

112402



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD

MANEJO DE LA MASA ANEXIAL

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA
SUBESPECIALIDAD DE CIRUGIA ONCOLOGICA

P R E S E N T A
DR. NICOLAS SANCHEZ RODRIGUEZ



ASESOR:

DR. FRANCISCO MARIO GARCIA RODRIGUEZ

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2004



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.

HOJA DE FIRMAS

**Vo.Bo. DR. DEL CASTILLO MEDINA JORGE
JEFE DE DIVISION DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**



**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA**

**Vo.Bo. DR. GARCIA RODRIGUEZ FRANCISCO M.
PROFESOR DE POSGRADO DEL CURSO
DE CIRUGIA ONCOLOGICA.
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA.
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO S.S.A
ASESOR DE TESIS.**



INDICE

| | |
|--|----|
| HOJA DE FIRMAS | 1 |
| INDICE | 2 |
| INTRODUCCION | 5 |
| CAPITULO I | |
| 1.1 Anatomía de la pelvis | 8 |
| 1.1.1 Recto pelviano | 10 |
| 1.1.2 Ovario | 10 |
| 1.1.3 Ligamentos anchos | 14 |
| 1.1.4 Trompa Uterina u oviducto | 15 |
| 1.1.5 Útero | 17 |
| CAPITULO II | |
| 2.1 Histología de ovario | 18 |
| 2.2 Diagnostico diferencial | 21 |
| 2.2.1 Ginecológicas | 23 |
| 2.2.2 Masas uterinas | 23 |
| 2.2.3 Masas tubaricas | 24 |
| 2.2.4 Masas ováricas | 26 |
| 2.3 Tumores del ovario | 28 |
| 2.3.1 Tumores benignos del ovario | 30 |
| 2.3.1.1 Derivados del epitelio superficial del ovario | 30 |
| 2.3.1.2 Derivados de células germinales | 33 |
| 2.3.1.3 Derivados del estroma ovárico | 35 |
| 2.3.2 Tumores malignos del ovario | 35 |
| 2.3.2.1 Epidemiología del cáncer de ovario | 37 |
| 2.3.2.2 Derivados del epitelio superficial del ovario | 39 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| 2.3.2.3 Consideraciones | |
| anatomopatológicas | 43 |
| 2.3.2.4 Diagnostico precoz | 44 |
| 2.3.2.5 Criterios de Cribado | 46 |
| 2.3.2.6 Diagnostico | 47 |
| 2.3.2.7 Vías de diseminación | 49 |
| 2.3.2.8 Estadificación | 51 |
| 2.3.2.9 Tratamiento quirúrgico | 54 |
| 2.3.2.10 Directrices para estadiaje | 57 |
| 2.3.2.11 Cirugía conservadora | 58 |
| 2.3.2.12 Tratamiento en estudios | |
| avanzados | 59 |
| 2.3.2.13 Cirugía de citorreducción | |
| secundaria | 60 |
| 2.3.2.14 Factores de pronósticos | |
| en cáncer de ovario | 62 |
| 2.3.2.15 Quimioterapia en cáncer | |
| de ovario | 66 |
| 2.3.3. Pautas de tratamiento | 73 |
| 2.3.3.1 Categorías terapéuticas | 73 |
| 2.3.3.2 Enfermedades en estadio IA y | |
| IB con tumores bien y | |
| moderadamente diferenciados | 73 |
| 2.3.3.3 Enfermedades en estadio IA y | |
| IB con tumores pobremente | |
| diferenciados, junto con pacientes | |
| de estadio IC y II | 74 |
| 2.3.3.4 Enfermedades en estadio | |
| III optimo | 75 |

| | |
|--|-----|
| 2.3.3.5 Enfermedades en estadio II subóptimo y estadio IV | 77 |
| 2.3.4 Seguimiento | 78 |
| CAPITULO III | |
| 3.1. Planteamiento del problema | 81 |
| 3.2 Objetivo general | 82 |
| 3.3 Estructura y estrategia | 82 |
| 3.4 Criterios de inclusión y eliminación para el estudio | 82 |
| 3.4.1 Técnicas | 83 |
| 3.4.2 Esquema terapéutico | 83 |
| 3.4.3 Estudios de laboratorio | 83 |
| 3.4.4 Estudios de gabinete | 83 |
| 3.4.5 Estudios especiales | 83 |
| 3.5 Tamaño de la muestra | 83 |
| 3.6 Prueba estadística | 83 |
| 3.7 Material y métodos | 84 |
| 3.8 Resultados | 86 |
| 3.9 Discusión | 96 |
| ANEXOS | 104 |
| BIBLIOGRAFIA | 114 |

INTRODUCCIÓN

Anatómicamente, los anexos están formados por las trompas de Falopio, el ligamento ancho, los ovarios y las estructuras situadas en el seno del ligamento ancho. El diagnóstico diferencial en el tratamiento de la masa anexial es complejo debido al alcance de los trastornos que abarca y a los numerosos tratamientos que pueden ser adecuados. La masa anexial afecta muchas veces a la sustancia ovárica debido a la propensión del ovario a la neoplasia. En la trompa de Falopio se producen menos neoplasias, aunque esta estructura puede estar implicada con frecuencia en un proceso inflamatorio que se manifiesta en forma de masa anexial. Se estima que el 5 – 10% de las mujeres en los Estados Unidos se someterán a cirugía por sospecha de tumor ovárico durante su vida, y en el 13 a 21 % se encontraran ovarios patológicos. La abrumadora mayoría de las masas anéxales son benignas, y es importante determinar antes de la cirugía si la paciente tiene un riesgo elevado de tener una neoplasia ovárica, para reducir el número de procedimientos quirúrgicos. Para determinar si una masa anexial necesita cirugía y cual debe ser la preparación preoperatorio y la intervención apropiada, la evaluación preoperatorio debe comprender una historia clínica y examen físico completos, así como un uso libre de ecografía transvaginal y determinación de CA-125. El tratamiento posterior depende de muchos factores predictivos, incluyendo la edad y el estado menopausico de la paciente, el tamaño de la masa, las características ecograficas, la presencia o ausencia de síntomas, el nivel de CA-125 y la uni o bilateralidad del caso. La edad es probablemente el factor más importante para determinar el potencial maligno.

El diagnóstico diferencial de la masa anexial varía considerablemente con la edad de la paciente. En las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, una masa anexial debe considerarse sumamente anormal y tiene que ser investigada inmediatamente. En las pacientes premenopáusicas, la mayor parte de las neoplasias tienen su origen en células germinales y precisan una inmediata exploración quirúrgica. En las mujeres posmenopáusicas se ven tumores del estroma, de células germinales y epiteliales. En este grupo de mayor edad, cualquier aumento de tamaño del ovario es anormal y debe considerarse maligno hasta que se demuestre otra cosa. Muchos clínicos creen que todo ovario palpable en una paciente posmenopáusica es indicador de una afección maligna y requiere más estudios y probablemente, laparotomía.

En la paciente menstruante, periodo de edad fértil, el diagnóstico diferencial es variado; pueden presentarse tumores, tanto benignos como malignos, de múltiples órganos. En ocasiones, en la exploración pélvica se encuentran lesiones extragenitales que muchas veces son muy grandes y quísticas, la exploración laparoscópica está indicada simplemente por el tamaño. Estas lesiones extragenitales son quistes peritoneales, quistes epiploicos, lesiones retroperitoneales y afección del tubo digestivo, ciego, apéndice, sigmoide y e incluso delgado, todas las cuales pueden caer en la pelvis y adherirse.

La masa anexial generalmente es secundaria a una afección de algunos de los órganos genitales en la paciente en edad fértil. El descubrimiento de anomalías pélvicas es más frecuente en mujeres en edad reproductiva porque en estas mujeres se hacen exploraciones periódicas, relativamente más frecuentes, para la detección de cáncer y el asesoramiento en la anticoncepción. La detección de una masa anexial se ve facilitada por un examen recto

vaginal (fig. 1). Aunque la mayoría de las masas pélvicas se presentan dentro de estos límites de edad, afortunadamente, la mayoría de ellas son histológicamente benignas.

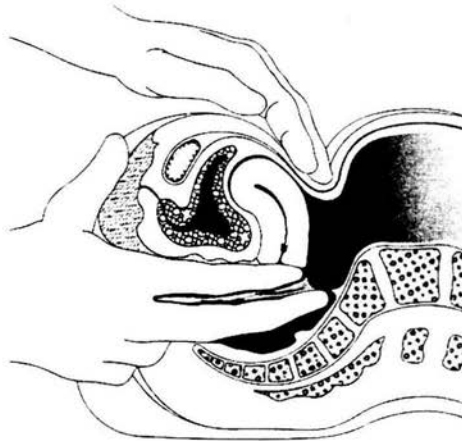


Fig. 1: Examen Recto-Vaginal

El primer abordaje quirúrgico es el momento en el cual se define la evolución y los resultados terapéuticos en una paciente portadora de cáncer de ovario. Diversos autores han señalado la importancia del abordaje por la vía adecuada y por parte del equipo mejor entrenado para este tipo de pacientes.

CAPITULO I

1.1. ANATOMÍA DE LA PELVIS.

La excavación pelviana de la mujer, vista por arriba, por su cara peritoneal, aparece bajo un aspecto muy diferente del que reviste en el hombre. Esto depende del desarrollo muy distinto que presentan los órganos genitales intrapelvicos en uno y otro sexo. En la mujer el aparato genital esta representado por el ovario y por el útero, dos órganos de primera importancia, que adquieren un desarrollo importante. El útero levanta la serosa que lo cubre en la mayor parte de su extensión y que le forma, además, de derecha a izquierda, una especie de meso, los ligamentos anchos (Figura 2 y Figura 3).

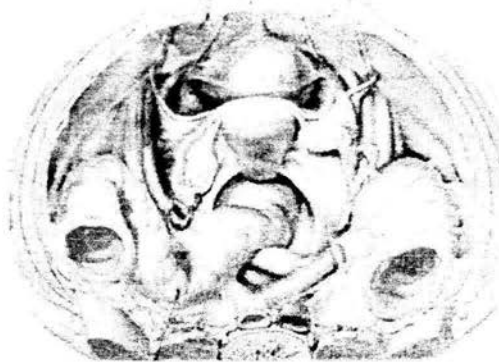


Fig.2. Excavación pelviana vista por arriba.



Fig. 3: abdominopelvianos visto por su cara lateral izquierda.

El útero y los ligamentos anchos se levantan de este modo en el centro de la pelvis bajo la forma de un tabique transversal, que divide la excavación en dos cavidades secundarias: una anterior o preuterina (*cavum preuterino*) y otra posterior o retrouterina (*cavum retrouterino*). La vejiga en la primera y el recto en la segunda formando una prominencia mas o menos patente (Figura 4).

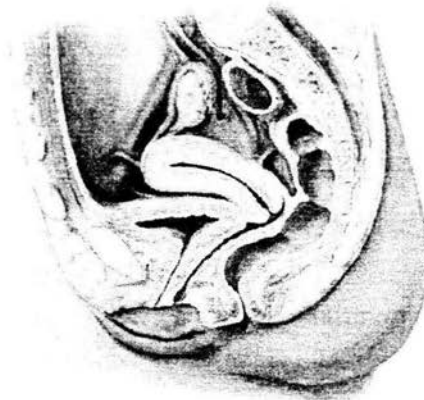


Fig.4: Corte medio sagital de una pelvis de mujer, segmento derecho de corte

1.1.1 RECTO PELVIANO.

El recto ocupa la parte posterior de excavación pelviana. Su cara anterior esta en relación con las caras posteriores del útero, del cuello uterino, de la vagina y de la vulva (Figura 4).

1.1.2 OVARIO.

El ovario desde el punto de vista descriptivo, ofrece a nuestra consideración: 1).- forma; 2).- dimensiones. *FORMA*: Son en numero de dos, cada uno de ellos es alargado transversalmente y aplanado de arriba hacia abajo, revistiendo la forma de una almendra. *DIMENCIONES*: Su volumen es estado normal, varia según la edad y según las condiciones fisiológicas. Poco desarrollado desarrollados en la niña, el ovario crece rápidamente después de la pubertad y mide entonces de 25 a 26 mm de longitud, por 14 a 16 mm de anchura y de 9 a 10 mm de grosor. Después de la menopausia se atrofia poco a poco. Durante la menstruación, el ovario al cual corresponde dar el ovulo adquiere un volumen doble o hasta triple del que tenia durante el descanso. Durante los primeros meses de la gestación, el ovario en que se encuentra el cuerpo amarillo se conserva también más voluminoso que el del lado opuesto.

El ovario esta situado en el cavum retrouterino (Figura 4), en la parte lateral de excavación, detrás del ligamento ancho, el cual esta fijado, por detrás y debajo de la trompa, por delante del recto, en la mujer nulípara se encuentra ordinariamente a 15 a 20 mm por delante de la sínfisis sacro iliaca, a 8 a 10 mm por debajo del estrecho superior, a 1 o 2 cm. por encima y por delante del borde superior del músculo piramidal; en la mujer múltipara desciende mas abajo y mas atrás de la excavación pélvica (Figura 5).

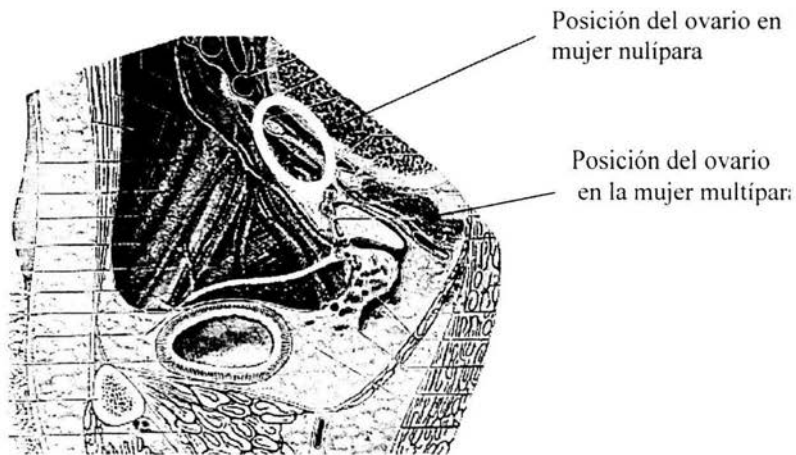


Fig. 5: corte laterosagital que pasa a 5cm a la derecha de la línea media (segmento derecho del corte).

El ovario, en estado normal, esta situado verticalmente, como lo sostiene His. Presenta relaciones importantes en sus dos caras, externa e internas, en sus dos bordes y en sus dos extremidades; en su **cara externa** o parietal, es convexa. Descansa sobre las paredes laterales de la excavación pélvica; la cara externa corresponde a una pequeña región de la pared lateral de la pelvis que se denomina **fosita ovárica o fosita de Krause (en la mujer nulipara)**; la cual esta limitada por detrás por los vasos hipogástricos y el uréter, por delante, por la inserción pelviana del ligamento ancho, por arriba por los vasos iliacos externos, que la separan del psoas y por abajo por el origen de las arterias umbilical y uterina (Figura 6). En la mujer multipara descansa sobre la **fosita de Claudius**; la cual esta un poco mas abajo; la cual esta limitada por delante el uréter y la arteria uterina, por detrás el borde del sacro (Figura 5). El área de la fosita esta ocupada por el tejido celular y las ramas posteriores de los vasos hipogástricos, en particular por los vasos y nervios glúteos.

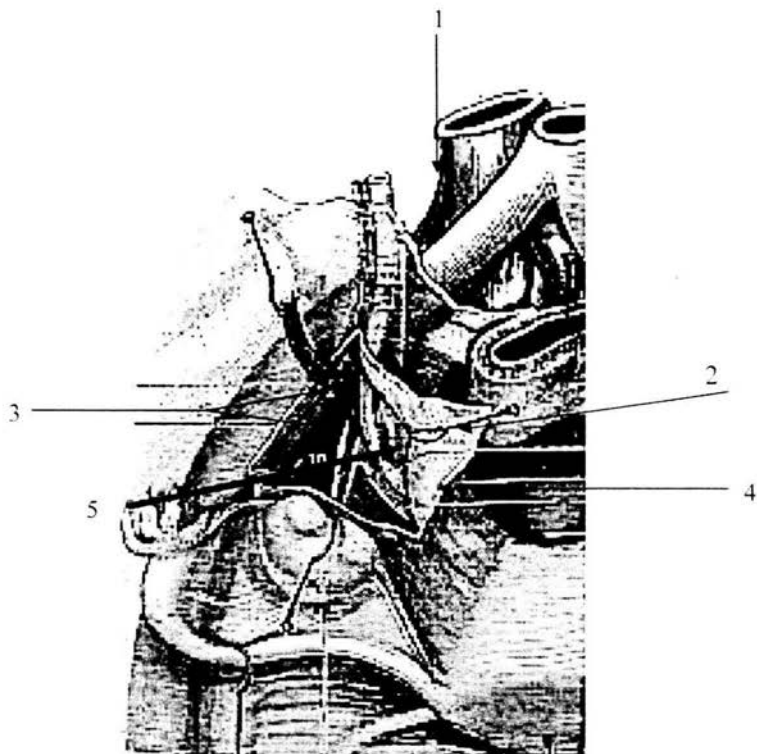


Figura 6: fosita ovárica derecha, cara antero superior. Donde se visualiza sus relaciones:
 1.- uréter, 2.- vasos hipogástricos, 3.- vasos iliacos 4.- arteria uterina 5.- nervio obturador.

En su cara **interna o uterina**; corresponde al mesosalpinx, que se encorva sobre ella con el pabellón de la trompa, formándole una especie de capuchón de tal modo que el ovario no puede verse sino después de haber rectificado la trompa y el pliegue del mesosalpinx. Por medio del mesosalpinx y de la trompa, la cara interna del ovario esta en relación con las asas del intestino delgado.

Borde anterior: esta adherido a la aleta posterior del ligamento ancho. Por este borde es por donde penetran en la glándula los vasos y los nervios ováricos; por lo tanto representan el *hilio del ovario*.

Borde posterior: convexo, es libre en toda su extensión; corresponde a las asas del intestino delgado y en el lado izquierdo toma a menudo apoyo en el borde del colon pelviano.

Extremos: (Figura 7) el superior da origen al ligamento lumboovarico y al ligamento tuboovarico; esta envuelto por la trompa. En cuanto a la extremidad inferior, presta inserción al ligamento uteroovarico. Este extremo inferior queda, en estado normal, por encima del suelo pélvico y no puede ser alcanzado ordinariamente por el tacto vaginal. En cambio en las multiparas, y sobre todo en las mujeres que presentan retrodesviación del útero, el ovario, que ha descendido al fondo de saco de Douglas, se pone en relación con el recto y con el fondo de saco posterior de la vagina, y por este hecho su extremo inferior se hace accesible cómodamente por la exploración vaginal.

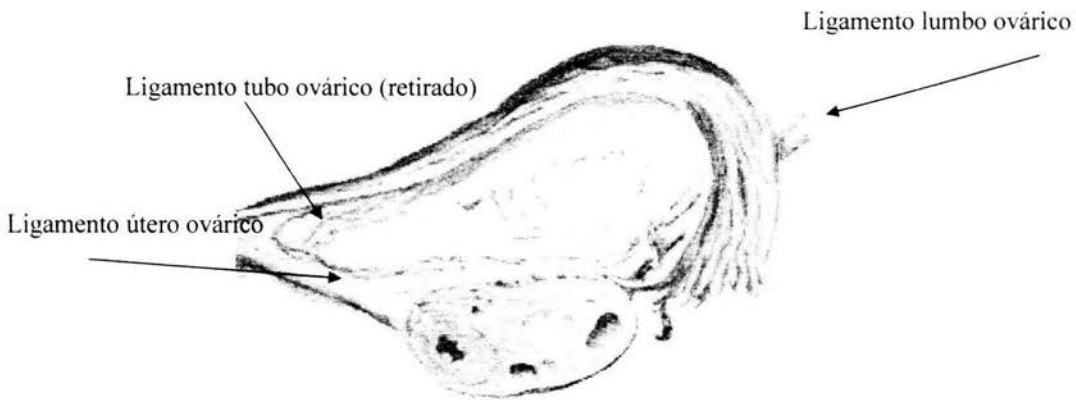


Fig. 7: Medios de fijación del ovario

1.1.3 LIGAMENTOS ANCHOS.

Se describen con el nombre de ligamentos anchos, los dos tabiques transversales formados en gran parte por el peritoneo, uno derecho y otro izquierdo, que unen el útero a las paredes laterales de la excavación pélvica. Estos dos pliegues peritoneales, en cuya cara posterior esta suspendido el ovario, envuelven más o menos en su espesor numerosas formaciones: las trompas, la porción inicial de los ligamentos redondos y los ligamentos uteroovaricos, sirven también de sostén a los vasos y nervios que van a parar a estos órganos y al útero, o que proceden de ellos. Cuando se examina el útero en un corte horizontal, se ve que las dos hojillas peritoneales que revisten su cara anterior y posterior, una vez que han llegado a nivel de los bordes laterales del órgano, se aplican una sobre otra para digerirse en seguida hacia las paredes laterales de la pelvis, se este modo dan origen a una lamina irregularmente cuadrilátera, cuyo borde superior es libre, delgado y móvil, y cuyos restantes bordes son gruesos y se fijan por una parte a la pared lateral de la pelvis y al suelo pelviano y por otra parte al útero. Esta lámina que forma a derecha e izquierda de la matriz como dos alas, las alas del útero, no es más que el ligamento ancho. Los ligamentos anchos se componen esencialmente de dos hojillas serosas, una anterior y otra posterior, reforzada cada una de ellas por una lamina muscular de fibras lisas y unida una a otra por una capa celulovascular. En un corte sagital vemos que las dos hojillas serosas se continúan por arriba entre si envolviendo la trompa, por debajo, al contrario, se separan una de otra para dirigirse, una hacia delante, a la cara posterior de la vejiga, y la otra hacia atrás, a la cara anterior del recto. La base del ligamento ancho, denominada también **parametrio** (fig. 8), es relativamente muy gruesa.

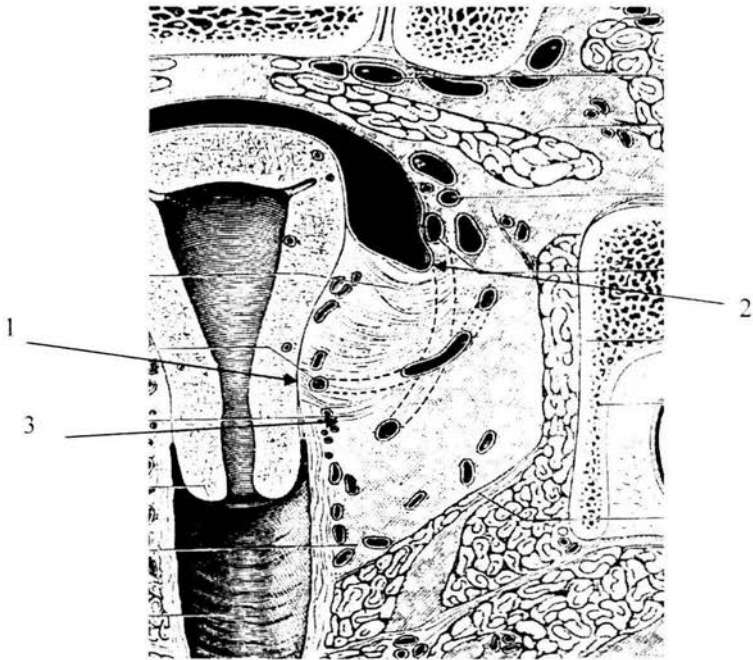


Figura 8: Corte frontal de la pelvis, que pasas por entre las dos hojillas del ligament ancho. 1, arteria uterina. 2, uréter. 3. parametrio o base del ligamento ancho.

Contenido del ligamento redondo: Presenta 3 arterias, la arteria uterina, ovárica y la arteria del ligamento redondo, acompañadas por sus venas, por linfáticos y por ramos nervioso emanados de los plexos uterinos y uteroovaricos.

1.1.4 TROMPA UTERINA U OVIDUCTO.

Falopio comparaba el oviducto a una trompeta (*tuba*), de ahí el nombre de trompa que le dio. La longitud de la trompa es variable; por termino medio es de 10 a 12 cm., la anchura es variable en su origen mide de 2 a 4 mm, se engruesa poco a poco, y alcanza, a nivel de la ampolla de 8 a 9 mm de diámetro; cuando es asiento de procesos inflamatorios, se alarga y se dilata, y adquiere, de ordinario,

las dimensiones de una pera pequeña, produciendo masas pélvicas que pueden alcanzar dimensiones hasta de 10 cm., la dilatación es a expensas de los dos tercios externos del oviducto (fig.9).

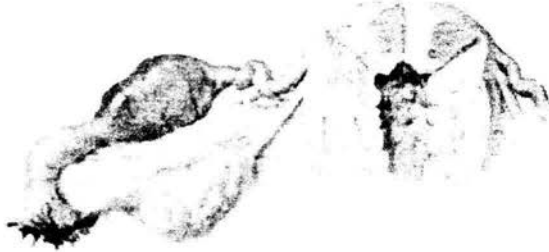


Figura 9: Tuba. quística y voluminosa del lado derecho

La trompa esta rodeada en todo su contorno por el mesosalpinx, excepto a nivel de su borde inferior. La trompa goza, como el ovario, o más aun que esta glándula, de una gran movilidad, ya que se halla en toda su extensión en el borde superior de un repliegue esencialmente movable. La movilidad a menudo desaparece con patología inflatoria produciendo adherencias entre la trompa y órganos vecinos, desendiciendo al fondo de saco de Douglas, dejándola accesible a la exploración bimanual (Fig.1 y Fig. 10).

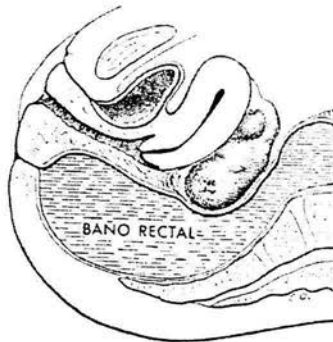


Figura 10: Relación de la trompa quística, descendida en el fondo de saco de Douglas.

1.1.5 ÚTERO.

Es un órgano hueco, de paredes musculares, teniendo la forma de un cono aplastado de delante a tras, cuya base se dirige hacia arriba y cuyo vértice, acentuadamente truncado, se introduce en el orificio superior de la vagina. Un poco por debajo de su parte media presenta un estrechamiento circular que permite dividirlo en dos parte: 1. una parte superior dilatada, de forma triangular, el cuerpo; 2. una parte inferior mas corta, menos ancha que el cuerpo, el cuello. El Istmo es el segmento del órgano que separa el cuerpo del cuello. La cavidad uterina, si no existe gestación, tiene una capacidad de 3 a 4 cc en la mujer virgen y en la nulípara, y de 5 a 6 cc en la mujer multigesta, el diámetro vertical alcanza un promedio de 50 a 55 mm en la mujer nulípara y en las múltiparas de 55 a 65mm. El diámetro transversal, medido entre ambas trompas, es de dimensión que oscila entre 22 a 26 mm en la nulípara hasta 30 a 33 mm en la multigesta.

CAPITULO II

2.1 HISTOLOGÍA DE OVARIO.

Cuando uno observa un ovario adulto de una mujer fértil, se observa toda una zona periférica bastante extendida que corresponde a la **corteza**, donde vamos a encontrar distintos tipos de folículos ováricos inmersos en un estroma que es bien particular, que algunos nombran "tipo fibroblasto" y otros dicen que no son fibroblastos (Figura 11). En realidad no son fibroblastos porque a pesar de tener funciones secretoras, cumplen con otros roles los cuales no puede cumplir un fibroblasto común. Por esto tendremos a nivel de corteza un tejido conjuntivo bien particular, con células especiales; y una porción central en la cual sí encontraremos un tejido conjuntivo laxo altamente vascularizado, cuyos vasos provienen de la zona del mesoovario, ingresan a la médula y forman una cantidad de plexos capilares que rodean o engloban a cada uno de los folículos, de tal manera que cada uno de ellos esta siendo irrigado en forma independiente por esta red de capilares.

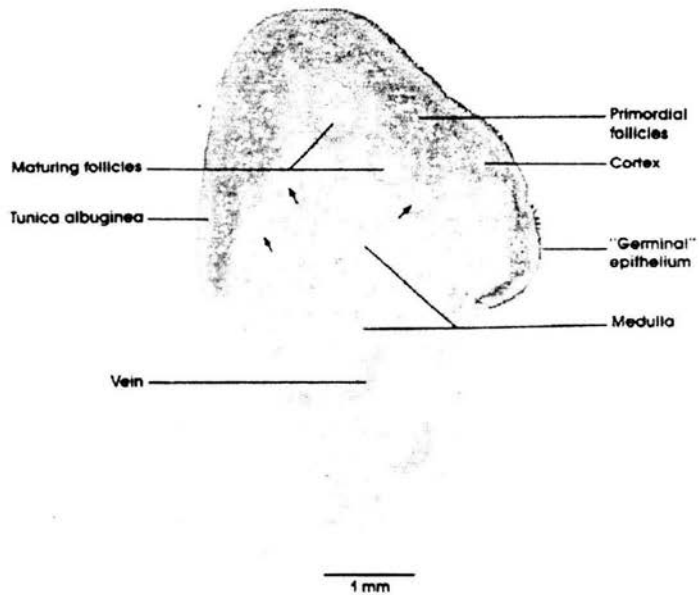


Figura 11: corte sagital de ovario. Observamos una zona periférica (corteza ovárica) más basófila debido a la presencia de mayor cantidad de núcleos correspondientes a pequeñas células estromales, rodeando a otra zona más pálida (médula) constituida por tejido conectivo y vasos sanguíneos grandes, en relación al tamaño del ovario.

Por fuera, el ovario presenta un epitelio de tipo cúbico con células bastante irregulares y con muchas microvellosidades. Estas células se encuentran tapizando toda la superficie ovárica. Por error, inicialmente se pensó que las ovogonias provenían de este epitelio y se le dio el nombre de "epitelio germinativo", el cual se ocupa hasta el día de hoy, aunque no tiene relación con esto (Figura 12).

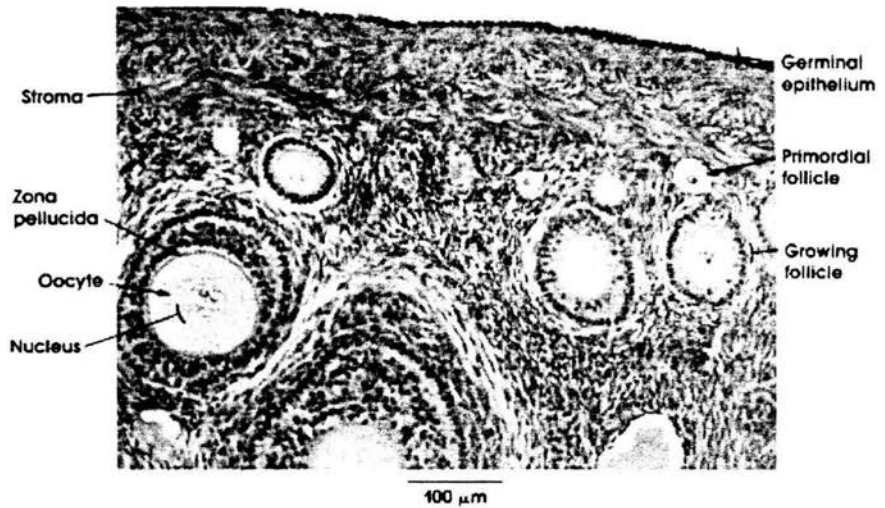


Figura 12: detalle de la figura 11 con aumento. Observando la corteza con mayor aumento, identificamos recubriendo la superficie del ovario una capa única de células cúbicas (capa germinal) por debajo de la cual se identifica una capa de tejido conjuntivo denso (túnica albugínea).

Inmediatamente por debajo de este epitelio se encuentra una zona que se describe como una especie de cápsula conjuntiva. Podríamos decir que es una estructura más o menos fibrilar llamada **Túnica Albugínea**, la cual es muy poco desarrollada. Seguramente si se hiciera una tricromica, se vería algo de colágeno a este nivel. De acuerdo a esto, se puede ver que los folículos están muy próximos al epitelio germinativo, ya que lo que abarca la túnica albugínea es bastante poco.

En relación con el estroma, sus células, que algunos clasifican como "tipo fibroblastos" y otros dicen que son células de tipo fusiforme y que incluso pueden presentar prolongaciones, son las encargadas de sintetizar todos los componentes de matriz extracelular. Se observan como núcleos alargados, por lo que si a uno lo obligaran a decir algo, se podría decir que parecen células musculares, porque su núcleo es mucho menos denso que el un fibroblasto. Este tipo celular es el que encontramos en toda la zona cortical, completamente distinto a lo que hay en la zona central, donde si hay un tejido conjuntivo fibrilar laxo.

En este contexto se encontraran las estructuras de la corteza que llaman más la atención, formando parte del parénquima ovárico: los folículos.

2.2 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Se puede realizar diagnostico diferencial (tabla 1) de acuerdo a:

Masas de Origen Ginecológico:

Masa Uterinas, Masas Ováricas

Masas Tubaricas, Endometriosis:

Masas de Origen No Ginecológicas: Intestinales, Retroperitoneales, Diversas.

| ORGANO | QUISTE | SOLIDÓ |
|-------------------|--|-------------------------------------|
| | Quiste funcional | Neoplasia: |
| Ovario | Quiste neoplásico: benignos o maligno. | Benigna |
| | endometriosis | Maligna |
| | Absceso tuboovarico | Absceso tuboovarico |
| Trompa de Falopio | Hidrosalpinx | Embarazo ectopico |
| | Quiste paratubarico | neoplasia |
| Útero | Gestación intrauterina en útero bicorne | Mioma pediculado o interligamentoso |
| | | Diverticulitis |
| Intestino | Sigmoide o ciego distendidos por gases y/o heces | Ileitis |
| | | Apendicitis |
| | | Cáncer de colon |
| | Vejiga distendida | Hematoma o absceso de |
| Diversos | Riñón pélvico | pared abdominal |
| | Quiste uracal | Neoplasia retroperitoneal. |

Tabla 1: Diagnostico diferencial de las masas anexiales.

2.2.1 GINECOLOGICAS.

Pueden ser de origen congénito, funcional, neoplásico o inflamatorio.

2.2.2. MASAS UTERINAS.

El embarazo debe ser siempre tenido en cuenta como causa de aumento de tamaño del útero.

El mioma uterino es la neoplasia del útero más frecuente (figura13). Por lo general son tumores aislados, relativamente redondos, muy duros a la palpación, que pueden ser únicos o múltiples. Pueden estar localizados en el miometrio, inmediatamente por debajo del recubrimiento endometrial o en la superficie del útero. Frecuentemente el mioma puede estar localizado en el ligamento ancho, unido al segmento inferior por un pedículo bastante fino, lo que puede confundir con frecuencia al clínico, haciéndole creer que esta masa tiene su origen en el ovario o en la trompa. Parece que la mayoría de estas neoplasias benignas dependen de los estrógenos para su crecimiento, hasta cierto punto. Los elementos sarcomatosos, asociados con los miomas se ve en menos del 0.1% de la veces, frecuentemente se descubren postoperatoriamente. Los síntomas de elementos sarcomatosos asociados a una masa pélvica son crecimiento rápido, amenudo acompañado de dolor y sensibilidad.

Hay que recordar que un aumento de tamaño del útero en la paciente posmenopáusica raramente esta producido por fibromas, sobre todo si el aumento de volumen se produce en una forma rápida.

Otras afecciones que pueden provocar aumento de tamaño del útero son la adenomiosis y el carcinoma de endometrio o sarcoma.

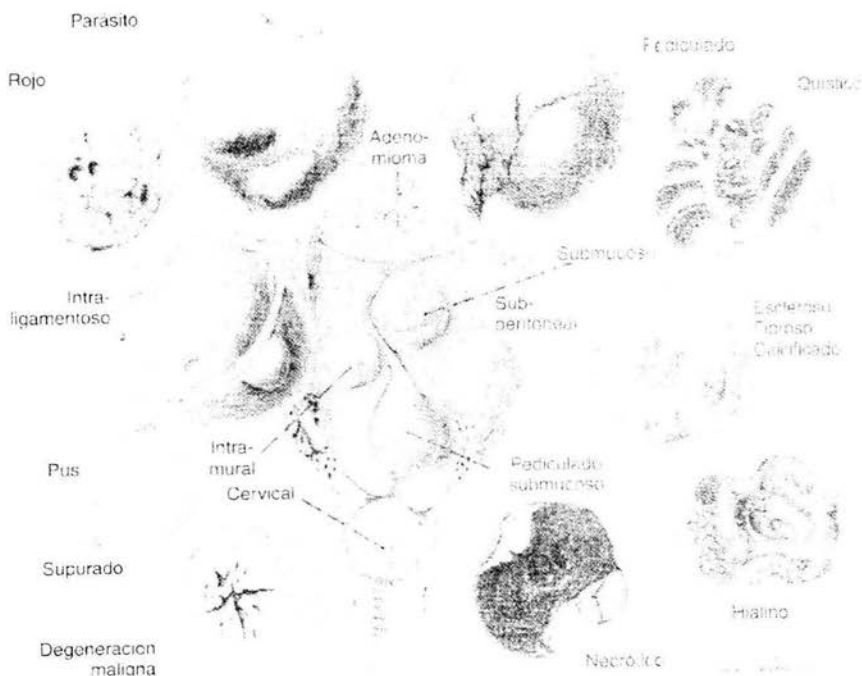


Figura 13: características de los diferentes tipos y localización de los miomas uterinos.

2.2.3 MASA TUBARICAS.

Las neoplasias que se originan en la trompa de Falopio son raras. Con mas frecuencia, las masas anéxales son secundarias a una enfermedad tubarica inflamatoria o representan una gestación ectopica. La distensión entre masas tubaricas y ováricas sobre la única base de la exploración muchas veces es muy difícil.

Una masa quística en la región anexial puede no ser de origen ovarico ni tubarico, sino estar causada por restos de estructuras embrionarias. El paraovario, situado en la porción de ligamento ancho que contiene la trompa de Falopio, esta formado por vestigios que quedan del conducto de Wolf. Están situados típicamente entre la trompa y el ovario y, cuando son grandes, se encuentran muchas veces con la trompa de Falopio extendida sobre el extremo del quiste. Con frecuencia persisten en el periodo posmenopáusico y pueden aparecer como estructuras quísticas en los anexos en estudios de rutina.

ABSCESO TUBOOVARICO.

Es un estadio de la enfermedad pélvica inflamatoria gonocócica o de otra etiología. Sus manifestaciones incluyen dolor pelviano, fiebre laboratorio de infección. La infección es ascendente, por lo tanto es frecuente encontrar engrosamiento endometrial, trompas con líquido en su interior o alrededor de las mismas y líquido en el fondo de saco de Douglas. Los ovarios son resistentes a la infección, pero se afectan cuando la misma es importante y se constituye el absceso tuboovárico o pelviano. Ecográficamente la masa es unilocular o multilocular, con paredes gruesas e irregulares con una cantidad de líquido variable. No presentan cambios cíclicos. Se puede reconocer el ovario con los folículos en el ámbito de la masa inflamatoria. Cuando el proceso séptico es muy severo pueden estar afectados los dos anexos con abscesos en el fondo de saco de Douglas.

El carcinoma de la trompa de Falopio es raro y constituye menos del 0.5% de todas las neoplasias malignas del aparato genital femenino.

2.2.4 MASAS OVARICAS.

Quistes funcionales: entre las masas que afectan a los anexos encontramos con más frecuencia a los quistes no neoplásicos, dependientes del proceso de la ovulación, que a veces se denominan quistes funcionales. Son con mucho, los aumentos de tamaño clínicamente detectables mas frecuentes del ovario que aparecen durante los años fértiles.

Entre los quistes no neoplásicos y las hiperplasias del ovario se encuentran:

1. Quistes Funcionales.
2. Tipo Folicular.
3. De Cuerpo Luteo.
4. Los Quistes Luteinicos de la Teca.
5. Leutoma del Embarazo.
6. Ovarios Escleroquisticos.
7. Quistes Endometrioticos.

Si no se produce ovulación, puede producirse un quiste folicular lleno de líquido transparente, recubierto por células de la granulosa; por lo general, estos quistes se resuelven espontáneamente al cabo de unos días a 2 semanas, pero pueden persistir más tiempo. Si se produce la ovulación, se forma un cuerpo luteo que puede aumentar de tamaño anormalmente por una hemorragia interna o la formación de un quiste.

Los quistes luteínicos de la teca son el resultado de la hiperestimulación del ovario por la gonadotropina coriónica humana y, al estudio histológico, se caracterizan por una amplia luteinización del estroma que rodea el folículo. Muchas veces se asocian con mola hidatiforme y el coriocarcinoma.

Los quistes del cuerpo lúteo, foliculares y luteínicos de la teca son benignos y representan una respuesta fisiológica exagerada del ovario. En la mayoría de los casos involucionan con el tiempo, pero constituyen un problema que exige un diagnóstico diferencial.

Los ovarios poliquísticos (escleroquísticos) contiene múltiples quistes foliculares con hiperplasia y luteinización de la teca interna que rodea los quistes y los folículos atresicos. Los ovarios tienen un tamaño de dos a cinco veces lo normal, con la capsula engrosada.

Los quistes endometrioides varían de diámetro desde unos milímetros a 10 cm. Suelen estar adheridos a las estructuras circundantes. La luz contienen sangre de diversos colores dependiendo de la cantidad y la edad de la hemorragia. En la mayoría de los casos es de color marrón oscuro, (quiste achocolatado). Al menos en el 50% de los casos están afectados ambos ovarios. Los tres rasgos cardinales con el epitelio endometrial, el estroma de tipo endometrial y los signos de hemorragia repetida en forma de macrófagos cargados de hemosiderina en la pared quística.

2.3. TUMORES DEL OVARIO.

Se clasifican en cuatro grupos según deriven (tabla 2):

- 1) del epitelio superficial del ovario,
- 2) de células germinales,
- 3) del estroma ovárico y
- 4) de los cordones sexuales y de células germinales (mixtos). Los benignos constituyen el 80%; los malignos, el 20%.

| DERIVADOS DE: | BENIGNOS | MALIGNO (INCLUIDOS TUMORES LIMITROFES) |
|--|-------------------------|---|
| 1. EPITELIO SUPERFICIAL | | |
| a) <u>Serosos</u> | Cistoadenoma | (Cistoadeno)carcinoma |
| b) <u>Mucinosos</u> | Cistoadenoma | (Cistadeno)carcinoma |
| c) <u>Endometrioides</u> | Excepcional | Carcinoma endometrioide |
| d) <u>De células claras</u> | Raro | Carcinoma de células claras |
| e) Epitelio de transición | <u>Tumor de Brenner</u> | Raro |
| f) <u>Tumores epiteliales müllerianos mixtos</u> | Raro | Ej.: carcinoma mucinoso-endometrioide-de cel. claras |
| g) Otros tumores müllerianos | | Mixtos (componentes no epitelial homólogo o heterólogo, y epitelial) Sarcoma de tipo estroma |

endometrial (de bajo grado)

Sarcoma de alto grado

2. CELULAS GERMINALES

Teratoma benigno (maduro, quístico) Teratoma maligno (inmaduro, sólido)

----- Coriocarcinoma

----- Disgerminoma

----- Carcinoma embrionario

Tumor del seno endodérmico

Poliembrioma (raro)

3. ESTROMA OVARICO

a) Cordones sexuales Tecoma

Fibroma Fibrosarcoma (raro)

Tumor de la granulosa

Androblastoma Androblastoma (raro)
(raro)

Ginandroblastoma (raro)

b) Estroma inespecífico Leiomioma, lipoma, etc. (raros) Leiomiosarcomas, liposarcomas, etc. (raros)

4. CELULAS GERMINALES Y CORDONES SEXUALES

Gonadoblastomas (raros)

Tabla 2: TUMORES OVARICOS PRIMARIOS

2.3.1 TUMORES BENIGNOS DEL OVARIO.

La distinción entre aumentos de tamaño del ovario benignos y malignos muchas veces es decisión exclusiva del anatomopatólogo. Aunque los quistes funcionales del ovario suelen ser asintomático, a veces pueden acompañarse de molestias abdominales bajas leves, dolor pélvico o dispareunia.

Las neoplasias ováricas benignas no producen ningún síntoma que las diferencie claramente de los tumores malignos o de una serie de otras enfermedades pélvicas.

2.3.1.1. DERIVADOS DEL EPITELIO SUPERFICIAL.

Son de origen celómico al igual que los quistes de inclusión celómica. Los tumores de este grupo también se denominan tumores epiteliales comunes. Son los más frecuentes, constituyen 2/3 de los tumores ováricos en general y 90% de los malignos. Los benignos ocurren principalmente en la 3a y 4a décadas; los malignos, entre los 40 y 60 años de edad.

CISTADENOMAS SEROSOS.

Constituyen el 20% de los tumores benignos del ovario y en el 10% de los casos son bilaterales. Se presentan como una formación quística, un cistoadenoma, frecuentemente unilocular. Pueden alcanzar gran tamaño, más de 20 cm. de diámetro, y tener múltiples cavidades a modo de compartimientos: cistoadenoma multilocular (los de gran tamaño rara vez son uniloculares). Las formaciones quísticas serosas benignas de más de 1 cm. hoy se consideran cistoadenomas serosos. La cavidad contiene líquido incoloro transparente (seroso). Frecuentemente la superficie interna tiene papilas (cistoadenoma seroso papilar), generalmente éstas son

escasas y se ven como pequeñas proyecciones granulares. La superficie interna está revestida de células neoplásicas epiteliales cilíndricas, algunas ciliadas similares a las del epitelio tubario (epitelio seroso) y son normotípicas.

TUMORES MUCINOSOS.

El producto de secreción de estos tumores originalmente se denominó pseudomucina y por eso se hablaba de tumores pseudomucinosos. A pesar de que existen diferencias histoquímicas con la mucina típica, hoy se considera a este producto como una variedad de mucina y al igual que ésta ese producto está compuesto de proteínas y mucopolisacáridos (glicosaminoglicanos).

CISTOADENOMA MUCINOSO.

Representan el 20% de los tumores benignos del ovario y en el 5% al 10% de los casos son bilaterales. Se presentan como una formación quística unilocular o multilocular. Los de gran tamaño (se ha descrito de hasta 40 Kg.) generalmente son multiloculares. Contienen material mucinoso. La superficie interna por lo común no tiene papilas y es lisa y brillante. La superficie interna está revestida de células neoplásicas epiteliales cilíndricas, normotípicas, mucoides, es frecuente la presencia de células caliciformes, similares a las del endocérvix. Frecuentemente hay mezcla con otros tumores epiteliales müllerianos, por ejemplo, tumor de Brenner.

SEUDOMIXOMA PERITONEAL.

Más problemáticos son los quistes mucinosos que se perforan e inician la transformación del mesotelio peritoneal en un epitelio secretor de mucina. Este mesotelio peritoneal alterado sigue segregando moco, con acumulación gradual en la cavidad peritoneal

de enormes cantidades de material gelatinoso que constituye el llamado pseudomixoma peritoneal.

TUMORES LIMÍTROFES.

Los cistoadenocarcinomas serosos y mucinosos de bajo grado de malignidad tienen un epitelio tumoral con heterotipias, pero no muestran signos de invasión del estroma. Las atipias se caracterizan por: estratificación nuclear en el epitelio, pequeños apilamientos de núcleos que se proyectan hacia el lumen, pleomorfismo nuclear y mitosis. Sin embargo, algunos de estos tumores pueden tener focos de invasión y dar metástasis. Estos criterios están mejor definidos en los tumores serosos, aunque también se ha descrito esta variedad en otros tumores epiteliales del ovario.

TUMORES DE BRENNER

Es un tipo de neoplasia ovárica bastante rara, constituye el 1,5% de los tumores del ovario. Son las más de las veces unilaterales, sólidos, fasciculados. Histológicamente está formado por brotes de epitelio de tipo transicional y un estroma fibroso denso, frecuentemente con calcificaciones distróficas. Los núcleos de las células epiteliales con frecuencia son hendidos (en granos de café). Originalmente se pensaba que los tumores de Brenner se iniciaban en simples restos de las células de Walthard, se ha demostrado concluyentemente que estos tumores pueden originarse en distintas fuentes, como el epitelio superficial, la red ovárica y el propio estroma ovarico. Por lo común son benignos, hay variedades malignas y limítrofes.

2.3.1.2 DERIVADOS DE CELULAS GERMINALES.

Constituyen el 20% de los tumores ováricos. Son el segundo grupo de tumores más frecuentes, después de los epiteliales. Se dan a cualquier edad. El 60% de los tumores ováricos en la infancia y adolescencia son de células germinales y 1/3 de éstos, malignos. En pacientes adultas el 95% corresponden a teratomas quísticos maduros. Son frecuentes las formas mixtas con diferentes tipos histológicos.

TERATOMA.

Es el tumor germinal más frecuente. Presenta diferenciación en elementos de las tres capas embrionarias: endodermo, mesodermo y ectodermo. Microscópicamente pueden ser quísticos o sólidos, e histológicamente los tejidos que componen el tumor pueden ser maduros (bien diferenciados, como los tejidos adultos) o inmaduros (como tejidos embrionarios).

El teratoma quístico maduro es el más frecuente: representan en promedio el 10% de los tumores ováricos (5-25% según las casuísticas). Ocurren a cualquier edad. Predominan los tejidos del ectodermo, como piel, que revisten una cavidad de contenido queratínico. En la cavidad se reconoce un espolón del que nacen frecuentemente estructuras pilosas o dentarias. Entre los tejidos frecuentes están: tejido nervioso, generalmente glial y epitelio ependimario, epitelios de tipo respiratorio y digestivo y diversas estructuras mesodérmicas. Son bilaterales en cerca del 10% de los casos. El teratoma quístico maduro es benigno, pero en un 2% de ellos puede desarrollarse un tumor maligno a partir de alguno de los componentes tisulares (carcinoma espinocelular, carcinoide, adenocarcinoma, carcinoma de tejido tiroideo, sarcoma).

Algunos autores incluyen en los teratomas tumores con diferenciación de tejidos de sólo una capa embrionaria, son los llamados teratomas monodérmicos: entre otros: quiste dermoide (sólo piel), carcinoides ováricos puros, struma ovarii (tejido tiroideo exclusivamente). Alrededor del 3% de los teratomas ováricos corresponden a struma ovarii, aunque el 5-20% de los teratomas con componentes diversos pueden tener tejido tiroideo. Este puede ser funcionante y producir una sintomatología de hipertiroidismo. Los teratomas sólidos son poco frecuentes, las más de las veces, unilaterales y en niñas. El maduro es benigno; el inmaduro, maligno.

2.3.1.3 DERIVADOS DEL ESTROMA OVARICO.

*** DE LOS CORDONES SEXUALES (ESTROMA OVÁRICO ESPECÍFICO)**

TECOMA.

Constituye sólo el 0,5% de los tumores ováricos. La mayoría ocurre en mujeres posmenopáusicas. En el 97% de los casos es unilateral y benigno, es bien delimitado, sólido, amarillento. Está hecho de células fusadas con lípidos dentro del citoplasma. Puede tener focos de luteinización (células poligonales, con más citoplasma y lípidos). El tumor puede ser funcionante y producir hiperestrogenismo (riesgo de carcinoma endometrial). Los luteinizados pueden secretar andrógenos.

FIBROMA.

Es el tumor de tejido conjuntivo ovárico más frecuente, representa el 3 a 5% de los tumores ováricos. La mayoría ocurre en mujeres perimenopáusicas. Es un tumor unilateral, bien delimitado, blanquecino, de regla de más de 3 cm. y benigno, hecho de células fusadas sin acumulo de lípidos. No es funcionante y puede asociarse a hidrotórax (en el 1% de los casos, síndrome de Meigs) y ascitis, que desaparecen al extirpar el tumor. El tumor puede interpretarse como un tecoma no funcionante.

2.3.2 TUMORES MALIGNOS DEL OVARIO.

Aunque es el cuarto cáncer más frecuente en ginecología oncológica (tras mama, endometrio y cervix), sigue siendo la primera causa de muerte; esto se debe a la gran dificultad de un diagnóstico

precoz y a que el 65% de las pacientes se diagnostican ya en estadios avanzados, III y IV.

A pesar de los avances en cirugía, quimioterapia y radioterapia, la supervivencia global en pacientes con cáncer de ovario no ha cambiado significativamente, durante los últimos 20 años, incluso en estadios precoces. Esto es debido también a que estos cánceres son diagnosticados después de que la enfermedad se ha extendido o diseminado más allá de los ovarios. En estos casos, aunque suele haber una respuesta inicial apreciable al tratamiento, la mayoría de las pacientes desarrollan una enfermedad progresiva o recaída después de un intervalo libre de enfermedad de duración variable.

La demora en el diagnóstico, con el consecuente aumento de la mortalidad, es debida a una falta de técnicas de detección precoz aplicables a la población general y dotadas de una sensibilidad y especificidad adecuadas. La aparición de nuevas técnicas de detección precoz, junto con el perfeccionamiento de las ya existentes, así como el desarrollo de nuevas drogas capaces de vencer la quimiorresistencia y nuevos protocolos de intensificación en pacientes de alto riesgo, podrían darnos una visión más optimista del futuro de esta enfermedad. Con todo esto podemos comprender fácilmente el interés que puede despertar este tema y la importancia de poder llegar a un consenso. El tratamiento del cáncer de ovario debería realizarse idealmente en centros de referencia con suficiente experiencia y los apropiados recursos humanos y técnicos que puedan estudiar adecuadamente el caso.

2.3.2.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE OVARIO.

Aproximadamente el 90% de los cánceres de ovario son de origen epitelial, y por eso los estudios epidemiológicos aportan información fundamentalmente sobre este tipo histológico de cáncer de ovario. El cáncer de ovario es menos frecuente que el de mama, endometrio y cuello uterino, pero sin embargo su pronóstico es mucho peor, y en proporción es el número uno en causas de muerte, tanto en Estados Unidos como en Europa. Por todo ello, en los últimos 25 años se ha dedicado un gran interés a investigar la epidemiología del cáncer de ovario.

El cáncer de ovario aumenta con la edad y es más frecuente en aquellas mujeres que tienen historia familiar de esta enfermedad. El riesgo de padecer un cáncer de ovario disminuye con la multiparidad, consumo de contraceptivos orales, histerectomía simple, así como la ligadura tubárica. El empleo de tratamientos estimulantes de la ovulación parece ser que puede aumentar la incidencia de cáncer de ovario.

Los estudios epidemiológicos sobre cáncer de ovario son complejos. Pero, desde que en 1971 Fathalla expone su hipótesis sobre la ovulación incesante, se ha tenido siempre en cuenta que la ovulación causa microtraumas en el epitelio ovárico, que junto con la estimulación que producen las gonadotropinas facilitando la secreción estrogénica, y ésta a su vez aumentando el poder mitótico de las células del folículo, podían influir en la aparición de cáncer de ovario. El efecto contrario tendrían los contraceptivos hormonales.

En ese sentido, ha de relacionarse la edad de la menarquia y de la menopausia, paridad que condiciona épocas más o menos largas de anovulación, lactancia materna, empleo de contraceptivos que modificarían los años ovulatorios de la mujer, e influyendo

indirectamente en la incidencia de cáncer de ovario. Algunos autores incrementan claramente el riesgo de cáncer de ovario cada 5 años de ovulaciones sucesivas.

Las gonadotropinas actuarían directamente sobre el epitelio ovárico e indirectamente estimulando la secreción de estrógenos facilitarían la transformación tumoral a nivel del ovario. El efecto protector del embarazo y de los contraceptivos orales se explicaría por este efecto antigónádotropo de los contraceptivos. Estas hipótesis, sin embargo, no han podido ser comprobadas fehacientemente y así, las mujeres que hacen terapéutica hormonal sustitutiva tienen también una disminución del nivel de gonadotropinas y, sin embargo, la THS no protege a la mujer contra el cáncer de ovario. En todo caso, han de tenerse en cuenta los factores hormonales en relación con la reproducción, así como la dieta y los factores ambientales, que no pueden ser cuantificados de manera clara.

| FACTORES PROTECTORES | FACTORES DE RIESGO | FACTORES EQUIVOCOS |
|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Multiparidad | Incremento de la edad | Edad de menarca y menopausia |
| Contraceptivos orales | Historia familiar | Edad de primer embarazo |
| Histerectomía | Mutaciones del gen BRCA 1 y BRCA2 | Terapia hormonal sustitutiva |
| Esterilización | | Drogas estimulantes de la ovulación |
| Ooforectomía | | Estado socioeconómico |
| | | Peso |
| | | Dieta |
| | | Tabaco |
| | | Radiación ionizante |

TABLA 3: FACTORES IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DE UN CÁNCER DE OVARIO

2.3.2.2. DERIVADOS DEL EPITELIO SUPERFICIAL DEL OVARIO.

TUMORES SEROSOS MALIGNOS.

Los adenocarcinomas serosos son los cánceres de ovario más frecuentes (60- 80%). Más del 70% son bilaterales y entre el 70-80 % aparecen en estadios avanzados. El tamaño medio es de 15 cm. Aparecen con una superficie muchas veces papilar, con papilas groseras. Al corte muestran áreas sólidas de aspecto amarillento o rosado y áreas quísticas con papilas prominentes. Generalmente se acompañan de ascitis hemorrágica.

Histológicamente mantiene una mayor o menor grado de estructuras papilares con células atípicas que invaden el estroma. Otras veces se pierde el aspecto papilar mostrando grupos celulares desordenados más o menos indiferenciados. Los fenómenos de hemorragia y necrosis son frecuentes. Respecto al grado histológico (arquitectural, no nuclear), éste guarda relación con el estadio. Así en estadios I, el 75% de los tumores son grado 1 (bien diferenciados) mientras que en estadios IIb-IV son indiferenciados (grados 2-3) el 90%; de ahí que el grado sea un factor pronóstico importante. Algunos autores añaden un grado más al grado histológico (arquitectural) si el grado nuclear es avanzado.

Los cuerpos de psamoma son un elemento típico de los carcinomas serosos. Aparecen en el 60% de los tumores diferenciados (grado 1) y son raros (menos del 10%) en los tumores G2-3. Son pues signos de mejor pronóstico. Así, existe una variante llamada el psamocarcinoma formada casi exclusivamente por estos elementos, que aunque es un tumor invasor, se comporta como un "borderline "

Una variante de los carcinomas serosos son aquellos originados en la superficie ovárica pero que no invaden el ovario subyacente, que se propagan con mucha mayor facilidad al peritoneo y tienen un pronóstico muy malo. Lo mismo ocurre con los carcinomas serosos de la superficie peritoneal, sin afectación ovárica que presentan una alta mortalidad.

TUMORES MUCINOSOS.

La mayoría (80%) son benignos. Las formas "borderline" representan el 10% y los adenocarcinomas el 15% de los tumores malignos del ovario. Son bilaterales alrededor de un 10%. El 80-90% de los "borderline" están en estadio I, frente a un 50% de los carcinomas mucinosos. En ocasiones se asocian a pseudomixoma peritoneal. En esta rara entidad existe mucina en toda la cavidad peritoneal, libre o fija a las distintas superficies peritoneales. Habitualmente se piensa que el origen es un mucocele apendicular y la afectación ovárica es secundaria.

Macroscópicamente se trata de tumores muy grandes con superficie lisa ("borderline") o en ocasiones irregular (carcinomas). Al corte muestran múltiples cavidades llenas de material mucinoso y sin papilas. Las áreas sólidas con hemorragia o necrosis son típicas de los carcinomas.

Microscópicamente se dividen en dos grupos, mülleriano (endocervicoide) e intestinal. El primero aparece formando papilas semejantes a las de los tumores serosos pero tapizadas por epitelio mucíparo, es más pequeño, puede ser bilateral y a veces se asocia con endometriosis. La variedad intestinal, no forma papilas y tiene células caliciformes y en ocasiones células de Paneth y argirófilas.

La diferenciación entre formas "borderline" y malignas se basa en: 1) estratificación (menos de 3 capas), 2) ausencia o escasa atipia, 3) ausencia de invasión. Este último aspecto es difícil de valorar pues los criterios que comentábamos para los carcinomas serosos se dan menos en las variantes mucinosas (demoplastia del estroma, infiltrado inflamatorio, etc.).

TUMORES ENDOMETRIOIDES.

La mayoría de los casos son malignos. Representan el 15-25% de los cánceres ováricos. En el 10% de los casos se asocian a endometriosis y en el 30% a adenocarcinomas primitivos de endometrio.

Los carcinomas tienen un aspecto como de carne o hígado, de color oscuro casi sólidos con abundantes zonas hemorrágicas y un tamaño medio de 10 cm. Son bilaterales entre el 30-40%. El 50% están en estadio I.

Los adenocarcinomas endometrioides son semejantes a los homólogos del útero, clasificándose en G1 (menos del 5% de patrón sólido), G2 (entre el 5 y el 50% de patrón sólido) y G3 (más del 50% de patrón sólido). En algunos casos se trata de tumores mixtos malignos con carcinomas serosos o indiferenciados. Es importante diferenciar estas formas mixtas, pues tienen peor pronóstico.

Respecto a la asociación con carcinomas de endometrio, hay que tener en cuenta que se trata de dos tumores primitivos simultáneos (sincrónicos) en el 75 % de las ocasiones, más que metástasis unos de otros. A favor de esta idea está el que suelen ser tumores endometriales generalmente G1 y poco invasores, sin permeación linfovascular.

TUMORES DE CÉLULAS CLARAS.

Los adenocarcinomas de células claras representan el 5% de los cánceres del ovario, son bilaterales en el 20-40% de los casos y el 70% están en estadio I. Son los tumores malignos más frecuentes en casos de endometriosis. Algunos autores piensan que se trata de una variante de carcinoma endometrioide con una metaplasia semejante a las glándulas del endometrio gravídico.

Microscópicamente se organizan en áreas papilares o sólidas. Los tipos celulares son los mismos que en el cuello, endometrio o vagina: células claras con abundante citoplasma cargado de glucógeno y células en clavo de herradura, con escaso citoplasma y núcleos prominentes. En estos tumores la valoración del grado histológico tiene poca utilidad dado su mal pronóstico.

TUMORES DE CÉLULAS TRANSICIONALES.

El 98% de estos tumores son benignos. Las formas borderline y malignas representan menos del 1% de los cánceres de ovario. Menos del 10 % son bilaterales. La mayoría de los tumores de Brenner malignos están en estadio I (80%).

El tumor de Brenner maligno tiene un aspecto papilar con un componente invasivo de células transicionales malignas de aspecto escamoso o indiferenciado. Se asocian a áreas de tumor de Brenner benigno.

El carcinoma de células transicionales es una variante diferente de estos tumores pero no se asocia a tumor de Brenner. Se trata de un carcinoma semejante al de la vejiga urinaria que habitualmente aparece en estadios avanzados, a diferencia del T. de

Brenner maligno. Son más sensibles a la quimioterapia que los otros tumores malignos de origen epitelial y con frecuencia se asocian a carcinomas serosos o indiferenciados de peor pronóstico.

CARCINOMAS INDIFERENCIADOS.

Representan menos del 5% de los carcinomas ováricos. El 90% están en estadios avanzados. Generalmente son formas mixtas de tumores serosos, endometrioides o transicionales y se clasifican como indiferenciados cuando más del 50% del tumor tiene este componente. El pronóstico obviamente es muy malo (supervivencias menores al 10%). Existen algunas formas muy raras de tumores indiferenciados de células pequeñas. Algunos producen hipercalcemia y suelen ser diploides, aunque de mal pronóstico, y otros son semejantes a los de células de pequeñas pulmonares (oat cell), también muy agresivos y aneuploides.

2.3.2.3 CONSIDERACIONES ANATOMOPATOLÓGICAS.

El patólogo informará al clínico del tipo histológico y de la benignidad o malignidad del tumor o de las posibles metástasis (epiplón, ganglios, adherencias, citología, diafragma, etc.). Un importante problema, como acabamos de ver es el de diferenciar entre tumores primitivos ováricos o metástasis de otros tumores, principalmente digestivos, pero también mamarios. A veces el patólogo se basará en signos indirectos como bilateralidad, multinodulaciones, invasión de la superficie ovárica, invasión vascular, tipo histológico uniforme etc. Sin embargo con frecuencia el diagnóstico debe ser clínico.

De todo lo expuesto queremos matizar un aspecto absolutamente fundamental. Todo tumor ovárico debe considerarse

potencialmente maligno y con la excepción de los tumores uniloculares, prácticamente benignos, deberá hacerse una biopsia intraoperatoria aún a sabiendas de las dificultades diagnósticas en cortes por congelación. En caso de ser maligna, deberá hacerse un estadiaje minucioso (tal como se expone en el capítulo correspondiente). No habrá que olvidar nunca que un tumor aparentemente ovárico puede ser secundario y, por lo tanto, es necesario un estudio previo o incluso una búsqueda minuciosa durante la operación.

2.3.2.4 DIAGNÓSTICO PRECOZ.

El diagnóstico precoz de cualquier enfermedad oncológica depende de la existencia de un método de cribado. Este método de diagnóstico precoz será posible si se reúnen las siguientes circunstancias:

1. La enfermedad debe tener una prevaencia y mortalidad significativa.
2. Debe existir una fase preclínica que pueda ser detectada y tratada adecuadamente.
3. El método de diagnóstico precoz que se utilice debe tener suficiente sensibilidad, especificidad y valor predictivo.
4. La relación coste-eficacia de la prueba debe ser razonable.

Una de cada 70 mujeres tendrá a lo largo de su vida un cáncer de ovario. Imaginando una hipotética prevaencia de 50/100.000, si utilizáramos un test de diagnóstico precoz que tuviera una especificidad del 99 % y una sensibilidad del 100%, por cada 21 test positivo sólo uno sería un VERDADERO POSITIVO.

Hay que destacar que las pruebas de cribado para cáncer de ovario tienen una sensibilidad y una especificidad menor de las señaladas.

En general, tres son las pruebas de cribado que se pueden utilizar en cáncer de ovario:

1. Tacto pélvico bimanual.
2. La determinación de CA-125.
3. La ecografía transvaginal.

La exploración pélvica bimanual ha sido hasta pocos años la única forma de realizar un diagnóstico precoz, sin embargo su sensibilidad y especificidad son inaceptables en la actualidad. El CA-125 o antígeno carcinogénico 125 es una glicoproteína que está elevada en un 70-80 % de los tumores epiteliales malignos de ovario; desgraciadamente sólo está elevada en menos mitad de los estadios precoces, lo que la hace inadecuada para cribado. Además, un grupo importante de enfermedades benignas se asocia a una elevación de este marcador. La ecografía pélvica abdominal y más recientemente transvaginal se han presentado como los métodos de elección para cribado de esta enfermedad, sin embargo su relación coste-beneficio es tan alta que también las hacen difícilmente aceptable como métodos de diagnóstico precoz en la población general. En 1989, un estudio americano estudió el valor de la ecografía en el diagnóstico precoz del cáncer de ovario. Más de 5000 mujeres fueron sometidas a cribado con ecografía, 96% tenían más de 45 años. Hubo que realizar 65 laparotomías por cada tumor maligno que se diagnosticó. En un estudio similar, pero en pacientes con historia familiar de cáncer de ovario se detectó un cáncer de ovario por cada 12 laparotomías por sospecha ecográfica de malignidad. La asociación

e CA-125 más ecografía transvaginal mejora de modo significativo la especificidad, aunque encarece el cribado. Por tanto, es importante resaltar que en la actualidad no tenemos un test o una asociación de pruebas que cumpla estrictamente los criterios de detección precoz. Hemos de seleccionar por tanto grupos de riesgo entre la población que se beneficien teóricamente de un programa de diagnóstico temprano.

2.3.2.5 CRITERIOS DE CRIBADO.

A pesar que no ha sido probada la eficacia del cribado en grupos de alto riesgo es evidente que se pueden beneficiar en mayor medida que las mujeres de bajo riesgo. Los grupos de mujeres con mayor riesgo de padecer cáncer de ovario y que se podrían beneficiar teóricamente de un programa de diagnóstico precoz serían los siguientes:

1. Pacientes con uno o más familiares de primer grado con cáncer de ovario.
2. Pacientes con síndromes familiares conocidos que incluyan cáncer de ovario (mutación del gen BRCA1, síndrome de Li-Fraumeni, etc.).
3. Pacientes con antecedentes personales de cáncer de mama.

Aunque no se ha demostrado que el diagnóstico precoz del cáncer de ovario suponga un incremento en los porcentajes de supervivencia, el método de cribado en este grupo de población consistiría en la asociación de exploración pélvica bimanual, determinación de CA-125 y ecografía transvaginal con una periodicidad al menos anual. En pacientes portadoras de mutaciones

genéticas hereditarias conocidas del gen responsable del síndrome, el seguimiento debería ser más exhaustivo y una vez concluidos los deseos reproductivos de las pacientes se deben proponer ooforectomía profiláctica o vigilancia muy estrecha.

En los próximos años debemos estudiar los resultados de los estudios preliminares de cribado con otros marcadores novedosos como son el OVX1 y el MCS-F, que en algunos estudios pilotos han mostrado una eficacia diagnóstica hasta del 80 % para el estadio I al asociar su determinación al CA-125 sérico.

2.3.2.6 DIAGNÓSTICO.

En general se puede afirmar que entre un 5 % y un 10 % de las mujeres sufrirán a lo largo de su vida una intervención quirúrgica tras el diagnóstico de una masa anexial, sin embargo, menos 0,7 % de la población femenina tendrá un cáncer de ovario. Por tanto es importante conocer de modo preoperatorio, en la medida de lo posible, las posibilidades de malignidad de una masa anexial en una mujer concreta. No obstante el diagnóstico definitivo del cáncer epitelial siempre será histopatológico.

Anamnesis: El cáncer epitelial de ovario se diagnostica generalmente en estadios avanzados. Desgraciadamente no existe ningún síntoma precoz asociado a su aparición. Cuando el tumor da síntomas la paciente se encuentra en un estadio III y IV en un 70 % de los casos. La mayoría de los diagnósticos en estadios precoces se producen durante revisiones ginecológicas rutinarias.

Los síntomas típicos por los que consultan las pacientes son:

| SINTOMA | % | SINTOMA | % |
|----------------------|------|---------------------|-----|
| DISTENSION ABDOMINAL | 45.7 | SINTOMAS DIGESTIVOS | 2.4 |
| DOLOR ABDOMINAL | 25 | DISSURIA | 0.6 |
| METRORRAGIA | 16.5 | LEUCORREA | 0.6 |
| ASINTOMATICA | 4.9 | FATIGA/FIEBRE | 0.6 |
| PERDIDA DE PESO | 3.7 | | |

Hay que destacar que muchas tumoraciones anexiales benignas pueden producir síntomas similares.

Exploración física: Las pacientes que consultan por los síntomas antes comentados y que a posteriori son diagnosticadas de un tumor epitelial de ovario suelen presentar algunos de los signos se citan a continuación:

- Signos directos o indirectos de ascitis.
- Tumoración pélvica, que con frecuencia se palpa por encima de pubis.
- Fondo de saco de Douglas ocupado o infiltrado.
- Edema uní o bilateral de miembros inferiores.
- Pérdida de peso a pesar de la objetiva hinchazón abdominal.
- Tumoración mesogástrica si hay afectación del epiplón.

- Adenomegalias inguinales, cuando hay afectación importante del peritoneo del ligamento redondo y plica vesicouterina.

2.3.2.7 VÍAS DE DISEMINACIÓN.

El cáncer de ovario se propaga fundamentalmente por diseminación peritoneal o "siembra peritoneal" y otras formas de extensión, en orden decreciente, son por extensión directa, linfática y hematológica.

El crecimiento del cáncer epitelial de ovario es inicialmente de forma local, invadiendo la cápsula y el mesoovario y desprendiendo células a la cavidad abdominal, invadiendo órganos adyacentes o metastatizando en ganglios. También puede dar excepcionalmente metástasis hematológica.

DISEMINACIÓN PERITONEAL O SIEMBRA PERITONEAL.

Es la forma más común. El cáncer de ovario ha sido clásicamente una enfermedad de difusión serosa, afectando a todas las superficies peritoneales y raramente invade a órganos. Las células desprendidas del tumor primario, que flotan libremente, colonizan el peritoneo parietal posterior, epiplón, cúpulas diafragmáticas y la superficie hepática, ascendiendo a lo largo de los espacios parietocólicos, sobre todo el derecho. Los implantes de las cúpulas diafragmáticas se producen por una circulación continua del líquido peritoneal desde la pelvis a las cúpulas. El mesenterio del intestino delgado y grueso se puede cubrir de siembras tumorales, provocando torsiones, obstrucciones de intestino y de epiplón en "teja".

DISEMINACIÓN DIRECTA O POR CONTIGÜIDAD.

El cáncer de ovario, al romper la cápsula, puede afectar locorregionalmente a todas las estructuras vecinas como útero, trompas, vejiga, sigma, recto y pared pélvica, adhiriéndose a ellas. Afecta generalmente de forma superficial, es decir, a las serosas de estos órganos, siendo rara la invasión de las mucosas.

Es obligatorio biopsiar adherencias de la pelvis.

DISEMINACIÓN LINFÁTICA.

Los ganglios que se afectan más frecuentemente son los paraórticos.

La afectación linfática se produce de 3 formas:

- * La afectación ganglionar paraórtica se produce a través de los linfáticos de los vasos ováricos.
- *Afectación ganglionar iliaca externa, interna y obturadores a través de los linfáticos del ligamento ancho y de los parametriales.
- * Afectación ganglionar inguinal a través de los linfáticos del ligamento redondo (raro).

La obstrucción tumoral del drenaje linfático diafragmático contribuye a la aparición de ascitis. Además puede aparecer una diseminación transdiafragmática, alcanzando los ganglios mediastínicos anteriores y el conducto torácico provocando un derrame pleural, hecho relativamente frecuente, siendo a veces la primera manifestación extraperitoneal del cáncer de ovario.

DISEMINACIÓN HEMATÓGENA.

La diseminación hematológica del cáncer de ovario es tardía y excepcional. Las localizaciones más frecuentes son el hígado, hueso y pulmón.

2.3.2.8 ESTADIFICACION.

Estadio I.

I. Crecimiento limitado a los ovarios.

Ia. Crecimiento limitado a un ovario. No ascitis presente conteniendo células malignas. No tumor en la superficie externa. Cápsula intacta.

Ib.-Crecimiento limitado a ambos ovarios. No ascitis presente conteniendo células malignas. No tumor en la superficie externa. Cápsula intacta.

*Ic.-Tumor estadio Ia o Ib, pero con tumor en superficie de uno o ambos ovarios o, cápsula rota o, ascitis con células malignas o lavados peritoneales con células malignas.

Estadio II.

II.-Crecimiento del tumor en uno o ambos ovarios con extensión pélvica.

Ila. Extensión y/o metástasis en útero y/o trompas.

IIb. Extensión a otros tejidos pélvicos.

*IIc.Ila o IIb pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, o cápsula(s) rota(s), con ascitis conteniendo células malignas o lavados peritoneales positivos.

Estadio III.

III.-Tumor de uno o ambos ovarios con implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o nódulos retroperitoneales o inguinales positivos; metástasis en la superficie hepática. Tumor de pelvis verdadera, aunque provenga de una extensión maligna de intestino u omento.

IIIa. Tumor grande limitado a pelvis, nódulos negativos, pero con enfermedad microscópica peritoneal.

IIIb. Tumor de uno o ambos ovarios, con implantes peritoneales = a 2 cm. Nódulos linfáticos negativos.

IIIc. Implantes abdominales > a 2 cm. de diámetro y/o nódulos retroperitoneales o inguinales positivos.

Estadio IV.

IV.-Crecimiento en uno o ambos ovarios con metástasis a distancia. Derrame pleural positivo; metástasis en parénquima hepático.

*Para evaluar el pronóstico de los estadios Ic o IIc, tiene valor saber si la rotura de la cápsula fue espontánea o causada en las maniobras quirúrgicas, así como si las células malignas detectadas aparecen en el lavado peritoneal o en la ascitis.

El estadiaje del cáncer de ovario se basa en la exploración clínica y quirúrgica.

La anamnesis, exploración clínica, estudios radiológicos y de laboratorio conforman el estudio preoperatorio de la paciente portadora de un cáncer de ovario. Pero son los hallazgos histológicos y el estudio de extensión quirúrgica los puntos fundamentales en el estadiaje del cáncer de ovario. Los estudios citológicos e histológicos

son imprescindibles y exigen la realización de biopsias múltiples. Un inadecuado estadiaje dificulta la toma correcta de decisiones terapéuticas e impide la realización de estudios de supervivencia y respuesta a los tratamientos aplicados.

La FIGO en 1991 publicó los resultados de un estudio retrospectivo sobre la supervivencia a 5 años de los estadios Ia, Ib y Ic, siendo las tasa de supervivencia 82,3%, 74,9% y 67,7% respectivamente. Lo mismo se hizo para el estadio IIa, IIb y IIc comprobándose que con frecuencia probablemente los casos estaban infraestadiados. Es frecuente en el estadio II no tener en cuenta las características de las adherencias del tumor a las trompas, útero y estructuras pélvicas, así como el volumen de la enfermedad residual después de la cirugía.

Para el estadio III se vio la necesidad de la subdivisión también en estadios IIIa, IIIb y IIIc. Si bien el estadio III y sus divisiones es muy útil para la valoración pronóstico de cada paciente, sin embargo, tiene limitaciones, ya que no incluye el volumen de enfermedad residual después de la citorreducción y es perfectamente conocido como mejora el pronóstico de las pacientes en estadio III si la citorreducción fue óptima.

Diversos estudios han demostrado la importancia del tipo histológico de tumor y grado de diferenciación fundamentalmente en los estadios precoces. Además, como hemos apuntado anteriormente, en todos los estudios de supervivencia de cáncer de ovario se comprueba cómo la enfermedad residual post-cirugía es un factor pronóstico de primer orden. Este factor, enfermedad residual, no se incluye en el estadiaje del cáncer de ovario. No obstante ha de tenerse en cuenta que probablemente el peor pronóstico del cáncer de ovario avanzado depende también de la biología del tumor.

Por otra parte, con el rápido desarrollo de la biología molecular es necesario tener en cuenta otros factores pronósticos, sobre todo en los estadios precoces. Así, los estudios de citogenética, ploidia, fracción S, marcadores tumorales, oncogenes, factores de crecimiento, etc., pueden permitir adoptar estrategias terapéuticas más agresivas que mejorarán el pronóstico de la enfermedad.

2.3.2.9 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

ESTADIAJE.

El cáncer de ovario constituye una excepción en Ginecología Oncológica ya que es necesario disponer de una verificación quirúrgico-patológica de toda la cavidad abdominal y de los ganglios retroperitoneales, como paso previo a la planificación de cualquier estrategia terapéutica.

Tanto el tratamiento como el pronóstico del cáncer de ovario se hallan estrechamente relacionados con la rigurosidad con que se lleva a cabo la exploración quirúrgica inicial. De hecho, los fracasos terapéuticos en los estadios tempranos se deben fundamentalmente a falsas valoraciones en el proceso de estadificación. En realidad, entre un 30 y un 40% de carcinomas de ovario, tipificados inicialmente como estadios I o II, demuestran tener enfermedad más avanzada cuando el estudio de extensión se efectúa con arreglo a una metodología más rigurosa.

El desconocimiento de implantes peritoneales subclínicos y de la afectación de los ganglios linfáticos retroperitoneales, que pueden hacerse evidentes mediante el examen citológico e histológico de las áreas anatómicas de riesgo, lleva implícita la formulación de un tratamiento inadecuado y, como consecuencia de ello, una falta de control efectivo de la enfermedad.

Se describen a continuación los diferentes aspectos quirúrgicos que deben incluirse en el proceso de estadificación y tratamiento: estudio de extensión, con balance lesional minucioso de todas las áreas anatómicas de riesgo, tratamiento quirúrgico conservador/radical y cirugía citorreductora en los casos avanzados.

En la actualidad, el tratamiento estándar del cáncer de ovario es el quirúrgico, como principal arma, en combinación con la quimioterapia. El papel relevante de la cirugía, que condicionará toda la estrategia terapéutica ulterior, subraya la necesidad de que el acto operatorio sea efectuado con absoluta corrección, especialmente en lo relativo a la vía de acceso, rigor en el estudio de extensión y amplitud de la exéresis.

Para poder acceder a todas las zonas consideradas de riesgo, incluido el espacio supramesocólico y el peritoneo de las cúpulas diafragmáticas, la incisión laparotómica debe ser necesariamente amplia, en la línea media, desde xifoides a pubis.

Cuando hay dudas acerca de la naturaleza de la tumoración, especialmente en mujeres jóvenes, la laparoscopia puede contribuir a la valoración preterapéutica y, en consecuencia, a la elección de la incisión. No obstante, debe advertirse a la paciente -haciéndolo constar de forma expresa en el consentimiento informado- sobre la posibilidad de modificar la estrategia quirúrgica inicial en función del resultado anatomopatológico.

De existir ascitis, se debe tomar muestra para citología, antes de completar la abertura del peritoneo. En caso contrario se procederá a realizar lavados peritoneales en ambos espacios parietocólicos, fondo de saco de Douglas y cúpula subdiafragmática (para obtener mayor celularidad en los lavados, además de instilar la

solución salina, conviene efectuar una suave raspadura de la superficie peritoneal, antes de recuperar el líquido con la jeringa).

Las correspondientes muestras se recogen en frascos separados y se remiten al laboratorio para estudio citológico.

A continuación se realiza una inspección completa de toda la cavidad abdominal: cúpulas diafrágicas, hígado, estómago, bazo, epiplón, colon y mesos, intestino delgado y mesenterio, ciego y apéndice, peritoneo parietal, rectosigma y, finalmente, órganos pélvicos.

Cualquier pequeño nódulo o implante peritoneal de aspecto sospechoso debe ser biopsiado. De no observarse ninguna irregularidad, se procederá a la realización de biopsias aleatorias múltiples de la superficie diafrágica y peritoneal.

El estudio de extensión deberá completarse con la omentectomía inframesocólica, y la extirpación de las cadenas ganglionares ilíacas externas y lumboaórticas, hasta el cruce de los vasos renales.

La laparoscopia constituye un procedimiento alternativo de estudio e incluso de valoración preterapéutica de los casos ya intervenidos, cuando existan dudas sobre el rigor en el procedimiento de estadificación. En tales circunstancias, la laparoscopia no puede obviamente limitarse a una simple inspección visual sino que, para obtener la máxima rentabilidad clínica, deberá incluir lavados citológicos y biopsias peritoneales. El acceso endoscópico a los ganglios linfáticos paraórticos, aunque técnicamente posible, no está todavía bien consolidado como método de estadificación en el cáncer de ovario.

2.3.2.10 DIRECTRICES PARA EL ESTADIAJE.

Definidas por el subcomité de la EORTC del grupo cooperativo de cáncer ginecológico.

- 1.-Histerectomía total abdominal + anexectomía bilateral.
- 2.-Lavados peritoneales.
- 3.-Cuidadosa inspección y palpación de toda la superficie peritoneal.
- 4.-Biopsia de alguna de las lesiones sospechosas de metástasis.
- 5.-Omentectomía infracólica.
- 6.-Biopsia o resección de adherencias adyacentes al tumor primario.
- 7.-Biopsias ciegas (= 2) del peritoneo vesical y fondo del saco de Douglas.
- 8.-Biopsias ciegas (= 3) de ambos espacios parietocólicos.
- 9.-Biopsias ciegas (= 2) o citología de hemidiafragma derecho.
- 10.-Biopsias ciegas (= 2) del peritoneo del lugar donde se encuentra el tumor primitivo.
- 11.-Linfadenectomía de las arterias y venas ilíacas externas y comunes.
- 12.-Linfadenectomía aortocava incluyendo el nivel entre mesentérica inferior y vena renal izquierda.
- 13.-En pacientes jóvenes que desean conservar la fertilidad, puede hacerse anexectomía unilateral en estadios Ia, con histología favorable.

2.3.2.11 CIRUGÍA CONSERVADORA.

Aunque la mayoría de las neoplasias epiteliales de ovario aparecen en mujeres de edad avanzada, para las cuales la histerectomía y la anexectomía bilateral es el tratamiento estándar, en las pacientes jóvenes, con deseo reproductivo, puede estar justificado un enfoque más conservador. Tal conducta se considera adecuada en los estadios IA G1 o en los tumores borderline, a condición que la estadificación quirúrgica se haya realizado de forma reglada y completa. En relación a este punto y en aras a no comprometer la futura fertilidad, la mayoría de autores desaconsejan la práctica de la biopsia sistemática del ovario contra lateral, si aparentemente es normal.

En los estadios IA se puede considerar también, con las lógicas reservas derivadas del riesgo de rotura capsular, la opción laparoscopia.

Se recomienda completar la cirugía una vez cumplido el deseo genésico.

El advenimiento de las técnicas de fertilización in vitro ha tenido un importante impacto en el manejo operatorio de las pacientes jóvenes.

Clásicamente se aceptaba la histerectomía complementaria como tiempo adicional a la práctica de una anexectomía bilateral. Sin embargo, la posibilidad de donación-transferencia de ovocitos y soporte hormonal durante la gestación permiten en la actualidad que se considere la conservación del útero como una alternativa válida al tratamiento convencional.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN ESTADIOS INICIALES.

A excepción de las situaciones anteriormente señaladas, la cirugía en estadios iniciales debe incluir preceptivamente: histerectomía, anexectomía bilateral, apendicectomía (en los tumores mucinosos), omentectomía y linfadenectomía pélvica y paraórtica. En los casos de estadio IIB, la afectación de estructuras extragenitales puede hacer necesario un abordaje retroperitoneal, procediendo de la periferia al centro. Este abordaje permite obtener una desparitonización de la pelvis de forma amplia y la liberación del bloque neoplásico, bajo control directo de los uréteres y de los vasos pélvicos. Es imprescindible un correcto estudio previo a la cirugía que ponga de manifiesto la movilidad de las estructuras vecinas para así efectuar un correcto planteamiento quirúrgico.

2.3.2.12 TRATAMIENTO EN ESTADIOS AVANZADOS.

CIRUGÍA CITORREDUCTORA.

El objetivo de la cirugía citorreductora es eliminar todo el tejido neoplásico potencialmente resecable. En general, la exéresis se considera óptima cuando la masa tumoral restante es menor de 2 cm.

Frecuentemente la anatomía abdomino-pélvica está distorsionada por grandes masas neoplásicas y la carcinomatosis puede extenderse hasta las estructuras propias del abdomen superior. Por ello, la primera medida táctica consiste en realizar una valoración y palpación completa de la cavidad abdominal, incluido el espacio supramesocólico, con objeto de intentar cuantificar la extensión del tumor primario y de los implantes metastásicos

La maniobra anterior permitirá tomar una decisión acerca de la viabilidad técnica de citorreducción y, en caso de ser factible, definir los criterios de abordaje. Como procedimiento estándar, la intervención debe incluir histerectomía extrafascial con anexectomía bilateral, omentectomía supra-inframesocólica y extirpación de los eventuales nódulos metastásicos, peritoneales o intestinales.

Las tasas de supervivencia a cinco años de las pacientes con enfermedad avanzada sometidas a cirugía de citorreducción, es de alrededor de un 30% cuando el tumor residual es inferior a 2 cm., frente a un 7% en los casos de cirugía subóptima.

Los principales factores que, desde el punto de vista quirúrgico, se hallan más comúnmente asociados al fracaso terapéutico son: deficiente preparación intestinal, intervenciones efectuadas con enfoque diagnóstico erróneo, falta de colaboración multidisciplinaria, que impide una estrategia y agresividad quirúrgicas planificadas, así como la falta de previsión en las necesidades potenciales de transfusión.

2.3.2.13 CIRUGÍA DE CITORREDUCCIÓN SECUNDARIA.

El valor real de la quimioterapia neoadyuvante y de la cirugía de citorreducción secundaria (interval cytoreductive surgery) en el cáncer de ovario no está en la actualidad bien definido. Antes de aceptarse como una práctica rutinaria, los nuevos enfoques terapéuticos deberían ser sometidos a control, mediante ensayos aleatorizados y prospectivos, al igual que se hace con las nuevas drogas.

CIRUGÍA DE SECOND-LOOK.

Para valorar la eficacia del tratamiento es indispensable llevar a cabo un sistema de controles que permita seguir a intervalos regulares la evolución de la enfermedad.

El principio de reintervención sistemática, como método de seguimiento del cáncer de ovario, está actualmente en plena revisión, aun considerándose la mejor forma de comprobar el efecto terapéutico o completar, en su caso, la exéresis quirúrgica, cuando la quimioterapia ha reducido el tamaño de las lesiones.

El término second-look debería utilizarse para designar el examen directo de la cavidad pelvi-abdominal, realizado mediante cirugía abierta o laparoscopia, con arreglo a los siguientes criterios:

1. Cirugía reglada en la primera laparotomía, con presencia de enfermedad residual.
2. Administración de los ciclos previstos de quimioterapia.
3. Constatación de remisión clínica completa de la enfermedad al término de la misma.

Si bien el abordaje quirúrgico constituye el único procedimiento útil para determinar, con criterios de máxima objetividad, la respuesta a la quimioterapia, no existe sin embargo evidencia clara de que su práctica aumente la supervivencia. Este hecho ha obligado a reconsiderar las indicaciones de los métodos quirúrgicos de revisión y hacer de ellos, en todo caso, un uso mucho más restrictivo. Las razones que han llevado a limitar, o en todo caso a hacer más selectivo el uso de esta maniobra, hay que buscarlas en la baja tasa de supervivencia registrada en caso de positividad y en

el elevado índice de recidivas observadas cuando los hallazgos son negativos.

Por todo ello, las operaciones de second-look deberían condicionarse a la disponibilidad de alternativas terapéuticas eficaces (quimioterapia de segunda línea) o restringirse a protocolos de estudio específicos, especialmente diseñados para comprobar la eficacia clínica de nuevos tratamientos.

ASPECTOS TÉCNICOS DE LAS OPERACIONES DE SECOND-LOOK.

El acceso a la cavidad abdominal se lleva a cabo mediante una incisión longitudinal amplia, supra e infraumbilical, condición indispensable para poder explorar cómodamente el espacio supramesocólico. La operación de second-look no debe considerarse como una simple laparotomía exploradora, sino como una intervención bien planeada y sistemática, en la que regirán los mismos criterios que en cualquier laparotomía inicial por carcinoma de ovario. Las etapas de la intervención serán, por lo tanto, las mismas que se realizan en los casos de estadificación.

La práctica de la laparoscopia como método de second-look plantea problemas técnicos, derivados de la existencia de la laparotomía previa. Con el fin de evitar lesiones perforativas intestinales, se ha propuesto la técnica de la laparoscopia abierta.

2.3.2.14 FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE OVARIO.

Una vez realizado el estudio inicial de la paciente y obtenidos los datos de extensión, histología y tumor residual, a través de la laparotomía, dispondremos de las variables que van a condicionar la

evolución y la supervivencia de la paciente, así como la elección del tratamiento posquirúrgico más idóneo.

El estadio inicial según la clasificación FIGO y el tamaño de las lesiones residuales tras la primera cirugía, constituyen los factores pronósticos más importantes. En la actualidad, con estadiaje clínico y quirúrgico correctos y los tratamientos quimioterápicos disponibles, se estima que la supervivencia de las pacientes a los 5 años está en torno al 80-90% para los estadios I, 60-80% para los estadios II, 15-20% para los estadios III, y menos del 5% para los estadios IV. Dentro de cada estadio el subgrupo tiene asimismo una importancia pronóstica evidente; así, por ejemplo, el estadio Ia tiene mejor pronóstico que el Ib. Otros factores son:

1. Dependientes de la paciente:

- Edad: El pronóstico es mejor en mujeres jóvenes; ello se debe a que se presenta con mayor frecuencia en estadios iniciales, con grados histológicos más bajos y con menor enfermedad residual tras la cirugía inicial.
- Estado general: Las pacientes con un mejor estado general responden mejor a la quimioterapia y tienen una mejor supervivencia.

2. Dependientes de la extensión tumoral:

- Estadio inicial: a mayor estadio, peor pronóstico.
- Cantidad de tumor residual tras la primera intervención: Junto con el estadio inicial son los más importantes. La quimioterapia consigue mejores respuestas cuanto menos tumor residual exista. La cantidad de tumor residual también se relaciona con el intervalo libre hasta la progresión de la enfermedad.

3. Dependientes del tumor:

- Relacionados con la histología: Tienen peor pronóstico los tumores de células claras y los indiferenciados. También se ha señalado mal pronóstico para los mucinosos por su escasa quimiosensibilidad.

- Grado histológico: Tiene valor en los estadios precoces.

- Ploidia, Índice del contenido de DNA, Índice de Proliferación: Tienen peor pronóstico los tumores aneuploides o con índices "altos" (> de 1.40) en la citometría de flujo.

- Biología molecular:

- Sobreexpresión del oncogén ErbB2/neu: Hay relación entre la sobreexpresión de este oncogén y una peor supervivencia, pero no se ha observado relación con otros factores pronósticos como el grado histológico o la capacidad de realizar cirugía citorreductora.

- P53: Es necesario la pérdida de su función por medio de deleciones o mutaciones para el desarrollo tumoral. La mayoría de mutaciones en p53 ocurre entre los exones 5-8 de la misma, es decir, entre los codones 130-290. La acumulación de proteína p53 en el cáncer de ovario se asocia con un comportamiento más agresivo, aunque no se ha podido comprobar todavía su significancia como factor pronóstico independiente en el análisis multivariante.

- Sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico (EGF): La sobreexpresión de este factor se correlaciona con tumores en estadio avanzado.

- Marcadores moleculares de quimiorresistencia: Son específicos para cada droga, pero pueden ser cruzadas. El gen MDR-1: sintetizada por la glicoproteína p-170 y que actuará como una bomba

de extrusión de fármacos, adquiriendo resistencia a los mismos. Parece que hay dos mecanismos implicados en la resistencia al platino y a los agentes alquilantes, aunque los resultados todavía no están refrendados por todos los grupos; a) aumento de Glutatión intracelular, inactivando el fármaco., b) incremento de la reparación del DNA por acción del citoestático. Los enzimas responsables del reconocimiento y escisión de la lesión del DNA son los ERCC1 o XPAC.

4. Dependientes de la evolución:

– Evolución del marcador tumoral CA-125: Rustin encontró que la reducción de sus niveles, a menos de 1/7 de sus valores iniciales, con el primer ciclo de quimioterapia, se asociaba a una menor probabilidad de progresión a los 2 años (29%), frente al 89% si no se conseguía la disminución. Estos resultados han sido confirmados por otros. La elevación del CA-125 puede preceder a la aparición de la recurrencia, incluso meses antes de que sea clínicamente evidente. En la actualidad algunos autores consideran la elevación del marcador como signo concluyente de recidiva tumoral y, por tanto, suficiente para iniciar el tratamiento quimioterápico.

– Respuesta clínica al tratamiento: Éste es un dato importante en relación con la supervivencia. En términos generales, las pacientes que responden viven más que las que no lo hacen. Las pacientes que alcanzan una respuesta clínica completa viven más que las que sólo alcanzan una respuesta parcial. Por otra parte la quimiosensibilidad demostrada, con una remisión clínica/histológica completa, constituye un factor pronóstico favorable para una segunda respuesta en caso de recidiva, que es mejor cuanto mayor sea el intervalo libre de enfermedad.

2.3.2.15 QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE OVARIO.

A pesar de los avances en el tratamiento del cáncer de ovario de las dos últimas décadas, con cirugía citoreductora y poliquimioterapias basadas en los derivados del platino, el cáncer de ovario sigue siendo la principal causa de muerte de origen ginecológico (excluida la patología maligna de la mama) en las mujeres del mundo occidental.

El cáncer epitelial de ovario ha sido uno de los primeros tumores sólidos malignos en los que se ha utilizado la quimioterapia como parte del tratamiento. Los esquemas quimioterápicos han sufrido profundos cambios a lo largo del tiempo: hasta finales de los años 70 la base del tratamiento quimioterápico fueron los agentes alquilantes (permiten supervivencias a 5 años en la enfermedad avanzada de alrededor del 15%), destacándose entre estos el melfalán (L-PAM) como agente único, y la ciclofosfamida en los esquemas de poliquimioterapia. A partir de finales de los 70 y principios de los años 80 los derivados del platino (supervivencia a 5 años en estadios avanzados del 25%) pasan a constituir la base de los esquemas terapéuticos más utilizados; finalmente en ésta década los taxanos han sido identificados como la clase de agentes quimioterápicos más efectiva en el tratamiento del cáncer de ovario y han venido a significar un avance similar al de la introducción del platino.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO TEMPRANO.

La quimioterapia adyuvante consiste en la administración de agentes quimioterápicos sistémicos tras la exéresis del tumor primario, cuando no existe evidencia de tumor residual.

Las cuestiones no resueltas respecto a la quimioterapia adyuvante del cáncer de ovario son: ¿qué opciones de tratamiento adyuvante son razonables y justificables?, ¿cuáles son las pacientes de mal pronóstico y por tanto subsidiarias de tratamiento complementario?, ¿cuál o cuáles tratamientos adyuvantes beneficiarán a estas pacientes?, y en caso negativo ¿hay posibilidad de desarrollar algún tratamiento útil para estas pacientes? Los resultados publicados hasta la fecha, tanto de los estudios europeos como de los norteamericanos, no nos permiten responder a las cuestiones planteadas. Este podría ser el marco adecuado para el estudio de tratamientos vía intraperitoneal, con derivados del platino, con taxanos u otros. Serán necesarios estudios más controlados, en los que el estadiaje quirúrgico haya sido completo, y en los que la estratificación de los grupos sea homogénea, para poder dar respuesta a estas importantes interrogantes.

No obstante las anteriores consideraciones podemos señalar algunas guías prácticas:

– Tumores en estadio IA G1-2 e IB G1-2, diploides no precisan tratamiento adyuvante.

– Tumores en estadio IA-B G3 y en estadio IC y/o aneuploides, presentan una tasa de recidiva del 25%, y si además son del tipo de células claras esta tasa se eleva al 32%. Serían candidatas a tratamiento adyuvante.

De acuerdo con el Grupo Ginecológico Oncológico Español (GOGE) se propone para estas pacientes 3 ciclos de carboplatino (AUC 6).

Los tumores en estadios IIB y IIC deben ser tratados como los estadios III y IV, con esquemas de poliquimioterapia a base de derivados de platino y taxanos.

QUIMIOTERAPIA DE LA ENFERMEDAD AVANZADA.

Dos metaanálisis publicados en 1991 pusieron de manifiesto: 1) que las drogas derivadas del platino son drogas de elección en el tratamiento del cáncer de ovario; 2) que son más efectivos en combinación que como agentes únicos; 3) que las combinaciones de ciclofosfamida y un derivado del platino eran superiores a otras poliquimioterapias pero con menos toxicidad; y 4) que la efectividad del régimen era la misma independientemente de que el derivado del platino fuese el cisplatino o el carboplatino, si bien este último presenta nefro y neurotoxicidad menores. De esta forma la combinación ciclofosfamida-carboplatino pasó a convertirse en el tratamiento de elección de las pacientes estadio III subóptimo (enfermedad residual macroscópica), y estadio IV.

La cuestión de si la doxorubicina puede, o no, añadir eficacia a las combinaciones estándar no está totalmente resuelta, toda vez que la revisión a largo plazo de los ensayos que la incluían, parece indicar una tendencia en el sentido de una mejora en la tasa de supervivencia a largo plazo (>7 años), y es nuevamente el objeto de un ensayo europeo (ICON), con más de 1000 pacientes incluidas, y que no ha podido demostrarse diferencia significativa alguna entre los dos regímenes, si bien el seguimiento continúa. Las dosis de doxorubicina usualmente empleadas en combinación son de 50 mg./m².

Otro aspecto importante es el que se refiere a la intensidad de dosis de los derivados del platino utilizados en las combinaciones de poliquimioterapia. A la luz de los conocimientos actuales no hay evidencia de que dosis superiores a 75 mg./m² por ciclo se asocien con una mejora en las tasas de supervivencia, por lo que ésta debe considerarse la dosis de referencia. Por lo que se refiere al

carboplatino su dosificación ha mejorado con el concepto de dosificación, introducido por Calvert, del área bajo la curva de tiempo de concentración (AUC), que toma en consideración la tasa de filtración glomerular, lo que permite individualizar las dosis que cada paciente debe recibir. La dosis limitante para carboplatino en combinaciones de poliquimioterapia es AUC 7,5 aunque las dosis más habituales suelen estar en el nivel AUC 6.

En cuanto al adecuado número de ciclos de quimioterapia, para el tratamiento inicial de la enfermedad avanzada, el consenso general se establece en 6 ciclos administrados cada 21-28 días.

Los resultados preliminares del paclitaxel en el tratamiento del cáncer de ovario recidivante y/o resistente al platino mostraban respuestas de hasta el 40%. Estos datos tan esperanzadores llevaron a los investigadores a ensayar el paclitaxel en el tratamiento primario de la enfermedad avanzada. Los resultados del ensayo 111 del Grupo Ginecológico Oncológico Norteamericano (GOG) demuestran que la combinación de cisplatino 75 mg. /m² con paclitaxel 135 mg. /m² (infusión de 24 horas) es superior al tratamiento clásico de cisplatino 75 mg. /m² y ciclofosfamida 750 mg. /m², en términos de supervivencia global y libre de enfermedad. Un estudio europeo-canadiense confirmaba estos hallazgos por lo que se establece al esquema cisplatino-paclitaxel como el nuevo tratamiento estándar del carcinoma de ovario avanzado.

De igual modo numerosos grupos han investigado la combinación de carboplatino y paclitaxel, toda vez que ambos presentan actividad frente al cáncer de ovario. Esta combinación ha reemplazado ya, en muchos países, al cisplatino-paclitaxel.

Las dosis establecidas para las combinaciones son:

- Cisplatino 75 mg. /m² + Paclitaxel 135 mg. /m² (24h), o 175 mg. /m² (3h)
- Carbo platino AUC 4 a 7,5 + Paclitaxel 135 mg. /m² (24h), o 175 mg. /m² (3h), y el intervalo entre ciclos es de 3 semanas.

De acuerdo con el GOGG el esquema propuesto sería:

Carboplatino AUC 6 + Paclitaxel 175 mg./m² (3h).

Las pacientes en las que la cirugía primaria no fue posible se reevalúan tras el tercer ciclo de quimioterapia, observándose que aquellas que han respondido y permiten una cirugía de citorreducción secundaria presentan una mejora en la supervivencia a 2 años (56% frente a 46% en las que no respondieron al 3º ciclo).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE.

Los resultados del tratamiento inicial son los que nos guiarán en la elección del tratamiento de la recidiva. Las pacientes que inicialmente respondieron al tratamiento con derivados del platino y han tenido un intervalo libre de enfermedad > 6 meses se consideran clínicamente sensibles al platino y generalmente suelen tener buena respuesta (tasas de hasta el 60%) a re-tratamientos con derivados del platino y paclitaxel. Por el contrario las pacientes que recidivan antes de 6 meses del final de la quimioterapia con platinos o que progresan durante la misma se consideran platino-refractarias; son pacientes de mal pronóstico con una tasa de respuestas a los re-tratamientos con derivados del platino inferior al 10%. En estas pacientes los taxanos como agentes únicos producen tasas globales de respuesta del 14-30%.

Otros tratamientos para la enfermedad recurrente refractaria al platino son:

- Hexametilmelamina: tasa de respuesta 15%.
- Ifosfamida: excelente pero muy tóxica.
- Topotecan: 1,5 mg./m²/día x 5 días. Inhibidor de la Topoisomerasa I. Importante toxicidad hematológica. Tasa de respuesta: 20%.
- Gemcitabina: 800 mg./m² x 3 cada 4 semanas. Nuevo antimetabolito. Tasa de respuesta 10-40%.
- Etopósido: 50 mg/día, oral x 20 días cada 4 semanas. Tasa de respuesta 10%.
- Tamoxifen: 30-40 mg/día, oral, hasta progresión. Tasa de respuesta 17%.

A pesar de que la respuesta a tratamientos de 2ª línea no es inusual, las respuestas tienden a ser breves y las supervivencias de larga duración son raras. A pesar del desarrollo de nuevos y promisorios productos, las expectativas para la mayoría de pacientes que recidivan continúan siendo sombrías. Por este motivo el desarrollo de tratamientos paliativos que mejoren la calidad de vida y el retraso en la aparición de síntomas debe ser un objetivo prioritario en la atención a estas pacientes.

PERSPECTIVAS DE LA QUIMIOTERAPIA.

La quimioterapia del cáncer de ovario está cambiando rápidamente y constituye un campo con grandes retos y grandes logros por conseguir. El futuro del tratamiento del cáncer de ovario puede vislumbrarse en dos fases principales:

1.- A corto-medio plazo:

– De una parte la profundización de los estudios en curso nos darán una idea más certera en cuanto a las combinaciones de drogas más idóneas, que indudablemente pasarán por la confirmación de combinaciones de derivados platínicos y taxanos, estando pendiente de ver cuál sea el papel de las antraciclinas, inhibidores de las topoisomerasas y nuevos antimetabolitos en los nuevos esquemas terapéuticos.

– Otro aspecto importante es el que se refiere a la intensidad de dosis y al tiempo de infusión: algunos estudios en marcha parecen indicar posibilidades de rescate, en pacientes con cáncer de ovario recurrente, con infusiones prolongadas de paclitaxel.

– Es necesario clarificar cuál sea el beneficio que tratamientos de intensificación quimioterápica, con rescate de células progenitoras periféricas, puedan dar a grupos determinados de pacientes con tumores de quimiosensibilidad probada y alto riesgo de recidiva tras el final de la quimioterapia estándar.

– La utilización de los fármacos citoprotectores (amifostina y otros), así como las medidas de soporte (nuevos antieméticos, estimuladores de colonias, eritropoyetina, trombopoyetina y otros) quizás nos permitirán una mayor intensidad de dosis y/o el mantenimiento de los esquemas terapéuticos.

2.- A largo plazo: entraríamos en todos aquellos tratamientos, actualmente objeto de investigación, de los que los clínicos y pacientes esperamos mucho. Se encuentran aquí: la quimioterapia vehiculizada mediante anticuerpos monoclonales, los moduladores de la respuesta biológica, los agentes antiangiogénesis, nuevos radioisótopos, la terapia génica, etc.

2.3.3 PAUTA DE TRATAMIENTO.

2.3.3.1 CATEGORÍAS TERAPÉUTICAS.

Después de lo expuesto parece lógico que se establezcan las siguientes categorías terapéuticas:

1-Pacientes en estadios IA e IB con tumor bien y moderadamente diferenciado.

2-Pacientes en estadios IA y IB con tumor pobremente diferenciado junto con pacientes de los estadios IC y II.

3-Pacientes en estadio III óptimo.

4-Pacientes en estadios III subóptimo y IV.

2.3.3.2 ENFERMEDAD EN ESTADIO IA Y IB CON TUMORES BIEN Y MODERADAMENTE DIFERENCIADOS.

Sobre la base del estudio publicado por Young y cols la supervivencia de pacientes en estadio I con pronóstico favorable (tumores en estadio IA e IB bien y moderadamente diferenciados) que tienen una cirugía adecuada para estudio de extensión probablemente no precisa tratamiento coadyuvante. Aquí se puede considerar la cirugía conservadora temporal en pacientes jóvenes con deseo de descendencia, para completar la cirugía en cuanto se consigue el objetivo.

PAUTAS PARA EL TRATAMIENTO

| PAUTAS PARA EL TRATAMIENTO | |
|----------------------------|----------------------------|
| CATEGORIA 1 | CATEGORTIA 2,3,4 |
| CIRUGIA EXCLUSIVAMENTE | CIRUGIA + QUIMIOTERAPIA |

INDICACIONES PARA CIRUGIA CONSERVADORA

- PACIETNE EN EDAD REPRODUCTIVA Y CON DESEOS DE TENER HIJOS
- LA CIRUGIA DEBE INCLUIR ESTADIAJE QUIRURGICO
- CLASIFICACION DE LA FIGO Ia G-1-2
- SEGUIMIENTO ADECUADO.

2.3.3.3 ENFERMEDAD EN ESTADIOS IA Y IB CON TUMORES POBREMENTE DIFERENCIADOS, JUNTO CON PACIENTES DE LOS ESTADIOS IC Y II.

En contraste, las pacientes en estadio I con factores de pronóstico desfavorable y las del estadio II son candidatas a programas de tratamiento coadyuvante. El tratamiento postcirugía recomendado a través de los ensayos del GOG no establece un beneficio definitivo del P32 intraperitoneal o del melfalan oral. No está claro que la supervivencia obtenida del 80% a los 5 años para las pacientes de ambas ramas del protocolo del GOG sea mejor que la simple cirugía con estadificación adecuada de la enfermedad.

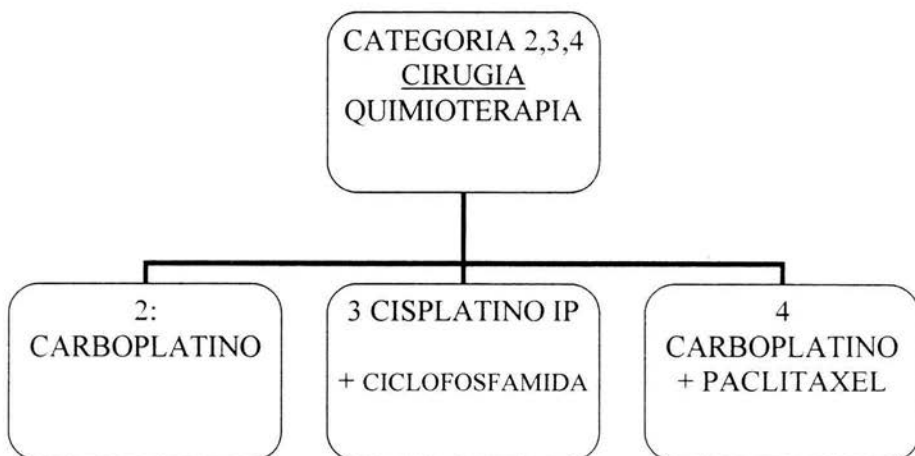
Desde luego las pacientes con histología de células claras y la enfermedad en estadio II parece que tiene un pronóstico peor, por lo que si no entran en estudios comparativos parece claro que se sometan a tratamientos de programas de quimioterapia con cisplatino o carboplatino en monoterapia.

2.3.3.4 ENFERMEDAD EN ESTADIO III ÓPTIMO.

El cisplatino por vía intraperitoneal junto con ciclofosfamida se asocia con una mejora en la supervivencia frente al cisplatino + ciclofosfamida por vía intravenosa. El estudio del intergrupo (INT 0051) (4) en el que participan el SWOG, GOG el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG), aleatorizan 546 pacientes elegibles a cisplatino intraperitoneal (100 mg/m²) más ciclofosfamida intravenosa (600 mg/m²) frente a cisplatino (100 mg/m²) intravenoso más ciclofosfamida (600 mg/m²). Los ciclos se repiten cada 3 semanas hasta 6 ciclos. Se exige cirugía de second look en las pacientes que no tienen evidencia de enfermedad al término de la quimioterapia. Las pacientes se estratificaron antes de la distribución para el tratamiento por el tamaño del tumor residual (0 a <0,5 cm. de enfermedad residual frente a 0,5 a <2 cm. de tumor residual). Las pacientes elegibles sin evidencia clínica de enfermedad al término de la quimioterapia, a las que se les practica un adecuado second look, tienen respuesta completa patológica el 36% en la rama del cisplatino intravenoso frente al 47% en la rama del cisplatino intraperitoneal (P = 0.06). La supervivencia de las pacientes elegibles en la rama intraperitoneal (mediana estimada = 49 meses, 95% de IC 42-56 meses) era significativamente más prolongada (P = 0.02) que en la rama intravenosa (mediana estimada = 41 meses, 95% de IC 34-47 meses). La ratio estimada de muerte de la vía intraperitoneal frente a la intravenosa es de 0.76 (95% de IC 0.61-0.96). De considerable interés resulta que el oto, neuro y mielotoxicidad es

significativamente más frecuente en rama intravenosa. Este simple cambio de vía de administración de intravenoso a intraperitoneal del cisplatino, resulta para las pacientes un aumento de supervivencia y significativamente menos toxicidad para la enfermedad en estadio III óptimo.

PAUTAS PARA TRATAMIENTO ADYUVANTE



2.3.3.5 ENFERMEDAD EN ESTADIO III SUBÓPTIMO Y ESTADIO IV.

Los resultados del ensayo 111 del GOG que compara el régimen cisplatino más ciclofosfamida con cisplatino más paclitaxel son favorables a este último régimen; es por lo que se ha convertido este último en el nuevo régimen estándar para el tratamiento del cáncer epitelial de ovario en etapas avanzadas.

TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN DESPUES DE RESPUESTA.

Las pacientes con cáncer avanzado de ovario que tienen respuesta patológica completa demostrada en la cirugía de second look tienen una probabilidad de recidiva del 50% en un periodo de 5 años. En este punto y fuera de un estudio no está indicado otro tratamiento adicional. Los grupos GOG, SWOG y EORTC tienen estudios en fase III para valorar el P32 intraperitoneal, altas dosis de interferón-alfa o cisplatino intraperitoneal. Los resultados de estos estudios no estarán disponibles hasta dentro de muchos años.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO REFRACTARIO O RECIDIVANTE.

Hasta la fecha no hay evidencia convincente de que algún método reproducible cure la recidiva o la enfermedad refractaria por cáncer de ovario después del fracaso de la quimioterapia inicial. El beneficio en la supervivencia con el tratamiento de segunda línea también es cuestionable. Como consecuencia las mujeres que desean tratamiento se las debe estimular a la participación en ensayos clínicos de fármacos nuevos.

Como en las pacientes de estadio III con cirugía óptima o subóptima después de completado el tratamiento con quimioterapia que contiene platino tienen una probabilidad de recidiva del 70%, existe en ellas un intento de aumentar la supervivencia de estas pacientes, en las que se indica una segunda cirugía, la utilidad de nuevos cistostáticos como la alretamida o la consolidación con 3 frente a 12 ciclos de paclitaxel en 3 horas de infusión.

2.3.4 SEGUIMIENTO.

El seguimiento de la enferma tratada por cáncer de ovario se hace mediante la clínica, pruebas de imagen, marcadores tumorales y en ocasiones quirúrgicos mediante la cirugía de second look.

La anamnesis de la paciente nos informa de los síntomas, dolor, abultamiento del abdomen, hemorragia genital, junto con la exploración clínica mediante la inspección de vagina con espejuelo, toma de citología y el tacto bimanual que detecta si la pelvis está libre u ocupada por alguna tumoración.

Las pruebas de análisis, hemograma y bioquímica se hacen para detectar la posibilidad de los tumores inducidos por la quimioterapia como por ejemplo casos de leucemia.

Mediante las pruebas de imagen (ecografía, TC, RM), cada uno debe elegir a la que más habituado esté en su modo de interpretación.

Las determinaciones seriadas del marcador tumoral CA-125 en el seguimiento de las pacientes es de gran utilidad. El panel de expertos de la Conferencia de Consenso Europeo (Allen, 1993) recomendó que hoy en día el marcador CA-125 es el único válido en el seguimiento del cáncer epitelial de ovario, y añade que la

elevación del marcador como único dato de enfermedad no es suficiente para el diagnóstico de la recidiva. La elevación de las determinaciones del CA-125 suele preceder a la aparición de la recidiva de la enfermedad, incluso meses antes de hacerse clínicamente evidente y se estima que puede adelantarse el diagnóstico en 4-6 meses; resulta excepcional que la paciente esté asintomática más de un año con el marcador elevado.

Otros autores, sin embargo, consideran que la elevación del CA-125 es criterio suficiente para empezar el tratamiento de la recidiva, aunque no está demostrado que el inicio del tratamiento antes de que aparezcan otros datos clínicos o pruebas de imagen positivas mejore los resultados. Si se considera seguir este criterio, se recomienda confirmar la elevación con dos determinaciones de al menos un mes de intervalo de separación, y que la segunda tenga una cuantificación al menos de 100 U/ml.

La exploración quirúrgica del abdomen mediante la cirugía de second look afina más en cuanto al diagnóstico de recidiva pero existen detractores de la técnica porque afirman que aún en respuesta completa patológica se observa una alta proporción de recidivas, que no existe una terapia de salvación para tratar la paciente con respuesta parcial, e incluso afirman que no hay datos que esta cirugía prolongue la supervivencia de las enfermas. La justificación de la cirugía del second look estriba en que hace una buena selección de pacientes, para no hacer más tratamiento en aquella con respuesta completa patológica, y en caso de respuesta parcial, realizar una cirugía reductora secundaria asociado a tratamiento sistémico de salvación.

El régimen de vigilancia para estas pacientes se realiza cada 3 meses durante los dos primeros años que siguen al tratamiento primario. Las pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia se vigilan según la periodicidad del ciclo, donde se valora la analítica, se ajusta la dosis y se produce la hospitalización en las combinaciones de quimioterapia que lo precisen. Si existe alguna anomalía en estas visitas periódicas se hacen exploraciones selectivas. Toda paciente tratada de un tumor epitelial maligno de ovario está en situación de riesgo permanente por lo que resulta imprescindible efectuar control de las áreas anatómicas susceptibles de afectarse nuevamente por la enfermedad. Terminado el tratamiento se establecen revisiones cada 3 meses durante los 2 primeros años, posteriormente hasta los 5 años cada 6 meses y cada año de por vida.

CAPITULO III

3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los tumores anexiales representan una patología ginecológica frecuente. El diagnóstico diferencial es complejo debido a que anatómicamente los anexos están formados por las trompas de Falopio, el ligamento redondo, los ovarios y las estructuras en el interior del ligamento redondo que se formaron a partir de los restos embrionarios. Otro de los desafíos diagnósticos está relacionado a la urgente necesidad de identificar procesos potencialmente malignos, basados en el concepto fundamental que el tratamiento temprano del cáncer está relacionado con una disminución de la morbilidad y mortalidad. La etiología varía considerablemente con la edad. En pacientes premenáuricas, gran parte de las neoplasias se originan en las células germinales y exigen una exploración quirúrgica inmediata. Los tumores del estroma, de células germinales y epiteliales predominan en mujeres posmenopáusicas y deben ser considerados malignos hasta que se demuestre lo contrario. Durante el período fértil, la detección de anomalías pelvianas es más frecuente por la mayor concurrencia a exámenes periódicos. A pesar que los tumores son más frecuentes dentro de este grupo etario, la mayoría son histológicamente benignos.

Debido a que es difícil diagnosticar pequeñas masas anexiales por el examen físico, la ecografía es la técnica más útil para la valoración preoperatoria. En presencia de todos los criterios para el diagnóstico de malignidad (tamaño, número de septos, excrecencias y ecogenicidad) el valor predictivo positivo de esta prueba es del 70

a 80% y la habilidad para descartarla (valor predictivo negativo) ha sido de 90 a 95%.

3.2 OBJETIVO GENERAL.

Identificar los factores preoperatorios de malignidad de las masas anexiales en el Hospital Juárez de México Departamento de Oncología.

3.3 ESTRUCTURA Y ESTRATEGIA.

Estudio retrospectivo, observacional, clínico, no experimental replicativo.

3.4 CRITERIOS DE INCLUSION Y DE ELIMINACION PARA EL ESTUDIO.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN..

Todas las pacientes que ingresen al Servicio de Oncología con Diagnostico de Masa anexial en el Hospital Juárez de México en el periodo de 1ro de enero 2000 a 31 de diciembre 2003.

Todas las pacientes que fueron operadas con diagnostico de masa anexial en el Servicio de Oncología del Hospital Juárez de México en el periodo de 1ro de enero 2000 a 31 de diciembre 2003.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Pacientes con Expediente incompleto.

Pacientes sin diagnostico preoperatorio.

3.4.1 TECNICAS.

Exploración clínica, exploración quirúrgica.

3.4.2 ESQUEMA TERAPEUTICO.

Manejo del estado agudo en su caso.

3.4.3 ESTUDIOS DE LABORATORIO.

Exámenes preoperatorios.

3.4.4 ESTUDIOS DE GABINETE.

Ultrasonido pélvico

3.4.5 ESTUDIOS ESPECIALES.

Marcadores tumorales: Ca-125, AFP, DHL, FBGCH

3.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se realizara el reclutamiento por cuota.

3.6 PRUEBA ESTADISTICA.

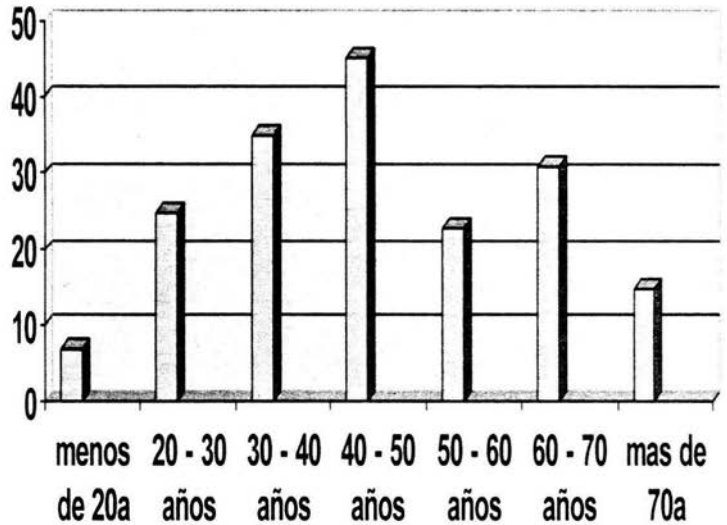
Se realizaran medidas de tendencia central.

Se tomara Chi cuadrada para identificación de los factores preoperatorios en su caso.

3.7 MATERIAL Y METODOS.

De enero 2000 a diciembre 2003 se revisaron 181 expedientes de pacientes que ingresaron al servicio de Ontología del Hospital Juárez de México, con diagnóstico de mas anexial, la cual se identificó mediante exploración física o mediante la utilización de ultrasonografía abdomino-pélvica, se excluyeron todos las pacientes que no contaran con expediente completo o que no se recabara estudio histopatológico, así como las pacientes que se llevaron a cirugía sin diagnóstico preoperatorio. La edad promedio de 41.8 años (rango 15 – 86), la distribución de acuerdo a la edad ve en la grafica 1. El tiempo de evolución de la sintomatología fue de 4.7 meses con rango de 0.23 a 180 meses, 29 pacientes fueron nubliles; Se realizo ultrasonido pélvico – abdominal en el 98.4 % de las pacientes recabando características ultrasonograficas de la lesiones. Se realizo marcadores tumorales (Ca- 125) en el 91.17% de los casos y Alfa-feto-proteína, fracción beta de la gonadotropina corionica humana y deshidrogenada láctica, de acuerdo a las características clínicas de los pacientes. No se realizo ultrasonografía en el 1.65% de los caso ya que ameritaron intervención de urgencia así como en el 8.8% de los casos no se realizo marcador tumoral Ca-125.

Grafica 1: Distribucion de acuerdo a edad



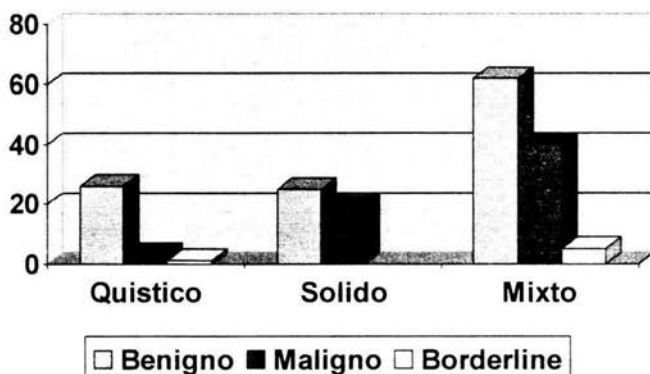
Análisis estadístico:

Los resultados son presentados como un análisis descriptivo. Las variables continuas se expresan como media \pm desvío estándar y las variables categóricas como porcentajes. La comparación entre ecografía y anatomía patológica fue hecha empleando el análisis de chi cuadrado para proporciones. Para determinar la sensibilidad se empleó la relación: verdadero positivo/total de tumores malignos; para la especificidad: verdadero negativo/total de tumores benignos; para el valor predictivo positivo: verdadero positivo/total de positivos; el valor predictivo negativo: verdadero negativo/total de negativos.

3.8 RESULTADOS.

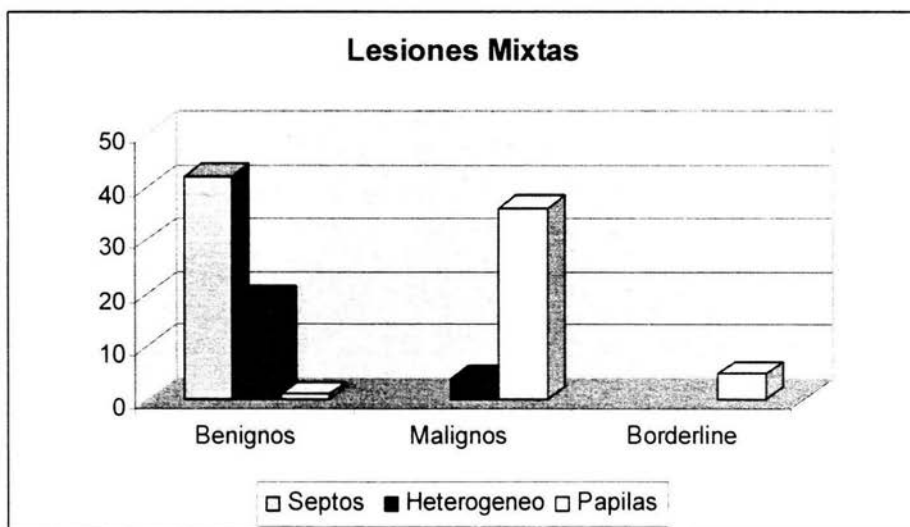
De las 181 pacientes 110 fueron premenopáusicas y 71 posmenopáusicas. 30 fueron quísticas, 44 sólidas y 107 mixtas, las mixtas a su vez se subdividieron en mixtas con septos simple, mixtas con formación de papilas y mixtas heterogéneas. Se presentaron en forma bilateral en 32 (17.6%), unilateral en 128 (70.7%) y no se pudo determinar solo en 21 (11.6%).

Características Ultrasonograficas

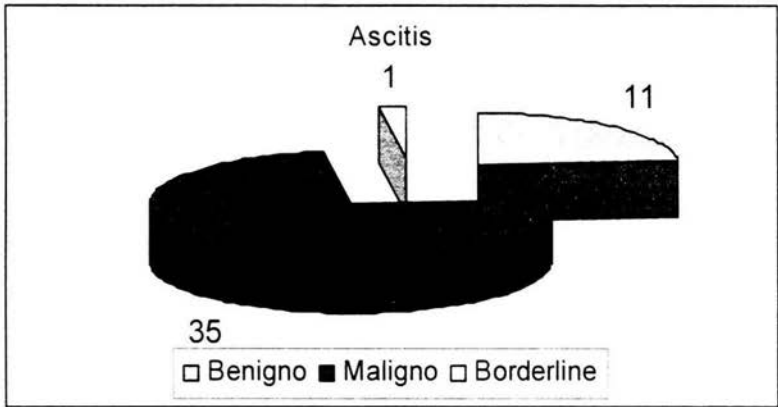


De las lesiones líquidas simples correspondieron: 26 benignas (86%), 3 malignas (10%) y una borderline (3.3%), las sólidas correspondieron a 19 malignas (44.1%), 25 benignas (55.8%), de las cuales 37% correspondieron a leiomiomatosis uterina y 16% a tumores del estroma (fibromas ováricos). Las masas mixtas fueron 107, 62 benignas, 40 malignas y 5 borderline; a su vez se subdividieron como: con septos simples, con formación de papilas y heterogéneas. Las que se presentaron como septos simples 42

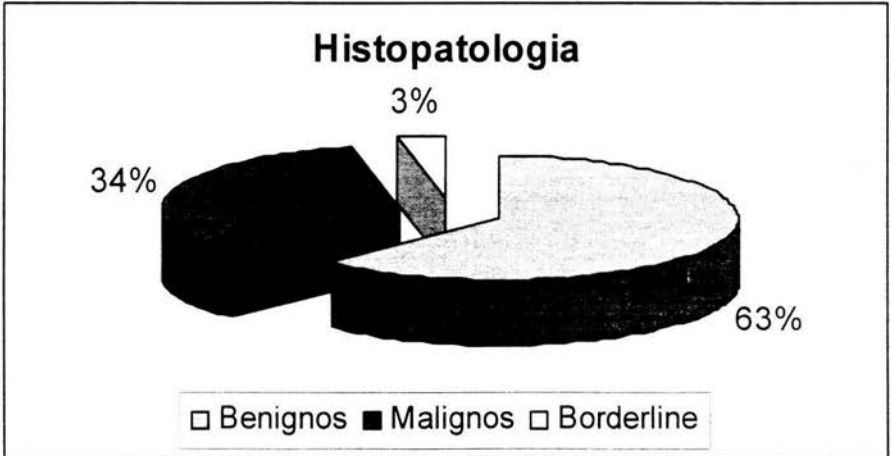
(100%) correspondieron a lesiones benignas, lesiones heterogéneas sin formación de papilas fueron 23, 19 correspondieron a lesiones malignas (82.6%), y 4 lesiones benignas (17.3%), de las que formaron papilas fueron 42; 36 (85.7%) correspondieron a lesiones malignas invasoras, 5 (11.9%) a lesiones borderline y 1 (2.3%) a lesiones benignas, la cual correspondió a una lesión no ginecológica (apendicitis aguda).



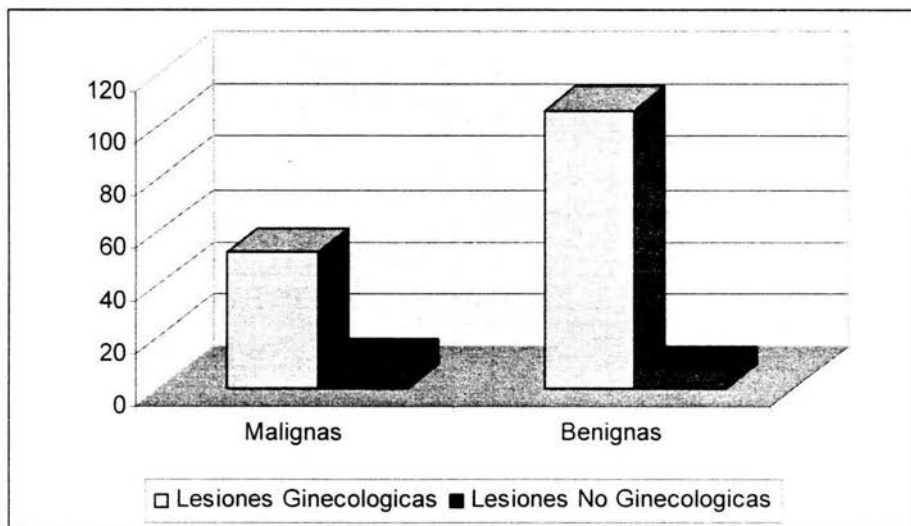
47 (25.9%) se presentaron con ascitis de las cuales 11 fueron benignas y 35 malignas; de las lesiones benignas que se presentaron con ascitis fueron: 3 quistes mucinosos, 3 quistes endometriales, 2 tuberculosis peritoneal, un quiste seroso, un quiste luteinico, y un teratoma maduro.



El resultado de patología mostró 113 diagnósticos benignos, 62 malignos y 6 borderline.



Así como se identificaron: 106 lesiones benignas ginecológicas, 7 no ginecológicas, 52 lesiones malignas ginecológicas y 10 no ginecológicas.



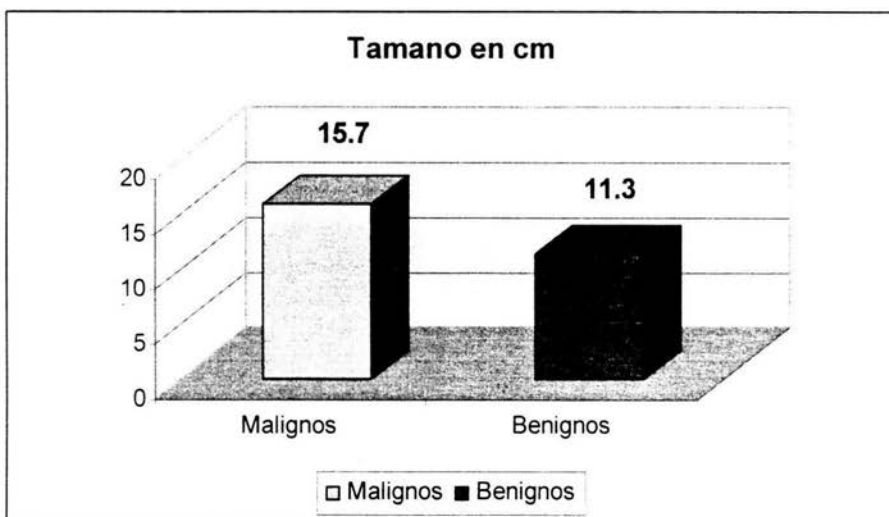
La sintomatología mas común fue dolor abdominal, (40.8%), seguida del aumento del perímetro abdominal (34.8%), la forma asintomática se vio en el 12.7% así como fue necesaria cirugía de urgencia por abdomen agudo en el 6.62% de los casos, los síntomas pueden verse en la tabla 4.

TABLA 4.

| SINTOMA | n | % |
|----------------------------------|----------|----------|
| Dolor Abdominal | 74 | 40.8 |
| Aumento del Perímetro Abdominal | 63 | 34.8 |
| Alteraciones del Ciclo Menstrual | 25 | 13.8 |
| Sintomatología Digestiva | 25 | 13.8 |
| Asintomática | 23 | 12.7 |
| Dolor pélvico | 20 | 11.0 |
| Sensación de Pesantez | 15 | 8.2 |
| Abdomen agudo | 12 | 6.6 |
| Sintomatología Urinaria | 2 | 1.1 |
| Disnea | 2 | 1.1 |

Los signos principales fueron, líquido de ascitis en 47 (25.9%), masa palpable en 19 (14.9%), y pérdida de peso en 19 (10.4%) de las lesiones malignas.

Para determinar el tamaño se tomó el diámetro mayor por ultrasonograma el cual para lesiones benignas fue de 11.3 cm. ($r= 4-34$ cm), y para las lesiones malignas fue de 15.7cm ($r= 4-36$).



De los malignos fueron 62 de los cuales 10 correspondieron a neoplasias malignas no ginecológicas (16.1%) el cistoadenocarcinoma seroso en 22 (42.3%) y el disgerminoma en 8 (15.3%); los tumores epiteliales fueron los más comunes seguidos de los germinales y del estroma (Tabla 5).

TABLA 5

| DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO | n | % |
|--|----------|----------|
| Epiteliales | 31 | 59.6 |
| Germinales | 11 | 21.1 |
| Estroma de cordones sexuales | 10 | 19.2 |

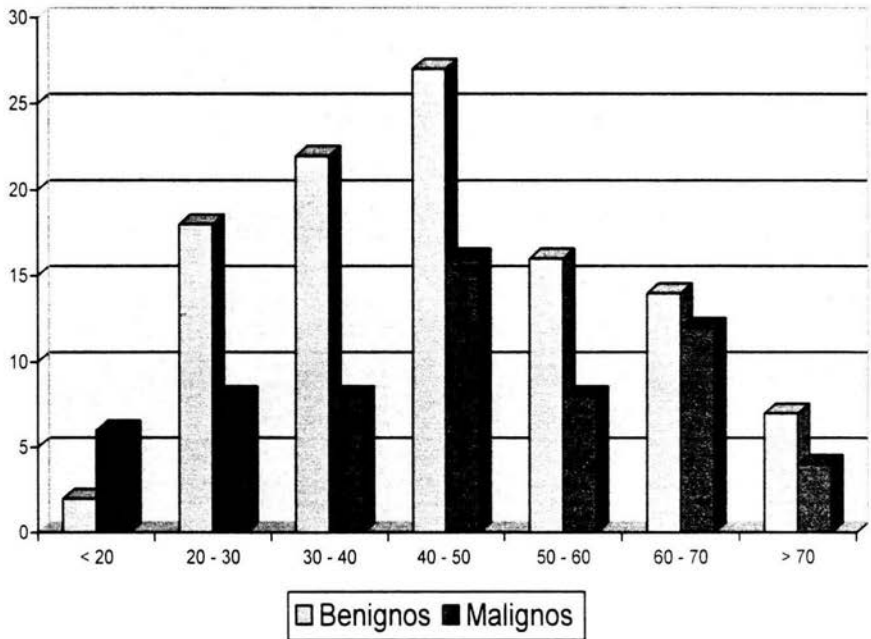
113 se reportaron como lesiones benignas (tabla 6), de las cuales 106 fueron por causa ginecológica y fueron: cistoadenoma seroso 35 (33.0%), quistes endometriosis 17(16.0%), leiomiomatosis en 13 (12.2%) y teratomas maduros en 13 (12.2%) y otros no ginecológicos en 7(6.1%). De las lesiones no ginecológicas (n=7) fueron: apendicitis aguda en28%, tuberculosis peritoneal 28%, textilota 14.2%, lipoma retroperitoneal 14.2%, paraganglioma 14.2%.

TABLA 6

| DIAGNOSTICO HISTOLOGICO | n | % |
|--------------------------------|----------|----------|
| Cistoadenoma seroso | 35 | 33.0 |
| Quiste endometrioso | 17 | 16.0 |
| Leiomiomatosis | 13 | 12.2 |
| Teratoma Maduro | 13 | 12.2 |
| Abscesos Paratubario | 7 | 6.6 |
| Quiste Paratubario | 7 | 6.6 |
| Cistoadenoma Mucinoso | 6 | 5.6 |
| Fibroma de ovario | 5 | 4.7 |
| Tumor de Brenner | 2 | 1.8 |
| Quiste Luteinico | 1 | 0.9 |
| Otros No ginecológicos | 7 | 6.1 |

La edad media de la población fue de 46.1 años (r= 15 – 86), se dividieron igualmente por grupo de edad (grafica 5), así como se realizó una comparación contra las malignas.

Grafica 5: Por grupo de edad



De acuerdo a tiempo de evolución para las lesiones malignas fue un promedio de 6.8 meses (rango 8 días – 5 años) presentándose solo un cuadro agudo; el que presento 5 años de evolución se presento como una lesión de bajo grado así como estadio clínico Ia. Para las lesiones benignas fue el tiempo promedio de 10.5 meses (rango de 7 días – 10 años), donde la sintomatología de 10 años correspondió a un quiste endometrial, así como en este grupo fue donde se identificaron las lesiones asintomáticas; 17 en total así como 3 cuadro de abdomen agudo que ameritaron exploración inmediata.

Se realizó marcador tumoral Ca125 en 158 pacientes (87.2%) de los cuales (44.9%) se encontró alto y 88 (55.6) dentro de límite normal.

De las lesiones benignas que elevaron marcador fueron 32 (28%), siendo las que presentaron falsas positivas las lesiones: Quiste endometrial en 10 casos (31%), seguido de cistoadenoma seroso en 6 (18%) Tabla 7.

TABLA 7: Lesiones Benignas con Marcador Tumoral elevado

| Histología Benigna | n | % |
|---------------------------------|----------|----------|
| Quiste endometrial | 10 | 31 |
| Cistoadenoma seroso | 6 | 18.7 |
| Leiomiomatosis | 5 | 15.6 |
| Enfermedad Inflamatoria Pélvica | 3 | 9.3 |
| Cistoadenoma Mucinoso | 2 | 6.2 |
| Fibroma de ovario | 2 | 6.2 |
| Teratoma quistito maduro | 1 | 3.1 |
| Tumor de Brenner Benigno | 1 | 3.1 |
| Quiste Luteínico | 1 | 3.1 |
| Tuberculosis peritoneal | 1 | 3.1 |

De las lesiones malignas que no elevaron marcador fueron 16 de las cuales solo 8 (12%) se consideraron lesiones epiteliales primarias y 8 correspondieron a lesiones no ginecológicas y lesiones derivadas del epitelio germinal; y estas fueron: cistoadenocarcionma seroso en 5, carcinoma de células claras 1, cistoadenocarcinoma mucinoso 1, y cistoadenocarcinoma endometroide 1, de los cuales fueron grado I y II y solo el carcinoma de células claras fue grado III.

TABLA 8: Lesiones epiteliales Primarias de Ovario con Marcador Negativo

| Histología Maligna | n | % |
|------------------------------------|---|------|
| Cistoadenocarcionma seroso papilar | 5 | 62.5 |
| Cistoadenocarcionma Mucinoso | 1 | 12.5 |
| Cistoadenocarcinoma Endometroide | 1 | 12.5 |
| Carcinoma de Células claras GIII | 1 | 12.5 |

Se realizó un análisis comparando los hallazgos ultrasonograficos considerando una lesión benigna como: que fuera quística simple, quística lobulada sin formación de papilas, que fuera unilateral, las demás se consideraron lesiones malignas. El diagnostico definitivo se realizo mediante estudio histopatológico. El 72.9% reunieron criterios de benignidad y 24% de malignidad. Se confirmo la malignidad en el 81% de las pacientes con lesiones sospechosas de malignidad y en 24% de las que presentaron lesiones no sospechosas.

3.9 DISCUSION.

Los tumores anexiales representan una patología ginecológica frecuente. Durante el periodo fértil, la detección de anomalías pélvicas es más frecuente por la mayor concurrencia a exámenes periódicos. A pesar que los tumores son más frecuentes dentro de este grupo etario, la mayoría son histológicamente benignos.

Una masa anexial usualmente compromete el ovario dada la gran predisposición de este a las neoplasias. Se calcula que el 5% al 10% de las mujeres en EU. Se someten a cirugías por sospecha de masa ovárica y cerca del 10% al 20% de estas tendrán malignidad.

La gran mayoría de las masas serán benignas y es importante determinar preoperatoriamente la posibilidad de que sea maligna con el fin de minimizar el número de procedimientos quirúrgicos. Se requiere de una historia clínica y examen físico completo, así como el uso de ultrasonido y determinación del marcador tumoral dependiendo del aspecto de la masa y el grupo de edad (Ca 125, Alfa Feto Proteína, Beta-HCG, Deshidrogenasa láctica, etc.). El manejo después de penderá de la combinación de los hallazgos factores predictivos, incluyendo la edad y estado de menopausia, el tamaño, la uní o bilateralidad, el aspecto ecográfico, presencia o ausencia de síntomas y el nivel del marcador tumoral.

La incidencia relativamente elevada de la masa anexial como indicación quirúrgica, generan la inquietud por encontrar elementos que permitan predecir adecuadamente el riesgo de hallazgo de patología maligna durante la intervención; la sospecha injustificada de malignidad implicará, la innecesaria referencia de la paciente a centros de mayor complejidad, con las consecuencias económicas y psicológicas imaginables. Por otro lado, pueden ser devastadoras las

consecuencias del abordaje quirúrgico efectuado por profesionales no entrenados adecuadamente para tratar una masa anexial maligna, pensado esto en términos no sólo médicos sino, también, económicos y legales.

El cáncer ovárico es una causa importante de mortalidad por enfermedad maligna ginecológica en los Estados Unidos, afectando 1 en 56 mujeres y causando acerca de 14.500 muertes anualmente. La historia natural de esta enfermedad no esta bien entendida; así, no ha habido reducción en la mortalidad de esta causa en los pasados 60 años. El cáncer ovárico se presenta generalmente en estadios avanzados, reduciendo mucho las oportunidades de la terapia curativa. La tasa de 5 años de sobrevivencia para la etapa 1 enfermedad es aproximadamente 75%, mientras que la tasa de sobrevivencia para la etapa IV de la enfermedad está acerca de 14%. Más de 80% de casos ocurre en mujeres sobre la edad de 50.

CRITERIOS SONOGRAFICOS PARA BENIGNIDAD

Quistes sencillos, quistes de uniloculares son más probables de ser benignos que quistes con múltiples septos. Además, quistes más pequeños son más probables de ser benigno; La presencia de componentes sólidos, de las proyecciones papilares, de paredes gruesas, y de ascitis sugiere totalmente la malignidad. Otras características sospechosas para la malignidad incluyen el tamaño más que 10 cm. y bilateralidad. Si cualquiera de estas características en presente en la mujer pre y posmenopáusica, los datos no sostienen seguimiento, y la exploración quirúrgica se debe considerar totalmente.

EL PAPEL DEL ULTRASONIDO DOPPLER

Bourne et al., en 1989, propusieron el uso de ultrasonido de color transvaginal Doppler como instrumento para la investigación en el cáncer ovárico. Los quistes ováricos malignos son quistes más vasculares que benignos a causa de neovascularización. El color y el sonido de pulso del Doppler pueden revelar la vascularidad de una masa anexial; así, puede ayudar a determinar cuáles quistes son más probables de ser maligno. El análisis de la forma de ondas de Doppler aumenta la sensibilidad y especificidad de los resultados obtenidos utilizando el color Doppler solo. Las neoplasias malignas a menudo tienen vascularidad ya que es rica en anastomosis arteriovenosas. Ellos a menudo son asociados con un bajo-resistencia, mientras que los tumores benignos tienen generalmente las pautas normales del flujo. El estudio inicial sugirió que los tumores ováricos malignos se pueden diferenciar de tumores benignos por el Doppler transvaginal a color. Kurjak et al. Examinó 680 pre- y posmenopáusicas con neoplasias ováricas y obtuvo una sensibilidad de 96% y una especificidad de 99% para distinguir entre neoplasias benignas y malignas cuando se usa un corte de operaciones de 0,4 para el índice de la resistencia para tumores benignos. En el estudio por Conway et al. 116 quistes simples fueron evaluados por ultrasonografía vaginal. Recientemente, Tekay y Jouppilla han puesto en cuestión el papel de Doppler a diferenciar entre masa benignas y malignas ováricas. Ellos contienden que hay la superposición significativa entre los valores de Doppler para masa benignas y malignas ováricas. Los datos del flujo de la sangre se deben considerar indicativos de la intensidad de angiogenesis de un tumor, pero de no puede servir como un marcador diagnóstico definitivo para el cáncer. Las tentativas claramente iniciales clasificar los tumores ováricos únicamente por su impedancia al flujo de la

sangre han sido demasiado simplista. Una solución parcial a este problema ha sido la introducción de otro "los parámetros vasculares," tal como el arreglo de vaso sanguíneo y ubicación, la forma de la forma de ondas de pulso del Doppler, y de la apariencia de un corte temprano diastólico, así como la evaluación de velocidades de flujo de sangre. Aún entonces la diferencia en parámetros de flujo en benigno contra lesiones malignas no siempre puede ser suficiente para formar una impresión diagnóstica firme. Una crítica común del Doppler a color es que el operario es nunca ciego a la imagen del B-MODO; así, hay una tendencia de buscar más duro para pautas de flujo de sangre de bajo-impedancia en lesiones con una apariencia maligna que hay en quistes sencillos de anexos. La literatura reciente en el color y/o el poder tridimensional Doppler es verdaderamente provocativa y, no sorprendentemente, el aumento muchas preguntas nuevas acerca de la regulación de angiogenesis de tumor, la densidad de naves de tumor, y de las diferencias entre la arquitectura de nave en crecimientos benignos y malignos. La descripción tridimensional del poder Doppler de angiogenesis de tumor podría tener muchas implicaciones clínicas, inclusive el descubrimiento temprano de cánceres ováricos y endometriales.

EL PAPEL DE CA-125:

CA-125 es una glicoproteína alto del peso molecular y de superficie celular. CA-125 se eleva en el 80% a 90% de mujeres con tumores ováricos, serosos y epiteliales y tiene un papel probado útil como instrumento en el descubrimiento de recurrencias de cáncer de ovario. Los tumores de Mucinosos se asocian menos frecuente a niveles elevados CA-125. Además, CA-125 pueden ser levantados en varias otras condiciones benignas y malignas, inclusive

endometriosis, los fibromas, adenomiosis, la enfermedad pélvica inflamatoria, la tuberculosis, el embarazo, y los tumores malignos del pulmón, del páncreas y mama. Así como del 1 a 3 % de la mujeres sanas. Como resultado la sensibilidad y especificidad pobres de CA-125 limita su uso como una única prueba para el cáncer ovárico temprano. Sin embargo, cuando CA-125 son elevados en la asociación con un hallazgo sonográfico anormal, especialmente en una mujer posmenopáusica, debe haber un índice alto de la sospecha para la malignidad ovárica.

Einhorn et al. midió CA-125 niveles en 100 mujeres que experimentan laparoscopia diagnóstica para masas palpables de anexos y encontraron elevación de CA-125 en 11 pacientes con lesiones no mucinosas de ovario. Semejantemente Schwartz encontró CA-125 elevado en masas benignas de mujeres posmenopáusicas. Auslander et al. utilizó CA-125 y ultrasonido vaginal en el seguimiento de 34 mujeres posmenopáusicas con quistes ováricos simples que miden menos de 5 cm. de diámetro y no encontraron los casos de la malignidad.

LAPAROSCOPIA O LAPAROTOMIA

La cirugía laparoscópica se asocia con la morbilidad operativa apreciablemente reducida, la estancia más corta del hospital, menos formación de adherencias, el dolor postoperatorio disminuido, tiempo más rápido de recuperación, y el costo reducido general al paciente y el hospital. El papel de laparoscopia en la masa sospechosa queda en la polémica. Sin embargo, el quiste sencillo es casi siempre benigno. Parker y Berek utilizaron el enfoque laparoscópico en 25

mujeres con masa anexial que se consideraron para tener un quiste benigno por la investigación sonográfica los criterios que incluyeron un diámetro menos de 10 cm.; la ausencia de componentes sólidos, de ascitis, de septos gruesos, o de intestinos adheridos; y un CA - 125 normal. Veintidós de estos fueron manejados exitosamente por laparoscopia con resección del anexo; ninguna de los especímenes patológicos reveló cualquier malignidad.

Algunos autores han evaluado la aplicación de la laparoscopia de casi todas masa anexiales, quistes aún más grande y éstos con características sonográficas sospechosas. De 1992 a 1996, Dottino et al. manejó a 160 pacientes con masa anexial por laparoscopia primaria. Sólo mujeres con la evidencia de la enfermedad metastásica bruta, una masa que extendió encima del ombligo, u otras indicaciones para la laparotomía se excluyeron. El ochenta y siete por ciento de los pacientes que experimentaron laparoscopia inicial tenían enfermedad benigna. La inspección y la sección visual congelada inmediata se utilizaron para evaluar el paciente para la malignidad, y para la mayoría de los pacientes en quién el cáncer se diagnosticó fueron manejados por laparotomía inmediata. Sin embargo, dos cánceres y tres tumores borderline no se identificaron en los cortes por congelación, y en seguimiento a largo plazo no se presentó. El diagnóstico patológico exacto de la sección congelada es esencial, e inmediato, apropiado preparar y tratamiento por laparotomía o laparoscopia deben estar disponible. Krissi et al. realizó exitosamente la resección laparoscópica en 21 mujeres posmenopáusicas de edad avanzada con quistes ováricos, complejos y sospechosos. Todos quistes eran benignos. Cuando el quiste ovárico posmenopáusico es sencillo y el flujo de Doppler y CA-125 son normal, recomendamos que el enfoque de laparoscópico sea considerado.

La eliminación laparoscopia de masas anexiales fue colonizada por ginecólogos que estaban entre los cirujanos laparoscópicos más experimentados. Sus informes iniciales en la literatura documentaron los resultados clínicos buenos, y éstos han alentado el uso esparcido de esta técnica. La eliminación de masas anexiales por laparoscopia es realizada más a menudo en los Estados Unidos por ginecólogos antes que oncólogos ginecológicos. Así, varios autores han acentuado preoperatoriamente factores de riesgo para la malignidad para reservar el enfoque de la laparoscopia para masa que son probables benignas. Opuestamente, algunos oncólogos ginecológicos recomiendan la exploración de laparoscópica para masas anexiales.

La cirugía laparoscópica es en la actualidad una alternativa quirúrgica para la resolución de la mayoría de los problemas ginecológicos, ya que casi todos los procedimientos son susceptibles de realizarse por esta vía. Sin embargo hay condiciones clínicas en las que su realización es controversial, y una de éstas corresponde al manejo de las masas anexiales, en las que existe potencialmente la posibilidad de malignidad.

La laparoscopia es considerada, en algunos centros, como la técnica estándar en el tratamiento de las tumoraciones anexiales, pero requiere una meticulosa valoración prequirúrgica. Vergote et al afirman que el abordaje laparoscópico debe restringirse a los casos en los que "exista evidencia de benignidad del quiste". El principal problema es que los métodos diagnósticos de los que disponemos (ecografía, marcadores...) no son infalibles.

Las ventajas de la laparoscopia respecto a la cirugía abierta en cuanto a dolor postoperatorio, estancia hospitalaria, sangrado quirúrgico y recuperación posterior han sido ampliamente demostradas. Sin embargo, se ha postulado el riesgo de diseminación de tumores malignos en el curso de un procedimiento laparoscópico. Canis et al., cifraron en 1% la posibilidad de metástasis en el área del trocar cuando la pieza se extraía en bolsa.

Existe un mayor riesgo de extensión cuando los tumores son grandes (>8-10cm); cuando se trabaja con elevada presión intraperitoneal o el neumoperitoneo se realiza con CO₂. La rotura del quiste fuera de la bolsa constituye un factor pronóstico independiente para el cáncer de ovario, debe evitarse siempre la fragmentación de los tumores ováricos fuera de la bolsa, así como la punción de masas con excrecencias intraquísticas. Kadar et al y Leminen et al, destacan la importancia del tiempo entre la laparoscopia y la cirugía reglada, como factor que ensombrece el pronóstico de los tumores ováricos malignos.

ANEXO



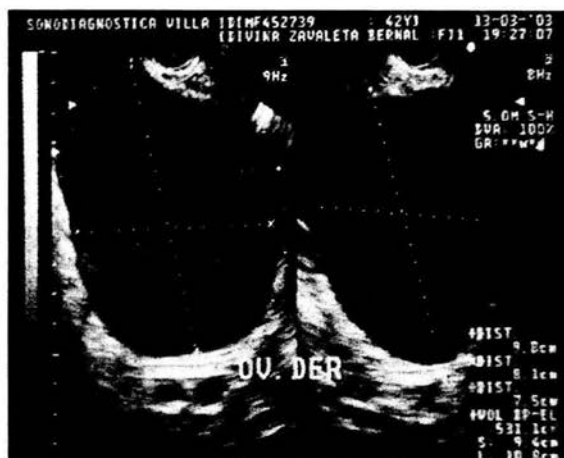
Masa pélvica compleja que correspondió a un quiste endometrioso



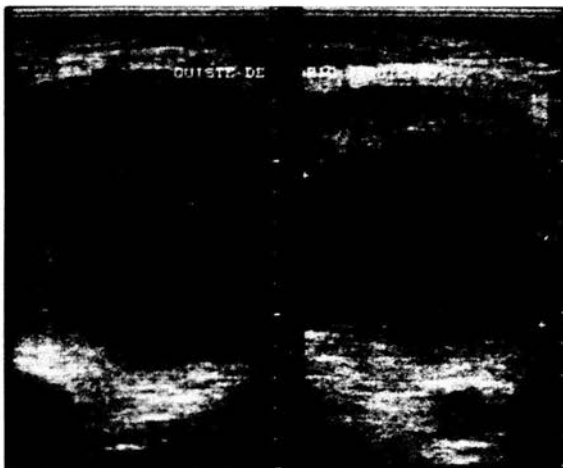
Masa anexial mixta pélvica que correspondió a un proceso agudo apendicular manejado previamente con antibióticos por 6 días.



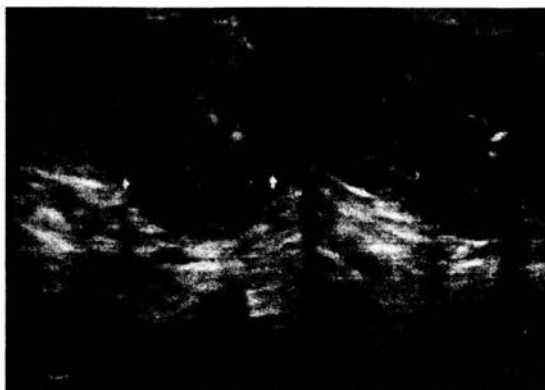
Masa quística pélvica que correspondió a un quiste paratubario benigno.



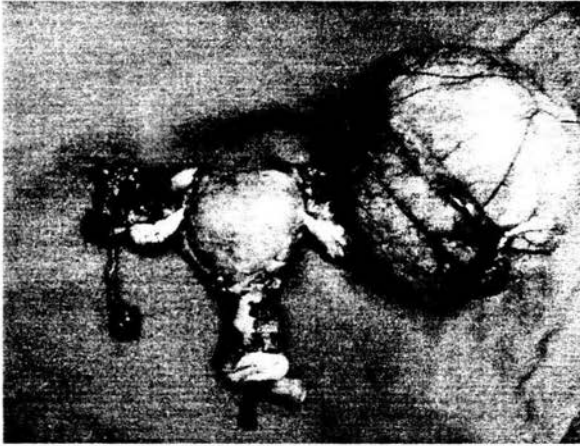
Masa anexial pélvica con septo único en su interior que correspondió a un tumor benigno del ovario histológicamente a cistoadenoma seroso



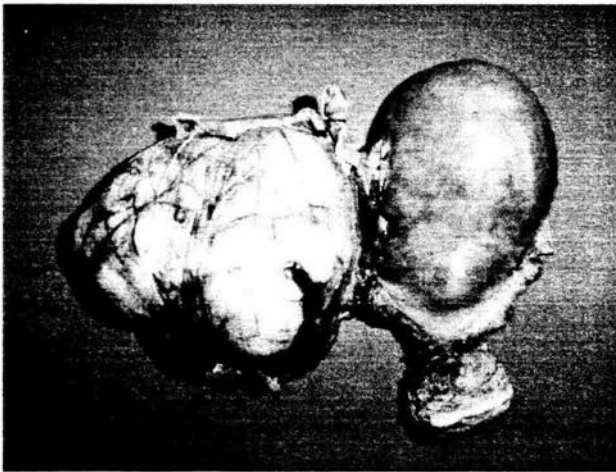
Vegetaciones dentro de una masa anexial, que correspondió histológicamente a un cistoadenocarcinoma seroso papilar de ovario.



Masa pélvica con importante componente sólido que correspondió a un tumor metastático de Krukenburg.



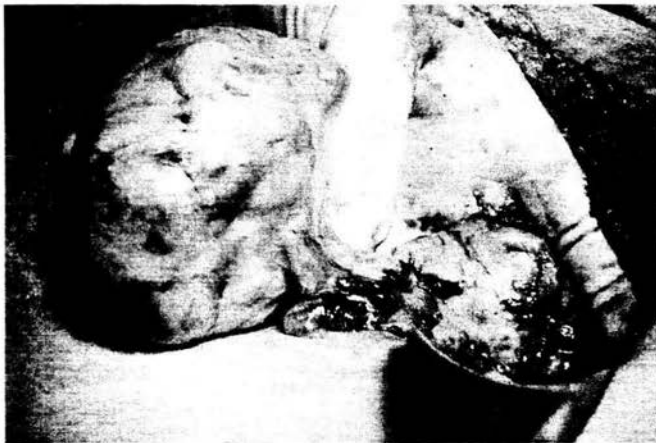
Fotografía de quiste paratubario izquierdo



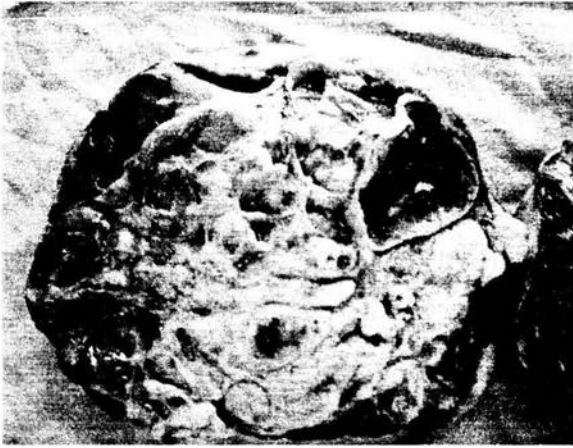
Masa sólida interligamentosa que correspondió a un mioma interligamentoso



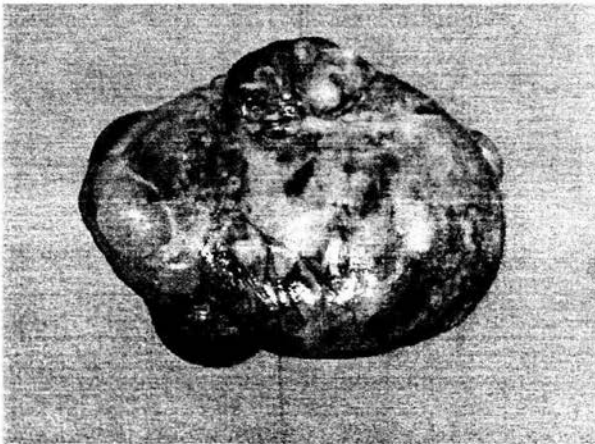
Gran masa sólida intraabdominal correspondiente a disgerminoma



Ovario contralateral del caso anterior



Masa con componentes mixtos, sólidos y quísticos, correspondientes a un gonadoblastoma en niña de 16 años



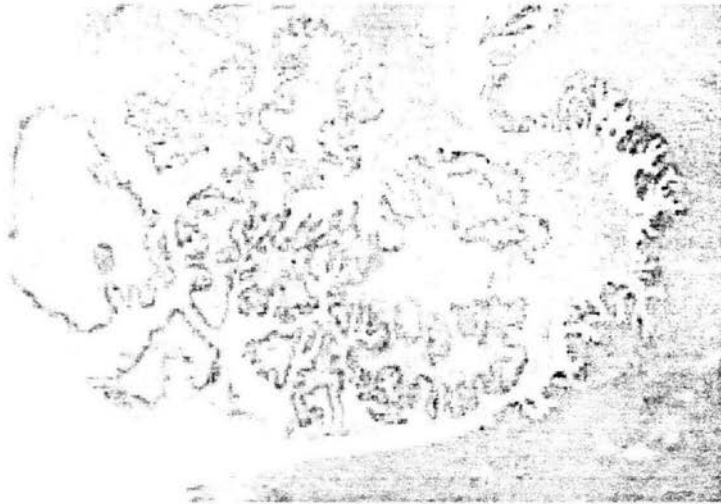
Masa mixta correspondiente a un tumor de Krukerburg



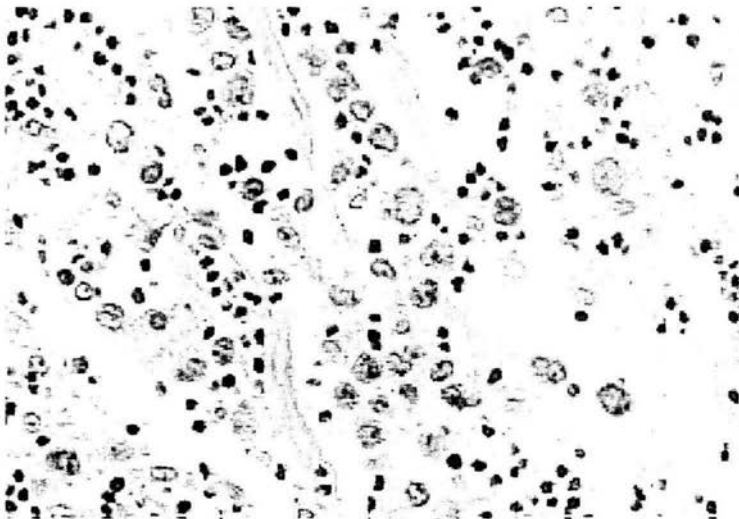
Aspecto de una cistoadenocarcinoma seroso papilar en su cara externa



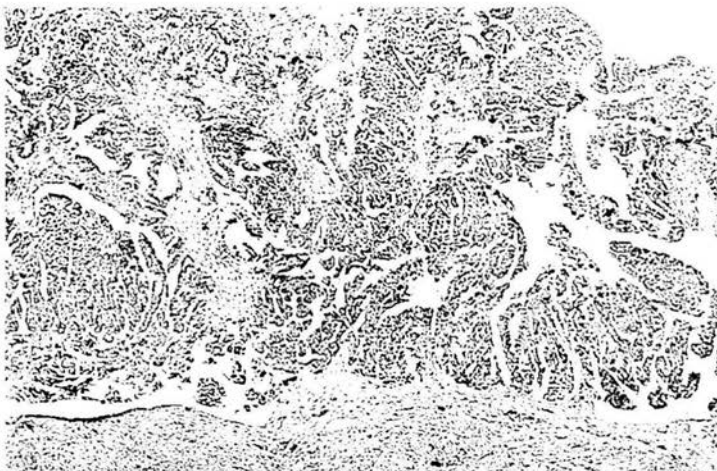
Aspecto de la lesión previa nótese la gran cantidad de papilas y su componente sólido.



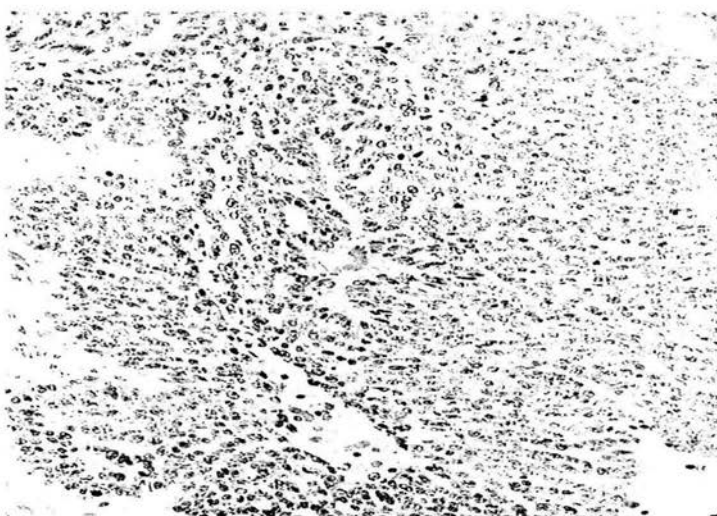
Tumor Borderline: Estructuras papilares tapizadas por un epitelio neoplásico en el que las células se disponen en varias capas (multiseriación) y no hay invasión del estroma subyacente.



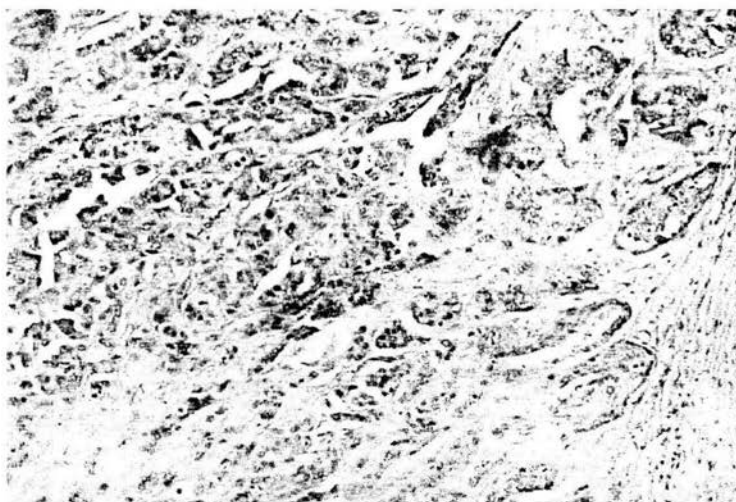
Disgerminoma de Ovario: Células neoplásicas grandes entremezcladas con abundante población linfoide.



Adenocarcinoma seroso papilar: tallos fibrosos prominentes y células epiteliales no productoras de mucina.



Adenocarcinoma seroso papilar



Tumor de Krukenburg: Infiltración del estroma ovárico por células neoplásicas mucosecretoras en "anillo de sello"

BIBLIOGRAFÍA

1. Barakat R.R., Gershenson D.M., Hoskins W.J., Handbook of Gynecologic Oncology, Ed. Martín Dunitz: 257.2002.
2. Di Saia P.H., Creasman W., Clinical Gynecologic Oncology 6th ed. Mosby: 312 - 316, 2002
3. American Cancer Society, Cancer facts and figures: 2003. , American Cancer Society, Atlanta (2003).
4. Mendilcioglu I, Gurkanc A, Track B, Cifti C, Akinci Z. Laparoscopic management of adnexal masses. J Reprod Medic 2002 Jan, 47(1): 36-40.
5. Canis M, Mage G, Botchorishvili R, Wattiez A, Rabischong B, Bruhat MA. Laparoscopy and gynecologic cancer: is still necessary to debate or only to convince incredulus?. Gynecol Obstet Fertil 2001 Dec; 29(12): 913-18.
6. F. Flam, N. Einhorn and K. Sjøvall, Symptomatology of ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 27 (1988), pp. 53–57.
7. B.A. Goff, L.S. Mandel, H.G. Muntz and C.H. Melancon, Ovarian cancer diagnosis: results of a national ovarian cancer survey. Cancer 89 (2000), pp. 2068–2075.
8. S.H. Olson, L. Mignone, C. Nakraseive, T.A. Caputo, R.R. Barakat and S. Harlap, Symptoms of ovarian cancer. Obstet Gynecol 98 (2001), pp. 212–217.
9. M.F. Vine, R.B. Ness, B. Calingaert, J.M. Schildkraut and A. Berchuck, Types and duration of symptoms prior to diagnosis of invasive or borderline ovarian tumor. Gynecol Oncol 83 (2001), pp. 466–471.
10. M.F. Vine, B. Calingaert, A. Berchuck and J.M. Schildkraut, Characterization of prediagnostic symptoms among primary

- epithelial ovarian cancer cases and controls. *Gynecol Oncol* 90 (2003), pp. 75–82.
11. B.A. Goff, L.S. Mandel, H.G. Muntz and C.H. Melancon, Ovarian cancer diagnosis: Results of a national ovarian cancer survey. *Cancer* 89 (2000), pp. 2068–2075.
 12. Andolf E, Jorgensen C: Cystic lesions in elderly women, diagnosed by ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 96:1076, 1989
 13. Vedernicova NV, Zholobova MA, Nijzova MA, Savinova EB, Ultrasonic screening in the group of risk for beginning tumors ovaries in women of reproductive period. *Eur Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999; 86S9-531 (Supplement)
 14. Timmerman D, Bourne T, Taylor A, Collins WP, Verrelst H, Vandenberghe K, Vergote I. A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses: The development of a new logistic regression model. *Am J Obstet and Gynecol*. 1999; 181: 57-65.
 15. Whittemore A. S, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 US case-control studies. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1184-1203.
 16. Negri E, Francheschi S, Tzonou A. Pooled analysis of 3 European case-control studies: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian Cancer. *Int. J Cancer* 1991; 49:50-56.
 17. Clasificación de la O. M. S. de los tumores del Ovario 1994,. citada por Talerman A. *Ovarian Pathology. Current Op.Obst Gyn* 1992; 4:608815(1992)
 18. Rosenthal A, Jacobs I . Ovarian cancer screening. *Semin Oncol* 1998 Jun;25(3):315-325
 19. Westhoff C Current status of screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994 Dec;55(3 Pt 2):S34-S37.
 20. Hicks ML, Parham G .Can you screen for ovarian cancer?. *J Natl Med Assoc* 1995 Feb;87(2):109-112 .

21. van Nagell JR Jr, DePriest PD, Gallion HH, Pavlik EJ. Ovarian cancer screening. *Cancer* 1993 Feb 15;71(4 Suppl):1523-1528.
22. Westhoff C, Randall MC. Ovarian cancer screening: potential effect on mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Sep;165(3):502-505 .
23. Hata K, Akiba S, Hata T, Miyazaki K. A multivariate logistic regression analysis in predicting malignancy for patients with ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1998 Mar;68(3):256
24. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, et al: Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecology Oncology* 1991; 40(2): 103-106.
25. Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer (FIGO). Edited by F. Pettersson, Vol 21: *Int J Gynecol and Obstet* 1991; 36; suppl 1:(238-255).
26. Walton LA, Yadusky A, Rubinstein L., et al: Stage II carcinoma of the ovary: An analysis of survival after comprehensive surgical staging adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 1992; 44:55.
27. Hoskins WJ, Bndy BN, Thigpen JT, Omura GA: The influence of initial surgery on progression-free interval (PFI) and survival (S) in optimal (<1cm). Stage III epithelial ovarian cancer (EOC). *Gynecol Oncol* 1992; 47:159-166.
28. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, et al: Prognostic factors in patients with Stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 75(2): 263.
29. Childers JM, Lang J, Surwit EA, Hatch KD: Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 25-53.
30. Hoskins WJ, McGuire WP, Brandy MF: The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary

- cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 974-980.
31. Hunter RW, Alexander DNE, Soutter WP: Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: Is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 504-511.
 32. NHC Consensus Conference: Ovarian Cancer. Screening, Treatment and Follow-up. *JAMA* 1995; 273: 491-497.
 33. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, et al.: Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *Journal of Clinical Oncology* 1991; 9(7): 1138-1150.
 34. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, et al.: The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 1992; 47(2): 159-166.
 35. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE: Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology* 1990; 75(2): 263-273.
 36. Schueler JA, Cornelisse CJ, Hermans J, et al.: Prognostic factors in well-differentiated early-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71(3): 787-795.
 37. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, et al.: Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group study. *Annals of Oncology* 1996; 7(4): 361-364.
 38. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Eng J Med* 1996; 334: 1-6.

39. Ozols RF and Vermorken JB. Chemotherapy of advanced ovarian cancer: Current status and future directions. *Semin Oncol* 1997; 1(Suppl 2): S2 1-9.
40. Vermorken JB, ten Bokkel Huinink WW, Eisenhauer E, et al. Carboplatin versus cisplatin. *Ann Oncol* 1993; 4: 41-8.
41. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: High-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2654-66.
42. Markman M, Iseminger K, Hatch K, Creasman W, et al. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer. Report of the GOG. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 4-6.
43. Harper P. ICON 2 and ICON 3 Data in previously untreated ovarian cancer: results to date. *Semin Oncol* 1997; 24 (5) Suppl 15: S15 23-5.
44. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, and Belinson J. Carboplatin plus paclitaxel in the treatment of gynecological malignancies: the Cleveland Clinic Experience. *Semin Oncol* 1997; 24 (5) Suppl 15: S15 26-9.
45. Young RC, Walton LA, Ellemberg SS y cols. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trial. *N Engl J Med* 1990, 322: 1021-27
46. Walton LA, Yadusky A, Rubenstein L y cols. Stage II carcinoma of the ovary: An analysis of survival after comprehensive surgical staging and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 1992, 44: 55-60
47. Rubin S, Hoskins WJ, Hakes T y cols. Serum CA125 levels for surgical findings in patients undergoing secondary operations for epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 160: 667-71

48. Conway C, Zalud I, Dilena M et al. Simple cyst in the postmenopausal patient: detection and management. *J Ultrasound Med* 1998; 17: 369–372.
49. Andolf E, Jörgensen C. Simple adnexal cysts diagnosed by ultrasound in postmenopausal women. *J Clin Ultrasound* 1988; 16: 301–303.
50. Aubert JM, Rombaut C, Argacha P et al. Simple adnexal cysts in postmenopausal women: Conservative management. *Maturitas* 1998; 30: 51–54
51. Bailey CL, Ueland FR, Land GL et al. The malignant potential of small cystic ovarian tumors in women over 50 years of age. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 3–7.
52. Rodriguez MH, Platt LD, Medearis AL et al. The use of transvaginal sonography for evaluation of postmenopausal ovarian size and morphology. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 810–814.
53. Kroon E, Andolf E. Diagnosis and follow-up of simple ovarian cysts detected by ultrasound in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 211–214.
54. Vuento MH, Pirhonen JP, Makinen JI et al. Evaluation of ovarian findings in asymptomatic postmenopausal women with color Doppler ultrasound. *Cancer* 1995; 76: 1214–1218.
55. Valentin L, Akrawi D. The natural history of adnexal cysts incidentally detected at transvaginal ultrasound examination in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 174–180.
56. Bourne T, Campbell S, Sten C et al. Transvaginal colour flow imaging: A possible new screening technique for ovarian cancer. *BMJ* 1989; 299: 1367–1370.

57. Kurjak A, Zalud I, Alfirevic Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 295–297.
58. Kurjak A, Schulman H, Sosic A et al. Transvaginal ultrasound, color flow, and Doppler waveform of the postmenopausal adnexal mass. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 917–921.
59. Tekay A, Jouppila P. Controversies in assessment of ovarian tumors with transvaginal color Doppler ultrasound. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 316–329.
60. Einhorn K, Bast RC, Knapp RC et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 414–416.
61. Parker WH, Berek JS. Management of selected cystic adnexal masses in postmenopausal women by operative laparoscopy: A pilot study. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 163: 1574–1577.
62. Dottino PR, Levine DA, Ripley DL et al. Laparoscopic management of adnexal masses in premenopausal and postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 223–228.
63. Krissi H, Dekel A, Hava IB et al. Laparoscopic management of suspicious ovarian cysts in elderly, postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 53–56.