspirarse cualquier líquido presente y enviarse para su estudio citológico. En caso de no haber líquido, de manera rutinaria debe

irrigarse la pelvis y los espacios para-cólicos con solución salina normal.<sup>54</sup> Posteriormente se aspira el líquido y se envía para su estudio citológico. Debe realizarse una inspección cuidadosa de la cavidad abdominal. En caso de existir adherencias debe efectuarse lisis de las mismas y tomar muestras para evaluación microscópica. Si no existe carcinomatosis intraperitoneal, se recomienda reseca primero el tumor y posteriormente proceder a la estadificación quirúrgica. Aquellas mujeres quienes son operadas por un tumor que aparentemente está confinado a un ovario y desean preservar la fertilidad, el ovario contralateral debe ser biopsiado. La preservación de la fertilidad podría considerarse en la mujer en edad reproductiva con un tumor de bajo potencial maligno del ovario o un cáncer epitelial invasivo confinado a un ovario. Deben obtenerse muestras del peritoneo pélvico proveniente del área de los ligamentos infundíbulo-pélvico y redondo ipsilaterales, del fondo de saco de Douglas y de la vejiga urinaria. Los ganglios linfáticos pélvicos retroperitoneales deben removerse en todas las pacientes con tumores unilaterales. En las pacientes en quienes se sospecha enfermedad bilateral, debe tomarse muestra de los ganglios linfáticos pélvicos, igualmente de manera bilateral. Cualquier ganglio retroperitoneal aumentado de tamaño debe ser removido, independientemente de su localización. La linfadenectomía es muy importante para el proceso de estadificación, especialmente cuando la enfermedad se encuentra aparentemente confinada a un ovario. En este caso, se encuentra que hasta el 20% de las pacientes tienen metástasis a ganglios para-aórticos.<sup>55</sup>

Si durante la visualización quirúrgica no se encuentra enfermedad en el omento, será suficiente realizar una omentectomía intra-cólica para fines diagnósticos. Cuando existe enfermedad en el omento, éste debe removerse a partir de la curvatura mayor del estómago. La evaluación abdominal debe continuarse con la inspección cuidadosa del hemidiafragma derecho, la serosa y el parénquima hepático. Si no se visualiza la presencia de enfermedad, se toma una muestra de 1 cm. x 2 cm. de peritoneo proveniente del diafragma suprahepático,



teniendo cuidado de no remover la musculatura subyacente ya que puede crearse un pneumotórax. Se inspeccionan detalladamente los espacios para-cólicos y si no se encuentra enfermedad se toman tiras de peritoneo de 3 cm. x 5 cm. Posteriormente, se evalúa el intestino delgado y se remueve cualquier implante del intestino o del mesenterio. El colon se inspecciona y se moviliza para visualizar el área para-aórtica. Si la paciente se clasifica como estadio III y el tumor residual es menor de 1 cm. entonces se remueven los ganglios retroperitoneales. En caso contrario, no se realiza linfadenectomía.

Como regla general, en la mujer post-menopáusica debe practicarse histerectomía total abdominal y salpingo-ooforectomía bilateral.

Una situación relativamente frecuente es intervenir quirúrgicamente una paciente con diagnóstico preoperatorio de un proceso benigno y encontrar una neoplasia maligna del ovario. En estos casos, resulta conveniente referirla con un ginecólogo-oncólogo para realizar su estadificación quirúrgica.<sup>55, 56</sup>

### **Detección.**

La detección exitosa de cáncer del ovario, por definición, disminuiría la mortalidad y morbilidad de la enfermedad. Con las pruebas actualmente disponibles, la detección rutinaria para cáncer del ovario no puede ser recomendada. La detección exitosa de cualquier enfermedad maligna, requiere que sea eficaz para detectar la enfermedad en estadio temprano o en etapa pre-maligna.

Aunque los patrones de diseminación de cáncer del ovario han sido bien definidos, su historia natural precisa permanece sin ser completamente comprendida. No se ha establecido si el estadio I no tratado, progresa de manera rutinaria a estadios más avanzados. Aún si

evoluciona progresivamente del estadio I al estadio IV, el marco temporal de dicha progresión permanece sin ser establecido. Todo el peritoneo se encuentra en riesgo de que se desarrolle carcinomatosis después de realizar una ooforectomía. Adicionalmente, está descrito el síndrome de carcinomatosis peritoneal extra-ovárica, caracterizado por la diseminación intraperitoneal del carcinoma epitelial, con ovarios histológicamente normales. Por otra parte, no existe evidencia de que ocurra una lesión pre-maligna. Asimismo, no existe evidencia experimental que sugiera que un quiste de ovario pueda progresar a un tumor de bajo potencial maligno y luego a un carcinoma invasivo.

La principal razón por la cual la detección no se recomienda es debido a que las técnicas disponibles (**palpación ovárica**, **UTV** y determinación del **CA-125**) son inadecuadas para utilizarlas como medidas de detección en la población general. Estas pruebas tienen limitaciones en cuanto a su sensibilidad y especificidad. Debido a que se requiere efectuar laparotomía para el diagnóstico definitivo de cáncer del ovario, el Valor Predictivo Positivo (VPP) para la detección es la principal consideración por el costo, morbilidad e incluso mortalidad asociada con laparotomías innecesarias, secundarias a resultados falso-positivos de las pruebas de detección. **El VPP se define como la relación de un resultado verdadero positivo (por laparotomía) entre la suma de resultados verdadero-positivos y falso-positivos.**<sup>57</sup>

Mientras el examen ginecológico continúa siendo recomendado para todas las mujeres, la **palpación ovárica** no ha sido establecida como procedimiento de detección útil.

La mayoría de los estudios de detección han utilizado **marcadores séricos tumorales** o **ultrasonografía** o ambos.<sup>57</sup>

A pesar que los niveles séricos del **CA-125** se correlacionan con la progresión o regresión de la enfermedad establecida y también son útiles durante la evaluación preoperatoria de una masa pélvica, esta prueba no tiene la suficiente especificidad para utilizarla como medida de detección para el cáncer del ovario. Además del cáncer ovárico, muchas condiciones pueden causar elevación del **CA-125** incluyendo cirrosis, peritonitis, pancreatitis, endometriosis, miomatosis uterina, quistes ováricos benignos y enfermedad inflamatoria pélvica.

En un estudio sueco, se determinaron anualmente los niveles de **CA-125** en 550 mujeres mayores de 40 años de edad. En aquellas con niveles mayores de 30 U/ml, se obtuvieron determinaciones secuenciales del **CA-125** con intervalos cada tres meses, junto con exámenes ginecológicos y **ultrasonido transabdominal** realizado cada seis meses. En ese estudio, se encontraron 175 mujeres con niveles elevados de **CA-125** y se detectaron seis neoplasias del ovario.<sup>58</sup>

La **UTV** constituye una alternativa más específica en comparación con la **ultrasonografía transabdominal** y el **CA-125**. En estudios efectuados en la Universidad de Kentucky, EUA., que incluyeron más de 3,000 mujeres post-menopáusicas asintomáticas, el VPP que se encontró fue menor del 10%.<sup>59</sup>

En un esfuerzo por mejorar el índice de resultados falso-positivos de la **UTV**, se han realizado estudios con **Doppler a color**, con la finalidad de identificar áreas de vascularización que se asocian con malignidad. Sin embargo, la adición del **Doppler a color** no mejora la eficacia global de la detección mediante **ultrasonografía**.<sup>60</sup>

Diversos investigadores han utilizado una combinación secuencial del **CA-125** y **ultrasonografía**. En un estudio realizado en Inglaterra, se incluyeron 22,000 mujeres

voluntarias sin antecedente familiar de cáncer del ovario para determinación de **CA-125**, seguido por **ultrasonografía transabdominal** cuando se encontraron elevaciones mayores a 30 U/ml. Se realizó laparotomía en toda mujer con una anomalía ovárica detectable. En dicho estudio, se encontraron 11 mujeres con cáncer del ovario, de las cuales, siete casos se encontraban en estadio III o IV. El VPP fue menor del 10% para enfermedad en estadio temprano.<sup>61</sup>

Se realizaron diversos estudios clínicos no controlados para la detección de cáncer del ovario en más de 36,000 mujeres. Se identificaron un total de 41 casos de cáncer del ovario, pero sólo 12 casos en mujeres con enfermedad en estadio I. En las 29 mujeres diagnosticadas con enfermedad en estadio avanzado, es improbable que la sobrevida haya mejorado de manera significativa por el diagnóstico, debido a que la enfermedad ya se ha diseminado a través de la cavidad peritoneal. La detección puede ser más efectiva en mujeres con antecedente familiar de cáncer del ovario. Sin embargo, a la fecha no existe evidencia de que la detección en poblaciones de riesgo, tenga un impacto benéfico sobre la morbilidad y mortalidad.<sup>62</sup>

Se están realizando estudios sobre detección de cáncer del ovario. Uno de ellos, en el Instituto Nacional de Cáncer (EUA) con detección anual de **CA-125**, **UTV** y examen ginecológico en 76,000 mujeres de 60 años en adelante. Las participantes recibirán seguimiento durante 10 años.<sup>63</sup>

Por otra parte, está en realización un estudio multicéntrico en Londres que evaluará 120,000 mujeres post-menopáusicas en donde se efectúa detección con **UTV** seguida por **Doppler a color**.<sup>64</sup>

Asimismo, se están realizando estudios para identificar marcadores tumorales más sensibles. Se ha detectado **Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos (M-CSF)** en tumores ováricos epiteliales y en 70% de muestras del suero y/o ascitis de pacientes con diagnóstico de carcinoma. Al parecer, los niveles séricos de **M-CSF**, junto con los niveles de **CA-125** pueden ser más predictivos que los niveles de **CA-125** considerados de manera aislada. De manera similar, el **OVX-1** constituye un nuevo anticuerpo que puede complementar los resultados del **CA-125**. La combinación de ambos anticuerpos ha sido muy eficaz para predecir la presencia de enfermedad residual para procedimientos quirúrgicos de segundo vistazo.<sup>65</sup>

En estudios preliminares, mediante un panel conformado por **CA-125**, **M-CSF** y **OVX-1** se ha demostrado que es factible identificar el cáncer del ovario en estadio temprano, con una elevada sensibilidad y una moderada especificidad.

Los niveles de estos marcadores tumorales y su patrón temporal han sido analizados prospectivamente para ayudar a identificar el riesgo individual de cáncer del ovario.<sup>66</sup>

Está descrito que el **ácido lisofosfatídico**, que se encuentra elevado en casos de ascitis maligna, puede ser también de utilidad como un marcador predictivo para cáncer del ovario, debido a que en un estudio se demostraron niveles elevados en nueve de 10 pacientes con enfermedad en estadio I. Se están realizando estudios de sensibilidad y especificidad con respecto a este marcador.<sup>67</sup>

En virtud de que la detección no ha sido efectiva para el diagnóstico temprano de cáncer del ovario, diversos autores han recomendado la realización de ooforectomía profiláctica en ciertos grupos de mujeres consideradas de alto riesgo. Sin embargo, continúa el riesgo para

desarrollar carcinomatosis peritoneal, aún cuando se han removido quirúrgicamente ovarios con características normales. Está en realización un estudio multicéntrico prospectivo para evaluar el papel de la ooforectomía profiláctica en mujeres de alto riesgo. Los resultados preliminares apoyan el papel protector de la ooforectomía, aunque se ha demostrado que ocurre carcinomatosis peritoneal con una frecuencia mayor en el grupo de mujeres de alto riesgo. Karlan y cols., reportaron el hallazgo de carcinoma papilar seroso peritoneal en mujeres con historia familiar de cáncer del ovario. Estos autores investigaron mutaciones BRCA1 y BRCA2 y encontraron mutaciones BRCA1 en cuatro de estas pacientes.<sup>68</sup>

### **Factores pronósticos.**

Después de la laparotomía, los hallazgos clínicos e histológicos son usados para seleccionar la terapia post-operatoria. Por otra parte se están evaluando diversos factores pronósticos para seleccionar la terapéutica. Los datos que han demostrado ser de utilidad incluyen:

- Estadio FIGO.
- Subtipo histológico.
- Factores asociados con diseminación tumoral.
- Ascitis maligna.
- Lavado peritoneal con células malignas.
- Excrescencias tumorales en la superficie del ovario.
- Ruptura de la cápsula tumoral.
- Adherencias ováricas densas.
- Enfermedad residual después de cirugía citorréductiva.

El estadio tumoral continúa siendo la variable pronóstica más importante. Las pacientes en estadio I con tumores diferenciados o moderadamente diferenciados tienen un índice de supervivencia a 5 años del 90%. Las pacientes con enfermedad en Estadio I pero con características de mal pronóstico, son incluidas en protocolos de tratamiento similares a pacientes con enfermedad en estadio II. A estas pacientes se les clasifica como pacientes con enfermedad en estadio temprano con características desfavorables.<sup>69</sup>

Aunque existe información limitada sobre el impacto en la supervivencia de algunos factores pronósticos, la ruptura de la cápsula tumoral implica una clasificación correspondiente al estadio IC. Sin embargo, en una serie de pacientes suecas no se encontró efecto adverso en la supervivencia cuando la cápsula tumoral se rompió durante la cirugía. Por otra parte está documentado, el pronóstico adverso de la presencia de ascitis maligna, pero existe poca información pronóstica en pacientes con citología positiva en lavados peritoneales.

A las pacientes con una tumoración confinada al ovario y que presentan adherencias densas, se les debe considerar como portadoras de enfermedad en estadio II, ya que este hallazgo se considera como factor de un pronóstico adverso. El tamaño tumoral y la enfermedad bilateral no muestran significancia pronóstica.

Las pacientes con enfermedad en estadio II, tienen un índice de supervivencia a cinco años de aproximadamente 15 a 20%, que depende principalmente de la presencia de enfermedad en la porción superior del abdomen.

Las pacientes con enfermedad en estadio IV tienen una supervivencia menor al 5% a cinco años. Está demostrado que el volumen de enfermedad residual posterior a cirugía

citorreductora tiene un impacto significativo en la sobrevida de pacientes en enfermedad avanzada.<sup>70</sup>

Aún está por determinarse el impacto pronóstico del subtipo histológico y el grado tumoral en pacientes con cáncer epitelial del ovario.

Diversos autores reportan que los niveles séricos del **CA-125** reflejan el volumen de la enfermedad y mediante un análisis multivariado se ha señalado que los niveles preoperatorios no ejercen un efecto pronóstico en la sobrevida. Sin embargo, está demostrado que los niveles postoperatorios del **CA-125** constituyen una variable pronóstica independiente. Diversos estudios han señalado que el nivel sérico del **CA-125** determinado de manera posterior a tres ciclos de quimioterapia, constituye una variable pronóstica muy eficaz para indicar la probabilidad de una remisión completa.

Está demostrado el papel pronóstico de la edad en la sobrevida de pacientes con cáncer del ovario, ya que las mujeres menores de 65 años tienen una sobrevida media de por lo menos 2 años adicionales en comparación con pacientes de 65 años o mayores.<sup>71</sup>

### **Manejo de la enfermedad en estadio temprano.**

Se señala de manera consistente que las pacientes con cáncer del ovario en estadio temprano no requieren terapia postoperatoria adicional después de efectuar una cuidadosa estadificación por laparotomía.



Las pacientes con enfermedad en estadio IA ó IB, con tumores bien diferenciados o moderadamente diferenciados tienen una sobrevida a 5 años de más del 90%, sin que se les administre terapia adyuvante.

En un estudio que incluyó pacientes con cáncer del ovario en estadio temprano y pronóstico favorable (estadio IA y IB con tumores grado 1 y 2) fueron divididas aleatoriamente en dos grupos, un grupo de pacientes a quienes no se les indicó tratamiento y un grupo de pacientes a quienes se les prescribió melfalán (0.2 mg/Kg/día por 5 días) en ciclos repetidos cada 4 a 6 semanas por un total de 12 ciclos o 18 meses de tratamiento. A las pacientes se les evaluó clínicamente durante un periodo de 6 años, durante el cual solo se reportaron 6 fallecimientos en 81 pacientes: 4 del grupo bajo observación y 2 en el grupo al que se le administró melfalán.<sup>69</sup>

El tratamiento óptimo para pacientes con cáncer del ovario con pronóstico desfavorable continúa siendo motivo de controversia. Existen diferentes opiniones tanto en relación con la modalidad de tratamiento que debe utilizarse (radioterapia externa, radioisótopos peritoneales, quimioterapia) así como con la implementación inmediata de tratamiento o esperar a que la enfermedad evolucione para iniciarlo. Asimismo, aún no existe consenso en relación con la significancia pronóstica de ciertas características clínico-patológicas como la citología peritoneal positiva y la ruptura quirúrgica de la cápsula con contaminación de la pelvis. Los factores clínico-patológicos que se consideran para establecer un pronóstico desfavorable en cáncer del ovario en estadio temprano incluyen clasificación estadio IC y II (FIGO), evidencia histológica de células claras y tumores grado 3.<sup>69</sup>

## **Radioterapia externa.**

A pesar de que la quimioterapia a base de cisplatino o paclitaxel se ha convertido en el tratamiento estándar inicial para las pacientes con cáncer del ovario en estadio temprano con pronóstico desfavorable en casi todos los centros hospitalarios, diversos estudios han demostrado que la aplicación cuidadosa de radioterapia externa en todo el abdomen también resulta muy efectiva.

Estudios no aleatorios sugirieron un control adecuado de la enfermedad pélvica y una importante sobrevida cuando las pacientes con carcinoma del ovario en estadio temprano fueron tratadas con radioterapia pélvica postoperatoria. En particular, las pacientes con enfermedad en estadio II mostraron consistentemente mejores índices de sobrevida. Sin embargo, estos estudios también evidenciaron la importancia del patrón celómico de diseminación metastásica que limita el beneficio de la radiación pélvica.<sup>70,71</sup>

Con base en dichos reportes así como también la respuesta favorable del carcinoma del ovario a los agentes alquilantes, algunos investigadores del Anderson Cancer Center realizaron un estudio prospectivo para comparar la radioterapia pélvica y abdominal contra la radioterapia pélvica junto con la administración de melfalán. En dicho estudio se incluyeron pacientes con carcinoma del ovario en estadio I a II con menos de 2 cm. de enfermedad residual después de cirugía. Los autores reportaron índices de sobrevida similares con ambas modalidades pero la frecuencia de complicaciones intestinales importantes fue mayor en las pacientes que recibieron radioterapia abdominal.<sup>72</sup>

Cuatro años más tarde, Dembo y cols., publicaron los resultados de un estudio similar realizado en el Princess Margaret Hospital en Toronto. Pacientes con cáncer del ovario en estadio IB o II fueron distribuidas aleatoriamente en tres grupos: radioterapia pélvica,

radioterapia abdominal y pélvica o radioterapia pélvica más un agente quimioterápico. A diferencia del estudio del Anderson Center, a estas pacientes se les administró clorambucil, un agente alquilante que ha mostrado índices de respuesta menores al melfalán. Cincuenta pacientes recibieron irradiación abdominal y presentaron mayor índice de supervivencia y mejor control de la enfermedad que aquellas pacientes que recibieron irradiación pélvica y clorambucil.

Estudios subsecuentes de pacientes con tumoración grado I en estadio I ó II, y grado 2 en estadio I o II y pacientes con tumoración grado 3 sin tumoración residual después de cirugía, presentaron un intervalo libre de enfermedad más prolongado después de tratamiento con irradiación abdomino-pélvica.<sup>73</sup>

Diversas publicaciones señalan que pacientes con enfermedad residual postoperatoria han sido curadas únicamente con irradiación abdomino-pélvica; reportándose índices de supervivencia del 40% al 60% a 10 – 15 años en pacientes con enfermedad residual menor de 2 cm. En conclusión, numerosas investigaciones han demostrado que la eficacia de la irradiación abdomino-pélvica es superior a la radioterapia pélvica. Asimismo, también se demostró que el uso únicamente de quimioterapia es insuficiente para el manejo de pacientes con enfermedad residual, particularmente cuando es extrapélvica.<sup>74</sup>

Existen pocos estudios aleatorios que comparan la irradiación abdomino-pélvica con quimioterapia moderna a base de cisplatino y paclitaxel. Aunque existen algunos estudios retrospectivos, ninguno demuestra una evidente ventaja de alguna de estas modalidades en pacientes con enfermedad residual mínima. En 1993, Redman y cols., publicaron los resultados de un estudio aleatorio comparando la irradiación abdomino-pélvica con cisplatino en 40 pacientes con enfermedad residual microscópica, estadios IC a III. El índice de supervivencia a 5

años fue de 58% y 62% en cada grupo respectivamente, pero las implicaciones de dicho estudio se vieron limitadas por contar con un reducido tamaño de muestra.<sup>75</sup>

Aunque la irradiación pélvica se realizaba conjuntamente con la administración de un agente alquilante, este régimen ha caído en desuso a partir de las modalidades basadas en agentes con platino.

### **Radioisótopos intraperitoneales.**

El patrón transcolónico característico de diseminación de cáncer del ovario condujo a implementar el tratamiento con isótopos intraperitoneales a partir del año de 1950 y esta modalidad aún se utiliza en grupos seleccionados de pacientes con enfermedad mínima. El isótopo que se utiliza en la actualidad es el fosfato uránico (<sup>32</sup>P). Debido a que la penetración tisular promedio de las partículas radioactivas que emite es de 1 a 2 mm, este tratamiento resulta inapropiado en pacientes con enfermedad residual macroscópica.

Debido a que el objetivo consiste en la distribución uniforme del isótopo en las distintas superficies peritoneales, las pacientes con adherencias intra-abdominales no son candidatas para este procedimiento. La distribución intra-abdominal se evalúa de manera previa al tratamiento mediante una inyección intra-abdominal de tecnecio <sup>99m</sup>Tc.

En un estudio realizado en 1990 se distribuyeron de manera aleatoria 114 pacientes con cáncer del ovario pobremente diferenciado IA, B, IC, en dos grupos de tratamiento. Un grupo recibió melfalán (0.2mg/kg/d durante 5 días, repetido cada 4 a 6 semanas por 12 ciclos) y el otro grupo recibió <sup>32</sup>P intraperitoneal. El índice de supervivencia a 5 años fue de 81% para las pacientes que recibieron melfalán y 78% para aquellas tratadas con <sup>32</sup>P. Los efectos tóxicos fueron aceptables en ambos grupos de pacientes. Cuatro pacientes (6%) tratadas con <sup>32</sup>P

requirieron cirugía por obstrucción del intestino delgado y dos pacientes (3%) tratadas con melfalán desarrollaron leucemia. Los autores concluyeron que el 32P intra-abdominal constituye un buen tratamiento para estas pacientes debido a su limitada toxicidad y no existe riesgo de leucemia.<sup>69</sup>

En tres estudios aleatorios se comparó el tratamiento de 32P con quimioterapia a base de cisplatino, ninguno de los cuales presentó una diferencia significativa entre las pacientes de ambos tratamientos. Vergoti y cols., trataron 347 pacientes sin enfermedad residual macroscópica con 32P intraperitoneal o cisplatino. Los índices de supervivencia a 5 años fueron 83% y 81% respectivamente. Doce (9%) de 136 pacientes que recibieron 32P presentaron obstrucción del intestino delgado en comparación con dos pacientes que fueron tratadas con cisplatino. Por esta razón, los autores recomendaron el cisplatino como tratamiento estándar.<sup>77</sup>

Young y cols., compararon la mortalidad terapéutica de 32P intraperitoneal con quimioterapia combinada a base de cisplatino y ciclofosfamida en pacientes con enfermedad temprana de alto riesgo. Los índices de supervivencia a cinco años fueron de 76% y 80% respectivamente ( $p=0.08$ ). Los autores concluyeron que el riesgo importante de complicaciones intestinales con 32P sobrepasa la frecuencia de complicaciones hematológicas debidas a quimioterapia, por lo tanto, también recomendaron la quimioterapia como tratamiento de elección.

Los estudios señalados no establecieron si alguna modalidad de terapia adyuvante es superior a una conducta expectante en pacientes con cáncer del ovario en estadio temprano y pronóstico no favorable.<sup>78</sup>

Un grupo italiano de médicos ginecólogos oncólogos realizó una investigación en pacientes con tumores en estadio I ó IB, grado 2 ó 3, que fueron distribuidas en dos grupos: Un grupo de pacientes recibió cisplatino ( $50\text{mg}/\text{m}^2$  por seis ciclos) y el otro grupo únicamente permaneció en observación clínica. Durante un lapso de 76 meses, los índices de sobrevida entre los grupos fueron similares (88% con cisplatino vs 82% en el grupo control) aunque se observó un aumento importante en el lapso libre de enfermedad para aquellas pacientes tratadas con cisplatino (83% vs 65%).

En resumen, de los estudios disponibles en la literatura, resulta evidente que aún no se establece el tratamiento óptimo para pacientes con cáncer del ovario en estadio temprano y pronóstico desfavorable. Las opciones recomendadas incluyen quimioterapia con cisplatino o carboplatino, irradiación abdomino-pélvica y quimioterapia con paclitaxel. Una conducta expectante se ha observado asociada con disminución en el lapso libre de enfermedad. Las operaciones quirúrgicas de segunda mirada después de completar la terapia adyuvante no se recomiendan de manera rutinaria.<sup>79</sup>

### **Tratamiento del cáncer de ovario en estadio avanzado.**

El tratamiento generalmente aceptado para las pacientes con cáncer del ovario en estadio III o IV (estadio avanzado) es similar y consiste en cirugía citorreductiva cuando es factible, seguida por quimioterapia.

### **Citorreducción.**

La cirugía agresiva para remover virtualmente toda tumoración macroscópica constituye una parte integral en el manejo del cáncer ovárico avanzado. El beneficio teórico de la cirugía citorreductiva consiste en remover tumoraciones necróticas grandes con escasa irrigación

sanguínea y remover tumoraciones que están en fase de crecimiento lento, dejando así las tumoraciones más sensibles a la quimioterapia.

En teoría, toda paciente con enfermedad en estadio III y IV es candidata a cirugía citorreductiva. Las pacientes en estadio IV pueden no ser candidatas cuando exista enfermedad a nivel del parénquima hepático, crecimiento de ganglios linfáticos retrocrurales, supraclaviculares, metástasis mediastinales y pulmonares.

Cuando se demuestra mediante TC que la enfermedad abarca la vena porta, está asociada con linfadenopatía suprarrenal, existen metástasis en omento que se extienden hacia el hilio del bazo, entonces la enfermedad se encuentra tan avanzada que son nulas las probabilidades de realizar una adecuada cirugía citorreductiva.<sup>80</sup>

El impacto de la cirugía citorreductiva en relación con la supervivencia de las pacientes ha sido cuestionado.

En caso de que pueda realizarse una cirugía citorreductiva óptima, dejando menos de 1 a 2 cm. de diámetro de tumor residual, está demostrado que la supervivencia varía de 25 a 40 meses a diferencia de pacientes en las cuales la cirugía fue subóptima ya que presentan una supervivencia entre 10 a 18 meses.<sup>81</sup>

### **Impacto de la cirugía citorreductiva primaria.**

El papel de la cirugía citorreductiva quedó demostrado por Griffiths en el año de 1974, cuando demostró que la supervivencia se relacionó con el resultado de la cirugía citorreductiva en la paciente con cáncer del ovario en estadio avanzado. En una revisión retrospectiva se encontró que las pacientes sin enfermedad residual tuvieron una supervivencia media de 39 meses, en

comparación con una sobrevida de 29 meses en aquellas pacientes con enfermedad residual menor de 0.5 cm., dieciocho meses de sobrevida cuando la enfermedad residual fue de 0.6 a 1.5 cm. y de 11 meses en aquellas pacientes con enfermedad residual mayor a 1.5 cm. Las pacientes en quienes resulta factible realizar una cirugía citoreductiva óptima tienen la misma sobrevida que aquellas pacientes con metástasis abdominales mínimas al momento de cirugía. Reportes subsecuentes que comprendieron numerosas series de pacientes han confirmado que una cirugía citoreductiva agresiva que logra una tumoración residual menor de 2 cm. incrementa significativamente la sobrevida de las pacientes.<sup>82</sup>

Dos estudios de la GOG (Gynecology Oncology Group) proporcionaron importante información en relación con el impacto de la cirugía citoreductiva en pacientes con cáncer del ovario en estadio avanzado. En el primer estudio se demostró que la remoción completa de la tumoración macroscópica define el éxito de una cirugía citoreductiva. Las pacientes tratadas con cisplatino y sin tumoración residual tuvieron un intervalo libre de enfermedad de 42 meses en comparación con 20 meses en pacientes con enfermedad residual menor de 1 cm. El segundo estudio reveló que pacientes con enfermedad residual de 1 a 2 cm. tuvieron una sobrevida significativamente mejor en comparación con aquellas pacientes con tumoración residual superior a 2 cm.<sup>83</sup>

La cirugía reductiva también conlleva complicaciones. Blythe y Wahl estudiaron la calidad de vida en pacientes con cirugía citoreductiva óptima y en aquellas con enfermedad residual subóptima y encontraron que el 75% de pacientes con reducción óptima presentaron una buena calidad de vida, pero únicamente 18% de las pacientes con cirugía subóptima tuvieron una buena calidad de vida.



Los estudios mediante **TC** se han utilizado para evaluar la extensión de las metástasis y en particular, identificar presencia de enfermedad en la porción superior del abdomen que puede originar dificultades técnicas quirúrgicas dejando una cantidad importante de enfermedad residual al término del procedimiento reductivo.

La información que proporcionan los estudios de **TC** también permite ofrecer quimioterapia neoadyuvante en pacientes cuando se anticipa una cirugía con resultados subóptimos.<sup>84</sup>

### **Quimioterapia.**

A partir de 1995 la combinación quimioterapéutica de paclitaxel y compuestos de platino ha sido aceptada como el estándar en los EUA.

### **Compuestos de platino.**

Antes de que se documentara la importante actividad antineoplásica del paclitaxel en el cáncer del ovario, se consideraba a los compuestos que contienen platino como los agentes más efectivos para el tratamiento quimioterápico. En una investigación de la GOG en la cual 120 pacientes recibieron ciclofosfamida y adriamicina y fueron comparadas con 107 pacientes que recibieron ciclofosfamida, adriamicina y cisplatino (CAP), se evidenció que el régimen CAP fue significativamente mejor tanto en el intervalo libre de enfermedad (13.1 meses vs 7.7 meses) como en la supervivencia (15.7 meses vs 9.7 meses).<sup>85</sup>

Posteriormente se desarrolló un análogo con menor toxicidad denominado carboplatino. Numerosos investigadores reportaron similar eficacia de este compuesto en comparación con el cisplatino.

Aún permanecen diversas interrogantes en relación con la dosis e intensidad de dosificación de estos agentes para el tratamiento de pacientes con cáncer ovárico. La intensidad de la dosificación (expresada como  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{semana}$ ) se estudió en 33 investigaciones sobre el manejo del cáncer ovárico. Dicho análisis retrospectivo proporcionó evidencia sobre la importancia de la dosis en relación con la respuesta y la sobrevida. Las dosis de cisplatino mayores a  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$  se asociaron con una toxicidad inaceptable, principalmente en forma de neurotoxicidad. En un estudio de la GOG, 485 pacientes con enfermedad en estadio III ó IV fueron distribuidas de manera aleatoria para administrárseles 8 ciclos de cisplatino ( $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) más ciclofosfamida ( $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) cada tres semanas o bien administrárseles 4 ciclos de cisplatino ( $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) junto con ciclofosfamida ( $1,000 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) cada tres semanas. Este estudio demostró que el régimen en el que se duplicó la dosis de cisplatino se asoció con una importante mielotoxicidad, además de que no existió una mejoría significativa ni en la respuesta ni en la sobrevida. Así, no existe evidencia de que deba utilizarse de manera rutinaria una dosis de cisplatino mayor a  $75 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{ciclo}$  en terapia de combinación para pacientes con cáncer ovárico avanzado.<sup>86</sup>

El carboplatino se excreta rápidamente por vía renal. Estudios retrospectivos identificaron una correlación entre la respuesta al fármaco, su toxicidad y el Área Bajo la Curva de excreción renal. Por lo anterior, se han desarrollado fórmulas para individualizar la dosis con base en el Área Bajo la Curva y el funcionamiento renal de las pacientes. En la fórmula de Calvert, la dosis se calcula:  $(\text{mg}) = \text{Área Bajo la Curva} [\text{Índice de Filtración Glomerular} + 25]$ . La depuración de creatinina puede utilizarse como medida aproximada del Índice de Filtración Glomerular y ésta a su vez puede determinarse a partir de la edad y el nivel de creatinina sérica.<sup>87</sup>

En resumen, antes de la introducción del paclitaxel en la quimioterapia inicial de pacientes con cáncer del ovario avanzado, el régimen estándar en EUA consistía principalmente ya sea en cisplatino ( $75\text{mg}/\text{m}^2$ ) o carboplatino (dosis para un Área Bajo la Curva de 6 a 7 ó, aproximadamente  $350\text{ mg}/\text{m}^2$ ) junto con ciclofosfamida a dosis de 600 a 750  $\text{mg}/\text{m}^2$ .<sup>88</sup>

### **Terapia de combinación con paclitaxel.**

Los taxanos constituyen una nueva clase de agentes citotóxicos con un mecanismo de acción particular. Tanto el paclitaxel como el docetaxel presentan actividad antineoplásica en pacientes con tumoraciones ováricas resistentes al platino. Los taxanos ejercen su actividad citotóxica principalmente a nivel de los microtúbulos a los que se unen y alteran su equilibrio para el ensamble microtubular, deteniendo el ciclo celular en G2/M.

La toxicidad del paclitaxel incluye alpecia, mialgias y mielosupresión (principalmente leucopenia con poco efecto sobre plaquetas). Una investigación de la GOG dividió aleatoriamente 400 pacientes con enfermedad en estadio III y IV con citorreducción subóptima en un grupo que recibió paclitaxel y cisplatino y en otro grupo manejado con ciclofosfamida más cisplatino. El régimen con paclitaxel demostró ser significativamente mejor en respuesta, remisión completa, necesidad de segundo vistazo, intervalo libre de enfermedad y supervivencia general.

En la actualidad y después de numerosos estudios el régimen más ampliamente aceptado es el carboplatino con paclitaxel en pacientes con cáncer ovárico avanzado.<sup>89</sup>

### **Manejo posterior a quimioterapia de inducción.**

En la mayoría de las pacientes que no han recibido tratamiento, usualmente se obtiene una remisión clínica completa que se define por la no evidencia de enfermedad mediante exploración física y estudios radiológicos junto con un nivel normal de CA-125; sin embargo, entre el 50%- 75% de pacientes con enfermedad en estadio avanzado presentarán recurrencia. Incluso pacientes en quienes se confirmó remisión completa mediante cirugía (segundo vistazo), presentan un importante riesgo de recurrencia 30-50%.<sup>90</sup>

### **Cirugía de segundo vistazo.**

Consiste en una intervención quirúrgica cuidadosamente planeada para evaluar las pacientes quienes completaron un régimen de quimioterapia y no se demuestra presencia de enfermedad clínica o radiológica. El propósito de esta intervención consiste en explorar minuciosamente la cavidad abdominal y tomar biopsias de cualquier anomalía presente, así como de superficies peritoneales en donde frecuentemente se implanta el tumor. En caso de evidenciar enfermedad se recomienda quimioterapia adicional de manera rutinaria.

Los factores más importantes que determinan un resultado negativo de una cirugía de segundo vistazo son el estadio del cáncer y el volumen de enfermedad residual después de la citorreducción. En las pacientes con enfermedad en estadio I se encuentra un gran porcentaje de resultados negativos en la cirugía de segundo vistazo. Las pacientes sin enfermedad residual muestran una frecuencia de 77% de resultados negativos y las pacientes con enfermedad residual menor de 2 cm. tienen aproximadamente 45% de cirugías de segundo vistazo negativas. Aquellas pacientes con enfermedad residual mayor a 2 cm. tienen una frecuencia de resultados negativos no mayor al 25%.

La cirugía de segundo vistazo sólo se recomienda de manera rutinaria en pacientes que participan en protocolos de investigación. La sobrevida general de pacientes con cáncer del ovario recurrente es baja y depende de diversos factores, considerándose al intervalo libre de enfermedad como el más importante. Sin embargo, la gran mayoría de estas pacientes fallecen. En consecuencia, se están investigando estrategias para prevenir o retardar las recurrencias.<sup>91</sup>

### **Radioterapia posterior a quimioterapia de combinación.**

Numerosos autores han reportado índices a 3 años libres de enfermedad del 25 al 35% y períodos ocasionales libres de enfermedad hasta por 10 o 15 años en pacientes tratadas con irradiación abdominal posterior a una respuesta incompleta a quimioterapia. Asimismo diversos investigadores reportan una elevada frecuencia de complicaciones y resultados deficientes especialmente en tumoraciones de alto grado o con tumoración residual microscópica. La sobrevida a 5 años reportada en pacientes con irradiación abdominal posterior a una cirugía de segundo vistazo negativa es de aproximadamente 60 a 70%, sin evidenciar una diferencia significativa de aquellas pacientes tratadas únicamente con quimioterapia mediante compuestos de platino.<sup>92</sup>

### **Tratamiento de cáncer del ovario recurrente.**

La elección de las modalidades terapéuticas en pacientes con cáncer del ovario recurrente se basa en el régimen de quimioterapia utilizado de manera inicial y en la naturaleza de respuesta a dicho régimen. Las pacientes con cáncer del ovario recurrente pueden dividirse en dos grupos con diferentes implicaciones pronósticas. Las pacientes que tuvieron un período libre de enfermedad máximo de seis meses tienen un grave pronóstico. Pacientes con un intervalo libre mayor a 6 meses tienen un pronóstico relativamente mejor debido en gran parte a

la quimioterapia de salvación. En pacientes con intervalos libres de enfermedad mayores a un año pueden ser consideradas candidatas a una segunda cirugía de citorreducción.<sup>92</sup>

### **Cirugía citorreductiva secundaria.**

Berek y cols., reportaron la realización de cirugía citorreductiva secundaria en 12 de 32 pacientes (38%) cuyas tumoraciones fueron reducidas a menos de 1.5 cm. de enfermedad residual. La sobrevida media de estas pacientes fue de 20 meses en comparación con 5 meses en las 20 pacientes en quienes no fue posible realizar cirugía citorreductiva. Las pacientes en quienes se recomienda citorreducción secundaria son aquellas con antecedente de cirugía primaria óptima, con ascitis menor a 1000 ml. y un tamaño tumoral menor de 5 cm.<sup>93</sup>

Se recomienda dejar un lapso mayor de 12 meses entre ambos procedimientos quirúrgicos. Entre los factores que no se consideran determinantes del procedimiento secundario se incluye la edad de la paciente, el grado tumoral, el tipo de quimioterapia y la presencia de obstrucción intestinal.

Puede requerirse efectuar cirugía paliativa en pacientes con cáncer ovárico avanzado. Entre los procedimientos más frecuentes destaca la colostomía para obstrucción del intestino grueso, lisis de adherencias y manejo quirúrgico para obstrucción del intestino delgado. Esta última es una complicación muy frecuente y usualmente refractaria a quimioterapia.

Las pacientes que presentaron obstrucción del intestino delgado durante el curso inicial de quimioterapia y en quienes no fue posible realizar citorreducción primaria óptima, tienen tumoraciones biológicamente muy agresivas y el papel de la cirugía en estos casos es mínimo. En dichos casos es apropiada la colocación de un tubo de gastrostomía.<sup>93</sup>

También puede presentarse un patrón de pseudo-obstrucción intestinal en pacientes con cáncer del ovario avanzado con carcinomatosis intra-abdominal, que ocurre cuando las células cancerosas infiltran el plexo mientérico del intestino delgado. Para estos casos no existe manejo quirúrgico y puede ser benéfico el tratamiento con metoclopramida para estimular la motilidad del tracto gastrointestinal.<sup>93</sup>

### **Quimioterapia para enfermedad recurrente.**

Las pacientes con cáncer del ovario quienes tuvieron respuesta favorable a la quimioterapia y posteriormente presentaron recurrencia después de un período mayor a seis meses se consideran con enfermedad sensible a quimioterapia. Estas pacientes son tratadas de manera rutinaria con un sólo fármaco ya sea carboplatino o paclitaxel. La probabilidad de obtener una respuesta secundaria favorable se relaciona con el lapso libre de enfermedad. Asimismo, Eisenhauer reportó que también influyen las características histológicas, la cantidad de sitios anatómicos afectados y el tamaño tumoral.

También se ha utilizado quimioterapia de combinación en pacientes con cáncer ovárico recurrente. Rose y cols., utilizaron quimioterapia con paclitaxel y carboplatino alcanzando un 70% de remisión completa y un 20% de pacientes con remisión parcial. La mayoría de las pacientes desarrollaron recurrencia en promedio a los nueve meses de este segundo tratamiento. Para la mayoría de pacientes, el tratamiento de elección para cáncer ovárico recurrente o tratamiento de segunda línea consiste en un agente quimioterápico único.<sup>94</sup>

Se han administrado numerosos agentes quimioterápicos en pacientes sin respuesta a tratamiento con platino o paclitaxel, o bien que desarrollaron resistencia a estos agentes cuando se utilizaron como “segunda línea”; sin embargo, los índices de respuesta son menores. Entre

los agentes utilizados en estos casos se encuentra el topotecan, etopósito oral, gencitobina, doxorubicina liposómica y vinorelbina.<sup>95</sup>

El topotecan es un análogo semi-sintético de segunda generación del campotecin y ha sido extensamente evaluado en pacientes con cáncer ovárico recurrente. Bookman y cols., reportaron 139 pacientes con cáncer del ovario recurrente manejados con topotecan, de las cuales 81% tenían enfermedad resistente. El índice de respuesta general fue del 13.7% con sobrevida promedio de 47 semanas. La toxicidad más frecuente fue neutropenia grado 4 que ocurrió en 82% de las pacientes.<sup>96</sup>

La GOG en un estudio fase II efectuado en 41 pacientes con enfermedad resistente a compuestos de platino, comunicaron un índice de respuesta del 27%. La sobrevida media correspondió a 10.8 meses. También fue muy frecuente la toxicidad hematológica grado 3 y 4.

Existen diversos estudios con gencitabina y con doxorubicina liposómica con índices de respuesta aproximada de 26% y una sobrevida promedio de 6 meses. La toxicidad cutánea es la más frecuente con estos fármacos.

También se ha utilizado terapia hormonal con agentes progestacionales con índices de respuesta entre el 10-15%, así como tamoxifén 20 mg. VO c/12 hrs. con índices de remisión del 10%.<sup>97, 98</sup>

### **Radioterapia paliativa.**

Desempeña un papel importante en pacientes con cáncer ovárico incurable. Los síntomas de masa pélvica con dolor, sangrado y obstrucción rectal, dominan los últimos meses



de vida y la radioterapia puede producir un rápido alivio e incluso retardar la necesidad de colostomía.<sup>99</sup>

### **Quimioterapia Intraperitoneal.**

Se ha utilizado la instilación intraperitoneal de cisplatino y paclitaxel con resultados comparables a la vía intravenosa.<sup>100</sup>

### **Reversión de la resistencia farmacológica.**

Un área de estudio sumamente interesante consiste en investigar los mecanismos moleculares que se asocian con la resistencia farmacológica. Por ejemplo, en tumoraciones resistentes al platino se ha demostrado un aumento en la expresión de enzimas que reparan la excisión de los nucleótidos, en particular la XPA y ERCC1. Algunos estudios demuestran que la sensibilidad al platino puede restaurarse mediante la inhibición de la DNA polimerasa con "Afidicolín". Asimismo, se están desarrollando investigaciones con inmunoterapia y terapia genética para revertir la resistencia de las células tumorales a los agentes quimioterápicos.<sup>101</sup>

### **TUMORES DE BAJO POTENCIAL MALIGNO.**

Los tumores epiteliales de bajo potencial maligno tienen la capacidad de producir metástasis aunque el tratamiento que se requiere únicamente en la mayoría de pacientes, es quirúrgico. La diferente naturaleza patológica y biológica de estos tumores fue reconocida por la FIGO hasta el año de 1971 y por la OMS en 1973.<sup>102</sup>

Los tumores de bajo potencial maligno se distinguen de los tumores serosos y mucinosos benignos por la presencia de epitelial budding, múltiples capas de epitelio, aumento en la actividad mitótica y atipia nuclear. Sin embargo, no se asocian con invasión del estroma.

Estos tumores pueden alcanzar gran tamaño. Los tumores serosos alcanzan un diámetro entre 7 y 12 cm. y ocurren de manera bilateral entre el 33 al 75% de los casos. Los tumores mucinosos de bajo potencial maligno tienden a ser aún más grandes, con un tamaño entre 17 a 20 cm. y pueden asociarse con *pseudomixoma peritonei*. En este último caso, siempre debe descartarse un tumor apendicular simultáneo.

Los tumores de bajo potencial maligno representan aproximadamente entre el 4 al 14% de todas las neoplasias ováricas malignas. Estas tumoraciones usualmente ocurren en mujeres de 40 años, usualmente 20 años antes de la edad en la que ocurre el cáncer epitelial del ovario. Los tumores de bajo potencial maligno ocurren con frecuencia en mujeres con antecedente de infertilidad.<sup>103</sup>

Estos tumores se estadifican de manera similar al cáncer epitelial; sin embargo, el índice de supervivencia, estadio por estadio, es totalmente superior. Kurman y Trimble reportaron una supervivencia en 538 pacientes con tumores de bajo potencial maligno en estadio I de 99% durante un período de seguimiento de siete años. Durante el mismo período, la supervivencia de 415 pacientes con enfermedad en estadio II y III fue 92%. Cabe señalar que estos autores comunicaron que la mayoría de los fallecimientos fueron debidos a complicaciones derivadas de las diversas modalidades terapéuticas utilizadas.

El manejo de las pacientes con tumoraciones de bajo potencial maligno del ovario es similar al manejo quirúrgico del cáncer invasivo. Sin embargo, en mujeres jóvenes es posible preservar la fertilidad. En caso de enfermedad avanzada o bien si la paridad es completa se realiza histerectomía total abdominal con salpingo-ooforectomía bilateral.<sup>104</sup>

Existe poca evidencia de que un tratamiento adicional a la cirugía inicial tenga un efecto benéfico, lo anterior es aplicable tanto a enfermedad en estadio I como en estadios II y III.

Diversos autores recomiendan terapia adyuvante a manera de quimioterapia o radioterapia únicamente para pacientes con enfermedad en estadio III, de manera que la terapia quirúrgica es el principal tratamiento para esta enfermedad. La quimioterapia se reserva para pacientes con enfermedad progresiva sin respuesta a cirugía.<sup>105</sup>

### **TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES.**

Representan aproximadamente el 5% de los cánceres del ovario. En general, se detectan en estadio I y con frecuencia se asocian con trastornos hormonales tales como pubertad precoz, amenorrea, sangrado post-menopáusico o datos de virilización. Los tumores de las células de la granulosa son los más comunes y pueden asociarse con hiperplasia o carcinoma endometrial.<sup>106</sup>

La estadificación quirúrgica es similar a la del cáncer epitelial del ovario y el manejo quirúrgico se basa en el estadio de la enfermedad así como en la edad de la paciente.

En términos generales, las mujeres en la pre-menarca y las que se encuentran en los años de vida reproductiva tienden a presentar enfermedad en estadio I. Por lo cual, únicamente se requiere realizar salpingo-ooforectomía unilateral. El papel de la terapia adyuvante en mujeres jóvenes no ha sido demostrado. Por otra parte, en pacientes que completaron su paridad, la cirugía debe ser más agresiva con histerectomía total abdominal y salpingo-ooforectomía bilateral. Se recomienda terapia adyuvante en pacientes mayores de 40 años de edad con tumor de células de la granulosa, en virtud de que la recurrencia es relativamente frecuente en estos casos, aunque no existe evidencia definitiva sobre su eficacia.<sup>107</sup>

Las pacientes con enfermedad avanzada (estadio II a IV) pueden beneficiarse de terapia adicional. La quimioterapia de combinación con agentes compuestos de platino es la más frecuentemente utilizada. Sin embargo, existen pocos estudios al respecto. Colombo y cols., demostraron que el tratamiento primario de seis pacientes con tumor de células de la granulosa fue exitoso al utilizar cisplatino, vimblastina y bleomicina (régimen PVB) la experiencia de estos autores se complicó por una importante toxicidad que ocasionó el fallecimiento de dos pacientes.

La recomendación actual para mujeres con tumores de células de la granulosa en estadio temprano consiste en cirugía para pacientes menores de 40 años de edad y cirugía seguida de quimioterapia con etopósido y carboplatino en pacientes mayores de 40 años. En toda paciente con enfermedad en estadio avanzado o con enfermedad recurrente se recomienda doxorubicina, cisplatino y etopósido. Los niveles séricos de inhibina pueden ser útiles para monitorear la recurrencia.<sup>108</sup>

Los tumores de células de Sertoli-Leydig son menos frecuentes que los de las células de la granulosa. Su manejo es similar en cuanto a estadificación, cirugía y quimioterapia adyuvante.<sup>108</sup>

#### **TUMORES DE CELULAS GERMINALES.**

Representan del 2 al 3% de los cánceres del ovario en países occidentales. Casi siempre ocurren en mujeres jóvenes y su máxima incidencia es alrededor de los 20 años de edad.

Los marcadores tumorales séricos de **HGC** y **AFP** son útiles para el diagnóstico y manejo de estos tumores. Frecuentemente se les clasifica como disgerminomas o no disgerminomas.<sup>109</sup>

El dolor abdominal, distensión pélvica y síntomas urinarios son frecuentes en pacientes con este tipo de tumoraciones. En aproximadamente 10% de los casos, el dolor abdominal puede ser intenso como consecuencia de hemorragia, ruptura o torsión del tumor. La distensión abdominal frecuentemente se asocia con ascitis. Las pacientes presentan una masa anexial palpable que puede ser evaluada con ultrasonografía.<sup>109</sup>

En contraste con los tumores epiteliales, aproximadamente del 60 al 70% de estos tumores se diagnostican en estadio I. Estas neoplasias tienden a dar metástasis hematógenas (hígado, pulmón).

En relación con el manejo quirúrgico la mayoría de las veces es factible conservar la fertilidad. En caso de afectación bilateral no es rutinario efectuar ooforectomía bilateral ya que la quimioterapia postoperatoria es curativa.<sup>109</sup>

La estadificación es similar a los tumores epiteliales, debiendo revisar minuciosamente los ganglios linfáticos para-aórticos y pélvicos que son muy frecuentemente afectados. Se recomienda realizar cirugía citorreductiva y usualmente no se recomienda cirugía de segundo vistazo a excepción de que se trate de un teratoma maduro ya que se considera biológicamente más agresivo.<sup>110</sup>

### **Manejo de los disgerminomas.**

Los disgerminomas son los tumores malignos de células germinales más frecuentes. Tienden a ser bilaterales, se diseminan a ganglios linfáticos retroperitoneales y son muy sensibles a radioterapia, aunque también son sumamente sensibles al cisplatino. La recomendación actual de tratamiento consiste en carboplatino (400 mg/m<sup>2</sup>) y etopósido (120 mg/m<sup>2</sup> los días uno a tres) en pacientes con enfermedad estadio IB a III completamente reseca.<sup>111</sup>

### **Tumores de células germinales no disgerminomas.**

La mayoría de estos tumores son tratados con cirugía y quimioterapia de combinación. El teratoma inmaduro es muy frecuente y ocurre en mujeres jóvenes. Contienen elementos de las diferentes capas germinales y ocasionalmente producen esteroides. La característica pronóstica más importante es el grado tumoral. En pacientes en estadio IA, con tumoraciones grado I tienen una supervivencia a 5 años mayor de 90%. En pacientes con enfermedad estadio IA pero grado 2 y 3 se recomienda quimioterapia postoperatoria debido a una importante frecuencia de enfermedad recurrente.<sup>111</sup>

La afectación ovárica bilateral es poco frecuente, sin embargo la diseminación a ganglios retroperitoneales y al peritoneo es frecuente. En pacientes con enfermedad avanzada el régimen de elección consiste en Bleomicina, Etopósido y Cisplatino.<sup>111</sup>

Los tumores del seno endometrial se derivan del saco vitelino y representan la tercer tumoración más frecuente de los tumores de células germinales del ovario. Estos tumores secretan **AFP** que se utiliza como marcador para evaluar la respuesta al tratamiento y la recurrencia. La afectación bilateral es poco frecuente y la mayoría de pacientes se diagnostican

en estadio I; sin embargo, en todos los casos se recomienda administrar quimioterapia con platino alcanzándose una respuesta completa en el 60% de los casos.<sup>112</sup>

El carcinoma embrionario y el coriocarcinoma no gestacional son tumores poco frecuentes. El tratamiento recomendado consiste en ooforectomía o salpingo-ooforectomía unilateral seguida de quimioterapia con el régimen BEP.<sup>112</sup>

PDF Create! 3 Trial  
www.scansoft.com

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

### Objetivo general

- ❖ Analizar la experiencia en el Hospital Juárez de México sobre el pronóstico que emite el médico gineco-obstetra de la benignidad o malignidad de una tumoración ovárica en mujeres de edad igual o mayor a 40 años.

### Objetivos específicos

- Conocer la frecuencia de cáncer del ovario en la mujer post-menopáusica con diagnóstico de neoplasia ovárica durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2000 y 1 de marzo de 2004.
- Conocer la proporción de pacientes con edad igual o mayor de 40 años con diagnóstico de tumoración ovárica que son remitidas del servicio de consulta externa o de medicina familiar al Departamento de Ginecología y Obstetricia.
- Conocer la frecuencia de antecedentes familiares gineco-obstétricos considerados como factores de riesgo para el desarrollo de cáncer del ovario en estas pacientes.
- Conocer la frecuencia de los principales datos clínicos que presentan las pacientes con tumor del ovario.
- Conocer los hallazgos de los estudios ultrasonográficos realizados en estas pacientes.



- Determinar la proporción de pacientes post-menopáusicas con diagnóstico de tumoración ovárica que fueron intervenidas quirúrgicamente.
- Conocer los niveles del antígeno CA-125 que se obtuvieron en estas pacientes.
- Conocer los diagnósticos histopatológicos que se realizaron en este grupo de pacientes.

PDF Create! 3 Trial  
www.scansoft.com

## JUSTIFICACIÓN

El cáncer del ovario es una entidad frecuente que fue causa de 1,153 defunciones en el año de 1999 según las estadísticas vitales de la Secretaría de Salud.

Esta entidad constituye un reto para el médico especialista en ginecología y obstetricia debido a que usualmente las pacientes experimentan sintomatología hasta fases avanzadas; así, cuando las pacientes buscan atención médica, la enfermedad se encuentra en estadio avanzado (diseminación fuera de la pelvis o estadio FIGO III-IV).

Desde la década de los años 70 a la fecha ha ocurrido poco cambio en la tasa de incidencia y en la mortalidad, sin embargo se ha verificado un incremento significativo en la supervivencia de las pacientes a cinco años. Lo anterior es resultado de una quimioterapia más efectiva así como por mejoría técnica de los procedimientos quirúrgicos.

Los programas poblacionales de detección no han podido incorporar los métodos diagnósticos disponibles para el cáncer del ovario debido a las características de esta entidad en cuanto a su comportamiento biológico.

A nivel individual, en toda paciente con una neoplasia del ovario resulta importante diferenciar entre una tumoración benigna de un cáncer ovárico, ya que tanto el manejo como el pronóstico son enteramente diferentes.

Por otra parte, la mayoría de los cánceres del ovario se diagnostican en la mujer postmenopáusica. Está demostrado que más del 70% de los cánceres del ovario ocurren en

mujeres mayores de 50 años de edad y que su incidencia comienza a incrementarse a partir de los 40 años de edad.

Se considera conveniente revisar la experiencia en el Hospital Juárez de México en relación con pacientes mayores de 40 años de edad con diagnóstico de tumoración ovárica y evaluar la experiencia de esta Institución referente al desafío que enfrenta el médico gineco-obstetra para distinguir entre la benignidad y malignidad de una tumoración del ovario en estas pacientes con la utilización de instrumentos diagnósticos de utilidad demostrada.

Lo anterior con objeto de continuar brindando una atención de vanguardia a las pacientes que se atienden en esta Institución, ya que la detección oportuna del cáncer ovárico se considera un objetivo prioritario debido a las características anteriormente señaladas de esta enfermedad.

PDF Creator 3 Trial  
www.scansoft.com

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El 75% de las mujeres con cáncer del ovario se diagnostican en un estadio avanzado de la enfermedad. La gran mayoría de cánceres del ovario son de origen epitelial, representando más del 90% de los 25, 200 casos nuevos de cáncer del ovario que se diagnostican aproximadamente cada año en los Estados Unidos de Norteamérica. En nuestro país fue causa de 1153 defunciones en el año de 1999 según las estadísticas vitales de la Secretaría de Salud.

La mayoría de los carcinomas epiteliales del ovario son diagnosticados en la mujer post-menopáusica y la edad promedio al momento del diagnóstico es de 63 años.

Se recomienda que la identificación de una masa anexial durante el examen ginecológico de rutina en este grupo de mujeres es indicación para efectuar un estudio ultrasonográfico de la pelvis.

Aunque no existe una prueba idónea para diferenciar un tumor ovárico benigno de una neoplasia maligna, existen diversas metodologías que son utilizadas para predecir el riesgo de malignidad. Estas incluyen la evaluación de la morfología tumoral mediante ultrasonografía transvaginal, evaluación del flujo sanguíneo del ovario mediante Doppler a color y análisis de marcadores tumorales en especial la determinación del antígeno CA-125.

La combinación de estos elementos diagnósticos junto con el siempre importante juicio clínico permite al médico gineco-obstetra plantear la estrategia de manejo en estas pacientes.

La estrategia de manejo para la mujer post-menopáusica con una masa anexial debe ser diseñada de tal manera que permita realizar un seguimiento clínico sin cirugía en pacientes con

riesgo mínimo de neoplasia ovárica maligna, mientras que al identificar pacientes con un riesgo intermedio o elevado debe realizarse inmediatamente una intervención quirúrgica apropiada.

PDF Create! 3 Trial  
[www.scansoft.com](http://www.scansoft.com)

## MATERIAL Y MÉTODO

### **Tipo de población.**

Pacientes con diagnóstico de tumoración ovárica con edad igual o mayor a los 40 años y que fueron atendidas en el Hospital Juárez de México, durante el período comprendido entre el 1 de marzo de 2000 y el 1 de marzo de 2004.

### **Tipo de estudio.**

- ❖ Observacional
- ❖ Transversal
- ❖ Descriptivo
- ❖ Retrospectivo

### **Criterios de inclusión.**

- ❖ Pacientes con diagnóstico de tumoración ovárica y con edad igual o mayor a 40 años.
- ❖ Atendidas en el Hospital Juárez de México entre el 1 de marzo de 2000 y el 1 de marzo de 2004.

### **Criterios de exclusión.**

- ❖ No aplica.

### **Criterios de eliminación.**

- ❖ Que este incompleta la información consignada en el expediente clínico.

## **Procedimiento.**

Una vez aprobado el protocolo de investigación se solicitó autorización al archivo clínico para efectuar la revisión de los expedientes clínicos y se llenó la cédula de recolección de datos correspondiente.

## **Análisis de información.**

### **Definición operacional de las variables.**

**Edad de la paciente:** Tiempo transcurrido desde el nacimiento. Variable de tipo numérico se expresa en años.

**Número de gestaciones:** Número total de embarazos. Variable de tipo numérico.

**Número de partos:** Expulsión o extracción por cualquier vía de un feto de 500 gr. o mayor, vivo o muerto. Variable de tipo numérico.

**Número de abortos:** Es la expulsión o extracción de un feto o embrión menor 500 gr. o menor de 20 semanas de gestación, independientemente de la existencia o no de vida. Variable de tipo numérico.

**Número de cesáreas:** El es número total de nacimientos por vía abdominal. Variable de tipo numérico.

**Antecedente de uso de anticonceptivos orales:** Se expresa como positivo o negativo. Variable de tipo dicotómica.

**Historia familiar de cáncer ovárico:** Se expresa como positivo o negativo. Variable de tipo dicotómica.

**Antígeno CA-125:** Se expresa en U/l. Variable de tipo numérico.

### **Análisis Estadístico.**

Una vez concluida la recolección de datos, se procederá a capturarlos en el programa estadístico SPSS v. 10 Chicago ill, para Windows con objeto de realizar su análisis.

Los resultados se analizarán mediante procedimientos de estadística descriptiva de acuerdo a métodos convencionales, tales como promedio (media), intervalo (rango), desviación estándar y porcentajes o proporciones.



## RESULTADOS

Durante el período de revisión se encontraron 71 pacientes con edad igual o mayor a 40 años y con diagnóstico de tumoración de ovario. La edad promedio de las pacientes fue de 48.06 años  $\pm$  6.56 DE (rango, 40-72 años) la distribución por grupos etáreos se ilustra en la figura 1.

En relación con los antecedentes gineco-obstétricos, la edad en que ocurrió la menarca osciló de los 10-17 años (edad media, 12.79 años  $\pm$  1.43 DE), cuya distribución se muestra en la figura 2.

La edad promedio para el inicio de vida sexual activa correspondió a 21.23 años  $\pm$  5.2 DE (rango, 14-34 años). Siete pacientes (9.85%) refirieron ser núbiles (figura 3).

De las pacientes con vida sexual activa 44 pacientes (68.7%) refirieron haber tenido una sola pareja sexual; 16 pacientes (25%) refirieron haber tenido dos parejas; tres pacientes (4.6%) refirieron tres parejas y una paciente (1.5%) refirió haber tenido cinco parejas sexuales, tal como se muestra en la figura 4.

La distribución de las pacientes según el número de gestaciones se ilustra en la figura 5. Cabe señalar que además de las siete pacientes sin antecedentes de relaciones sexuales, dos pacientes (2.8%) refirieron historia de infertilidad, ya que no pudieron embarazarse. Por otra parte se encontró que 10 pacientes fueron multigestas.

En las figuras 6 a 8 se muestra la distribución de las pacientes según la paridad, número de abortos y cesáreas. Cabe señalar que la tercera parte de las pacientes refirieron haber tenido historia de aborto.

En la tabla 1 se resumen los métodos utilizados para planificación familiar por parte de las pacientes.

Treinta y nueve pacientes (54.9%) refirieron estar en post-menopausia y el tiempo promedio de post-menopausia correspondió a 3.93 años  $\pm$  3.0 DE (rango, 1-22 años) cuya distribución se ilustra en la figura 9.

En relación con la Detección Oportuna de Cáncer (DOC) cervical, 11 pacientes refirieron nunca haberse realizado dicha detección, 48 pacientes tuvieron resultado negativo clase II, en una paciente se encontró displasia leve y en 11 pacientes no se encontró consignada dicha información en el expediente clínico (tabla II).

En ninguna paciente se encontró antecedente familiar positivo para cáncer del ovario.

En cuanto a la sintomatología referida por las pacientes, la presencia de dolor tipo cólico o punzante localizado principalmente a nivel de hipogastrio, fosa iliaca derecha y fosa iliaca izquierda, fueron los más frecuentemente señalados, seguido por sensación de pesantez o distensión abdominal y presencia de sangrado transvaginal, tal como se resumen en la tabla III.

A la exploración física además de corroborarse la presencia de dolor, únicamente se detectó una masa anexial en 42 pacientes (59.1%) y adicionalmente en ocho pacientes (11.26%) se evidenciaron datos compatibles con abdomen agudo.

En la tabla III se resumen los diagnósticos ultrasonográficos, en donde es posible apreciar que los más frecuentemente reportados correspondieron a quiste simple del ovario derecho (25.35%), quiste simple del ovario izquierdo (19.71%), cistadenoma de ovario derecho (16.90%) y cistadenoma de ovario izquierdo (11.26%).

En relación con la determinación de los niveles séricos del antígeno CA- 125, se encontró elevado únicamente en cuatro pacientes (5.63%).

Veinticinco pacientes (35.2%) fueron referidas de la consulta de urgencias al servicio de gineco-obstetricia y 46 (64.8%) de la unidad de medicina familiar, tal como se ilustra en la figura 10.

Veintiséis pacientes fueron intervenidas de urgencia (36.6%) y en 45 pacientes (63.4%) se realizó intervención quirúrgica programada.

En la tabla 4 se resumen los diagnósticos histopatológicos en donde se aprecia que cuatro pacientes (5.63%) tuvieron enfermedad maligna el ovario.

El desempeño diagnóstico de la valoración ultrasonográfica para emitir un pronóstico de malignidad o benignidad tuvo una sensibilidad de 100%, especificidad de 92% y un valor predictivo positivo de 44% al compararse con los reportes histopatológicos considerados como estándar de oro. Así mismo la cuantificación del antígeno Ca-125 detectó los cuatro casos confirmados de cáncer de ovario que se encontraron en el presente estudio obteniendo una sensibilidad del 100%, sin reporte de resultados falsos positivos ni falsos negativos por lo que su especificidad y valor predictivo positivo fueron del 100%.

## DISCUSIÓN

Los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer del ovario son menos evidentes en comparación con aquellos para otro tipo de tumoraciones malignas del tracto genital.<sup>23</sup>

Se considera a la edad avanzada como un importante factor de riesgo. La incidencia específica para la edad aumenta de 15 por 100,000 en mujeres de 40-44 años al 57 por 100,000 en el grupo de edad de 70-74 años. Es por ello que en el presente estudio se señaló como criterio de selección de mujeres con edades iguales o mayores a 40 años con diagnóstico de tumoración ovárica. Las edades de las cuatro pacientes en las que se demostró cáncer del ovario fueron 46, 52, 58 y 61 años.

Importantes factores reproductivos considerados como “protectores” ante el desarrollo de esta entidad incluyen el número de gestaciones, el uso de anticonceptivos orales y la lactancia.<sup>27</sup> En el presente estudio se encontraron 11 pacientes nuligestas (dos con historia de infertilidad), de las cuales una de ellas correspondió a un caso de cáncer del ovario.

En la presente revisión se encontró que la proporción de pacientes que utilizaron anticonceptivos orales como método de planificación familiar fue baja, tal vez debido a las características de la población que se atiende en esta Institución.

En ningún caso se encontró antecedente familiar de cáncer del ovario.

De las 39 pacientes post-menopáusicas, ninguna refirió haber recibido terapia de reemplazo hormonal únicamente a base de estrógenos, que se señala como un factor que aumenta el riesgo de cáncer del ovario.

En el presente estudio se encontró una importante proporción de pacientes con antecedente de aborto. Cabe señalar que en la literatura no se considera que tenga relación con el cáncer del ovario.

A nivel poblacional, las modalidades diagnósticas para el cáncer del ovario tales como la UTV, el Doppler a color y la cuantificación del antígeno CA-125, no han sido aplicables para lograr una detección oportuna o en estadio temprano en las pacientes que desarrollan esta entidad.

Por otra parte, a nivel de la paciente individual, numerosos autores recomiendan la utilización de la UTV, la evaluación del IM y la determinación del antígeno CA-125, en pacientes con diagnóstico de tumoración ovárica, con la finalidad de poder emitir un pronóstico de benignidad o altamente sugestivo de malignidad. Lo anterior con objeto de evitar someter a las pacientes con una tumoración ovárica benigna a intervenciones quirúrgicas innecesarias.

En la presente revisión se encontró que los diagnósticos ultrasonográficos más frecuentes fueron de tumoraciones benignas o quistes ováricos funcionales, y en ningún caso se evalúa el IM de las tumoraciones ováricas.

Todos los casos de la presente revisión fueron sometidos a intervención quirúrgica. De manera independiente a que en 8 pacientes se evidenciaron datos de abdomen agudo, sería recomendable observar los lineamientos publicados en la literatura para evitar intervenciones quirúrgicas en pacientes en las que el IM, el nivel de CA-125 y la UTV determinan que la tumoración ovárica en cuestión es altamente sugestiva de benignidad.



## CONCLUSIONES

- ❖ Durante el período de revisión se encontraron 71 pacientes con diagnóstico de tumoración del ovario, de los cuales, en cuatro pacientes se confirmó una neoplasia maligna del ovario (5.63%).
- ❖ Treinta y nueve pacientes eran post-menopáusicas.
- ❖ En once pacientes se encontró antecedente de nuliparidad como factor de riesgo, de las cuales, en una paciente se diagnosticó cáncer del ovario.
- ❖ En ninguna paciente se encontró antecedente familiar positivo para cáncer del ovario.
- ❖ Los datos clínicos de tumoración ovárica son similares a los referidos en la literatura.
- ❖ En los estudios ultrasonográficos realizados, no se efectuó valoración del Índice Morfológico de la tumoración ovárica.
- ❖ Se encontraron niveles elevados del antígeno CA-125 en las pacientes que se diagnosticó cáncer del ovario.
- ❖ En todos los casos se realizó intervención quirúrgica.
- ❖ Derivado de los resultados encontrados en la presente revisión de casos, se puede recomendar el mantener la observancia.

PDF Create! 3 Trial  
[www.scansoft.com](http://www.scansoft.com)



Tabla I. Métodos de planificación familiar utilizados

| <b>Método</b>                 | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje (%)</b> |
|-------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Ninguno                       | 22                | 31.1                  |
| Oclusión tubaria bilateral    | 16                | 22.6                  |
| Sin dato                      | 10                | 14.1                  |
| DIU                           | 7                 | 9.9                   |
| Hormonales orales             | 7                 | 9.9                   |
| Hormonales inyectados         | 4                 | 5.6                   |
| Condón masculino              | 3                 | 4.2                   |
| Hormonales orales+ DIU        | 1                 | 1.4                   |
| Histerectomía total abdominal | 1                 | 1.4                   |
| <b>Total</b>                  | <b>71</b>         | <b>100</b>            |

Fuente: Archivo Clínico Hospital Juárez de México.

Tabla II. Detección oportuna de cáncer cervicouterino

| <b>Resultado</b>       | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje (%)</b> |
|------------------------|-------------------|-----------------------|
| Negativo II            | 48                | 67.7                  |
| Nunca realizado        | 11                | 15.5                  |
| Sin dato en expediente | 11                | 15.5                  |
| Displasia leve         | 1                 | 1.4                   |
| <b>Total</b>           | <b>71</b>         | <b>100</b>            |

Fuente: Archivo Clínico Hospital Juárez de México

PDF Create! 3 Trial  
www.scansoft.com

Tabla III. Síntomas referidos por las pacientes

| <b>Síntoma*</b>                           | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje (%)</b> |
|---|-------------------|-----------------------|
| Dolor en hipogastrio                      | 32                | 28.8                  |
| Dolor en fosa iliaca derecha              | 28                | 25.2                  |
| Pesantez abdominal/distención             | 15                | 13.5                  |
| Dolor en fosa iliaca izquierda            | 11                | 9.9                   |
| Nausea, vómito, fiebre y malestar general | 10                | 9                     |
| Sangrado uterino anormal                  | 10                | 9                     |
| Tenesmo vesical/disuria                   | 5                 | 4.5                   |
| <b>Total</b>                              | <b>111</b>        | <b>100</b>            |

\* Cada paciente puede referir más de un síntoma

Fuente: Archivo Clínico Hospital Juárez de México.

Tabla IV. Diagnósticos ultrasonográficos

| <i>Diagnóstico</i>                  | <i>Frecuencia</i> | <i>Porcentaje (%)</i> |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Quiste simple ovario derecho        | 18                | 25.35                 |
| Quiste simple ovario izquierdo      | 14                | 19.71                 |
| Cistadenoma ovario derecho          | 12                | 16.90                 |
| Cistadenoma ovario izquierdo        | 8                 | 11.26                 |
| Imagen mixta ovario izquierdo       | 5                 | 7.04                  |
| Teratoma ovario derecho             | 4                 | 5.63                  |
| Imagen mixta ovario derecho         | 4                 | 5.63                  |
| Quiste simple ambos ovarios         | 2                 | 2.81                  |
| Teratoma ovario izquierdo           | 2                 | 2.81                  |
| Endometrioma ovario izquierdo       | 1                 | 1.40                  |
| Quiste hemorrágico ovario izquierdo | 1                 | 1.40                  |
| <b>Total</b>                        | <b>71</b>         | <b>100</b>            |

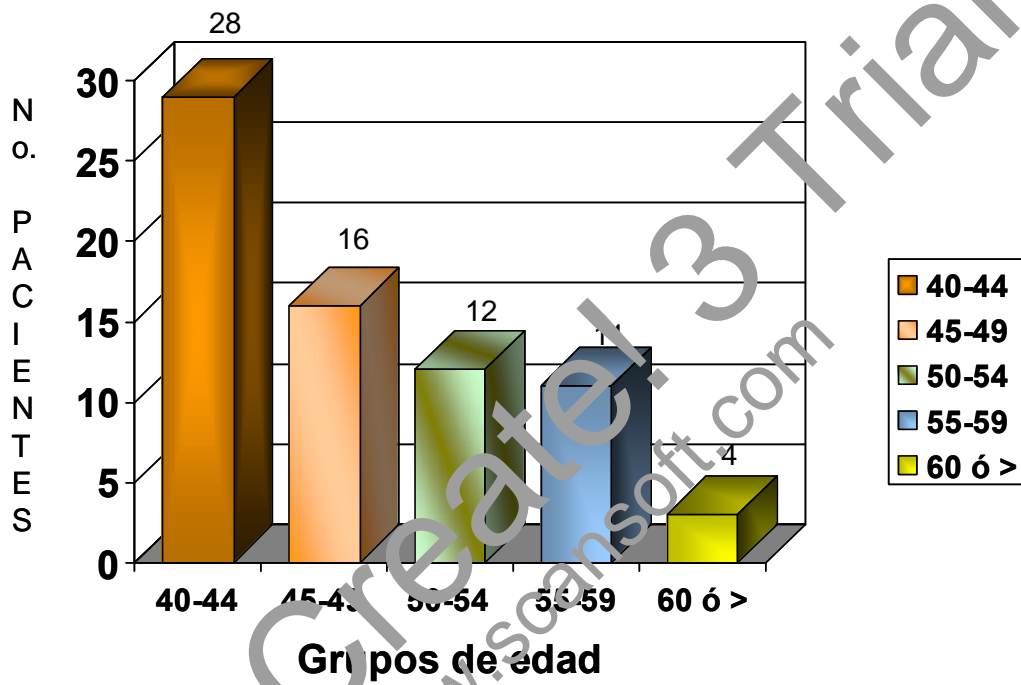
Fuente: Archivo Clínico Hospital Juárez de México.

Tabla V. Diagnósticos histopatológicos

| Diagnóstico                                      | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|--|------------|----------------|
| Cistadenoma seroso ovario izquierdo              | 11         | 15.49          |
| Quiste seroso ovario derecho                     | 11         | 15.49          |
| Cistadenoma seroso ovario derecho                | 9          | 12.67          |
| Quiste seroso ovario izquierdo                   | 6          | 8.4            |
| Teratoma quístico ovario derecho                 | 4          | 5.63           |
| Corpus albicans ovario izquierdo                 | 4          | 5.63           |
| Cistadenoma mucinoso ovario derecho              | 4          | 5.63           |
| Cistadenofibroma hialinizado ovario derecho      | 3          | 4.22           |
| Cistadenofibroma hialinizado ovario izquierdo    | 3          | 4.22           |
| Cistadenoma mucinoso ovario izquierdo            | 2          | 2.81           |
| Carcinoma epidermoide ovario derecho             | 2          | 2.81           |
| Cistadenocarcinoma mucinoso ovario derecho       | 2          | 2.81           |
| Quiste simple paratubario ovario izquierdo       | 2          | 2.81           |
| Quiste endometriósico ovario derecho e izquierdo | 2          | 2.81           |
| Teratoma quístico ovario izquierdo               | 2          | 2.81           |
| Hidrosalpinx ovario derecho                      | 1          | 1.40           |
| Cistadenoma seroso ovario derecho e izquierdo    | 1          | 1.40           |
| Corpus albicans ovario derecho e izquierdo       | 1          | 1.40           |
| Corpus albicans ovario derecho                   | 1          | 1.40           |
| Total  | 71         | 100            |

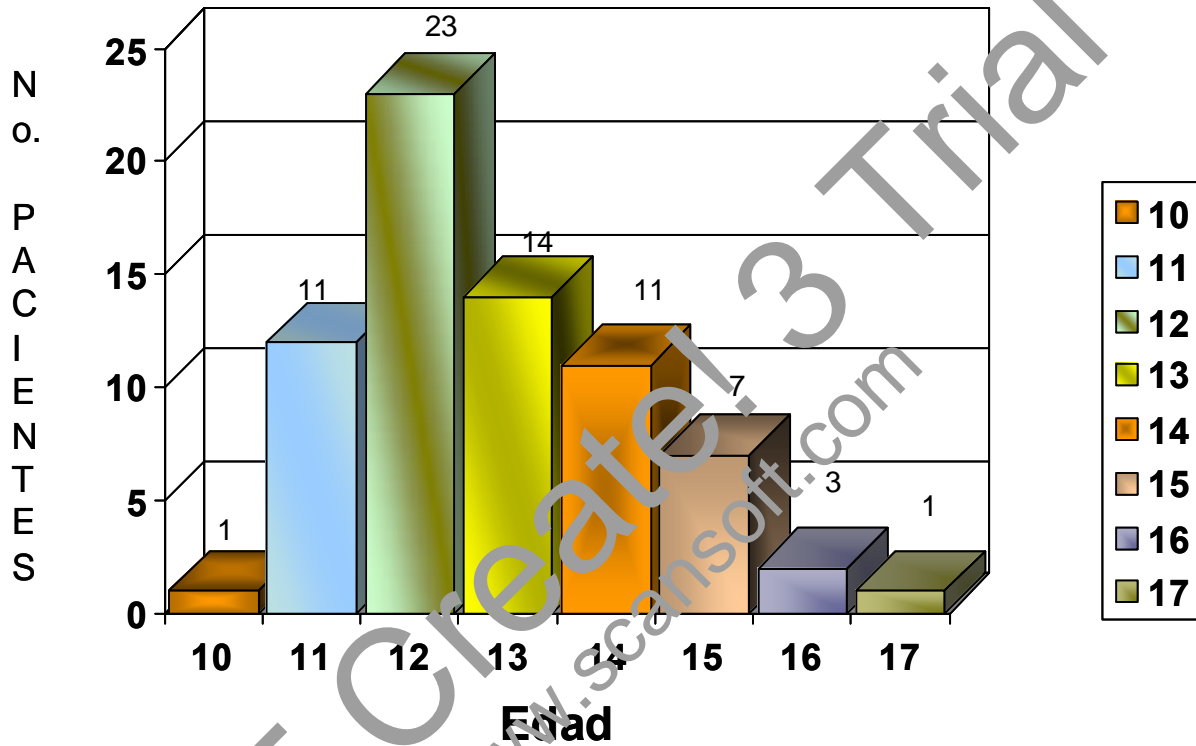
Fuente: Archivo Clínico Hospital Juárez de México.

Figura 1. Distribución de las pacientes por grupos de edad



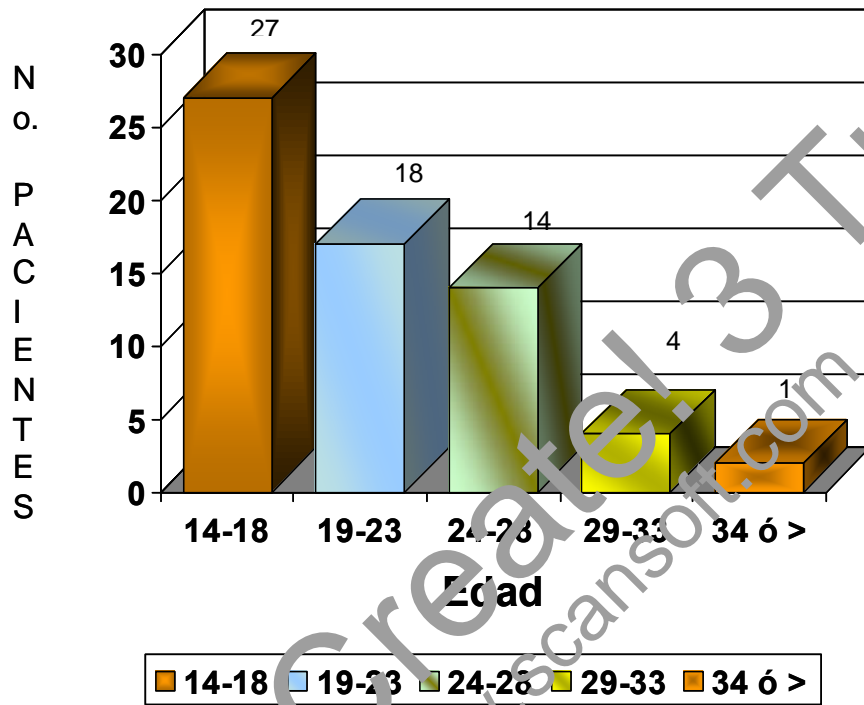
Fuente: Archivo Clínico Hospital Juárez de México.

Figura 2. Distribución de las pacientes según edad de la menarca



Fuente: Archivo Clínico Hospital Juárez de México.

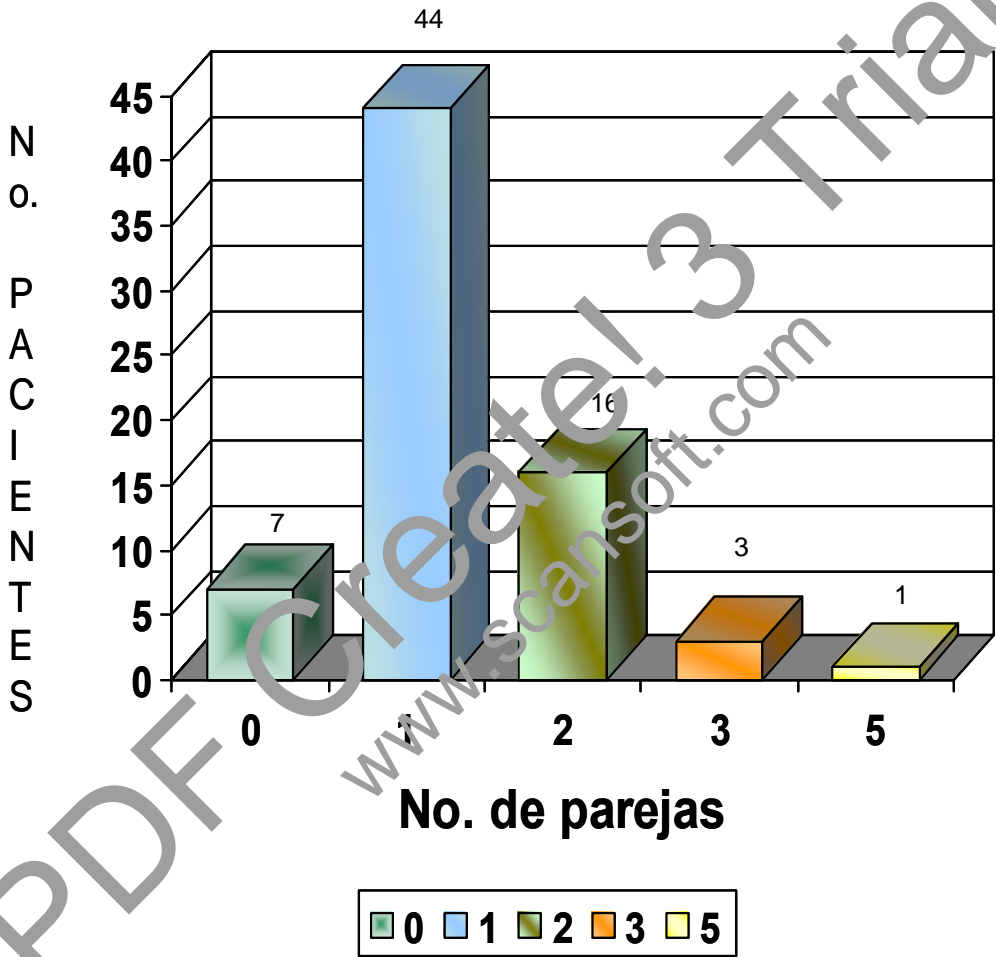
Figura 3. Distribución de las pacientes según el inicio de vida sexual activa



Fuente: Archivo Clínico Hospital Juárez de México.

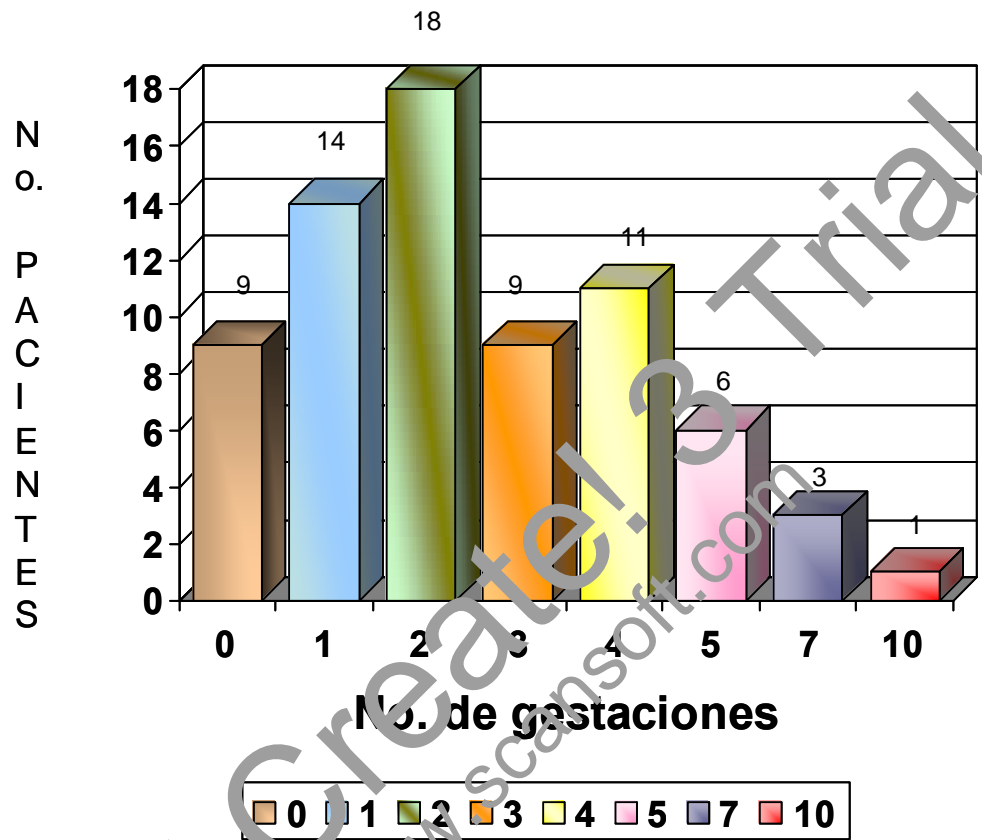


Figura 4. Distribución de las pacientes según el número de parejas sexuales



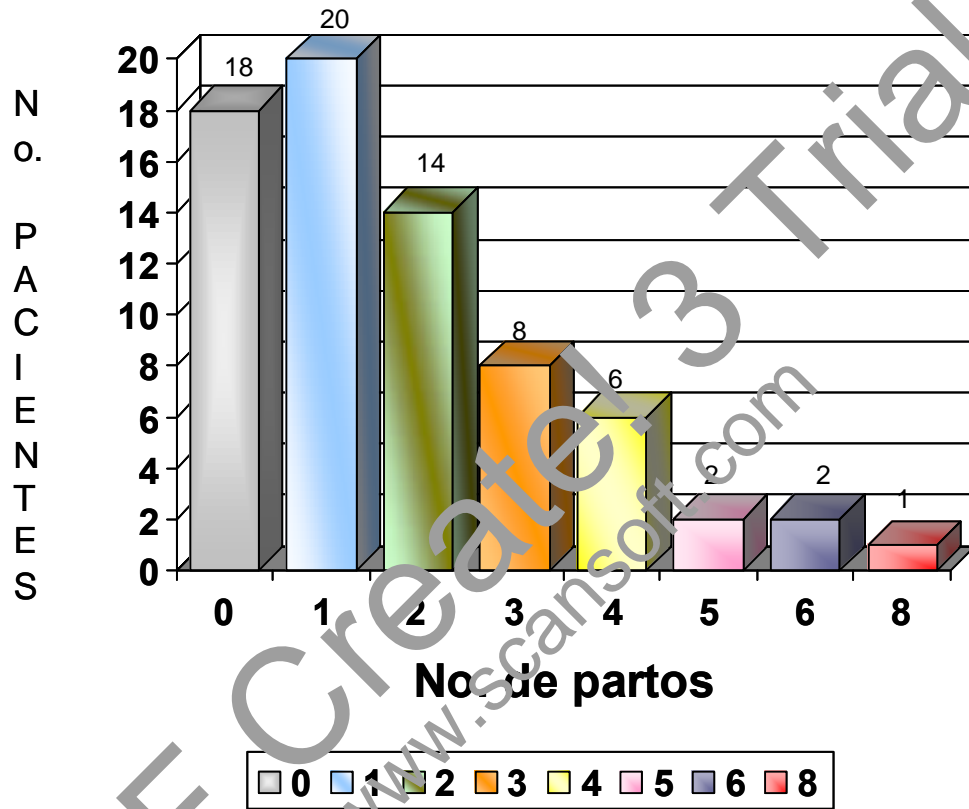
Fuente: Archivo Clínico Hospital Juárez de México.

Figura 5. Distribución de las pacientes según el número de gestaciones



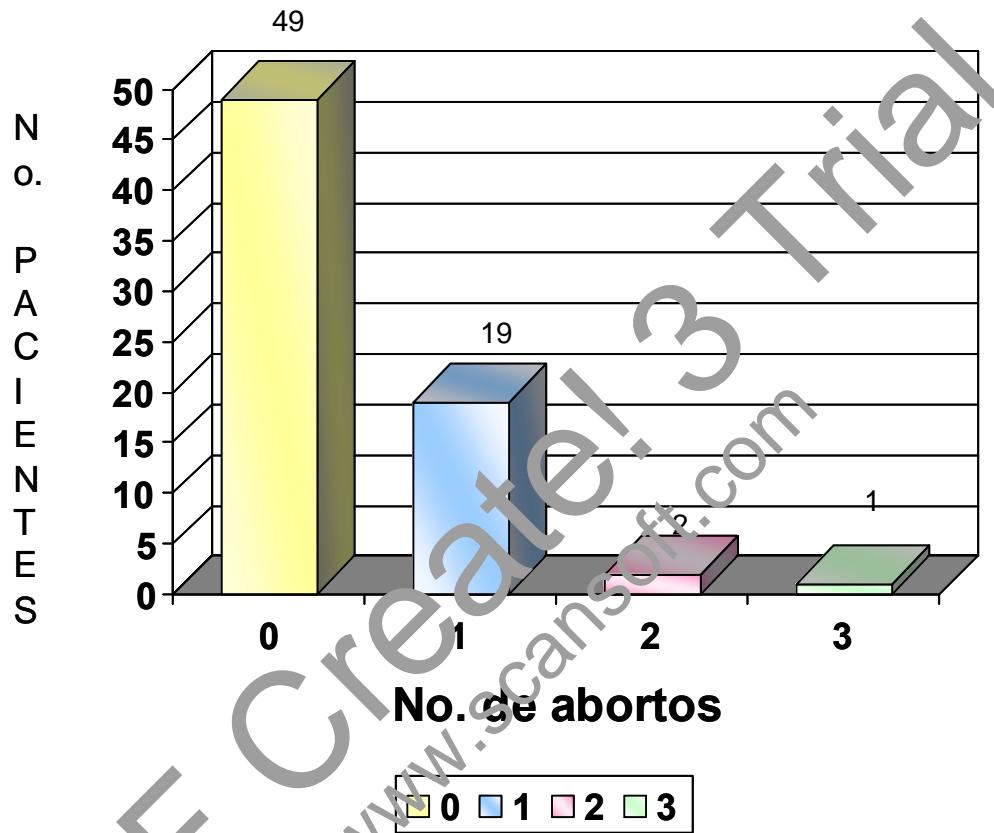
Fuente: Archivo Clínico Hospital Juárez de México.

Figura 6. Distribución de las pacientes según paridad



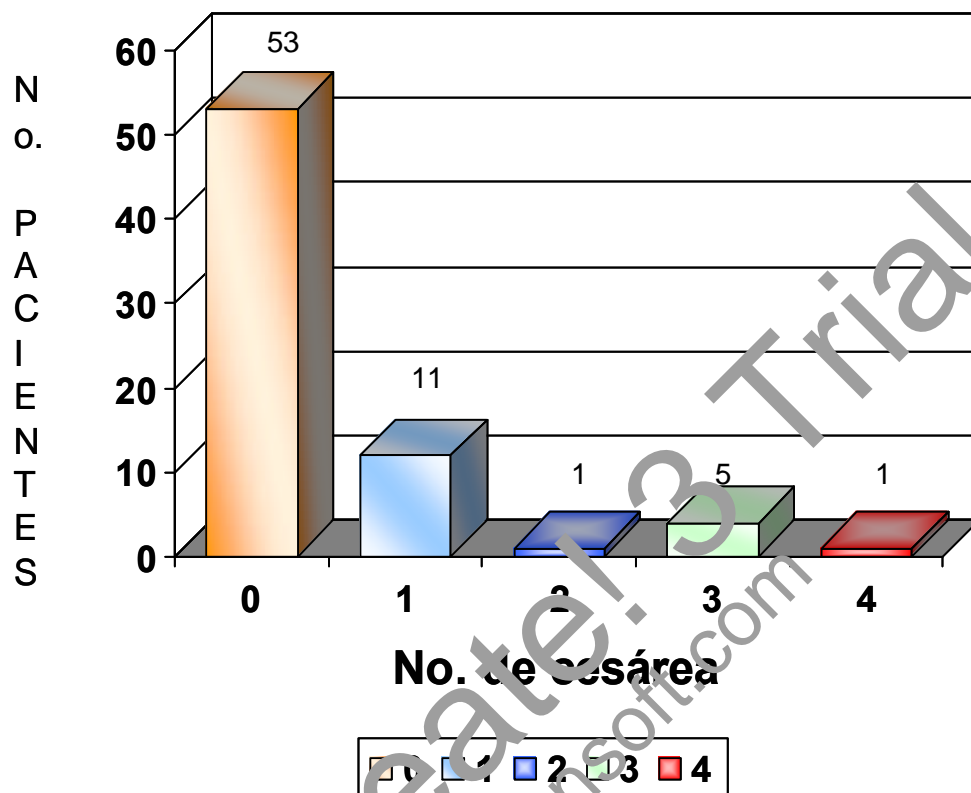
Fuente: Archivo Clínico Hospital Juárez de México.

Figura 7. Distribución de las pacientes según número de abortos



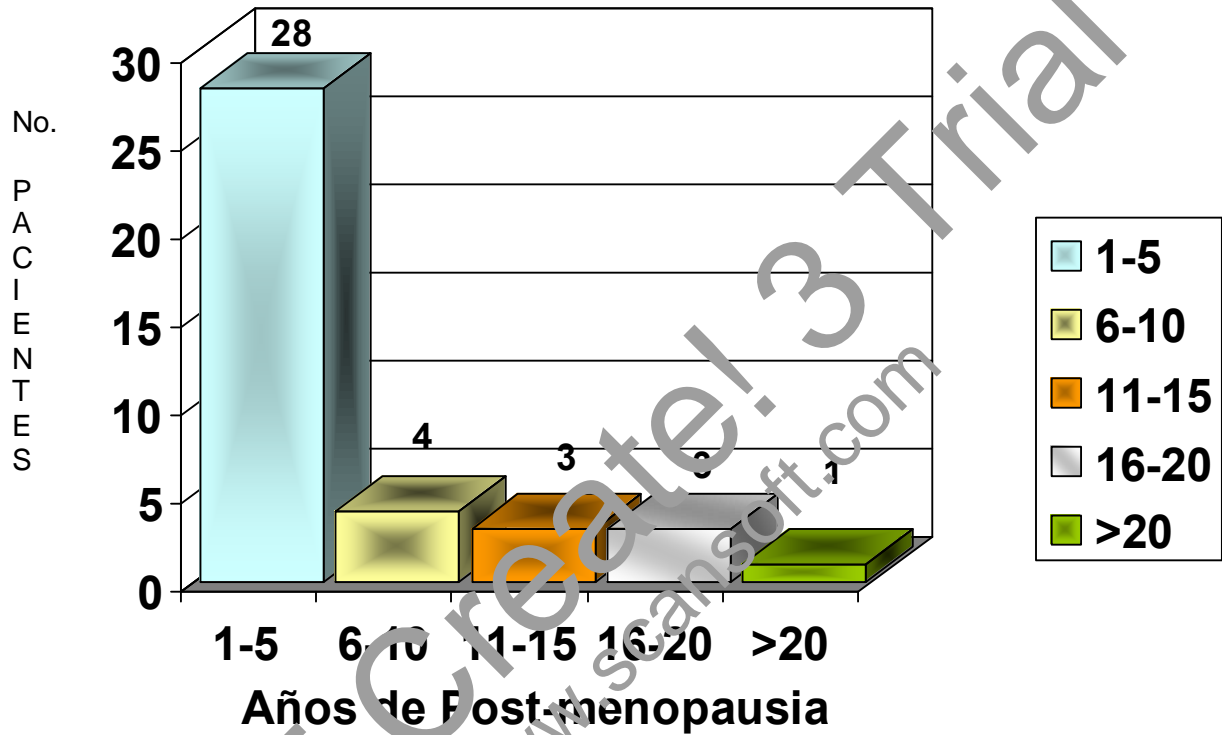
Fuente: Archivo Clínico Hospital Juárez de México.

Figura 8. Distribución de las pacientes según número de cesárea



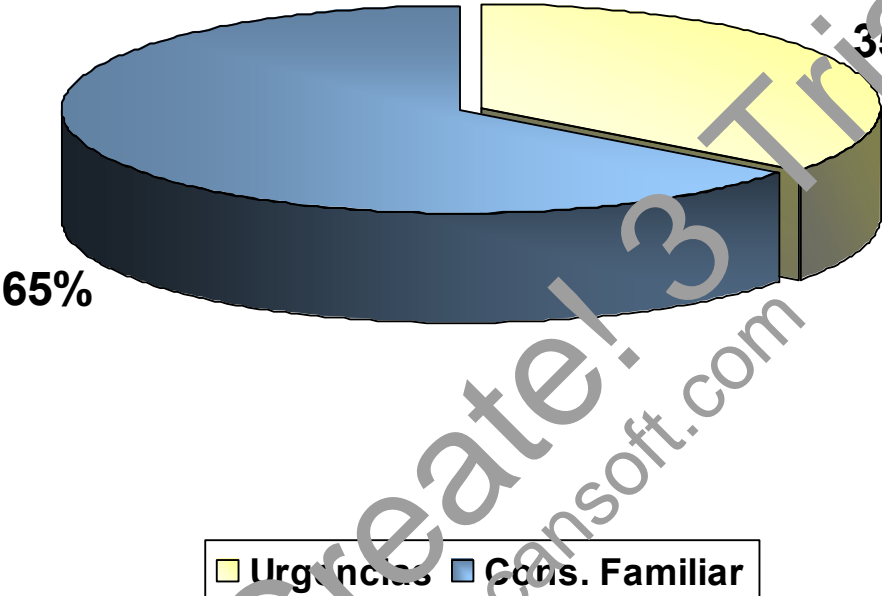
Fuente: Archivo Clínico Hospital Juárez de México.

Figura 9. Distribución de las pacientes según el lapso de postmenopausia



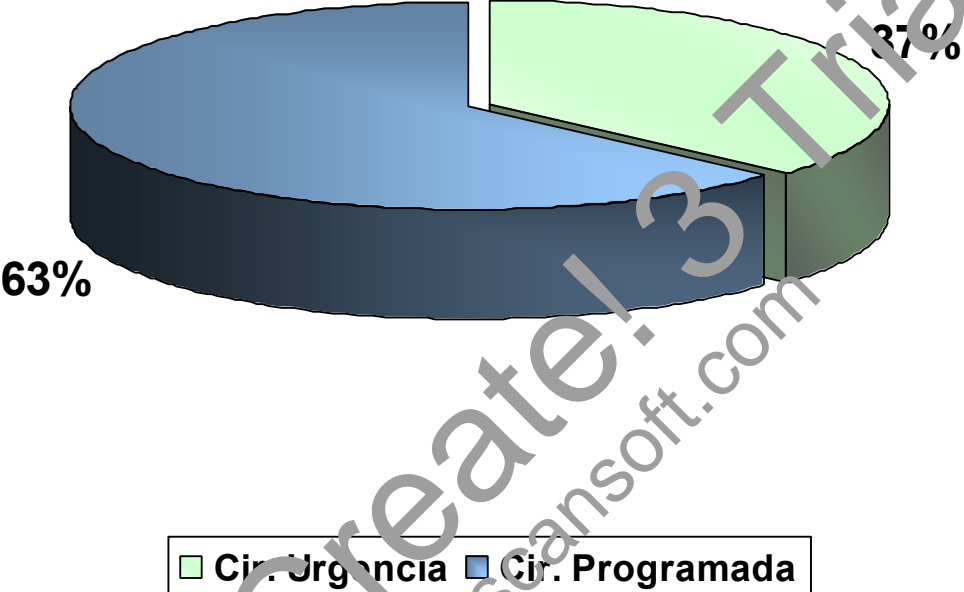
Fuente: Archivo Clínico Hospital Juárez de México.

Figura 10. Proporción de pacientes referidas del servicio de urgencias y de consulta familiar



Fuente: Archivo Clínico Hospital Juárez de México.

Figura 11. Proporción de pacientes intervenidos quirúrgicamente mediante cirugía programada o cirugía de urgencia



Fuente: Archivo Clínico Hospital Juárez de México.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Attanucci CA, Harrison GB, Zweizig SL y Chen AH. Differences in symptoms between patients with benign and malignant ovarian neoplasms. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1435-37.
2. Gerber B, Müller H, Külz T, Krause A, Reimer T. Simple Ovarian cysts in premenopausal patients. *Int J Gynecol Obstet* 1977; 57: 49-55
3. Gramberg S. Relationship of macroscopic appearance to the histologic diagnosis of ovarian tumors. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36:363-74.
4. King RJ. Biology of female sex hormones: action in relation to contraceptive agents and neoplasia. *Contraception* 1991; 43: 527-42.
5. Levine D, Gosink B, Wolf CI, Feldman MR. Simple adnexal cysts: the natural history in postmenopausal women. *Radiology* 1992; 184: 653-9.
6. Canis M, Fotekhorishvili R, Manhes H, et al. Management of adnexal masses: role and risk of laparoscopy. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 28-35.
7. Yuen PM, Yu Km, Yip Sk, et al. A randomized prospective study of laparoscopy and laparotomy in the management of benign ovarian masses. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 109-14.

8. Mais V, Ajossa S, Piras B, Maransiu J, et al. Treatment of nonendometriotic benign adnexal cysts : a randomized comparison of laparoscopy and laparotomy. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 770-4.
9. Dottino PR, Levine DA, Ripley DL, Cohen CJ. Laparoscopic management of adnexal masses in premenopausal and postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 223-8.
10. Guerriero S, Mallarini G, Ajossa S, Risalvato A, et al. Transvaginal Ultrasound and computed tomography combined with clinical parameters and CA 125 determinations in the differential diagnosis of persistent ovarian cyst in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 339-43.
11. Mais V, Ajossa S, Mallarini G et al. No recurrence of mature ovarian teratomas after laparoscopic cystectomy. *BJOG* 2003; 110: 624-6.
12. Linder D, McCaughey BK, Hitchcock F. Parthenogenetic origin of benign ovarian teratomas. *N Engl J Med* 1975; 292: 63-8.
13. Comerci MT, Licciardi F, Bergh PA, et al. Mature cystic teratoma: A clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 22-9.
14. Pantoja E, Rodríguez Ibañez I, Axmayer RW, et al. Complications of dermoid tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 1975; 45: 89-94.
15. Waxman M, Boyce JG. Intraperitoneal rupture of benign cystic ovarian teratoma. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 95-8.

16. Laing FC, Van Dalsen VF, Marks WM, et al. Dermoid cysts of the ovary: Their ultrasonographic appearances. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 99-103.

17. Vignali M, Infantino M, Matrone R, et al. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2002; 78: 665-78.

18. Samanth KK, Black WC: Benign ovarian stromal tumors associated with free peritoneal fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107: 538-42.

19. Moon WJ, Koh BH, Kim SK, et al. Brenner tumor of the ovary: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 72-6.

20. Balassa RW, Adcock LL, Prem KA, et al. The Brenner tumor. *Obstet Gynecol* 1997 ; 50 : 120-6.

21. Luxman D, Bergman A, Sagie D, David MP. The post-menopausal adnexal mass: correlation between ultrasonic and pathologic findings. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 726-9.

22. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:8-12.

23. Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* 1993;71:517-21.

24. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:639-43.

26. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, et al., eds. SEER cancer statistics review: 1973-1994. NIH publication no. 97-2789. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 1997.

25. Boyd J. Molecular genetics of hereditary ovarian cancer. *Oncology* 1998;17:393-403.

27. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J: Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group [see comments]. *Am J Epidemiol* 1992;136:1184-1203.

28. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et al: A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992;80:708-714.

29. Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, et al: Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2002;102:262-265.

30. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al: Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study [see comments]. *JAMA* 1993;270:2813-2818.

31. Rodriguez C, Calle EE, Fakhrabadi D, et al: Body mass index, height and the risk of ovarian cancer mortality in a prospective cohort of postmenopausal women. *Cancer Epi Biom Prev* 2002;11:822-828.

32. Harlow BL, Cramer DW, Bell DA, et al: Perineal exposure to talc and ovarian cancer risk. *Obstet Gynecol* 1992;80:19–26.

33. Pharoah PD, Ponder BA: The genetics of ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16(4):449–468.

34. Russell P: Surface epithelial-stromal tumors of the ovary. In Kurnian R. (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. New York, Springer-Verlag, 1994, pp 705–782.

35. The new FIGO stage grouping for primary carcinoma of the ovary (1985). *Gynecol Oncol* 1986;25:383.

36. Fishman DA, Schwartz PE. Current approaches to diagnosis and treatment of ovarian germ cell malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994;6:98.

37. Barber HRK, Graber EA. The FMPO syndrome. *Obstet Gynecol* 1971;38:921.

38. Kurjak A, Shalan H, Kupesic S, et al. An attempt to screen asymptomatic women for ovarian and endometrial cancer with transvaginal color and pulsed Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1994;13:295.

39. Taylor KJW, Schwartz PE. Screening for early ovarian cancer. *Radiology* 1994;192:1.

40. Granberg S., Wikland M., Jansson I., Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to histologic diagnosis: criteria to be used for ultrasound evaluation. *Gynecol Oncol* (1989) 35 : pp 139-144.

41. Bailey C.L., Ueland F.R., Land G.L., DePriest P., Gallion H., Kryscio R., Malignant potential of small cystic ovarian tumors in postmenopausal women. *Gynecol Oncol* (1998) 69 : pp 3-7.

42. Modesitt S.C., Pavlik E.J., Ueland F.R., DePriest P., van Nagell J., Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 cms in diameter. *Obstet Gynecol* (2003) 102 : pp 594-599.

43. Kurjak A., Kupesic S., Sparac V., Prka M., Benavac I., The detection of Stage I ovarian cancer by three dimensional sonography and power Doppler. *Gynecol Oncol* (2003) 90 : pp 248-264.

44. DePriest P.D., Shenson D., Fried A., Hunter J., Andrews S., Gallion H., A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* (1993) 51 : pp 7-11.

45. van Nagell J.R., DePriest P.D., Reedy M.B., Gallion H., Ueland F., Pavlik E., The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* (2000) 77 : pp 350-356.

46. van Nagell JR, DePriest PD. Management of adnexal masses in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:30-5.

47. Guerriero S, Ajossa S, Garau N, et al. Ultrasonography and color Doppler-base triade for adnexal masses to provide the most appropriate surgical approach. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:401-6.
48. Gadducci A., Cosio S., Carpi A., Nicolini A., Genazzani A., Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacoter* (2004) 58 : pp 24-38.
49. Malkasian G., Knapp R., Lavin P., Zurawski V., Porrat K., Stanhope R., Preoperative evaluation of serum Ca-125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* (1988) 159 : pp 341-346.
50. Baron A., Boardman C., Lafky J., Kademker A., Liu D., Fishman D., Soluble epidermal growth factor receptor and cancer antigen 125 as screening and diagnostic tests for epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2005) 14 : pp 1-13.
51. Petricoin C.F., Arceekani A.M., Hitt B.A., Levine P.J., Fusaro V.A., Steinberg S.M., Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* (2002) 359 : pp 572-577.
52. Maggino T., Gadduci A., Daddario V., Pecorelli S., Lissoni A., Stella M., Prospective multicenter study on Ca-125 in postmenopausal pelvic masses. *Gynecol Oncol* (1994) 54 : pp 117-123.

53. Skates S., Manon U., MacDonald N., Rosenthal A.N., Oram D., Knapp R., Calculation of the risk of ovarian cancer from serial Ca-125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol* (2003) 21 : pp 206s-210s.
54. Delgado G, Chun B, Caglar H, et al. Para-aortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies confined to the pelvis. *Obstet Gynecol* 1978;50:418.
55. Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, Visentin C, Campagnutta E. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival. *Gynecol Oncol* 1995;56:328.
56. Hacker NF. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: therapeutic advance or surgical folly? *Gynecol Oncol* 1995;56:325.
57. Urban N. Ovarian cancer screening. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003; 17: 989-1005.
58. Bast RC, Siegel FF, Runowicz C, Klug TL. Elevation of serum CA 125 prior to diagnosis of an epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 115-20.
59. DeFries JP, van Nagell JR, Gallion HH, et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 1993;51:205.
60. Karlan BY, Platt LD. The current status of ultrasound and color Doppler imaging in screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;55:S28.
61. Westhoff C. Current status of screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;55:S39.



62. Bourne TH, Campbell S, Reynolds K, et al. The potential role of serum CA 125 in an ultrasound-based screening program for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;52:379.
63. Kramer BS, Gohagan J, Prorok PC, Smart C. A National Cancer Institute sponsored screening trial for prostatic, lung, colorectal, and ovarian cancers. *Cancer* 1993;71:589.
64. Ramakrishnan S, Xu FJ, Brandt SJ, et al. Elevated levels of macrophage colony stimulating factor (M-CSF) in serum and ascites from patients with epithelial ovarian cancer. *Proc Soc Gynecol Oncol* 1990;21:40.
65. Xu FJ, Yu YH, Daly L, et al. OVX1 radioimmunoassay complements CA-125 for predicting the presence of residual ovarian carcinomas at second-look surgical surveillance procedures. *J Clin Oncol* 1993;11:1506.
66. Woolas RP, Xu FJ, Jacobs IJ, et al. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1748.
67. Xu Y, Shen Z, Weber DW, et al. Lysophosphatidic acid as a potential biomarker for ovarian and other gynecologic cancers. *JAMA* 1998;280:719.
68. Karlan BY, Baldwin RL, Lopez-Luevanos ES, et al. Peritoneal serous papillary carcinoma, a phenotypic variant of familial ovarian cancer: implications for ovarian cancer screening. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:917.

69. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer: results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990;322:1021.
70. Sjövall K, Nilsson B, Einhorn N. Different types of rupture of the tumor capsule and the impact of survival in early ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:333.
71. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992;47:159.
72. Barr W, Cowell MAC, Chatfield WR. The management of ovarian carcinoma: a review of 420 cases. *Scott Med J* 1970;15:250.
73. Dembo A, Bush R, Beale F, et al. Ovarian carcinoma: improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with a completed pelvic operation. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134:793.
74. Dembo AJ. Epithelial ovarian cancer: the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:835.
75. Redman CWE, Mould J, Warwick J, et al. The West Midlands epithelial ovarian cancer adjuvant therapy trial. *Clin Oncol* 1993;5:1.
76. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomized clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). *Am J Clin Oncol* 1995;6:887.

77. Vergote IB, Vergote-De Vos LN, Abeler VM, et al. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole-abdomen irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer* 1992;69:741.

78. Young RC, Brady MF, Nieberg RM, et al. Randomized clinical trial of adjuvant treatment of women with early (FIGO IIIA high risk) ovarian cancer GOG #95. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:357a(abst).

79. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). *Ann Oncol* 1995;6:887.

80. Goodman HM, Harlow BL, Sheets EE, et al. The role of cytoreductive surgery in the management of stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992;46:367.

81. Curtin JP, Mauk P, Venkatraman ES, Sarakat RR, Hoskins WJ. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol* 1997;64:9.

82. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975;42:101.

83. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:974.

84. Blythe JG, Wahl TP. Debulking surgery: does it increase the quality of survival? *Gynecol Oncol* 1982;14:396.

85. Omura G, Blessing JA, Ehrlich CE, et al. A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 1987;56:1725.

86. Taylor AE, Wiltshaw E, Gore MR, et al. Long-term follow-up of the first randomized study of cisplatin using carboplatin for advanced epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2066.

87. Aabo K, Adams M, Adnitt P, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. *Br J Cancer* 1998;78:1749.

88. The ICON Collaborators. ICON 2: randomized trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. *Lancet* 1998;352:1571.

89. Thigpen JT, Blessing JA, Ball H, et al. Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1994;12:1748.

90. Piccart MJ, Gore M, ten Bokkel Huinink W, et al. Docetaxel: an active new drug for treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:676.

91. Schwartz PE, Smith JP. Second look operations in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:1124.

92. Fuks Z, Rizel S, Biran S. Chemotherapeutic and surgical induction of pathological complete remission and whole abdominal irradiation for consolidation does not enhance the cure of stage III ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1988;6:509.

93. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, et al. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61:189.

94. Ozols RF. Treatment of recurrent ovarian cancer: increasing options "recurrent" results. *J Clin Oncol* 1997;15:2177.

95. Hoskins P, Eisenhauer E, Beare S, et al. Randomized phase II study of two schedules of topotecan in previously treated patients with ovarian cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:2233.

96. Bookman MA, Malmstrom H, Bois G, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol* 1998;16:3345.

97. Ross PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405.

98. Hatch KD, Beecham JB, Blessing JA, Creasman WT. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to Tamoxifen. *Cancer* 1991;68:269.

99. Adelson MD, Wharton JT, Delclos L, Copeland L, Gershenson D. Palliative radiotherapy for ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:17.
100. Markman M. Intraperitoneal therapy of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998;25:356.
101. Masuda H, Ozols RF, Lai GM, et al. Increased DNA repair as a mechanism of acquired resistance to cis-diamminedichloroplatinum(II) in human ovarian cancer cell lines. *Cancer Res* 1988;48:5713.
102. Serov SF, Scully RE, Sobin LH. International histologic classification and staging of tumors. 9. Histologic typing of ovarian tumors. Geneva: World Health Organization, 1973.
103. Goldberg GL, Runowicz CD. Ovarian carcinoma of low malignant potential, infertility, and induction of ovulation: is there a link? *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:853.
104. Kurman RJ, Trimble CL. The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:120.
105. Friedlander ML, Hedley DW, Swanton C, Russell P. Prediction of long-term survival by flow cytometric analysis of the cellular DNA content in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:282.
106. Pascale MM, Pugeat M, Roberts M, et al. Androgen suppressive effects of GnRH agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumours. *Clin Endocrinol* 1994;41:571.

107. Schwartz PE, Smith J. Management of ovarian stromal tumors. Am J Obstet Gynecol 1976; 125:402.
108. Colombo N, Sessa C, Landoni F, et al. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary. Obstet Gynecol 1986; 67:265.
109. Williams SD. Current management of ovarian germ cell tumors. Semin Oncol 1994;8:53.
110. Williams SD. Ovarian germ cell tumors: an update. Semin Oncol 1998;25:407.
111. Williams SD, Blessing JA, Moore DH, Homesley HD, Adcock L. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. Ann Intern Med 1989;111:22.
112. Williams S, Blessing JA, Liao SY, Ball H, Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 1994;12:701.