



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

**CÁNCER DE OVARIO: REVISIÓN DE 10 AÑOS
EN EL HOSPITAL INTEGRAL DE LA MUJER
DEL ESTADO DE SONORA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. CARLOS MICHEL AZPEITIA DE LA O

HERMOSILLO, SONORA

AGOSTO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

**CÁNCER DE OVARIO: REVISIÓN DE 10 AÑOS
EN EL HOSPITAL INTEGRAL DE LA MUJER
DEL ESTADO DE SONORA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. CARLOS MICHEL AZPEITIA DE LA O

HERMOSILLO, SONORA

AGOSTO 2011



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**CÁNCER DE OVARIO: REVISIÓN DE 10 AÑOS EN EL
HOSPITAL INTEGRAL DE LA MUJER
DEL ESTADO DE SONORA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DR. CARLOS MICHEL AZPEITIA DE LA O

Dr. Luis Antonio González Ramos

Director de la División de Enseñanza, Investigación y Calidad
Hospital Infantil del Estado de Sonora

Dr. Víctor Manuel Cervantes Velázquez

Director General
Hospital Infantil del Estado de Sonora

Dr. Felipe Arturo Méndez Velarde

Profesor Titular del Curso Universitario

Dr. Hugo Alonso Valenzuela Islas

Director de Tesis

Dr. Gustavo Alarcón López

Asesor de Tesis

Hermosillo, Sonora

Agosto 2011

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Armida y Carlos por facilitarme todo mi camino de la vida y educación. TODO lo que logre, es gracias a ustedes. Los quiero mucho.

A mi madre por el gran amor y por el apoyo ilimitado e incondicional que siempre me has dado. Por darme la vida y enseñarme a vivirla, no tengo palabras para agradecerte mamá.

A mi padre, por su cariño, enseñanzas y sabios consejos. Por estar siempre a mi lado y darme ánimos. Por hacerme ver que las cosas no tienen porque ser difíciles. Muchas gracias papá.

A mis maestros por sus enseñanzas y confianza, por su paciencia. Por participar en mi desarrollo profesional durante mí residencia.

A mis asesores, Dr. Valenzuela, Dr. Alarcón e Ingeniero Fonseca, sin su invaluable ayuda, esta tesis no se hubiera podido realizar.

A mis compañeros de residencia, que estuvieron conmigo y compartimos tantas experiencias, desveladas y alegrías.

INDICE

	PÁG.
INTRODUCCIÓN	5
RESUMEN	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
MARCO TEÓRICO	11
OBJETIVOS	58
General	58
Específicos	58
HIPÓTESIS	59
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	60
ALCANCES Y DELIMITACIONES	60
MATERIALES Y MÉTODOS	61
Generalidades	61
Sujetos de estudio	62
Sitio de estudio	62
Fuentes de datos	62
ANÁLISIS DE DATOS	63
RESULTADOS	64
DISCUSIÓN	80
CONCLUSIÓN	81
BIBLIOGRAFÍA	82

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario se origina en cualquiera de las capas del ovario. La ubicación más frecuente es en el epitelio que recubre al ovario. El riesgo de contraer cáncer de ovario correlaciona directamente con anomalías en los genes BRCA1 y BRCA2.

Calcular la incidencia del cáncer de ovario no es fácil y hay mucha diferencia entre uno y otros países. Alcanza muy alta frecuencia en los países industrializados. Es el quinto tumor maligno más frecuente en las mujeres tras el de cáncer de mama, intestino grueso, pulmón, útero y linfomas.

Tiene una mortalidad muy elevada. Después del cáncer de mama, es la primera causa de muerte por cáncer ginecológico, a pesar de tener una frecuencia menor que el cáncer de cuello uterino. Es diagnóstico es difícil y generalmente se presenta en estadios avanzados. La malignidad de los tumores ováricos es mayor después de los 50 años. La edad media se sitúa entre los 50 y 59 años, pero el pico más alto es de 65 años.

El problema de salud más importante es en relación a la mortalidad, más que a su incidencia; lo anterior se debe al diagnóstico en fases avanzadas de la enfermedad, y se puede considerar como la única neoplasia ginecológica en la que el diagnóstico precoz no ha progresado. El cáncer de ovario representa la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres en E.U.A. y la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en el mundo occidental.

La esterilidad y fármacos utilizados para la estimulación ovárica en tratamientos de más de un año de duración, como el Clomifeno aumentan la incidencia del cáncer de ovario. Por otra parte, la paridad, el uso de anticonceptivos orales, la ligadura tubárica (por un mecanismo aún

desconocido) y la histerectomía reducen la incidencia de cáncer de ovario. Otros factores aún no han podido comprobar su papel en su relación con el cáncer de ovario, incluyendo la exposición a talco y asbesto, la Terapia Hormonal Sustitutiva, una dieta rica en grasas y factores tóxicos como tabaco, alcohol, café y radiaciones ionizantes.

La causa aún no se conoce, pero se sabe que se necesitan múltiples factores y que se suelen producir a partir de la transformación maligna del epitelio de la superficie ovárica. Es más frecuente en nulíparas apoyado en la hipótesis de la ovulación incesante y del efecto protector de los anovulatorios y los embarazos.

Existe un factor genético hereditario que se conoce como cáncer de ovario familiar o hereditario (entre un 5 y 10% tienen este componente), también hay autores que recomiendan una quimioprevención con anticonceptivos hormonales orales en estas mujeres con factor hereditario durante un periodo igual o superior a 6 años.

El screening para el cáncer de ovario no suele ser muy sensible, por lo que su diagnóstico es tardío en aproximadamente 70% de los casos. También están disponibles marcadores tumorales, como el CA 125. El ultrasonido transvaginal sigue siendo el método de elección para evaluar las masas anexiales, incluyendo la flujometría doppler. En la actualidad no hay pruebas de que exista un beneficio en el screening en mujeres que presentan un o ningún familiar de 1er grado con cáncer de ovario.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de ovario es poco frecuente, ocupa el sexto lugar en cánceres en la mujer, sin embargo tiene una mortalidad muy importante, justo después del de mama. El diagnóstico tardío debido a ausencia de un método ideal de tamizaje, hace que la primera atención se haga en estadios ya avanzados y con un pronóstico de supervivencia muy reducido. **Material y Métodos:** Es un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional de pacientes con cáncer de ovario, en el periodo de enero de 2001 a diciembre de 2010 en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora. Se analizó, la edad, factores de riesgo de las pacientes para cáncer de ovario, protocolos de estudio del padecimiento incluyendo titulaciones séricas del marcador tumoral CA125, estirpes histológicas afectantes y tratamientos realizados. **Resultados:** Se incluyeron 50 pacientes. La edad media al momento de la primera atención en nuestro hospital fue de 47.6 años. Todas las pacientes en este estudio contaban con protocolo de estudio completo. El estadio de ingreso más común fue el III, 30 casos (60%) con sus diferentes subdivisiones. La estirpe histológica más común fue el Cistadenocarcinoma seroso, 14 casos (28%). De los factores de riesgo, los que se presentaron con más frecuencia fueron los antecedentes heredo-familiares (42%), algún grado de sobre peso (90%) y una ventana estrogénica mayor a 26 años (78%). 39 de los pacientes (78%), fueron operados al menos por primera vez en nuestro hospital, con ninguna complicación atribuida a la cirugía. Solamente 6 pacientes (12%) no recibieron tratamiento complementario con quimioterapia; lo anterior posiblemente ligado al hecho de que hubo 6 muertes atribuibles al cáncer de ovario, dentro de nuestro hospital, por lo que no se enviaron al Hospital oncológico. **Conclusiones:** Los casos de cáncer de ovario registrados en nuestro hospital, en general comparten las mismas características clínico-epidemiológicas que lo reportado a nivel

nacional e internacional. Aun faltan por elaborar estrategias de detección temprana para mejorar la atención de estas pacientes. Por lo analizado, el diagnóstico y tratamiento ha mejorado en nuestro hospital conforme el servicio de oncología se ha asentado.

Palabras Clave: Cáncer de ovario. Factores de riesgo. Estadío. Estirpe histológica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Identificar cuáles son los principales factores de riesgo de los pacientes con cáncer de ovario atendidos en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora en el periodo de Enero 2001 a Diciembre 2010.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las principales características clínico-epidemiológicas de las pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora en el periodo de Enero 2001 a Diciembre 2010?

MARCO TEÓRICO

SITUACION ACTUAL DEL CANCER DE OVARIO EN EL MUNDO

A nivel mundial, el cáncer ovárico es el sexto cáncer más común y constituye la séptima causa de muerte por cáncer en las mujeres, pero la segunda causa de muerte por cánceres ginecológicos después del cáncer de cérvix uterino. El cáncer de ovario representa, según datos de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC/OMS), el 4% de los nuevos diagnósticos de cáncer a escala mundial y es el responsable del 4-5% de las muertes mundiales por cáncer en mujeres.

La incidencia del cáncer de ovario varía según las áreas del mundo y el tipo de población estudiada. Las tasas de incidencia más altas se hallan en los países industrializados, entre ellos Estados Unidos, Europa, Australia y Nueva Zelanda, con incidencias que exceden 9/100,000 mujeres-año. De los países industrializados, Japón es el que presenta las tasas más bajas (6.4/100,000 mujeres-año). La incidencia en Sudamérica es relativamente alta (7.7/100,000 mujeres-año). (39)

Las tasas de incidencia y mortalidad son más altas para mujeres blancas que para cualquier otro grupo racial o étnico. En EUA el riesgo de desarrollar un cáncer de ovario es de un 1,4%, o dicho de otra forma 1 de cada 70 mujeres podrán padecer esta enfermedad a lo largo de su vida. El 40% de las pacientes diagnosticadas por este tumor tienen una edad superior a los 65 años y su mayor incidencia se presenta entre los 75 y 79 años. La prevalencia en la mujer postmenopáusica es de 40/100.000 mujeres-año. (71, 77)

A pesar del tratamiento quirúrgico agresivo y de la quimioterapia, la supervivencia global a los 5 años de las pacientes diagnosticadas de cáncer epitelial ovárico es del 49,7% según la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia). Ello es debido, en gran parte, a que la mayoría de las pacientes se diagnostican en un estadio avanzado de la enfermedad dada la escasa sintomatología que suelen presentar en estadios iniciales. (35,39)

Las tasas de supervivencia a los 5 años varían entre el 89,6 % en el estadio IA al 18,6% en el estadio IV. (71)

CANCER DE OVARIO EN MEXICO

Las tasas de incidencia de cáncer de ovario se estiman a partir de los datos aportados por los distintos registros de cáncer por estados. En México ocupa el cuarto lugar (4%) de las neoplasias en la población femenina, con 2 681 casos nuevos, según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2002 y causó 1, 334 fallecimientos. Después del cáncer de cérvix, de mama y endometrio, pero el segundo como causa de muerte (3.4 x 100,000), en cáncer ginecológico. Este padecimiento se presenta principalmente entre mujeres perimenopáusicas y la distribución más frecuente es entre los 45 y 69 años de edad. (16,17)

PATOGENESIS

La patogénesis del cáncer de ovario es multifactorial. Se han postulado varias hipótesis para explicarla, de entre ellas, las más sostenidas son las siguientes: (11,51,53,59,69,79,84,87)

Teoría de la ovulación incesante

La observación de que el cáncer de ovario es mas prevalente en mujeres nulíparas, puso las bases para postular la hipótesis de que la “ovulación incesante” es el agente etiológico inicial

en el cáncer de ovario. Dicha teoría explica que la superficie del ovario sufre traumatismos menores con cada ovulación, y que el efecto acumulativo de estas lesiones puede desembocar en una neoplasia. Esta teoría estaría apoyada por el efecto protector que presentan los anovulatorios y las gestaciones sobre el cáncer de ovario; efecto protector relacionado con el estado de anovulación que producen. (11,14)

El mecanismo patogénico por el que se produciría la malignización en el cáncer de ovario a partir de la ovulación incesante, se iniciaría con la formación de un quiste de inclusión por el atrapamiento del epitelio de superficie dentro del estroma del ovario. En segundo lugar, se produciría un estímulo directo o indirecto de la proliferación de este epitelio de inclusión por parte de diferentes moléculas regulatorias. Esta proliferación provoca que las células sean más sensibles a las mutaciones, y estas, al afectar a los distintos oncogenes o genes de supresión tumoral, pueden provocar la transformación maligna de estas células ováricas. (91,97)

La progresión desde el epitelio normal de la superficie ovárica al quiste de inclusión y la malignización de este por el influjo de los factores de crecimiento

La edad de la ovulación y el número de ciclos ovulatorios a lo largo de la vida son un índice de riesgo individualizado de cada mujer para cáncer de ovario. Un incremento de un año de ovulación se asocia a un incremento de un 6% en el riesgo de cáncer ovárico. (10,49)

Teoría del “exceso de gonadotropina”

La incidencia del cáncer de ovario, como se ha comentado, aumenta con la edad, lo que ha inducido a que se postulen teorías sobre la posible acción de las gonadotropinas (FSH, LH) y su elevación constante durante algunos años después del climaterio en la génesis del cáncer de

ovario. Se ha postulado que la permanente exposición a los niveles de gonadotrofinas tiene un efecto carcinogénico sobre el epitelio ovárico. El incremento de la estimulación del epitelio ovárico por parte de las gonadotrofinas, provoca un aumento en la proliferación y diferenciación con riesgo de que en un momento exista una transformación maligna por asociación con agentes carcinogénicos.

La incidencia del riesgo de cáncer de ovario aumenta sobre todo a partir de los 10-20 años después de iniciada la menopausia, cuando la ovulación ha cesado pero persisten niveles séricos elevados de gonadotrofinas. (44)

Teoría de la "migración de carcinógenos exógenos"

La teoría de la "migración de carcinógenos exógenos" postula que la exposición a contaminantes y carcinógenos en el área genital y perineal podrían jugar un papel en la patogénesis del cáncer de ovario, a través de la migración de dichas sustancias desde el periné hacia la vagina, y desde aquí a la cavidad abdominal y ovarios. Se ha sugerido una asociación entre la exposición a talcos y asbestos en el área genital con la neoplasia ovárica, aunque otros trabajos no han conseguido demostrar esta relación.

FACTORES DE RIESGO

Muchos estudios han evaluado los posibles factores de riesgo asociados al cáncer de ovario, encontrándose una asociación consistente para algunos de ellos. (79,83)

Edad

La edad está asociada al cáncer de ovario. La tasa de incidencia ajustada por la edad para los tumores más frecuentes tanto para hombres como para mujeres (cáncer de colon, próstata, mama, ovario y pulmón), es de 6 a 10 veces más elevada en las personas con edades por encima de los 65 años. La tasa de mortalidad muestra también un patrón similar. La tasa de incidencia y de mortalidad en pacientes mayores de 80 años afectas de cáncer de ovario es de 61,8/100.000 y 56/100.000 mujeres-año. La incidencia del cáncer de ovario aumenta con la edad de forma que el pico de incidencia se halla en el inicio de la sexta década de la vida. El pronóstico de la enfermedad es mejor en las mujeres jóvenes, debiéndose fundamentalmente a que presentan con mayor frecuencia tumores en estadios iniciales, con grado histológico bajo y con menor cantidad de tumor residual tras la cirugía inicial. La edad avanzada está considerada como un factor de riesgo para la supervivencia en el cáncer ovárico. Varios estudios describen al menos un incremento doble en el riesgo de muerte, en mujeres con edades superiores a los 65 años. La proporción de pacientes tratadas disminuye con la edad. Las pacientes mayores no suelen recibir el tratamiento estándar (cirugía citoreductora mas quimioterapia basada en platino), potencialmente curativo, con la misma frecuencia que lo reciben las pacientes jóvenes. El incremento de la disminución de la tasa de supervivencia en las pacientes mayores se podría deber a la realización de tratamientos más conservadores.

Por otro lado, la edad temprana de la menarquia y una edad tardía en la menopausia son un factor de riesgo de cáncer de ovario, puesto que ambas aumentarían el número de ciclos ovulatorios. (83)

Cáncer hereditario familiar

Se considera que entre un 5 y un 10% de los cánceres de ovario tienen etiología genética. Las mujeres con historia familiar de neoplasias ováricas y/o mamarias, sobre todo de primer grado familiar (madre, hija, hermana), tienen una mayor probabilidad de presentar cáncer de ovario. Las mutaciones genéticas más frecuentes del cáncer de ovario se encuentran en los genes supresores tumorales BRCA 1 y BRCA 2. El gen de la susceptibilidad para el cáncer de mama y ovario o gen BRCA 1 fue localizado en el cromosoma 17(17q12-21)33 y el gen BRCA 2 localizado en el cromosoma 13 (13q12-q13). (58,83)

En la etapa temprana del cáncer de ovario, las mujeres con mutaciones del BRCA1 tienen una peor supervivencia comparadas con portadoras del BRCA 2. La histología del cáncer de ovario hereditario es principalmente del tipo serosopapilar (89%). Las mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 y 2 que asisten a servicios de asesoramiento genético en México tienen un riesgo similar de cáncer ovárico a aquellos publicados para otras poblaciones caucásicas. (37)

Otro trastorno hereditario familiar que conlleva un riesgo aumentado de cáncer ovárico es el síndrome Lynch II; causado por mutaciones en genes encargados de la reparación del ADN, como MSH2 (mutS homologue 2) o MLH1 (mutL homologue 1). Las familias afectadas tienen un predominio de cáncer de colon hereditario no polipoideo, asociado a veces a otros cánceres como el de endometrio y ovario. (37,40)

Endometriosis

Sampson describió por primera vez el inicio del cáncer de ovario sobre un foco endometriósico benigno en el que se encontraban elementos epiteliales y estromales. La

localización más frecuente de la malignización de un foco endometriósico se encuentra en el tejido ovárico, con una frecuencia del 63%. (49)

Las mujeres que padecen de una endometriosis presentan un aumento del riesgo de cáncer de ovario. La endometriosis parece predisponer al desarrollo de un cáncer de ovario, con una elevada asociación a los tipos histológicos de célula clara y endometriode. Así la prevalencia más elevada se encuentra en el tumor de célula clara (39%), seguido por los endometrioides (21%), los serosos (3%) y los mucinosos (3%). (53)

Hormonas: estrógenos y andrógenos

La etiología del cáncer de ovario está asociada a la influencia de los estrógenos. Algunos determinados metabolitos de los estrógenos (17β -estradiol, 2hidroxiestradiol, 4-hidroxiestradiol y 16α -hidroxiestrone) juegan un papel en la carcinogénesis del cáncer de ovario, a través de la apoptosis y de la proliferación celular. La regulación de las células de la superficie epitelial ovárica por parte de los estrógenos y sus receptores hormonales (α -Receptor y β -Receptor) junto con la GnRH y su receptor, modificarían la capacidad de regulación del crecimiento celular de las células neoplasias. (80,89)

Se ha observado una tendencia al incremento del riesgo ante la presencia de andrógenos endógenos ováricos en mujeres premenopáusicas, a través de un efecto estimulador de las células epiteliales ováricas y por una elevación de la androstendiona y de la dehidroepiandrostendiona. Las pacientes con endometriosis tratadas con danazol presentan un aumento del riesgo de cáncer de ovario comparadas con las mujeres que no realizan nunca este tratamiento.

Terapia hormonal sustitutiva

La terapia hormonal sustitutiva (THS) se ha asociado a un aumento del riesgo de cáncer ovárico, sobre todo tras exposiciones superiores a los 10 años de THS con preparados únicamente de estrógenos. (57)

El riesgo de cáncer de ovario con tratamiento hormonal sustitutivo es un riesgo reversible tras abandonar la terapia hormonal sustitutiva. El riesgo es más elevado para los tipos histológicos serosos, mucinosos y endometrioides. (51,54,48)

Nuliparidad. Infertilidad. Tratamientos de fertilidad

La nuliparidad se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer ovárico, la relación en gran parte se ha atribuido a la infertilidad. En la población estéril-infértil, los tratamientos inductores de la ovulación han motivado una preocupación por el posible aumento del riesgo del cáncer de ovario en las pacientes sometidas a dichos tratamientos. (54,89)

Los tratamientos de fertilidad en mujeres nulíparas están asociados a un aumento del riesgo de la presencia de tumores serosos borderline de ovario, pero con ningún subtipo histológico invasivo. (26)

Tabaco, alcohol y cafeína

El tabaco se ha asociado a un aumento del riesgo de cáncer de ovario, mayoritariamente del tipo mucinoso. Dejar de fumar a largo plazo, puede devolver el riesgo a la normalidad. (42,95,87)

La relación del consumo de alcohol con el cáncer ovárico es controvertida. Existen estudios recientes que lo asocian con un mayor riesgo de cáncer de ovario del tipo histológico mucinoso o seroso invasivo. Otros estudios no han encontrado dicha asociación. (47,59)

Otros hábitos tóxicos, como el café y consumo de productos con cafeína también se han relacionado con un aumento del riesgo del cáncer ovárico. (47)

Dieta

Las dietas ricas en grasas saturadas se han relacionado con un incremento en el riesgo de padecer cáncer ovárico. (59)

Los productos lácteos y algunos de sus componentes como la lactosa y el calcio han sido relacionados con promover la carcinogénesis de ovario. Las conclusiones al respecto son confusas y múltiples estudios no encuentran relaciones estadísticamente significativas para el consumo de productos lácteos específicos y riesgo de cáncer de ovario. (95)

En contraste, los 3 estudios de cohorte fueron consistentes y mostraron asociaciones positivas significativas entre la ingesta total de alimentos lácteos, leche baja en grasa y lactosa con un mayor riesgo de cáncer de ovario.

También dietas deficientes en algunos nutrientes, como son los folatos están relacionadas con un incremento en el riesgo de padecer dicho cáncer. (95)

Índice de masa corporal

Aunque muchos estudios hayan investigado la asociación entre índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de cáncer ovárico, los resultados han sido arbitrarios. El aumento del IMC se

ha relacionado con el incremento del riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios no han encontrado dicha asociación. (5)

Una de las últimas revisiones realizadas sobre el tema, encontraron que las pacientes premenopáusicas que presentaron un IMC mayor o igual a 30 kg/m², tuvieron un riesgo mayor de cáncer de ovario. No se encontró asociación en las mujeres postmenopáusicas. (59)

Tipo histológico

La histología de los tumores de ovario muestra unas diferencias en cuanto a los factores de riesgo que hacen pensar en una distinta etiopatogenia entre los mismos.

Los tumores mucinosos son uno de los subtipos histológicos que se comportan de forma distinta a otros tumores epiteliales del ovario.

La asociación de factores reproductivos y de diferentes hábitos dietéticos es más débil para el cáncer mucinoso, que para los otros tipos histológicos.

Estudios recientes relacionan la obesidad con el riesgo de cáncer de ovario de células claras y la paridad, embarazo y empleo de anticonceptivos orales con un riesgo inverso de cáncer seroso de ovario.

FACTORES DE PROTECCIÓN

Anticoncepción hormonal

Estudios epidemiológicos han mostrado que las mujeres que usan anticonceptivos orales (ACO), reducen el riesgo de desarrollar cáncer de ovario aproximadamente en un 30% frente a las mujeres que nunca han usado estas formulaciones. Una duración más larga en el consumo

del fármaco está asociada con una mayor protección y parece persistir al menos dos décadas tras finalizar su empleo. (48)

Los anticonceptivos hormonales orales presentan un carácter protector para todos los subtipos histológicos del cáncer epitelial de ovario. Aunque en las mujeres portadoras de la mutación del BCRA1 y BCRA2 el empleo de los anticonceptivos hormonales produce también un efecto protector para el cáncer de ovario, con una disminución del riesgo en un 5% por año de uso; permanece polémica su utilización como medida preventiva. (40)

Paridad, embarazo y amamantamiento

La gestación, al igual que la lactancia, inhibe la secreción de gonadotrofinas y conduce a la anovulación. Uno de los hallazgos epidemiológicos más consistente es el efecto protector que confiere la paridad sobre el riesgo del cáncer ovárico. La paridad está asociada a una disminución del riesgo de cáncer de ovario. (51,93)

Otros estudios no encontraron diferencias en los subtipos histológicos referidos a la paridad y la lactancia. Existe una asociación lineal inversa entre el amamantamiento y el riesgo de cáncer ovárico. El amamantamiento de 18 o más meses está asociado con una disminución significativa del riesgo de cáncer ovárico comparado con las que nunca han amamantado. Las mujeres con cáncer de ovario que alguna vez han amamantado, tienen una mejor supervivencia si se comparan con aquellas que nunca lo han hecho. (93)

Salpingooforectomía profiláctica bilateral

El BRCA1 y BRCA 2 aumentan el riesgo de cáncer de ovario a lo largo de la vida de la portadora de dichas mutaciones; para el BRCA1 se estima el riesgo en un 60% a los 80 años y

para el BRCA2 en un 27% hasta los 80 años. La salpingooforectomía profiláctica bilateral ha sido establecida como una de las estrategias más eficaces para prevenir el cáncer ovárico en portadoras de mutaciones en BRCA1/BRCA2, ya que disminuye el riesgo de sufrir dicha enfermedad. Las pacientes sometidas a dicha técnica profiláctica tienen una reducción total del 80 % del riesgo. (25,37)

Estudios complementarios apoyan la práctica corriente de recomendar una salpingooforectomía profiláctica bilateral después de finalizar la maternidad para las mujeres con mutaciones en dichos genes. (40)

Aunque la salpingooforectomía profiláctica bilateral pueda reducir el riesgo de cáncer ovárico, las pacientes portadoras de mutaciones en BRCA1 o BRCA2 poseen un riesgo persistente para padecer tumores peritoneales después de la cirugía profiláctica. (25)

Ligadura tubárica. Histerectomía.

La ligadura tubárica está asociada a una disminución del riesgo de cáncer de ovario en portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2. (40)

Las portadoras de mutaciones en BRCA 1 y BRCA 2 tienen un riesgo aumentado para padecer cáncer en las trompas de Falopio. La salpingectomía esta aconsejada como parte de una cirugía profiláctica e incluso algunos investigadores también añaden la histerectomía para asegurar la correcta retirada de la inserción de las trompas de Falopio. (15,37)

En la mayoría de trabajos, la histerectomía tiene un papel protector del cáncer de ovario y el efecto protector perdura en el tiempo tras la realización de la cirugía en más de 10 años.

Progesterona

Es sabido que la maternidad y el empleo de anticonceptivos orales disminuyen el riesgo de cáncer ovárico, y se ha sugerido que la progesterona o exposiciones de progestina desempeñan un papel importante en estas asociaciones.

Las variaciones genéticas que pueden causar alteraciones en las funciones biológicas del receptor de progesterona, pueden contribuir potencialmente a la sensibilidad individual al cáncer ovárico. (26,48)

La presencia de la mutación en el gen para el receptor de progesterona (PROGINS) ha sido correlacionada con el cáncer ovárico, concretamente la variante PROGINS puede jugar un papel como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer endometrioide ovárico. (48)

Se ha encontrado una asociación entre el riesgo de cáncer endometrioide ovárico y el alelo PROGINS (rs1042838). (7,40,46)

Ejercicio físico

Se ha postulado que la actividad física puede reducir el riesgo de cáncer ovárico a través de una disminución de los niveles estrogénicos, reducción de la grasa corporal y disminución de la frecuencia ovulatoria. (5)

Epidemiológicamente los estudios realizados hasta el momento han obtenido resultados incoherentes. Algunos estudios recientes sugieren que existe una asociación débil inversa entre el nivel de actividad física y el riesgo de cáncer de ovario, mientras que otros no encuentran ninguna asociación entre ambos. (69)

Antiinflamatorios no esteroideos

El empleo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) es beneficioso para las mujeres que tienen un mayor riesgo de padecer cáncer ovárico; así en un estudio realizado, muestra un riesgo reducido significativo en aquellas mujeres nulíparas que empleaban AINES, sin embargo las diferencias encontradas entre las mujeres que habían parido alguna vez no fueron estadísticamente significativas. (24)

La reducción de dicho riesgo se hace evidente después de cinco o más años del empleo de los AINES. Una duración más larga en el consumo del fármaco está asociada con una mayor protección.

Dieta y nutrición

Es tema de actualidad el papel que juega la dieta en la prevención de los distintos tipos de cáncer. Varios aspectos de la dieta de los países Mediterráneos se consideran favorables, no solo en la enfermedad cardiovascular, sino también sobre el riesgo de cáncer. El consumo de aceite de oliva y otras grasas mono o poliinsaturadas como el omega 3 contenidos en el pescado, parecen estar relacionadas con un menor riesgo de cáncer de ovario. (42,95)

La ingesta de isoflavonas de soya esta inversamente relacionada con el riesgo de cáncer de ovario. Las pacientes con ingesta de distintos alimentos vegetales, frutas y licopeno contenido sobre todo en el tomate, tienen menor riesgo de cáncer de ovario. También las dietas ricas en vitamina A, vitamina E, betacarotenos y fibra muestran una reducción del riesgo de cáncer de ovario de forma significativa.

Las mujeres que consumen té verde muestran una reducción del riesgo de cáncer de ovario; concretamente aquellas que consumen una o más tazas de té verde al día tienen una reducción del 54 % del riesgo. (95)

La activación antioxidante del ácido retinoico, sería el mecanismo por el cual estos alimentos producirían una disminución del riesgo de cáncer de ovario. (84,95)

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA (11,78)

Actualmente, se cree que los tumores de ovario provienen, en último término, de uno de los tres componentes siguientes del ovario:

Epitelio de superficie derivado del epitelio celómico o de epitelio endometrial ectópico. El primero da lugar al epitelio mülleriano durante el desarrollo embrionario. De él derivan las trompas de Falopio (células ciliadas cilíndricas serosas), el revestimiento endometrial (células cilíndricas no ciliadas), o las glándulas endocervicales (células mucinosas no ciliadas).

Las células germinales, que migran hasta el ovario desde el saco vitelino y que son pluripotenciales.

La estroma del ovario, que incluye los cordones sexuales, precursores del aparato endocrino del ovario posnatal.

La clasificación de los tumores del ovario a continuación, es una versión simplificada de la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que divide a las neoplasias ováricas según el tejido de origen más probable. (23,39,41,46,68,74,76)

I. Carcinomas del epitelio de superficie-estroma

Adenocarcinoma seroso

Adenocarcinoma mucinoso

Adenocarcinoma endometrioides

Adenocarcinoma de células claras

Carcinoma de células transicionales

Tumor de Brenner maligno

Carcinoma de células transicionales (no de tipo Brenner)

Carcinoma mixtos

Carcinoma indiferenciado e inespecífico

II. Tumores malignos de los cordones sexuales-estroma

Tumores malignos de células de la granulosa-estroma

Tumores malignos de células de Sertoli-estroma

Tumores de células de Leydig

Tumores mixtos de los cordones sexuales-estroma

III. Tumores malignos de células germinales

Disgerminoma

Carcinoma embrionario

Tumor del Saco de Yolk (tumor del saco vitelino, del seno endodérmico)

Teratoma inmaduro

Poliembrioma

Tumores mixtos de células germinales

IV. Cáncer metastático no ovárico (de primario no ovárico)

V. Otros

Los tumores de origen epitelial constituyen el 90% de la incidencia de los tumores ováricos malignos. Los subtipos histológicos del cáncer epitelial de ovario se caracterizan por ser heterogéneos, por mostrar distintos fenotipos y diferentes caracterizaciones moleculares. Aproximadamente, el 45-50% de tumores invasivos epiteliales encontrados son serosos, 24% endometrioides, 12% mucinosos, 8% de células claras, y 6-11% indiferenciados u otros.

Los tumores malignos de células germinales y los tumores de los cordones sexuales-estroma, representa cada uno de ellos menos del 5 % de toda la malignidad ovárica.

Adenocarcinoma seroso (11,76)

Macroscópicamente, los tumores serosos típicos son tumoraciones solidoquísticas con algunas papilas en su interior. Contienen uno o varios quistes de paredes fibrosas de 10 a 15 cm. en promedio de diámetro. Es frecuente la afectación bilateral, observándose en aproximadamente un 66 % de los cistoadenocarcinomas.

Cuando los tumores son indiferenciados, las características morfológicas macro y microscópicas son más marcadas, con un aumento de la proporción de las zonas solidas respecto a las quísticas, son mas friables, presentan abundantes papilas, con extensas aéreas de necrosis y de hemorragia y en un 30% de ellos es posible, en su estudio histopatológico, identificar los cuerpos de psamoma.

Los adenocarcinomas serosos del ovario presentan una asociación muy elevada con la presencia de metástasis peritoneal y con marcadas elevaciones del marcador tumoral CA 125. Las características histológicas son muy similares a las del carcinoma primario peritoneal.

El 60% de los tumores serosos que se encuentran en estadios avanzados presentan mutaciones en la p53, mientras que los tumores borderline serosos presentan con mayor frecuencia alteraciones en el *k-ras* que en la p53.

Las mujeres portadoras de alteraciones genéticas en el cromosoma BRCA1 y BRCA2 presentan de forma más frecuente tumores serosos del ovario, así como tumores de la trompa y tumores peritoneales primarios.

La supervivencia de los estadios avanzados de los tumores serosos es baja, con una tasa de supervivencia global a los 5 años del 41%.

Adenocarcinoma endometrioide (53,68)

Macroscópicamente, los carcinomas endometrioides muestran una combinación de áreas solidas y quísticas, de modo similar a lo que se da en otros cistoadenocarcinomas. El 40% afecta a ambos ovarios, y este carácter bilateral suele implicar, aunque no siempre, una

extensión de la neoplasia más allá del aparato genital femenino. En el examen histológico se observan patrones glandulares que tienen un gran parecido con los de origen endometrial.

El 42% de los tumores endometrioides están asociados a la presencia de endometriosis en el mismo ovario afectado y el 15-30% se acompañan de un carcinoma endometrial. En estas pacientes el marcador tumoral CA125 se encuentra elevado en el 80% de los casos.

Las posibilidades para el diagnóstico diferencial entre los tumores primarios sincrónicos endometrio-ovario y las metástasis ováricas de un carcinoma de endometrio se basan en los datos clínicos y en sus características histopatológicas. La inmunohistoquímica ayudaría a realizar este diagnóstico, permitiendo identificar el 63% de los tumores simultáneos.

Las alteraciones genéticas esporádicas más frecuentes en el carcinoma de ovario endometriode son la β -catenina (CTNNB1) en el 38-50% de las ocasiones, el gen PTEN en el 20%, en el 46% para la pérdida de la heterocigosidad 10q23 (LOH)¹⁶³ y en un 12,5-15% en lo relativo a la inestabilidad de los microsatélites (IM)¹⁶⁴. La supervivencia global a los 5 años es del 40 al 50%.

Adenocarcinoma mucinoso (46)

Microscópicamente aparecen como tumores multiloculares llenos de un líquido gelatinoso y viscoso que es rico en glicoproteínas. Estos tumores pueden parecerse a los tumores endocervicales, gástricos o intestinales. Suelen ser tumores mejor diferenciados que los serosos. Predominan los tumores unilaterales (80-90%) y pueden alcanzar grandes tamaños.

Cuando se diagnostica un tumor mucinoso de ovario debe realizarse el diagnóstico diferencial con los tumores metastásicos gastrointestinales: apéndice, intestino grueso,

páncreas, tracto biliar, estomago o endocervix. Los hallazgos histológicos más característicos que permiten orientar hacia una masa ovárica mucinosa metastásica son: la bilateralidad, los implantes en la superficie ovárica, el patrón infiltrativo y la invasión del estroma.

Estudios recientes apoyan la hipótesis de que los tumores mucinosos presentan alteraciones genéticas en el codón 12/13 del *k-ras*, tanto en tumores benignos, como en los borderline o los malignos. No suelen presentar elevaciones del marcador tumoral CA 125 como en los tumores serosos. Un trastorno asociado a los tumores ováricos mucinosos es el pseudomixoma peritoneal. Esta afección combina la presencia de un tumor ovárico con abundante ascitis mucinosa, implantes epiteliales quísticos en las superficies peritoneales y adherencias que pueden dar lugar a obstrucción intestinal y fallecimiento de la paciente cuando alcanza un grado muy extenso.

Los estadios avanzados mucinosos presentan una peor respuesta al tratamiento quimioterápico con platino comparado con los demás tipos histológicos y su supervivencia en también peor. La supervivencia global a los 5 años se cifra en un 65,4%.

Adenocarcinoma de células claras (41,46,53)

Esta variedad poco frecuente de tumor epitelial de la superficie del ovario se caracteriza por presentar grandes células epiteliales con abundante citoplasma claro. Este tipo histológico se halla asociado a endometriosis en un 67% de los casos. Los tumores de células claras del ovario pueden ser predominantemente sólidos o quísticos.

En la neoplasia solida, las células claras se disponen en sabanas o túbulos. En la variedad quística, las células neoplasias tapizan los espacios del quiste. Presentan positividad en un

50% al CA 125 y en un 38% al antígeno carcinoembrionario. Algunos tumores de célula clara presentan positividad a la α -fetoproteína.

Debe realizarse un diagnóstico diferencial con los tumores endometrioides, del seno endodérmico (Yolk Sac), con el disgerminoma y con el estruma ovárico. Son tumores del ovario que muestran una mayor resistencia a la quimioterapia y por tanto una peor supervivencia. El porcentaje de supervivencia a los 5 años es aproximadamente del 50% cuando el tumor está confinado al ovario.

Sin embargo, estos tumores tienden a ser agresivos, encontrándose al diagnóstico en un 19% en estadio III y en un 29% en estadio IV. La supervivencia a los 5 años de estos estadios avanzados es muy baja (14 y 4% respectivamente).

Carcinoma de células transicionales (2)

En este grupo se incluyen a los tumores de Brenner malignos y a los carcinomas transicionales (no tipo Brenner). Pertenecen al grupo menos frecuente de los tumores malignos del ovario (6%). La mayoría de los tumores se diagnostican en la década de los 50-70 años.

Los tumores de Brenner malignos a menudo son unilaterales (el 90% aproximadamente). Microscópicamente se identifican por los típicos nidos de células epiteliales que se parecen a las del epitelio del tracto urinario, distribuidas de forma irregular en el estroma fibrótico, encontrándose a menudo glándulas mucinosas en el centro de las lesiones.

Los carcinomas de células de transición (no tipo Brenner) están compuestos en parte o en su totalidad de epitelio neoplásico similar al del carcinoma de células transicionales de la vejiga pero sin un componente de Brenner coexistente.

Aunque denominado con frecuencia carcinoma de células transicionales, estos tumores se observan frecuentemente en asociación con carcinomas serosos o endometrioides convencionales, y probablemente representan unos patrones de diferenciación alterados de las células tumorales.

El perfil inmunohistoquímico es de negatividad para el uroplaquina, trombomodulina y las citoqueratinas 13 y 20, positividad para el CA125 y la citoqueratina. La supervivencia a los 5 años de estos tumores es baja (35%).

Carcinomas mixtos e indiferenciados (41)

Los carcinomas mixtos del ovario son los que están formados por dos o más componentes de los cinco tipos celulares más frecuentes de los tumores del ovario: seroso, mucinoso, endometriode, célula clara y transicional/Brenner. Solo representan el 0.5-4% de todos los tumores malignos del ovario. La asociación más frecuente es la endometriode en un 53% de las ocasiones y en un 50% con los tumores de célula clara. (53)

La supervivencia global a los 5 años es del 55,6%. Los carcinomas indiferenciados, generalmente son sólidos, con extensas áreas de necrosis y escasa diferenciación. El 43% se encuentran en estadios III. Solo el 6% de las pacientes sobreviven a los 5 años. En los tumores indiferenciados se debe realizar el diagnóstico diferencial con los tumores de la granulosa, con los tumores transicionales, con los escamosos poco diferenciados y también con los tumores metastáticos indiferenciados.

Tumores malignos de los cordones sexuales-estroma (16, 17,46)

Estas neoplasias ováricas derivan de la estroma ovárica, que a su vez deriva de los cordones sexuales de la gónada embrionaria. Dado que el mesénquima gonadal indiferenciado produce en ultimo termino estructuras de tipo celular especifico tanto en las gónadas del hombre (Sertoli y Leydig) como de la mujer (granulosa y teca), pueden identificarse en el ovario tumores que se asemejan a todos estos tipos celulares.

Dado que algunas de estas células segregan normalmente estrógenos (células de la teca) o andrógenos (células de Leydig), sus tumores correspondientes pueden ser feminizantes (tumores de células de la granulosa-teca) o masculinizantes (tumores de células de Leydig).

De todos ellos los más frecuentes son los tumores malignos de células de la granulosa-estroma. En general, siguen un curso indolente en el que las recurrencias locales pueden ser receptivas al tratamiento quirúrgico. Las recurrencias en la pelvis y abdomen pueden aparecer muchos años después (10 a 20) de la extirpación del tumor original. La tasa de supervivencia a los 10 años es de aproximadamente el 85%.

Tumores malignos de células germinales (6,46, 74)

Los tumores de células germinales son los tumores ováricos más comunes en la niñez y la adolescencia. La gran mayoría de estas neoplasias proviene de las diferentes etapas de desarrollo de las células germinales que colonizan el ovario.

De ellos el más común es el disgerminoma, que corresponde aproximadamente al 2% de todos los canceres ováricos y, sin embargo, forman aproximadamente la mitad de los tumores malignos de células germinales. Pueden darse en la infancia, pero el 75% de ellos ocurren en

la segunda y tercera décadas. Por lo general son tumores unilaterales (80 al 90%) y frecuentemente sólidos.

En el examen histológico las células del disgerminoma se hallan dispersas en sábanas o cordones separados por una escasa estroma fibrosa infiltrada por linfocitos maduros y granulomas ocasionales. Todos los disgerminomas son malignos, pero el grado de atipia histológica es variable, y solo un tercio aproximadamente son agresivos. Así, un tumor unilateral que no se ha roto a través de la capsula y que no se ha diseminado tiene un pronóstico excelente (tasa de curación de hasta el 96%) después de una salpingooforectomía simple. (74)

Estas neoplasias son extremadamente radiosensibles, e incluso las que se han extendido más allá del ovario pueden controlarse generalmente con radioterapia. La supervivencia global supera el 80%.

ESTADIFICACION DEL CANCER DE OVARIO

El estadio de la enfermedad, definido como el grado de extensión del cáncer en el momento del diagnóstico, solo puede ser establecido después de la evaluación intraoperatoria de toda la cavidad abdominal incluyendo todas las áreas de riesgo de Metástasis.

Existen diferentes sistemas de estadificación del cáncer, los más comúnmente usados son los que se describen a continuación.

ESTADIFICACION TNM (17,39,81)

El sistema TNM fue codificado por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y está basado en la extensión del tumor

primario (T), la extensión de la diseminación a los ganglios linfáticos (N), y la presencia de metástasis a distancia (M).

Tamaño del tumor primario (T)

TX El tumor primario no puede ser evaluado.

T0 No hay evidencia de tumor primario.

Tis Carcinoma in situ (cáncer inicial que no se ha diseminado a tejidos vecinos)

T1, T2, T3, T4 Tamaño y/o extensión del tumor primario.

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0 No existe complicación de ganglios linfáticos regionales (no se encontró cáncer en los ganglios linfáticos)

N1, N2, N3 Complicación de ganglios linfáticos regionales (numero y/o extensión de diseminación)

Metástasis a distancia (M)

MX No es posible evaluar una metástasis distante

M0 No existe metástasis a distancia (el cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo)

M1 Metástasis a distancia (el cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo).

ESTADIFICACION DE LA FIGO (16,39,63,81)

Actualmente la mayoría de los oncólogos ginecológicos, utilizan como sistema de estadificación el realizado por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), que consta de los siguientes estadios:

Estadio I

El cáncer está limitado al ovario u ovarios.

- Estadio IA: Tumor limitado a un ovario; capsula intacta, ausencia de tumor en la superficie ovárica; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.*
- Estadio IB: Tumor limitado a ambos ovarios; capsulas intactas, ausencia de tumor en la superficie ovárica; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.*
- Estadio IC: Tumor limitado a uno o ambos ovarios con alguna de las siguientes afectaciones: capsula rota, tumor en superficie ovárica, presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales. (*La presencia de ascitis no debe afectar a la estadificación, a menos de que las células malignas estén presentes).

Estadio II

El cáncer está presente en uno o ambos ovarios con extensión a otras áreas de la pelvis.

- Estadio IIA: Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.

- Estadio IIB: Extensión a otros órganos cercanos en la pelvis, como la vejiga, el colon sigmoide o el recto; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
- Estadio IIC: Estadio IIA o IIB con células malignas en ascitis o lavados peritoneales.

Estadio III

El cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios con diseminación más allá de la pelvis, al revestimiento del abdomen y/o diseminación ganglionar regional.

- Estadio IIIA: Diseminación microscópica peritoneal fuera de la pelvis (no tumor macroscópico).
- Estadio IIIB: Diseminación macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño igual o menor de 2cm. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos.
- Estadio IIIC: Diseminación macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor de 2 cm. y/o metástasis en los ganglios regionales.

Estadio IV

El cáncer afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia fuera de la cavidad peritoneal. Las metástasis en el parénquima hepático se consideran estadio IV.

Si hay derrame pleural, se considerara estadio IV si hay citología positiva para células malignas.

Los tumores en estadio I y IIA son considerados generalmente como los estadios iniciales del cáncer de ovario, sin evidencia de enfermedad avanzada. El resto de estadios, es decir

desde el estadio IIB al estadio IV, son considerados como estadios avanzados del cáncer ovario.

Tanto el sistema de estadificación de la FIGO como el TNM de la AJCC/UICC, usan los resultados de la cirugía para establecer las etapas reales, existiendo una correlación entre ambos:

OTRAS ESTADIFICACIONES (16,17,81)

Muchos registros de cáncer, como el “*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*” (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer, agrupan los casos de cáncer en cinco categorías principales:

In situ: Cáncer que empieza y que está presente solo en la capa de células ováricas.

Localizado: Cáncer que se limita al ovario, sin evidencia de diseminación.

Regional: Cáncer que se ha extendido más allá del ovario a ganglios linfáticos o a órganos y tejidos regionales.

Diseminado: Cáncer que se ha diseminado desde el ovario a órganos distantes o a ganglios linfáticos distantes.

FACTORES DE PRONÓSTICO (85)

Los factores de pronósticos se agrupan en tres grandes apartados: los factores clínico-histopatológicos, los marcadores tumorales y los factores biológicos moleculares.

FACTORES DE PRONOSTICO CLINICO-HISTOLOGICOS (18,43)

La supervivencia del cáncer epitelial de ovario está influida por factores clínicos y por factores histopatológicos. Los factores de pronóstico clínico-histológicos del cáncer de ovario que se asocian a una peor supervivencia son:

Edad en el momento del diagnóstico (>65 años).

Estadio FIGO (III-IV)

Grado histológico tumoral (indiferenciado)

Tipo histológico (célula clara y mucinosos)

Presencia de ascitis preoperatoria

Volumen del tumor residual tras la cirugía (>1cm)

La citoreducción primaria quirúrgica es uno de los factores de pronóstico independiente que más impacta en la supervivencia a los 5 años, en las pacientes que presentan estadios avanzados de cáncer de ovario. Aunque a medida que va descendiendo el valor numérico del diámetro del tumor residual se ha demostrado una mejoría en la supervivencia, un tamaño residual mayor a 1 cm. de diámetro (cáncer subóptimo residual) es un factor de pronóstico estadísticamente adverso para la supervivencia total. (13,98)

MARCADORES TUMORALES (45,55,60)

Existe una gran variedad de marcadores estudiados que se han empleado para diferenciar benignidad/malignidad de las masas tumorales ováricas, o bien para determinar características histopatológicas, o para el diagnóstico y pronóstico de la neoplasia ovárica.

Marcador tumoral Ca 125 (60)

El CA 125 es una glicoproteína antigénica de elevado peso molecular que se encuentra en los tejidos derivados del epitelio celómico fetal (células mesoteliales de la pleura, pericardio y peritoneo) y en los tejidos derivados del epitelio mulleriano (trompas de Falopio, endometrio y endocervix). La superficie del epitelio ovárico no expresa CA 125, excepto los quistes de inclusión, las áreas de metaplasia y las excrecencias papilares.

En 1981 se detecto el CA 125 en enfermos de cáncer ovárico mediante anticuerpos monoclonales. El CA 125 ha sido validado como el marcador tumoral del cáncer epitelial de ovario, tanto para el diagnóstico de la enfermedad, para la monitorización del tratamiento, como para el seguimiento y la detección precoz de la recidiva.

Las elevaciones del CA 125 solo detectan entre un 50-60% de las pacientes en estadios iniciales de cáncer de ovario; si bien el marcador en ocasiones se encuentra aumentado de 10 a 60 meses antes del diagnóstico de la enfermedad. En los estadios más avanzados del cáncer de ovario la tasa de pacientes que presentan una elevación sérica del marcador CA 125 es del 90% en el estadio II , del 92% en estadio III y del 94% en estadio IV de la FIGO. Los niveles negativos de CA125 no excluyen la presencia de la enfermedad. La especificidad es del 99% en la primera determinación.

El CA125 presenta ciertas limitaciones para el diagnostico y seguimiento del cáncer ovárico. Aproximadamente el 20% de los canceres de ovario no expresan CA125 y a su vez, dicho marcador, puede encontrarse elevado en otro tipo de patologías. Es necesaria la realización de un estudio histológico para correlacionar el CA125 con cáncer de ovario.

La determinación de los niveles de CA 125 se han correlacionado con la monitorización de la respuesta al tratamiento tras la cirugía y quimioterapia (nivel de evidencia I) y con el diagnóstico de la recidiva.

El retroceso del CA 125 durante el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante ha sido un factor pronóstico independiente para la supervivencia de las pacientes con estadios avanzados de cáncer seroso de ovario.

El incremento de los niveles séricos de CA 125 tras una normalización de su valor después de haber completado el tratamiento quirúrgico-quimioterápico, concluye con bastante exactitud la recidiva.

La elevación del marcador CA 125 sucede un promedio de 4 meses antes de objetivar la recidiva por clínica y/o por imagen.

Las determinaciones en suero del CA-125 combinadas con un examen clínico y ginecológico aumentan la detección de recidivas en un 92%.

Otros marcadores (7,36,45,55)

La utilidad de otros marcadores tumorales, distintos al CA 125, no está todavía bien establecida. Dentro de este grupo de marcadores distintos al CA125 se hallan: el CA19-9, el CEA, el OVX1, el LASA, el CA 72-4, la calicreina humana 6 (hK6) y la calicreina 10 (hK10), el factor estimulador de las colonias de macrófagos (MCSF), los marcadores proteómicos y genómicos y el factor de crecimiento del endotelio vascular.

La elevación de la calicreina humana 6 (hK6) está fuertemente asociada a los tumores de ovario del tipo seroso, grados histológicos indiferenciados y a los estadios más avanzados de la FIGO.

La calicreina humana 8 (hK8) y 13 (hK13) son marcadores independientes de pronóstico favorable en el cáncer ovárico. Las pacientes con hK8 y hK13 positivo tienen una mejor supervivencia y mejor periodo libre de enfermedad que las pacientes hK8 y hK13 negativas. También presentan menos recidivas.

En esta era proteómica, se sabe que el cáncer de ovario, al igual que todos los cánceres, es causado por productos proteínicos anormales producidos por genes anómalos. Es posible que las proteínas que circulan en la sangre se repitan en determinadas secuencias que brinden información diagnóstica. La proteómica registra las consecuencias funcionales de los cambios genéticos.

Esta nueva tecnología de biomarcadores proteómicos resulta muy prometedora. La demostración de sensibilidad y especificidad de 99 a 100% indica que estas técnicas tienen la potencia necesaria para detectar las señales de cáncer ovárico que se requieren de un biomarcador realmente eficaz.

La aplicación de los marcadores proteómicos podría ser muy útil para el diagnóstico precoz y para la prevención del cáncer de ovario.

Se espera en un futuro, a través de la determinación de los diferentes patrones proteómicos, conocer si una paciente presenta o no un cáncer de ovario, en que estadio se encuentra e identificar a aquella que presenta una recidiva.

FACTORES DE PRONÓSTICO MOLECULARES (18)

Los factores de pronósticos basados en los marcadores moleculares, pueden acercarnos a una mejor comprensión de la biología tumoral del cáncer de ovario y a la predicción de la respuesta a la terapia establecida para cada individuo.

Oncogenes

Los principales factores estudiados han sido las proteínas de supresión tumoral p53, bcl-2/bax, los proto-oncogenes Her-2/neu y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). (18)

El crecimiento tumoral depende del exceso de proliferación y una deficiencia de la muerte celular. El gen de supresión tumoral p53 y la relación de los protooncogenes Bcl-2/Bax son un punto clave y los principales reguladores del proceso de la apoptosis; están implicados en un gran número de cánceres y también se creen relacionados con la resistencia a los tratamientos antitumorales convencionales.

El gen de supresión tumoral p53 se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 y su función principal es la de suprimir el crecimiento celular mediante el control de la entrada de la célula en la fase S del ciclo celular. En condiciones normales el gen p53 se activa en respuesta al daño en el ADN dando lugar a la apoptosis celular. En la actualidad, los mecanismos por los cuales la elevación de los valores del p53 pueden bloquear el crecimiento y la diferenciación celular son desconocidos.

La disfunción del gen p53 se ha relacionado con el cáncer de ovario, especialmente con los carcinomas serosos, la enfermedad recurrente, los estadios avanzados de la enfermedad y la quimioresistencia.

El conocimiento del estado mutagénico de la p53 se puede utilizar a la hora de realizar un tratamiento quimioterápico. Las pacientes que padecen de un cáncer ovárico y que a su vez presentan una mutación de la p53 responden mejor al tratamiento quimioterápico basado en paclitaxel en combinación con carboplatino versus cisplatino combinado con ciclofosfamida.

Se sabe que la transformación maligna es un proceso de múltiples pasos que implican cambios de varios genes. Además de p53, aberraciones de C-erbB-2 (Her-2/neu) tienen un papel importante en el cáncer ovárico.

El oncogén Her-2/neu codifica una proteína de receptor transmembrana implicada en el desarrollo y progresión de la mayoría de cánceres. Dicho receptor tiene una homología cercana al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). (43,37)

Un estudio reciente evaluó el impacto del Her-2/neu y EGFR, tanto en tumores malignos de ovario como en tumores borderline. En el grupo de tumores invasores epiteliales el Her-2/neu se sobreexpresó en el 35% y el EGFR en el 62%. Tras el análisis multivariado la sobreexpresión del Her-2/neu mostró un incremento en la mortalidad dependiendo del grado histológico. El EGFR no mostró ningún efecto de pronóstico adicional. En cambio el EGFR si mostró un valor positivo en la supervivencia en los tumores borderline de ovario.

Sin embargo, las conclusiones en cuanto a la sobreexpresión y el pronóstico del Her-2/neu todavía están en desacuerdo. Algunos estudios lo asocian con una etapa avanzada de la

enfermedad, tumores de células claras e indiferenciados y a la cirugía subóptima mientras que en otros estudios su valor no ha mostrado significancia. (43,37,90)

Factores de la angiogénesis y componentes de la matriz extracelular (1,12,14)

La angiogénesis, es un paso crítico en la propagación y crecimiento de los tumores malignos y metástasis. Los factores antigénicos representan un objetivo prometedor como factores pronóstico en el cáncer ovárico.

La angiogénesis está regulada por factores de crecimiento que son específicos para la proliferación y diferenciación de las células endoteliales. Entre estos, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es uno de los más importantes. Otros factores como las angiopoyetinas, bFGF, PDGF y TGF-beta modifican y completan la respuesta angiogénica.

El mecanismo de formación de nuevos vasos sanguíneos, unido al proceso de degradación de la matriz extracelular por las metaloproteinasas puede ser crucial para la expansión de esta neoplasia.

La metaloproteinasa matricial (MMPs) es una familia de enzimas degradativas con un claro vínculo con la malignidad; están asociadas a la invasión de la membrana basal celular y del estroma, a la penetración de los vasos sanguíneos y a las metástasis.

Los niveles plasmáticos de la metaloproteinasa matricial (MMP-9 y MMP-2) son más frecuentes en aquellas mujeres con cáncer de ovario que desarrollan enfermedad recurrente; de ahí que puedan ser útiles como marcadores clínicos del estado de las pacientes con cáncer.

Recientemente, la terapia anti-angiogénica ha comenzado a mostrarse como una estrategia eficaz de tratamiento en muchos tumores sólidos incluyendo el carcinoma ovárico.

Lamentablemente, la carencia de marcadores eficaces presenta todavía un gran desafío para los oncólogos.

Ploidia de ADN

El estudio de la ploidia de ADN en tumores sólidos revela que las células tumorales a menudo poseen cantidades anormales de ADN en comparación con las células normales. El estudio de la ploidia de ADN ha mostrado tener significado pronóstico independiente en el cáncer de ovario. (18,40)

SCREENING EN EL CANCER DE OVARIO (52,63,73)

En las recomendaciones para la prevención del cáncer de ovario, el National Cancer Institute aconseja en el grupo de pacientes con alto riesgo genético, la combinación de determinaciones sérica del CA 125 y la realización de la ecografía transvaginal una o dos veces al año, empezándola a partir de los 25-35 años, o 5-10 años antes de la edad más joven en la cual el cáncer ovárico fue diagnosticado en la familia.

No hay pruebas suficientes para apoyar la introducción de dicho screening en mujeres asintomáticas postmenopáusicas sin alto riesgo genético.

Se está considerando como una posibilidad en el diagnóstico precoz del cáncer, la determinación del “perfil” de proteínas séricas de bajo peso molecular mediante técnicas de biología molecular, como la desorción por láser y la ionización mediante espectroscopia de masas.

Parece que estas técnicas están en la base del desarrollo de pruebas que junto a las genómicas van a representar una posibilidad de diagnóstico evidente del cáncer en general en sus primeros estadios y en lesiones de bajo potencial de malignidad.

TRATAMIENTO ACTUAL DEL CÁNCER DE OVARIO

Tratamiento quirúrgico (8,19,31,32,33,38,50,98)

La piedra angular en el tratamiento del cáncer de ovario continúa siendo el tratamiento quirúrgico (cito-reducción óptima primaria), seguido según se requiera de quimioterapia adyuvante, con base en platinos y taxanos.

En un metaanálisis reciente, concluyeron que la realización del tratamiento quirúrgico en centros con experiencia logra una tasa de citoreducción mayor que en otros centros no especializados.

La supervivencia a tres años es 25% mayor en aquellas pacientes intervenidas por un cirujano especializado en tumores ováricos.

Dentro del tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario, se encuentran distintas modalidades, en función del momento de su aplicación dentro del esquema terapéutico, de la valoración del estado de la enfermedad postratamientos, del estadio tumoral y de la presencia o no de una recidiva.

Cirugía de citoreducción primaria (50,67)

La “cirugía citoreductora primaria” se define como la eliminación de la máxima cantidad de tejido tumoral visible del cáncer de ovario, dejando por tanto el menor tamaño residual tumoral posible post-cirugía.

En el seguimiento de las pacientes con un valor de tumor residual inferior a los 1,5 cm. de diámetro se obtenía una supervivencia mayor que para las pacientes en las que se superaba esta cifra. De esta forma, se introduce el concepto de cirugía citoreductora primaria óptima frente a la cirugía citoreductora primaria subóptima.

La cirugía citoreductora máxima que logra reducir el tamaño y el volumen de la carga tumoral a la mínima expresión dejando un tumor residual <2cm de diámetro es la que se define como cirugía citoreductora óptima; mientras que en la cirugía citoreductora subóptima el diámetro del tumor residual post-cirugía es > 2 cm.

El factor pronóstico más importante para la supervivencia es el tamaño de las lesiones residuales después de la cirugía primaria. La supervivencia a 2 años en pacientes que reciben una cirugía óptima es del 80% en contraste con menos del 22% para aquellas pacientes sometidas a una cirugía subóptima. La cirugía óptima primaria citoreductora generalmente puede ser realizada en el 30% al 50% de pacientes. Solo en centros de oncología ginecológicos más experimentados el porcentaje puede alcanzar el 85%, pero a veces a costa de una morbilidad e incluso mortalidad aumentada.

Cirugía citoreductora de intervalo (13,16,29,98)

En ocasiones la extensión tumoral no permite extirpar todos aquellos tejidos afectados por la neoplasia, no pudiendo conseguir por tanto una citoreducción óptima.

Para conseguir dicha finalidad en estos casos, se puede plantear la realización de una cirugía de cito reducción tras la administración de un número reducido de ciclos de quimioterapia neoadyuvante. Dicha cirugía recibe el nombre de cirugía de intervalo.

La cirugía de intervalo en pacientes con estadios avanzados del cáncer de ovario, se asocia a mayores tasas de citoreducción que aquellas tratadas con el planteamiento convencional. La cirugía de intervalo también se asocia a una menor morbilidad perioperatoria y a una menor necesidad de una posterior cirugía agresiva.

Otros estudios científicos no encuentra diferencias significativas en relación al periodo libre de enfermedad y a la supervivencia, al comparar a las pacientes con cáncer ovárico en estadio avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo, con las pacientes intervenidas con citoreducción primaria no óptima.

Una revisión sistemática de estudios, llega a la conclusión de que la cirugía de intervalo realizada después de una cirugía inicial de cito reducción subóptima, no tiene impacto en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario avanzado.

Tendremos que esperar los resultados de futuros estudios aleatorios para conocer si la cirugía de intervalo es una buena alternativa a la cirugía primaria citoreductora en las pacientes en estadio III-C y IV del cáncer de ovario según la clasificación de la FIGO.

La laparotomía es probablemente el instrumento más valioso para evaluar la operabilidad citoreductora primaria o de intervalo en estas pacientes.

Cirugía de segunda mirada o “second-look” (19,38,66)

Consiste en una nueva exploración quirúrgica completa de la cavidad abdominal, realizada en pacientes que han completado una primera fase de tratamiento planificado, con la finalidad de evaluar la eficacia del mismo.

La laparoscopia versus la laparotomía, es un método seguro y preciso de evaluación en una segunda mirada en pacientes con cáncer ovárico, con una incidencia más baja en complicaciones.

La Tomografía por Emisión de Positrones (TEP), ha mostrado un valor pronóstico similar a la laparotomía de “second-look”.

En la actualidad, la práctica del second-look solamente se recomienda en aquellos casos en los que se inicie un estudio randomizado para evaluar los resultados terapéuticos quirúrgico-quimioterápicos.

Cirugía citoreductora secundaria (13,36)

A pesar de las terapias agresivas que se aplican, muchas pacientes presentaran una recidiva. Un signo común de recaída es una subida en suero del nivel de CA 125 en ausencia de otros síntomas y anormalidades en el examen físico. La cirugía citoreductora secundaria es la que se efectúa en dichas pacientes, tras un periodo libre de enfermedad superior a los seis meses tras haber finalizado el tratamiento primario del cáncer ovárico.

Debido a las características propias de la enfermedad, el objetivo de la cirugía en la paciente con recurrencia no será propiamente el mejorar el periodo libre de enfermedad sino mejorar la calidad de vida ya que la posibilidad de una respuesta secundaria completa es poco probable.

La mayoría de las recidivas se encuentran localizadas en la cavidad abdominal y generalmente en múltiples localizaciones, siendo excepcionales las recidivas extraabdominales.

Diferentes estudios retrospectivos revelan la prolongación de la supervivencia con la cirugía citoreductora secundaria en el cáncer recurrente de ovario. Los principales factores pronóstico independientes para la supervivencia en las pacientes que sufren dicha intervención son:

Tamaño residual tras la cirugía (mejor si es menor o igual a 0,5 cm.)

Numero de localizaciones de la recidiva (única mejor que múltiple)

Administración y sensibilidad a poliquimioterapia.

Se ha visto que en pacientes con carcinoma de ovario avanzado en quienes la cirugía primaria citoreductora no fue optima, la adición de una cirugía secundaria citoreductora asociada a tres ciclos de quimioterapia (tres ciclos de paclitaxel postoperatorio mas cisplatino) no mejoró la supervivencia frente a aquellas mujeres que solo recibieron la quimioprofilaxis postoperatoria.

La edad, el grado tumoral, el tipo histológico, los niveles de CA 125 y la presencia de ascitis tampoco muestran una influencia en la supervivencia de las pacientes intervenidas por una recidiva tumoral.

Cirugía paliativa (62)

Es aquella cirugía sin finalidad curativa, realizada en pacientes con signos y clínica de progresión de la enfermedad, encaminada a mejorar y aliviar los síntomas por un periodo de tiempo.

La obstrucción intestinal es una secuela frecuente en las mujeres afectadas por un carcinoma ovárico, siendo la cirugía de la misma, una de las intervenciones paliativas que se realizan con mayor frecuencia en dichas pacientes.

Actualmente se abren nuevas direcciones en las pacientes con obstrucciones de intestino grueso debido a recurrencias de cánceres ginecológicos; así los stents colónicos parecen ser una opción razonable que puede permitir a pacientes evitar una cirugía mayor de urgencia.

Tratamiento quimioterápico (21,27,30,72,86)

La mejoría en las tasas de supervivencia del cáncer de ovario coincide con la introducción de la quimioterapia basada en el platino, al principio de la década de 1980, y de los taxanos, en el decenio de 1990.

La quimioterapia en el cáncer ovárico es un tratamiento complementario a la cirugía. Se utiliza tanto en estadios tempranos como avanzados de la enfermedad. Únicamente cuando la patología se diagnostica en estadios Ia o Ib y son tumores bien diferenciados, puede no estar recomendada su utilización.

Quimioterapia primaria (27,72)

La quimioterapia primaria es aquella que se aplica de manera inmediata tras una cito reducción quirúrgica primaria, optima o suboptima. El tratamiento estándar de primera línea para el cáncer de ovario consiste en la quimioterapia combinada con alguno de los compuestos del platino (cisplatino/carboplatino) y de los compuestos de taxanos (paclitaxel, docetaxel).

Aunque la mayoría de estudios clínicos se han llevado a cabo con paclitaxel; los resultados de un estudio de primera línea de fase III, publicado en 2004, establece que la integración de docetaxel es una alternativa aceptable, en vez de paclitaxel, con un perfil de toxicidad distinto. La combinación docetaxel + carboplatino muestra una menor neurotoxicidad y una mayor mielosupresión que la asociación de paclitaxel + carboplatino.

No obstante la quimioterapia estándar con platino y un taxano, solo cura alrededor de 25% de los casos de carcinoma ovárico avanzado; así diversos estudios en marcha tratan de averiguar la eficacia de estrategias diferentes (administración secuencial, semanal, mantenimiento) o de la suma de un tercer fármaco (en formas de dobletes secuenciales o tripletes) al esquema carboplatino y paclitaxel. Hasta la fecha no se tiene suficiente información para recomendar alguno de los nuevos regímenes con dos o tres fármacos, por arriba de la combinación de carboplatino y paclitaxel como tratamiento de primera línea.

La quimioterapia de consolidación con paclitaxel/carboplatin puede ser ineficaz y relativamente tóxica en los pacientes con cáncer de ovárico con una respuesta completa a seis ciclos de la misma después de la cirugía; de ahí que actualmente se recomienda no emplear estas terapias en aquellas mujeres que presentan una remisión clínica completa y que realizaran los controles del seguimiento clínico.

Quimioterapia neoadyuvante (30,86)

La quimioterapia neoadyuvante es la que se utiliza como primera opción de tratamiento sistémico, previo a la cirugía. Cuando no se puede conseguir la cirugía óptima primaria (70% de cánceres avanzados), la quimioterapia neoadyuvante permite conseguir la realización de una posterior cirugía óptima en una proporción elevada de mujeres que en un principio se habían desestimado para esta intención.

Los criterios para diferir una citoreducción primaria a favor de quimioterapia neoadyuvante en mujeres con cáncer de ovario avanzado son diversos, e incluyen características clínicas, de laboratorio y radiográficas.

Las pacientes con estadio IV de la enfermedad, carga total de tumor metastásico mayor de 1.000gr, múltiples placas metastásicas en peritoneo, y/o una pobre condición física son probablemente las mejores candidatas para este acercamiento alternativo. En estas pacientes la citoreducción quirúrgica es más extensa cuando se combina con previa quimioterapia neoadyuvante que cuando se aplica la cirugía primaria citoreductora.

Las pacientes a las que se les realiza cirugía después de haber recibido quimioterapia neoadyuvante tienen una morbilidad reducida peroperatoria, comparada con las pacientes que sufren citoreducción primaria.

Ensayos clínicos aleatorios realizados en Europa, sugieren que la quimioterapia neoadyuvante a base de platino está asociada a una mayor supervivencia total en aquellas pacientes de riesgo elevado y con una etapa temprana de la enfermedad.

Quimioterapia intraperitoneal (QT-IP) (27)

La vía de administración intraperitoneal de quimioterapia consiste en introducir fármacos citotóxicos mediante un catéter insertado en la cavidad peritoneal, con el fin de minimizar los efectos secundarios sistémicos pudiendo así aumentar la dosis del citotóxico en contacto con el tumor.

Aunque queda por definir el papel de la QT-IP, un estudio reciente indica que el esquema de administración mixto, paclitaxel intravenoso más cisplatino y paclitaxel intraperitoneal, da mejores resultados de supervivencia que los observados con la pauta intravenosa. Se trata de un ensayo clínico aleatorio conducido por el Grupo de Oncología Ginecológico (GOG), que compara paclitaxel intravenoso más cisplatino y paclitaxel intraperitoneal versus paclitaxel más cisplatino intravenoso en pacientes con la etapa III del cáncer ovárico y cito reducción optima. La media de supervivencia total es de 66 y 50 meses respectivamente.

Quimioterapia en la recidiva

Más del 80% de las pacientes respondedoras al tratamiento quimioterápico, experimentaran una recidiva dentro de los dos primeros años posteriores al tratamiento inicial.

Por un lado se encuentran las pacientes que muestran una sensibilidad al platino, cuando el diagnóstico de la recidiva se determina en un periodo superior o igual a los 6 meses después de finalizar el tratamiento quimioterápico adyuvante, con unas tasas de respuesta mayores o iguales al 30 %. En el otro extremo se encuentran las pacientes con resistencia al platino, cuando la detección de la recidiva se produce antes de finalizar los 6 ciclos de la primera línea fármacos quimioterápicos.

El liposomal doxorubicina y topotecan han sido los agentes más estudiados para el tratamiento de la enfermedad platino resistente. El liposomal doxorubicina es administrado una vez al mes, con mínima alopecia, náuseas, o mielosupresión, haciéndolo una opción razonable cuando el enfoque paliativo es el objetivo principal.

Aproximadamente el 20 a 30% de los pacientes que reciben el tratamiento con liposomal doxorubicina padecerán el síndrome de la mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar).

Cuando se comparan los efectos secundarios que presentan las pacientes con resistencia al platino, tratadas con topotecan versus paclitaxel, el topotecan resulta el fármaco que presenta mayor disminución de la toxicidad hematológica y mejores parámetros en el test de calidad de vida.

Otras opciones terapéuticas cuando se diagnostica una recidiva son la Ifosfamida, Tamoxifeno, Fluoracilo-leucovorina, Hexametilmelamina y Capecitabina.

El objetivo es el desarrollo de terapias eficaces que permitan incrementar la tasa de supervivencia y periodo libre de enfermedad, manteniendo a su vez una buena calidad de vida para la paciente que presenta una recidiva.

NUEVOS TRATAMIENTOS EN EL CANCER DE OVARIO

Nuevos agentes terapéuticos no citostáticos que podrían mejorar la sobrevida de las pacientes con cáncer de ovario, han ido surgiendo en la última década. Varios objetivos moleculares han sido identificados para el desarrollo de nuevos fármacos, incluyendo los mediados por la p53, el ácido lisofosfatídico, la familia BCL-2, el receptor del factor de

crecimiento epidérmico (EGFR), y el receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR).

La angiogénesis es un paso crítico en el crecimiento y progresión de los tumores malignos, representando un objetivo prometedor para nuevas aproximaciones terapéuticas en oncología. Concretamente el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es un mediador clave en dicha angiogénesis tumoral y es uno de los objetivos de los agentes antiangiogénicos como terapia contra el cáncer, con énfasis en los enfoques basados en los anticuerpos monoclonales contra dicho factor, como es el bevacizumab. A pesar de que el bevacizumab ejerce principalmente su eficacia en combinación con la quimioterapia citotóxica convencional, se ha demostrado eficaz como agente único en aquellas neoplasias dependientes del factor de crecimiento vascular endotelial, como el cáncer de células renales, cáncer de ovario y el glioblastoma.

Estudios preclínicos tanto in vitro como in vivo han mostrado que restaurar la función del p53, puede inducir apoptosis en células de cáncer. Los ensayos clínicos muestran que la terapia de reemplazo génica del p53 que utiliza vectores retrovirales o adenovirales es factible, segura e induce la regresión del tumor en pacientes con cáncer de ovario.

La transferencia génica p53 adenoviral aumenta considerablemente la sensibilidad de las células tumorales ováricas a paclitaxel, a carboplatino y/o a la combinación de ambos.

La inmunoterapia es una de las nuevas modalidades de tratamiento exploradas para esta enfermedad. La vacuna p53-SLP (P53 synthetic long peptide) induce una inmunidad p53 específica en aquellas pacientes con cáncer de ovario.

OBJETIVOS

GENERAL

Conocer la incidencia y características clínico-epidemiológicas de las pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora en el periodo de Enero 2001 a Diciembre 2010.

ESPECIFICOS

- Determinar la edad promedio al momento del diagnóstico de cáncer de ovario.
- Determinar los factores de riesgo que se presentan con mayor frecuencia en nuestras pacientes.
- Determinar la clasificación de la FIGO y la etapa clínica al momento del diagnóstico.
- Determinar la estirpe histológica más común presentada.
- Determinar el tratamiento quirúrgico y complementario utilizado para el paciente con cáncer de ovario.
- Relacionar las titulaciones séricas de CA 125 con el estadio.
- Relacionar factores de riesgo con el estadio al momento del diagnóstico
- Comparar la incidencia y prevalencia de cáncer de ovario en nuestra población con lo reportado a nivel nacional e internacional dentro de lo posible.
- Comparar datos mencionados en la literatura con lo observado al analizar los expedientes.

HIPOTESIS

La incidencia y prevalencia del cáncer de ovario en la población atendida en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora en el periodo de Enero 2001 a Diciembre 2010 es la misma que lo reportado a nivel nacional e internacional.

JUSTIFICACION

Se desconoce a la fecha la incidencia y características clínico-epidemiológicas de las pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora en el periodo de Enero 2001 a Diciembre 2010.

Por la alta mortalidad y por ende, impacto social que tiene el padecimiento mencionado, es necesario conocer las características del mismo, para tomar acciones y planear estrategias que nos lleven a ofrecer mejor atención a nuestra población femenina.

ALCANCES Y DELIMITACIONES

Pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora en el periodo de Enero 2001 a Diciembre 2010.

MATERIALES Y MÉTODOS

Generalidades

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional que detalla la incidencia y características clínico-epidemiológicas de las pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora en un periodo de tiempo.

Los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos de los pacientes con cáncer de ovario atendidas en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora en el periodo de Enero 2001 a Diciembre 2010.

Los casos se obtuvieron de archivo clínico del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora y a cada expediente encontrado se le obtuvieron los datos sobre fecha de atención, edad, origen, factores de riesgo (paridad, uso de hormonales, salpingoclasia bilateral, antecedentes heredo familiares, hábitos higiénico dietéticos, número de gestaciones, índice de masa corporal), estadio al ingreso, estirpe histológica diagnosticada, tipo de manejo (tratamiento quirúrgico y/o quimioterapia) y supervivencia.

Se verificó que todas las pacientes tuvieran un expediente con laboratorios, historia clínica, notas de ingreso y evolución, así como estudios de gabinete y otras hojas de registro de datos (enfermería y quiúrgicas). Fue imperativo que todas las pacientes tuvieran protocolo de estudio completo y diagnóstico histopatológico corroborado en nuestra institución. Por protocolo de estudio completo queremos decir: CA 125, USG pélvico y TAC abdomino-pélvica.

Sujetos de Estudio

Los sujetos estudiados fueron pacientes con cáncer de ovario confirmado por histopatología y que fueron atendidas en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora en el periodo de Enero 2001 a Diciembre 2010

Se excluyeron los pacientes con masas pélvicas o diagnósticos presuncionales de cáncer de ovario, los cuales nunca fueron confirmados por histopatología.

Se excluyeron también los casos con expedientes depurados por el archivo Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora.

En total, se incorporaron al estudio 50 expedientes completos y con todos los datos requeridos para ser incluidos.

Sitio de Estudio

El Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, especialmente el servicio de oncología, con sus registros tanto de consulta externa como quirófano.

Fuentes de datos

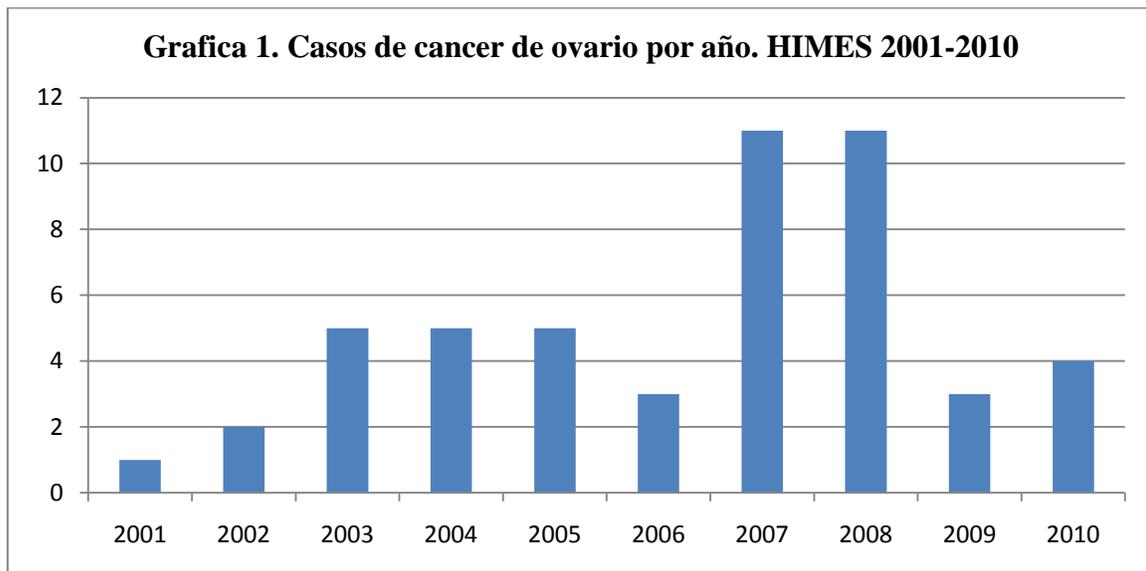
Los casos fueron obtenidos del registro hospitalario de consulta y cirugía de oncología durante el periodo ya mencionado.

ANÁLISIS DE DATOS

Las variables consideradas en el estudio fueron categóricas y son: Estadio, IMC, ventana estrogénica, estirpe histológica, tabaquismo, alcoholismo, antecedentes de salpingoclasia bilateral u OTB, etc; se analizaron usando el software estadístico JMP 8.0. Primero se realizó un análisis univariado para encontrar posibles factores de riesgo y posteriormente, para estudiar relaciones entre dos variables entre si, se empleó análisis bivariado. El análisis univariado se limitó al cálculo de frecuencias y probabilidades empíricas de ocurrencia de las variables estudiadas. En el análisis bivariado se empleó la chi cuadrada de Pearson, usando como criterio de significancia estadística el valor de $P < 0.05$. Las relaciones analizadas fueron las siguientes: Estadio Vs Edad, Estadio Vs AHF, Estadios Vs gestas, Estadio Vs CA 125, Estadio Vs Histología, Estadio Vs Ventana estrogénica e IMC Vs Estadio Para los análisis efectuados se empleó el JMP 8.0 (2008).

RESULTADOS

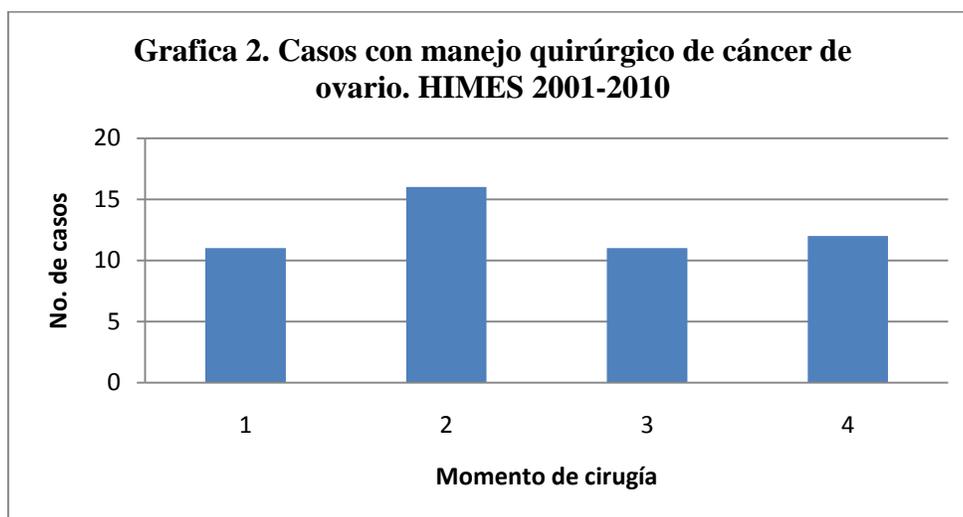
En el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora se han visto un total de 19,358 consultas ginecológicas de primera vez, en un periodo de 10 años, que va de Enero 2001 a Diciembre 2010. De estas consultas, se analizaron los casos con diagnóstico confirmado por histopatología correspondiente a cáncer de ovario y que contaban con protocolo de estudio completo. Obtuvimos un total de 50 casos en total distribuidos en el tiempo mencionado. Los años con mayor incidencia fueron 2007 y 2008 con 11 casos cada uno (22% entre los dos) con una incidencia de 0.563 cada uno. El año con menos casos reportados fue el 2001, con un solo caso registrado y una incidencia de 0.0051. (Grafica 1)



El tiempo que transcurrió entre la primera consulta y el tratamiento quirúrgico, fue en su mayoría antes de los 6 meses en 16 casos, correspondiente al 32%; seguido de 11 casos con un periodo entre 6 y 12 meses (22%) y 12 casos con atención después de un año (24%). (Grafica

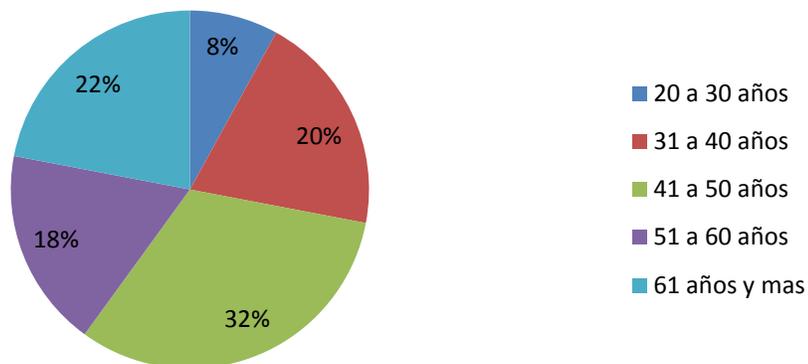
2). Los otros 11 casos (22%) no fueron intervenidos quirúrgicamente debido a que las condiciones de ingreso no permitían la cirugía o el grado de afectación era tanto que el único tratamiento que se podía ofrecer era de tipo paliativo; es importante mencionar que en estos casos también se encuentran 2 (4%) que simplemente no regresaron a ninguna consulta.

Tiempo de cirugía	No. de casos	%
1: nunca hubo cirugía	11	22
2: antes 6 meses	16	32
3: de 6 a 12 meses	11	22
4: más de 12 meses	12	24
	50	100



El grupo de edad mayormente afectado fue el de los 41 a 50 años, con 16 casos (32%). El menos afectado fue el grupo de los 20 a los 30 años con solo 4 casos (8%). Con una edad media de 47.6 años. Con un rango de edad entre los 21 a 72 años. (Grafica 3)

**Grafica 3. Porcentaje de cáncer de ovario por edad.
HIMES 2001-2010**

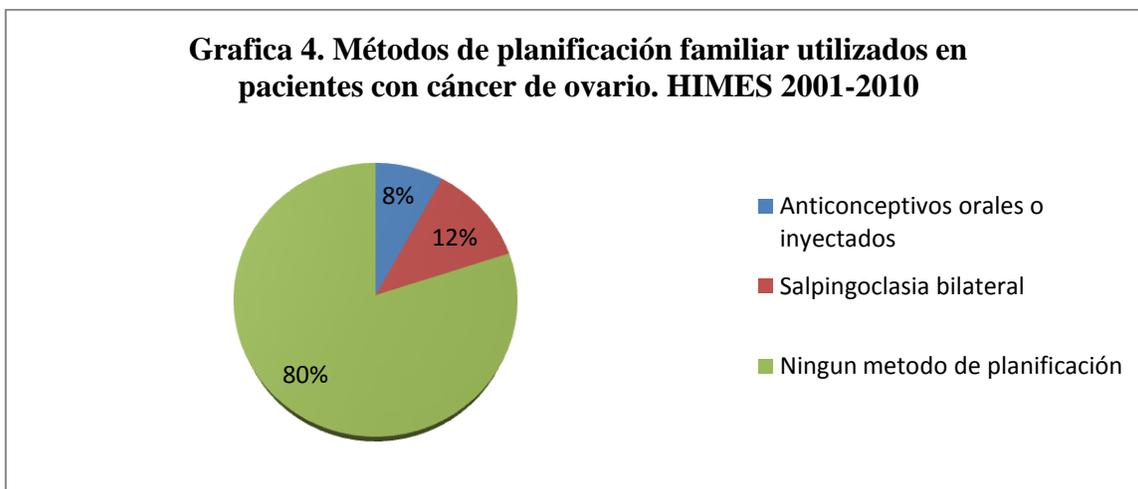


Diecinueve casos (38%) fueron pacientes de Hermosillo, seguido de 4 casos (8%) de Navojoa, 4 (8%) de Caborca, 3 (6%) de Cananea y 3 (3%) de Guaymas. El resto de otros sitios. No fue posible encontrar alguna relación entre el origen de las pacientes y el grado de invasión o estirpe histológica. (Tabla 1)

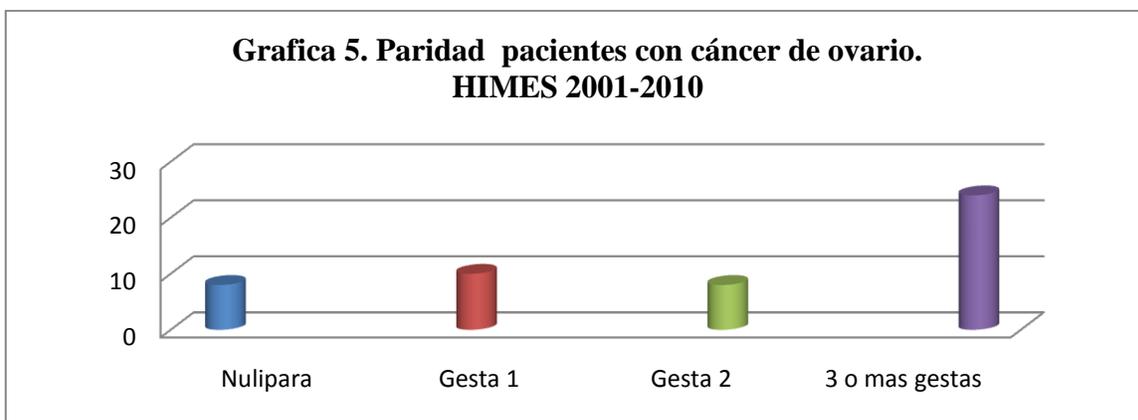
Tabla 1. Lugar de origen de los casos de cáncer de ovario. HIMES 2001-2010

Origen	Casos	%
Agua Prieta	1	2
Alamos	2	4
Altar	2	4
Caborca	4	8
Cananea	3	6
Carbó	1	2
Cd. Obregon	1	2
Esqueda	1	2
Etchojoa	1	2
Granados	1	2
Guaymas	3	6
Hermosillo	19	38
Huatabampo	1	2
Magdalena	1	2
Mochis	1	2
Navojoa	4	8
Onavas	1	2
Sahuaripa	1	2
Yécora	1	4

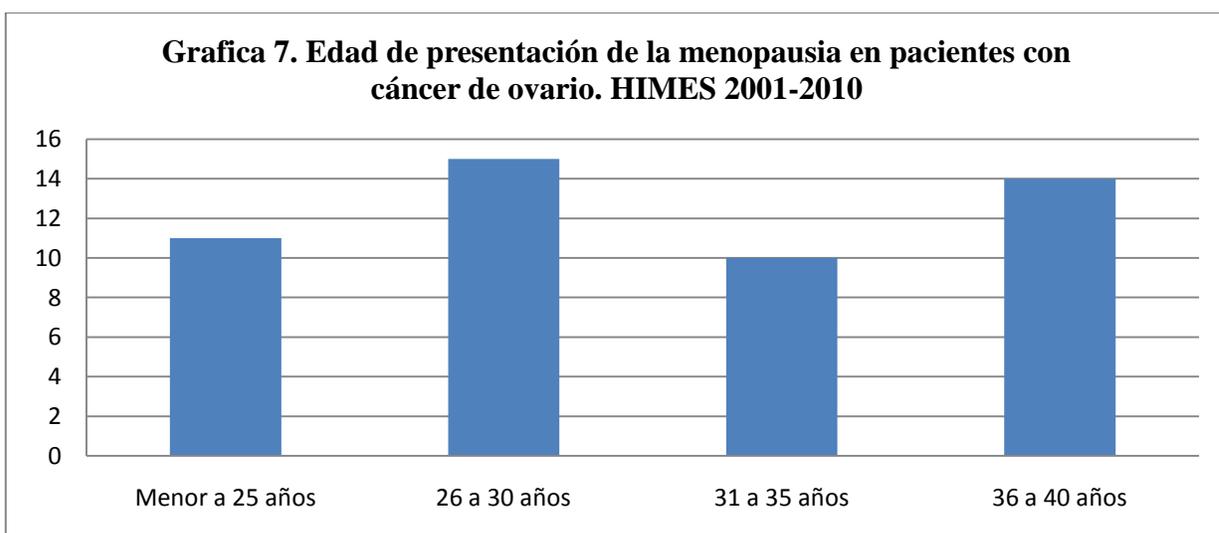
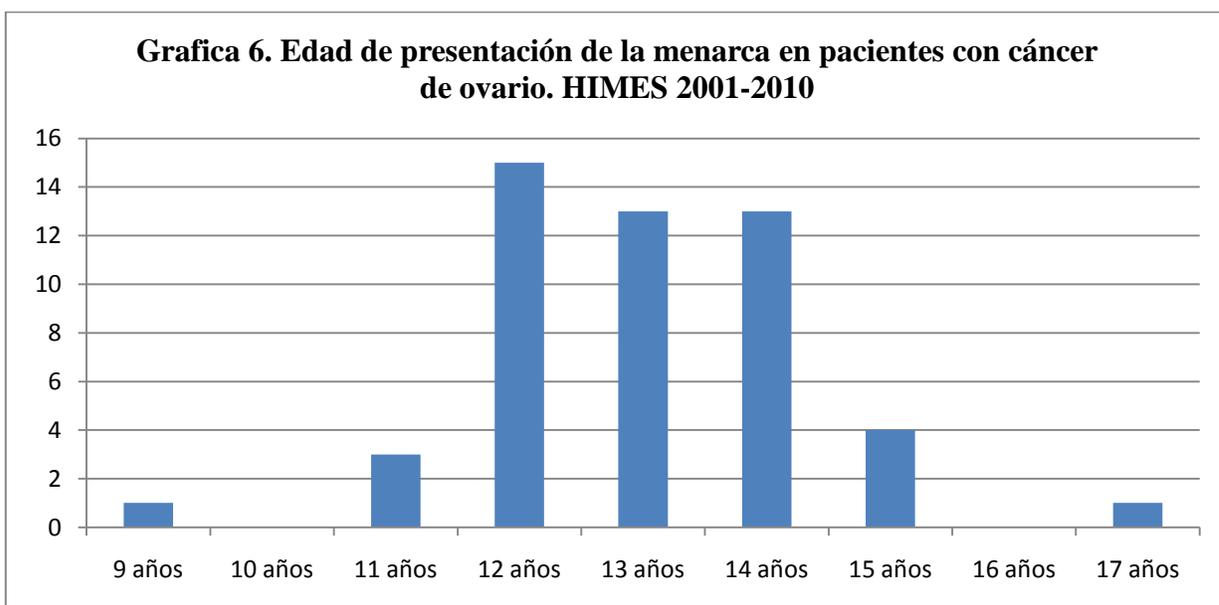
De los factores de riesgo, vimos un comportamiento similar a lo reportado en la literatura. Cuatro pacientes (8%) habían tenido como método de planificación familiar anticonceptivos orales o inyectados. 6 pacientes (12%) se habían realizado salpingoclasia bilateral desde hacía más de 6 años en promedio. (Grafica 4)



La nuliparidad se presentó en 8 pacientes (16%), teniendo el resto cuando menos un hijo; 24 (48%) de las pacientes tenían el antecedente de más de 3 gestas, casi todas ellas embarazos de término y normoevolutivos. (Grafica 5)



La menarca se presentó en su mayoría entre los 13 y 15 años en 39 de los casos (76%), con una media de 9.36 años, siendo lo más temprano los 9 años y lo más tardío los 17 años con un caso respectivamente. (Grafica 6). La media de presentación de la menopausia fue de 42.8 años. Lo anterior nos da una ventana estrogénica con mayor amplitud entre los 26 y 30 años en 15 de los casos (30%), seguida por la de 36 a 40 años en 14 de los casos (28%). (Grafica 7)



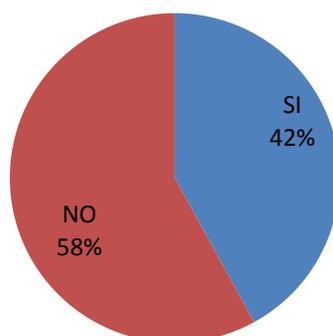
Solamente dos pacientes (4%) contaban con antecedentes de tabaquismo, ninguna de alcoholismo ni toxicomanías.

Tabla 2. Tabaquismo en pacientes con cáncer de ovario. HIMES 2001-2010

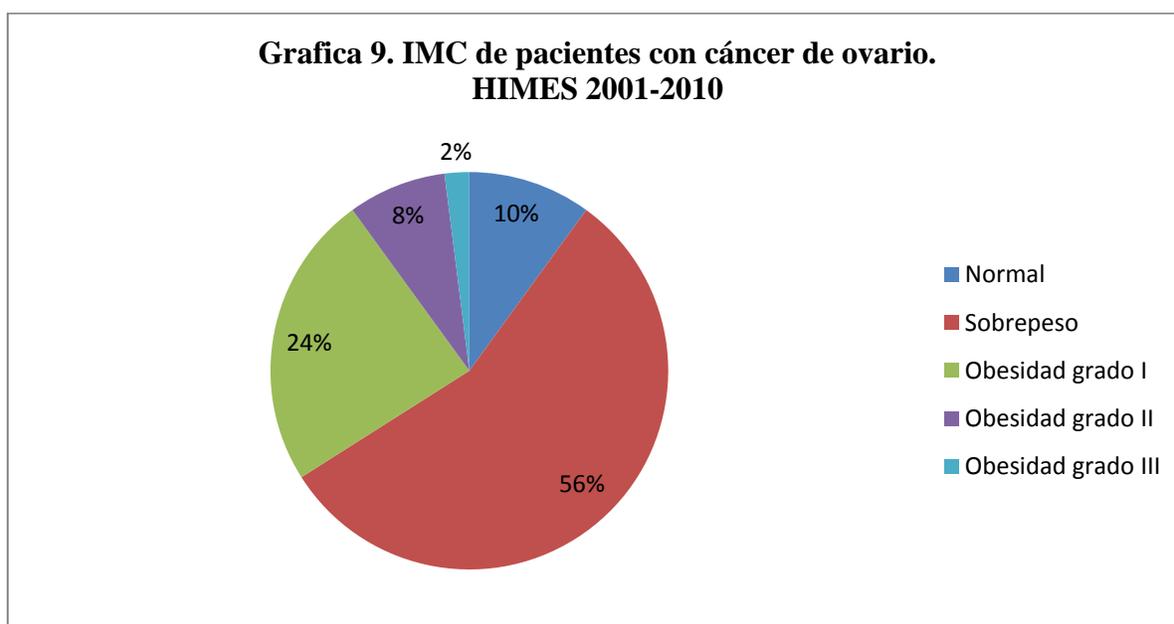
	Casos	%
Positivo	2	4
Negativo	48	96
	50	100

Uno de los factores con más importancia son los antecedentes heredo-familiares, de los cuales 21 pacientes (42%) los tenían; de estos, 13 pacientes (62%) tenían dos o más familiares con antecedentes de algún tipo de cáncer; de estos 13 casos, en 11 (85%) se trataba de familiares de primera línea (padres o hermano/as). (Grafica 8). Lo anterior coloca a los AHF como uno de los factores de riesgo con más trascendencia dentro de nuestra casuística.

Grafica 8. Antecedentes heredofamiliares de cáncer en pacientes con cáncer de ovario. HIMES 2001-2010



Sonora es la entidad federativa del país y de la zona fronteriza cuya población registra más sobrepeso y obesidad, pues afecta a 73.2 por ciento de la población. En nuestro análisis, observamos que solamente 5 pacientes (10%) tenían un índice de masa corporal (IMC) adecuado. El resto de los casos se distribuyó de la siguiente manera: 28 casos (56%) con sobrepeso, 12 (24%) con obesidad grado 1; 4 casos (8%) con obesidad grado 2 y un caso con obesidad grado 3. Este es otro de los factores de riesgo con mayor prevalencia dentro de nuestro análisis. (Grafica 9)

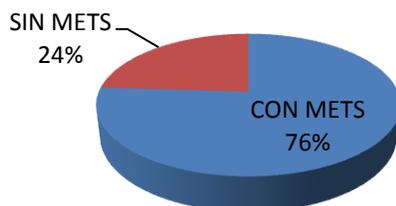


De nuestras pacientes estudiadas, 14 (28%) cursaban con otro tipo de enfermedad, ya sea aislada o combinada: 10 con diabetes (20%), 9 con hipertensión (18%), 3 (6%) con dislipidemias, 3 con endocrinopatías (6%), 1 (2%) con colagenopatías, 2 (4%) con enfermedades reumáticas y 4 (8%) con otro tipo de enfermedades. Lo anterior no tiene relación con el cáncer de ovario o al menos no hay nada reportado en la literatura, sin embargo lo mencionamos como parte del análisis de casos.

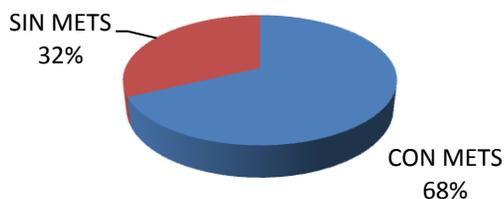
En cuanto a los protocolos de estudio, el 100% de las pacientes tenían al menos una titulación de CA 125 y USG pélvico al momento de la consulta. 48 pacientes (96%) tenían TAC abdomino-pélvica. (Tabla 3). De estos casos todos las ecografías mostraban alguna tumoración unilateral (36 casos, 72%) o bilateral (14 casos, 28%); y 38 (76%) ecografías mostraban algún dato de alteración, ya sea simplemente ascitis o datos de METS (ganglios o imágenes sugestivas). De las 48 tomografías, 34 (71%) tenían ascitis o datos de METS. (Grafica 10 y 11)

TABLA 3. Protocolo de estudio de las pacientes con cáncer de ovario. HIMES 2001-2010		
CA 125 al ingreso	USG al ingreso	TAC al ingreso
50	50	48
100%	100%	96%

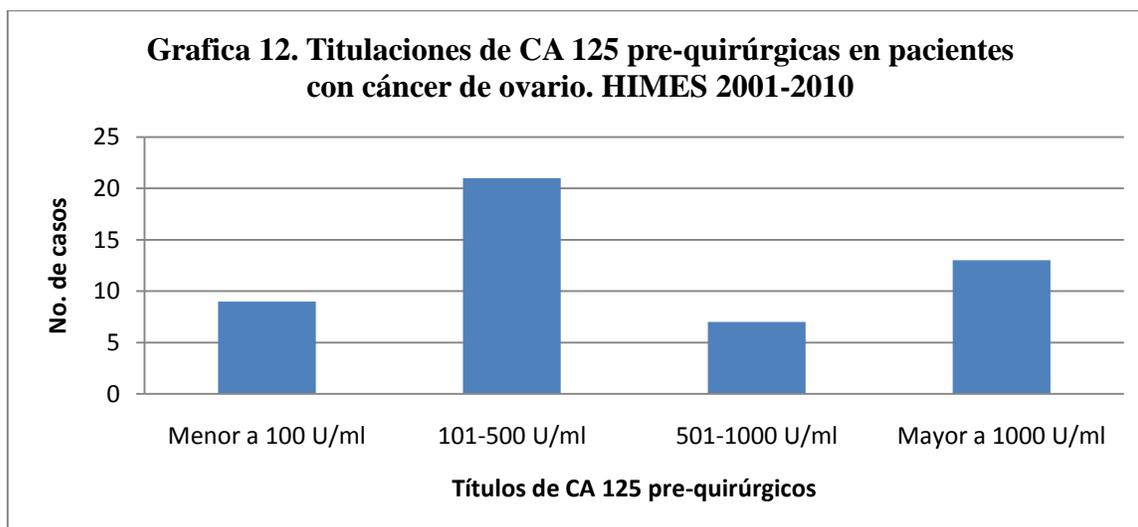
**Grafica 10. METS demostradas por ultrasonido pre-quirúrgico en pacientes con cáncer de ovario.
HIMES 2001-2010**



**Grafica 11. METS demostradas por TAC pre-quirúrgica en pacientes con cáncer de ovario.
HIMES 2001-2010**



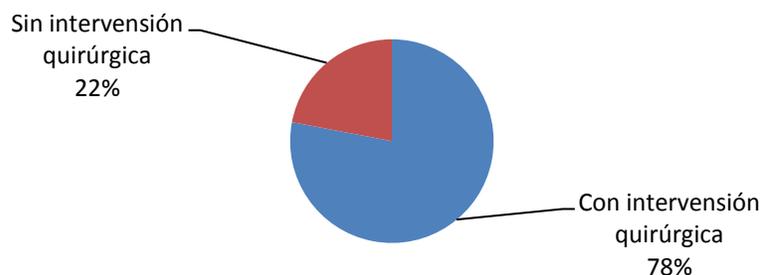
Las titulaciones séricas de CA 125 son muy importantes como marcador no solo sugestivo de malignidad, sino como marcador temprano de recidivas tumorales. 21 casos (42%) tenía titulaciones entre 100 y 500 U/ml, seguido por 13 casos (26%) con titulaciones mayores a 1000 U/ml. Es muy importante mencionar que 9 casos (18%) tuvieron titulaciones iniciales menores a 100 U/ml; pero había sospechas de malignidad por la clínica y estudios de gabinete, principalmente ecografías que mostraban ascitis y tumoraciones anexiales de características macroscópicas compatibles con malignidad; el diagnóstico se hizo con biopsia transoperatoria (ETO). (Grafica 12)



Del total de casos, 39 (78%) recibieron tratamiento quirúrgico, de los cuales en 36 casos (72%) se realizó en nuestra institución y en 3 casos (6%) se realizó previo a la consulta de primera vez. (Grafica 13 y 14). En 8 pacientes (20%) hubo necesidad de realizar un segundo procedimiento, ya sea como re-etapificadora o second look. Solamente 3 pacientes (7.7%) tuvieron necesidad de una tercera intervención. (Grafica 15). Se solicitó ETO en 4 de los casos (10.25%), siendo los resultados histopatológicos positivo en todos ellos. Ninguna

paciente sufrió complicaciones secundarias a la cirugía de manera directa, más bien fueron complicaciones secundarias al estado general de la paciente y afectación de órganos, lo cual se presentó en 3 ocasiones (6%), pero con recuperación.

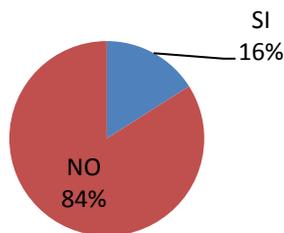
Grafica 13. Manejo quirúrgico en pacientes con cáncer de ovario. HIMES 2001-2010



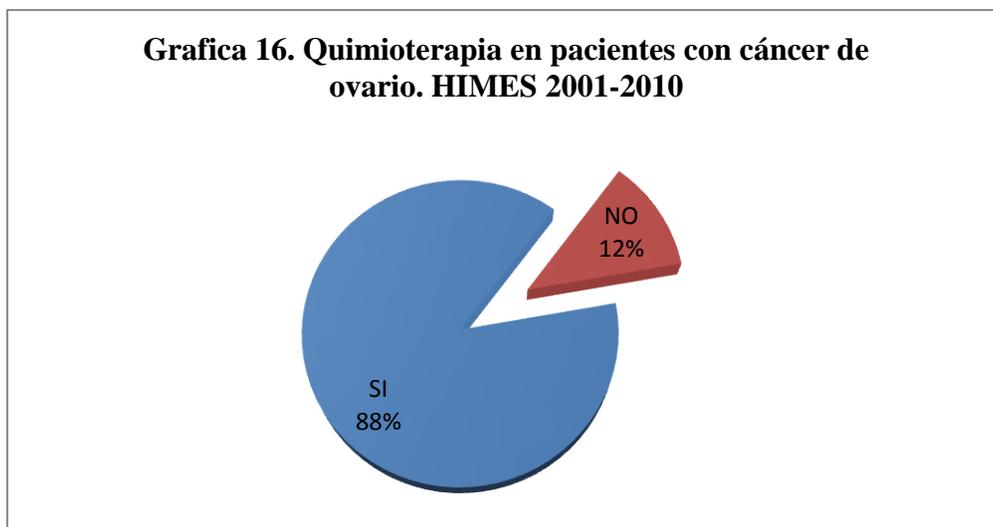
Grafica 14. Manejo quirúrgico en pacientes con cáncer de ovario. HIMES 2001-2010



Grafica 15. Necesidad de re-intervención quirúrgica en pacientes con cáncer de ovario. HIMES 2001-2010

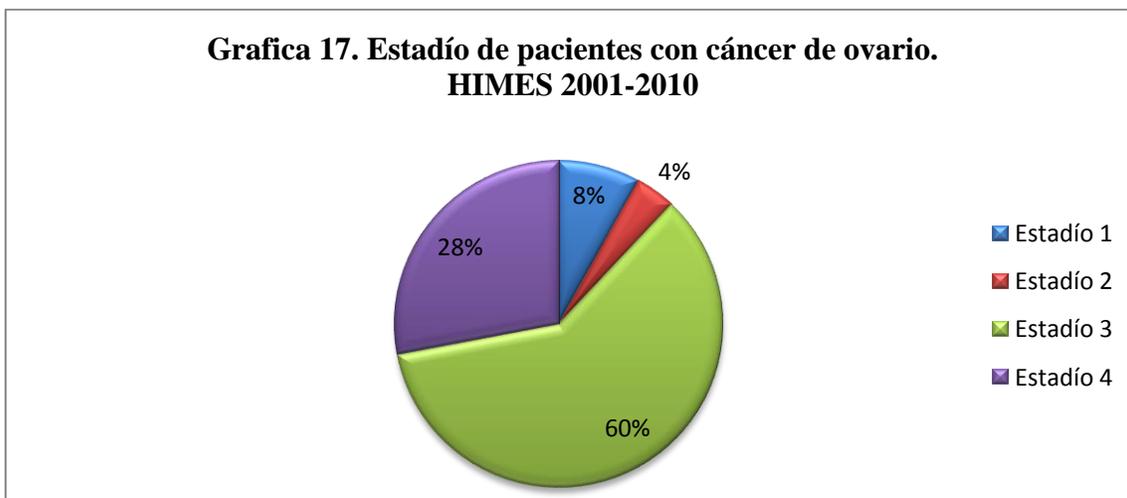


Un total de 44 casos (88%) recibieron tratamiento concomitante; ya sea prequirúrgico en 6 casos (13.6%) y postquirúrgico en 38 casos (86.4%). El tratamiento consiste principalmente en quimioterapia, lo cual no fue posible especificar las características del mismo, ya que las pacientes de envían al Hospital Oncológico del Estado de Sonora y no tuvimos acceso a la información. Los 6 casos restantes no recibieron tratamiento debido a que las condiciones del ingreso no lo permitieron y básicamente no dieron oportunidad de iniciar la quimioterapia. (Grafica 16)



Es inquietante el hecho de que la mayoría de las pacientes acuden al servicio de oncología en estadios avanzados de la enfermedad; 30 casos (60%) en estadio 3 y 14 pacientes (28%) en estadio 4. Lo anterior hace obvio el motivo de la alta mortalidad y corta sobrevida de las pacientes con este padecimiento. (Grafica 17)

**Grafica 17. Estadío de pacientes con cáncer de ovario.
HIMES 2001-2010**



Las estirpes histológicas mas predominantes fueron: el Cistadenoma seroso papilar en 14 casos (28%), el Cistadenoma mucinoso en 13 casos (26%), el tipo papilar endometrioide con 9 casos (18%), el Adenocarcinoma no diferenciado en 6 casos (12%) y el Adenocarcinoma bien diferenciado en 4 casos (8%). El resto de las estirpes fueron: del tipo epitelial, Disgerminoma, tumor de Brenner y células de la granulosa, con un caso de cada uno. (Tabla 4)

Tabla 4. Estirpes histológicas de cáncer de ovario. HIMES 2001-2010

	No. de casos	%
Papilar endometrioide	9	18
Cistadenocarcinoma seroso papilar	14	28
Cistadenocarcinoma mucinoso	13	26
Adenocarcinoma no diferenciado	6	12
Adenocarcinoma bien diferenciado	1	2
Células de la granulosa	4	8
CA epitelial	1	2
Tumor de Brenner	1	2
Disgerminoma	1	2
	50	100

Registramos 7 defunciones (14%) dentro de nuestra institución, lo cual es muy relativo ya que es posible que la mayoría de las pacientes sufran de complicaciones en sus lugares de origen pero el hecho de que quedan muy pocas opciones terapéuticas, lleva a los pacientes y familiares a decidir ya no ingresarse a los hospitales, si no pasar sus días en sus casas o bien en hospitales más cerca de sus familiares.

Se trató de relacionar diversos factores de riesgo para ver si había alguna relación entre los mismos y el estadio, la estirpe histológica, así como supervivencia. Lo anterior no demostró que hubiera una relación significativa (todos con $P > 0.05$), al menos en nuestro estudio como se muestra en las ecuaciones y gráficas anexas. Esto si es un poco contradictorio porque al menos la titulación de CA 125 debería de tener alguna relación con el estadio, sin embargo no pudimos demostrarlo. (Tabla 5)

Tabla 5. Relación entre estadio de cáncer de ovario con las diferentes variables categóricas. HIMES 2001-2010		
Variables	P	Decisión
Estadio vs Edad	0.3384	No hay relación entre los tipos de estadios y grupos de edades considerados
Estadio vs AHF	0.5329	No hay relación entre los tipos de estadios y grupos de AHF considerados
Estadíos vs gestas	0.6370	No hay relación entre los tipos de estadios y el número de gestas.
Estadio vs CA 125	0.8289	No hay relación entre los tipos de estadios y grupos de CA 125
Estadio vs Histología	0.5309	No hay relación entre los tipos de estadios y grupos histológicos considerados
Estadio vs Ventana estrogénica	0.2659	No hay relación entre los tipos de estadios y grupos en la ventana estrogénica
Estadio vs IMC	0.3449	No hay relación entre los tipos de estadios y grupos de IMC

Edad vs Estadio

	Estadio				
Edad	1	2	3	4	
20-30	0	0	4	0	4 8%
31-40	0	1	6	3	10 20%
41-50	3	0	10	3	16 32%
51-60	1	0	3	5	9 18%
> 60	0	1	7	3	11 22%
TOTAL	4 8%	2 4%	30 60%	14 28%	50

AHF vs Estadio

	Estadio				
AHF	1	2	3	4	
Positivo	1	0	14	6	21 42%
Negativo	3	2	16	8	29 58%
TOTAL	4 8%	2 4%	30 60%	14 28%	50

Gestas vs Estadio

	Estadio				
Gestas	1	2	3	4	
0	1	0	3	4	8 16%
1	1	0	8	1	10 20%
2	0	1	5	2	8 16%
3 ó mas	2	1	14	7	24 48%
TOTAL	4 8%	2 4%	30 60%	14 28%	50

Estadío vs Titulaciones de CA 125

	Estadío				
CA 125	1	2	3	4	
< 100 U/ml	1	2	1	0	4 8%
101 a 500 U/ml	1	1	0	0	2 4%
501 a 1000 U/ml	6	12	4	8	30 60%
> 1000 U/ml	1	6	2	5	14 28%
TOTAL	9 18%	21 42%	7 14%	13 26%	50

IMC vs Estadío

	Estadío				
IMC	1	2	3	4	
Normal	1	0	1	3	5 10%
Sobrepeso	2	1	18	7	28 56%
Obesidad grado I	1	0	9	2	12 24%
Obesidad grado II	0	1	2	1	4 8%
Obesidad grado III	0	0	0	1	1 2%
TOTAL	4 8%	2 4%	30 60%	14 28%	50

Histología vs Estadío

	Estadío				
	1	2	3	4	
Estirpe histológica					
Papilar endometroide	0	0	7	2	9 18%
Cistadenocarcinoma seroso papilar	2	0	8	4	14 28%
Cistadenocarcinoma mucinoso	1	1	9	2	13 26%
Adenocarcinoma no diferenciado	0	0	1	5	6 12%
Adenocarcinoma diferenciado	0	0	1	0	1 2%
Células de la granulosa	1	1	1	1	4 8%
CA epitelial	0	0	1	0	1 2%
Tumor de Brenner	0	0	1	0	1 2%
Disgerminoma	0	0	1	0	1 2%
TOTAL	4 8.00	2 4.00	30 60.00	14 28.00	50

Estadío vs Ventana estrogénica

Años	Estadío				
	1	2	3	4	
20 a 25	0	1	1	2	4 8%
26 a 30	2	0	0	0	2 4%
31 a 35	8	9	6	7	30 60%
36 a 40	1	5	3	5	14 28%
TOTAL	11 22%	15 30%	10 20%	14 28%	50

DISCUSIÓN

Nuestro estudio difiere ligeramente a lo reportado en la literatura, lo cual puede ser debido como primera opción al tamaño de la muestra que es relativamente pequeña. La incidencia y prevalencia son también diferentes a lo reportado, esto porque en el estado de Sonora se cuenta con diferentes instituciones de salud (IMSS, ISSSTE, ISSSTESON y el Hospital Oncológico del Estado) por lo que la captura de los casos está repartida entre estas ramas de salud y dificultan tomar una muestra confiable.

A pesar de las dificultades que posó el hecho de la cuantificación de casos relativa, se logró hacer un buen análisis de los datos y se logró el objetivo de conocer un poco más sobre las características clínico-epidemiológicas de las pacientes con cáncer de ovario en nuestra población.

Pudimos ver al revisar los expedientes, la mejoría en el diagnóstico de los casos con el paso de los años, así como la terapéutica; pero principalmente se mejoró en relación al tiempo en que se atienden las pacientes, lo cual queremos pensar (porque no se pudo demostrar en este estudio) mejora el pronóstico de las pacientes.

CONCLUSIONES

El cáncer de ovario es un padecimiento infrecuente relativamente con una incidencia baja en nuestra población de estudio pero con una mortalidad muy alta en proporción a su incidencia.

De los factores de riesgo y protectores mencionados, no parecer jugar un papel importante en la incidencia ni pronóstico del cáncer, al menos no demostrado en nuestro estudio, sin embargo hay problemas logísticos que podrían explicar lo anterior.

Aunque no existe evidencia del beneficio del screening de rutina para detección de CA de ovario, pudimos ver como todas las pacientes tuvieron estudios de laboratorio y gabinete alterados desde que acudieron a consulta de oncología. Debido a la falta de diagnóstico oportuno, la cantidad de casos con estadios avanzados es muy alta y por ende el pronóstico empeora radicalmente.

Durante nuestro estudio, pudimos observar una optimización del servicio de oncología, lo cual se tradujo en mejor y más oportuno diagnóstico y terapéutica; que a su vez tiene un efecto directo positivo sobre el pronóstico de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Abulafia O. Angiogenesis of de ovary. Am. J Obstet Gynecol. 2000; 182: 40-46.
2. Alcantara-Vazquez A. Transitional cell tumor of ovary. Review of a 20 year surgical material of the department of pathology at the General Hospital of México. Ginecol Obstet Méx. 1998; 65: 339- 343.
3. Alava. Estudio retrospectivo por ecografía de masas ováricas. Oncología. 2003; 12 (3-4): 137-143.
4. Amor Vaccaro. Ultrasonido y cáncer de ovario. Caracterización subjetiva. Rev Chil Obst y Ginecol. 2005. 70 (5): 328-331.
5. Andrew G. Interpreting the epidemiological evidence linking obesity and cancer: A framework for population-attributable risk estimations in Europe. European Journal of Cancer. 2010; 4-6: 2581-2592.
6. Anon. Teratoma quístico maduro de ovario con tumor carcinoide estrumal. Presentación de un caso. Rev Esp Patol. 2005; 38 (2): 105-108.
7. Argento. Ovarian Cancer Detection and Treatment: Current Situation and Future Prospects. Anticancer Res. 2008; 28: 3135 – 3138.
8. Audifred-Salomón. El papel de la laparoscopia en el cáncer epitelial de ovario. Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO). 2009; 8 (6): 232-237.
9. Bajo. Cáncer de ovario, clínica, diagnóstico y tratamiento. Fundamentos de ginecología (SEGO). 2009; 465- 488.
10. Bedawy. Ovarian tissue banking for cancer patients: Reduction of post-transplantation ischaemic injury: intact ovary freezing and transplantation. Hum. Reprod. 2004; 19: 1242 – 1244.

11. Berchuck. Pathogenesis of Ovarian Cancers. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 1994; 1: 181 – 190.
12. Bitterman. Detection of Tumor-Associated Neoangiogenesis by Doppler Ultrasonography During Early-Stage Ovarian Cancer in Laying Hens: A Preclinical Model of Human Spontaneous Ovarian Cancer. *J. Ultrasound Med*. 2010; 29: 173 – 182.
13. Bristow. Primary Cytoreductive Surgery for Advanced Stage Ovarian Cancer: Indications for Radical Resection. *Cancerología*. 2007; 2 (1): 31-36.
14. Canto. Angiogénesis y cáncer de ovario. Estado actual del doppler-color transvaginal en el estudio de la patología ovárica. *Ginecología Clínica y Quirúrgica*. 2000; 1 (2): 54-60.
15. Cibula. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis *Hum. Reprod. Update*. 2011; 17: 55 – 67.
16. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Guías de práctica clínica: Cáncer de ovario, diagnóstico y tratamiento. *Ginecol Obstet Mex*. 2010; 78 (4): 415-435
17. Consenso Nacional de Cáncer de ovario. *Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO)*. 2006; 5 (3).
18. Cortés Esteban. Factores Pronósticos Moleculares en Cáncer de Ovario. *Cancerología*. 2007; 2 (1): 17-20.
19. Cortés. Conceptos Básicos de los Procedimientos Quirúrgicos en Carcinoma Epitelial de Ovario. *Cancerología*. 2007; 2 (1): 25-30.
20. Coticchia. Ovarian Cancer Biomarkers: Current Options and Future Promise. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008; 6: 795 – 802.
21. Cree. Chemosensitivity and chemoresistance testing in ovarian cancer. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2009; 21: 39–43.

22. Cristea. Review: Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2010; 2: 175 – 187.
23. Delores. Primary peritoneal and ovarian cancers: an epidemiological comparative analysis. *Cancer Causes Control*. 2010; 21: 991–998.
24. Donahue. Low-dose naltrexone suppresses ovarian cancer and exhibits enhanced inhibition in combination with cisplatin. *Exp Biol Med*. 2011; 236: 883 – 895.
25. Finch. Salpingo-oophorectomy and the Risk of Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Cancers in Women With a *BRCA1* or *BRCA2* Mutation Narod for the Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *JAMA*. 2006; 296: 185 – 198.
26. Franco E. Ovarian cancer and oral contraceptives. *Lancet*. 2008; 371: 277-278.
27. Gallardo. Quimioterapia Intraperitoneal en Cáncer de Ovario Epitelial. *Cancerología* 2007; 2 (1): 61-60.
28. Gamal. Epidemiologic Differences between Women with Borderline Ovarian Tumors and Women with Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*. 1999; 74 (1): 103-107.
29. Gammara Cabezas. Controversias en el manejo del cáncer de ovario. *Oncología*. 2004; 14 (3-4); 149-153.
30. Gerson. Quimioterapia en cáncer germinal y de epitelio de ovario. *Ginecol Obstet Mex* 2010; 68 (4): 415-435.
31. Ghezzi F, Cromi A, Siesto G, Serati M, Zaffaroni E, Bolis P. Laparoscopy staging of early ovarian cancer: our experience and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19 (2): 7-13.
32. Ghezzi F, Cromi A, Uccella S. Laparoscopy versus laparotomy for the surgical management of apparent early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007; 105: 409– 413.

33. Giovanni D, Sean C. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Am Coll Obstet Gynecol.* 2006; 107: 77-85.
34. Goff. Frequency of Symptoms of Ovarian Cancer in Women Presenting to Primary Care Clinics. *JAMA.* 2004; 291: 2705 – 2713.
35. Grupo de trabajo sobre prevención del cáncer del PAPPS. Guía de Prevención del Cáncer en Atención Primaria. Barcelona: sem FYC. 2000.
36. Gubbels. The detection, treatment, and biology of epithelial ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research.* 2010; 3: 8-12.
37. Guden. Risk Assessment and Genetic Testing for Ovarian Cancer. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 194: 309 – 310.
38. Han. Indications for Minimally Invasive Surgery for Ovarian Cancer *J Natl Compr Canc Netw.* 2011; 9: 126 – 132.
39. Heintz. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006; 95 (1): 161-192.
40. Holly. Abordaje genómico integrado del tratamiento individualizado de las pacientes con cáncer de ovario en estadio avanzado. *Journal of Clinical Oncology.* 2007; 25 (5): 517-525.
41. Jiménez. Tumores Ováricos malignos y raros en Pediatría. Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Revista Mexicana de Cirugía Pediátrica.* 2007; 14 (1): 22-25.
42. Ju Song. Coffee, Tea, Colas, and Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17: 712 – 716.

43. Klint. Predictors of ovarian cancer survival: A population-based prospective study in Sweden. *Int. J. Cancer*. 2008; 123: 672–679.
44. Kosary Carol. Cancer of the Ovary. National Cancer Institute. SEER Survival Monograph. 2009: 133-144.
45. Kulasingam. Integrating high-throughput technologies in the quest for effective biomarkers for ovarian cancer. *Cancer*. 2010; 10: 370-378.
46. Lalwani. Histologic, Molecular, and Cytogenetic Features of Ovarian Cancers: Implications for Diagnosis and Treatment. 2009; 31 (3): 203-209.
47. Larsson. Tea Consumption and Ovarian Cancer Risk in a Population-Based Cohort. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2683 – 2686.
48. La Vecchia. Benefits and risks of oral contraceptives on cancer. *European Journal of Cancer Prevention*. 2004; 13: 467– 470.
49. Leung. Endocrine signaling in ovarian surface epithelium and cancer *Hum. Reprod. Update*, 2007; 13: 143 – 167.
50. López Graniel. Cirugía Citoreductora Primaria para Cáncer de Ovario en México. *Cancerología*. 2007; 2 (1): 37-40.
51. Lukanova. Endogenous Hormones and Ovarian Cancer: Epidemiology and Current Hypotheses. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2005; 14: 98 – 107.
52. Macdonald. Screening for Ovarian Cancer. *Ann Acad Med Singapore*. 2005; 27: 676-82.
53. Macías. Carcinoma de células claras de ovario asociado a endometriosis. *Ginecología y Obstetricia Clínica*. 2005; 6 (4): 216-220.
54. Makar. Hormone therapy in epithelial ovarian cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2000; 7: 85–93.

55. Martínez. Marcadores tumorales circulantes con valor pronóstico. *Ana Quir San Navarra*. 2000; 24 (1): 53-61.
56. Martínez. Patología orgánica del ovario. *Manual de Salud reproductiva en la adolescencia. Ginecología y Obstetricia Clínica*. 2005; 6 (4): 359-393.
57. Million Women Study Collaborators. Cáncer de ovario y terapia de reemplazo hormonal en el Million Women Study. *Revista del climaterio*. 2007; 11 (61): 1-15.
58. Molina. Importancia de la historia familiar en el cáncer de mama y cáncer de ovario; *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2008; 6 (3): 25-29.
59. Montella. Dietary glyceimic index, glyceimic load and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. *Ann. Onc*. 2003; 14: 78 – 84.
60. Morales A. Santillán M. Antígeno Sérico CA 125 en Cáncer Epitelial de Ovario. *Cancerología* 2007; 2 (1): 21-24.
61. Morrison. Advances in the understanding and treatment of ovarian cancer. *Menopause Int*. 2005; 11: 66 – 71.
62. Munnell, E. Surgical treatment of ovarian carcinoma. *Clin Obstet Gynecol*. 2007; 12: 980.
63. Navo. Update on the Prevention and Treatment of Ovarian Cancer. *Journal of Pharmacy Practice*. 2003; 16: 149 – 156.
64. Ozols. Challenges for chemotherapy in ovarian cancer. *Ann. Onc*. 2006; 17: 181 – 187.
65. Parker, R. Parker C. Wilbanks G. Cancer of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 108: 878-889.
66. Parra Rambay. Segunda mirada en el cáncer de ovario: papel de la laparoscopia; *Oncología*. 2004; 14 (3-4): 127-129.

67. Parra Rambay. Tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario. *Oncología*. 2004; 14 (3): 130-133.
68. Partridge. Epithelial Ovarian Cancer: Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Cancer J Clin*. 2009. 4 (9): 297-320.
69. Patel. Recreational Physical Activity and Sedentary Behavior in Relation to Ovarian Cancer Risk in a Large Cohort of US Women. *Am. J. Epidemiol*. 2006; 163: 709 – 716.
70. Pensabene. An oncologist-based model of cancer genetic counselling for hereditary breast and ovarian cancer. *Ann. Onc*. 2004; 15: 726 – 732.
71. Permuth-Wey. Epidemiology of ovarian cancer. *Methods Mol Biol*. 2009; 472: 413-437.
72. Pimentel Renteria. Quimioterapia en cáncer epitelial de ovario: revisión de la literatura. *Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO)*. 2010; 9 (4): 161-174.
73. Poveda Ayora. Diagnóstico y prevención del cáncer de ovario. *Oncología*. 2004; 14 (3); 154-158.
74. Quero Hernández. Tumor de células germinales de ovario: características clínicas y resultados del tratamiento. *Cir Ciruj*. 2007; 75: 81-85.
75. Ramirez. Estudios aleatorios del International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON). *Cancerología*. 2007; 2 (1): 51-54.
76. Recinos. Adenosarcoma de ovario asociado con elevación del antígeno sérico Ca-125. Informe de caso y revisión de literatura. *Cir Ciruj*. 2008; 76: 71-75.
77. Riordan. Epidemiology of Epithelial Ovarian Cancer in Hispanic and Non-Hispanic White Women in Central California. *J. of Women's Cancer*. 2005; 5 (1): 9 -17.
78. Rodríguez Reigosa. Cáncer de ovario en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba: 2001 a 2005. *Rev Cubana Cir*. 2009; 48 (1): 44 – 48.

79. Romero Gutiérrez. Factores de riesgo asociados con cáncer de ovario. *Ginecol Obstet Mex.* 2005; 73: 611-617.
80. Rossing. Menopausal Hormone Therapy and Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007; 16: 2548 – 2556.
81. Ruvalcaba. Estadificación en Cáncer Epitelial de Ovario. *Cancerología.* 2007; 2 (1): 11-15.
82. Saad. Microenvironment and pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Horm Cancer.* 2010; 1(6): 277-290.
83. Sant Surin. Cáncer de ovario heredo familiar. A propósito de un caso. *Rev Venez Oncol.* 2007; 19 (4): 332-333.
84. Schultz. Dietary Determinants of Epithelial Ovarian Cancer: A Review of the Epidemiologic Literature. *Nutrition and cancer.* 2009; 50(2): 120–140.
85. Silva Uribe. Cáncer Epitelial de Ovario Criterios de Respuesta. *Cancerología.* 2007; 2 (1): 47-48.
86. Silva. Quimioterapia Neoadyuvante en Cáncer de Ovario Epitelial. *Cancerología.* 2007; 2 (1): 49-50.
87. Solano Sánchez S. Asociación entre el cáncer de ovario de tipo epitelial y tabaquismo. *Anales médicos Hospital ABC.* 2005; 50 (4): 168-171.
88. Stanwell. Preoperative Diagnosis of Ovarian Disease by In Vivo MR Spectroscopy. *Gamo.* 2007; 6 (2): 145-152.
89. Stenrid. Hormone Therapy and Ovarian Cancer. *JAMA.* 2009; 302: 298 – 305.
90. Tapper. Molecular and cytogenetic changes in ovarian carcinoma. Department of Obstetrics and Gynecology and Department of Medical Genetics Haartman Institute

Helsinki University Central Hospital University of Helsinki, Helsinki, Finland. Academic Dissertation.

91. Tavani. Influence of menstrual and reproductive factors on ovarian cancer risk in women with and without family history of breast or ovarian cancer. *Int. J. Epidemiol.* 2010; 29: 799 – 802.
92. Ting. Characterization of a preclinical model of simultaneous breast and ovarian cancer progression. *Carcinogenesis.* 2007; 28: 130 – 135.
93. Thomakos. Managing ovarian cancer during Pregnancy The beneficence-based approach: Maternal autonomy versus the maternal-fetal conflict. *Archives of Hellenic medicine.* 2009; 26 (3): 176-199.
94. Twickler. Ultrasound and Assessment of Ovarian Cancer Risk. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 194: 322 – 329.
95. Tung. Association of Dietary Vitamin A, Carotenoids, and Other Antioxidants with the Risk of Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005; 14: 669 – 676.
96. Valdespino Castillo V. Cáncer de ovario, aspectos quirúrgicos. *Inv Salud Cam.* 2008; 1 (1): 11-16.
97. Vercellini. The ‘incessant menstruation’ hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with implications for prevention. *Hum. Reprod.* 2011; 10: 34-41.
98. Zenzola V. Cirugía citorreductora posterior a quimioterapia neoadyuvante en cáncer epitelial de ovario avanzado. *Rev Venez Oncol.* 2005; 17 (3): 122-128.
99. Carry, N. JMP 2008. SAS Institute INC.