



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

SECRETARIA DE SALUD

**CORRELACIÓN DEL INDICE DE JACOBS CON TUMORES
ANEXIALES EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO DENTRO
DEL HOSPITAL JUAREZ**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA
ONCOLÓGICA**

PRESENTA

DR. OSCAR ABEL SERRANO CASTRO

TUTOR

DR. XICOTENCATL JIMÉNEZ VILLANUEVA

HJM 2432/14-R

MEXICO DISTRITO FEDERAL. JULIO DE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORES

TUTOR DE TESIS

DR. XICOTÉNCATL JIMÉNEZ VILLANUEVA ⁽¹⁾

TESISTA

DR. OSCAR ABEL SERRANO CASTRO ⁽²⁾

⁽¹⁾ Médico Adscrito a la Unidad de Oncología, Titular del curso de Ginecología Oncológica Hospital Juárez de México, SSA., México, DF. Correo Electrónico: xjimenezv@hotmail.com

⁽²⁾ Médico Residente de la Especialidad en Ginecología Oncológica, Hospital Juárez de México, SSA., México, DF. Correo Electrónico: racsoleba23@hotmail.com

Dirección: Avenida Instituto Politécnico Nacional Número 5160 Colonia Magdalena de las Salinas. Delegación Gustavo A. Madero. C.P. 06600, México, D. F.

Dr. Carlos Viveros Contreras

Titular de la Unidad de Enseñanza

Hospital Juárez de México

Secretaría de Salud

Dr. Jorge Alberto Del Castillo Medina

Jefe de Posgrado

Hospital Juárez de México

Secretaría de Salud

Dr. Xicoténcatl Jiménez Villanueva

Profesor Titular del Curso Universitario de Ginecología Oncológica

Tutor de Tesis

Hospital Juárez de México

Secretaría de Salud

Dr. Oscar Abel Serrano Castro

Médico Residente de la Especialidad de Ginecología Oncológica

Hospital Juárez de México

Secretaría de Salud

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por el apoyo infinito en toda mi formación.

A mis hijas por seguir siendo un impulso para seguir creciendo

A mi esposa por apoyarme y ser un impulso más en mi vida para
superarme

A mis maestros, por sus enseñanzas y paciencia

Al Doctor Xicoténcatl por creer en mí y haberme dado la oportunidad de
realizar la subespecialidad

A la Dra. Hernández y el Doctor Várelas los cuales me enseñaron y
formaron como un oncólogo de excelencia.

ÍNDICE

	Página
I. Autores	2
II. Hoja de firmas	3
III. Agradecimientos	4
IV. Índice	5
V. Marco Teórico	6
VI. Justificación	36
VII. Planteamiento del problema	38
VIII. Objetivos	39
IX. Material y métodos	40
X. Resultados	42
XI. Conclusión	48
XII. Recomendaciones	49
XIII. Bibliografía	50

RELACIÓN DEL INDICE DE JACOBS CON TUMORES ANEXIALES EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO DENTRO DEL HOSPITAL JUAREZ.

1. MARCO TEORICO

1.1 Introducción

El cáncer de ovario es el responsable del 4% de los cánceres presentados en mujeres. Se diagnostican más de 190, 000 nuevos casos cada año en todo el mundo y constituye la cuarta causa de muerte femenina por cáncer a nivel mundial. El cáncer epitelial de ovario es un problema de salud pública, representa la séptima neoplasia más común en las mujeres en el mundo. El proyecto Globocan en su reporte del 2012 publicó una incidencia de 238,719 casos.¹ En México, la incidencia es de 3,277 casos, lo que representa 5.6%, y una mortalidad de 2,105 casos (3.6%), ocupando la tercera causa de muerte en la mujer.²

El cáncer de ovario no es una entidad única, son tumores de origen epitelial, células germinales o del estroma del cordón sexual. Mayormente ocurre en mujeres postmenopáusicas, siendo el más frecuente el tipo epitelial, la mayor parte de los tumores que se presentan en mujeres jóvenes son de tipo germinal, y los del grupo del estroma del cordón sexual pueden ocurrir en cualquier edad.³

Las mujeres con cáncer de ovario suelen tener síntomas inespecíficos sutiles, como dolor abdominal, hinchazón, cambios en la frecuencia de hábitos del intestino, síntomas urinarios o presencia de tumores en la pelvis, lo que hace que la detección temprana sea difícil. Por lo tanto, el cáncer de ovario en la mayor parte de los casos es diagnosticado en una etapa avanzada, cuando el cáncer se ha diseminado fuera de la pelvis.³

Alrededor del 70% de las pacientes con este tumor se presentan con enfermedad avanzada (en etapas III ó IV). Esto último con lleva a un pronóstico más pobre y mayor fracaso en el tratamiento inicial. Según la agencia Internacional para la investigación del cáncer, a pesar de que la tasa de supervivencia a 5 años para el cáncer ovárico es del 46%, ésta alcanza el 94% si la enfermedad se diagnostica precozmente.³

No se ha identificado una lesión precursora del cáncer ovárico perceptible en pruebas de detección lo que limita el uso de tamizaje, una diferenciación precisa entre masas tumorales benignas y malignas es esencial para evitar la realización de operaciones innecesarias a mujeres con lesiones benignas Y/o realizar un diagnóstico oportuno y preciso de los tumores anexiales malignos

para así ofrecer un tratamiento en etapas más tempranas y por ende mejorar el pronóstico.

El tamizaje en esta neoplasia no es universalmente aceptado, ya que la sensibilidad y especificidad de los estudios es baja. Se considera que los mejores métodos diagnósticos para tumores anexiales son el ultrasonido y la determinación de 125 sérico. Por lo que se ha diseñado métodos en conjunto para tratar de realizar una detección más rápida y eficaz. Aun cuando se le considera el tumor ginecológico más letal, es curable si se detecta a tiempo y es tratado por el médico especialista.²

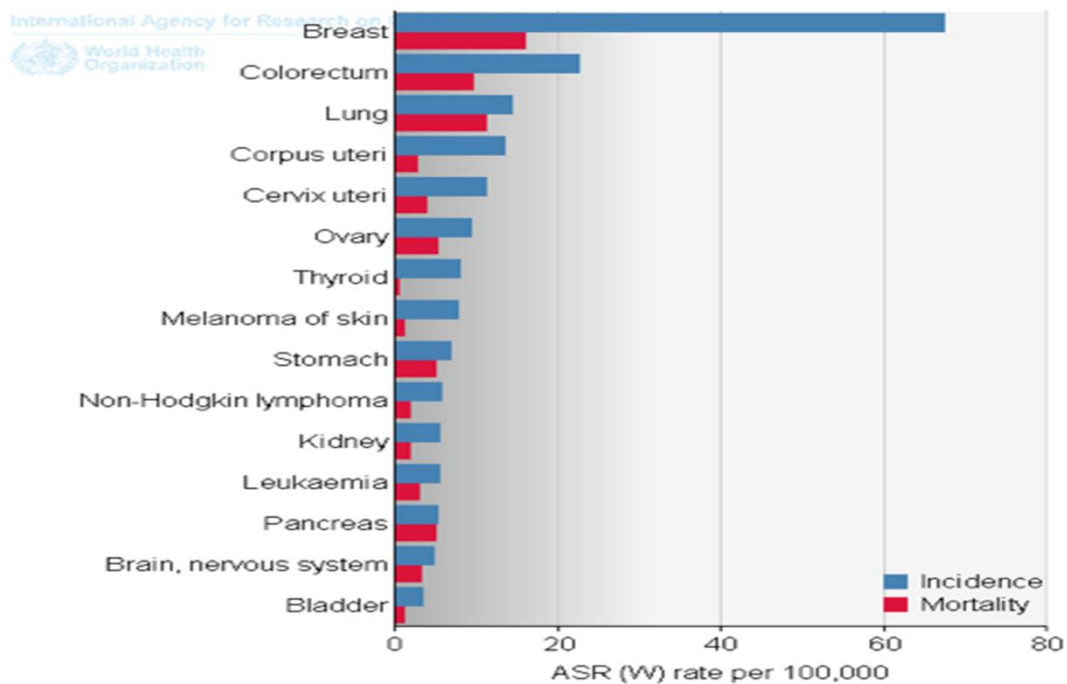
2. EPIDEMIOLOGÍA

2.1 INCIDENCIA

Se considera que en los países de primer mundo el cáncer epitelial de ovario representa la principal causa de muerte por cáncer ginecológico. El cáncer epitelial de ovario es un problema de salud pública, representando la séptima neoplasia más común de las mujeres en el mundo. El proyecto Globocan en su reporte del 2012 publicó una incidencia de 238,719 casos.¹ (Figura 1).

FIGURA 1

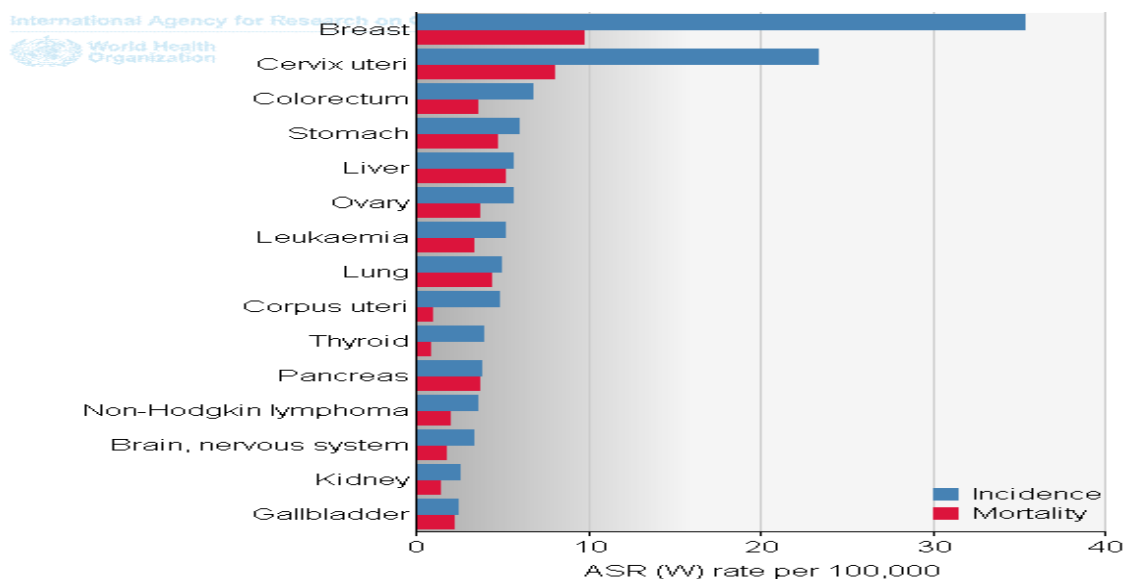
Tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas en el mundo en mujeres



En México, la incidencia es de 3,277 casos, lo que representa 5.6%, y una mortalidad de 2,105 casos (3.6%), ocupando la tercera causa de mortalidad en la mujer. ¹ (Figura 2).

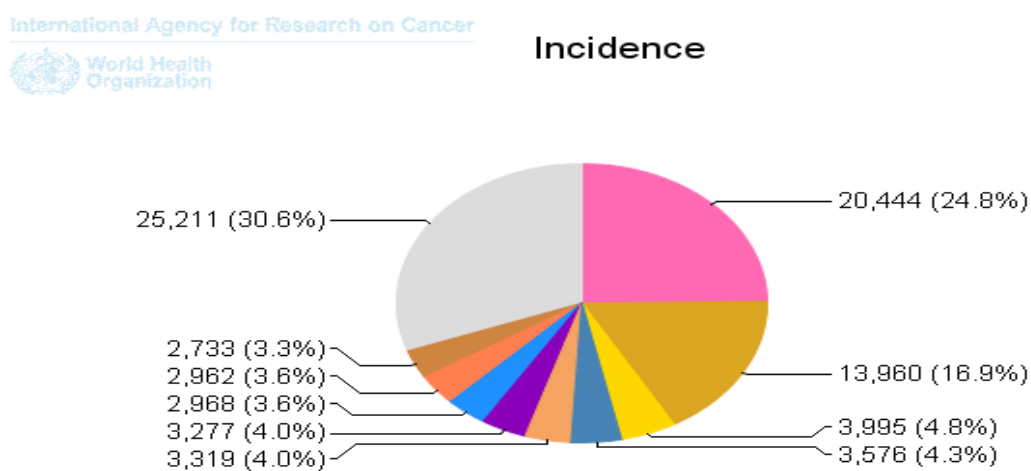
MEXICO

Tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas en México en mujeres



GLOBOCAN 2012

TASA DE INCIDENCIA EN MEXICO (Figura 3).



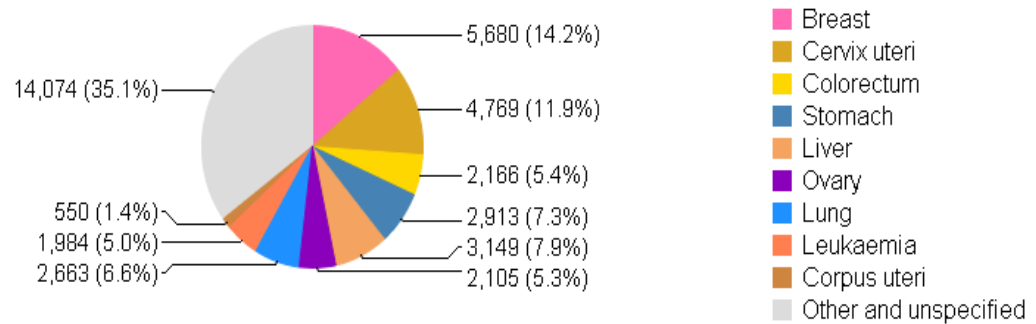
GLOBOCAN 2012

TASA DE MORTALIDAD EN MÉXICO (Figura 4).

International Agency for Research on Cancer



Mortality



GLOBOCAN 2012

El riesgo de presentar cáncer epitelial de ovario esporádico se aproxima a 1.7%, aunque las pacientes con predisposición familiar tienen un riesgo mucho mayor, entre 10% y 40%.³

2.2 EDAD

La edad media al diagnóstico de la enfermedad esporádica es de 60 años, aunque los pacientes con una predisposición genética pueden desarrollar este tumor en su quinta década de la vida. La incidencia específica por edad de la enfermedad aumenta conforme incrementa la edad. Se estima que de 15 a 16 por 100.000 mujeres en el grupo de edad de 40 a 44 años de edad, a una tasa máxima de 57 por 100.000 mujeres en el grupo de edad de 70 a 74 años de edad.⁴

Se ha calculado que cerca de 1 de cada 10 mujeres tendrá un tumor aneural a lo largo de su vida, la mayoría de las cuales requerirá de una evaluación quirúrgica.

2.3 RAZA

Las mujeres afroamericanas en los Estados Unidos tienen una menor incidencia de cáncer de ovario (10.3 por cada 100.000 mujeres) en comparación con las mujeres blancas, pero ambos tienen una distribución similar por etapa clínica.³

2.4 FACTORES ASOCIADOS

Un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario epitelial se ha descrito en mujeres nulíparas. Un menor riesgo se observa en mujeres que han tenido hijos, amamantado, sometidas a la ligadura de trompas, o las cuales han tomado anticonceptivos orales.⁵

3 ETIOLOGÍA

La causa de cáncer de ovario aún se desconoce. Se considera que el 90% de los casos se presenta de forma esporádica y 10% de causa genética. Se describe la mayoría de los casos, éste surge de la superficie del epitelio ovárico o de quistes de inclusión posovulatorios. El 90% de los cánceres de ováricos surgen de células del epitelio celómico o del mesotelio modificado.⁶ Estas células son producto del mesoderma primitivo, y pueden experimentar metaplasia; esta transformación se puede llevar a cabo por predisposición genética o exposición algún agente oncogénico.³

Las células epiteliales normalmente permanecen inactivas, pero posterior a la ovulación proliferan para reparar los defectos creados por la ruptura de un folículo. De aquí se producen los tumores que se forman en el epitelio superficial del ovario y en las inclusiones müllerianas, bien sea por endosalpingiosis o por invaginación del epitelio superficial del ovario durante la reparación de la ovulación, denominados tumores de tipo I.^{3,7}

Existen otras hipótesis acerca de la patogenia en el cáncer epitelial de ovario, las cuales se resumen en el siguiente cuadro (Tabla 1).

TABLA 1 HIPOTESIS SOBRE SUCEPTIBILIDAD DE CÁNCER DE OVARIO

Hipótesis	Mecanismo	Evidencia
Ovulación incesante	Daño de células de la superficie del ovario durante la ovulación; en la reparación, las células son susceptibles a mutaciones	Disminución de riesgo al reducir el número de ciclos (embarazo, lactancia o uso de ACO)
Estimulación por gonadotropinas	Los efectos estimulantes de FSH y LH promueven crecimiento, incremento de división celular y mutaciones	Incremento de riesgo de COE con infertilidad, SOP y disminución de riesgo con uso de ACO sólo con progesterona
Estimulación hormonal	Altas concentraciones de andrógenos en el microambiente del tumor promueven carcinogénesis, aunque la progesterona disminuye el riesgo	Condiciones con alta circulación de andrógenos (quistes de inclusión, SOP), incrementan el riesgo; uso de progesterona disminuye riesgo de COE e induce apoptosis en la superficie ovárica
Inflamación	Daño de la superficie del ovario con la ovulación que induce reparación y aumento de susceptibilidad a mutaciones	Incremento de riesgo con uso de talco o asbestos, abundantes mediadores de la inflamación

Abreviaturas: ACO, anticonceptivos orales; COE, cáncer de ovario epitelial; FSH, hormona folículo estimulante; LH, hormona luteinizante; SOP, síndrome de ovario poliquístico; adaptado de Landen 2008.¹⁰

TOMADO INCAN

En algunos otros casos ocurre transformación maligna en las fimbrias de las trompas, las cuales después se diseminan al ovario o a la cavidad peritoneal. Estos casos son denominados tipo II, suelen presentar mutaciones de p53. Los tumores de células germinales tienen más probabilidad de originarse de células derivadas de la línea primitiva que terminan por migrar a las gónadas.⁷

Cáncer de ovario hereditario

Como se mencionó previamente el 10% de los cánceres epiteliales de ovario son de origen genético. El cáncer observado en las familias es autosómica dominante (materna o elementos de transmisión paterna), y la familia son múltiples los afectados a lo largo de varias generaciones. Familiares de primer grado (Madre o hermana) están involucrados con frecuencia. Las mutaciones más frecuentes son en los genes BCRA1 y BCRA2, (lo que confiere un riesgo de neoplasia de 39-46% y 12-20% respectivamente). Síndrome de mama-ovario 10-44%.⁸

Síndrome de Li Fraumeni, síndrome de Lynch 9-12%⁸, población de judíos Askenazi 16-60%¹⁰, historia familiar de cáncer de mama-ovario o colón 9%¹¹, dos familiares de primer grado con cáncer de mama u ovario o uno menor de 50 años al momento del diagnóstico¹².

En el cáncer de ovario hereditario, así como el cáncer de mama, es principalmente causado por la mutación de los genes BRCA1 y BRCA2. Se

creo que las personas con estas mutaciones (BRCA1 y BRCA2) tienen una mutación germinal (copia del gen) en contraste con la mutación no hereditaria. El BRCA1 se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17q, y BRCA2 en el cromosoma 13q12. El riesgo de presentar cáncer de ovario es de aproximadamente 20% a 40% para los pacientes con mutaciones BRCA1, y 10% a 20% para los portadores de mutaciones BRCA2.²

Se han identificado tres patrones de predisposición hereditaria:

a) Síndrome de cáncer de ovario. Corresponde al 10-15% de los casos. El riesgo relativo para las mujeres con un familiar de primer grado con cáncer de ovario es de 3.1, (que para una mujer menor de 45 años equivale a un riesgo de 5%). Este riesgo disminuye cuando las pacientes alcanzan mayor edad sin desarrollar cáncer de ovario, de modo que a los 70 años se ha reducido a uno por ciento. (El riesgo parece ser mayor en las hermanas e hijas respecto a la madre). En las familias en las que hay dos o más casos de cáncer en parientes de primer grado, el riesgo se eleva a 7.18, lo que corresponde un riesgo de 11% a la edad de 70 años.^{3, 8}

b) Síndrome de cáncer ovario-mama. Se caracteriza por múltiples casos (dos o más de cáncer de ovario y de cáncer de mama con las sucesivas generaciones, de aparición en la premenopausia). Este síndrome vincula a los genes BRCA1 en el cromosoma 17q12-21 (81 % de los casos) y con menos frecuencia BRCA2 en el cromosoma 13q. Cada hijo tiene 50% de posibilidades de heredar un aleo mutante. El cáncer de mama en estas familias se estima en 35-85% (82% en menores de 70 años y 50% a los 50 años). El diagnóstico se realiza tomando en cuenta las siguientes características: ^{3, 8}

- 1) Incremento de miembros de línea sanguínea directa (materna o paterna).
- 2) Inicio temprano de la enfermedad.
- 3) Incremento por enfermedad bilateral.
- 4) Fuerte asociación con cáncer de ovario (cualquier edad).
- 5) Presencia de cáncer de mama en el hombre.

c) Síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico o síndrome de Lynch. Trastorno familiar que aumenta el riesgo de cáncer de ovario. Es un síndrome genético autosómico dominante caracterizado por cáncer de colon sin poliposis, implicando a menudo el colon derecho, así como un aumento del riesgo de cáncer de endometrio, de ovario, hepatobiliar, gastrointestinal superior, y cáncer genitourinario, colorrectal. Los cánceres uterinos constituyen

la mayoría de los tumores en desarrollo en las familias afectadas. Se calcula que esta enfermedad autosómica dominante se produce con una frecuencia de 1: 1 000 o 1:2 000 y ocurre por mutación germinal en los genes de reparación del DNA como MSH2 o MHLH1 asociándose con 70-80% de riesgo de cáncer colorrectal, 40-60% de riesgo de cáncer endometrial, y 8-15% de riesgo de cáncer de ovario. Puede dar cuenta de aproximadamente el 7% de los casos con cánceres sincrónicos de útero y ovario, que son a menudo de bajo grado y de histología endometriode.^{3, 8, 9}

JUDÍOS

Hay una tasa más elevada de portadoras de mutaciones de BCRA1 y BCRA2 entre mujeres descendientes de judíos askenazíes, islandesas. Se han identificado 3 mutaciones específicas portadoras por la población askenazí: (185delAG BRCA1, 5382insC BRCA1 y 6174delT en BRCA2) La tasa total de portadoras es de 1 en 40 o en un 2% a un 2,4% de la población judía asquenazí. Además, hasta el 40% de los pacientes de ascendencia judía con cáncer epitelial de ovario puede llevar a una de estas mutaciones (independientemente de sus antecedentes familiares) .Esto se compara con una frecuencia portadora de aproximadamente el 5% de las mujeres no judías con cáncer de ovario. Este aumento de riesgo es el resultado del denominado efecto fundador, esto es, una tasa más elevada de mutaciones que han tenido lugar dentro un área geográfica definida.^{3, 8, 9}

3.2 FACTORES DE RIESGO

3.2.1 Factores hormonales

Periodos de terapia de reemplazo hormonal prolongados (5 a 10 años) confieren un riesgo relativo de padecer cáncer de ovario de 1.53 respecto a la población. En general, el riesgo de padecer cáncer de ovario en usuarias actuales de ACO es de 1.2 y el riesgo de muerte de 1.23.¹⁰

3.2.2 Factores ambientales

Se ha asociado el cáncer de ovario con el uso de talco en la higiene genital RR1.3, humo del tabaco, exposición a radiación, medicamentos psicotrópicos, virus de la parotiditis, alto nivel de actividad física. Se ha observado una duplicación del riesgo de cáncer mucinoso en fumadoras actuales respecto a quienes nunca habían fumado (riesgo relativo [RR] 2.1). El riesgo se revierte 20-30 años después de dejar de fumar.¹¹

3.2.3 Factor reproductivo

El cáncer de ovario se ha asociado a la baja paridad e infertilidad, el embarazo reduce el riesgo (OR 0.78 por cada embarazo a término) la nuliparidad tiene un RR 1.7, así como a la menarquía precoz y menopausia tardía, estos factores han llevado a la hipótesis de que la supresión de la ovulación podría ser un factor importante. Teóricamente el epitelio superficial del ovario experimenta rotura y reparación repetitivas. Se cree que este proceso podría conllevar una mayor probabilidad de mutaciones espontáneas.^{12, 13}

3.2.4 Factores dietéticos

Se ha observado un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de ovario en mujeres con alto consumo de grasas, alta ingesta de café, dieta baja en fibra y dieta baja en vitamina A. En mujeres obesas incrementa el RR 2.06 en mujeres con alto IMC (> 30) después de los 18 años.¹⁴

3.3 FACTORES PROTECTORES

La paridad tiene un efecto protector para el cáncer de ovario, la multiparidad reduce 40-60% el riesgo en comparación con la nuliparidad. Por cada embarazo a término confiere 16-22% de reducción de riesgo, independientemente de la edad del primer embarazo.¹⁴

Los ACO tienen un efecto protector para cáncer de ovario, aunque no está claro cuánto tiempo persiste esta protección. Se ha observado que el uso de ACO por más de cinco años determinó un RR de 0.58 por 20 años. Las pacientes sometidas a salpingoclasia presentaron un RR de 0.66, las usuarias de dispositivo intrauterino (DIU) 1.76 y las pacientes con infertilidad 1.36.¹⁴

4 BIOLOGIA MOLECULAR DEL CÁNCER DE OVARIO

En los análisis citogenéticos se han identificado varias anomalías moleculares, como deleciones de 3p, 6q, 8p y 10q. En más del 50% de los casos ocurre mutación del protooncogén P53, sobre todo en pacientes con histología de alto grado o en etapas avanzadas.¹² En las histologías de bajo grado, de tipo endometrioides y de tipo mucinoso se observan mutaciones en B-raf, K-ras, PTEN hasta en 30% de estos.¹³ Y amplificación del gen HER 2/neu en 8%, lo que predice mal pronóstico.¹⁴ Se ha demostrado la respuesta alterada a los distintos péptidos como factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante (TGF) o interleucina 8 e inactivación de genes supresores de tumor.¹⁵

El esquema de clasificación se basa actualmente en la histogénesis del ovario normal, que se basa en el desarrollo de forma temprana del ovario el cual puede dividirse en cuatro etapas principales.⁷

Durante la primera etapa, las células germinales no diferenciadas (primordiales) se segregan y emigran de su sitio de origen para establecerse en las crestas genitales, que son bilaterales ocasionando engrosamientos de epitelio celómico.⁷

La segunda etapa se produce después de la llegada de las células germinales en las crestas genitales y consiste en la proliferación del epitelio celómico y el mesénquima subyacente.⁷

Durante la tercera etapa, el ovario se divide en una corteza periférica y una médula central.⁷

La cuarta etapa se caracteriza por el desarrollo de la corteza y la involución de la médula. La clasificación citogenética categoriza las neoplasias de ovario con respecto a su derivación de epitelio celómico, células germinales, y el mesénquima.⁷

5 HISTOLOGÍA

La clasificación histogenética de la neoplasia del ovario se categoriza con respecto a su derivación del epitelio celómico, las células germinales, y el mesénquima.³

La mayoría (85-90%) de los tumores malignos de ovario vistos en los EE.UU. son epiteliales. Ellos se pueden agrupar en tipos histológicos predominantes de la siguiente manera:

TABLA 2

Cistoadenocarcinoma seroso	42%
Cistoadenocarcinoma mucinoso	12%
Carcinoma endometriode	15%
El carcinoma indiferenciado	17%
El carcinoma de células claras del	6%.

La clasificación de los tumores epiteliales que ha sido aceptadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) ¹⁹ La nomenclatura para estos tumores refleja el tipo de células, la ubicación del tumor y el grado de malignidad , que van desde lesiones benignas de los tumores de bajo potencial maligno (LMP) hasta carcinomas invasivos.²²

TABLA 3. Clasificación Organización Mundial de la Salud de los tumores malignos de ovario.

TUMORES EPITELIALES
Tumor seroso maligno
▪ El adenocarcinoma, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma papilar, carcinoma papilar en superficie, adenofibroma maligno, cistadenofibroma
Tumor mucinoso maligno
▪ Adenocarcinoma, cistadenocarcinoma, adenofibroma maligno, cistadenofibroma
Tumor endometriode maligno
▪ Carcinoma, el adenocarcinoma, adenoacantoma, adenofibroma maligno, cistadenofibroma, sarcoma del estroma endometriode, tumor mixto Mesodérmica (Müller) : homólogo y heterólogo, tumor de células claras (mesonefroide) maligno, carcinoma y adenocarcinoma, tumor de Brenner, maligno, tumor epitelial mixto maligno, carcinoma indiferenciado, no clasificado
TUMORES DEL ESTROMA DEL CORDÓN SEXUAL
Tumor de células de la granulosa-estromal
▪ Tumor de células de la granulosa, tumor en el grupo tecoma-fibroma, Fibroma, no clasificado
Tumor de células de Sertoli-Leydig: androblastoma
▪ Bien diferenciado, androblastoma tubular, tumor de células de Sertoli (adenoma tubular de Pick), androblastoma tubular con el depósito de lípidos, tumor de células de Sertoli con el depósito de lípidos, tumor de células de Sertoli-Leydig (adenoma tubular con células de Leydig) tumor de células de Leydig, tumor de células hilio, de diferenciación intermedia, pobremente diferenciado (sarcomatoide) con elementos heterólogos, ginandroblastoma, tumor de células de lípidos (lipoides) no clasificados
TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES
Disgerminoma, tumor del seno endodérmico, Carcinoma embrionario, poliembrioma, coriocarcinoma, teratoma Inmaduro, quiste dermoide maduro con transformación maligna, Monodérmico y altamente especializado, Estroma ovárico, carcinoide, Otros, Formas mixtas
GONADOBLASTOMA
Pura, Mixto con disgerminoma u otro tipo de tumor de células germinales

Clasificación de los tumores Benignos del estroma del epitelio de superficie serosa del Ovario (Organización Mundial de la Salud)		
Benigna (cistoadenoma, adenofibroma). Variante, con la proliferación focal	cistadenofibroma,	50%
Borderline (bajo potencial maligno). Variante, con características micropapilares Variante, con microinvasión estromal Variante, con el carcinoma intraepitelial		15%
Maligno (adenocarcinoma, adenofbomai maligno)	cistadenocarcinoma,	35%

Tipos histológicos más comunes de cáncer epitelial de ovario.

5.1 Seroso Papilar

El tipo más común de cáncer de ovario epitelial. Representan el 35%- 40% de todas las neoplasias del ovario y aproximadamente el 75% de los carcinomas epiteliales de la superficie del estroma ovárico. Puede contener cuerpos Psammoma y con frecuencia se asocia con CA 125 alto, hasta en un (60%) pueden ser bilaterales. La histología es idéntica a la que se observa para el cáncer peritoneal seroso primario. Siendo sólido y quístico o mayormente sólido.^{20, 22}

Microscópicamente

Muestran papilas finas (bajo grado) que pueden llegar a fundirse y formar láminas gruesas de células sólidas con espacios parecidos a una hendidura (alto grado), con una fuerte atipia nuclear. El 80% se diagnostica en etapa avanzada con extensión transabdominal involucrando peritoneo, omento y los ganglios linfáticos abdominales. Los pulmones, pleura y el hígado son los sitios comunes de metástasis a distancia.²²

Inmunohistoquímica

Los carcinomas serosos expresan una inmunohistoquímica que es similar a benignos y tumores borderline, positivo para CK7, WT1, Ber-EP4 y CD15, pero negativo para CK20.²²

Estudios moleculares

Carcinoma seroso de alto grado por lo general exhibe mutaciones p53 y alteraciones somáticas o germinales de BRCA1 y / o BRCA2. Marcado inestabilidad genómica, con anomalías del cariotipo complejas y aneuploidías.

Los carcinomas serosos de bajo grado suponen menos del 10% y se asocian a mutaciones de B-RAF y K- RAS.²²



FIGURA 5. Adenocarcinoma seroso. Mayormente sólido y focalmente necrótico, los tumores reemplazan ambos ovarios

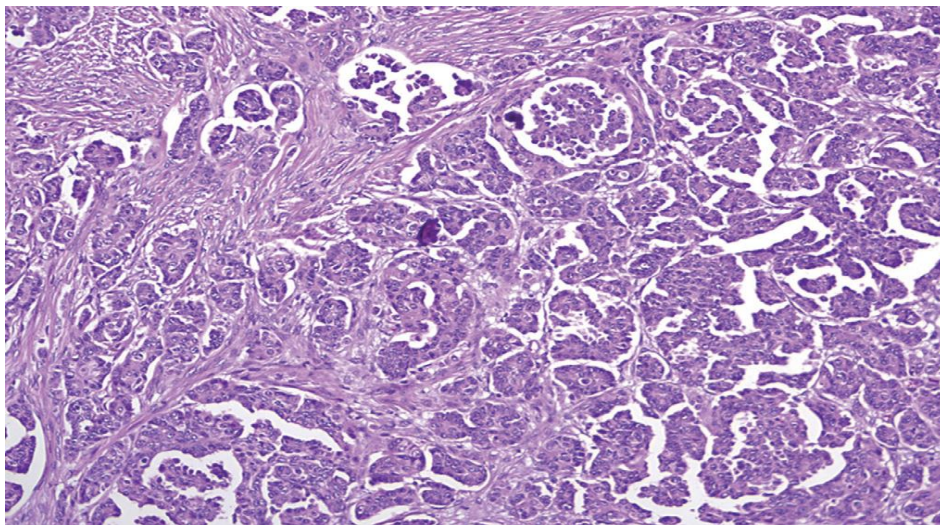


FIGURA 6. Adenocarcinoma seroso de bajo grado. Papilas apretadas y pequeñas con nidos de células están rodeadas por hendiduras del estroma.

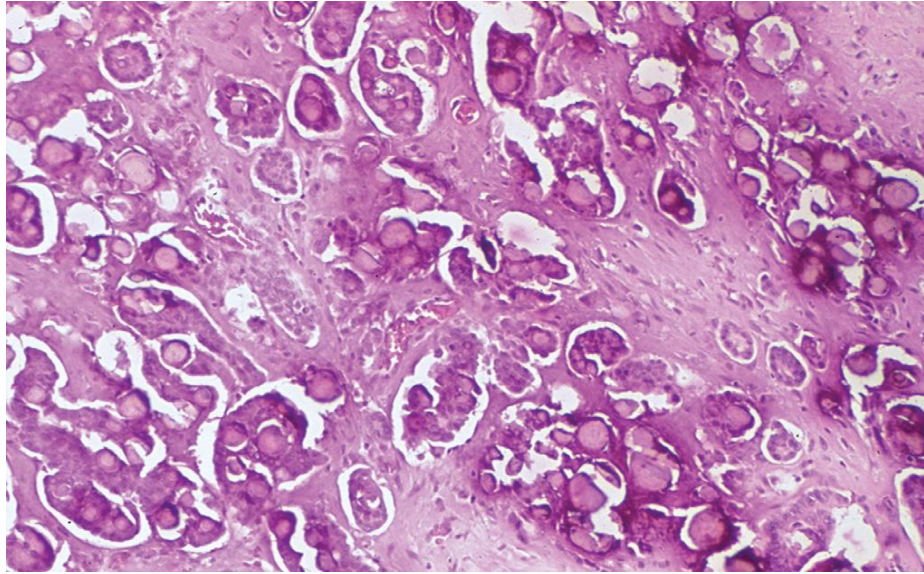


FIGURA 7. Cuerpos de Psammocarcinoma.

Se propone clasificarlos en alto y bajo grado, para ello se propone la clasificación usada por MD Anderson, la cual se basa en el número de mitosis y pleomorfismo nuclear.²⁰

Bajo grado

Pleomorfismo leve a moderado, y menos o hasta 12 mitosis por 10 campos de 400x.

Alto grado

Pleomorfismo marcado y más de 12 mitosis por 10 campos de 400x.

5.2 Endometriode

Es comparable al carcinoma endometriode uterino de grado 1 o 2, aunque algunos presentan patrón mayormente sólido y mayor grado. A veces asociado con la endometriosis o un cáncer de útero independiente de histología similar. Los adenocarcinomas endometrioides típicos representan 10.05% de los carcinomas epiteliales de superficie ovárica. Puede ocurrir en enfermedad en etapa temprana en los pacientes más jóvenes. En un 40% de los casos se observa una asociación con endometriosis, en un 20% de los casos se constatan carcinomas primarios simultáneos en el útero.²¹

Macroscópicamente

Son sólidos e intraquisticos con hemorragias, microscópicamente glándulas (redondas a alargadas en contraste con los tumores serosos), la endometriosis a menudo presente. Sus características inmunohistoquímicas: CK7, ER y PR positivo (componente epitelial) CK20 y la inhibina normalmente negativo (componente epitelial).²²

Estudios moleculares

La mayoría de los adenocarcinomas endometrioides del ovario son de forma esporádica, pero un pequeño subgrupo se presenta en pacientes con mutaciones germinales en genes de reparación del ADN y no coinciden en la asociación con el síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis. Las mutaciones somáticas presentes de beta-catenina y PTEN son las alteraciones genéticas más comunes en los carcinomas endometrioides ováricos esporádicos, seguido por la inestabilidad de microsatélites debido al promotor metilación MLH1.²²

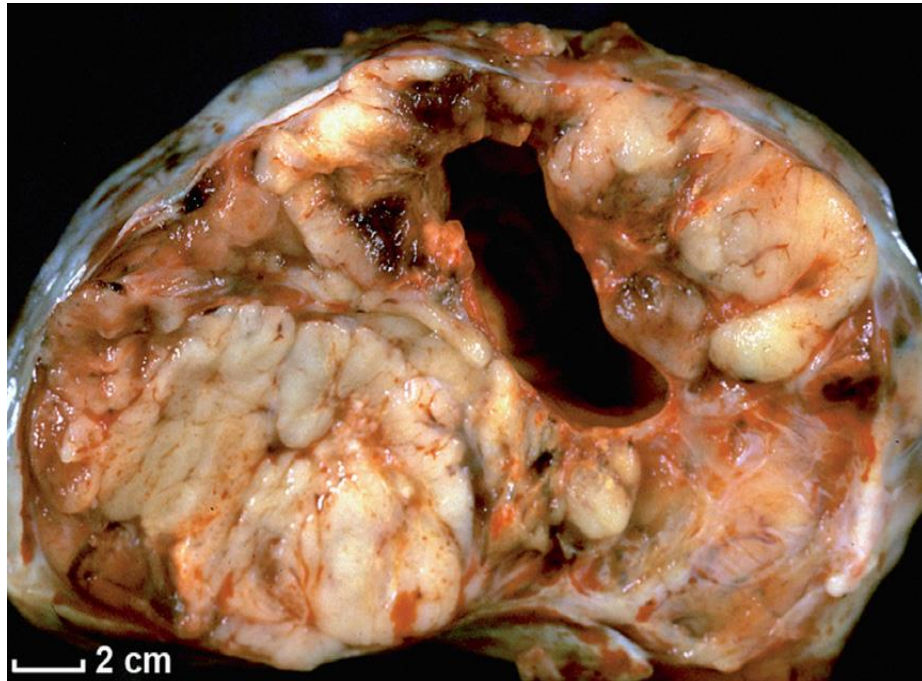


FIGURA 8. Adenocarcinoma endometriode, de bajo grado. El tumor muestra una superficie de corte sólida y quística con focos de hemorragia.

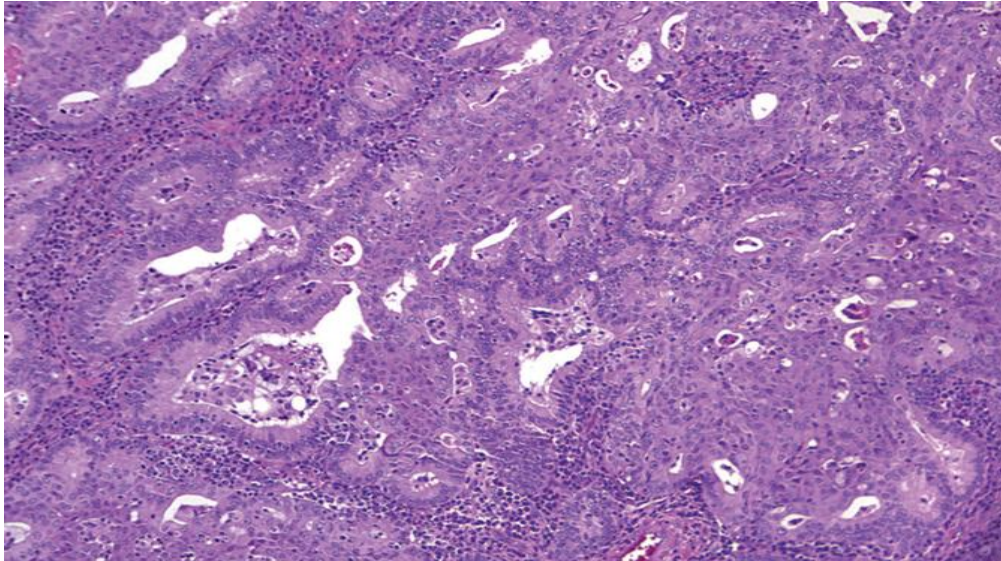


FIGURA 9. Adenocarcinoma Endometriode

Se utiliza el sistema de la FIGO, este es 3 grados dependiendo del porcentaje de áreas sólidas y el pleomorfismo nuclear:

Grado I: Menos del 5%

Grado II: Del 5-50%.

Grado III: Más del 50%.

5.3 Mucinoso

Adenocarcinomas mucinosos representan <15% del total de las neoplasias de ovario. Edad de presentación en promedio es a los 45 años. Muy rara vez se asocia con pseudomixoma peritoneal. No hay gran elevación en los niveles de CA 125. Los pacientes son asintomáticos o presentan distensión abdominal o dolor, y con menos frecuencia cambios en la función intestinal. Relativamente quimiorresistente.²²

Macroscópicamente

Adenocarcinomas mucinosos son predominantemente unilateral, (> 10 cm) tumores sólidos y quísticos y con frecuencia grandes.²²

Microscópicamente

Típicamente, el carcinoma mucinoso primario demuestra en su arquitectura una atipia citológica que incluye zonas limítrofes y francamente tumorales. Los tumores con las características arquitectónicas típicas de tumores mucinosos de tipo intestinal, son unilaterales, y a menudo más grandes que los mucinosos benignos contienen focos de un epitelio estratificado y atipia nuclear grave. En los carcinomas limítrofes de tipo intestinal se distinguen dos patrones de microinvasión, el primero consiste en inflamación del estroma o por células individuales y el segundo consta de células individuales y glándulas que muestran características citológicas de células de alto grado.²²

Inmunohistoquímica

Adenocarcinomas mucinosos muestran diferenciación intestinal y son positivos para CEA, CK7, CK20 y CDX2, pero negativo para CA125. Como con los tumores borderline mucinosos de tipo intestinal, hay algunas diferencias cualitativas en inmunotinción entre carcinoma adenomucinoso primario y metastásico.²¹

Estudios moleculares

Carcinomas mucinosos comúnmente muestran mutaciones KRAS. Estos tumores son únicos entre los subtipos de carcinomas epiteliales en no ser asociado de los genes BRCA1 y / o BRCA2.²²



FIGURA 10. Tumor mucinoso, tipo intestinal. Quistes multiloculada contiene material mucoide.

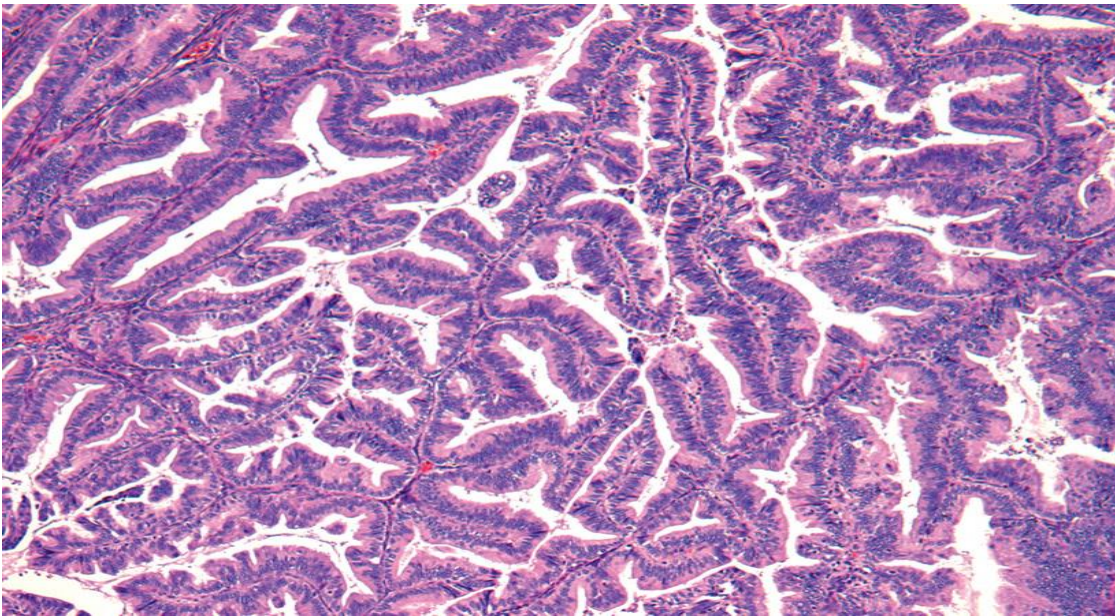


FIGURA 11. Adenocarcinoma mucinoso.

5.4 Células claras

El tipo más quimiorresistente de cáncer de ovario. A menudo contiene células "clavo" con citoplasma claro debido al glucógeno. Inicialmente se pensaba que eran de origen mesonéfrico (de ahí el término antiguo "mesonefrona"), son ahora reconocidos como derivación mülleriana. A veces asociado con la endometriosis o hipercalcemia de mediación humoral. El carcinoma de células claras representa 6% de los carcinomas epiteliales, sus variantes benignas y borderline son muy raras (<50 casos reportados). Típicamente unilateral (benignos, borderline y malignos). Tienden a ocurrir entre la quinta y séptima década de la vida (10% en cuarta década); los pacientes a menudo se presentan con síntomas relacionados con una masa abdominal. Dos tercios de las mujeres con carcinoma de células claras son nulíparas. Muchos (50-70%) se han asociado endometriosis pélvica y / o endometriosis del ovario (25%). Pueden presentar hipercalcemia paraneoplásica y trombosis venosa pélvica.²²

Macroscópicamente

Son neoplasias unilaterales compuestas de tejido firme con pequeños quistes que contienen contenido claro, acuoso. El tamaño puede variar, pero los tumores de hasta 23 cm se han reportado (media 12-15 cm). La superficie externa es lisa y lobulada, cuando se producen en asociación con un quiste endometriósico puede formar un nódulo suave, con pared carnosa a lo largo del quiste.²¹

Microscópicamente

Los tumores de células claras se caracterizan por células poliédricas con abundante citoplasma granular claro y / o eosinofílica, y las células clavo con escaso citoplasma y núcleos agrandados bulbosos que sobresalen en los lúmenes de los espacios quísticos. Las células también pueden ser cúbicas o planas. El citoplasma es rico en glucógeno y PAS-positivo. Por definición, tienen un marcado pleomorfismo nuclear que sólo se ve en el carcinoma de células claras.²¹

Inmunohistoquímica

Los Tumores de células claras expresan marcadores epiteliales, incluyendo citoqueratina y EMA. La mayoría exhiben una CK7 positivo, CK20 negativo. También pueden expresar B72.3, CD15 (Leu-M1), CEA, CA125 y rara vez, a la AFP.²¹

Examen estructural

Estos tumores contienen abundante citoplasma con gránulos de glucógeno, mucina intracelular es raramente presente.²²

Estudios moleculares

Alteraciones genéticas similares se han descrito en adenocarcinoma endometriode y algunos carcinomas de células claras, pero en general, las anomalías moleculares son todavía en gran parte indeterminado.²²

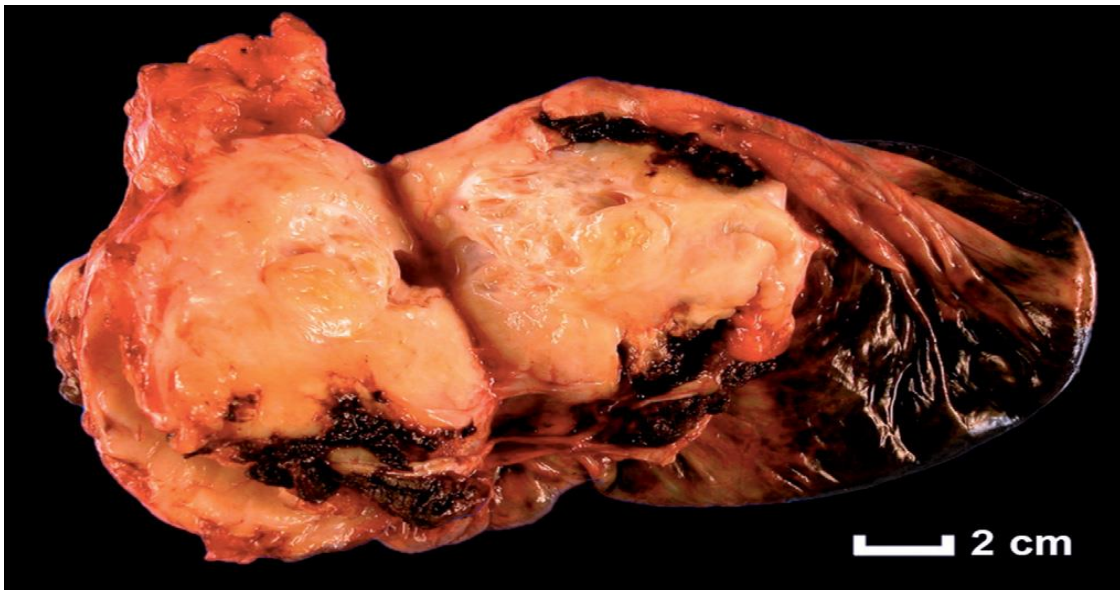


FIGURA 12. Carcinoma de células claras que surge en un quiste de endometriosis

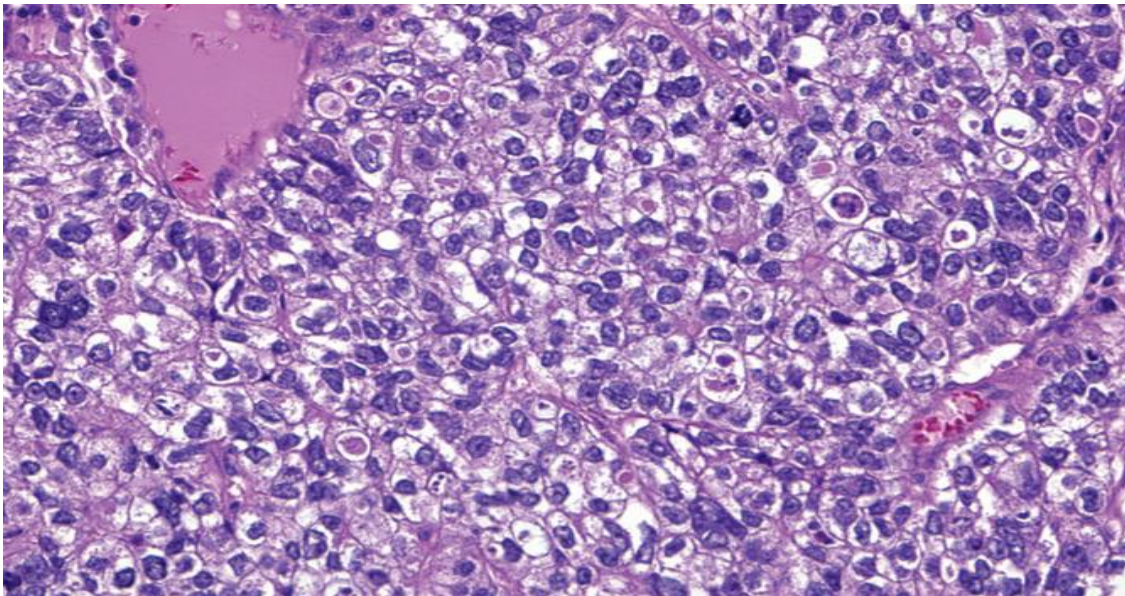


FIGURA 13. El carcinoma de células claras.

6. DISEMINACIÓN

Los cánceres epiteliales de ovario se propagan principalmente por exfoliación de células a la cavidad peritoneal, diseminación linfática y propagación hematológica. La capacidad de las células tumorales para exfoliar de la superficie del ovario y difundir de manera asintomática impide el desarrollo de enfoques de cribado exitosos que permitan un diagnóstico precoz. El tumor típicamente se extiende al epiplón y a las superficies peritoneales tales como la parte inferior del diafragma, correderas parietocólicas, y serosa del intestino.³

6.1 Transcelómica

La vía más temprana y habitual de diseminación es la exfoliación de células que se implantan en la superficie de la cavidad peritoneal: Las células tienden a seguir el sentido circulatorio del fluido peritoneal. El líquido tiende a desplazarse con el impulso respiratorio desde la pelvis subiendo por los surcos paracólicos especialmente el derecho, a lo largo de los mesenterios intestinales hacia el hemidiafragma derecho, por lo tanto las metástasis se observan normalmente en el fondo de saco posterior, los surcos para cólicos, el hemidiafragma derecho, la cápsula hepática y las superficies intestinales de los intestinos y sus mesenterios y el omento.⁷

6.2 Linfática

El drenaje linfático del ovario sigue su suministro de sangre a través del ligamento infundibulopélvico a los ganglios de la región para-aórtica. El drenaje linfático a través del ligamento ancho y canales parametriales puede dar lugar a diseminación de los linfáticos de la pared lateral de la pelvis, incluyendo la ilíaca externa, obturador, y las cadenas de hipogástricos. Rara vez la diseminación puede ocurrir a lo largo del curso del ligamento redondo, dando lugar a la participación de los ganglios linfáticos inguinales. Aproximadamente el 10% y el 15% de los pacientes con cáncer de ovario que parece estar localizada en los ovarios tienen metástasis a los ganglios linfáticos para-aórticos y afectación ganglionar retroperitoneal se encuentra en > 50% de los pacientes con enfermedad avanzada.³

6.3 Hematógena

Aunque el cáncer de ovario epitelial normalmente se extiende de forma locorregional involucrar a la cavidad peritoneal y linfáticos retroperitoneales,

que se puede encontrar fuera del abdomen también. El sitio más común de propagación extra-abdominal es el espacio pleural (cree que ocurre a través de los vasos linfáticos transdiafragmática), donde causa un derrame pleural maligno en algunos pacientes. Para el hígado, el bazo o pulmón también puede ocurrir durante el curso de la enfermedad, pero son relativamente poco comunes en la presentación. Las metástasis en el hueso o del sistema nervioso central pueden ocurrir de forma rara, se observan en pacientes que han vivido durante muchos años después del diagnóstico inicial, durante el cual se pueden producir patrones inusuales de propagación de la enfermedad.^{7, 3}

7. DIAGNOSTICO

7.1 Cuadro clínico

Los síntomas del cáncer de ovario son inespecíficos y a menudo se presentan cuando la enfermedad está diseminada en la cavidad abdominal. En etapas tempranas suele ser asintomática y el diagnóstico suele ser incidental.³

Aproximadamente el 70% de los pacientes con este tumor se presentan con enfermedad avanzada (estadio III o IV), mientras que la mayoría de los pacientes con tumores limítrofes, de células germinales y tumores de los cordones sexuales del estroma se presentan con enfermedad en estadio temprano limitado a la pelvis. Puede existir dispareunia, polaquiuria o estreñimiento y en ocasiones distensión abdominal. Puede presentarse como urgencia quirúrgica secundaria a torsión o ruptura del tumor ovárico.²

En estadios avanzados se presentan síntomas como malestar abdominal, dolor vago, plenitud abdominal, cambios en los hábitos intestinales, dispepsia, flatulencia, ascitis, distensión abdominal, estreñimiento, náuseas, anorexia o saciedad temprana.⁷

El signo más importante es la presencia de una masa pélvica en el examen rectovaginal. Una masa sólida, irregular, fija, nodular, unilateral o bilateral es altamente sugestiva. La distensión abdominal puede ser secundaria a presencia de ascitis o una gran carga tumoral que puede condicionar obstrucción intestinal parcial e íleo, infiltración de epiplón o diversas combinaciones de ellos.³

Las pacientes pueden presentar, además, adenopatías supraclaviculares, inguinales e incluso axilares, nódulo umbilical que se referencia como nódulo de la hermana María José (poco frecuentes e inespecíficos ya que pueden estar asociados con cáncer gástrico, páncreas, vesícula biliar, colon o apéndice).³

El examen físico puede revelar derrame pleural, emaciación, edema de la pierna o metástasis cutáneas. Se pueden presentar igualmente fenómenos paraneoplásicos (como hipercalcemia) siendo más comunes en casos con neoplasias del tipo histológico de células claras, degeneración cerebral subaguda asociada a anticuerpos de células de Purkinje, signo de Leser-Trélat (aparición súbita de queratosis seborreica), síndrome de Trosseau (tromboflebitis migratoria superficial) entre otros.⁷

El sangrado vaginal es el síntoma más común de carcinoma de las trompas y se presenta en aproximadamente el 50% de los pacientes. La paciente, con hemorragia posmenopáusica es común en el carcinoma del endometrio es la primera consideración para el diagnóstico diferencial. Uno debe considerar seriamente la posibilidad de carcinoma de las trompas de Falopio cuando el resultado de la dilatación y curetaje es negativo y los síntomas persisten. El sangrado vaginal es causada por la sangre que se acumula de la lesión en la trompa de Falopio, que posteriormente pasa a la cavidad uterina y finalmente sale en la vagina.²³

7.2 Tamizaje

El tamizaje en el cáncer de ovario no es universalmente aceptado, ya que la sensibilidad y especificidad de los estudios es baja, se considera que los mejores métodos diagnósticos son el ultrasonido transvaginal y la determinación de ca 125 sérico.²

7.2.1 Ca 125

La molécula CA125 es una glicoproteína de alto peso molecular (200 kilodaltons). Estructuralmente se compone de un dominio pequeño transmembranal y un dominio glicosilado mayor, de localización extracelular. Compuesto de 60 repeticiones de aminoácidos, en donde se unen los anticuerpos OC125 y M11, que son los anticuerpos utilizados para la detección de CA 125.²⁴

El límite normal de CA125 se designó arbitrariamente en 35 U/mL. Bast, en un grupo de 888 pacientes reportó que sólo 1% de las pacientes sanas tenían valores mayores a 35 U/mL. Además de que en un 5% de las enfermedades benignas, en el 28% de cánceres no ginecológicos, y en el 82% de las pacientes con cáncer de ovario también puede elevarse.²³⁻²⁴

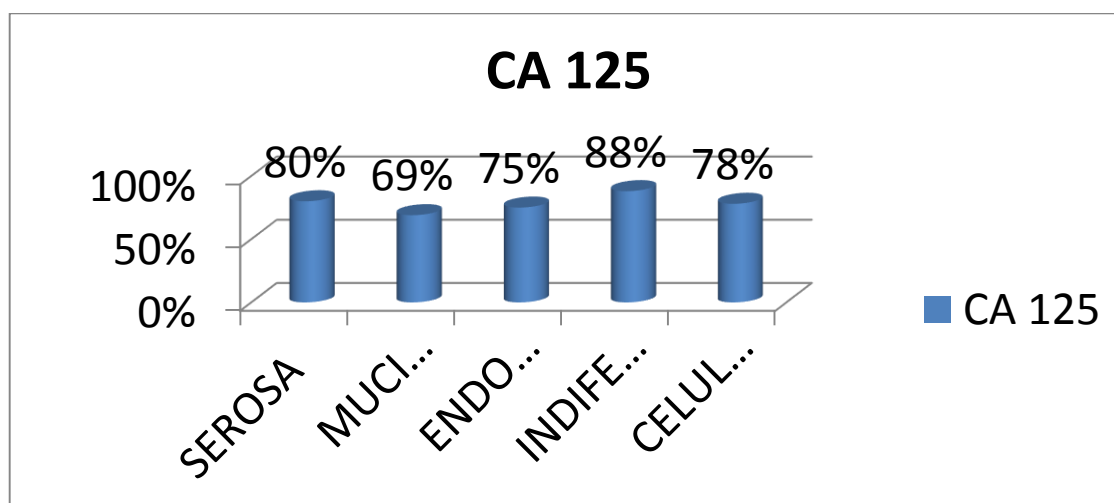
El nivel sérico CA 125 es elevada en > 80% de los cánceres epiteliales de ovario epitelial, sin embargo, no es una prueba de diagnóstico fiable, ya que también puede estar elevada en una variedad de condiciones ginecológicas

benignas (tales como endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, o el embarazo) y otras enfermedades malignas ginecológicas (como el de mama, pulmón y cánceres gastrointestinales). Además, el nivel de CA 125 es elevado en sólo aproximadamente el 50% de los pacientes con cáncer de ovario epitelial en etapa temprana, lo que también limita su valor como test.²⁵

Jacobs y Bast reportaron de manera conjunta información de 15 estudios diferentes, mostrando CA125 se encontraba elevado según estadio clínico: (TABLA 4).

	más de 35 U/mL
ESTADIO I	50%
ESTADIO II	90%
ESTADIO III	92%
ESTADIO IV	94%

FIGURA 14



El CA125 como método único de detección oportuna no es útil debido a la baja sensibilidad y especificidad. Por lo que hoy en día se realizan diferentes estudios clínicos que incluyen el uso multimodal del CA125 en conjunto con ultrasonido transvaginal.²

Jacobs y sus colegas, en su gran estudio de 22.000 mujeres examinadas con determinaciones de CA-125, han informado que la especificidad global y el valor predictivo positivo fueron 96,6% y 3,1%, respectivamente. Sensibilidad a 1 año y 7 años de seguimiento fue de 75% y 57%, respectivamente. Sólo 6,3% de las mujeres con niveles elevados de CA-125 tenían cáncer, de las mujeres proyectada. Por lo que el papel de cribado con medición de CA-125 en la población general de mujeres posmenopáusicas parece inexistente.²⁶

Estudios han reportado; sensibilidad desde 71 al 78% especificidad desde 75 al 94%. En mujeres post-menopáusicas, concentraciones del CA125 mayores a 95 U/mL tienen un 95% de probabilidades (VPP valor predictivo positivo) para detectar masas pélvicas malignas.²

Durante la terapia inicial se ha recomendado el uso del CA125 como un factor pronóstico potencial, tanto en el tiempo preoperatorio como postoperatorio.²⁶

En el tiempo preoperatorio, concentraciones de CA125 mayores a 65 U/mL han sido relacionadas a una peor supervivencia.²⁶

De tal manera que en el consenso mexicano se aprobó el empleo del CA 125 para el diagnóstico diferencial de masas pélvicas, especialmente en mujeres post-menopáusicas como valor pronóstico, para el monitoreo de la terapia y la detección de recurrencia.²

Se ha estudiado que la combinando USG con Ca 125 alcanzo una especificidad 99.9%, valor predictivo positivo de 26.8%.²

Otros marcadores tumorales, tales como CA 19-9, que se eleva en algunos mucinoso carcinomas de ovario, y el antígeno carcinoembrionario (CEA) son menos frecuentes útil. Después de la operación, el nivel de CA 125 proporciona una forma sensible para monitorear la respuesta al tratamiento y el desarrollo de la recurrencia de la enfermedad. Dado que el cáncer epitelial de ovario en recaída es generalmente incurable, sin embargo, actualmente no hay evidencia de que la detección temprana de recurrencia a través de ca125 de vigilancia confiere ya sea una calidad de vida o una ventaja de supervivencia en esta enfermedad.³

7.2.2 Proteína HE4

La Proteína del epidídimo humana HE4 es una glicoproteína que se encuentra en las células epiteliales del epidídimo, se ha descubierto que en el cáncer ovárico se produce el aumento de valores séricos de HE4 y la expresión del gen de la proteína acida del suero de cuatro disulfuros de dominio básico 2 de la HE4, también pueden incrementarse en los cánceres de pulmón, páncreas, mama y células transicionales. Se ha observado una Sensibilidad 76%- 81% y especificidad 90%. Por lo que se han empezado a diseñar estudios de esta proteína en combinación de Ca 125 esperando obtener mejores resultados a futuro.²⁷

7.2.3 Ultrasonido

El ultrasonido transvaginal es superior al ultrasonido abdominal para visualización de estructura y tamaño ovárico. La ecografía transvaginal es una herramienta de diagnóstico importante en la evaluación de los pacientes con una masa pélvica, es más sensible en la detección de tumores de ovario en comparación con otras pruebas como la tomografía computarizada (TC), y puede proporcionar información cualitativa sobre la masa que podría sugerir malignidad.³

El hallazgo ecográfico clásico de malignidad es un quiste "complejo", que se define como aquel que contiene tanto componente sólido y quístico, a veces con tabiques y ecogenicidad interna. Encontrar un quiste complejo en la ecografía, sobre todo en la presencia de signos y síntomas compatibles con el cáncer de ovario, a menudo requiere cirugía para su posterior evaluación. Los tumores bilaterales tienen mayor probabilidad de ser malignos aunque las características individuales de las lesiones son más significativas.^{3,7}

El tamaño de lesión reviste importancia, si una masa quística compleja supera los 8 cms a 10 cms de diámetro la probabilidad de que la lesión sea neoplásica es alta, a menos que la paciente haya estado tomando citrato de clomifeno u otros fármacos para inducir la ovulación.⁷

Es mejor evitar la biopsia percutánea durante la evaluación inicial, que puede resultar en la ruptura del quiste y vertido de células malignas en la cavidad peritoneal. Formación de imágenes Doppler en color evalúa el flujo sanguíneo a una masa ovárica y potencialmente puede identificar un proceso maligno basado en la presencia anormal de neovascularization.³

Gracias a estudios realizados en pacientes sanas, se estableció que el límite normal del volumen ovárico es de 20cm³ en mujeres premenopáusicas y 10cm³ en mujeres postmenopáusicas.²

Hay datos ultrasonográficos que hacen sospechar malignidad en caso de una masa anexial en estudio y escalas que sugieren la remisión de estas mujeres a un tercer nivel de atención, como ocurre con el índice de riesgo de malignidad propuesto por Jacobs que tiene una sensibilidad de 92% y especificidad de 86%.²

Con este fin basado en la edad, ultrasonido pélvico, estado menopáusico y determinación del Ca 125 se ha empleado el índice de Jacobs. El cual calcula el riesgo de malignidad en tumores anexiales, un resultado superior a cinco puntos es sugestivo a cáncer de ovario. Tiene una sensibilidad de 92% y especificidad de 86%. Este índice es un predictor de riesgo de malignidad, se calcula según la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de riesgo de malignidad (IRM)} = U \times M \times \text{CA 125}$$

Donde U es el puntaje ecográfico (Tabla 10) y M es el estado menopáusico. El puntaje U vale 0 cuando ninguna imagen de las descritas en la tabla 10 si se encontraba presente, 1 si se observaba una y 4 cuando se encontraron dos o más. El puntaje M se valora como 1 o 4 si las pacientes son pre o posmenopáusicas respectivamente.

Tabla 5. Características ecográficas valoradas.

Hallazgo ecográfico (*)
Quiste multilocular
Evidencia de áreas sólidas
Evidencia de metástasis
Presencia de ascitis
Lesión bilateral
(*)Se adjudicará un punto por cada una

Tabla 6. Índice de riesgo de malignidad Jacobs

Parámetros	
CA125	Nivel de CA125 = U CA125
Estado menopáusico (M) Definido como amenorrea mayor a un año	Premenopáusicas M =1 Posmenopáusica M =,4
Evaluación ultrasonográfica (U)	Multilocularidad Presencia de áreas sólidas Bilateralidad Ascitis Tumores extraováricos Se otorga un punto a cada uno Si existen dos o más puntos U =4 Si existen menos de dos U = 1
índice de riesgo de malignidad =CA125 x M x U	
Un valor mayor a 200 es indicación de referencia a un centro de tercer nivel.	

7.2.4 Tomografía

Imágenes por resonancia magnética o CT a veces puede ser útil en la definición de la extensión de la enfermedad peritoneal en pacientes con sospecha de cáncer de ovario. Es de utilidad para evaluar la presencia de metástasis a hígado o pulmón, aunque los implantes peritoneales son visibles cuando son mayores de 1 cm. Puede identificar ganglios pélvicos y/o para aórticos en la evaluación preoperatoria, así como permitir la evaluación a la respuesta al tratamiento sistémico; además, puede ser útil identificando pacientes en las que la citorreducción óptima puede no lograrse. Sensibilidad del 90% y especificidad 88.7%, VPN 95.1% VPP 78.2%.^{3, 7}

Sin embargo, para el paciente con un quiste ovárico complejo, estos estudios generalmente no obvian la necesidad de la exploración quirúrgica. De vez en cuando, CT veces puede ser útil para distinguir una neoplasia ginecológica de una neoplasia metastásica. En pacientes seleccionados, CT también puede ayudar en la planificación quirúrgica mediante la localización del sitio de sospecha de obstrucción intestinal. La resonancia magnética no se ha demostrado que tienen una clara ventaja sobre la TC en pacientes con una masa ovárica, a excepción de las pacientes embarazadas cuando la ecografía no es concluyente y hay un deseo de evitar la exposición a la radiación.³

7.2.5 PET

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una forma de proyección de imagen funcional que más frecuentemente utiliza el análogo de la glucosa desoxi-glucosa emisor de positrones. Las masas tumorales son imágenes en base a su relativamente aumento del metabolismo de la glucosa en comparación con los tejidos normales.³

La tomografía por emisión de positrones (PET) se usa cuando se sospecha una recurrencia por elevación de CA125 y no hay enfermedad detectable por clínica u otros estudios.²⁸ Sin embargo, no existe actualmente ningún papel probada para PET en el diagnóstico o el seguimiento posterior de los pacientes con tumor de ovario.

8. Estudio de tumor pélvico

El nivel sérico CA 125 no es una prueba de detección útil cuando se utiliza solo, sus elevaciones no son específicas para el cáncer de ovario y se pueden observar en la cirrosis, peritonitis, pleuritis, pancreatitis, endometriosis, leiomiomas uterinos, quistes ováricos benignos, y enfermedad pélvica inflamatoria. Además, CA 125 sus niveles séricos pueden ser elevados en otros cánceres como el de mama, pulmón, colorrectal, de páncreas y cáncer gástrico. Por último, aunque el nivel de CA 125 se elevan en la mayoría de los pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado, es anormal en sólo la mitad de los pacientes con enfermedad temprana. Por lo tanto, por sí mismo esta prueba dejaría de detectar una fracción considerable de pacientes con enfermedad curable. Más recientemente, una serie de marcadores candidatos han descubierto que son prometedores para mejorar la exactitud de CA 125 niveles, tales como epidídimo humanos 4, osteopontina, mesotelina, y el factor-2 estimulante de osteoblastos. Sin embargo ninguna de estas pruebas se ha demostrado tener suficiente sensibilidad y especificidad para el cribado de rutina en el momento actual.²⁸

Por esto último se ha utilizado la medición del nivel de CA 125 en combinación con el ultrasonido transvaginal en un intento de mejorar screening.²⁸ Los primeros estudios de UTV sugirió una sensibilidad de cerca de 100%, pero una especificidad del 98%, que es insuficiente para lograr una VPP del 10%.

A diferencia de los quistes complejos, los quistes "simples" se definen como paredes delgadas, llenas de líquido, sin un componente de masas, tabiques o ecogenicidad interna en el examen ultrasonido transvaginal. Los quistes simples son más a menudo de naturaleza benigna y se pueden encontrar en 5% a 10% de las mujeres posmenopáusicas asintomáticas durante el examen

UTV, especialmente en la primera década después de la menopausia. Los quistes simples no siempre requieren evaluación quirúrgica si se asocian con niveles de CA 125 normales, aunque la gestión se debe individualizar. Las mujeres posmenopáusicas con quistes simples en asociación con elevada suero niveles de CA 125, quistes simples que son > 8 a 10 cm de diámetro, o quistes simples en asociación con estudios de flujo Doppler color anormal se refieren a menudo para la cirugía.⁷

En las mujeres premenopáusicas, quistes simples detectados en el examen UTV pueden ser funcionales (es decir, un quiste del cuerpo lúteo) o representar a un proceso benigno como un cistoadenoma seroso. Estos quistes pueden generalmente ser seguidos a través de varios ciclos menstruales, durante los cuales a menudo se resuelven. Los quistes funcionales también pueden desaparecer cuando se utilizan anticonceptivos orales. Sin embargo, las mujeres premenopáusicas con quistes simples que son persistentes o crecen, especialmente en el contexto de un nivel de CA 125 ascendente, son candidatos razonables para la evaluación quirúrgica para excluir malignidad.²⁸ Como se mencionó anteriormente, varias condiciones benignas en mujeres premenopáusicas también pueden estar asociados con elevados niveles de CA 125, como el embarazo o la endometriosis, y no hay absolutamente CA 125 de corte para distinguir benigna de patologías malignas.⁷

Como se comentó previamente toda lesión anexial que cuente con un tamaño mayor de 8 a 10 cms, en mujer postmenopáusica, con presencia de quistes uniloculares, de tipo compleja o con un aumento del Ca 125 mayor de 35 deben levantar sospecha de malignidad, o en el caso de mujeres premenopáusicas cuyas lesiones sean clínicamente sospechosas, con aumento del marcador o no presenten regresión posterior a dos meses.⁷

En términos generales, toda mujer con una masa anexial con las siguientes características debe ser llevada a exploración quirúrgica.²⁹

- Tumor presente en mujer posmenopáusica.
- Tumor mayor de 8 cm en mujer premenopáusicas.
- Tumor menor de 8 cm, sólido al ultrasonido, en mujer menopáusica.
- Tumor menor de 8 cm, quístico, en mujer premenopáusicas que persiste después de dos meses de observación y/o tratamiento con hormonales combinados.

JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento no se ha identificado alguna prueba de detección que revele una lesión precursora del cáncer ovárico. Una diferenciación precisa entre masas tumorales benignas y malignas es esencial para evitar la realización de operaciones innecesarias a mujeres con lesiones benignas y/o realizar un diagnóstico oportuno de los tumores anexiales malignos y así ofrecer un tratamiento en etapas tempranas, lo que mejoraría el pronóstico de la enfermedad.

Se considera que los mejores métodos de detección son el ultrasonido transvaginal y la determinación del Ca 125 sérico. La determinación de Ca 125 sérico tiene sus limitantes, aunque con frecuencia se encuentra aumentado en estadios avanzados de cáncer epitelial de ovario, en el estadio clínico (EC) I solo se eleva en el 50% de los casos y tiene baja especificidad.

El ultrasonido transvaginal es superior al ultrasonido abdominal en la visualización de las estructuras ováricas de manera detallada. Gracias a estudios realizados en pacientes sanas, se estableció que el límite normal del volumen ovárico es de 20cm³ en mujeres premenopáusicas y 10cm³ en mujeres postmenopáusicas ³⁰. Otra característica que debe ser evaluada para distinguir entre masa benigna o maligna son las características morfológicas observadas ³¹.

En un estudio emplearon datos para calcular el riesgo de malignidad y tomaron en cuenta el volumen ovárico, las características de la pared quística y la presencia de septos; los resultados mostraron una sensibilidad del 89% y una especificidad del 70%.

En el índice de Jacobs, el cual calcula el riesgo de malignidad en tumores anexiales, un resultado superior a cinco puntos es sugestivo a cáncer de ovario ³². Este índice está basado en la edad, estado menopáusico, ultrasonido pélvico y determinación de Ca 125 ³³. Tiene una sensibilidad de 92% y especificidad de 86%. Este índice es un predictor de riesgo de malignidad, se calcula según la siguiente fórmula:

Índice de riesgo de malignidad (IRM) = U x M x CA 125

Donde U es el puntaje ecográfico (Tabla I) y M es el estado menopáusico. El puntaje U vale 0 cuando ninguna imagen de las descritas en la tabla 1 se encontraba presente, 1 si se observaba una y 3 cuando se encontraron dos o

Más. El puntaje M se valora como 1 o 3 si las pacientes son pre o posmenopáusicas respectivamente.

Tabla 7. Características ecográficas valoradas.

Hallazgo ecográfico (*)
Quiste multilocular
Evidencia de áreas sólidas
Evidencia de metástasis
Presencia de ascitis
Lesión bilateral
(*)Se adjudicará un punto por cada una

Este índice permite evaluar a los pacientes con las características previamente mencionadas. El procedimiento quirúrgico inicial es muy importante para el pronóstico de la paciente con cáncer de ovario. Es indispensable realizar un diagnóstico de forma rápida y oportuna.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestra institución y en particular en el servicio de Oncología no existe un índice estandarizado para el estudio de los tumores anexiales, lo cual lleva a intervenir a un gran porcentaje de pacientes con tumores anexiales benignos mismos que pueden ser atendidas en un segundo nivel o por parte del servicio de ginecología, esto último repercute con un atraso en la programación para la intervención quirúrgica por falta de espacio físico en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, retrasando su diagnóstico más rápido y oportuno así como el manejo repercutiendo en su pronóstico de vida.

Por lo que es importante precisar si el índice de Jacobs es aplicable en nuestra población como una herramienta auxiliar adecuada para:

- La correcta derivación de pacientes con tumor anexial y sospecha de malignidad.
- Mejorar la precisión diagnóstica.
- Elegir la adecuada vía de abordaje para el tratamiento.
- Evaluarlo como una herramienta para estimar el riesgo de la presencia de un cáncer epitelial de ovario en mujeres pre y posmenopáusicas con una tumoración pélvica.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Encontrar la correlación existente entre el índice de Jacobs en pacientes con tumores anexiales y cáncer de ovario dentro del Hospital Juárez de México.

OBJETIVO ESPECÍFICO

- Describir la sensibilidad del índice de Jacobs en tumores anexiales para detección de cáncer de ovario.
- Calcular la especificidad del índice de Jacobs en los tumores anexiales para detección de cáncer de ovario.
- Comparar cada uno de los parámetros del índice de Jacobs y evaluar cuál de ellos es más sensible y específico para detección de cáncer de ovario.
- Evaluar si el índice de Jacobs es aplicable a las pacientes del Hospital Juárez con tumores anexiales como una herramienta predictora de riesgo para desarrollo de cáncer de ovario.

MATERIAL Y METODOS

UNIVERSO DE TRABAJO

Todos los expedientes del archivo clínico del Hospital Juárez de México de la Secretaría de Salud con el diagnóstico de tumor anexial en el periodo comprendido entre el mes de junio 2014 y Junio del 2015.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes atendidas en el hospital Juárez de México de la Secretaría de Salud con diagnóstico de tumor anexial.

TIPO DE ESTUDIO

Prospectivo, comparativo, observacional, transversal.

RIESGOS Y BENEFICIOS

El estudio se considera de bajo riesgo, solicitando consentimientos informados para la obtención de datos.

METODOLOGÍA

- Revisión bibliográfica del marco teórico.
- Estudio transversal, observacional y prospectivo.
- La investigación se realizará en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México, comprendiendo un periodo de 1 año.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Se incluirán todas las pacientes que cumplan con:
 - A) Pacientes femeninos
 - B) Presencia de tumor anexial
 - C) Cualquier rango de edad
 - D) Presencia de tumor anexial único.
 - E) Sin otro tumor existente o metástasis.
- Pacientes del Hospital Juárez.

- Pacientes que se encuentren en el Hospital durante el periodo de evaluación.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- A) Todo el que no cumpla con los criterios previamente señalados.
- B) Pacientes embarazadas.
- C) Pacientes con expediente incompleto.

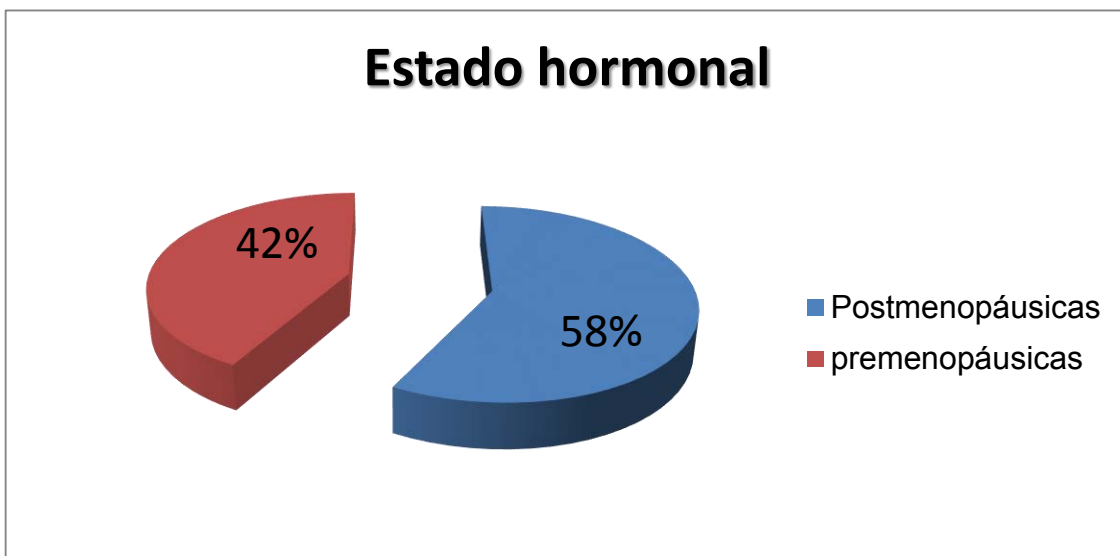
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- A) Todo paciente que no firme consentimiento.
 - B) Aquellos pacientes que no se encuentren en el periodo de estudio.
- Con los datos obtenidos se realizaran cálculos para obtener sensibilidad y especificidad del índice de Jacobs.
 - Analizar los resultados obtenidos.

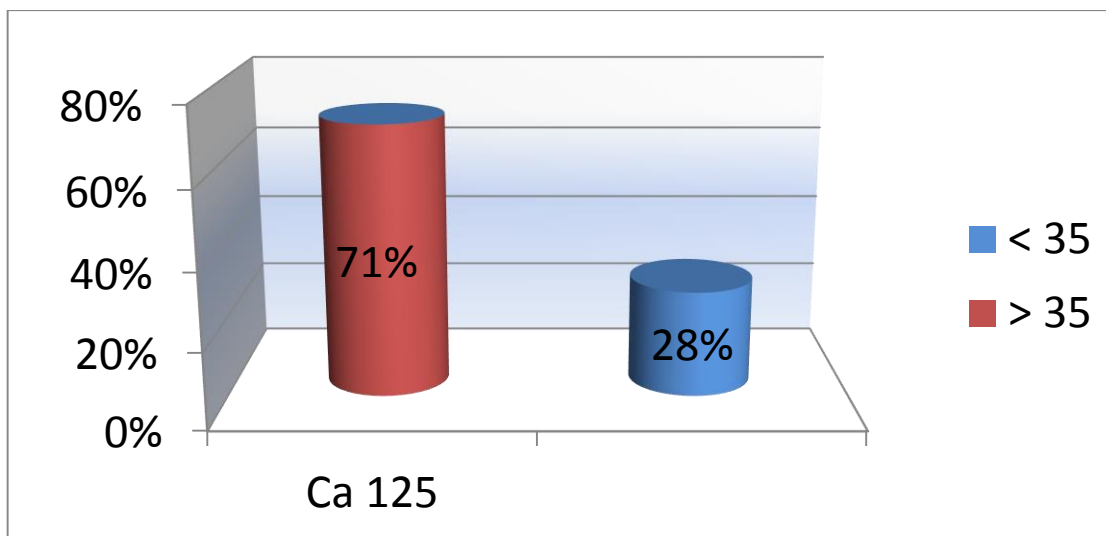
RESULTADOS

Durante el periodo comprendido de 1 año, se obtuvo una muestra poblacional de 98 pacientes atendidas por tumores anexiales, las cuales fueron llevadas a cirugía de las cuales se obtuvo una media de edad de 49.39 años con un rango de edad de 14 hasta 81 años de edad.

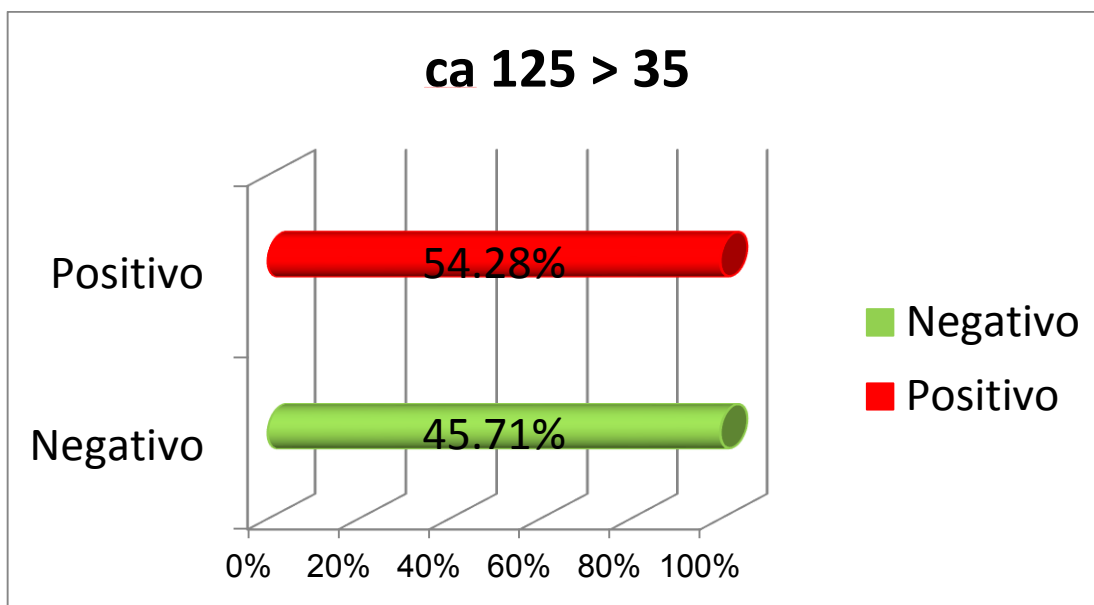
De las cuales 57 pacientes eran postmenopáusicas (58%), y 41 premenopáusicas (42%).



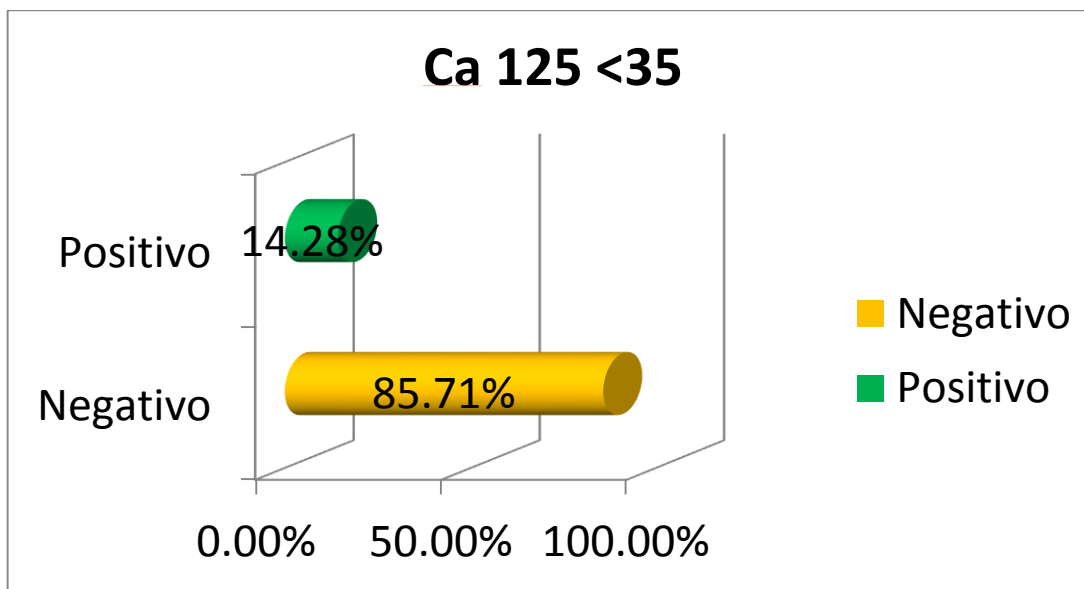
De nuestra muestra de 98 pacientes 70 (71%) pacientes se encontraban con un valor >35UI de Ca 125 y 28 pacientes (28.5%) < de 35UI.



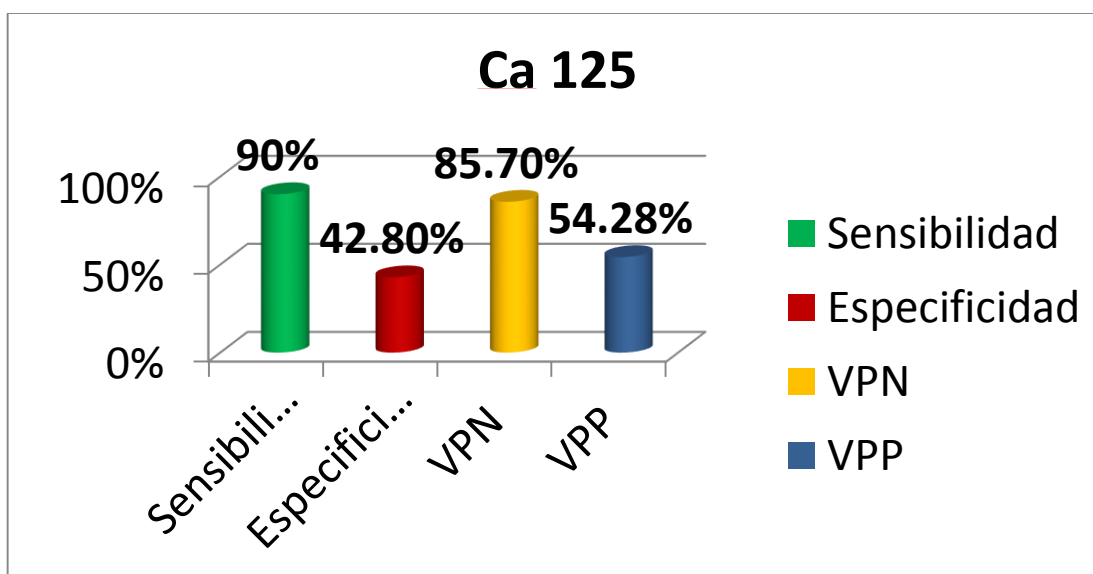
De las 70 pacientes con Ca 125 > 35, 38 (54.28%) tuvieron un diagnóstico de positivo a malignidad, 32 (45.71%) negativo a malignidad.



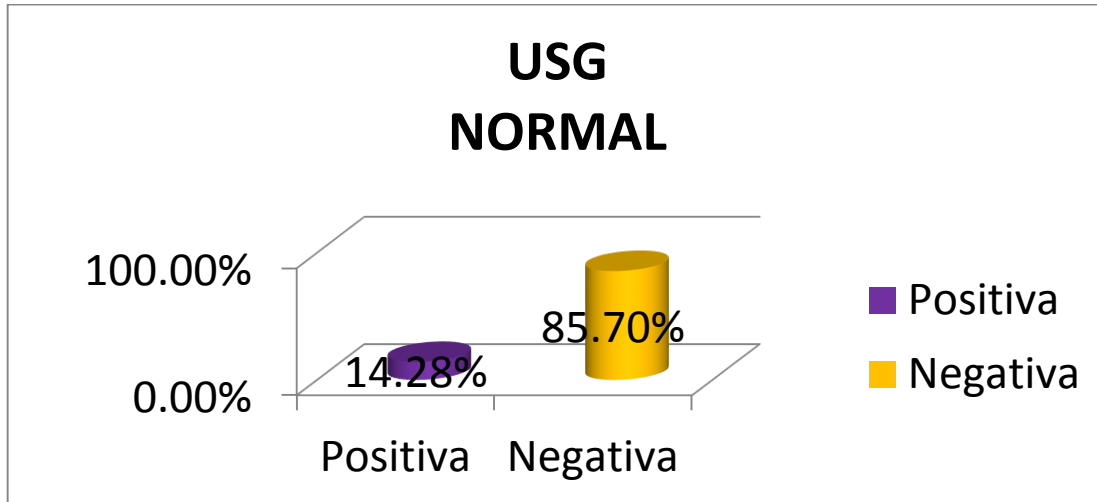
De las 28 pacientes con Ca 125 < 35, cuatro (14.28%) tuvieron un diagnóstico de positivo a malignidad, veinticuatro (85.71%) negativo a malignidad.



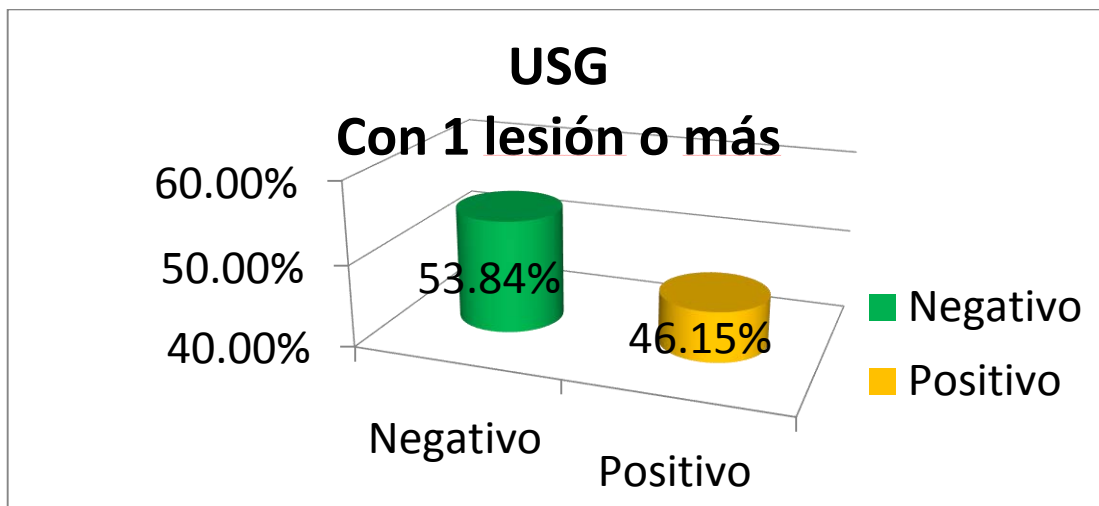
Encontrando en nuestro estudio el Ca 125 en tumores anexiales tiene una sensibilidad del 90%, especificidad del 42.8% con un VPP 54.28% y VPN 85.71%



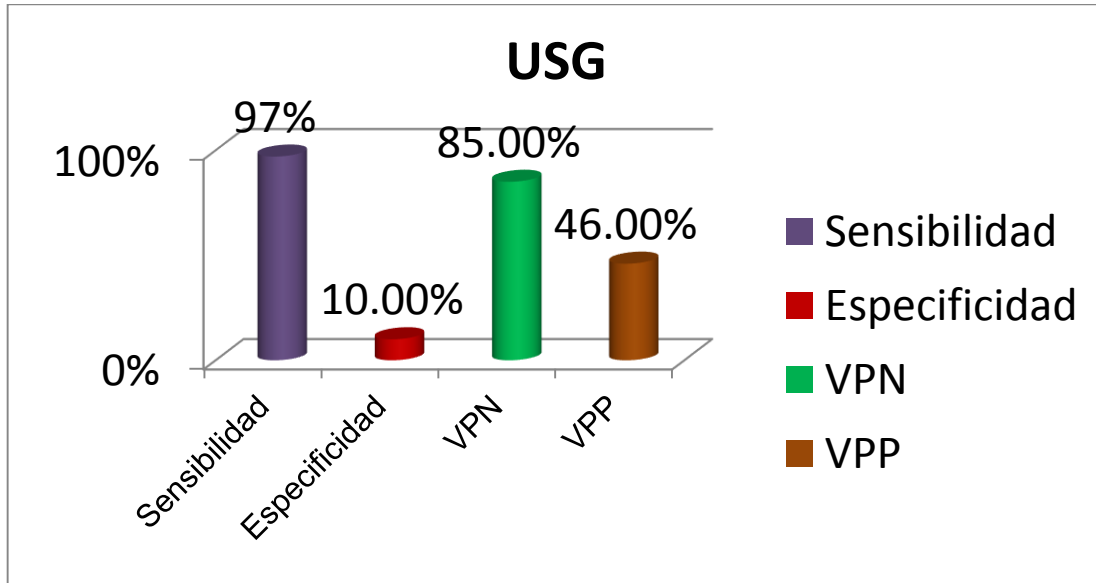
En relación al USG, se encontraron siete pacientes sin lesiones aparentes por USG de las cuales 1 paciente tuvo diagnostico positivo (14.28%) para malignidad, y 6 resultaron negativo (85.71%).



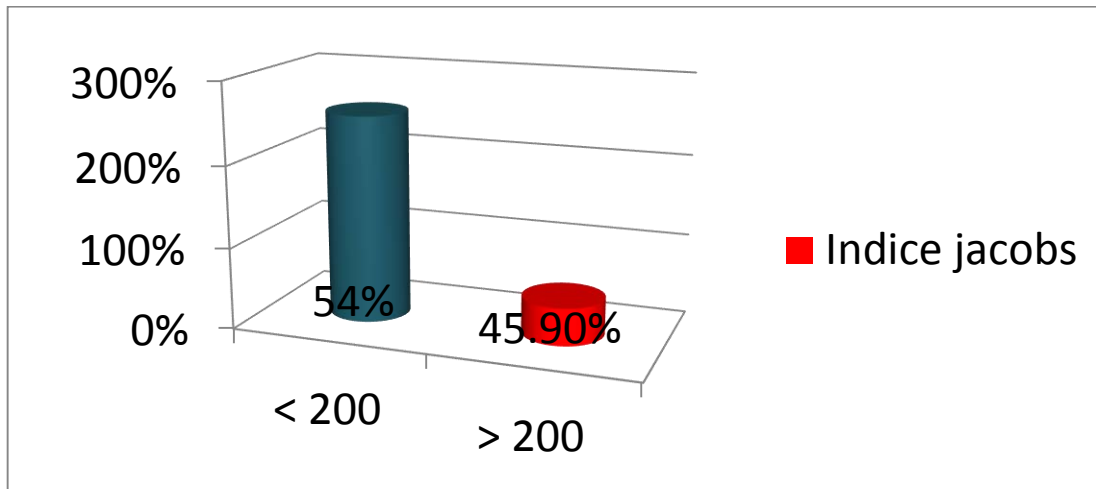
De las pacientes que tenían por lo menos 1 lesión sugestiva cuarenta y nueve (53.84%) resultaron negativo a malignidad y cuarenta y dos (46.15%) positivos a malignidad



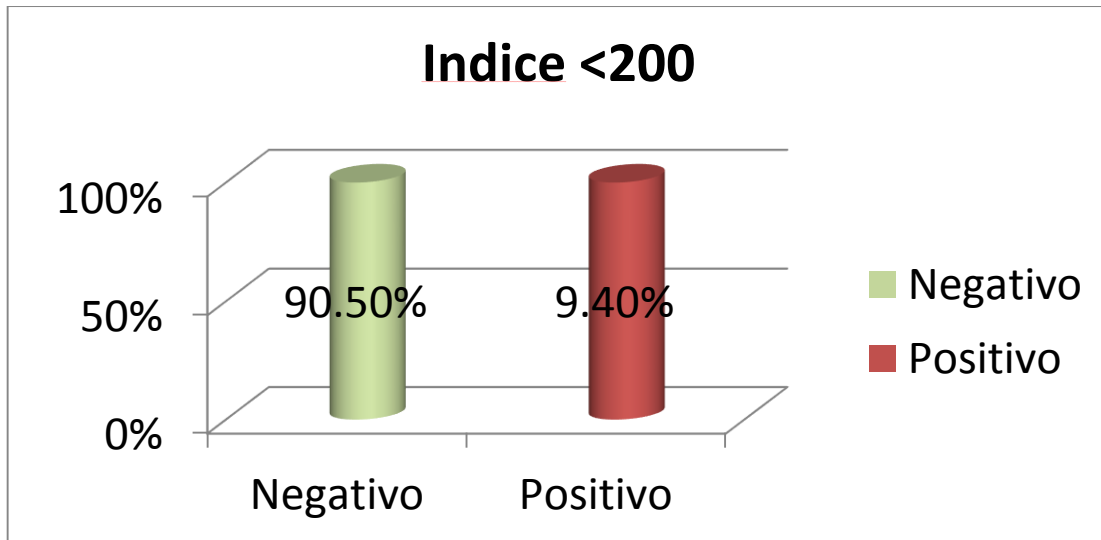
Encontrando en nuestro estudio el ultrasonido en tumores anexiales tiene una sensibilidad del 97%, especificidad del 10% con un VPP 46% y VPN 85%



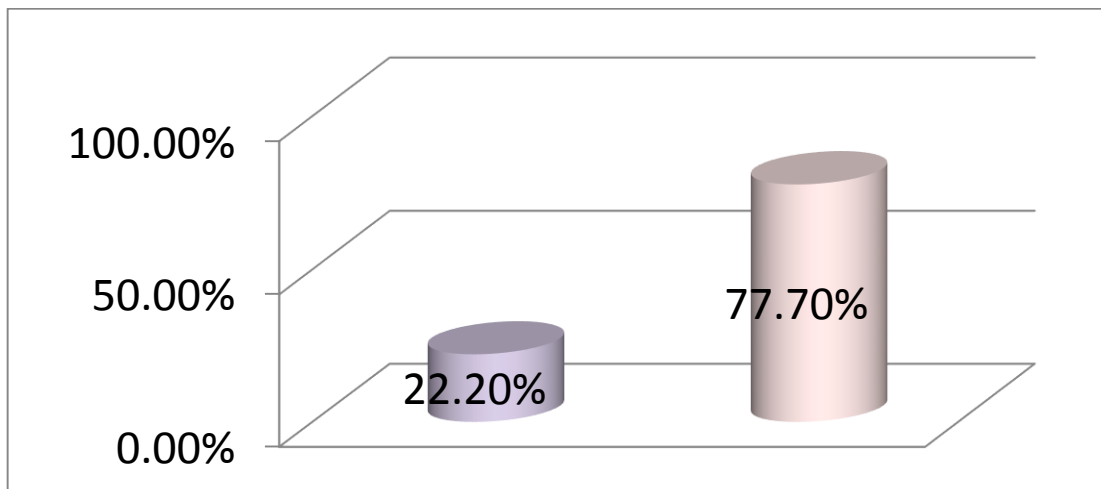
En relación al índice de Jacobs, de las pacientes se obtuvo una puntuación mayor de 200, en 45 pacientes (45.9%), y en 53 pacientes (54%) < de 200.



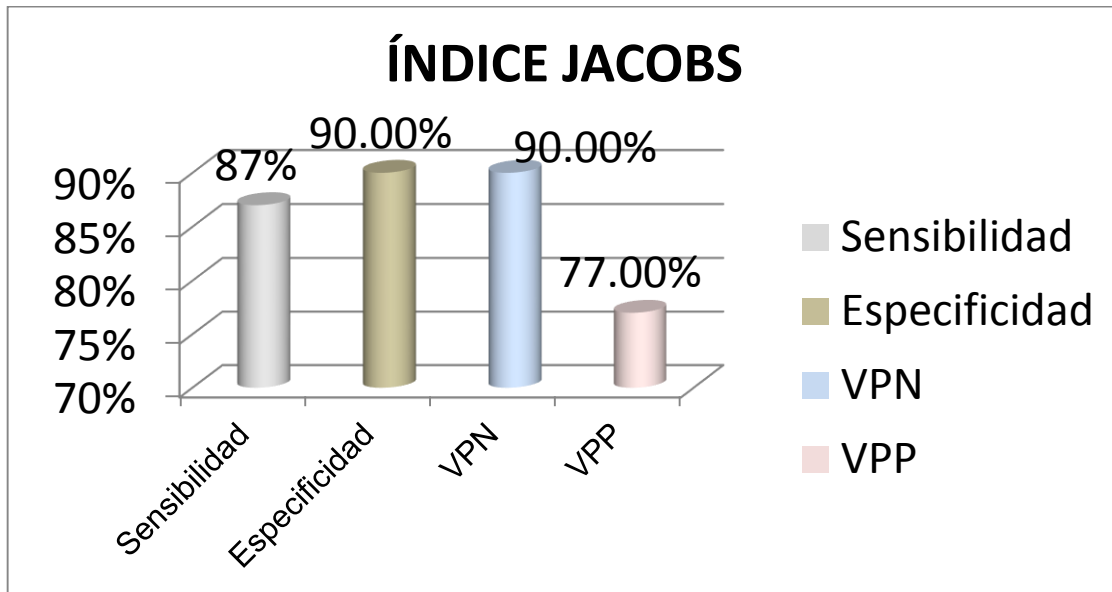
De las 53 pacientes que presentaron índice menor de 200, 48 fueron benignos (90.5%) 5 con reporte de malignidad (9.4%).



De las 45 pacientes que presentaron índice mayor de 200, 10 fueron benignos (22.2%) 35 con reporte de malignidad (77.7%).



Encontrando en nuestro estudio que el Índice de Jacobs presenta en tumores anexiales una sensibilidad del 87%, especificidad del 90% con un VPP 77% y VPN 90%



Encontramos una prevalencia de 40.81% del total de nuestra muestra.

CONCLUSIONES

1. El estudio de los tumores anexiales debe individualizarse con cada paciente.
2. Ninguna prueba por si sola es lo suficientemente específica y sensible para la detección de tumores anexiales.
3. La combinación de la clínica, ultrasonido y uso de marcador Ca 125 son útiles para sospechar de tumores anexiales que tengan componente maligno.
4. Uno de los problemas del ultrasonido y Ca 125 que por separado presentan baja especificidad, en comparación cuando se combinan y realizamos Índice de Jacobs aumenta la especificidad.
5. La combinación de estos métodos ayudan a evitar sobre tratar pacientes. (cirugías innecesarias en muchos casos).
6. El USG como método individual presento una sensibilidad de 97%, pero poco específico reportando en nuestro estudio del 10% por lo que por sí solo no es un método útil como tamizaje.
7. El Ca 125 como método individual presento una sensibilidad de 90% especificidad 42% por lo que concluimos que al igual que el USG, como método individual no es método útil como tamizaje.
8. Cuando utilizamos el Índice de Jacobs encontramos una sensibilidad del 87%, especificidad del 90% con un VPP 77% y VPN 90%, por lo que se puede considerar una prueba más confiable para detección de tumores anexiales malignos.
9. El índice de Jacobs es un índice útil, rápido y fácil de aplicar.
10. Las variables para la aplicación del índice de Jacobs son accesibles y económicas para los pacientes lo cual facilita su aplicabilidad en nuestra población.
11. El índice de Jacobs ayuda a derivar pacientes con sospecha de malignidad a un tercer nivel de atención.
12. Con este índice podemos detectar mayor número de casos de tumores anexiales sospechosos de malignidad de forma más específica y sensible así pudiendo derivar a pacientes que no requieren manejo de tipo oncológico con el servicio de ginecología, con lo que podremos dar prioridad a pacientes con diagnóstico de cáncer evitando la sobresaturación en el servicio y por lo tanto atraso en su tratamiento, esto a su vez repercutiendo en su pronóstico.

RECOMENDACIONES

1. El Índice de Jacobs es un método rápido, fácil de realizar por lo que consideramos que el aplicarlo en todas nuestras pacientes con tumores anexiales será una buena herramienta de apoyo de sospecha diagnóstica.
2. Se pudo observar que todas las pacientes con un valor de Índice de Jacobs por arriba de 300 presentaban patología maligna, por lo que en un trabajo futuro pudiéramos partir con este punto de corte.
3. En nuestra muestra, de los cinco pacientes que resultaron con un Índice menor de 200 pero con un diagnóstico patológico positivo a malignidad tenían por lo menos dos parámetros del USG alterado y en un caso Ca 125 mayor de 50 por lo que sugerimos que sería una buena alternativa que a toda paciente con alteración en más de un parámetro de USG o aumento de marcador de forma significativa a pesar de contar con Índice menor de 200 se puede ofrecer realizar laparoscopia diagnóstica como método diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Globocan 2012.
2. Gallardo Rincón, Cantú, et al. Tercer Consenso Nacional de Cáncer de ovario 2011. Grupo de investigación de cáncer de ovario y tumores ginecológicos de México Gicom. Rev Investigación clin 2011. 665-702.
3. Vincent T De Vita, Jr, Theodores. Lawrence et al. Principles and Practice of Oncology 9th edition. 2011. 1368.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11-30.
5. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. JAMA 1993; 270.
6. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldevelopmental pathology 3er ed. Fascicle 23. 1998 1-168.
7. Neville F Hacker, Jonayhan S. Berek, 5ta edición. Oncología ginecológica. 2010. P 443-500
8. Hereditary Breast and ovarian Cancer Syndrome. M.D Anderson Cancer center. June 2011.
9. Gruber S, Kolmann W. The genetics of hereditary, nonpolyposis colorectal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2003. 133-144.
10. Landen C, Birrer, Sood A. Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer Clin Oncol 2008;29: 1-11.
11. Tworoger S, Fairfield KM, Colditz GA et al. Association of oral contraceptive use, ever contraceptive and infertility with ovarian cancer risk. Am J Epidemiol 2007;166:894-901.
12. Jordan S, Whiteman O, Purdie O, Green A, Webb P. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. Oncologic Oncology 2006; 103: 1122-1129.
13. Chen L.M, Karlan BY Early detection and risk reduction for familial gynecologic cancers. Clin Obstet Gynecol. 1998.

14. Whittemore AS Characteristics relating to ovarian cancer risk implication for prevention and detection Gynecol oncology. 1999
15. Riman T, Dickman PW, Nilson et al. Risk factors for invasive epithelial Ovarian Cancer .2002
16. The Cancer Genome Atlas. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature 2011;474:609-615..
17. Gallion HH, Pieretti M, Depriest PD. The molecular basis of ovarian cancer, 1995.
18. Bokman MA, Evaluation monoclonal humanized anti HER-2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian. J Clin Oncol 2003.
19. Fairfield K, Willett G and Ovarian Cancer, Obstet Gynecol 2002, 288-96.
20. Young RH . A brief history of the pathology of the gonads. Mod Pathol 2005; 18 suppl.
21. Malpica A. grading of ovarian cancer. Int j Gynecol Pathol; 175-81. 2008
22. Marisa R, Nussi. Esther oliva et al Gynecol pathol:2009
23. Di Saia Gynecol Oncol, Mosby is an affiliate of Elsevier Inc. 2007.
24. De Vivo I, Huggins GS, Hankinson SE , Lescault et al. A functional polymorphism in the promoter of the progesterone receptor gene associated with endometrial cancer risk. 2002.
25. Cannistra SA. Cancer of the ovary. N Engl J Med 2004; 351:2519-2529.
26. Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. Hum Reprod.1989; 4: 1-12. Review
27. Huhtinen K., et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts, British J Cancer. 2009;100 (8):1315-1319.
28. Bast RC Jr. Status of tumor markers in ovarian cancer screening. J Clin Oncol. 2003, 15; 21:200-205.
29. Bast RC Jr, Knapp RC. Use of the CA 125 antigen in diagnosis and monitoring of ovarian carcinoma. Euro J Obstet Gynecol Reprod Biol 1985;19:354-356.

30. Jacobs I. Genetic biochemical and multimodal approaches to screening for ovarian cancer *Gynecol oncol* 1994; 55: s22.
31. Serrano A, Gerson R, Altamirano-Ley J . Tomografía por emisión de positrones con 2-18F-desoxiglucosa para detectar la recurrencia del cáncer epitelial de! ovario. *GAMO* 2007; 6: 126-133.
32. Petricoin EF ,Ardekani et al, Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer.*Lancet* 2002; 359: 572.
33. Jacobs I, Oram O, Fairbanks J et al. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet* 1990;97:922-929.
34. Pavlik E Depriest P, Gallion H, et al. Ovarian volumen related to age. *Gynecology Oncology* 2010; 77.
35. Pavlik E Depriest P, Varner E, Powell J. et al. The efficacy of sonographic morphology index in identifying ovarian cancer. *Gynecology Oncology* 1994.
36. Clarke Pearson D, Clinical Practice. Screening for ovarian cancer . *N England J Med*. 2010.
37. Jacobs et al, A risk of malignancy index incorporating Ca 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Obstetric Gynecology*. Huhtinen K., et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts, *British J Cancer*. 2009;100 (8):1315-1319.