



FACULTAD DE MEDICINA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 4

“LUIS CASTELAZO AYALA”

**ASOCIACIÓN ENTRE LA OBESIDAD Y LOS SUBTIPOS DEL CÁNCER DE OVARIO
EPITELIAL**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

CON NÚMERO DE REGISTRO R-2016-3606-50

PRESENTA:

DRA. EDNA RUTH GARCÍA PORRAS

TUTOR:

DR. VÍCTOR ALBERTO OLGUÍN CRUCES



CIUDAD DE MÉXICO 2016





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.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres

A mi hermana

A mi asesor de tesis Dr. Víctor Alberto Olguín Cruces

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente informamos que la C. Edna Ruth García Porras, residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia ha concluido la estructura de su tesis "ASOCIACIÓN ENTRE LA OBESIDAD Y LOS SUBTIPOS DEL CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL" y otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.

Dr. Oscar Moreno Álvarez

Director General

UMAE 4 Hospital "Luis Castelazo Ayala"

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer

Director de Educación e Investigación en Salud

UMAE 4 Hospital "Luis Castelazo Ayala"

Dr. Víctor Alberto Olguín Cruces

Médico Adscrito al servicio de Patología

UMAE 4 Hospital "Luis Castelazo Ayala"

ÍNDICE

RESUMEN	5
MARCO TEÓRICO	6
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXOS	29

RESUMEN

Antecedentes: El 90% de los casos de cáncer de ovario son tipo epitelial. La asociación entre cáncer de ovario y obesidad no es clara. Mientras que la obesidad parece aumentar el riesgo de los subtipos histológicos menos comunes de cáncer de ovario, no aumenta el riesgo de tumores serosos invasivos de alto grado.

Objetivo: Establecer la asociación entre la obesidad y los subtipos histológicos de cáncer de ovario epitelial.

Metodología: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal. Revisión de expedientes de pacientes con reporte histopatológico de cáncer de ovario de tipo epitelial, del 01 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2015. Análisis estadístico bivariado con chi cuadrada, frecuencias y porcentajes.

Resultados: Se encontraron 58 casos de cáncer de ovario tipo epitelial. Sobrepeso en 32.8%, obesidad grado I en 15.5%, obesidad grado II en 20.7%, obesidad grado III en 5.2%. Cáncer de ovario más frecuente carcinoma seroso invasor con el 43.1%, seguido de carcinoma endometriode invasor y tumor seroso limítrofe. Análisis bivariado con IMC: edad p 0.178, peso tumoral p 0.406, tamaño tumoral p 0.12, subtipo histológico p 0.078, grado histológico p 0.76, invasión vascular p 0.59, invasión de superficie p 0.13, metástasis ganglionar p 0.87, bilateralidad p 0.74.

Conclusiones: No se encontró significancia estadística entre IMC y los subtipos más frecuentes o borderline de cáncer de ovario epitelial, encontrando discrepancia entre la literatura revisada y lo que se presenta en pacientes de este hospital.

Palabras clave: Cáncer ovárico epitelial, índice de masa corporal, obesidad, sobrepeso.

MARCO TEÓRICO

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia maligna ginecológica en el mundo, precedida por el cáncer de mama, se calcula que de 1 a 2% de las mujeres padecerán cáncer de ovario.

El cáncer epitelial de ovario es frecuente en las mujeres de los países industrializados, con excepción de Japón, lo que sugiere la relación de múltiples factores físicos, químicos y dietéticos. Aunque no se ha identificado ningún carcinógeno específico, se han documentado los siguientes factores de riesgo: antecedentes familiares de cáncer de ovario, nuliparidad, infecundidad y tratamiento con inductores de ovulación; raza blanca, dieta rica en grasas, antecedentes personales de cáncer de mama, colon o endometrio y exposición a radiación, talco o asbesto(1).

Sólo 5% de los cánceres epiteliales del ovario tienen un patrón hereditario o familiar. En términos clínicos, las pacientes con cáncer familiar son las que tienen dos o más familiares de primer grado afectados(2).

En México, el cáncer de ovario constituye 4% de todas las neoplasias, lo que representa el tercer lugar en frecuencia en la mujer, después del cáncer de cuello uterino y de mama, y es la segunda causa de mortalidad, con una tasa del 3.4 x 100 mil de las neoplasias malignas ginecológicas(3).

Esta enfermedad la padecen sobre todo mujeres perimenopáusicas, y la distribución más frecuente es entre los 45 y los 69 años de edad. En el Instituto Nacional de Cancerología de México, durante el periodo 2000-2004 representó 3.9% de las neoplasias malignas en mujeres, solamente precedidas por el cáncer de mama (17.5%) y del cuello uterino (14.7%).

Entre las neoplasias ováricas malignas, las originadas en el epitelio ovárico son las más frecuentes y suelen aparecer en etapas avanzadas (75% de los casos), debido a que las manifestaciones clínicas son escasas e inespecíficas. A pesar de los avances conseguidos, aún es una neoplasia con alta mortalidad. Sólo en 25% de los casos la enfermedad se confina a la pelvis (etapa temprana).

La mayoría de los carcinomas del ovario surge de la superficie epitelial y las mujeres con mayor número de ciclos foliculares tienen más riesgo. (4) Una hipótesis propone que el exceso de estimulación por andrógenos del epitelio ovárico aumenta el riesgo, como sucede en el síndrome de ovario poliquístico, mientras que los hormonales orales disminuyen el nivel de andrógenos y además contienen altos niveles de progestinas, que pueden tener efecto protector.

El mecanismo de carcinogénesis incluye un desequilibrio entre los oncogenes y genes supresores, que produce activación o sobreexpresión de genes específicos, por ejemplo: k-ras, sobreexpresado en 30% de los tumores mucinosos. El oncogén HER-2 neu está

sobreexpresado en 34% de los casos. Además, se ha demostrado una respuesta alterada a distintos péptidos, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante (TGF) e interleucina 8.7 Por otra parte, se ha documentado que el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) juega un papel importante en la fisiopatología del cáncer de ovario. (5)

Datos clínicos y epidemiológicos vinculan a la endometriosis. La sincronidad del tipo endometrioide y la endometriosis y los subtipos mixtos sugieren la degeneración debida a la pérdida de heterocigosidad y mutación somática de genes supresores de tumores, en particular PTEN, MMAC, PIT. La transformación maligna de la endometriosis se produce en 0.7 a 1.0 % de los casos. (6)

Se ha propuesto un modelo dual del origen del cáncer tipo seroso. Una vía consiste en la progresión de los tumores borderline a la variedad serosa invasora y no invasora. La otra vía se caracteriza por rápida progresión del epitelio superficial del ovario originando cáncer seroso de alto grado. La ausencia de lesiones precursoras sugiere que el cáncer seroso de alto grado refleja la rápida progresión. Los tumores mucinosos parecen desarrollar tumores borderline y seguir una secuencia adenoma-carcinoma, mientras que el carcinoma endometrioide y el cáncer de células claras estarían asociados con endometriosis. (6)

FACTORES DE RIESGO Y PREVENTIVOS

El riesgo varía desde 0.6 % entre las mujeres con tres o más embarazos a término y cuatro o más años de uso de anticonceptivos orales, a 5% entre las mujeres con un familiar y 7.2% para las mujeres con dos o tres familiares con cáncer ovárico.(7)

La incidencia aumenta con la edad. En las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas ocurre el 80% de los casos. Con excepción de las formas hereditarias, es poco común antes de los 40 años. (8)

Periodos prolongados de terapia de reemplazo hormonal con estrógenos (5 a 10 años) se asocian a un riesgo relativo de 1.5 a 2 respecto a los controles.(9)

La progesterona podría jugar un papel. Variaciones genéticas pueden causar alteraciones en los receptores de la progesterona y modificar la susceptibilidad individual. Terry K et al. evaluaron cuatro polimorfismos del genotipo de la progesterona (+44C/T, +331GA/A, G393G, V66OL) en 987 casos de cáncer de ovario. No observaron incremento del riesgo, pero la variante V66L se asoció a disminución: RR: 0.70.

Estudios epidemiológicos han señalado al uso de talco en la higiene genital, humo del tabaco, exposición a radiación, medicamentos psicotrópicos, virus de la parotiditis, alto nivel de actividad física, factores dietéticos y consumo de cafeína. (9)

Estudios recientes informan sobre asociación del tabaquismo con el tipo mucinoso. Hubo una duplicación del riesgo entre fumadoras (RR: 2.1), pero no se incrementó en el tipo

seroso, endometrioides o de células claras. El riesgo revierte 20 a 30 años después de dejar de fumar. (10)

La multiparidad reduce el riesgo en 40 a 60 respecto a las nulíparas. Se estima que cada embarazo a término confiere de 16 a 22 de reducción de riesgo, al margen de la edad del primer embarazo. (11)

Los anticonceptivos orales tienen un efecto protector. El uso de anticonceptivos orales por más de cinco años se asoció a un RR de 0.58 por 20 años después de su uso. Lurie G. et al. encontraron que el riesgo de cáncer epitelial de ovario se redujo después de 5 o más años de uso de anticonceptivos orales. Cada año de uso redujo en 5% el riesgo. Las mujeres que utilizaron anticonceptivos orales durante un año o más están protegidas por lo menos tres décadas después de la suspensión. (12)

Hasta 10% de los casos es hereditario. Para las mujeres con historia familiar, el riesgo se estima en 9.4% .

El cáncer de ovario se divide en tumores no epiteliales y epiteliales, este último representa 90% de los casos.

Los tumores epiteliales de superficie se denominan así porque se derivan del epitelio superficial ovárico. La complejidad aparente de su clasificación es más fácil de comprender si se toman en cuenta los criterios histopatológicos: tipo celular, grado de atipia citológica y patrón de crecimiento.

Los tumores de la superficie epitelial se clasifican en cinco tipos celulares diferentes: seroso (60-80%), mucinoso (10-25%), endometrioides (8-20%), de células claras (5%), tumor de Brenner (< 1%) e Indiferenciado. Los tres grados de atipia citológica incluyen: lesiones benignas, lesiones limítrofes o de bajo potencial maligno y lesiones malignas. La forma de crecimiento alude a la configuración arquitectónica del tumor e indica si la neoplasia crece con un patrón exofítico papilar desde la superficie del ovario o en un estilo endofítico, o sea dentro de un quiste.

Los tumores limítrofes o borderline son un grupo especial de malformaciones epiteliales que se distinguen por su incapacidad de invasión al estroma ovárico; representan 10% de las neoplasias epiteliales y pueden corresponder a variedades histológicas serosas, mucinosas, endometrioides, y de células claras. Por lo general, aparecen en mujeres premenopáusicas y permanecen confinados en el ovario durante mucho tiempo.

A todas las pacientes con sospecha de cáncer de ovario deben realizárseles estudios de laboratorio básicos, nivel sérico del marcador tumoral CA-125, estudios de gabinete como radiografía de tórax, ultrasonido pélvico y tomografía axial computada, dependiendo de lo avanzado o no de la enfermedad.

Los tumores no epiteliales del estroma y de los cordones sexuales constituyen un término que fue elegido por la Organización Mundial de la Salud para incluir tumores compuestos

por células de la granulosa, células de Sertoli, células de Leydig, células de la teca y células del estroma ovárico. Estos tumores pueden existir en formas puras de cualquiera de los tipos celulares mencionados, pero con frecuencia corresponden a mezclas de elementos celulares en proporciones y grado de diferenciación variables.

Los tumores de células germinales constituyen un grupo heterólogo de neoplasias que comprenden alrededor de 20 a 25% de todos los tumores de ovario. Afectan sobre todo a niñas y mujeres jóvenes y representan la mayor parte de los tumores de la población pediátrica. Un tercio de estos tumores son neoplásicos y sólo 4% de los que afectan a todos los grupos de edad son malignos.

Obesidad y Riesgo de Cáncer

En los últimos años, muchos estudios prospectivos han demostrado una clara asociación entre la obesidad y el cáncer de colon y recto, de mama en las mujeres posmenopáusicas, endometrio, riñón, esófago y páncreas. (13) Un estudio de cohorte poblacional reciente con más de 5 millones de adultos británicos mostró, después de un período de observación de 7,5 años, una asociación entre el IMC y la presencia de 17 de los 22 cánceres más comunes. Cada aumento de 5 kg / m² en el IMC se asoció con un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de útero, el riñón, el hígado o el colon, entre otros. La obesidad también se asocia con un alto riesgo de recurrencia y muerte relacionada con el cáncer, interfiere con la eficacia de las terapias sistémicas, contribuye a la morbilidad del tratamiento y aumenta el riesgo de tumores secundarios (14).

La obesidad es una de las principales causas prevenibles de cáncer. Una de las maneras más eficaces de reducir el riesgo de cáncer es prevenir el sobrepeso y la obesidad.

Bases y mecanismos que vinculan la obesidad y el cáncer molecular

Los mecanismos moleculares que unen el cáncer y la obesidad son poco conocidos. Ya sea que se refieran directamente a los efectos del aumento de tejido adiposo en sí, y la presencia de citoquinas inflamatorias (un estado de inflamación metabólica de bajo grado), y adipoquinas como la leptina, adiponectina, etc., o que se refieren a las consecuencias de obesidad tales como hiperinsulinismo o la hiperlipidemia. Efectos debido al aumento de tejido adiposo. (13)

Las citocinas inflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral (TNF α) se unen al receptor de TNF y activan el factor nuclear-KB (NF-KB), que funciona mediante la inhibición de la apoptosis y la promoción de la proliferación celular y la metástasis. Esta vía puede activar la proliferación de las vías de regulación del ciclo celular, incluyendo la ciclina D1 y CDK2 (CDK2). La interleucina 6 (IL-6) envía señales al núcleo a través de transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3), una oncoproteína activa en una amplia gama de tumores. (13)

La leptina posee actividad proliferativa mediada por diferentes vías de señalización. Por

un lado, induce la vía PI3K / Akt que activa la síntesis de proteínas, y por otra parte, se activa la vía MAPK, la inducción de la fosforilación de proteínas. La leptina también estimula la rápida y directamente la vía de STAT3 y puede promover la angiogénesis en el cáncer de mama a través de la señalización de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

La adiponectina inhibe la proliferación celular y la metástasis. También aumenta la conversión de ceramida a la esfingosina-1-fosfato, que tiene una variedad de efectos sobre la apoptosis, posiblemente a través de MAPK. Las células progenitoras adipocitos pueden contribuir a la génesis tumoral mediante un aumento de la angiogénesis tumoral o paracrina o señalización endocrina hacia las células malignas.

Una mayor incidencia de cáncer de mama con receptores hormonales se ha relacionado con una mayor conversión de andrógenos a estrógenos en el tejido adiposo de la mama. Aumento de la actividad de la aromatasas se ha encontrado en las mujeres obesas posmenopáusicas, relacionada con la presencia de citocinas pro-inflamatorias. Este aumento de la expresión de aromatasas se asocia con niveles más altos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la prostaglandina E2 (PGE2) en el tejido de mama. (13)

Los efectos debidos a la propia obesidad

En lo que se refiere a la presencia de células inflamatorias, los macrófagos asociados al tumor (TAM) han demostrado jugar un papel clave en ciertos tipos de tumores, lo que contribuye a la invasión de tejidos, la angiogénesis y la metástasis. Aumento de la proteína quimioatrayente de macrófagos 1 (MCP1, también conocido como quimioquinas [motivo C-C] ligando 2 [CCL2]) en extractos de tumor de mama es un predictor de recaídas y metástasis.

Con respecto al aumento de la señalización mediada por la insulina y los factores de crecimiento similar a la insulina 1 y 2 (IGF1 y IGF2), la obesidad asociada con aumento de grasa central se relaciona con resistencia a la insulina y concentraciones más altas de insulina y de IGF1 y IGF2. La unión por la insulina, IGF1 o IGF2 fosforila el receptor de insulina (IRS), que pone en marcha la cascada de señalización por la cual los factores de Grb2 y SOS activan la vía ERK e inducen aumento de la proliferación celular. ERK puede activar las vías oncogénicas través de la fosforilación de MYC y miembros de la familia ETS, como ETS1 y factor de transcripción similar -ETS 1 (ELK1).

Niveles altos de lípidos también afectan a la carcinogénesis. Lípidos exógenos de las dietas altas en grasas saturadas o ácidos grasos sintetizados de novo en las células tumorales u otras células pueden actuar como factores de señalización cancerígenos via paracrina o autocrina. La ácido graso sintasa (FASN) en células de cáncer no sólo estimula la producción de fosfolípidos, pero también participa en la producción de la membrana y los inhibidores químicos de FASN causan muerte de células tumorales tanto in vitro como in vivo. La actividad FASN aumentada observada en las células tumorales es coherente con la regulación de las enzimas que liberan ácidos grasos, principalmente

los de la monoacilglicerol lipasa (MAGL). También hay una asociación entre el colesterol y el cáncer. (13)

OBESIDAD Y CANCER DE OVARIO

Es ampliamente aceptado que el sobrepeso u obesidad aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio y de mama después de la menopausia de una mujer. (15) La asociación con el cáncer de ovario es menos clara, en gran parte porque los estudios individuales no han tenido poder suficiente para detectar de forma fiable los efectos moderados o tener en cuenta los diferentes subtipos histológicos de cáncer de ovario. En 2008, un análisis conjunto de los estudios de cohortes llegó a la conclusión de que el IMC se asoció con cáncer de ovario en las mujeres pre-menopáusicas solamente, sin embargo, este análisis sólo incluyó 2000 casos y por lo tanto también tenía un poder limitado para evaluar los diferentes subtipos histológicos por separado (16).

Un análisis combinado llevado a cabo para superar estas limitaciones concluyó que entre las mujeres que no han utilizado la terapia de reemplazo hormonal (TRH), aumenta el riesgo de cáncer de ovario en un 10% por cada aumento de 5 kg / m² en el IMC (Grupo de Colaboración en estudios epidemiológicos de Cáncer de Ovario 2012). Esta asociación no varió significativamente por los diferentes subtipos histológicos de cáncer de ovario, con la excepción de tumores borderline en el que el riesgo relativo fue sustancialmente mayor que para los otros tipos de tumores. La asociación más fuerte con tumores serosos borderline en comparación con los completamente malignos se mantuvo (RR por cada 5 kg de aumento / m² en el índice de masa corporal de CI 1,33 [95%, 1,20-1,47] y 1,04 [IC del 95%, 1.00-1,09], respectivamente, p 0.001); para los otros tipos de tumores el RR correspondiente entre las no usuarias de terapia hormonal fue de 1,05 (IC del 95%, 0.93- 1,17) en células claras, 1,10 (IC del 95%, 01.02 a 01.19) para endometrioides, y 1,14 (IC 95%, 1.6 a 1.22) para los tumores mucinosos. (17)

No se encontró aumento en el riesgo con el aumento del IMC entre las mujeres que habían usado TRH. (17)

Sin embargo, la media del año de diagnóstico de los casos en los estudios incluidos en el informe anterior era de 1992 (Grupo de Colaboración en estudios epidemiológicos de cáncer ovárico de 2012) y en los últimos decenios, la mayoría de los países han visto aumentos dramáticos en la prevalencia del sobrepeso y la obesidad.

La clasificación de los diferentes subtipos histológicos de cáncer de ovario también ha mejorado en los últimos años (18) y es posible que la clasificación errónea en estudios anteriores podría haber enmascarado diferencias entre los subtipos histológicos. En particular, ahora se reconoce que los tumores serosos invasivos de bajo y alto grado son entidades distintas y que muchos cánceres descritos anteriormente como los tumores endometrioides de alto grado realmente deben clasificarse como serosos de alto grado

(18).

C M Olsen et al. 2013 examinaron las asociaciones según el subtipo histológico y el grado del tumor y por uso de terapia de reemplazo hormonal en la menopausia, ya que, si los efectos de la obesidad sobre el riesgo de cáncer de ovario son mediados a través de vías estrogénicas, entonces cualquier asociación entre el IMC y el riesgo puede ser más evidente entre las mujeres que no han usado estrógenos exógenos. También evaluaron la relación entre el tamaño corporal en las diferentes edades y el riesgo de cáncer de ovario.

Se evaluó la asociación entre el índice de masa corporal (reciente, máximo, y en la edad adulta) y el riesgo de cáncer de ovario a partir de datos originales de 15 estudios de casos y controles (13 548 casos y 17 913 controles). Además, examinaron las asociaciones por el subtipo histológico, estado menopáusico y el uso de terapia de reemplazo hormonal.

Se observó un aumento significativo en el riesgo de ambos tipos epiteliales de cáncer de ovario invasivos y borderline asociados con un mayor índice de masa corporal en los tres puntos de tiempo. La asociación fue menor para los tumores invasivos con un aumento en el riesgo de un 4% por cada 5 kg / m² de índice de masa corporal al momento del estudio y de 8% para el índice de masa corporal en la edad adulta temprana, pero fue más fuerte para los tumores borderline con incrementos del 15-18% por cada 5 kg / m² para los diferentes puntos de tiempo.

Un índice de masa corporal alto (en todos los puntos de tiempo) se asoció con un mayor riesgo. Esto fue más pronunciado para tumores serosos borderline (IMC reciente: OR= 1.24 por cada 5 kg / m²; IC del 95% 1.18 a 1.30), endometrioide invasivo (1.17; 0.11 a 0.23) y mucinoso invasivo (1.19; 1.06-1.32). No hubo asociación en general con tumores serosos invasivos (0,98; 0,94 a 1,02), pero aumentó el riesgo para los tumores serosos invasivos de bajo grado (1.13, 0.03 a 0.25) y en las mujeres pre-menopáusicas (1.11; 0.04 a 0.18). Entre las mujeres posmenopáusicas, la asociación no difirió entre las pacientes tratadas con TRH y las no usuarias. Concluyendo que mientras que la obesidad parece aumentar el riesgo de los subtipos histológicos menos comunes de cáncer de ovario, no aumenta el riesgo de tumores serosos invasivos de alto grado. (19)

Por lo que el objetivo de este estudio fue establecer la asociación entre la obesidad y los subtipos histológicos de cáncer de ovario epitelial. Conocer el índice de masa corporal (normal, sobrepeso, obesidad) en pacientes con cáncer de ovario. Conocer el subtipo histológico de cáncer de ovario epitelial (seroso, mucinoso, endometrioide, tumor de Brenner, indiferenciado) tanto invasivo como borderline en el servicio de patología, del hospital de Gineco-obstetricia número 4 "Luis Castelazo Ayala".

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal.

Se realizó la revisión de expedientes de pacientes con reporte histopatológico de cáncer de ovario de tipo epitelial del servicio de patología, del hospital de Ginecoobstetricia número 4 “Luis Castelazo Ayala”, durante el periodo del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre de 2015.

Se seleccionaron a todas las pacientes que contaba con reporte histopatológico del hospital de Ginecoobstetricia número 4 “Luis Castelazo Ayala”, durante del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre de 2015.

Los criterios de inclusión fueron: Paciente con reporte histopatológico de cáncer de ovario. Pacientes que cuenten con reporte de peso y talla. Pacientes con expediente abierto en el en el servicio de patología, del hospital de Ginecoobstetricia número 4 “Luis Castelazo Ayala”, del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre de 2015. Pacientes con registro completo, seguimiento y vigilancia en este centro hospitalario.

Los criterios de exclusión fueron: Paciente con cáncer de ovario asociado a otra neoplasia maligna ginecológica. Paciente con cáncer de ovario con tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia.

A partir de estos datos se realizó análisis estadístico bivariado con chi cuadrada para observar la asociación que existe entre la obesidad y los subtipos de cáncer de ovario de tipo epitelial, así como tablas de frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS

El análisis de este estudio exploratorio transversal se realizó con SPSS versión 20. Durante el periodo de estudio se identificaron 58 casos de cáncer de ovario de tipo epitelial mediante estudio histopatológico realizado en el servicio de Patología de esta UMAE.

La media de edad al momento del estudio histopatológico fue de 49.8 años encontrándose la mayoría de los casos en el rango de 46-50 años (13 casos) como se ejemplifica en Gráfica 1.

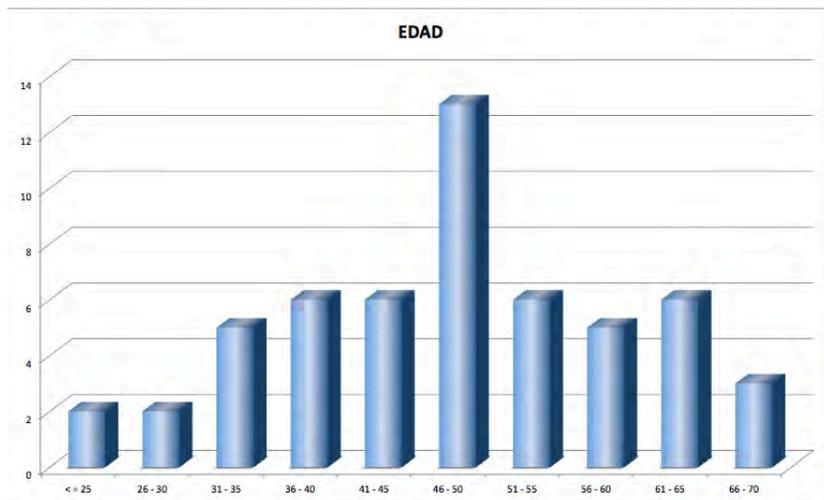


Gráfico1. Frecuencia de edad agrupada por rango en subtipos de cáncer de ovario epitelial.

La media de IMC fue de 30.2 encontrándose 19 casos (32.8%) en sobrepeso; 9 casos (15.5%) en obesidad grado I, 12 casos (20.7%) en obesidad grado II; 3 casos (5.2%) en obesidad grado III; 15 casos (25.9%) se encontraron con IMC en rangos normales.

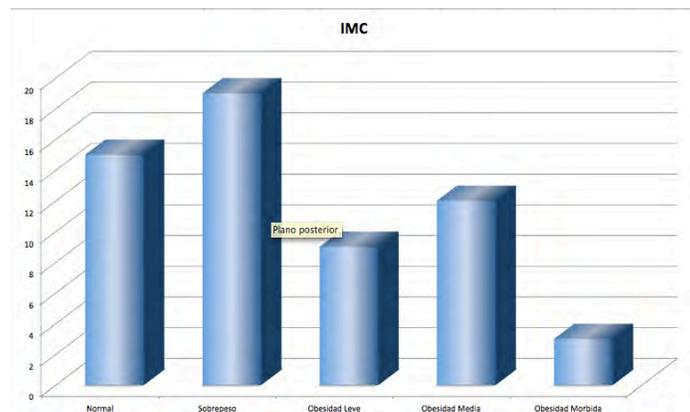


Gráfico 2. Frecuencia de IMC en subtipos de cáncer de ovario epitelial.

La media del peso tumoral fue de 214.1 gramos, con 29 casos (50%) en rango menor a 100 gramos, seguido de 20 casos (34.5%) en rango de 401-500 gramos.

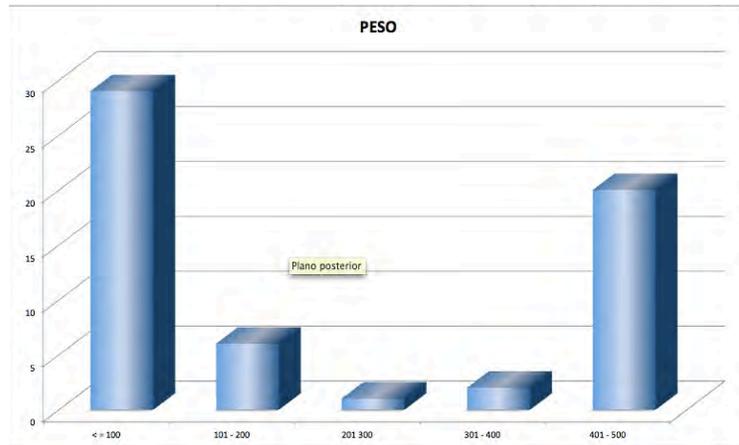


Gráfico 3. Frecuencia de Tamaño tumoral por rangos en subtipos de cáncer de ovario epitelial.

La media del tamaño tumoral fue de 11.7 cm, con 19 casos (32.8%) en rango de 6-10 cm, seguido de 14 casos (24.1%) con tamaño tumoral menor a 5 cm.

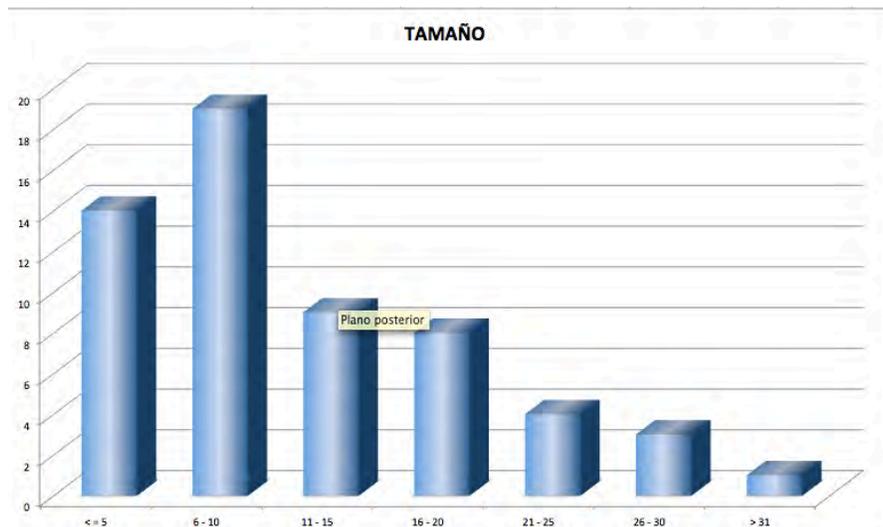


Gráfico 4. Frecuencia de tamaño tumoral por rangos en subtipos de cáncer de ovario epitelial.

En cuanto al subtipo histológico de cáncer de ovario el más frecuente fue el carcinoma seroso invasor con 25 casos (43.1 %), seguido del carcinoma endometrioide invasor con 10 casos (17.2%), tumor seroso limítrofe con 8 casos (13.8%), carcinoma de células claras con 6 casos (10.3%), tumor mucinoso limítrofe con 4 casos (6.9%), carcinoma mixto con 2 casos (3.4%) , carcinoma mucinoso invasor con 2 casos (3.4%) y carcinoma epidermoide invasor con 1 caso (1.7%). Gráfico 5

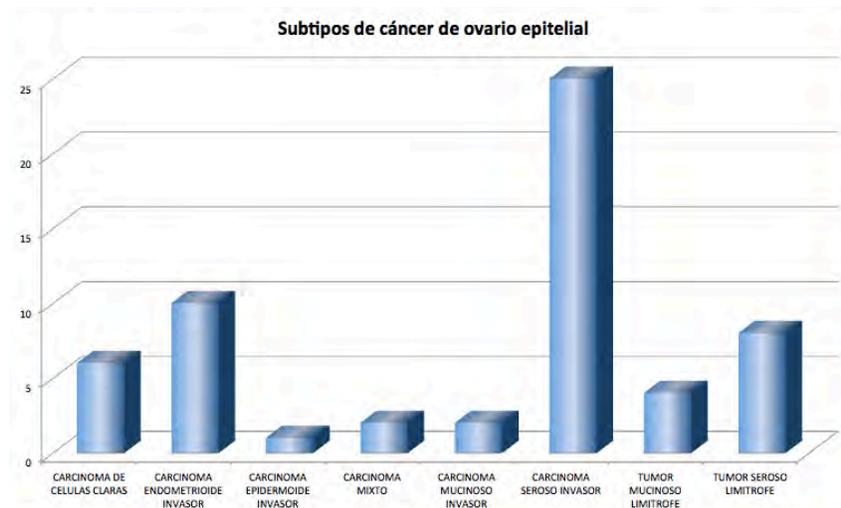


Gráfico 5. Frecuencia de subtipos de cáncer de ovario epitelial

En cuanto al grado tumoral encontrado, el más frecuente fue grado 2 con 31 casos (60.3%), seguido de grado 3 con 13 casos (29.3%) y grado 1 con 2 casos (10.3%). Ver gráfico 6. En el 60.3% de los casos se encontró invasión vascular presente. Ver gráfico 7. En el 79.3% no se encontró invasión a superficie epitelial. Ver gráfico 8. Las metástasis ganglionares estuvieron presentes en el 31% de los casos. Ver gráfico 9. Se encontró bilateralidad solo en el 13.8% de los casos. Ver gráfico 10.

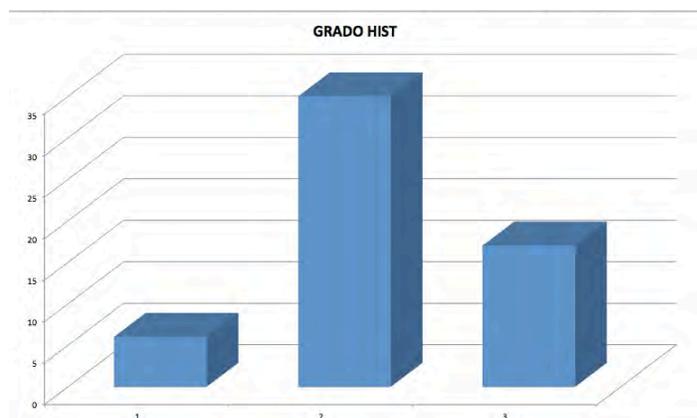


Gráfico 6. Frecuencia de grado histológico en subtipos de cáncer de ovario epitelial

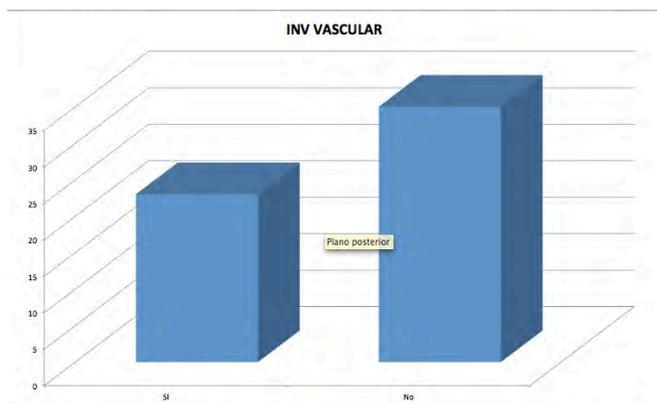


Gráfico 7. Frecuencia de invasión vascular en subtipos de cáncer de ovario epitelial

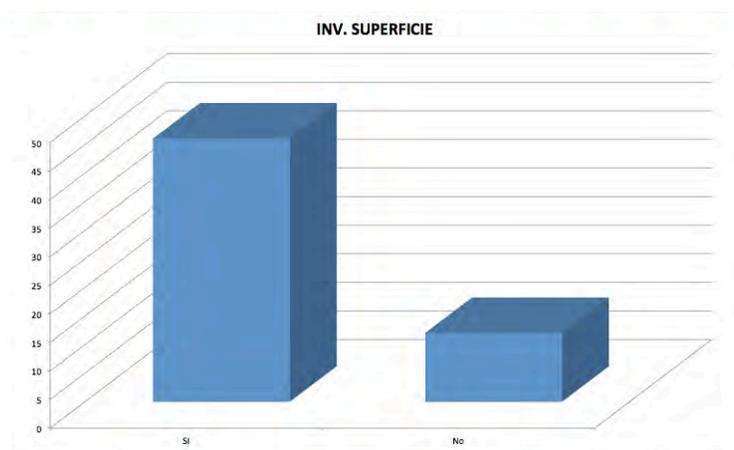


Gráfico 8. Frecuencia de invasión a superficie epitelial en subtipos de cáncer de ovario epitelial

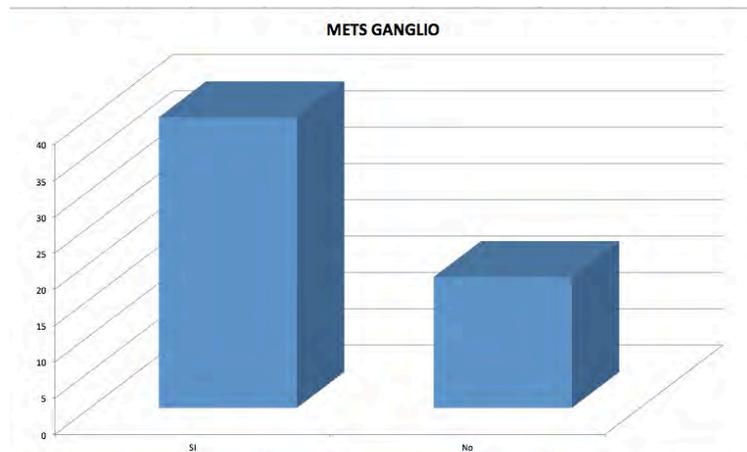


Gráfico 9. Frecuencia de metástasis ganglionares en subtipos de cáncer de ovario epitelial

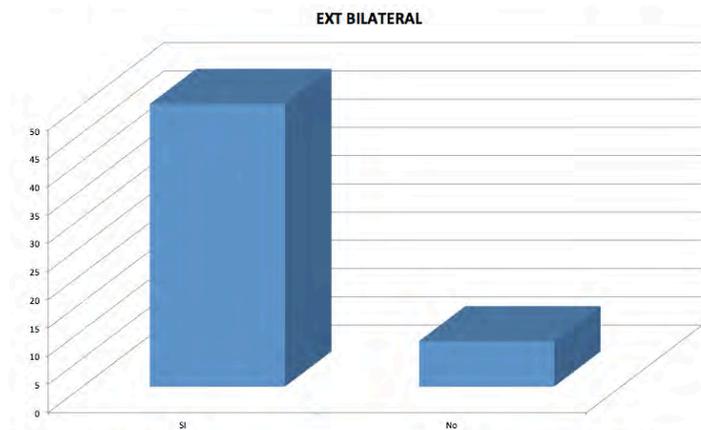


Gráfico 10. Frecuencia de extensión bilateral en subtipos de cáncer de ovario epitelial

En el análisis bivariado entre IMC y edad se encontró que de los 19 casos con sobrepeso (32.8%), 5 se encontraron entre el rango de edad de 46-50 años. No se encontró significancia estadística con p 0.178. Ver Tabla 1.

		IMC (agrupado)				Total	
		NORMAL	SOBREPESO	OBESIDAD LEVE	OBESIDAD MEDIA		OBESIDAD MORBIDA
EDAD (agrupado)	<= 25	1	0	0	0	1	2
	26 - 30	0	1	1	0	0	2
	31 - 35	0	3	0	2	0	5
	36 - 40	4	1	1	0	0	6
	41 - 45	1	2	0	2	1	6
	46 - 50	4	5	1	2	1	13
	51 - 55	2	1	0	3	0	6
	56 - 60	0	1	2	2	0	5
	61 - 65	2	1	3	0	0	6
	66 - 70	1	1	1	0	0	3
	71+	0	3	0	1	0	4
Total		15	19	9	12	3	58

Tabla 1. Relación entre Edad e IMC en subtipos de cáncer de ovario epitelial.

En el análisis bivariado entre IMC y peso tumoral se encontró que en 12 de los casos con sobrepeso el peso tumoral se encontró en rango de menor de 100 gramos; en pacientes con obesidad grado 1 se encontró el mismo número de casos (4) con peso tumoral en rangos menor a 100 grs y 401-500 grs; en pacientes con obesidad grado II se encontraron 6 casos con peso tumoral en rango menor a 100 gramos, en caso de obesidad grado III se encontró en mismo número de casos (1) en rangos menores de 100 gramos, de 301-400 grs y 401-500 grs, en pacientes con IMC normal el mayor número de casos (7) se encontraron con peso tumoral en rango de 401-500 grs. No se encontró significancia estadística con p 0.406. Ver Tabla 2.

	IMC (agrupado)					Total
	NORMAL	SOBREPESO	OBESIDAD LEVE	OBESIDAD MEDIA	OBESIDAD MORBIDA	
PESO (agrupado) <= 100	6	12	4	6	1	29
101 - 200	1	2	1	2	0	6
201 - 300	1	0	0	0	0	1
301 - 400	0	0	0	1	1	2
401 - 500	7	5	4	3	1	20
Total	15	19	9	12	3	58

Tabla 2. Relación entre peso tumoral e IMC en subtipos de cáncer de ovario epitelial.

En el análisis bivariado entre IMC y tamaño tumoral se encontró que en las pacientes con sobrepeso 6 casos presentaron tamaño tumoral en rango de 16-20 cm; en pacientes con obesidad grado I 5 casos presentaron tamaño tumoral en rango de 6-10 cm, en pacientes con obesidad grado II 6 casos presentaron tamaño tumoral en rango de 6-10 cm, en obesidad grado III, el mismo número de casos (1) presentaron tamaño tumoral en rangos menor a 5 cm, 11-15cm, 16-20cm; en las pacientes con IMC normal se entraron 6 casos tanto en rango de menor de 5 cm y de 6-10 cm. No se encontró significancia estadística con p 0.12. Ver Tabla 3.

	IMC (agrupado)					Total
	NORMAL	SOBREPESO	OBESIDAD LEVE	OBESIDAD MEDIA	OBESIDAD MORBIDA	
TAMAÑO (agrupado) <= 5	6	4	2	1	1	14
6 - 10	6	2	5	6	0	19
11 - 15	1	3	0	4	1	9
16 - 20	0	6	1	0	1	8
21 - 25	1	3	0	0	0	4
26 - 30	0	1	1	1	0	3
31+	1	0	0	0	0	1
Total	15	19	9	12	3	58

Tabla 3. Relación entre tamaño tumoral e IMC en subtipos de cáncer de ovario epitelial.

En cuanto al análisis bivariado entre IMC y subtipo histológico en pacientes con obesidad se encontró el mismo número de casos (6) con subtipo carcinoma endometrioide invasor y carcinoma seroso invasor; en pacientes con obesidad grado I se encontraron 6 casos con carcinoma seroso invasor, en pacientes con obesidad grado II se encontraron 4 casos con carcinoma de células claras, en pacientes con obesidad mórbida se encontró el mismo número de casos (1) con subtipos histológicos carcinoma seroso invasor, carcinoma mucinoso invasor y tumor seroso limítrofe. En pacientes con IMC normal se encontraron 9 casos con carcinoma seroso invasor. No se encontró significancia estadística con p 0.078. Ver Tabla 4.

		IMC (agrupado)				
		NORMAL	SOBREPESO	OBESIDAD LEVE	OBESIDAD MEDIA	OBESIDAD MORBIDA
TUMOROVARIO	CARCINOMA DE CELULAS CLARAS	0	0	2	4	0
	CARCINOMA ENDOMETRIOIDE INVASOR	1	6	1	2	0
	CARCINOMA EPIDERMOIDE INVASOR	1	0	0	0	0
	CARCINOMA MIXTO	1	1	0	0	0
	CARCINOMA MUCINOSO INVASOR	0	1	0	0	1
	CARCINOMA SEROSO INVASOR	9	6	6	3	1
	TUMOR MUCINOSO LIMITROFE	0	3	0	1	0
	TUMOR SEROSO LIMITROFE	3	2	0	2	1
	Total	15	19	9	12	3

Tabla 4. Relación entre IMC y subtipos de cáncer de ovario epitelial.

En cuanto al grado histológico en las pacientes con sobrepeso se encontró 1 caso con grado histológico 1, 9 casos con grado 2, 5 casos con grado 3; en pacientes con obesidad grado 1, se encontraron 4 casos con grado histológico 2 y 2 casos con grado histológico 3, en pacientes con obesidad grado II se encontraron 5 casos grado histológico 2, 3 casos con grado histológico 3 y 1 caso con grado histológico 1; en pacientes con obesidad mórbida se encontró 1 caso con grado histológico 1; en pacientes con IMC normal, se encontraron 12 casos con grado histológico 2 y 3 casos con grado 3. No se encontró significancia estadística con p 0.76.

En cuanto al análisis bivariado entre IMC e Invasión vascular se encontró en pacientes con sobrepeso 10 casos con invasión vascular presente y 9 casos con invasión vascular ausente; en pacientes con obesidad grado I se encontraron 7 casos con invasión vascular presentes y 2 con invasión vascular ausente; en obesidad grado II se encontraron 7 casos con invasión vascular presentes y 5 casos con invasión vascular ausente; en obesidad grado III se encontró 1 caso con invasión vascular presente y 2 con invasión vascular ausente; en pacientes con IMC normal, se encontraron 10 casos con invasión vascular presentes y 5 casos con invasión vascular ausente. No se encontró significancia estadística con $p > 0.59$. Ver Tabla 5.

		IMC (agrupado)					Total
		NORMAL	SOBREPESO	OBESIDAD LEVE	OBESIDAD MEDIA	OBESIDAD MORBIDA	
INV.VASC	NO	5	9	2	5	2	23
	SI	10	10	7	7	1	35
Total		15	19	9	12	3	58

Tabla 5. Relación entre invasión vascular e IMC en subtipos de cáncer de ovario epitelial.

En cuanto al análisis bivariado entre IMC e Invasión de superficie se encontró en pacientes con sobrepeso 1 caso con invasión de superficie presente y 18 casos con invasión de superficie ausente; en pacientes con obesidad grado I se encontraron 2 casos con invasión de superficie presente y 7 con invasión de superficie ausente; en obesidad grado II se encontraron 5 casos con invasión de superficie presente y 7 casos con invasión de superficie ausente; en pacientes con obesidad grado III no se encontraron casos con invasión de superficie presente y 3 con invasión de superficie ausente; en pacientes con IMC normal, se encontraron 4 casos con invasión de superficie presentes y 11 casos con invasión de superficie ausente. No se encontró significancia estadística con $p > 0.13$. Ver Tabla 6.

		IMC (agrupado)					Total
		NORMAL	SOBREPESO	OBESIDAD LEVE	OBESIDAD MEDIA	OBESIDAD MORBIDA	
INV.SUPERFICIE	NO	11	18	7	7	3	46
	SI	4	1	2	5	0	12
Total		15	19	9	12	3	58

Tabla 7. Relación entre invasión superficial e IMC en subtipos de cáncer de ovario epitelial.

En cuanto al análisis bivariado entre IMC y metástasis ganglionar se encontró en pacientes con sobrepeso 5 casos con metástasis ganglionar presente y 14 casos con metástasis ganglionar ausente; en pacientes con obesidad grado I se encontraron 2 casos con metástasis ganglionar presente y 7 con metástasis ganglionar ausente; en obesidad grado II se encontraron 5 casos con metástasis ganglionar presente y 7 casos con metástasis ganglionar ausente; en obesidad grado III se encontró 1 caso con metástasis ganglionar presente y 2 con metástasis ganglionar ausente; en pacientes con IMC normal, se encontraron 5 casos con metástasis ganglionar presente y 10 casos con metástasis ganglionar ausente. No se encontró significancia estadística con p 0.87. Ver Tabla 8.

		IMC (agrupado)					Total
		NORMAL	SOBREPESO	OBESIDAD LEVE	OBESIDAD MEDIA	OBESIDAD MORBIDA	
METSGANGLIOS	NO	10	14	7	7	2	40
	SI	5	5	2	5	1	18
Total		15	19	9	12	3	58

Tabla 8 . Relación entre metástasis ganglionar e IMC en subtipos de cáncer de ovario epitelial

En cuanto al análisis bivariado entre IMC y bilateralidad se encontró en pacientes con sobrepeso 2 casos con bilateralidad presente y 17 casos con bilateralidad ausente; en pacientes con obesidad grado I se encontró 1 caso con bilateralidad presente y 8 con bilateralidad ausente; en obesidad grado II se encontró 1 caso con bilateralidad presente y 11 casos con bilateralidad ausente; en obesidad grado III se encontró 1 caso con bilateralidad presente y 2 con bilateralidad ausente; en pacientes con IMC normal, se encontraron 3 casos con bilateralidad presente y 12 casos con bilateralidad ausente. No se encontró significancia estadística con p 0.74. Ver Tabla 9.

		IMC (agrupado)					Total
		NORMAL	SOBREPESO	OBESIDAD LEVE	OBESIDAD MEDIA	OBESIDAD MORBIDA	
BILATERALIDAD	NO	12	17	8	11	2	50
	SI	3	2	1	1	1	8
Total		15	19	9	12	3	58

Tabla 9. Relación entre bilateralidad e IMC en subtipos de cáncer de ovario epitelial.

DISCUSIÓN

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia maligna ginecológica en el mundo, precedida por el cáncer de mama. Se calcula que del 1 al 2% de las mujeres padecerán cáncer de ovario (1). En México, el cáncer de ovario constituye 4% de todas las neoplasias, lo que representa el tercer lugar en frecuencia en la mujer, después del cáncer de cuello uterino y de mama, y es la segunda causa de mortalidad, con una tasa del 3.4 x 100 mil de las neoplasias malignas ginecológicas.

Esta enfermedad la padecen sobre todo mujeres perimenopáusicas, y la distribución más frecuente es entre los 45 y los 69 años de edad (3). En nuestro estudio la media de edad al momento del reporte histopatológico fue de 49.8 años encontrándose en la mayoría de los casos dentro del rango de 46-50 años (13 pacientes). En el análisis bivariado entre IMC y edad se encontró que de la mayoría de los casos que representa el 32.8%, 5 de ellos se encontraron entre el rango de edad de 46-50 años.

En cuanto al subtipo histológico de cáncer de ovario epitelial el más frecuente en la población estudiada fue el carcinoma seroso invasor con 25 casos (43.1 %) que corresponde a lo reportado en la literatura consultada (3).

Es ampliamente aceptado que la obesidad y/o sobrepeso aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio y de mama después de la menopausia de una mujer. (15) La asociación con el cáncer de ovario es menos clara.

En el 2012 el Grupo de Colaboración en estudios epidemiológicos de Cáncer de Ovario en un análisis concluyó que entre las mujeres que no han utilizado la terapia de reemplazo hormonal aumenta el riesgo de cáncer de ovario en un 10% por cada aumento de 5 kg / m² en el IMC. Esta asociación no varió significativamente por los diferentes subtipos histológicos de cáncer de ovario, con la excepción de tumores borderline en el que el riesgo relativo fue sustancialmente mayor que para los otros tipos de tumores. La asociación más fuerte con tumores serosos borderline en comparación con los completamente malignos se mantuvo (RR por cada 5 kg de aumento / m² en el índice de masa corporal de CI 1,33 [95%, 1,20-1,47] y 1,04 [IC del 95%, 1,00-1,09], respectivamente, p 0.001); para los otros tipos de tumores el RR correspondiente entre las no usuarias de terapia hormonal fue de 1,05 (IC del 95%, 0,93- 1,17) en células claras, 1,10 (IC del 95%, 01.02 a 01.19) para endometriode, y 1,14 (IC 95%, 1.6 a 1.22) para los tumores mucinosos. (17)

En nuestro estudio la media de IMC fue de 30.2 encontrándose la mayoría de los casos (32.8%) en sobrepeso, seguido del (20.7%) en obesidad grado II; al realizar

el análisis bivariado entre IMC y subtipo histológico en pacientes con sobrepeso se encontró el mismo número de casos (6) con subtipo carcinoma endometroide invasor y carcinoma seroso invasor, mientras que en pacientes con obesidad grado II la mayoría de los casos (4) fueron con carcinoma de células claras, sin embargo no se encontró significancia estadística (p 0.078) en la asociación de estas variables.

C M Olsen et al. 2013 examinaron las asociaciones según el subtipo histológico y el grado del tumor y por uso de terapia de reemplazo hormonal en la menopausia, así como la relación entre el IMC en las diferentes edades y el riesgo de cáncer de ovario, concluyendo un aumento significativo en el riesgo de ambos tipos epiteliales de cáncer de ovario invasivos y borderline asociados con un mayor índice de masa corporal. La asociación fue menor para los tumores invasivos con un aumento en el riesgo de un 4% por cada 5 kg / m² de índice de masa corporal al momento del estudio y de 8% para el índice de masa corporal en la edad adulta temprana, pero fue más fuerte para los tumores borderline con incrementos del 15-18% por cada 5 kg / m². Un índice de masa corporal alto se asoció con un mayor riesgo. Esto fue más pronunciado para tumores serosos borderline (IMC reciente: OR= 1.24 por cada 5 kg / m²; IC del 95% 1.18 a 1.30), endometrioide invasivo (1.17; 01.11 a 01.23) y mucinoso invasivo (1.19; 1.06-1.32). No hubo asociación en general con tumores serosos invasivos (0,98; 0,94 a 1,02), pero aumentó el riesgo para los tumores serosos invasivos de bajo grado (1.13, 01.03 a 01.25), concluyendo que mientras que la obesidad parece aumentar el riesgo de los subtipos histológicos menos comunes de cáncer de ovario, no aumenta el riesgo de tumores serosos invasivos de alto grado. (19)

En nuestro estudio en cuanto al grado tumoral la mayoría de los casos se encontraron en grado 2 tanto en pacientes con sobrepeso como en pacientes con obesidad grado II. Sin embargo no se encontró significancia estadística en esta relación (p 0.76).

Al analizar otras variables como la relación entre IMC y otras variables histopatológicas se encontró que en la mayoría de los casos con sobrepeso y obesidad grado II (en conjunto 53.5%) presentaron invasión vascular presente, con invasión a superficie ovárica ausente, con metástasis ganglionar ausente y sin bilateralidad. Sin embargo la relación entre estas variables no fue estadísticamente significativa al realizarse el análisis multivariado.

CONCLUSIÓN

Con este estudio podemos concluir:

- No existe asociación significativa entre las características antropométricas de las pacientes y los subtipos de cáncer de ovario epitelial. Encontrándose la mayoría de los casos en sobrepeso, seguido de obesidad grado II, sin embargo no se encontró significancia estadística (p 0.078).
- No podemos tomar en cuenta otras variables histopatológicas para relacionarlas con sobrepeso u obesidad que cuenten con relevancia clínica o estadística.
- En este estudio al analizar la relación entre IMC y otras variables histopatológicas, se encontró que la relación entre estas variables no fue estadísticamente significativa al realizarse el análisis multivariado:
 - o Entre IMC y peso tumoral con p 0.406; entre IMC y tamaño tumoral con p 0.12; entre IMC y subtipo histológico con p 0.078; entre IMC y grado histológico con p 0.76; entre IMC e invasión vascular con p 0.59; entre IMC y metástasis ganglionar con p 0.87; entre IMC y bilateralidad con p 0.74.
- A pesar de la incidencia en México de este tipo de neoplasia, y al no encontrar datos relevantes, sería necesario continuar con la búsqueda de pacientes para aumentar la muestra y así poder obtener datos significativos para correlacionar con la patología.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Arteaga A, Muñoz D. Cáncer de Ovario: Diagnóstico y tratamiento, Guía de practica Clínica Ginecol Obstet Mex 2010;78(4):S415-S435.
- 2.- Bhoola S, Hoskins WJ. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:1399-410.
- 3.- Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Compendio de cáncer. México, D.F. 2003 .
- 4.- Landen C, Birrer M, Sood A. Early Events in the Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer *J Clin Oncol* 2008; 29:1-11.
- 5.- Martin L, Schilder R. Novel Approaches in Advancing the Treatment of Epithelial Ovarian Cancer: The Role of Angiogenesis Inhibition. *J Clin Oncol* 2007; 25:2894-2901.
- 6.- Hogg R, Friedlander M. Biology of Epithelial ovarian Cancer: Implications Screening Women at High Genetic Risk. *J Clin Oncol* 2004; 22:1315-1327.
- 7.- Broze I, et al. High frequency of BRCA1/2 Germline mutations in consecutive ovarian cancer patients in Poland. *Gynecol Oncol.* 2008; 108:433-437.
- 8.- Colombo N, et al. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25:2944- 2951 .
- 9.- Patel A, Rodriguez C, Pavluc AL, Thun MJ, Calle E. Recreational Physical Activity and Sedentary Behavior in Relation to Ovarian Cancer Risk in a Large Cohort of US Women. *Am J Epidemiol* 2006; 163:709-716.
- 10.- Jordan S, Whiteman D, Purdie D, Green A, Webb P. Does smoking increase risk of ovarian cancer A systematic review. *Gynecologic Oncology* 2006; 103:1122-1129.
- 11.- Hinkula M, et al. Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women: A population based study in Finland. *Gynecologic Oncology* 2006;103:207-211.
- 12.- Lurie G, Willens LR, Carney ME, Terada K . Goodman MT. Combined Oral Contraceptive Use and Epithelial Ovarian Cancer Risk: Time-Related Effects. *Epidemiology* 2008; 19: 237-243.
- 13.- A. Goday et al. Obesity as a risk factor in cancer: A national consensus of the Spanish Society for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2015;17:763–771
- 14.- Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet.* 2014;384:755–65.

15.- Calle E, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews. Cancer* 2004;4:579–591.

16.- Schouten LJ, Rivera C, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Arslan A, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Folsom AR et al. Height, body mass index, and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(4): 902-912.

17.- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2012 Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Medicine* 2012;9:100-120.

18.- Gilks CB & Prat J Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Hum Pathol* 2009;40:1213–1223.

19.- C M Olsen et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer.* 2013 22;20(2):251-62.

ANEXOS



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3606** con número de registro **13 CI 09 010 173** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA 24/10/2016

DR. VICTOR ALBERTO OLGUIN CRUCES

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

ASOCIACIÓN ENTRE LA OBESIDAD Y LOS SUBTIPOS DEL CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3606-50

ATENTAMENTE

DR.(A). OSCAR MORENO ALVAREZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL