



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

**“SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO EN EL HOSPITAL  
REGIONAL 1º DE OCTUBRE”**

PRESENTA

DRA. SARINA NAVARRO SANTIESTEBAN

PARA OBTENER EL TITULO DE POSTGRADO COMO MEDICO  
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

PROFESOR TITULAR

DR.ALEJANDRO TORT MARTINEZ

ASESORES

DR.ERNESTO ZEPEDA CASTILLA  
DRA. ANALY HERRERA TORRES

NUMERO DE REGISTRO 233.2013

MEXICO. DF  
JUNIO.2014



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.

**“SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO EN EL HOSPITAL  
REGIONAL 1º DE OCTUBRE”**

---

DR. JOSÉ JUAREZ OCAÑA  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
“HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE”

---

M. EN C. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS  
JEFE DE INVESTIGACIÓN MÉDICA  
“HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE”

---

DR. ERNESTO ZEPEDA CASTILLA  
ASESOR DE TESIS  
“HOSPITAL 1º DE OCTUBRE”

---

DRA ANALY HERRERA TORRES  
ASESOR ADJUNTO DE TESIS  
“HOSPITAL 1º DE OCTUBRE”

---

DR. ALEJANDRO TORT MARTINEZ  
JEFE DE CIRUGIA GENERAL  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
CIRUGIA GENERAL UNAM  
“HOSPITAL 1º DE OCTUBRE”

## INDICE

RESUMEN.....	I
ABSTRACT.....	II
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEÓRICO	
a. Antecedentes.....	1
b. Epidemiología.....	2
c. Patogénesis y patrón de metástasis.....	4
d. Cáncer de ovario hereditario.....	5
e. Clasificación histológica de los tumores epiteliales.....	6
i. Tumores serosos.....	8
ii. Tumores mucinosos.....	8
iii. Tumores endometrioides.....	9
iv. Tumores de células claras.....	9
v. Tumores de células trancisionales.....	10
f. Diagnóstico.....	10
g. Estadificación.....	12
h. Factores pronósticos.....	14
i. Tratamiento de la enfermedad temprana.....	15
j. Tratamiento de la enfermedad avanzada.....	15
k. Enfermedad recurrente.....	18
III. OBJETIVOS.....	20
IV. MATERIAL Y METODOS.....	21
V. RESULTADOS.....	23
VI. DISCUSION.....	41
VII. CONCLUSIONES.....	43
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	44

## “SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO EN EL HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE”

AUTORES: \*Navarro-Santiesteban, S., \*\*Herrera-Torres, A., \*\*\*Tort-Martínez, A., \*\*Zepeda-Castilla, E.

### RESUMEN

El cáncer de ovario en México representa el tercer tumor ginecológico más común y la segunda causa de muerte por tumores malignos, superado únicamente por el cáncer de mama. Dos tercios de las pacientes con cáncer de ovario se presentan al momento del diagnóstico en estadios avanzados, con supervivencia global a 5 años del 45%<sup>7,14</sup>.

Dentro de los factores pronósticos se encuentran la edad de la paciente, el estadio clínico, y la citorreducción óptima. Éste último se considera el factor más importante para la SLE y SG.

Nuestro objetivo fue reportar la supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) de las pacientes con cáncer epitelial de ovario.

Se trató de un estudio observacional, retrospectivo, de tipo cohorte histórica. Se incluyó a todo el universo de las pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer epitelial de ovario en el Hospital Regional 1° de Octubre durante enero de 2008 a diciembre de 2012. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para evaluar SG y SLE, y Log Rank para establecer el valor estadístico. Se consideró una  $p < 0.05$ , con IC 95%.

La mediana de la edad fue de 52 años, (mín. 21 - máx. 79), 60% de las pacientes se clasificaron como postmenopáusicas. La estirpe histopatológica más común fue seroso papilar con 67%, seguido del carcinoma de células claras con 18%. El 61% de las pacientes fue diagnosticada en un estado clínico III de la FIGO, 20% con EC I y 18% con enfermedad metastásica (EC IV). El 53% de la muestra fueron tumores de alto grado histológico (G3). El resultado del tratamiento quirúrgico empleado fue reportado como citorreducción óptima en 69% de los casos. Del total de las pacientes, 18% no recibieron manejo con quimioterapia por estadio clínico I o enfermedad limítrofe, 63% recibieron QT adyuvante, 16% QT neoadyuvante y solo 2% QT paliativa. Se presentó recurrencia en 57% de los casos con una media de SLE de 30 meses. En el análisis univariado se obtuvieron dos factores estadísticamente significativos: la citorreducción óptima ( $p=0.001$ ) y la presencia de comorbilidades ( $p=0.030$ ). Se reportaron 47% de defunciones, con una media de SG de 45 meses. El único factor con impacto estadístico para SG fue la presencia de recurrencia de la enfermedad ( $p=0.021$ ).

En conclusión, la SLE en nuestra población fue de 30 meses y la SG de 45 meses. Dos tercios de las pacientes se presentaron en EC III de la FIGO, seguido del EC I con 20% de los casos. Los factores que se relacionaron con mayor SLE fueron la citorreducción óptima con una SLE de 38 meses y la ausencia de comorbilidades con SLE de 43 meses. El único factor con impacto estadístico en SG fue la recurrencia de enfermedad con una media de 73 meses.

**Palabras clave:** supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, cáncer epitelial de ovario, citorreducción óptima.

\*Médico residente de 4° año del servicio de Cirugía General del Hospital Regional 1° de Octubre

\*\*Médico adscrito al servicio de cirugía oncológica del Hospital Regional 1° de Octubre

\*\*\*Jefe de servicio de Cirugía General y Titular del curso de posgrado de Cirugía General de la UNAM en el Hospital Regional 1° de Octubre.

## **SURVIVAL OF EPITHELIAL OVARIAN CANCER PATIENTS AT REGIONAL HOSPITAL “1° DE OCTUBRE”**

\*Navarro-Santiesteban, S., \*\*Herrera-Torres, A., \*\*\*Tort-Martínez, A., \*\*Zepeda-Castilla, E.

### **ABSTRACT**

Epithelial ovarian cancer constitutes the third most common gynecological tumor in Mexico and the second leading cause of death for malignancies, surpassed only by breast cancer. Two thirds of epithelial ovarian cancer patients shows an advanced stage at the time of diagnosis, with an overall 5-year survival of 45%<sup>7,14</sup>

Among the prognostic factors for ovarian cancer are age, FIGO stage, histological subtype, histological grade, and the volume of residual disease after cytoreductive surgery. The last one, has been demonstrated to be the most important factor for the survival of disease, it has an inverse relationship with the overall (OS) and disease-free survival (DFS).<sup>7</sup>

Our objective was to report the OS and DFS of epithelial ovarian carcinoma.

This was a retrospective, observational, historical cohort type of study design to evaluate survival. We included all the patients with histopathologic diagnosis of epithelial ovarian carcinoma, who attended “1° de octubre” Regional Hospital, from January 2008 to December 2012. We used the Kaplan-Meier method to evaluate DFS and OS, and Log Rank to establish the statistical value. We considered  $p < 0.05$  and CL 95%.

The median age of patients was 52 years old, with a minimum of 21 and maximum of 79 years old. 60% of the patients were postmenopausal. The most frequent histologic subtype was serous-papillary adenocarcinoma in the 67% of the cases, followed by clear cell carcinoma in 18% of the cases. In 61% of the patients the FIGO stage at presentation was stage III, 20% stage I, and 18% had metastatic disease at the time of diagnosis (FIGO stage IV). The histologic grade that prevailed was III or poorly differentiated, in 53% of the cases. In 69% of the patients the type of surgery was reported as an optimal debulking of disease. Nine patients did not receive chemotherapy for clinical stage I or limited disease. 63% of the patients received adjuvant chemotherapy, 16% neoadjuvant chemotherapy, and only one patient (2%) received palliative chemotherapy. Recurrence was found in 57% of the patients, with DFS of 30 months. For DFS two factors were reported as statistically significant: optimal debulking ( $p = 0.001$ ) and comorbidity ( $p = 0.030$ ). At the end of the study, 47% of the patients were reported as dead, with OS of 45 months. Only one factor showed statistical significance for OS on the multivariate test, that was the presence of recurrence ( $p = 0.021$ ).

We concluded that DFS was 30 months for our population, and OS 45 months. Two thirds of the patients were diagnosed at FIGO's stage III, followed by stage I in 20%. Prognostic factors for DFS were optimal debulking and comorbidities. The only one prognostic factor for OS was recurrence.

**Keywords:** overall survival, disease-free survival, epithelial ovarian carcinoma, optimal cytoreduction.

\*Medical resident of the department of General Surgery at “1° de Octubre” Regional Hospital, ISSSTE.

\*\*Staff Physician of Surgical Oncology service at “1° de Octubre” Regional Hospital, ISSSTE.

\*\*\*Chief of General Surgery and Head of Postgraduate Course in General Surgery (UNAM) at “1° de Octubre” Regional Hospital, ISSSTE.

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario en México representa el tercer tumor ginecológico más común y la segunda causa de muerte por tumores malignos, superado únicamente por el cáncer de mama<sup>7</sup>. Su mortalidad radica en que el 69% de las pacientes con cáncer de ovario son diagnosticadas en estadios avanzados, debido a que es una patología insidiosa, con una sobrevivida a 5 años de 45%<sup>14</sup>.

El riesgo de adquirir cáncer de ovario es de 1.4 a 1.8% para las mujeres con un mínimo de 3 embarazos y 4 o más años de utilización de anticonceptivos orales, 5% para las pacientes con antecedente familiar de cáncer de ovario y 7.2% para las pacientes con más de un familiar afectado. Su incidencia aumenta con cada década de la vida, su pico de incidencia es a los 60 años<sup>14</sup>.

Una vez que se sospecha de cáncer de ovario con base a la clínica y a la confirmación por imagen, la paciente deberá ser sometida a una laparotomía exploradora para obtener confirmación histológica, estadificación y citorreducción<sup>51</sup>. La cirugía es el estándar de oro para su estadificación y es decisiva para la disminución al máximo de la carga tumoral. Se realiza mediante una serie secuencial de pasos conocida como rutina de ovario en la que se busca una citorreducción óptima<sup>7</sup>.

Después del procedimiento quirúrgico, la mayoría de las pacientes requerirán quimioterapia coadyuvante. Únicamente las pacientes con estadio Ia y Ib tienen una sobrevivida a 5 años del 90-95% y no se ha observado un aumento de la misma con quimioterapia adyuvante, por lo tanto no se considera necesario el tratamiento con quimioterapia posterior al procedimiento quirúrgico<sup>7</sup>. El resto de las pacientes, aquellas con enfermedad localmente avanzada o metastásica deben recibir quimioterapia sistémica coadyuvante con base de platino<sup>14</sup>.

Después del procedimiento se da seguimiento con determinación de Ca-125 y exploración física. Se observa una tasa de recurrencia a los 2 años de 50% y a los 4 años de 70%<sup>14</sup>.

## II. MARCO TEORICO

### a. Antecedentes

Los primeros reportes de patología en el ovario tienen lugar en el siglo XVIII. Morgagni en su trabajo “La localización y las causas de las enfermedades” publicado en Londres en 1769, hace referencia a vesículas llenas con material grumoso y un tumor en el ovario con características óseas, lo que sugiere que había encontrado y descrito por vez primera un quiste desmoide. Matthew Baillie, en 1793, también hace referencia en su obra “Anatomía mórbida de algunas de las partes más importantes del cuerpo humano” a los quistes desmoides, en el que se refiere a ellos como un cambio en el ovario en el que se encuentra tejido graso, huesos, pelos, y dientes.<sup>1, 2, 3</sup>

A mediados del siglo XIX hubo grandes contribuciones al estudio de la patología ovárica. El Dr. Thomas Hodgkin hizo referencia a lo que él reconoció como quiste seroso de ovario. Sus trabajos fueron la base para otro gran científico, el Dr. James Paget quien describió en detalle los quistes serosos de ovario, así como una nueva entidad que ahora reconocemos como tumor de Krukemberg, al relacionar los tumores del ovario con otras lesiones de morfología similar en diferentes órganos. De igual manera, en este siglo se realizó la primera ooforectomía por el Dr. Ephraim McDowell en 1809.<sup>1</sup>

En 1870, Heinrich Waldeyer describió los tumores epiteliales del ovario, fue de los primeros médicos que sugirió la histogénesis similar a como la conocemos ahora. Trabajo que retomó el Dr. Hermann Johannes Pfannenstiel, quién en 1898 describe de manera más específica la formación de los tumores de ovario a partir de la invaginación de la superficie epitelial. El Dr. Pfannenstiel también fue el primero en describir tumores limítrofes, es decir, que no son meramente benignos pero que no cumplen con las características para ser considerados como malignos. Así mismo fue el primero en diferenciar los tumores mucinosos de los serosos e hizo la primera descripción del pseudomixoma peritoneal.<sup>4</sup>

A inicios del siglo XX se presentaron dos personalidades en la historia de los tumores de ovario. El Dr. Frederick Krukemberg, quién en 1896 describe el tumor que ahora lleva su nombre como una lesión metastásica hacia ovario. El Dr. Fritz Brenner en 1907 describió una lesión que reportó como ooforoma folicular. A mediados de este siglo, el Dr. Robert Meyer, recopiló la información de los siglos previos, y fue tan importante para la historia de las neoplasias de ovario que la primera mitad del siglo XX se conoce como la era de Meyer. Él describe el tumor de Brenner como una entidad diferente de los otros tumores previamente descritos, designa a estos tumores el famoso epónimo por el que se conoce hoy en día a ese tipo de neoplasias y describe las características histopatológicas de los tumores de la granulosa. Introdujo el nombre de “arrenoblastoma” al tumor que ahora conocemos como de células de Sertoli-Leydig. Clasificó los tumores en bien diferenciados, moderadamente diferenciados e indiferenciados.<sup>5</sup>

También en esta era otras personalidades hicieron grandes descubrimientos que impactaron los conocimientos actuales de las neoplasias del ovario. El Dr. Howard C. Taylor en 1929 amplió la descripción del Dr. Pfannenstiel de los tumores limítrofes. En 1925, el Dr. John Albertson Sampson (conocido como el padre de la endometriosis) describió la relación de la endometriosis con el cáncer de ovario. El Dr. Gunnar Telium, en 1946 realizó muchos ensayos respecto al “mesonefoma ovarii” (ahora conocido como carcinoma de células claras), realizó estudios donde designa los tumores del saco vitelino como una variante de los tumores germinales y los relaciona con la producción de alfa-feto proteína.<sup>1</sup>

En agosto de 1961 se realizó la reunión de Radiumhemmet en Estocolmo, donde el Dr. Lars Santesson propuso la primera clasificación de los tumores epiteliales del ovario, en el cual los divide en mucinosos, serosos y endometrioides, lo que confiere al Dr. Santesson el título de: padre de la clasificación moderna de los tumores de ovario. El Dr. Santesson y Kottmeier introdujeron el término de tumores limítrofes, éste último dedicó gran parte de su vida al estudio y tratamiento de este tipo de neoplasias. En 1973 la Organización Mundial de la Salud publica una clasificación de los tumores de ovario, la cual usa la clasificación descrita por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia de 1961 y clasifica los tumores por el tipo de célula que los origina y subdivide cada grupo en tres (benigno, maligno y limítrofe). Esta clasificación, con pequeñas modificaciones es la que persiste hasta nuestros días, y es gracias a la recopilación del esfuerzo de todos los médicos mencionados y otros tantos en el transcurso de casi tres siglos de investigación de la patología del ovario.<sup>1, 6</sup>

## **b. Epidemiología**

El cáncer de ovario es un conjunto de neoplasias que incluyen los tumores del epitelio, de las células de la granulosa, tumores germinales y tumores de origen estromal.<sup>7</sup> El 90% de las neoplasias malignas del ovario son tumores epiteliales.<sup>8</sup> Cada año 200,000 mujeres

son diagnosticadas con cáncer de ovario, y cerca de 125,000 mueren por esta causa.<sup>9</sup> En el 2010, tan solo en Estados Unidos, se diagnosticaron 21,880 casos nuevos de cáncer de ovario y 13,850 muertes por esta causa, lo que representa el tumor con más mortalidad en el género femenino.<sup>10</sup>

En México, el cáncer de ovario figura como el tercer tumor ginecológico más común y la segunda causa de muerte por tumores malignos, superado únicamente por el cáncer de mama<sup>8, 11</sup>. Su incidencia se ha mantenido estable, en 1997 se diagnosticaron 2,991 casos que representan el 5.7% de los diagnósticos de cáncer de ese año y 21% de los tumores ginecológicos y para el 2003 se reportaron 2,907 casos nuevos. Los estados con mayor incidencia de esta enfermedad son Nuevo León, Estado de México y Distrito federal.<sup>12, 13</sup>

El cáncer de ovario puede ocurrir en todos los grupos etarios, sin embargo es más alta su incidencia conforme avanza la edad. El grupo de edad de 40-44 años tiene una incidencia de 15-16 por cada 100,000 habitantes, mientras que en el grupo de 70-74 años es de 57 por cada 100,000 habitantes. Su incidencia aumenta con cada década de la vida y su pico de incidencia es a los 60 años en pacientes sin predisposición genética, aunque si ésta existe el pico de incidencia disminuye 10 años.<sup>7, 14</sup>

Los factores de riesgo no hereditarios para esta patología son una edad avanzada en el primer embarazo o nuliparidad, el uso de terapia de reemplazo hormonal, la presencia de enfermedad inflamatoria pélvica, y estimulación ovárica para fertilización in vitro. El riesgo de adquirir cáncer de ovario es de 1.4 a 1.8% para las mujeres con un mínimo de 3 embarazos y 4 o más años de utilización de anticonceptivos orales. Se ha encontrado una disminución del riesgo de padecer cáncer de ovario en un 30-60% en las mujeres con embarazos de 25 años o menos.<sup>14, 15</sup> El uso de terapia de reemplazo hormonal por 5 a 10 años confiere un riesgo relativo de 1.5 a 2 de padecer cáncer de ovario, esto es debido a la participación de la progesterona en la carcinogénesis del cáncer de ovario.<sup>14</sup>

Después de la edad, la historia familiar de cáncer de ovario, incluyendo la relación con mutaciones de BRCA1 y BRCA2 o el síndrome de Lynch, es el factor de riesgo más importante para padecer esta enfermedad con un riesgo de 9.4%. A pesar de esto, se estima que solo del 5-10% de todas las mujeres que padecen cáncer de ovario tienen predisposición familiar. Se pueden identificar tres patrones de predisposición familiar:

1. Síndrome de cáncer de ovario: El riesgo de adquirir cáncer de ovario para las pacientes con un familiar afectado es del 5% y 7.2% para las pacientes con más de un familiar afectado.<sup>7, 14, 15</sup>
2. Síndrome mama-ovario: Se caracteriza por múltiples casos de ovario (2 o más) y de mama en las generaciones sucesivas, de aparición en la pre menopausia. Este síndrome se asocia a los genes BRCA1 y BRCA2. El patrón de transmisión es autosómico dominante, de penetración variable. Se estima un riesgo de 35-85% de padecer cáncer de mama y de 15-60% para el cáncer de ovario.<sup>14</sup>
3. Síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico o Lynch II. Se produce por mutación de los genes MSH-2 y MHLH, se relaciona con 70-80% de cáncer colorrectal, 40-60% de cáncer de endometrio y 8-15% de cáncer de ovario.<sup>14</sup>

La mortalidad del cáncer de ovario radica en que el 69% de las pacientes con cáncer de ovario son diagnosticadas en estadios avanzados, debido a que es una patología insidiosa, con una supervivencia a 5 años de 45%.<sup>12, 14</sup> En los últimos años ha habido una mejoría en la supervivencia la cual en 1977 era del 36%, elevándose a un 45% en el 2002. Esta

mejoría se debe principalmente a técnicas más novedosas de quimioterapia y tratamientos quirúrgicos más radicales.<sup>7</sup>

### c. Patogénesis y patrón de metástasis

La causa del cáncer de ovario es aún desconocida, y, a pesar de que existen numerosos estudios que tienen como objetivo identificar las lesiones precursoras del mismo, aún no son determinadas por completo. Se han elaborado múltiples teorías que tratan de explicar su etiología.

La hipótesis más aceptada fue descrita por Fathala en 1971, la cual establece que la transformación maligna de las células del ovario sucede durante el periodo de la ovulación cuando el epitelio queda atrapado en los quistes de inclusión, y es de esta manera en la que puede derivar en sus diferentes tipos histológicos. Los tumores serosos asemejan las trompas de Falopio, los tumores mucinosos al endocérvix, los endometrioides al endometrio, los de células claras a las células de tubo digestivo y los de células transicionales al tracto urinario.<sup>7,16</sup>

La hipótesis de la ovulación incesante, refiere que existe un daño en las células de la superficie del ovario durante la ovulación, lo que hace que las células sean más susceptibles a mutaciones. La hipótesis de la estimulación por gonadotropinas culpa a los efectos estimulantes de FSH y LH, que promueven el crecimiento y la división celular. Y, finalmente, la hipótesis de la estimulación hormonal en la que se culpa a altas concentraciones de andrógenos y la hipótesis de la inflamación en la que se refiere que existe un daño en la superficie del ovario con cada ovulación lo que induce una reparación y aumento de susceptibilidad a mutaciones.<sup>14</sup>

Dentro de los mecanismos de carcinogénesis, se han encontrado múltiples anomalías a nivel molecular, aunque su función en la contribución de transformación maligna aún no es entendida por completo. La mutación del protooncogén p53 ocurre en el 50% de los tumores epiteliales de ovario, con predominio en los tumores con enfermedad avanzada. El protooncogén *K-ras* se sobre expresa hasta en el 30% de los tumores mucinosos, y predomina en los tumores limítrofes. La sobreexpresión del oncogén HER2/neu sucede en un 8-34% de los tumores de ovario y confiere un pronóstico sombrío. Los genes proapoptóticos *BAX* se asocian con una respuesta más favorable hacia la quimioterapia y un mejor pronóstico.<sup>7,14</sup>

En los estudios más recientes sobre la carcinogénesis del cáncer de ovario, se dividen los tumores epiteliales de ovario en dos tipos: el tipo I en el cual se agrupan tumores indolentes, los cuales se presentan normalmente en etapas tempranas; y el tipo II en el cual se comprenden tumores de alto grado, con poca diferenciación celular y un curso acelerado, altamente agresivos. Las diferencias morfológicas entre estos dos tipos se correlacionan con las diferencias en sus características moleculares. En general los tumores tipo I son genéticamente más estables que los tipo II. Las mutaciones que se relacionan con el tipo I son aquellos que se presentan en el gen *K-ras*, *BRAF* y *ERBB2*, mientras que los tumores del tipo II tienen una mutación en el gen p53, lo que sugiere que dichos tumores tienen una etiología diferente.<sup>16</sup>

Respecto a las lesiones precursoras, según la teoría aceptada, dichas lesiones deberían ser encontradas en los ovarios, ya que es de estos órganos de donde se desarrolla el cáncer de

ovario. Se han realizado múltiples estudios para determinar el origen de esta neoplasia buscando lesiones precursoras en este órgano, más no se ha logrado llegar a un consenso sobre dicha lesión. Debido a esto, se realizó un estudio buscando lesiones precursoras en las trompas uterinas, y es ahí donde se encontró que las mujeres con predisposición a padecer cáncer de ovario presentan lesiones intraepiteliales en las trompas de Falopio, lo que llevó a la teoría de la formación de lesiones pre malignas en las trompas uterinas que posteriormente se implantan en el ovario. Y más aún, se realizó el estudio histopatológico de las trompas uterinas en mujeres con cáncer epitelial de ovario de alto grado y se identificó que más del 70% de las muestras contenía lesiones intraepiteliales en las trompas uterinas.<sup>16</sup>

El cáncer de ovario puede seguir tres patrones de diseminación principales. El más común es por extensión directa, es decir, invasión de la cápsula ovárica, lo cual ocasiona invasión a los órganos vecinos como son el útero, las trompas uterinas, la vejiga, el recto o el peritoneo. Una vez llegando al peritoneo, se inicia la segunda vía de diseminación, que es por los movimientos del líquido peritoneal, hacia el epiplón y por las superficies peritoneales hacia el diafragma, las correderas parietocólicas y, finalmente hacia la serosa del intestino. La última vía de diseminación es por el drenaje linfático, éste sigue el trayecto vascular por los ligamentos infundibulopélvicos hacia los ganglios paraaórticos, o por el ligamento ancho y los parametrios hacia las cadenas de ganglios iliacos externos, obturadores y cadenas hipogástricas. Del 10-15% de las pacientes con cáncer de ovario en estadios tempranos tienen involucro de los ganglios paraaórticos, este porcentaje se eleva hasta el 50% en estadios avanzados.<sup>7,17</sup>

El sitio extra abdominal de metástasis más frecuente en pacientes con cáncer de ovario es el espacio pleural, ya que se disemina a través de los linfáticos transdiafragmáticos. Por vía hematógena se puede diseminar hacia el hígado, bazo o hacia el pulmón, sin embargo es de presentación menos frecuente. La diseminación hacia el sistema nervioso central o hacia los huesos es aún más infrecuente, y se presenta en las pacientes con cáncer de ovario de larga evolución.<sup>7</sup>

#### **d. Cáncer de ovario hereditario**

Como ya se ha mencionado previamente, el 5-10% de las mujeres con cáncer de ovario tienen predisposición familiar para este padecimiento. De todos los síndromes se relacionan con cáncer de ovario, el 90% se relaciona al síndrome de cáncer mama-ovario, el cual se debe a mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2, localizados en los cromosomas 17q y 13q, respectivamente.<sup>14,18</sup> Se debe de sospechar en pacientes con antecedente de múltiples familiares afectadas con cáncer de ovario o mama, cáncer de mama bilateral, cáncer de mama y ovario en la misma paciente o un familiar masculino con cáncer de mama. Existen grupos étnicos como los judíos Ashkenazi con mayor probabilidad de adquirir dichas mutaciones. Entre las pacientes con mutaciones en estos genes se encuentra un riesgo de padecer cáncer de ovario de 20-60% en caso de mutación del gen BRCA 1, del 10-35% en caso de mutación del gen BRCA 2; y de 16-44% para adquirir cáncer de mama.<sup>19</sup> Las pacientes con mutación de dichos genes tienen predominantemente cáncer epitelial seroso de ovario, la edad promedio de aparición es a los 48 años en el caso de BRCA 1 y a los 60 años en BRCA 2. El pronóstico es más favorable que en las pacientes con cáncer de ovario esporádico, con una mejor respuesta a la quimioterapia.<sup>7,20</sup>

El otro síndrome hereditario relacionado con cáncer de ovario es el síndrome de Lynch o de cáncer colorrectal no polipósico, el cual representa del 5-10% de los tumores hereditarios. Éste es un síndrome autosómico dominante con mutación en los genes hMSH 2, hMLH 1, hPMS 1, hPMS 2, y hMSH 6, los cuales se encuentran en los cromosomas 2, 3 y 7. Se caracteriza por la presencia de cáncer de colon derecho, el cual incrementa el riesgo de padecer cáncer de endometrio, ovario, hepatobiliar, de tubo digestivo alto y genitourinario. Las pacientes que lo padecen tienen un aumento en el riesgo de padecer cáncer de ovario de 3.5 veces, se habla de un riesgo del 10-12% de riesgo de padecer cáncer de ovario. Así mismo, el 7% de los cánceres sincrónicos de ovario y endometrio están relacionados con este síndrome.<sup>7,21</sup>

Las pacientes con estos síndromes deben de ir a un consejo genético para establecer la terapéutica a seguir. Se realiza una prueba genética para determinar si existe o no una mutación en los genes ya mencionados en todos los miembros de la familia. Para las pacientes que no desean manejo quirúrgico, el plan a seguir es una revisión periódica anual con exploración pélvica, niveles de Ca 125 y ultrasonido. Sin embargo se ha demostrado que el cáncer de ovario en etapas tempranas, normalmente evade estos estudios y no ha logrado disminuir significativamente la mortalidad de este tipo de pacientes.<sup>7,18</sup>

Por otra parte, la realización de salpingooforectomía bilateral asociado a hysterectomía si ha mostrado un beneficio en la supervivencia de este tipo de pacientes, y una disminución del riesgo de padecer cáncer de ovario y endometrio similar a la población normal. Además, las pacientes con dichas mutaciones con tratamiento quirúrgico profiláctico también redujeron el riesgo de presentar cáncer de mama por la disminución de estrógenos y progesterona. Este último método se recomienda en mujeres con paridad satisfecha, aproximadamente a los 35 años. En un 2 a 10% de las piezas quirúrgicas se encuentra un carcinoma oculto, dichas pacientes requieren un segundo procedimiento para estadificación y tratamiento con quimioterapia.<sup>7,18</sup>

A pesar de este manejo, algunas mujeres con mutación de BRCA 1 y BRCA 2 presentan carcinoma epitelial seroso de peritoneo, en el estudio publicado por Piver, et al, se encontró que 6 de las 324 mujeres sometidas a salpingooforectomía bilateral más hysterectomía total abdominal presentaron carcinoma epitelial seroso de peritoneo.<sup>22</sup>

Respecto a las mutaciones relacionadas con el síndrome de Lynch, Schmeler et al realizaron un estudio en el que se realizó hysterectomía en 61 pacientes, salpingooforectomía más hysterectomía en 47 pacientes y las compararon con 223 mujeres sin tratamiento, entre las mujeres a las que se realizó cualquiera de los dos procedimientos quirúrgicos no hubo incidencia de cáncer de ovario, a comparación de 12 pacientes del grupo control que presentaron cáncer de ovario, lo que reportan como una fracción de prevención del 100% con un intervalo de confianza del 95%, en conclusión este artículo apoya la realización de salpingooforectomía bilateral más hysterectomía como un método seguro para prevención de cáncer de ovario.<sup>21</sup>

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

La Organización Mundial de la Salud y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia son los organismos encargados de clasificar los tumores del ovario. En la clasificación propuesta por dichas entidades se separan los tipos de tumor de acuerdo al

tejido que los origina. Se cree que hay tres tipos de tejido que pueden dar lugar a un tumor maligno del ovario, estos son: 1. Superficie epitelial, 2. Células germinales y 3. el estroma del ovario, de ahí los tres tipos diferentes de tumor de ovario. Dentro de los tumores de origen epitelial también hay otra subclasificación de acuerdo al tipo de célula que los origina, la localización de tumor y el grado de malignidad. También existen otros tumores difíciles de clasificar, y aquellos tumores metastásicos al ovario. La clasificación de la OMS se resume en el cuadro 1.<sup>7</sup>

Los tumores más frecuentes del tipo epitelial son los serosos-papilares, los cuales conforman del 75-85% de todos los tumores epiteliales. Otros subtipos menos comunes son el mucinoso (20%), endometroide (2%), Células claras, Brenner y carcinomas indiferenciados (cada uno de estos últimos representa un 1% de las lesiones epiteliales). Como ya se ha mencionado anteriormente, cada subtipo reproduce el patrón mucoso de una parte del tracto genitourinario.<sup>23,24</sup>

Dentro de esta clasificación histológica, los tumores limítrofes merecen una atención especial. Estos son tumores de bajo potencial maligno, confinados al ovario por largos periodos de tiempo, que ocurren predominantemente en mujeres premenopáusicas, entre los 30-50 años, los cuales se asocian a buen pronóstico. Los criterios diagnósticos para este tipo de tumores son: hiperplasia epitelial en forma de pseudoestratificación, formación de nudos, cribiforme o en forma de arquitectura micropapilar; atipia nuclear con actividad mitótica aumentada; grupos de células independientes y ausencia de invasión al estroma del ovario.<sup>23</sup>

Cuadro 1. Clasificación del cáncer de ovario

TIPO HISTOLÓGICO	TIPO DE CÉLULA
<b>Seroso</b>	Endosalpingea
a. Benigno	
b. Limítrofe	
c. Maligno	
<b>Mucinoso</b>	Endocervical
a. Benigno	
b. Limítrofe	
c. Maligno	
<b>Endometroide</b>	Endometrial
a. Benigno	
b. Limítrofe	
c. Maligno	
<b>Células claras (mesonefroide)</b>	Mülleriano
a. Benigno	
b. Limítrofe	
c. Maligno	
<b>Brenner</b>	Transicional
a. Benigno	
b. Limítrofe (proliferante)	
c. Maligno	
<b>Epitelial mixto</b>	Mixto
a. Benigno	
b. Limítrofe	
c. Maligno	
<b>Indiferenciado</b>	Anaplásico
<b>No clasificado</b>	Mesotelioma, etc.

Tomado de Seroy SF, Scully RE, Sobin LH. *International histological classification of tumours no. 9. Histological typing of ovarian tumors*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1973

## **i. Tumores serosos**

Los tumores serosos muestran un amplio espectro de variaciones histopatológicas, a diferencia del resto de los subtipos de cáncer epitelial de ovario. La mayoría muestra una arquitectura micropapilar y micropapilar con espacios hendidos, sin embargo con un patrón predominante glandular, cribiforme, sólido, microquístico o trabecular. Citológicamente, este tipo de tumores contiene células columnares, con citoplasma eosinofílico. También es frecuente encontrar cuerpos de psamomma, o mejor dicho focos de material extra ovárico, los cuales se observan en 80% de los tumores serosos de ovario. La mayoría tiene sobreexpresión del gen WT1, p53 y p16, y tiene asociación con BRCA1 y BRCA2.<sup>24</sup>

Aproximadamente el 10% de estas lesiones son tumores limítrofes, de los cuales, 10% presentan implantes extra ováricos. Estos implantes se dividen en invasivos y no invasivos. Estos últimos se caracterizan por la presencia de células atípicas que forman glándulas irregulares en la cavidad abdominal. La mortalidad asociada a los tumores limítrofes con implantes no invasivos es de 3 de cada 50 mujeres, mientras que la asociada a los implantes invasivos es de 4 de cada 6 mujeres.<sup>23,25</sup>

Los tumores serosos malignos normalmente se encuentran en estadios avanzados, con invasión estromal. El grado de malignidad del tumor se divide en bien diferenciado cuando hay estructuras glandulares y papilares, mal diferenciado cuando se encuentra pleomorfismo nuclear y alto índice de mitosis y moderadamente diferenciado cuando se encuentra un patrón intermedio.<sup>23</sup>

## **ii. Tumores mucinosos**

Estos tumores tienen un epitelio secretor de mucina, sus células asemejan los tumores de endocervix, píloro o intestino. Representan de un 8-10% de los tumores epiteliales. Para su identificación histopatológica es indispensable la presencia de mucina intracitoplasmática con invasión expansiva y de células caliciformes, sin embargo, en este tipo de neoplasias puede haber ausencia de mucina en gran parte del tumor, lo que puede hacer que se confunda con un tipo endometroide. Cabe mencionar que es frecuente que se observen áreas con datos de carcinoma mucinoso bien diferenciado con áreas de carcinoma mucinoso indiferenciado, es por esto que para su estudio se tienen que tomar múltiples cortes para identificar la alteración más maligna. La mayoría de estos carcinomas contienen células de tipo intestinal, por lo que no pueden ser diferenciados con facilidad, de igual manera, puede coexistir un tumor limítrofe de mucosa intestinal. Los genes que expresan con mayor frecuencia son CK7, son p16 negativos y carecen de expresión de receptores de estrógenos. Es común la mutación de *K-ras* en la mayoría de estos tumores.<sup>23,24</sup>

La presencia de tumores mucinosos de ovario bilateral varía del 8-10%, y las lesiones son intraováricas en el 95-98% de los casos. En algunas ocasiones se relaciona con pseudomixoma peritoneal. Los factores que favorecen la enfermedad metastásica de este tipo de lesión son: enfermedad bilateral, involucro de la superficie del ovario, destrucción del estroma, Patrón de crecimiento nodular, células en anillo de sello, o datos de invasión vascular. Son relativamente resistentes a quimioterapia.<sup>7,23,24</sup>

### **iii. Tumores endometrioides**

Los tumores endometrioides constituyen del 6-8% de los tumores epiteliales. Estos tumores incluyen todas las formas benignas de endometriosis así como las formas malignas. Es el tumor más común encontrado en fase I de la FIGO, probablemente constituye el 50% de estos. Su arquitectura histopatológica es similar al endometrio, se encuentran túbulos, cribas, papilas y componentes sólidos en un trasfondo endometrial. Dentro de las características inmunohistoquímicas, predomina la expresión de receptores de estrógenos, progesterona y  $\beta$ -catenina, ausencia de expresión de WT1 y sobreexpresión de p53.<sup>23,24</sup>

Los tumores endometrioides de bajo potencial maligno tienen un amplio espectro morfológico, pueden parecer un pólipo endometrial o hiperplasia endometrial compleja. Cuando este tipo de tumores tienen un componente fibroso se conocen como adenofibromas. Cuando las glándulas no tienen estroma entre ellas es un carcinoma bien diferenciado. Las características para distinguir los tumores limítrofes del carcinoma endometrial son: fusión de las glándulas, presencia de glándulas cribiformes y arquitectura papilar extensa. Este tipo de tumores puede tener dos tipos de invasión, expansiva o destructiva. Esta última tiene una progresión más agresiva con tendencia a la formación de metástasis.<sup>24</sup>

Los tumores endometrioides se relacionan con carcinoma de endometrio en un 15-20%. Cuando la histología del tumor de endometrio es diferente a la del ovario, se pueden considerar como dos tumores primarios diferentes. Si son similares las histologías, el tumor de endometrio se considera como un tumor primario diferente sólo si es bien diferenciado y con invasión superficial. La identificación de enfermedad multifocal es importante debido a que cuando el tumor encontrado en ovario es metastásico de endometrio la supervivencia a 5 años es de 30-40%, mientras que cuando es una enfermedad sincrónica, multifocal, la supervivencia es de hasta 75-80%.<sup>23</sup>

### **iv. Tumores de células claras**

El carcinoma de células claras representa un 5% de todos los tumores de ovario. Entre un 20 y 50% de los tumores en estadios tempranos de la FIGO son debidos a un carcinoma de células claras y menos de la mitad se encuentran diseminados al momento del diagnóstico. Por lo menos 50% de estos tumores se relaciona con endometriosis y es el tumor de ovario más resistente a la quimioterapia.<sup>7,23</sup>

Existen tres variedades de arquitectura glandular: papilar, tubuloquístico y sólido. Se caracteriza histopatológicamente por un citoplasma claro, con un núcleo largo, atípico. El inmunofenotipo de este tipo de tumores no se ha estudiado exhaustivamente debido a que es un tumor poco frecuente, el cual es fácilmente confundible con un tumor seroso o endometroide. Sin embargo, en términos generales carece de receptores de estrógenos y de expresión de la proteína WT1.<sup>23,24</sup>

Los tumores limítrofes de células claras se han reportado en la literatura, sin embargo, son extremadamente infrecuentes. Se distingue del carcinoma de células claras en la invasión al estroma, es decir, un tumor limítrofe tiene un estroma fibromatoso o colagenizado, mientras que un carcinoma de células claras presenta edema, cambios mixedematosos o desmoplasia. Otra característica son los túbulos, los cuales se

encuentran arreglados y distribuidos en los tumores limítrofes, a diferencia de los carcinomas de células claras.<sup>24</sup>

#### **v. Tumores de células transicionales**

Estos tumores son aquellos cuya histología asemeja un tumor de la vejiga o de tracto urinario en general. Su prevalencia es incierta, sin embargo se sabe que son extremadamente infrecuentes. A la exploración histológica, los tumores de bajo grado presentan hendiduras nucleares longitudinales y dispuestas en papilas anchas, lo que hace fácil su identificación, sin embargo en los tumores de alto grado tienen características similares a los carcinomas serosos, lo cual lo hace difícil de identificar. Estos tumores sobre expresan p53 y WT1, al igual que los tumores serosos. Son tumores con buena respuesta a quimioterapia, con un pronóstico más favorable que el resto de los tumores de ovario.<sup>24</sup>

#### **f. Diagnóstico**

Aproximadamente el 70% de las pacientes con cáncer de ovario se mantienen asintomáticas hasta que el tumor se encuentra en etapas avanzadas, excepto los tumores limítrofes o los de células germinales que se encuentran normalmente en estadios tempranos. Ocasionalmente se encuentran tumores epiteliales de ovario en estadios tempranos como hallazgo incidental al realizar algún estudio de imagen o una exploración pélvica o como urgencia al presentar torsión o ruptura del tumor de ovario.<sup>7,14</sup>

Los síntomas más frecuentes son distensión y dolor abdominal así como saciedad temprana, cambios en los hábitos intestinales, dispepsia y otros síntomas inespecíficos que se presentan cuando la paciente ya tiene ascitis y un estadio avanzado de la enfermedad. A la exploración, el signo más relevante es la presencia de una masa pélvica a la exploración recto-vaginal. Las pacientes también pueden presentar adenopatías supraclaviculares, inguinales e incluso axilares. De manera ocasional se puede encontrar un ganglio linfático periumbilical conocido como el ganglio de la hermana María José y/o exudado pleural. También se pueden presentar síntomas paraneoplásicos, principalmente en tumores de células claras como hipercalcemia, signo de Leser-Trélat, síndrome de Trousseau, fascitis palmar, dermatomiositis y poliartritis, entre otros.<sup>7,14,18</sup>

Una vez que se sospecha de cáncer de ovario con base a la clínica, debe de existir una confirmación por imagenología. Al observar un tumor de ovario, el ultrasonido resulta ser un método sencillo, barato, disponible y de gran utilidad. El ultrasonido transvaginal es útil para los tumores menores a 7cm. Una vez sobrepasado ese diámetro, es preferible el ultrasonido por vía abdominal. Al reportar un ultrasonido de un tumor pélvico, se debe incluir el volumen total y la morfología del tumor (cístico, septado, con paredes sólidas, quiste complejo con ascitis). La combinación de estos componentes confiere un índice morfológico, que clasifica los tumores en alto y bajo riesgo de malignidad. También se puede realizar un ultrasonido Doppler para valorar el flujo sanguíneo, datos de neovascularización pueden ser indicio de malignidad. Una radiografía de tórax puede ser útil para evaluar la presencia de derrames pleurales, los cuales ocurren hasta en el 10% de las pacientes con cáncer de ovario. La Resonancia Magnética o la Tomografía Axial Computada son útiles únicamente para evaluar la extensión de la enfermedad, sin embargo estos estudios nunca sustituyen una exploración quirúrgica en caso de sospecha

de malignidad. Respecto a la Tomografía por Emisión de Positrones, no se ha demostrado una ventaja en el diagnóstico ni en el seguimiento del cáncer de ovario.<sup>26,27</sup>

Respecto a los biomarcadores para cáncer de ovario, el Ca 125 continúa siendo el de elección en mujeres con sospecha de malignidad. Fue descrito en 1983 por Bast y colegas, como una proteína derivada del epitelio celómico y mulleriano, sus niveles normales son de menos de 35 UI/ml. Tiene una sensibilidad baja de aproximadamente el 50% en etapas tempranas de la enfermedad, con un promedio de 20-25% de falsos negativos y es producido por tumores epiteliales. Es importante mencionar que no es específico de cáncer de ovario, éste marcador se puede elevar en patologías benignas como quistes de ovario, leiomiomatosis uterina, enfermedad pélvica inflamatoria, endometriosis, adenomiosis, embarazo y menstruación. Otras causas de elevación no ginecológicas son falla cardíaca, hepática o renal, ascitis, tuberculosis peritoneal, diverticulitis, pancreatitis cirugía abdominal reciente o algunas neoplasias en otros sitios. Por estas razones, este marcador no es útil para diagnóstico por sí mismo pero si se combina con un ultrasonido abdominal o transvaginal tiene un valor predictivo positivo de 85% y negativo de 92%.<sup>26</sup> Cabe mencionar que la utilidad de este marcador es mayor como seguimiento de las pacientes ya tratadas con cáncer de ovario, la persistencia de elevación del CA 125 indica enfermedad residual en 90% de las pacientes, sin embargo, como la recurrencia de cáncer de ovario no se beneficia de ningún tratamiento, aún no hay evidencia de que el seguimiento con Ca 125 mejore la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario.<sup>7,28</sup>

En 1990 Jacobs, et al., describieron el índice de malignidad con una combinación de Ca 125 y hallazgos en el ultrasonido, este índice tiene una sensibilidad de 92% y una especificidad de 86%, este índice se muestra en el cuadro 2.<sup>29</sup> Se han hecho modificaciones a este índice, la última en el 2009 por Yamamoto en la que se incluye el tamaño del tumor como parámetro para evaluar posibilidad de malignidad de la lesión ovárica.<sup>30</sup>

Cuadro 2. Índice de Riesgo de Malignidad cáncer de ovario.

Parámetro	Valor
Ca 125	Nivel de Ca 125 = U Ca 125
Estado menopáusico (M)	Premenopáusica M = 1 Postmenopáusica M = 4
Evaluación ultrasonográfica (U)	Un punto por cada uno de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Multilocularidad</li> <li>• Presencia de áreas sólidas</li> <li>• Bilateralidad</li> <li>• Ascitis</li> <li>• Tumores extraováricos</li> </ul> Si existen 2 o más U = 4 Menos de 2 U = 1
<b>Índice de malignidad = Ca 125 x M x U</b>	
<b>Un valor mayor a 200 es indicación de referencia a tercer nivel</b>	

Tomado de Jacobs, L., Oram, D., Fairbanks, J., et al. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. Br J Obstet Gynecol 1990;97:922-929.

Hasta la fecha no hay una prueba de tamizaje confiable para el diagnóstico de cáncer de ovario. Como ya se mencionó, el Ca 125 no es un marcador confiable, ya que no es específico y sólo se encuentra elevado en el 50% de las pacientes con cáncer epitelial de ovario. El marcador OVA 1 y el Factor de estimulación de macrófagos se han encontrado

elevados en pacientes con cáncer de ovario con CA 125 normales. El OVA 1 tiene una alta sensibilidad, del 99% en tumores epiteliales, 87% en no epiteliales y 75% en limítrofes, sin embargo tiene una baja especificidad y valor predictivo positivo, por lo que no es un marcador confiable para tamizaje de cáncer de ovario.<sup>7,26</sup>

### g. Estadificación

Una vez que hay datos de malignidad de una lesión ovárica el paso a seguir es, casi siempre, quirúrgico. La cirugía es la faceta más importante del manejo inicial de todos los tumores de ovario. No es recomendable la realización de biopsia percutánea, ya que puede ocasionar la ruptura del quiste y la diseminación de la enfermedad en cavidad abdominal. La cirugía en el cáncer de ovario es el estándar de oro para la estadificación y sirve para tres propósitos fundamentalmente: confirmación histológica, estadificación y citorreducción.<sup>31</sup>

Existen varios sistemas de estadificación, los más utilizados son el TNM y el determinado por la FIGO, los cuales no han cambiado desde 1997, y se basan en los hallazgos de la laparotomía exploradora, ambos se resumen en el cuadro 3. El grado histológico se utiliza para determinar el tratamiento postquirúrgico, se clasifica en tres grados, el primero se refiere a un patrón histológico bien diferenciado, el segundo moderado y el tercero mal diferenciado<sup>15</sup>.

Cuadro 3. Estadificación del cáncer de ovario según la FIGO y TNM

TNM	FIGO	Extensión
<b>Tumor</b>		
Tx		El tumor no puede ser evaluado
T0		No hay evidencia de tumor
T1	I	Tumor limitado a los ovarios
T1a	Ia	Tumor limitado a un ovario, cápsula intacta, sin tumor en superficie ovárica, sin ascitis
T1b	Ib	Tumor en ambos ovarios, cápsula intacta, sin tumor en superficie ovárica, sin ascitis
T1c	Ic	Ia o Ib con cualquiera de los siguientes: ruptura capsular, tumor en superficie ovárica, células malignas en ascitis o lavado peritoneal
T2	II	Tumor que compromete uno o ambos ovarios, con extensión pélvica
T2a	IIa	Extensión o implantes a útero, trompas o ambos
T2b	IIb	Extensión a otros órganos pélvicos
T2c	IIc	IIa o IIb con células malignas en ascitis o lavado peritoneal
T3	III	Tumor que afecta uno o ambos ovarios con confirmación microscópica de metástasis peritoneal fuera de la pelvis
T3a	IIIa	Metástasis microscópicas en peritoneo extrapélvico
T3b	IIIb	Metástasis macroscópicas en peritoneo extrapélvico <2cm
T3c	IIIc	Metástasis en peritoneo extrapélvico >2cm o metástasis en ganglios linfáticos o ambas

<b>Ganglios linfáticos</b>		
Nx		No se pueden evaluar los ganglios linfáticos
N0		Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	IIIC	Metástasis en ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia		
M0		Sin metástasis a distancia
M1	IV	Metástasis a distancia; si hay derrame pleural se debe confirmar por histología; las metástasis en hígado deben de ser parenquimatosas

Tomado de: National Comprehensive Cancer Network. Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1. 2013. Disponible en línea en: [www.nccn.com](http://www.nccn.com).

Para realizar una exploración abdominal adecuada con el propósito de estadificación, es necesaria una incisión en línea media que permita la inspección de toda la cavidad abdominal, esto incluye el abdomen superior, los espacios retroperitoneales y los ganglios linfáticos. Existen varios artículos en los que se evalúa el uso de la laparoscopia como método de estadificación predominantemente en estadios tempranos, en ellos se reportan tasas de especificidad y sensibilidad similares a los grupos de laparotomía, con un menor tiempo de recuperación en los grupos laparoscópicos, sin aumento en mortalidad, por lo que lo definen como una vía de abordaje segura y eficaz para diagnóstico de cáncer de ovario. Sin embargo aún cuenta con limitaciones como son la curva de aprendizaje de esta técnica, la presencia de metástasis en los puertos o la diseminación de la enfermedad por una resección incompleta.<sup>32,33,34</sup> En el 2013, Fagotti y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico para evaluar la efectividad del uso de laparoscopia para estadía en pacientes con cáncer de ovario avanzado, en el que concluye que tiene una efectividad similar a la cirugía convencional.<sup>35</sup>

Una vez ingresando a cavidad abdominal se siguen una serie de pasos que se conoce como rutina de ovario<sup>14,36</sup>:

1. Aspirar el líquido de ascitis o, en caso de que no exista líquido en cavidad, se realiza un lavado con 250cc de solución salina en los cuatro cuadrantes y se envía a citológico.
2. Se explora por completo la cavidad abdominal, esto incluye la búsqueda intencionada de ganglios pélvicos y paraaórticos, así como la región subdiafragmática.
3. Se realiza ooforectomía del tumor y se envía a estudio transoperatorio. En caso de ser reportado como maligno, se completa histerectomía total así como salpingooforectomía del lado contralateral.
4. Se realiza omentectomía inframesocólica, en el caso de que no haya evidencia de enfermedad macroscópica en omento. Si hay datos de infiltración difusa (omental cake), se realiza omentectomía desde la curvatura mayor abarcando la mayor cantidad de omento posible.
5. Se toman biopsias de correderas parietocólicas, fondo de saco de Douglas y peritoneo vesical, ambos hemidiafragmas y disección de ganglios pélvicos y paraaórticos.
6. Se realiza apendicectomía en caso de histología mucinosa o si se encuentra enfermedad macroscópica en el apéndice.
7. En caso de encontrar enfermedad fuera del ovario, se debe realizar una resección completa de la lesión con el fin de lograr una citorreducción óptima, es decir menos de 1cm de lesión residual.

La cirugía conservadora de la fertilidad es una opción para pacientes premenopáusicas con un tumor limitado al ovario. En 2002, Schilder, et al, reportaron una supervivencia a 5 años de 98% y a 10 años de 93% en pacientes tratadas con cirugía conservadora de la fertilidad en etapas IA a IC<sup>37</sup>. En 2008, Park, realiza una nueva investigación de la que concluye que la cirugía conservadora de la fertilidad no conlleva mayor mortalidad, en etapas menores a II.<sup>38</sup>

Los criterios de irreseccabilidad de los tumores de ovario son invasión a grandes vasos, hilio hepático o raíz del mesenterio. Además, cabe mencionar, que una resección que no lleve a una citorreducción óptima, conduce a una morbilidad inaceptable, con un beneficio limitado, por lo que deberá ser evaluado juiciosamente.

#### **h. Factores pronósticos**

Los factores pronósticos en el cáncer de ovario de tipo epitelial ya se encuentran bien definidos, existe una gran cantidad de artículos donde se refiere que son el estadio clínico, la cantidad de volumen residual posterior a una cirugía de citorreducción, el subtipo histológico, edad y la presencia de ascitis maligna. Dentro de estos, los más consistentes son el estadio clínico y la citorreducción.

El estadio clínico es el factor pronóstico más importante en el cáncer de ovario. La supervivencia a 5 años de las pacientes con estadio I, con un grado histológico 1 y 2 es de aproximadamente el 90% con un tratamiento quirúrgico único. En 1996 Ahmed y colaboradores, publicaron un estudio para evaluar la supervivencia de las pacientes con estadio I tratadas únicamente con citorreducción óptima, en éste estudio se encuentra una supervivencia de 93.7% en estadio IA, 92% para IB y 84% para IC, no encontraron la ruptura capsular durante el procedimiento quirúrgico como un factor pronóstico significativo. Sin embargo un 30 a 40% de las pacientes con estadio IC con grado histológico 3 o grado II presentan recaída si no hay un tratamiento adyuvante con quimioterapia.<sup>39,40</sup> Las pacientes con estadio clínico II o I con un grado histológico 3 la supervivencia es aproximadamente del 70-80% con tratamiento quirúrgico asociado a quimioterapia adyuvante. Ya en estadio III o IV la supervivencia a 5 años disminuye a 20-30% aún con una citorreducción óptima y menor al 10% sin ella.<sup>7,41</sup>

La citorreducción óptima es uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer epitelial de ovario, ya que se ha demostrado que ésta se traduce en mayor supervivencia global, así como supervivencia libre de enfermedad. Este factor pronóstico fue mencionado por vez primera por Meigs en 1934, sin embargo fue hasta 1975 cuando Griffiths y colaboradores reportan una serie de 102 pacientes en los que se encuentra que una disminución del tumor residual por debajo de 1.6cm tiene una relación inversamente proporcional a la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario en estadio clínico II y III.<sup>42,43</sup> Posteriormente Hoskins y colaboradores en 1994 hace una comparación de las pacientes con citorreducción subóptima, y las clasifica de acuerdo al volumen residual, concluye que las pacientes con volumen menor a 2cm tienen mejor supervivencia que las otras, sin una diferencia significativa entre los demás grupos.<sup>44</sup> En conclusión de esos estudios se pueden dividir a las pacientes en tres grupos, el primero sin enfermedad residual visible con una supervivencia global a 5 años de 60%, el segundo son pacientes con enfermedad residual visible menor a 1cm, con una supervivencia global a 5 años de 35% y las pacientes con citorreducción subóptima con una supervivencia global a 5 años de 20%.<sup>45</sup>

Otros factores pronósticos para la supervivencia del cáncer de ovario son el tamaño del tumor previo a la cirugía, la edad de la paciente, el grado histológico y el número de lesiones residuales.<sup>45,46</sup> Los subtipos histológicos mucinoso y de células claras tienen peor pronóstico, debido a la resistencia a la quimioterapia de estos subtipos. Se ha reportado en la literatura que las pacientes con cáncer mucinoso tienen una supervivencia de 15

meses, en comparación con las pacientes con los subtipos de células claras, seroso y endometroide, que reportan una supervivencia de 24, 45 y 56 meses, respectivamente. En este artículo también se reporta que un incremento de la edad representa un 6% de aumento de riesgo de progresión de la enfermedad y un 12% de aumento de riesgo de muerte.<sup>47</sup> El nivel de ca125 normalmente refleja el tamaño del tumor, sin embargo, por sí mismo, no es un factor pronóstico importante previo al tratamiento quirúrgico. Únicamente es útil como factor pronóstico cuando se mide el valor posterior a la quimioterapia, si su valor es normal se dice que hay una respuesta completa o si se mantiene por debajo de 10U/ml se relaciona con un mejor pronóstico.<sup>48,49,50</sup>

#### **i. Tratamiento de la enfermedad temprana**

En la enfermedad temprana, muchas veces el tratamiento quirúrgico solo, mediante una rutina de ovario completa es suficiente para obtener una supervivencia de aproximadamente el 90-95% en estadios Ia y Ib.<sup>51</sup> Sin embargo, el resto de las etapas clínicas con alto riesgo muestran un beneficio con el uso de terapia sistémica adyuvante. Se han realizado múltiples estudios para determinar el tipo de tratamiento para el cáncer de ovario en estadios tempranos, entre ellos se encuentran el International Collaborative Ovarian Neoplasm 1 (ICON 1) y Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm Trial (ACTION), ambos estudios aleatorizados cuyo objetivo es comparar la supervivencia de las pacientes con cáncer epitelial temprano tratadas únicamente con cirugía y aquellas que recibieron quimioterapia adyuvante. En ellos se incluyen un total de 925 pacientes los cuales fueron asignados aleatoriamente para recibir quimioterapia adyuvante o mantener únicamente en observación, en estos estudios se encuentra un aumento de la supervivencia de las pacientes manejadas con quimioterapia adyuvante en base a platino, por lo que se recomienda su utilización en las pacientes con cáncer de ovario aún en estadios tempranos.<sup>52,53</sup> Brett y colaboradores llegaron a la misma conclusión en la revisión de 5 estudios controlados, con la observación de que en caso que el tumor se encuentre confinado a ovario con un grado histológico bajo no se encuentra beneficio en la quimioterapia adyuvante.<sup>54</sup>

#### **j. Tratamiento de la enfermedad avanzada**

La citorreducción óptima es el tratamiento de elección de las pacientes con cáncer de ovario. Lo que se pretende al realizar dicho procedimiento es la remoción del tejido tumoral con mala irrigación, para una mejor distribución de la quimioterapia adyuvante. Sin embargo, hay algunas pacientes que no son candidatas a este procedimiento, ya que cuentan con un mal estado funcional, comorbilidades o una patología muy extensa que no permite la resección completa del tumor en un primer procedimiento. Estas pacientes son candidatas a recibir quimioterapia neoadyuvante o a la realización de lo que se conoce como citorreducción de intervalo.<sup>7</sup>

La quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de ovario se ha propuesto desde hace aproximadamente dos décadas. En un inicio se reservaba para pacientes que no estaban en condición para tolerar una citorreducción óptima. Actualmente también es una opción en las pacientes con cáncer de ovario estadio IV, con una carga metastásica elevada o aquellas con un estado funcional bajo.<sup>55</sup> En 2001, Ansquer y cols., llevaron a cabo un estudio en el que se evalúa el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en estadios IIIc y IV que se consideraron irreseccables al momento de la primera cirugía, se estudiaron 54 pacientes, de los cuales 80% respondió a la quimioterapia neoadyuvante, de los cuales

en un 91% se logró una citorreducción óptima y se logró una supervivencia significativamente mayor para este grupo en comparación las pacientes en las que no se logró una citorreducción óptima. Vergote et al, en un estudio realizado en 2010, se compara la quimioterapia neoadyuvante con citorreducción óptima posterior contra citorreducción óptima con quimioterapia adyuvante, se concluye que la terapia neoadyuvante no es inferior al tratamiento control para pacientes con estadio IIIc extenso o IV con una SG de 30 y 29 meses respectivamente y SLE de 12 meses en ambos grupos.<sup>56</sup>

Después de una citorreducción óptima, las pacientes con cáncer de ovario deben recibir quimioterapia adyuvante. Existen múltiples estudios para evaluar el mejor tratamiento para cáncer de ovario avanzado. El ensayo ICON 2 compara los tiempos de supervivencia global y libre de progresión con esquema de seis ciclos de carboplatino o la combinación de doxorubicina, ciclofosfamida y cisplatino (CAP), el estudio duró de 1990 a 1996, con 1526 pacientes, de las cuales 766 fueron tratadas con CAP y 760 con carboplatino, sin encontrar una diferencia significativa en la supervivencia de ambos grupos pero con mayor morbilidad del grupo de CAP.<sup>57</sup> El ensayo ICON 3 realiza una doble comparación de CAP vs carboplatino asociado a paclitaxel (CP) y carboplatino vs CP, se desarrolla de 1995 a 1998, con un total de 2074 pacientes, en ambos grupos se detectó una ligera ventaja a favor del grupo CP, sin embargo, los tratamientos combinados se asocian con una mayor tasa de morbilidad, por lo que según este estudio los tres esquemas son seguros para el tratamiento de cáncer de ovario.<sup>58</sup> Finalmente el ICON 5 compara 5 esquemas de tratamiento con 2 y 3 fármacos, en él se concluye que no existe un beneficio real en agregar un tercer fármaco al tratamiento estándar (CP) ya que no mejora los tiempos de supervivencia global ni libre de enfermedad.<sup>59</sup> Respecto al número de ciclos, no se ha evidenciado una mayor supervivencia con más de 6 ciclos de quimioterapia.<sup>60</sup> Gracias a estos ensayos, en Estados Unidos el tratamiento estándar es de seis ciclos de carboplatino y paclitaxel, con una supervivencia de entre 65 y 72% a 3 años. Los efectos secundarios más comunes de esta combinación son alopecia, supresión de la médula ósea y neuropatía. Finalmente, el estudio ICON 7 evaluó el tratamiento con bevacizumab en comparación con el tratamiento estándar con carboplatino, en él se reclutaron 1528 mujeres con cáncer de ovario estadio III o mayor, en este estudio se encontró una supervivencia libre de enfermedad de 24.1 meses con bevacizumab en comparación con 22.4 meses con el manejo tradicional, y en pacientes con alto riesgo de progresión una supervivencia libre de enfermedad y global de 18.1 y 36.6 meses, respectivamente, con bevacizumab y de 14.5 y 28.8 meses con el esquema tradicional, esto habla de un mayor beneficio con el esquema con bevacizumab, sin embargo aún está pendiente el resultado definitivo.<sup>61</sup>

Otro tratamiento que ha recibido gran atención es la quimioterapia intraperitoneal. Este tratamiento se lleva a cabo a través de un catéter intraperitoneal conectado a un puerto subcutáneo que se coloca en el tórax anterior. Este catéter se puede colocar durante el primer procedimiento quirúrgico siempre y cuando no exista contaminación en cavidad abdominal, si es así, se recomienda su colocación en un segundo procedimiento. Existen ciertos medicamentos que se utilizan en quimioterapia para cáncer de ovario como el cisplatino y paclitaxel, que tienen una relación peritoneo-plasma favorable en orden de 20 a 1 y 1000 a 1, respectivamente.<sup>7</sup> En 2006 el Instituto Nacional de Cáncer de E.U. (NCI) realizó un meta análisis en el que se compara el tratamiento con quimioterapia intravenoso e intraperitoneal, reportó que en pacientes con estadio III con citorreducción óptima, el tratamiento con quimioterapia intraperitoneal se traduce en una disminución del 26% del riesgo de muerte y un aumento de 12 meses de la supervivencia global. Sin embargo la toxicidad asociada a estos tratamientos es significativamente mayor, con una

calidad de vida durante el tratamiento menor a los que recibieron el tratamiento intravenoso, el cual mejoró una vez completado el tratamiento.<sup>62</sup> En 2011 Cochrane, realizó otro meta análisis de nueve estudios comparativos para determinar si hay un aumento en la supervivencia cuando se aplica la quimioterapia intraperitoneal, en el que se confirma un aumento en la supervivencia global y libre de enfermedad, con mayor toxicidad gastrointestinal, fiebre y dolor, pero menor ototoxicidad, por lo que lo consideran como un método efectivo como tratamiento del cáncer de ovario avanzado.<sup>63</sup> Aún se están realizando estudios para comparar estos dos tratamientos, y para establecer la dosis óptima, el momento de administración y el mecanismo. Actualmente el Instituto Nacional de Cáncer de Canadá y el Grupo de Cáncer Ginecológico se encuentran llevando a cabo un estudio que compara carboplatino-paclitaxel IV vs carboplatino-paclitaxel IP vs cisplatino-paclitaxel IP, los resultados aún no se encuentran disponibles.<sup>62</sup>

La citorreducción de intervalo es la realización de una segunda cirugía con el fin de lograr una citorreducción óptima posterior a la aplicación de varios ciclos de quimioterapia. Existen dos estudios fase III que han evaluado el rol de la citorreducción de intervalo en el manejo del cáncer de ovario. El primero fue realizado por la Organización Europea para Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) en el que se estudiaron 319 pacientes con cáncer de ovario en estadio III y IV, con citorreducción subóptima. A todas las pacientes se les aplicó inicialmente tres ciclos de ciclofosfamida y cisplatino y posteriormente a las pacientes con buena respuesta (n=278) se aleatorizaron para realizar una cirugía de citorreducción de intervalo (n=140) o seguir con quimioterapia (n=138). Se reportó un aumento en la supervivencia global y libre de progresión estadísticamente significativa en el grupo de la citorreducción de intervalo (p=0.01) con un aumento de la supervivencia a 6 meses para este grupo.<sup>64</sup> Por otro lado, el grupo de ginecología oncológica (GOG) realizó un estudio similar en el que se alistaron 550 mujeres con cáncer de ovario estadio avanzado, después de 3 ciclos de quimioterapia 216 fueron asignadas a citorreducción de intervalo y 208 solo quimioterapia. Este estudio no mostró diferencia significativa en la supervivencia de las pacientes con citorreducción de intervalo.<sup>65</sup> La explicación de la diferencia en estos dos estudios es que en el primer grupo las pacientes fueron operadas inicialmente por cirujanos no especialistas en cáncer de ovario, y no se intentó realizar una citorreducción óptima de inicio, mientras que en el segundo grupo todas las pacientes fueron intervenidas inicialmente con intento de citorreducción óptima desde un inicio. En conclusión, las mujeres con una primera cirugía en la que no se intenta una citorreducción óptima si tienen un beneficio con una citorreducción de intervalo, mientras que aquellas en las que la primera cirugía se intenta una citorreducción óptima o subóptima, no se ha demostrado un beneficio en la citorreducción de intervalo.<sup>66,67</sup>

Respecto al uso de radioterapia posterior a la quimioterapia de primera línea, existen varios estudios para determinar si su utilización confiere un beneficio a las pacientes con cáncer de ovario avanzado. En ninguno de estos estudios se ha observado una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global o libre de enfermedad con el tratamiento con radioterapia, por lo que no se recomienda su uso para el tratamiento del cáncer de ovario.<sup>7</sup>

Aproximadamente el 50% de las pacientes con cáncer de ovario avanzado logran una remisión completa después de la quimioterapia de inducción ya referida previamente. Esa se define como la ausencia de enfermedad clínicamente visible, normalización de los niveles de Ca 125 y estudios imagenológicos normales. El seguimiento de estas pacientes es con la exploración física y determinación de los niveles de Ca 125, la realización de

TAC abdominal sin elevación del antígeno no ha mostrado un beneficio, por lo que se reserva para las pacientes con síntomas clínicos o alteraciones serológicas del Ca 125. Así mismo, no hay evidencia de que una cirugía de “second-look” aporte un beneficio en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario, por lo que tampoco se recomienda como procedimiento de rutina.<sup>7</sup>

#### **k. Enfermedad recurrente**

En el cáncer de ovario epitelial, se observa una tasa de recurrencia en general a los 2 años de 50% y a los 4 años de 70%.<sup>14</sup> Este porcentaje es variable, dependiendo del estadio en el que se encuentra en un inicio la enfermedad, en un estadio I la tasa de recurrencia es de 10% y en un estadio IV con citorreducción subóptima es del 85%.<sup>8</sup> La recurrencia generalmente se manifiesta con elevación del marcador tumoral Ca 125, aun con ausencia de síntomas. Estas mujeres que presentan elevación de dicho marcador tumoral, con ausencia de sintomatología y estudio de imagen sin evidencia de lesión, deberán recibir tratamiento con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas. La respuesta a este tratamiento es lenta y se necesitan 2 o 3 meses para evidenciar una disminución de los niveles de Ca 125<sup>68</sup>. El resto de las mujeres que si tienen evidencia de recurrencia se deben clasificar en tres grupos<sup>8</sup>:

1. Recurrencia refractara a platino: El tumor progresa a pesar del manejo con quimioterapia.
2. Recurrencia resistente a platino: El tumor recurre en menos de 6 meses de completar los ciclos de quimioterapia.
3. Recurrencia sensible a platino: El tumor recurre en más de 6 meses de completar los ciclos de quimioterapia.

Las opciones de tratamiento para los dos primeros casos son medicamentos de segunda línea, entre los que destacan paclitaxel, topotecan, doxorubicina liposomal o gemcitabina. La respuesta a tratamiento es solo del 12% después de la doxorubicina liposomal, y la supervivencia mayor se reporta con topotecan, la cual es de tan solo 10 meses.<sup>8</sup> Para las pacientes con recurrencia sensible a platino, se puede considerar una nueva intervención quirúrgica si la recurrencia es accesible por esta vía y si ya ha transcurrido un año desde el fin de la quimioterapia. Es importante resaltar que mientras mayor sea el periodo libre de enfermedad y menos la cantidad de lesiones, mejor será el pronóstico. Se ha reportado que cuando el periodo libre de enfermedad es de entre 6 y 24 meses, las probabilidades de curación son del 30%, mientras que con un periodo libre de enfermedad la probabilidad de curación son del 60%-70%, con quimioterapia con base en platino.<sup>69</sup>

En relación al esquema de quimioterapia a seguir, existen varios artículos cuyo objetivo es determinar la mejor combinación de fármacos para el tratamiento del cáncer de ovario sensible a platino. En 2003 se realizó el estudio ICON 4, en el que se reclutaron 802 pacientes de las cuales 392 fueron asignadas a recibir paclitaxel + análogos de platino y 410 pertenecieron al grupo control con análogos de platino pero sin taxanos. Se reportó un índice de respuesta objetiva del 66% con el primer grupo y 54% con el grupo control, con una supervivencia de 29 y 24 meses respectivamente y una supervivencia libre de enfermedad de 12 y 9 meses respectivamente. Este estudio concluyó que el esquema con paclitaxel y análogo de platino tiene un mejor efecto para la supervivencia global y libre de enfermedad.<sup>70</sup> En el 2011 se publicó un artículo en el que se compara el tratamiento

con carboplatino + doxorubicina y carboplatino + paclitaxel, la supervivencia libre de enfermedad del primer grupo es de 11.6 meses, en comparación con 10.3 meses con el segundo grupo, aunque no es una diferencia estadísticamente significativa, se vieron menos neuropatía, artralgias y mialgias en el primer grupo que en el segundo, por lo que concluyen que es preferible el carboplatino + doxorubicina.<sup>71,72,73</sup>

Respecto al manejo quirúrgico de la enfermedad recurrente, la citorreducción secundaria ha demostrado un aumento en la supervivencia global, en pacientes adecuadamente seleccionadas, en varios estudios retrospectivos. Esta terapia se ha visto que es benéfica en pacientes con solo una recurrencia, sensibles a platino y con niveles de Ca 125 bajos, así como más de 1 año de intervalo entre el último ciclo de quimioterapia y la recurrencia y sin datos de ascitis.<sup>74</sup> Por otro lado, la cirugía paliativa si puede ser de gran utilidad para las pacientes con cáncer de ovario recurrente. Dentro de los procedimientos más utilizados son procedimientos para resolver un cuadro oclusivo como las colostomías y la lisis de adherencias. Este tratamiento se reserva para pacientes con oclusión intestinal, sin gran carga tumoral dentro de la cavidad abdominal. Para pacientes con patrón pseudo-obstructivo con carcinomatosis peritoneal o infiltración del plexo mientérico se prefiere utilizar medicamentos como la metoclopramida, ya que esta aumenta la motilidad intestinal sin estimular las secreciones del tubo digestivo.<sup>7</sup>

Finalmente, existen estudios que evalúan el rol de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de ovario recurrente, en los cuales se reporta una discreta mejoría en una minoría de las pacientes con cáncer de ovario, sin embargo todos estos estudios consideran a un grupo muy selecto de pacientes, por lo que no es posible determinar de manera acertada si existe realmente una mejoría en los resultados a largo plazo mediante el tratamiento con radioterapia en pacientes con cáncer de ovario. Respecto al manejo paliativo con radioterapia, se ha encontrado un alivio temporal en pacientes con una tumoración pélvica dolorosa o sangrado, con resultados a corto plazo. Sin embargo aún no hay estudios definitivos que demuestren que sea un tratamiento efectivo.<sup>7</sup>

### **III. OBJETIVOS**

#### **a. Objetivo General**

Reportar la supervivencia global de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en el Hospital Regional 1° de Octubre.

#### **b. Objetivos Específicos**

1. Describir el estadio clínico-patológico de las pacientes con cáncer de ovario del Hospital Regional 1° de Octubre según la clasificación de la FIGO y TNM.
2. Describir los diferentes tratamientos de cáncer de ovario de acuerdo al estadio clínico.
3. Establecer la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de ovario de acuerdo a su estadio clínico y al tipo de tratamiento utilizado.
4. Establecer la supervivencia global de las pacientes con cáncer de ovario de acuerdo a su estadio clínico y al tipo de tratamiento utilizado.

#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión del expediente clínico de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario de tipo epitelial. Los expedientes clínicos fueron obtenidos del archivo clínico de esta institución, haciendo énfasis en los antecedentes de importancia, inicio de la enfermedad, diagnóstico, notas de tratamiento quirúrgico, hojas de aplicación de tratamiento coadyuvante y seguimiento. Se verificó que cumplieran los criterios de inclusión que consistieron en expedientes completos de acuerdo a la NOM-004-SSA3-2012 del Expediente Clínico, derechohabiente del ISSSTE, atendidas en el Hospital Regional 1° de Octubre, con reporte histopatológico de cáncer epitelial de ovario y se eliminaron aquellos expedientes incompletos o mal integrados.

Se trató de un estudio observacional, retrospectivo, de tipo cohorte histórica en el cual se incluyeron a todas las pacientes con cáncer de ovario de tipo epitelial en el periodo comprendido de enero de 2008 a diciembre de 2012. Se realizó una revisión del archivo de patología en busca de las pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de ovario de tipo epitelial en el periodo ya mencionado, sin embargo, esta revisión sólo fue útil en los años 2008 al 2010 y se obtuvieron 320 registros de pacientes con salpingooforectomía por cualquier causa. De estas, 90 correspondieron a histologías benignas, 15 tenían diagnóstico de enfermedad metastásica de carcinoma poco diferenciado de otro sitio y 36 fueron tumores de células germinales o de la granulosa. De las 179 pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial se recabaron el nombre y número de expediente para su localización en el archivo clínico de la institución. Los reportes histopatológicos del 2011 y 2012 no se pudieron obtener de patología ya que solo se cuenta con un archivo electrónico al que no se tuvo acceso. Para estos años, se realizó una búsqueda en el SIMEF, en el que se buscaron todos los ingresos con la palabra clave “ovario” del 1° de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2012 se obtuvieron 157 registros, de los cuales 48 fueron expedientes con ingresos repetidos. De estos dos grupos se hizo una lista para solicitar los expedientes a archivo, se obtuvieron 150 expedientes, de estos 58 correspondían a un diagnóstico de cáncer epitelial de ovario, se eliminaron 8 expedientes incompletos y se obtiene un total de 49 pacientes.

Se inició la recolección de datos en archivo clínico en julio de 2013, se revisaron 30 expedientes por semana. Se extrajeron los puntos más relevantes resumidos en las múltiples variables a estudiar ordenándolas y agrupándolas en una base datos, la información se vació en un programa computarizado y se procedió al análisis estadístico.

La captura y procesamiento de la base de datos se realizó en el programa Excel 2013 y el análisis se realizó mediante SPSS versión 20.0. El análisis se presentó de forma estadística según la variable deseada.

Las curvas de supervivencia se generaron utilizando el método de Kaplan Meier y Log Rank para comparar la media de supervivencia y el periodo libre de enfermedad. Las fechas y causas de muerte se documentaron del expediente clínico y los certificados de defunción cuando el fallecimiento ocurrió intrahospitalario.

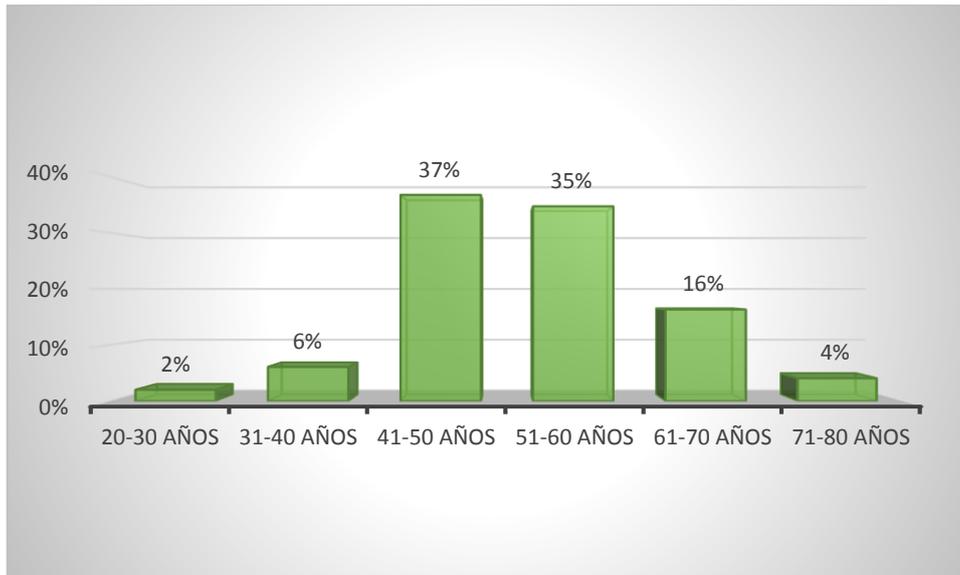
El periodo libre de enfermedad se midió en todos los pacientes a partir de la fecha del primer tratamiento hasta la fecha en que se documentó la recaída de la enfermedad. Aquellos pacientes que murieron a causa de la enfermedad en quienes no es posible determinar la fecha de progresión tumoral, se consideró la fecha de deceso como la fecha de recaída.

El tiempo de supervivencia global se midió en todos los pacientes a partir de la fecha de diagnóstico y primer tratamiento hasta la fecha de la defunción o de la última consulta de seguimiento en caso de pacientes perdidos. Para comparar las curvas de supervivencia según las diferentes variables independientes se utilizará el modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox.

## V. RESULTADOS

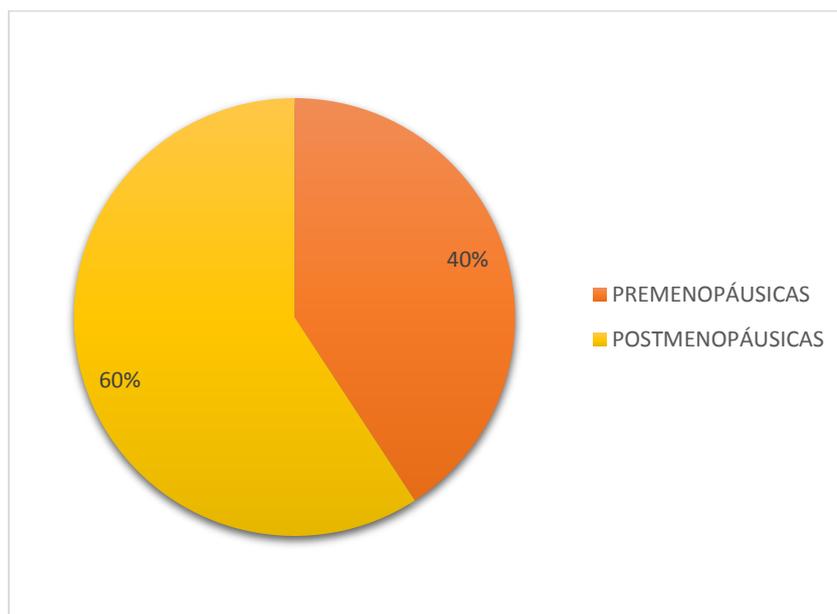
Se revisó una población de 49 pacientes en total. De estas pacientes con cáncer de ovario, la distribución por grupo etario se dividió como lo muestra la gráfica 1. La mediana de edad es de 52 años (mínimo 21 años y máximo 79 años) con una desviación estándar de 9.937.

**Gráfica 1. Porcentaje de cáncer de ovario por grupo de edades**



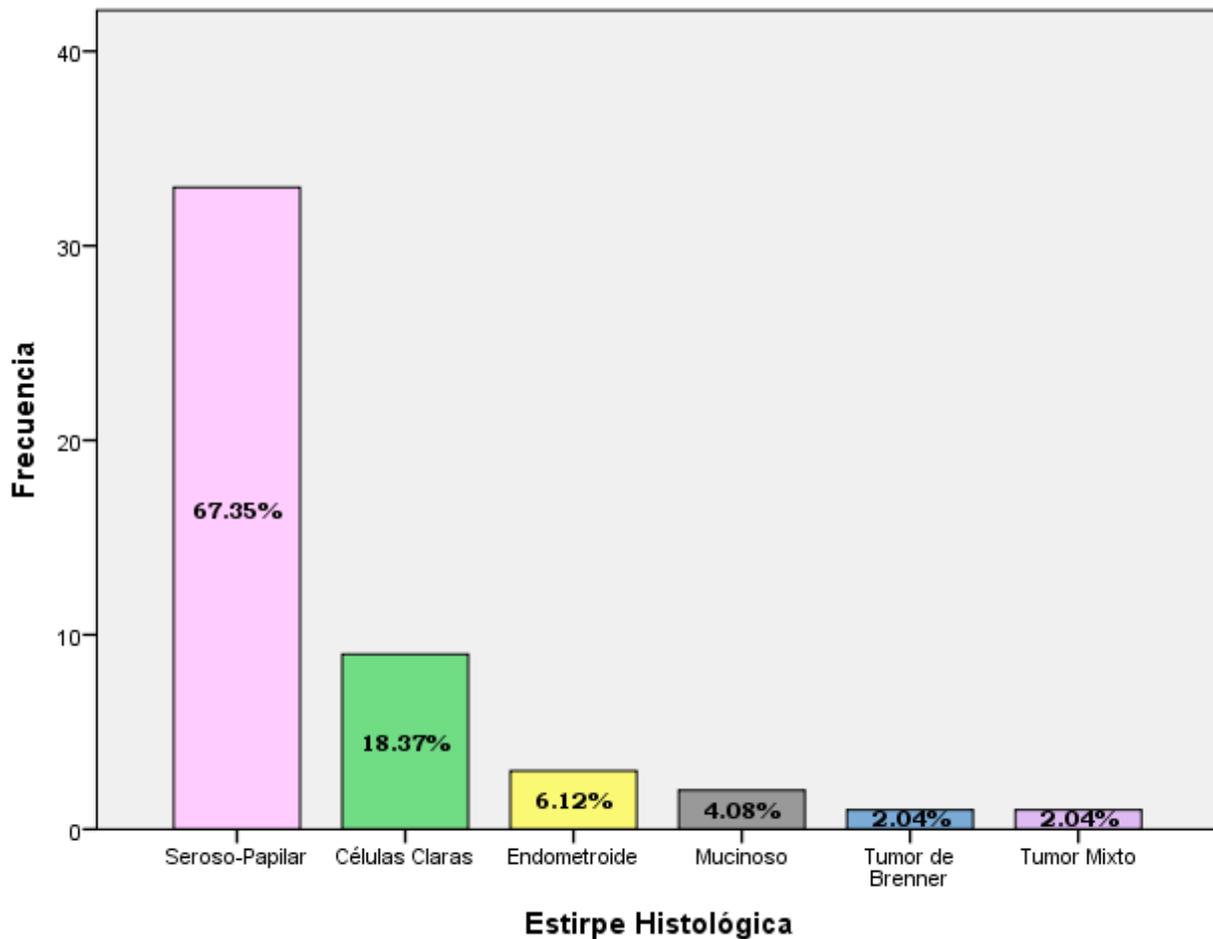
Se dividieron las mujeres en premenopáusicas y postmenopáusicas. La distribución del cáncer de ovario en estos grupos se muestra en la siguiente gráfica.

**Gráfica 2. Porcentaje de cáncer de ovario por estado hormonal**



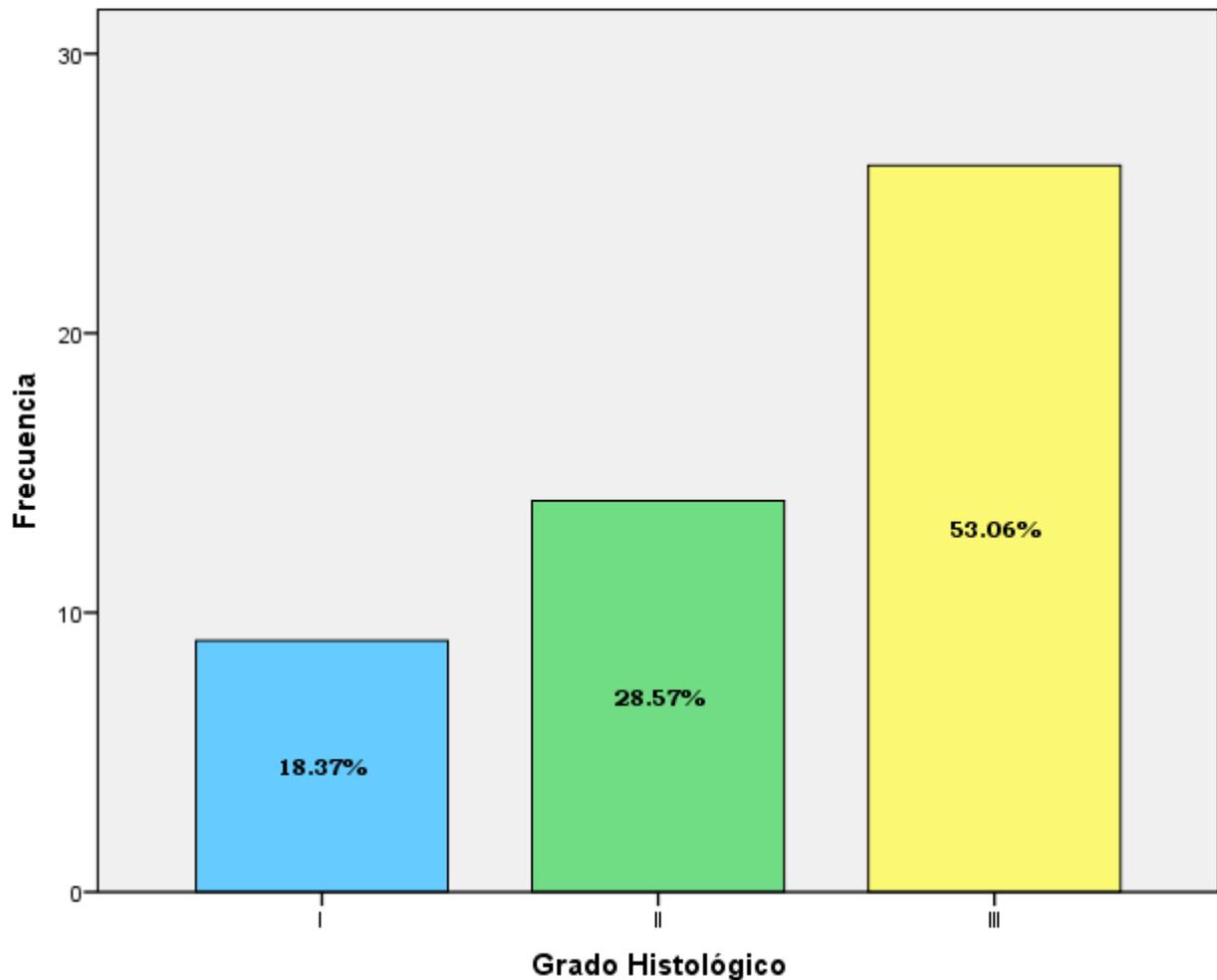
Todas las pacientes incluidas en este estudio cuentan con el reporte histopatológico de cáncer de ovario de tipo epitelial en cualquiera de sus subtipos. Respecto a la estirpe histológica más frecuente encontrada en las pacientes fue el adenocarcinoma seroso-papilar con 33 casos (67.3%), seguido el de células claras con 9 casos (18.4%). El menos frecuente es el tumor de Brenner y el tumor epitelial Mixto con 1 caso cada uno (2%). La gráfica 3 muestra en resumen los resultados obtenidos.

**Gráfica 3. Distribución por subtipos de cáncer de ovario**



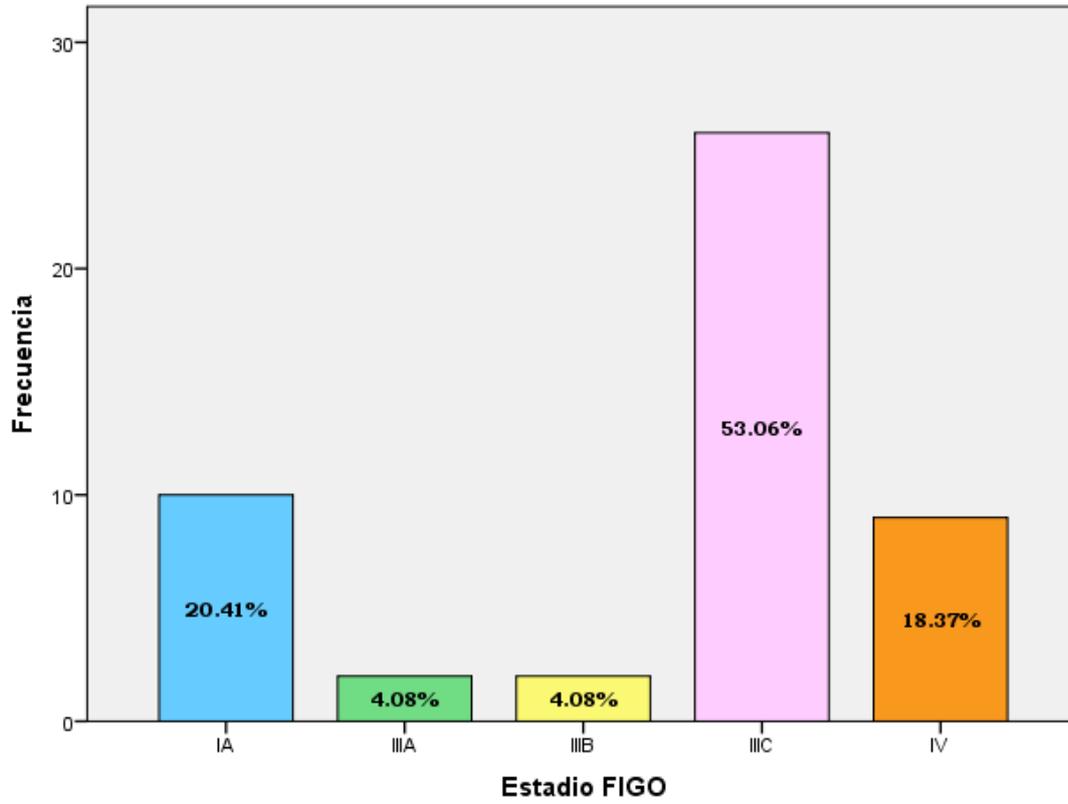
El grado histológico de los tumores encontrados, en más de la mitad (53.1%) de las pacientes se reportó como grado III o poco diferenciado. La siguiente gráfica muestra la distribución de las pacientes de acuerdo a su grado histológico.

**Gráfica 4. Distribución de la muestra de acuerdo a grado histológico**

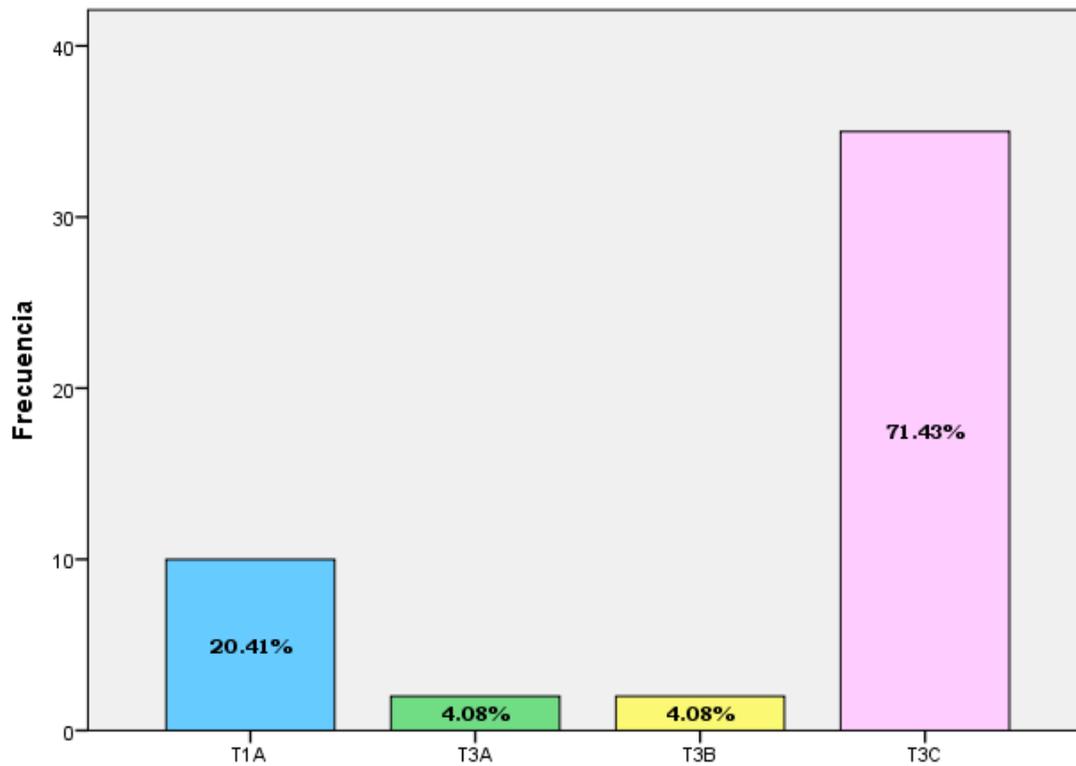


El estadio clínico se reporta en dos sistemas, según el sistema propuesto por la FIGO (federación internacional de ginecología y obstetricia), tan sólo el 20.4% de las pacientes se diagnosticaron en etapa clínica I, la mayoría (61.3%) se identificaron en etapa clínica III, y 18.4% en etapa clínica IV. Respecto a la clasificación de TNM, 8.2% de la muestra se reportaron como tumores limítrofes, en el 79.6% de las pacientes se identificaron con enfermedad peritoneal fuera de la pelvis (estadio T3), un 32.7% de las pacientes presentaron al momento del diagnóstico enfermedad ganglionar positiva y un 18.4% no fue valorable al momento del diagnóstico. Finalmente al momento del diagnóstico el 18.4% de las pacientes tenía enfermedad metastásica a distancia y un 6.1% no fue valorable por falta de estudios de extensión. Las gráficas de la 5 a la 8 resumen estos resultados.

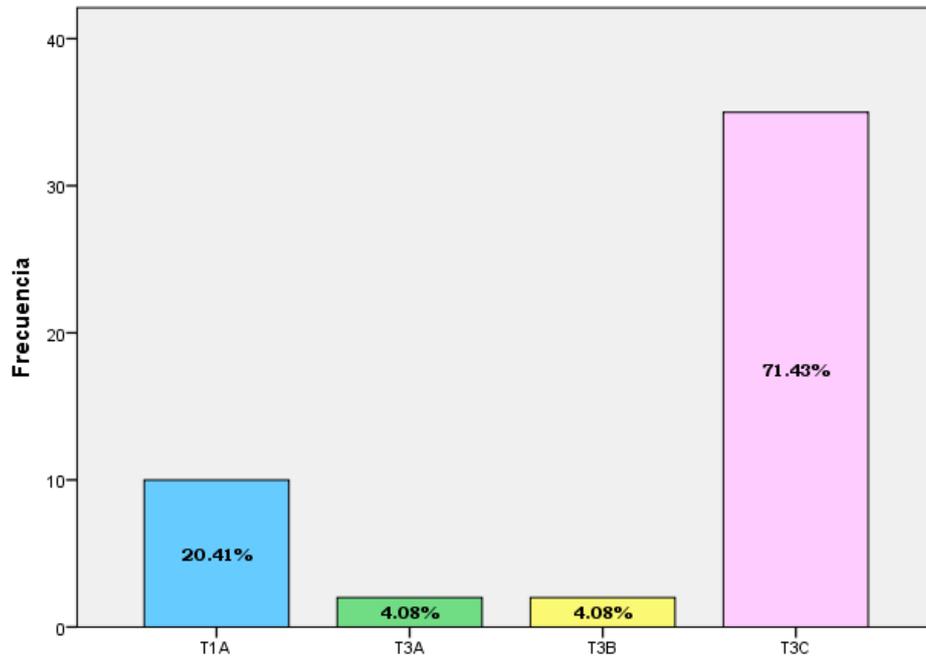
**Gráfica 5. Distribución de la muestra según estadio FIGO**



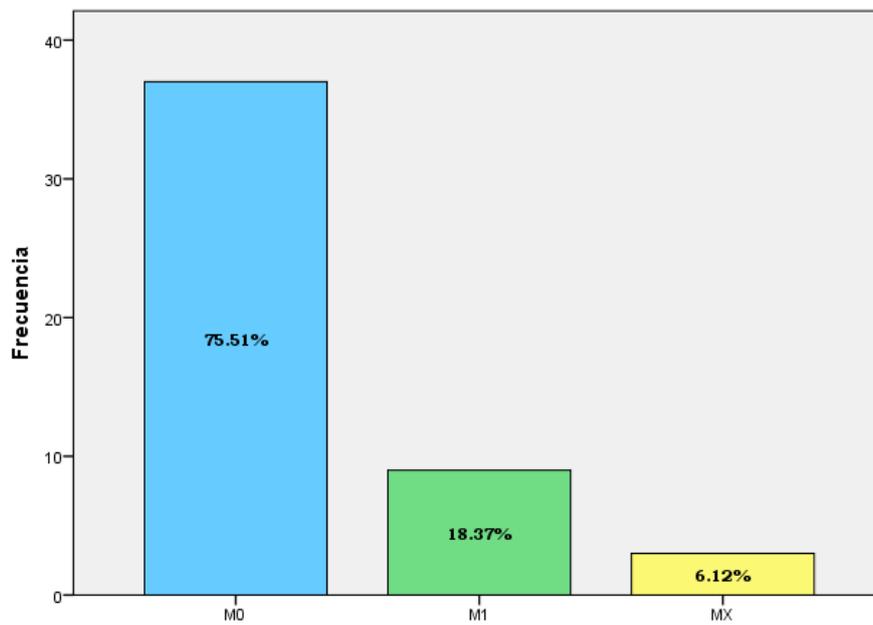
**Gráfica 6. Distribución de la muestra de acuerdo a TNM (T)**



**Gráfica 7. Distribución de la muestra de acuerdo a TNM (N)**

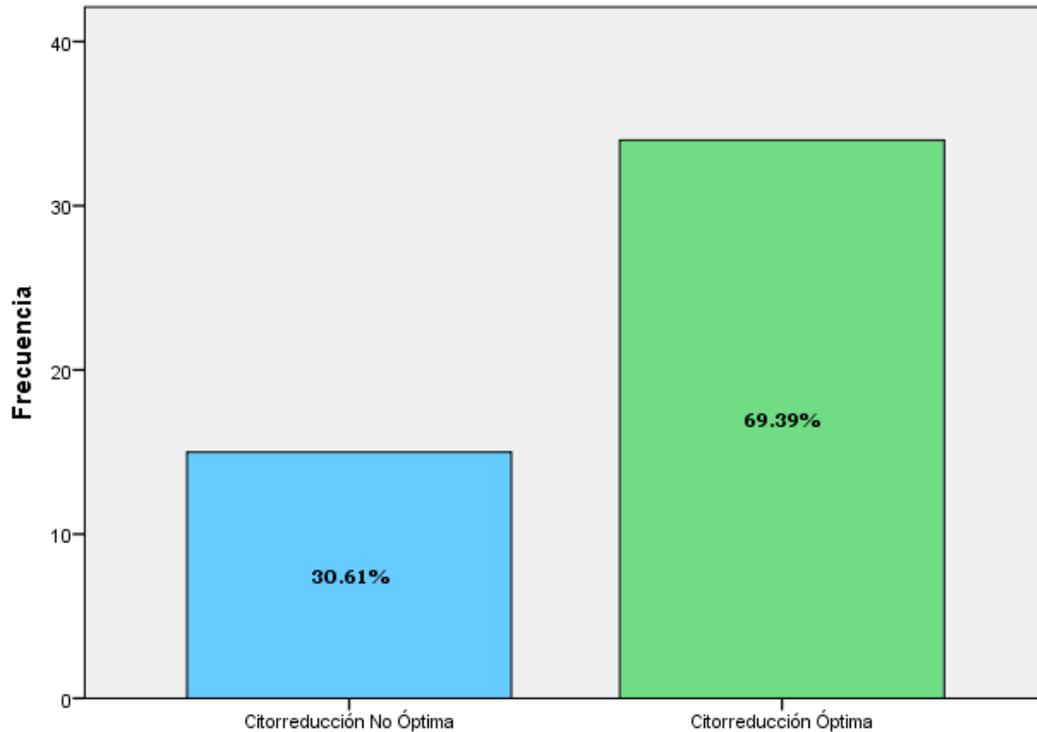


**Gráfica 8. Distribución de la muestra de acuerdo a TNM (M)**



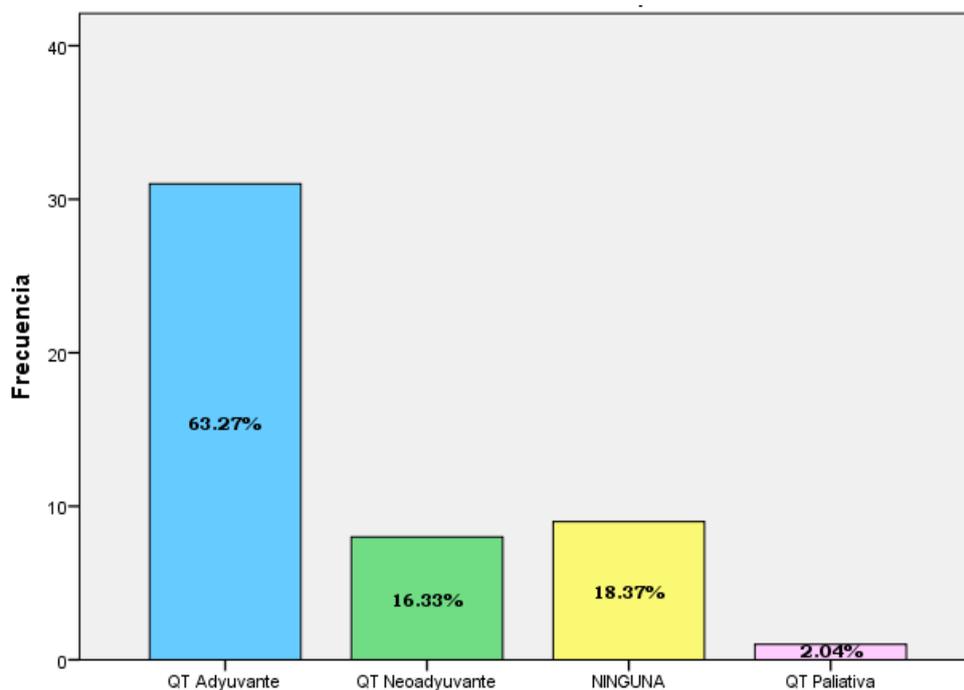
El tratamiento quirúrgico empleado se clasificó en citorreducción óptima y no óptima. En el 69% de los casos se reportó como citorreducción óptima ya sea en la primera cirugía o como cirugía de intervalo. El 31% de los casos se consideró como citorreducción no óptima, en estos casos se incluyen pacientes con laparotomías o laparoscopías diagnósticas. La gráfica 9 muestra los datos.

**Gráfica 9. Tipo de cirugía realizada**



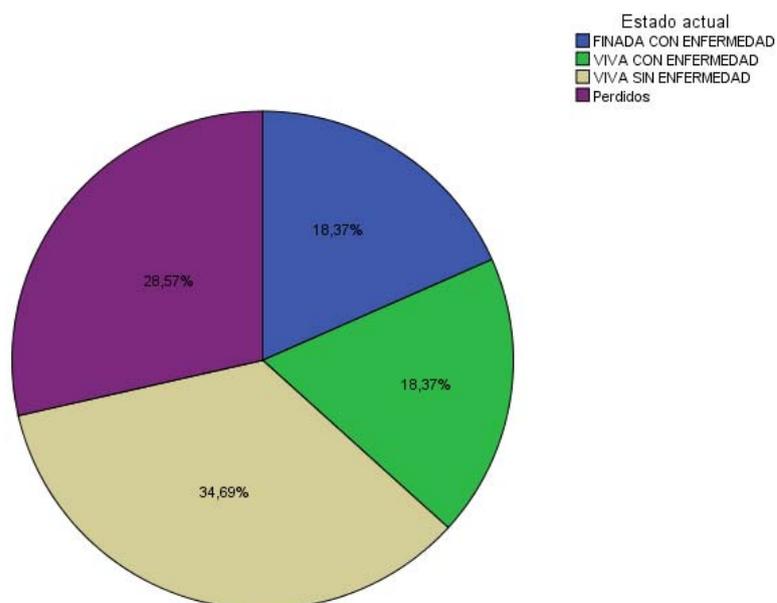
Del total de la población, 9 mujeres (18.4%) no recibieron manejo con quimioterapia, 4 de ellas por una histología limítrofe, 2 que no llevaron seguimiento alguno después del procedimiento quirúrgico (pacientes perdidas) y el resto se encontraron en estadio clínico I. De las mujeres que recibieron quimioterapia, 8 recibieron quimioterapia neoadyuvante (20%), 31 recibieron quimioterapia adyuvante (77.5%), y tan sólo una paciente recibió quimioterapia paliativa, por un tumor de ovario con metástasis a distancia. La gráfica 10 muestra los resultados.

**Gráfica 10. Tipo de tratamiento médico empleado**



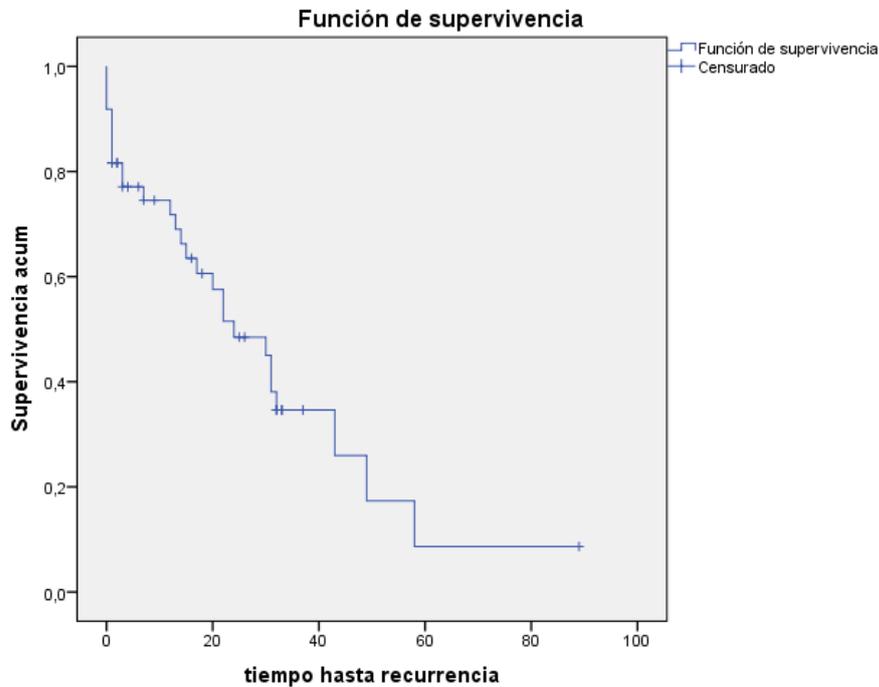
El estado actual de las pacientes al final de este trabajo se resume en la gráfica 10. De toda la población, 14 pacientes (28.6%) se encuentran perdidas al momento de realizar este protocolo. De las pacientes a las que se les pudo dar seguimiento, el 48.6% se encuentran actualmente vivas sin enfermedad, 25.7% se encuentran vivas con enfermedad y 25.7% han fallecido como consecuencia del cáncer de ovario.

**Gráfica 11. Estado actual de las pacientes**

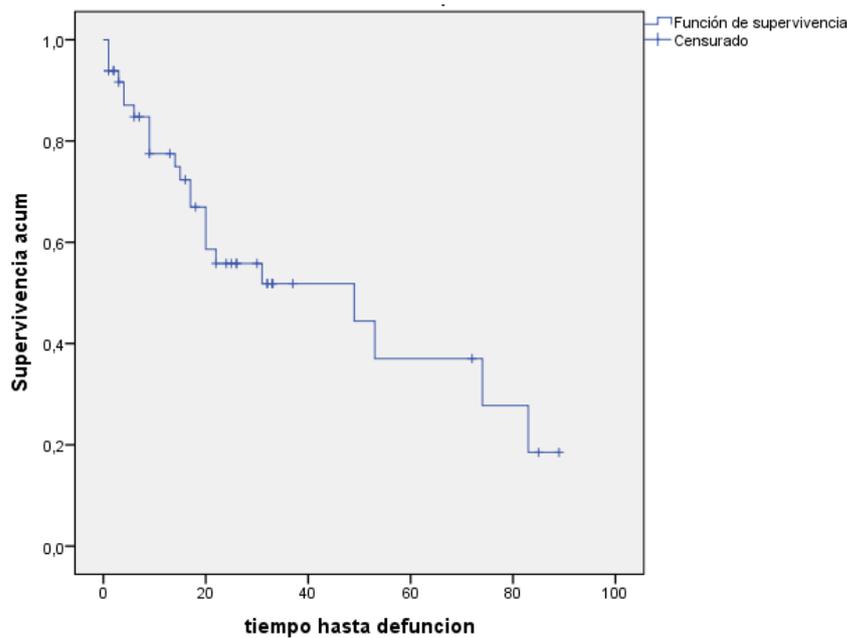


El análisis de supervivencia fue obtenido mediante el método no paramétrico de Kaplan-Meier. Se presentó recurrencia de la enfermedad en 28 casos (57.1%), se obtuvo una media de 30 meses hasta la recurrencia. Se presentaron 23 defunciones (46.9%), con una media de supervivencia de 44.8 meses.

**Gráfica 12. Curva de SLE**

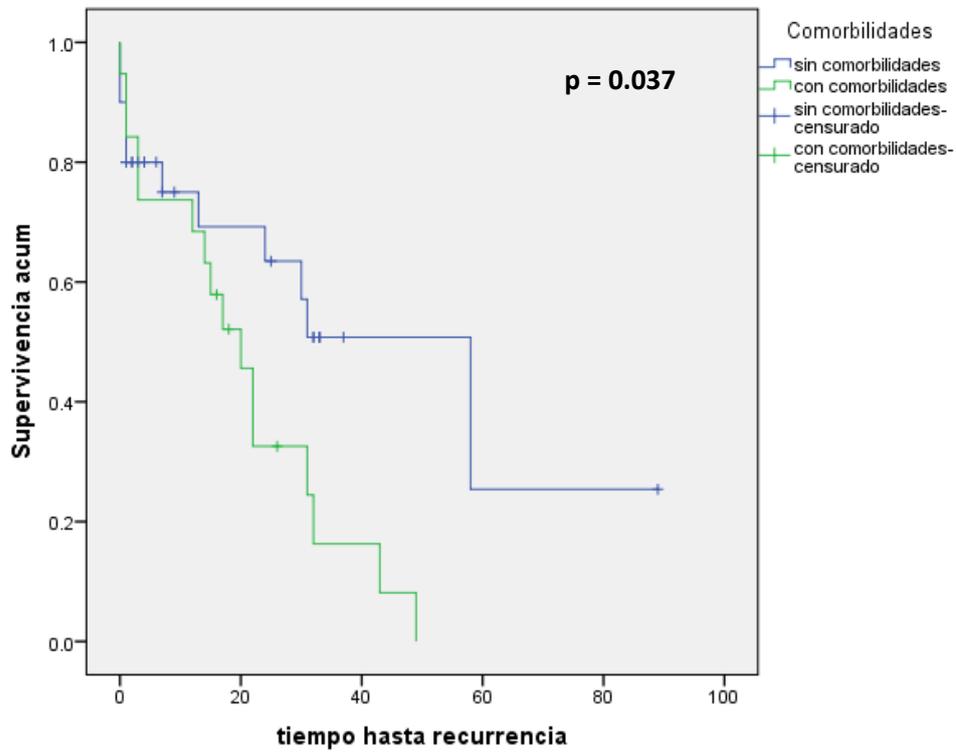


**Gráfica 13. Curva de SG**

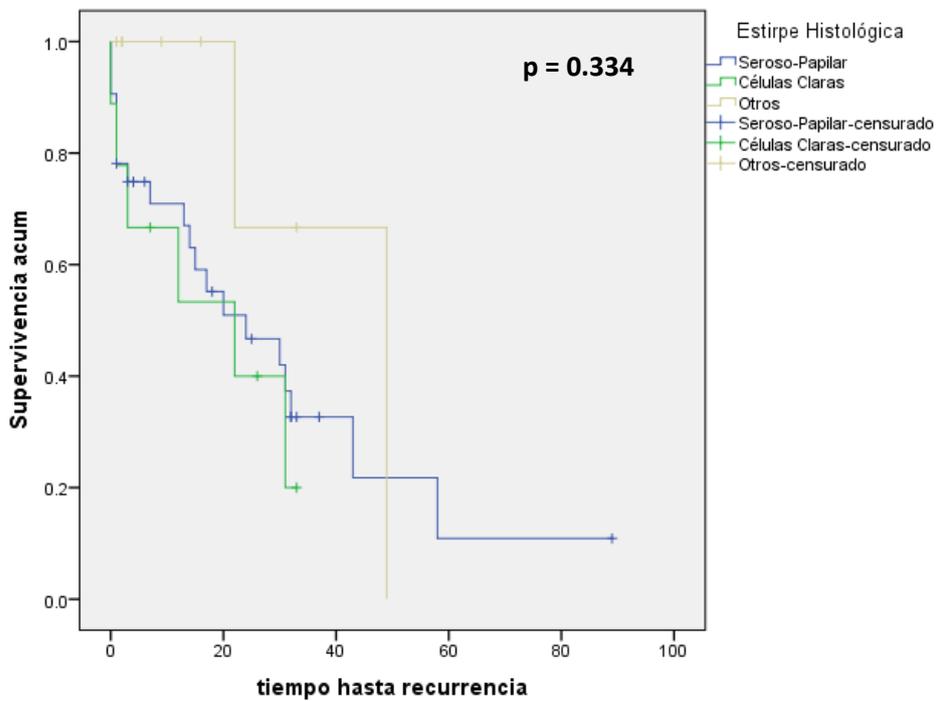




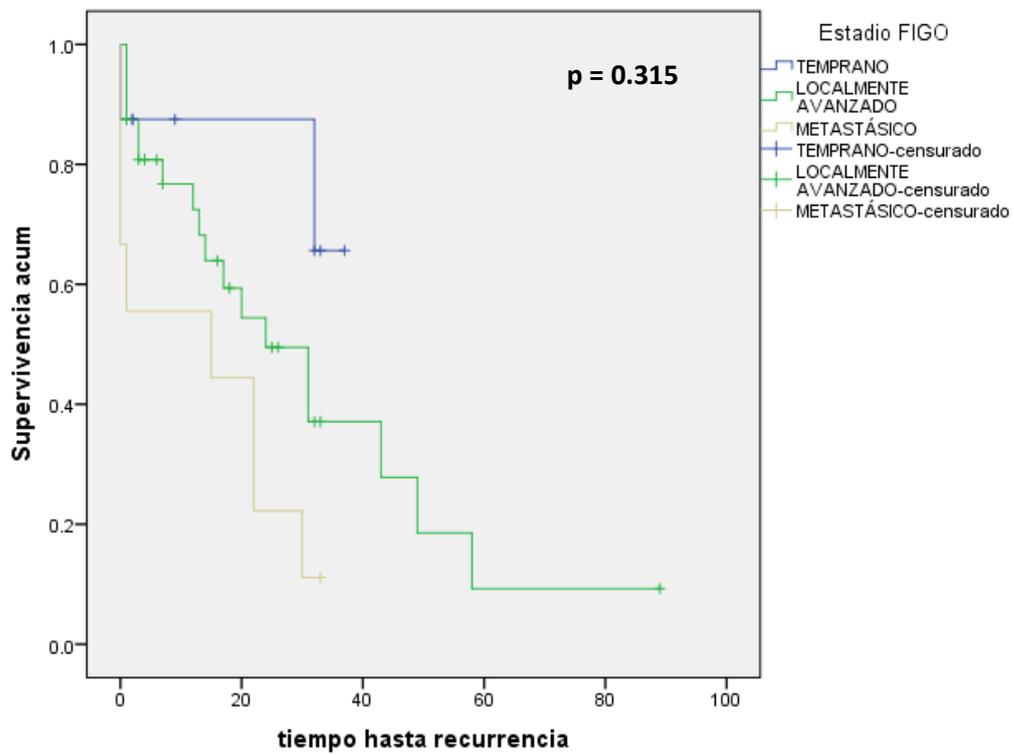
**Gráfica 15. SLE de acuerdo a comorbilidades**



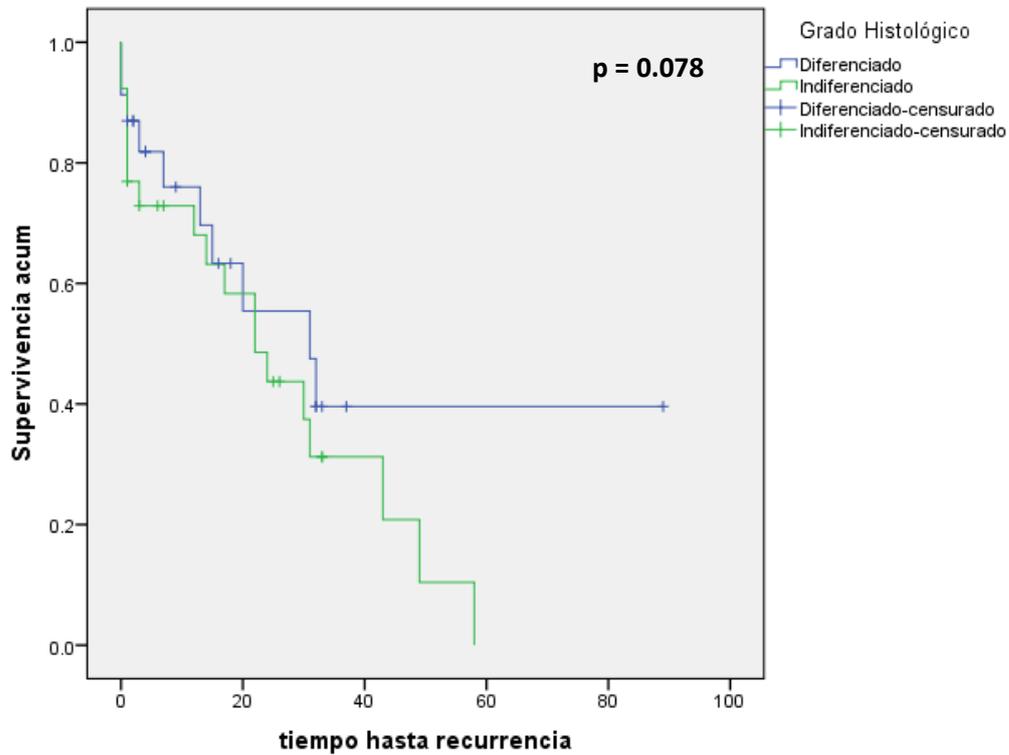
**Gráfica 16. SLE de acuerdo a estirpe histopatológica**



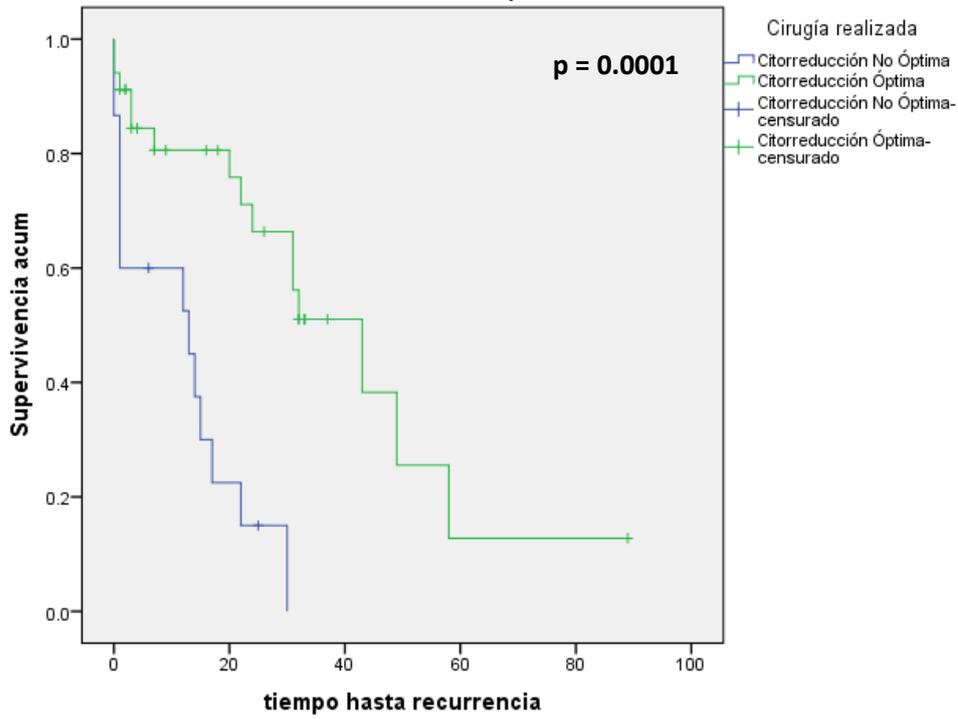
**Gráfica 17. SLE de acuerdo a estadio FIGO**



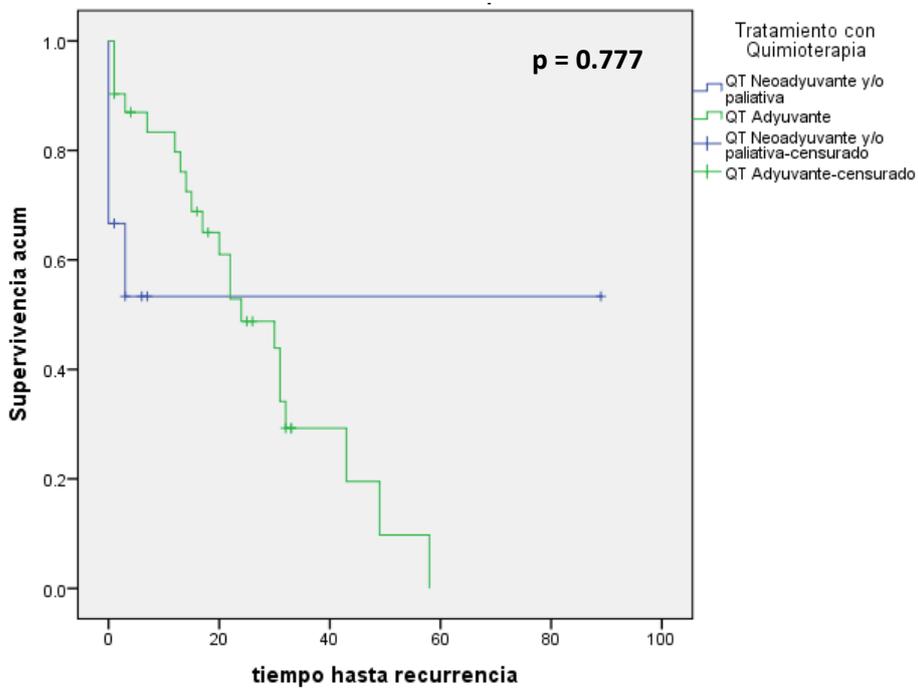
**Gráfica 18. SLE de acuerdo a grado histológico**



**Gráfica 19. SLE de acuerdo a citorreducción**

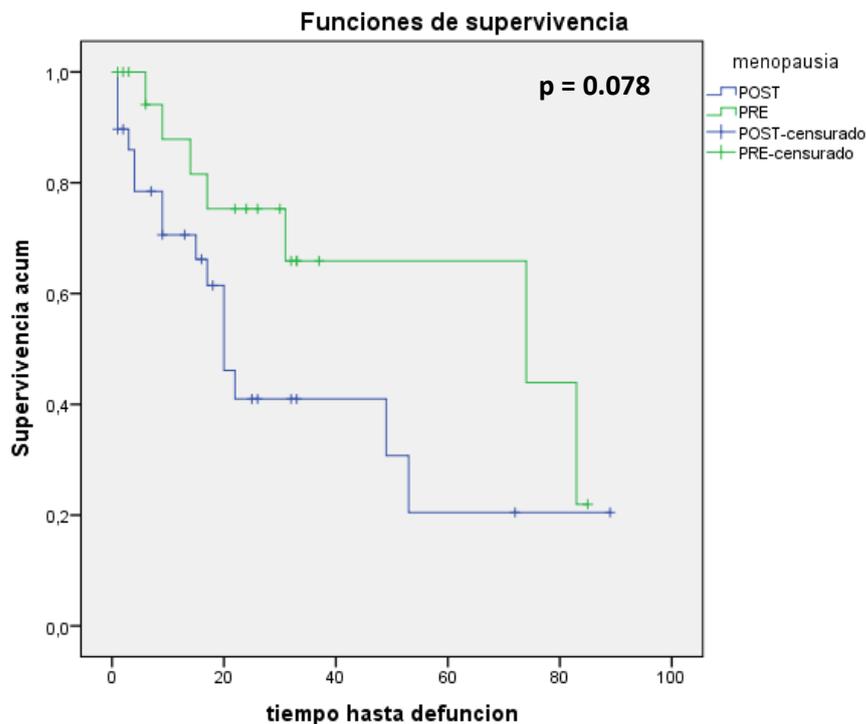


**Gráfica 20. SLE de acuerdo a tratamiento con Quimioterapia**

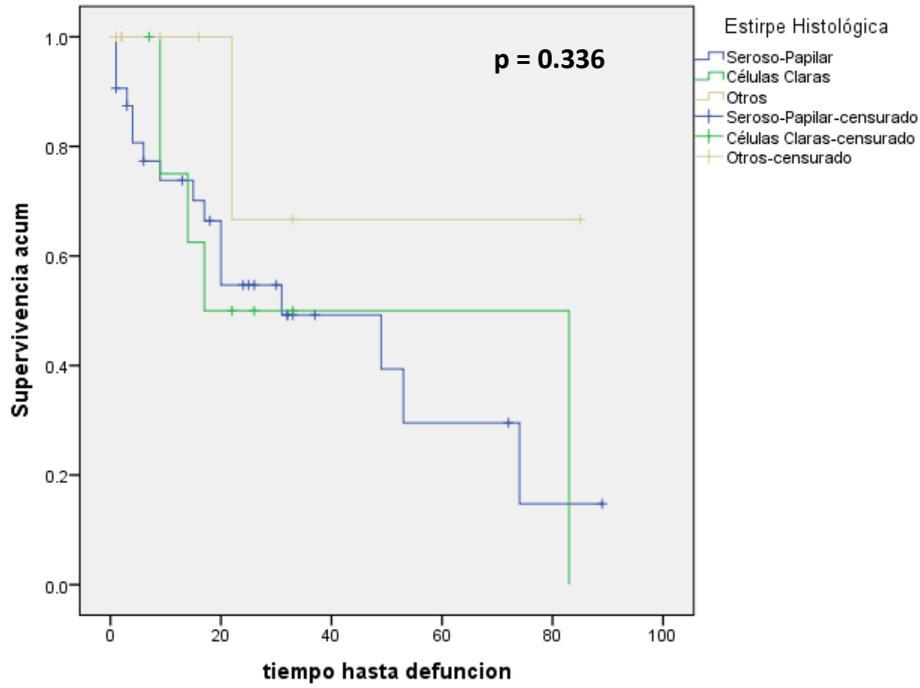


En cuanto a SG, las pacientes premenopáusicas tuvieron una media de 58 meses en comparación con 35 meses para las postmenopáusicas ( $p=0.078$ ). La presencia de comorbilidades representa una SG de 36 meses, en comparación con 56 meses en aquellas pacientes sin comorbilidades ( $p=0.307$ ). Respecto a la estirpe histopatológica, aquellas pacientes con adenocarcinoma Seroso-Papilar tuvieron una SG de 40 meses, las de Células Claras 47 meses y el resto de 64 meses ( $p=0.336$ ). La SG media de las pacientes con estadio clínico temprano fue de 43 meses, para localmente avanzado de 47 meses y de 20 meses para la enfermedad metastásica ( $p=0.380$ ). Las pacientes con enfermedad limitada a ovario, la SG fue de 43 meses y de 42 meses para la enfermedad extraepélica ( $p=0.325$ ). La presencia de afección ganglionar representa una SG de 39 meses, en comparación con 49 meses en aquellas pacientes sin datos de afección ganglionar. La SG media de las pacientes con enfermedad metastásica es de 20 meses, en comparación con 48 meses en pacientes sin datos de metástasis. En cuanto al grado histológico la SG media es de 45 meses para los tumores bien diferenciados a comparación de 43 meses con tumores indiferenciados ( $p=0.985$ ). Respecto al manejo quirúrgico, se encontró que una citorreducción óptima representa una SG de 53 meses, la cual disminuye hasta 25 meses en pacientes en las que no se logra dicho resultado ( $p=0.026$ ). En cuanto al tratamiento con quimioterapia, las pacientes con QT adyuvante tuvieron una SG media de 45 meses en comparación con 29 meses en las pacientes con QT neoadyuvante (0.160 Finalmente fue evaluada la influencia de la enfermedad recurrente en la SG. Se encontró una SG de 78 meses en pacientes sin recurrencia, en comparación con 33 meses con enfermedad recurrente ( $p=0.005$ ). Las gráficas más representativas se muestran a continuación.

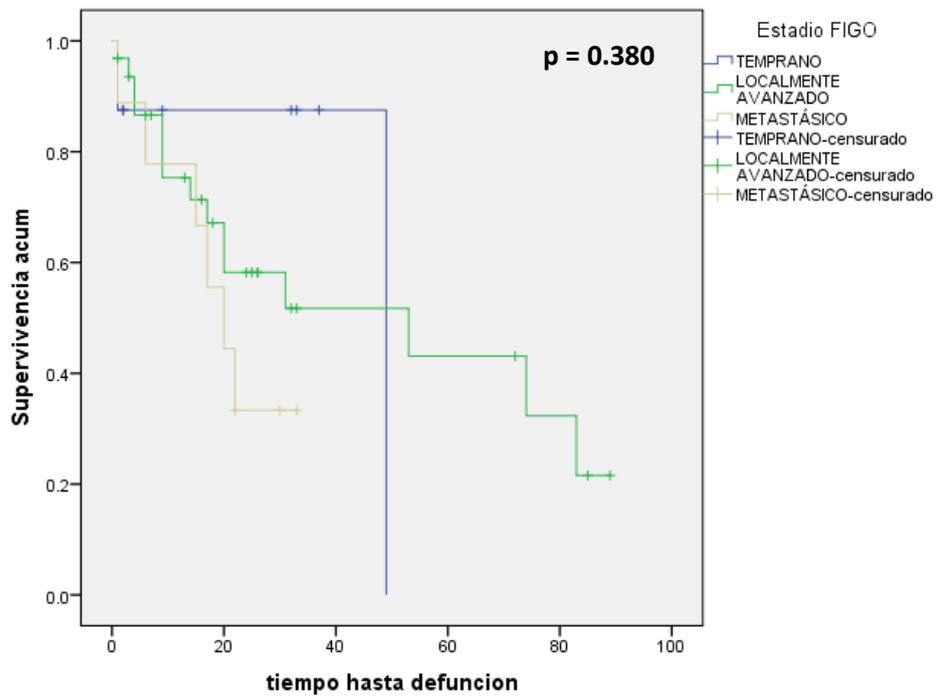
**Gráfica 21. SG de acuerdo a estado hormonal**



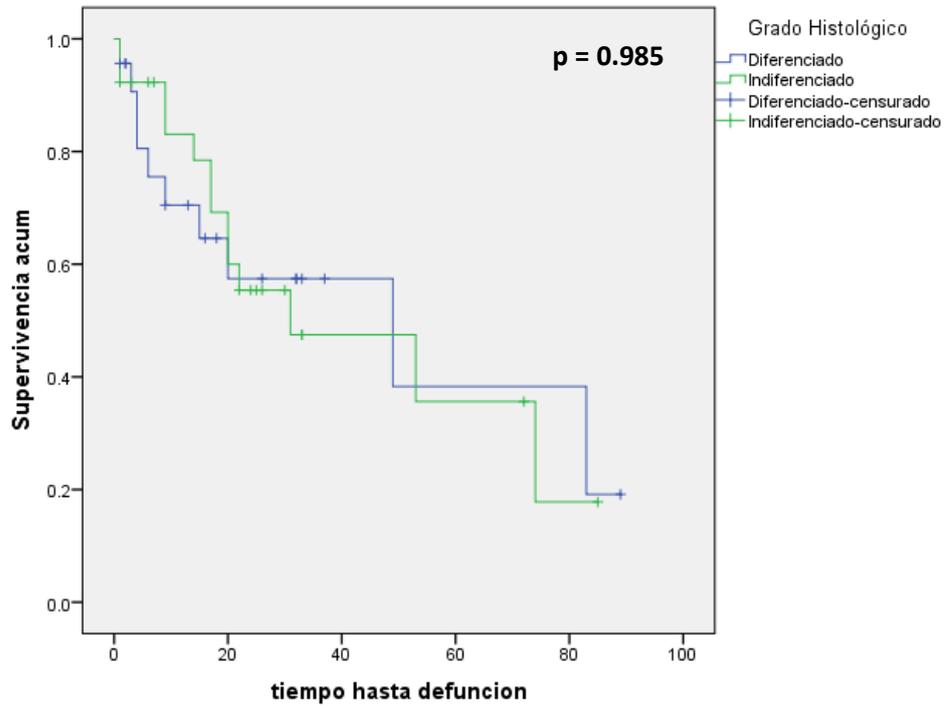
**Gráfica 22. SG de acuerdo a estirpe histopatológica**



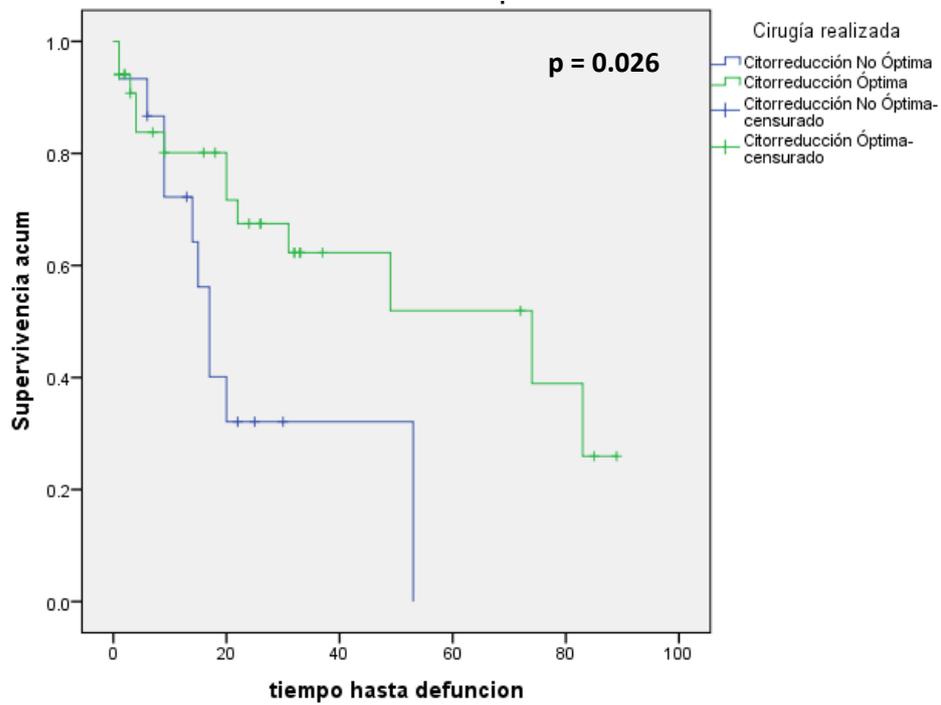
**Gráfica 23. SG de acuerdo a estadio FIGO**



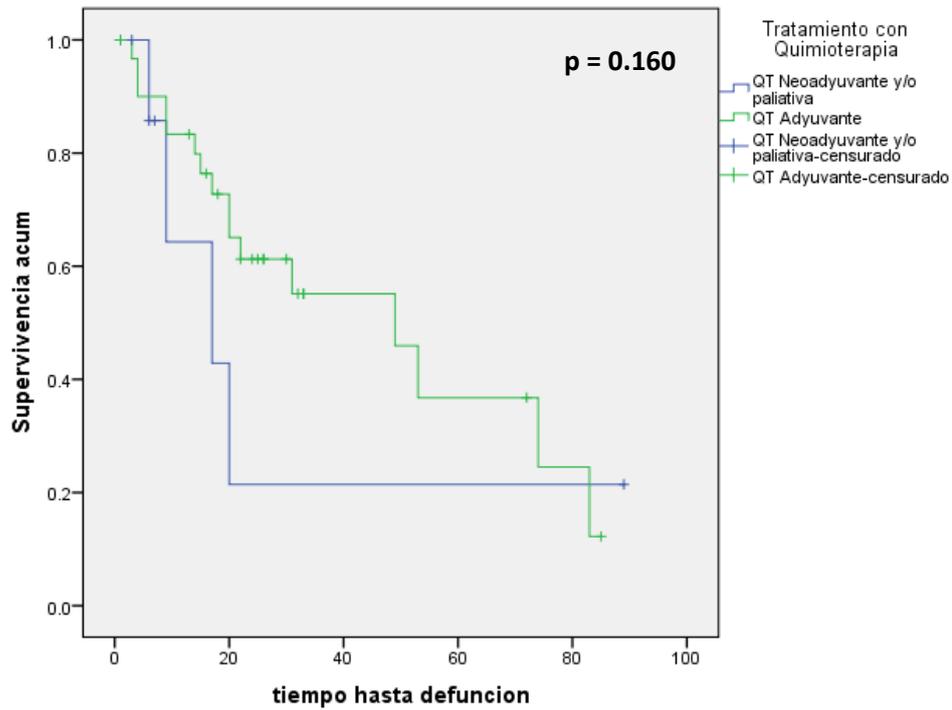
**Gráfica 24. SG de acuerdo a grado histológico**



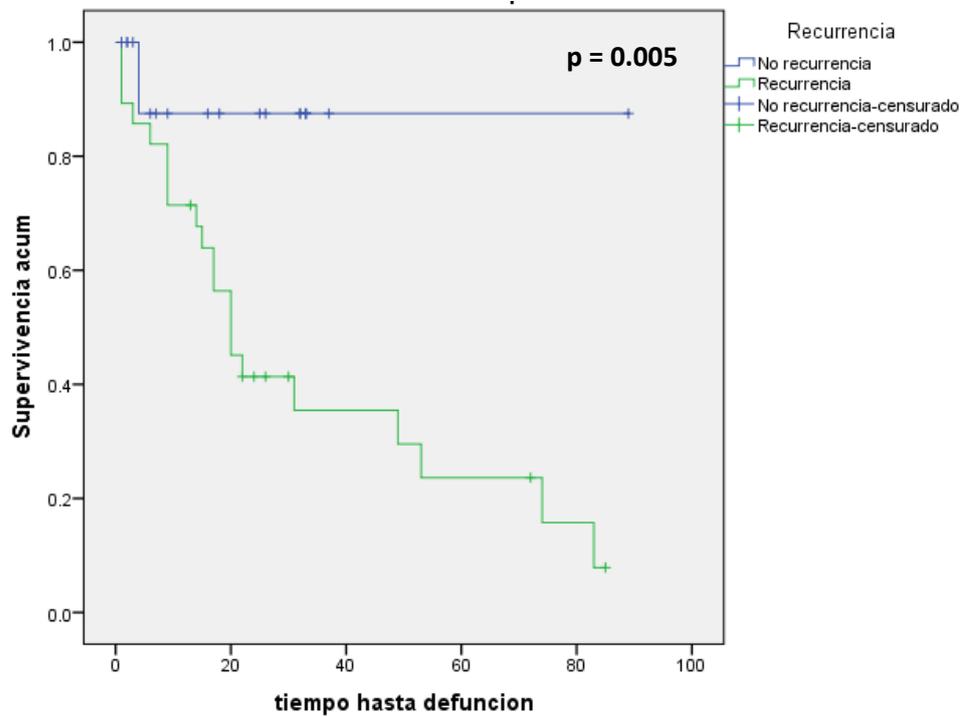
**Gráfica 25. SG de acuerdo a citorreducción**



**Gráfica 26. SG de acuerdo a tratamiento con Quimioterapia**



**Gráfica 27. SG de acuerdo a recurrencia**



En la siguiente tabla se resumen las variables y su significancia estadística, según el análisis univariado.

**Tabla 1. Análisis univariado**

Variable	Supervivencia libre de enfermedad Log Rank (P)	Supervivencia Global Log Rank (P)
Estado hormonal	NS	NS
Estirpe Histopatológica	NS	NS
Estadio (FIGO)	NS	NS
Estadio TNM (T)	NS	NS
Estadio TNM (N)	NS	NS
Estadio TNM (M)	NS	NS
Grado Histológico	NS	NS
Comorbilidades	<b>0.037</b>	NS
Tratamiento Quirúrgico	<b>0.0001</b>	<b>0.026</b>
Tratamiento con Quimioterapia	NS	NS
Enfermedad recurrente	---	<b>0.005</b>

Se realizó el análisis multivariado mediante el método COX, tomando en cuenta los factores más relevantes para SG y SLE. Para SLE, solo dos variables continuaron estadísticamente significativas, estas son la citorreducción óptima ( $p=0.001$ ) y la presencia de comorbilidades ( $p=0.030$ ). Se observa el análisis en la tabla 2. Respecto a SG se obtuvo solo una variable estadísticamente significativa, que es la presencia de recurrencia con  $p=0.021$ , los resultados se muestran en la tabla 3.

**Tabla 2. Análisis de COX para SLE**

Variables en la ecuación						
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
menopausia	-.091	.515	.031	1	.860	.913
Estirpe	.064	.529	.015	1	.904	1.066
FIGO	-.443	1.165	.145	1	.704	.642
Grado	.346	.530	.427	1	.513	1.413
Qx	1.816	.534	11.574	1	.001	6.144
Qt	.853	.714	1.429	1	.232	2.348
Comorbilidades	-1.152	.529	4.732	1	.030	.316

**Tabla 3. Análisis de COX para SG**

**Variables en la ecuación**

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
FIGO	.033	.843	.002	1	.969	1.034
Grado	.586	.472	1.542	1	.214	1.797
Qx	.726	.492	2.175	1	.140	2.066
Recurrencia	-1.791	.779	5.293	1	.021	.167

## VI. DISCUSION

El cáncer de ovario en México representa el tercer tumor ginecológico más común y la segunda causa de muerte por neoplasias. La alta mortalidad del cáncer de ovario es explicada por los estadios avanzados al momento del diagnóstico, ya que no existen pruebas de escrutinio eficaces para la detección temprana.

La incidencia del cáncer de ovario aumenta con cada década de la vida y tiene un pico de incidencia a los 60 años en la estadística global.<sup>7,14</sup> En este estudio la edad media de presentación es a los 52 años, la cual corresponde a la edad de presentación en lo reportado en la literatura nacional, donde se describe una incidencia aproximadamente 10 años antes que en países como Estados Unidos.<sup>12</sup> La SG de las pacientes de este estudio fue de 44 meses en comparación con 22 meses para mujeres estadounidenses y 30 meses en mujeres hispanas residentes de Estados Unidos. Esta diferencia en la supervivencia global al igual que la edad temprana de aparición se puede relacionar con los tipos de carcinogénesis encontrados en las distintas series, sin embargo podrá ser motivo de otro estudio para analizar las alteraciones genéticas y carcinogenesis en la población mexicana respecto a otros países. También puede ser explicada por la presencia de comorbilidades al momento del diagnóstico, y la diferencia de edades, que, como ya se mencionó, en nuestro país es 10 años antes.

La presencia de comorbilidades no fue un factor significativo en la SG, sin embargo si lo fue para la SLE tanto en el análisis univariado como en el multivariado. Probablemente esto se deba a que en aquellas pacientes con comorbilidades se realiza un procedimiento quirúrgico menos agresivo y el tratamiento médico también sea modificado, lo cual podrá ser motivo de otro estudio.

En cuanto a la estirpe histopatológica en este estudio se encuentra el mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario de tipo Seroso-Papilar (67%), el siguiente tumor en frecuencia corresponde al carcinoma de Células Claras (18%) y posteriormente el endometroide y el mucinoso. Según lo reportado, el carcinoma endometroide es el siguiente tumor más común, seguido del de células claras y el mucinoso. En nuestra población se encontró un mayor porcentaje de tumores de células claras con respecto a lo reportado en la literatura, éste tipo de tumores es el más frecuente en mujeres japonesas, sin embargo no existen estudios sobre su distribución en mujeres mexicanas. Sin embargo, el carcinoma de células claras está relacionado con endometriosis y existe una mayor prevalencia de endometriosis en mujeres mexicanas (34%) que en estadounidenses (7%),<sup>22,76</sup> lo que puede explicar el aumento de incidencia de carcinoma de células claras en este estudio. En cuando a la SG y SLE, la estirpe histológica no resultó ser una variable estadísticamente significativa.

Uno de los factores pronósticos más importantes para la supervivencia en el cáncer de ovario es el estadio clínico en el cual se diagnostica la paciente. En los estudios revisados, se ha determinado que una paciente con estadio clínico I o enfermedad limitada al ovario tiene entre 80 y 90% de supervivencia a 5 años, mientras que una paciente con enfermedad extrapélvica (estadio III o IV) tiene una supervivencia de 20-30% después de una citorreducción óptima y tan baja como 10% sin ella.<sup>39,40</sup> En este estudio más del 50% de las pacientes se encuentra en un estadio IIIC de la FIGO al momento del diagnóstico, sólo un 20% de las pacientes se encontraron con enfermedad limitada al ovario. El estadio clínico al momento del diagnóstico tuvo significancia para SLE ( $p=0.043$ ), sin embargo, no fue un factor significativo para SG. Para el análisis del TNM se estudió por separado el tamaño del tumor, la presencia de ganglios linfáticos y la presencia de enfermedad

metastásica. Ninguno de estos tres factores fue significativo para SLE ni SG en las pacientes de este estudio, sin embargo al analizar los datos las pacientes con enfermedad metastásica presentaron una SG de 20 meses en comparación con 50 meses de aquellas sin enfermedad metastásica, probablemente no se llegó a una significancia estadística por la pequeña proporción de pacientes con enfermedad metastásica (20%). Convendría realizar otro estudio con una muestra mayor para valorar la significancia estadística de esta variable. Por su parte, el grado histológico no fue estadísticamente significativo en SLE ni en SG.

Otro de los factores pronósticos más importantes que influye en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario es la citorreducción óptima, realizada por cirujanos expertos en cáncer. Una citorreducción óptima se traduce en una mejor SLE ( $p=0.0001$ ) y SG ( $p=0.026$ ). Con estos resultados se confirma que una citorreducción óptima tiene como resultado una supervivencia global y libre de enfermedad mayor que con otro tipo de tratamiento, con lo que se demuestra la contundencia de una citorreducción óptima en el pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario.

El tratamiento con quimioterapia no fue estadísticamente significativo para SLE ni SG. Entre la QT neoadyuvante y adyuvante se encontró una SLE de 47 y 27 meses ( $p=0.777$ ). Estos datos sugieren que la utilización de QT neoadyuvante para las pacientes con enfermedad extensa o metastásica podría ayudar a disminuir la carga tumoral para una mejor citorreducción, sin embargo no se ha mostrado una mayor SG que con QT adyuvante.<sup>55, 56</sup> Aquellas pacientes con buena respuesta a QT pueden obtener una citorreducción óptima y quedar libres de enfermedad, mientras que aquellas con mala respuesta a la QT, a las que no se les pudo realizar citorreducción óptima presentan recaídas prematuramente, pero finalmente no tuvo un impacto significativo en la SG.

En el análisis multivariado para SLE las variables significativas fueron el tratamiento quirúrgico ( $p=0.001$ ) y la presencia de comorbilidades ( $p=0.030$ ). El manejo quirúrgico es bien conocido y reportado con anterioridad como uno de los factores más importantes en la SLE y SG para las pacientes con cáncer de ovario. La presencia de comorbilidades pudo influenciar en la selección de pacientes candidatas a un manejo más agresivo con lo que tuvo un peso estadísticamente significativo en este estudio. Para SG la recurrencia es el único significativo con una  $p=0.021$ , lo que implica que el tratamiento brindado a la paciente debe de ser lo más radical posible para evitar recurrencia de la enfermedad.

## VII. CONCLUSIONES

El cáncer de ovario epitelial es una patología con mayor incidencia entre la quinta y sexta décadas de la vida, con una media de presentación a nivel mundial de 60 años, aunque en la población mexicana se ha visto una incidencia 10 años antes que lo reportado a nivel mundial. En este estudio, la media de edad al diagnóstico fue de 52 años.

Dos terceras partes de las pacientes son diagnosticadas en estadios avanzados de la enfermedad, con una SG de 45% a 5 años. En nuestro grupo de población, al momento del diagnóstico, 60% de las pacientes se presentaron en EC III. El tratamiento más utilizado independientemente del estadio clínico es el manejo quirúrgico, con citorreducción óptima reportada en casi el 70% de las pacientes. La quimioterapia fue empleada de manera adyuvante en 63% de las pacientes y neoadyuvante en 16%. En nuestra población se encontró una SLE de 30 meses y SG de 45 meses. Los únicos factores significativos para la SLE fueron la citorreducción óptima y la presencia de comorbilidades. El factor más determinante para la SG fue la recurrencia. Esto confirma el papel decisivo del manejo quirúrgico en el cáncer epitelial de ovario, independientemente de su estirpe histopatológica, su grado de diferenciación y el EC en el que se presenta.

Este fue un estudio retrospectivo, observacional, de tipo cohorte histórica, en el que se utilizó una base de datos de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial en el sistema electrónico (SIMEF) del Hospital Regional 1° de Octubre. El grupo estudiado fue un grupo pequeño en relación con la incidencia de este hospital ya que no se pudieron obtener todos los expedientes solicitados. De la base de datos obtenida del SIMEF y de la base de datos de patología se obtuvo un total de 179 pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario, sin embargo en el archivo físico sólo se obtuvieron 49 expedientes bien conformados. En base a estos expedientes se basó nuestro estudio, lo cual representa un sesgo importante.

En caso de la realización de futuros estudios, es conveniente uniformar el diagnóstico empleado en la base de datos del sistema electrónico, en base al CIE-10, para facilitar la identificación del grupo de pacientes a estudiar. Así mismo sería preferible un estudio prospectivo, observacional o experimental en el que se documente de manera más amplia la citorreducción óptima para obtener mejores resultados en el manejo de las pacientes con cáncer epitelial de ovario.

Actualmente el pilar para el tratamiento y para mejorar la supervivencia tanto global como libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de ovario sigue siendo el tratamiento quirúrgico óptimo, por lo que es importante que se lleve a cabo con la mayor precisión posible, dejando la menor cantidad de carga tumoral intraperitoneal, traducido en una citorreducción óptima.

## BIBLIOGRAFIA

1. Young, R. A brief history of the pathology of the gonads. *Modern pathology*. (2005) 18 S3-S17
2. Morgagni GB. *The Seats and Causes of Diseases* (English Translation by Benjamin Alexander). Miller, A, Cadell T and Johnson and Payne: London, 1769.
3. Baillie M. *The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body*. J Johnson, G Nicol: London, 1793.
4. Waldeyer H. Die epithelialen Eierstockgeschwülste. Ins besonders die Kystome (The epithelial ovarian tumors, especially the cystic tumors). *Arch Gynäkol*. 1870;1:252-316
5. Shaw W. The pathology of ovarian tumors. *J Obstet Gynecol Br Emp* 1932;39:13-30, 234-266, 816-853
6. Seroy SF, Scully RE, Sobin LH. *International histological classification of tumours no. 9. Histological typing of ovarian tumors*. Geneva, Suiza: World Health Organization, 1973
7. DeVita, V., Lawrence, T., Rosemberg, S. DeVita, Hellman & Rosemberg's *cáncer: Principles & practice of oncology*. 8 ed. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. Capítulo 42.
8. Ahmed N, A., Mostafa, A., Chase B, P. Epithelial ovarian cáncer. *Obstetric Gynecologic Clinics of North America* 39 (2012) 269-283.
9. Schorge JO, et al. SGO whitepaper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gyn Oncol* 2010; 119:7-17
10. American Cancer Society. *Cancer facts and figures 2010*. Atlanta GA. America Cancer Society.2010
11. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Versión revisada el 3 de febrero de 2011. De:<http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2011/cancer11.asp?s=inegi&c=2781&ep=51>
12. Rivas, L., González, M., Hernández, R. Perfil epidemiológico del cáncer de ovario. *Ginecol Obstet Mez* 2011; 79(9):558-564
13. Dirección general de epidemiología. secretaria de salud. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. México. 2011.
14. Granados, M., Herrera, A. *Manual de procedimientos médico quirúrgicos*. Capítulo 57: Cáncer epitelial de ovario. 4º ed. McGrawHill. 2010. 781-817.
15. National Comprehensive Cancer Network. *Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Version 1. 2013. Disponible en línea en: [www.nccn.com](http://www.nccn.com).
16. Kurman, R., Ming-Shih, I. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer – a proposed unifying theory. *American journal of surgical pathology*. 2010. Marzo; 34(3): 433-443.
17. Chobanian, N., Dietrich, C. *Cáncer de Ovario*. *Surgical Clinics of North America* 88 (2008) 285-299
18. Cannistra AS. *Cáncer of the ovary*. *N Engl J Med*. 2004. 351:2519-2529.
19. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336:1401.
20. Berzina, D., Nakazawa-Miklasevica, M; Miklasevics, E., BRCA1/2 mutation screening in high-risk breast/ovarian cancer families and sporadic cancer patient surveilling for hidden high-risk families. *BMC Medical Genetics*. 2013; 14:61
21. Schmeler, K., et al. Prophylactic surgery to reduce de risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*. 2006. 354;3:261-269.
22. Piver, M; Jishi, M., Tsukada, Y, Nava, G. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer: a report of the Guilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer* 1993; 71: 2751-5.
23. Berek, J., Natarajan, S. *Ovarian and Fallopian tube cancer*. En: Berek & Novak's *gynecology*. 14 ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. Cap 35. 1460-1519.
24. Soslow, R. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an Overview. *International Journal of gynecological pathology*. 2008. 27:161-174.
25. Bell, DA., Weinstock, ME., Scully, RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer*. 198. Nov. 15:62(10): 2212-2222.
26. Ware, R., Ueland, F. Risk of malignancy in sonographically confirmed ovarian tumors. *Clinical obstet and gynecol*. 2012. 55 (1): 52-64
27. Karlan, B. The status of ultrasound and color Doppler imaging for the early detection of ovarian carcinoma. *Cancer invest*. 1997; 15: 265.
28. Yamamoto Y., et al. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patient with pelvic masses. *Euro J. Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;144: 163-167.
29. Jacobs, I., Oram, D., Fairbanks, J., et al. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:922-929.
30. Romero, I., Bast, R. Minireview: Human ovarian cáncer: Biology, current management and paths to personalizing therapy. *Endocrinology* 2012 153: 1593-1602.
31. Hoskins, WJ., *Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery*. *Gynecologic oncology*. 1994. 55(3 pt2):s91-6.

32. Park, J., Kim, Y., Suh, D., et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of early-stage ovarian and fallopian tube cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jul. 15(7):2012-9.
33. Angioli, R., Muzii, L., Battista, C., et al. The role of laparoscopy in ovarian carcinoma. *Minerva Ginecologica*. 2009. Febrero. 61;1: 35-43.
34. Schreuder, H., Pattij, T., Zweemer, R., et al. Increasing experience in laparoscopic staging for early ovarian cancer. *Gynecol Surgery*. 2012. Febrero. 9 (1): 89-96.
35. Fagotti, A., Vizzielli, G., De Laco, P., et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *American Journal of Obstetrics and gynecology*. 2013 jul. 24(13)00748-5
36. Stier, E., Barakat, R., Curtin, J., et al. Laparotomy to complete staging of presumed ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1996 mayo. 87 (5 Pt 1): 737-40.
37. Schilder, J., Thompson, A., De Priest, P., et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility spared therapy. *Gynecologic Oncology*. 2002. 87;1. 1-7.
38. Park, J., Kim, Y., Suh, D., et al. Outcomes of fertility sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecologic Oncology*. 2008. 110;3. 345-353.
39. Ahmed, F., Wiltshaw, E., A'Hern, R., et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. Nov 1996, 14(11):2968-75.
40. Young, R., Walton, L., Ellenberg, S., et al. Adjuvant therapy in Stage I and stage II epithelial ovarian cancer –results of two prospective randomized trials. *N Eng J Med* 1990; 322: 1021-1027.
41. Holschneider, C., Berek, J. Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. *Seminars in surgical oncology*. Agosto 2000. 19(1):3-10.
42. Bristow, R., Tomacruz, R., Armstrong, D., et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *Journal of clinical oncology*. Marzo 2002. 20(5): 1248-1259.
43. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 101-104
44. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Berek JS. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 974-979
45. Bristow, R. Primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer: indications for radical resection. *Cancerologia 2; suplemento 1*. (2007):s31-s36.
46. Landrum, L., Java, J., Mathews, C., et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: a gynecologic oncology group study. *Gynecologic oncology*. 2013. 130 (1): 12-18.
47. Winter, W., Maxwell, L., Tian, Ch., et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *Journal of clinical oncology*. 2007. 25(24):3621-3627.
48. Lavin PT, Knapp RC, Malkasian G, et al. CA 125 for the monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy. *Obstet Gynecol* 1987;69:223.
49. Crawford SM, Paul J, Reed NS, et al. The prognostic significance of the CA 125 nadir in patients that achieve a CA 125 response. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:448.
50. Elattar, A., Bryant, A., Winter-Roach BA., et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane database syst rev*. 2011. Aug 10;(8): CD007565. Doi: 10.1002/14651858.CD007565.pub2.
51. Stephen, A. Cannistra. *Cancer of the Ovary*. *New England Journal of Medicine* 351;24. Diciembre. 2004.
52. Ramirez, M., Morgan, G., Serrano, A. Estudios aleatorios del International collaborative ovarian neoplasm (ICON). *Cancerologia 2. Suplemento 1*. 2007. s51-s54.
53. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:105.
54. Winter-Roach, B., Kitchener, H., Lawrie, T. Adjuvant (post surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD004706. DOI: 10.1002/14651858.CD004706.pub4
55. Freedman, O., Dodge, J., Shaw, P., et al. Diagnosis of epithelial ovarian carcinoma prior to neoadjuvant chemotherapy. *Gynecologic Oncology* 119 (2010) 22-25.
56. Vergote., et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Eng J Med* 2010. 363: 943-953.
57. The ICON Collaborators. ICON 2: randomized trial of single-agent carboplatin against three drugs combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. *Lancet* 1998; 352: 1571-1576
58. The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group. Paclitaxel plus carboplatin vs standar chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON 3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 505-515
59. Bookman MA. GOG 182-ICON5: 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel (P) and carboplatin (C) vs. combinations with gemcitabine (G), PEG-liposomal doxorubicin (D), or topotecan (T) in patients (pts) with advanced-stage epithelial ovarian (EOC) or primary peritoneal (PPC) carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24

60. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ, et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992;45:284.
61. Perren, T., Swart A., Pfisterer, J., et al. A phase 3 trial of Bevacizumab in ovarian cancer. *N Eng J Med*. 2011 Dec 29. 365;26. 2484-2496.
62. Armstrong, D. K., Fujiwara, K., & Jelovac, D. (2012). Intraperitoneal Treatment in Ovarian Cancer: The Gynecologic Oncology Group Perspective in 2012.
63. Jaaback, K., Johnson, N., Lawrie, T. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011, Issue 11. Art. No.: CD005340. DOI: 10.1002/14651858.CD005340.pub3.
64. Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer*. *N Engl J Med* 1995;332:629.
65. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. A randomized trial of secondary surgical cytoreduction in advanced ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *N Engl J Med* 2004;351:2489.
66. Armstrong, D. Ovaries and fallopian tubes. In Abeloff, M., Armitage, J., Niederhuber, J., et al. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4 ed. Churchill Livingstone. 2008. 1827-1855.
67. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD006014. DOI: 10.1002/14651858.CD006014.pub6.
68. Ahlgren JD, Ellison NM, Gottlieb RJ, et al. Hormonal palliation of chemoresistant ovarian cancer: three consecutive phase II trials of the Mid-Atlantic Oncology Program. *J Clin Oncol* 1993;11:1957
69. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389.
70. Parmar, M., Ledermann, J., Colombo, N., et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*. 2003 Jun 21;361(9375):2099-106.
71. Kurtz, JE., Kaminsky, MC., Foquet, A., et al. Ovarian cancer in elderly patients: carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in late relapse: a Gynecologic Cancer Intergroup (GIG) CALYPSO sub-study. *Ann Oncol*. 2011 Nov;22(11):2417-23. doi: 10.1093/annonc/mdr001
72. Power, P., Stuart, G., Oza, A., et al. Efficacy of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin in ovarian cancer patients who recur within six to twelve months: a phase II study. *Gynecol Oncol*. 2009 Sep;114(3):410-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.04.037
73. Pfisterer, J., Ledermann, J. Management of Platinum sensitive recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol*. 2006. 33(suppl 6):S12-S16.
74. Boran, N., Hizli, D., Yilmaz, S., et al. Secondary cytoreductive surgery outcomes of selected patients with paclitaxel/platinum sensitive recurrent epithelial ovarian cancer. *J. Surg. Oncol*. 2012. 106: 369–375. doi: 10.1002/jso.23094
75. Okechukwu A., Días, T. Outcomes in ovarian cancer among hispanic women living in the United States: a population based analysis. *Pathology Research International*. 2013. Doi: 10.1155/2013/672710.
76. Preciado, R., et al. Incidencia de la endometriosis en mujeres con infertilidad: características clínicas y laparoscópicas. *Ginecol Obstet Mex*. 2005; 73: 471-6.