



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

Valor pronóstico de los niveles de CA 125 en cáncer epitelial de ovario

TESINA

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIZACION EN BIOQUIMICA CLINICA**

Presenta

QFB. Martha Isela Mendoza Rodríguez



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2017



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: DR. RODOLDO PASTELÍN PALACIOS

VOCAL: DR. JOSÉ PEDRAZA CHAVERRÍ

SECRETARIO: DR. JULIO GRANADOS ARRIOLA

1er. SUPLENTE: M. EN C. MA. DE LOS ÁNGELES GRANADOS SILVESTRE

2° SUPLENTE: M. EN C. JULIO CÉSAR MARTÍNEZ ÁLVAREZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, ÁREA DE MARCADORES TUMORALES,
LABORATORIO CLÍNICO.**

ASESOR DEL TEMA:

Biol. Blanca Estela Santinelli Nuñez

SUSTENTANTE:

QFB. Martha Isela Mendoza Rodríguez

Dedicatorias y Agradecimientos

A mis padres y hermanos por seguir apoyándome en mi desarrollo personal y profesional, por su tiempo y su fe en mí.

A mi familia ya que a pesar de todo están a mi lado y me permiten crecer junto a ustedes.

A mis compañeros de la Especialización, porque se hicieron grandes amigos para mí, ayudándome en todas las dudas y en todos los problemas que se me llegaron a presentar.

A mi tutora, la Bióloga Blanca Estela Santinelli, por su apoyo y sus conocimientos para la realización de la estancia y esta tesina, porque sin ella este trabajo no se hubiese llevado a cabo.

Al departamento de Inmunología, del Instituto de Cancerología, por su apoyo, paciencia y su tiempo brindado para aclarar mis dudas y su conocimiento.

A la Facultad de Química y al Instituto de Cancerología por permitirme ser una mejor profesionalista y crecer en mi ámbito laboral y profesional.

A los profesores por brindarnos su conocimiento y hacer que cada día nos hagamos unos mejores investigadores y no quedarnos con lo que solo se nos dice en las aulas.

A todas aquellas personas que se fueron sumando en el camino para poder ser la persona que soy ahora y que me brindaron su apoyo y buenas críticas y bonitas palabras para darme el aliento para poder concluir esta tesina.

Para todos ustedes mis más sinceros agradecimientos y de todo corazón gracias por ser parte de mi historia y alegrar mi vida y saber que aunque a veces hay muchos baches y piedras en el camino tengo gente a mi lado que me apoya ante todo y quiere lo mejor para mí y mi vida. Los quiero mucho y espero nunca me olviden porque ustedes están en mi corazón.

Resumen

El cáncer de ovario se encuentra entre las más frecuentes neoplasias de la mujer, a nivel mundial ocupa el quinto lugar, y el tercer lugar en México. El cáncer epitelial de ovario es una alteración celular que se origina en el tejido del epitelio celómico del ovario. En México, cerca del 75% de las mujeres con cáncer de ovario tienen un estado avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico, por lo que, a pesar de la cirugía y la quimioterapia agresiva, el pronóstico es pobre. La mayoría de las mujeres con cáncer de ovario no tienen ningún factor de riesgo asociado, en la actualidad las intervenciones sobre tamizaje son limitadas y no presentan un nivel de evidencia sustentable para aplicarse a la población abierta. Los procedimientos de diagnóstico y tratamiento se personalizan de acuerdo a la etapa clínica y al tipo histológico. En este trabajo queremos determinar el papel del marcador tumoral CA-125 en mujeres mexicanas con cáncer epitelial de ovario atendidas en el INCan.

Se recabaron 69 expedientes clínicos de mujeres diagnosticadas con CEO, en un rango de 25 a 81 años, el 35% fueron pre-menopáusicas y el 65% post-menopáusicas al momento del diagnóstico. La distribución de los tipos histológicos fue la siguiente: 63% seroso, 25% endometroide, 6% mucinoso, 4% células claras y 2% mixto, coincidiendo en general con algunos de los descritos por la literatura. El estadio III fue el de mayor incidencia con el 33%, el estadio IV con 29%, el I con 18%, no diferenciado 14% y el estadio II con el 6%. El rango de CA-125 al diagnóstico fue de 4.46 a 10 213 U/mL, con una media de 1773.62 U/ml, 9 con un valor menor a 35 U/mL. En el monitoreo después del tratamiento los niveles oscilaron entre 3.46 a 7 330 U/mL.

En la mayoría de las pacientes se observó una disminución entre el 63 al 95% de los valores del CA-125, durante el tratamiento de periodo seleccionado.

Abreviaturas

CA-125: antígeno cancerígeno 125

CEO: cáncer epitelial de ovario

CO: cáncer de ovario

INCan: Instituto Nacional de Cancerología

Índice

Resumen.....	iv
1 Introducción.....	1
1.1.1 Tipos de cáncer de ovario.....	4
1.2 Cáncer epitelial de ovario.....	5
1.2.1 Tipos histológicos del CEO.....	6
1.3 Factores de incidencia del cáncer de ovario.....	8
1.3.1 Factores de riesgo.....	8
1.3.2 Pronóstico.....	9
1.4 Diagnóstico y síntomas.....	10
1.5 Estadificación.....	11
1.6 Tratamiento.....	12
1.7 Seguimiento.....	13
1.8 Recurrencia.....	13
1.9 CA-125.....	14
2 Justificación.....	20
3 Hipótesis.....	21
4 Objetivos.....	21
5 Materiales y método.....	22
6 Resultados.....	23
5 Discusión de resultados.....	26
7 Conclusiones.....	32
8 Bibliografía.....	33

1 Introducción

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, con 7.9 millones de defunciones (aproximadamente 13% de las defunciones mundiales) en 2007; se estima puede llegar a 12 millones para el año 2030.

La mayor parte de la mortalidad anual por cáncer es debido a cáncer pulmonar, de estómago, hígado, colon y mama³².

Según el Informe Mundial sobre el Cáncer, la tasa de cáncer podría aumentar en un 50% con 15 millones de nuevos casos en el año 2020; sin embargo, ofrece una clara evidencia de que los estilos de vida saludables y medidas de salud pública por los gobiernos y los profesionales de la salud podría frenar esta tendencia, y evitar tanto como un tercio de los cánceres en todo el mundo, Figura 1.

El cáncer es un conjunto de enfermedades relacionadas entre sí; en todos los tipos de cáncer, algunas de las células del cuerpo empiezan a dividirse de manera descontrolada y se diseminan a los tejidos cercanos. Puede originarse en cualquier lugar del cuerpo humano, normalmente las células humanas crecen y se dividen para formar nuevas células a medida que el cuerpo las necesita. Así cuando las células normales envejecen o se dañan, mueren, y células nuevas las remplazan. En el cáncer, este proceso ordenado se descontrola. A medida que las células se hacen más y más anormales, las células viejas o dañadas sobreviven cuando deberían morir, y células nuevas se forman cuando no son necesarias. Estas células adicionales pueden dividirse sin interrupción y pueden formar masas que se llaman tumores.

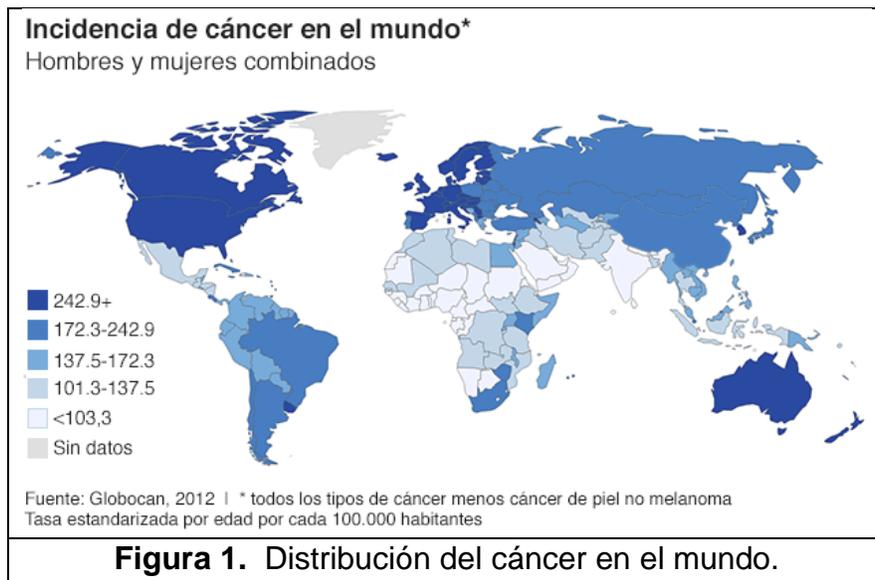
Tumor o neoplasia, es el nombre que se le da a las enfermedades en las que existe un crecimiento o alteración en las células de los tejidos, produciendo un aumento en su volumen. Las neoplasias se dividen en neoplasias malignas y neoplasias benignas.

Las neoplasias malignas son aquellas donde las células se multiplican sin control e invaden tejidos cercanos. Estas células se pueden diseminar a otras partes por

torrente sanguíneo y el sistema linfático. A estas neoplasias se les asocia con el cáncer. Se pueden identificar según el lugar donde aparezcan, de la siguiente manera:

- Carcinoma, se desarrolla inicialmente en la piel o en tejidos que revisten o cubren los órganos internos.
- Sarcoma, afecta hueso, cartílago, la grasa, el músculo, los vasos sanguíneos u otro tejido de sostén.
- Leucemia, inicia en un tejido donde se forman las células sanguíneas, como la médula ósea.
- Linfoma y mieloma múltiple, inician en las células del sistema inmunológico.

En las neoplasias benignas hay alteraciones en las células de los tejidos, lo que produce un aumento en su volumen, pero no tienen la capacidad de extenderse a otras partes del cuerpo³¹.



1.1 Cáncer de ovario

El cáncer de ovario se encuentra entre las más frecuentes neoplasias de la mujer, a nivel mundial ocupa el quinto lugar, y el tercer lugar en México; por grupos de edad ocupa el primer lugar en menores de 19 años y de 20 a 29 años, el tercer lugar entre los 30 y 69 años de edad. Cerca del 25% de las muertes por cáncer de ovario ocurren en mujeres de entre 35 a 54 años de edad. La mayoría de las pacientes son perimenopausicas y postmenopausicas. Los tumores ováricos son poco frecuentes en la población infantil solo del 1 al 5%, en niñas de 9 a 12 años este porcentaje aumenta. La malignidad de estos tumores es mayor en cuanto más avanzada sea la edad en que se desarrollen¹⁷. Algunos casos están asociados a pacientes con antecedentes familiares con cáncer de mama, colon, endometrio y gástrico²¹.

La mayoría de las mujeres con cáncer de ovario no tienen ningún factor de riesgo asociado, en la actualidad las intervenciones sobre tamizaje son limitadas y no presentan un nivel de evidencia sustentable para aplicarse a la población abierta. Los procedimientos de diagnóstico y tratamiento se personalizan de acuerdo a la etapa clínica y al tipo histológico.

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia maligna ginecológica a nivel mundial, sólo después del cáncer de mama, se calcula que del 1 al 2% de las mujeres desarrollarán cáncer de ovario a lo largo de su vida⁸.

En el mundo se diagnostican cerca de 205,000 nuevos casos, de los cuales mueren 125,000 mujeres por año, los países con mayor incidencia son los europeos, EUA y Canadá después México, Colombia, Uruguay y Australia, en tercer lugar Brasil y Argentina; este tipo de cáncer es poco común en países africanos y del sur de Asia. En México su prevalencia es de 4.5% respecto a las neoplasias ginecológicas¹⁶.

1.1.1 Tipos de cáncer de ovario

Los cánceres de ovario pueden originarse en las células de la superficie del ovario (el epitelio del ovario), en cuyo caso se denomina cáncer epitelial de ovario (también conocido como carcinoma del ovario), o en otros tejidos dentro del ovario (cáncer de ovario no epitelial). Ambos términos hacen referencia a un grupo muy diverso de distintos subtipos de cáncer de ovario.

El tipo más frecuente de cáncer de ovario es el epitelial, que representa aproximadamente un 90% de los tumores primarios de ovario. En el grupo de los cánceres no epiteliales menos comunes destacan dos subtipos: los tumores malignos de células germinales y los tumores estromales, como muestra la Figura 2.



Figura 2. Tipos de tumores en el ovario. Tumor epitelial, de células germinales y estromales que se pueden presentar en el cáncer de ovario.

1.2 Cáncer epitelial de ovario

El cáncer epitelial de ovario (CEO) es una alteración celular que se origina en el tejido del epitelio celómico del ovario. La transformación a neoplasia puede ocurrir cuando las células están genéticamente predispuestas a la oncogénesis y/o expuestas a un agente oncogénico.

Se origina en el tejido epitelial de ovario, lo que los distingue de los tumores del estroma y las células germinales. Representa del 85-91% de los tumores de ovario y su incidencia aumenta con la edad, la mitad de los casos ocurre en mujeres de 65 años aproximadamente y la edad promedio de presentación es a los 55 años.

El carcinoma epitelial de ovario, es una de las malignidades ginecológicas más frecuentes. En el mundo representa la 7ª causa de incidencia con 221,747 casos nuevos por año y también la 7ª causa de defunciones en la mujer con 73,854 casos²⁴.

Es considerado como un asesino silencioso ya que gran parte de las pacientes se presentan en estadio III o IV con mal pronóstico y una supervivencia de alrededor del 25-30%,

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

Asimismo, se conoce que sólo un 5% de los cánceres epiteliales del ovario tienen un patrón hereditario o familiar, en términos clínicos, las pacientes con cáncer familiar son aquellas con dos o más familiares de primer grado que padecen la afección⁸.

En México, cerca del 75% de las mujeres con cáncer de ovario tienen un estado avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico, por lo que, a pesar de la cirugía y la quimioterapia agresiva, el pronóstico es pobre. El cáncer de ovario constituye el 4% de todas las neoplasias, lo que representa el tercer lugar en frecuencia en la mujer, después del cáncer de cérvix y de mama, siendo la segunda causa de mortalidad, con una tasa del 3.4 por 100 mil de las neoplasias malignas ginecológicas.

Este padecimiento se presenta principalmente en mujeres perimenopáusicas, y la distribución más frecuente es entre los 45 y los 69 años de edad. En el Instituto Nacional de Cancerología de México, durante el periodo de 2000 a 2004 representó el 3.9% de las neoplasias malignas en mujeres, solamente precedidas por el cáncer de mama (17.5%) y del cuello uterino (14.7%).

Entre las neoplasias ováricas malignas, las originadas en el epitelio ovárico son las más frecuentes y suelen presentarse en etapas avanzadas (75% de los casos), debido a que las manifestaciones clínicas son escasas e inespecíficas. A pesar de los avances realizados, aún es una neoplasia que tiene una alta mortalidad. Solamente en el 25% de los casos la enfermedad se presenta confinada a la pelvis, o sea en etapa temprana. Esta enfermedad es rara en mujeres menores de 30 años, y la incidencia se incrementa con la edad - la etiología de esta enfermedad es desconocida⁸.

1.2.1 Tipos histológicos del CEO

Los tumores de la superficie epitelial se clasifican en cinco tipos celulares diferentes: serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras y células transicionales (Tabla 1). Por otro lado existen tres grados de atipia citológica (alteraciones que cambian la estructura celular de un tejido) que incluyen lesiones benignas, lesiones limítrofes o de bajo potencial maligno y lesiones malignas. La forma de crecimiento alude a la configuración arquitectónica del tumor e indica si la neoplasia crece con un patrón exofítico papilar desde la superficie del ovario o en un estilo endofítico, o sea dentro de un quiste.

Tabla 1. Tipos histológicos del CEO.

Tipo histológico	% de prevalencia
Seroso	80-85%
Mucinoso	15-20%
Endometroide	10%
Células claras	5%
Mixto	<5%

Los tumores limítrofes son un grupo especial de malformaciones epiteliales definidas por su incapacidad de invasión al estroma ovárico; representan un 10% de las neoplasias epiteliales y pueden corresponder a variedades histológicas serosas, mucinosas, endometrioides, y de células claras. Por lo general, se presentan en mujeres premenopáusicas y permanecen confinados en el ovario por largos periodos.

1.3 Factores de incidencia del cáncer de ovario

1.3.1 Factores de riesgo

La incidencia de cáncer epitelial de ovario varía entre etnias (razas) y territorio geográfico al que pertenece, algunos factores de riesgo son la menarquia precoz y la menopausia tardía: los principales factores hereditarios asociados con el síndrome de cáncer ovario-mama, se encuentran ligados a la presencia de los genes BRAC I y II. Aproximadamente, de un 5 a 10% del CEO son de origen familiar, con 3 patrones hereditarios: cáncer ovárico solo, asociación de cáncer de ovario y de mama, y cáncer de ovario y colon²⁵.

Entre otros factores de riesgo, se encuentran las dietas ricas en grasa, ingesta de lactosa en personas con niveles tisulares bajos de galactosa 1-P-uridil-transferasa, países industrializados, nuliparidad, abortos espontáneos repetidos, cáncer de mama previo (dobla el riesgo), antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario (madre o hermana) y de cáncer de colon, pulmón, próstata y útero, así como exposición a asbestos o a altos niveles de radiación y vivir en países industrializados.

La edad es un factor de riesgo muy importante en mujeres postmenopáusicas con un 80%, el tabaquismo aumenta la probabilidad de padecer carcinoma mucinoso, el consumo de café y alcohol, la terapia de remplazo hormonal, el síndrome de Lynch representa el 10%, con un riesgo acumulado de 12%. El aumento del índice de masa corporal a los 18 años aumenta el riesgo de padecer cáncer de ovario en mujeres premenopáusicas.

Algunos factores considerados como protectores son el embarazo y la paridad, la lactancia, la toma de anticonceptivos orales (la toma durante cinco o más años reduce el 60% del riesgo), la progesterona y la dieta.

1.3.2 Pronóstico

El pronóstico depende fundamentalmente del tipo histológico, el 85% se origina en el epitelio que cubre la superficie del ovario o delimita los quistes de inclusión y el 15 % se desarrolla a partir del estroma y de las células germinales ²¹. El tumor frecuentemente se diagnostica en etapas avanzadas (70% etapas III y IV), las cuales tienen mal pronóstico con sobrevivencia a 5 años entre el 5 y 30% (Tabla 2).¹

Cuando es unilateral y localizado (etapa I) generalmente es curable. La quimioterapia de combinación después de la cirugía, ha mejorado notablemente el pronóstico de estas pacientes, llegando a una sobrevivencia de 88% a 10 años ²⁵.

Tabla 2. Frecuencia y sobrevivencia a 5 años por etapa clínica ¹.

DISTRIBUCIÓN DE LA FRECUENCIA Y SOBREVIVENCIA A 5 AÑOS DE ACUERDO A LA EC		
EC	DISTRIBUCIÓN (%)	SOBREVIVENCIA A 5 AÑOS (%)
I	20	90
II	10-15	80
III	45	30
IV	15	5 – 20

1.4 Diagnóstico y síntomas

El cáncer epitelial de ovario puede o no presentar sintomatología en algunas etapas, generalmente en las etapas tempranas, suele haber síntomas inespecíficos o asintomáticos, algunos signos son presencia de tumoración anexial compleja. En etapas avanzadas hay malestar y distensión abdominal, sangrado vaginal, síntomas gastrointestinales y urinarios¹⁶.

El diagnóstico se inicia con la historia clínica y datos significativos como: distensión abdominal causada por la ascitis, masa pélvica, sangrado vaginal, abdomen agudo o por la presencia de adenopatías inguinal, axilar o supraclavicular.

Todas las pacientes con sospecha de cáncer de ovario deben someterse a estudios de laboratorio básicos, nivel sérico del marcador tumoral CA-125, estudios de gabinete como radiografía de tórax, ultrasonido pélvico y tomografía axial computada dependiendo lo avanzado de la enfermedad.

El diagnóstico se confirma con la realización de ecografía transvaginal, que tiene una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 94,6 %, que puede mejorar al realizarla con eco-doppler color. Esta es una técnica cara e invasiva y requiere un explorador altamente cualificado. También se realiza el estudio del antígeno CA-125 que está elevado en el 80- 85% del cáncer epitelial ovárico, sus niveles se incrementan continuamente durante la evolución del cáncer. Por último se puede realizar el estudio de la mutación del gen BRCA1 o BRCA2 (marcador para cáncer de ovario).

El diagnóstico temprano se podría realizar mediante screening de las mujeres de menos de 35 años que presenten antecedentes familiares o a las mayores de 35 años, tras observar anomalía en el resultado de la medición de CA-125; mediante ecografía transvaginal con doppler color. La medición del marcador tendría que realizarse anualmente, pero hasta que no se tengan resultados de un estudio estandarizado y controlado, no se podrá afirmar si merece la pena implantarlo de forma sistemática.

1.5 Estadificación

La estadificación es la forma en la que se clasifica a los tipos de cáncer de acuerdo a la localización o extensión del tumor; se realiza de forma quirúrgica, su objetivo es lograr la clasificación y la citorreducción óptima, que se define como la ausencia de enfermedad macroscópica, la estadificación se realiza de acuerdo a la versión de FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) de 2009 (Tabla 3). Se estima que solo el 15% de los casos se encuentran de manera localizada en ovarios, 17% como enfermedad locorregional y 62% a distancia¹⁶.

Tabla 3. Estadificación del Cáncer de Ovario.

Etapa	Descripción	Supervivencia
I	Crecimiento limitado a los ovarios	80%
IA	Un ovario, sin ascitis, capsula intacta, sin tumor en la superficie externa.	90%
IB	Afectación de ambos ovarios, sin ascitis, cápsula intacta, sin tumor en la superficie externa.	82%
IC	Uno o ambos ovarios, con tumor en la superficie del ovario o ruptura de la capsula o ascitis o lavado peritoneal con presencia de células malignas.	76%
II	Extensión pélvica.	63%
IIA	Afectación del útero y/o trompas de Falopio.	66%
IIB	Afectación a otros tejidos pélvicos.	63%
IIC	IIA o IIB con tumor en la superficie del ovario o ruptura de la cápsula o ascitis o lavado peritoneal con presencia de células malignas.	62%
III	Implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios inguinales o ganglios retroperitoneales	30%
IIIA	Limitado predominante a la pelvis verdadera, ganglios negativos, siembra microscópica del peritoneo abdominal.	50%
IIIB	Implantes de peritoneo abdominal menores de 2cm, ganglios negativos.	25%
IIIC	Implantes abdominales mayores de 2 cm y/o ganglios retroperitoneales positivos o inguinales.	15%
IV	Metástasis a distancia. Incluye metástasis hepática parenquimatosa, derrame pleural debe ser positivo para etapa 4.	5%

1.6 Tratamiento

Existen varios tipos de tratamiento para el cáncer, éste dependerá del tipo de cáncer y de lo avanzado que se encuentre. Entre los tipos de tratamiento se encuentran la cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia dirigida, terapia hormonal y trasplante de células madre. El tratamiento habitual para el CEO es la cirugía de estadificación en etapas tempranas o citorreducción y quimioterapia adyuvante en etapas avanzadas. El 80% de las pacientes responden a este tratamiento; sin embargo, la mayoría se encuentra en etapas avanzadas, por lo que generalmente el cáncer regresa y solo el 1% de las mujeres en esta etapa logra curarse¹².

Los factores más importantes al decidir el tratamiento son: el estadio de la enfermedad, tipo de implantes peritoneales y el deseo de la paciente de preservar la fertilidad.

La estadificación quirúrgica completa de ovario consiste en lavado peritoneal, histerectomía abdominal total, salpingo ooforectomía bilateral, omentectomía infracólica, biopsias peritoneales, remoción del tumor macroscópicamente visible, y apendicectomía en tumores mucinosos. Sin embargo, considerando que este tipo de tumores puede presentarse en mujeres jóvenes, el tratamiento quirúrgico conservador de la fertilidad está indicado.

El manejo quirúrgico conservador del ovario consiste en salpingo ooforectomía, omentectomía infracólica, lavado peritoneal y biopsias peritoneales, preservando el útero y ovario contralateral en pacientes con estadio I e implantes no invasores.

Los estudios de los tratamientos conservadores del tumor de ovario con bajo potencial maligno reportan un índice de recaída para salpingo ooforectomía del 10 al 20%, para cistectomía del 12 al 58%, y del 2.5 al 5.7% para cirugía radical.

1.7 Seguimiento

El seguimiento de las pacientes con CEO se basa en la exploración física y en resultados de estudios de marcadores de CA-125 en intervalos de 4 a 6 meses, especialmente en pacientes que presentaron una elevación del antígeno antes de la cirugía. En el resto de los casos se realiza cada 3 a 4 meses por los siguientes 3 años, cada 6 meses el 4to y 5to año, y anualmente en lo sucesivo. Una valoración con ultrasonografía para visualizar ovario remanente cada 6 meses^{1,12}.

1.8 Recurrencia

El CEO recurrente se detecta en el 4% por exploración física, 35% por síntomas y 61% por elevación del antígeno CA-125. Las recaídas se presentan entre los 18 a 24 meses del primer tratamiento.

Los sitios anatómicos involucrados frecuentemente son: cavidad abdominal 29%, cavidad pélvica 25%, vejiga 15% e hígado 6%¹.

1.9 CA-125

El CA (antígeno carbohidrato o antígeno cancerígeno)-125 es una glucoproteína de alto peso molecular (mayor a 200 kD), se encuentra altamente expresada en la superficie celular del epitelio celómico durante el desarrollo embrionario y en las células epiteliales de muchas malignidades ováricas. Esta glucoproteína también se produce en el útero, cuello del útero, trompas de Falopio y revestimiento del pecho y abdomen. Los valores del CA-125 dependen mucho del laboratorio que realice el estudio, se considera que un valor mayor a 35 U/mL es anormal.

El CA-125 es un marcador tumoral inespecífico, ya que a menudo se encuentra elevado en otros tipos de carcinomas como son de endometrio, trompa de Falopio, endocérvix, páncreas, hígado, pulmón y mama, tumores malignos de páncreas, pulmón, colon y ovario; así como en personas con enfermedades hepáticas, pancreatitis, padecimientos inflamatorios del tubo digestivo y endometriosis; también en condiciones benignas tales como la menstruación, inflamación pélvica y el embarazo pueden ser asociadas a concentraciones elevadas de CA-125. Otras patologías que pueden elevar el CA-125 son: ascitis, derrame pleural o de pericardio, y en pacientes que recientemente se sometieron a una laparotomía.

Tiene una vida media de cuatro a siete días, se presenta elevado en un 75 a 90% de las pacientes con cáncer de ovario y es empleado como factor pronóstico de supervivencia, recurrencia e indicador al tratamiento así como indicador de progresión. En el cáncer de ovario, el CA-125 el descenso en los niveles durante los primeros ciclos de la quimioterapia, es un importante predictor de la evolución de las pacientes²³.

Diversos estudios demuestran que los valores de CA-125 mayores a 35 U/mL evidencian un diagnóstico de recurrencia y predicción del cáncer de ovario, y es necesario ser cuidadoso con las pacientes en edad reproductiva, si son falsos positivos y en los falsos negativos en estadios tempranos con bajos valores de CA-125 en el suero²⁶.

Se ha correlacionado la elevación del CA-125 con características clínicas e histopatológicas del cáncer epitelial de ovario, al tomar en cuenta los niveles pre tratamiento, se confirma que a altos niveles de CA-125 indican presencia de tumores serosos invasivos, niveles intermedios tumores de células claras y endometriales y niveles bajos, tumores mucinosos y de bajo potencial. Los tumores mucinosos se han asociado con valores menores a 35 U/mL. Es generalmente aceptado como un instrumento en la diferenciación de masas pélvicas benignas.

Se ha observado que en el 75-80% de las pacientes con cáncer de ovario avanzado el CA-125 se encuentra elevado, a diferencia del estadio I en donde solamente el 50% presenta elevación del mismo. A pesar de esta pobre sensibilidad y especificidad, el CA-125 se utiliza para la detección y vigilancia de los tumores epiteliales.

Aproximadamente, el 85% de las pacientes con CEO muestran valores de CA-125 mayores de 35 U/ml; en el estadio I el 50% de las pacientes están por arriba de este rango comparado con estadios avanzados donde más del 90% presenta niveles mayores de 35 U/ml. Sin embargo, es de considerar que los tumores mucinosos de células claras y tumores de bajo potencial maligno frecuentemente presentan niveles bajos de CA-125. Los tumores epiteliales de ovario son raros durante la gestación, debido a que éstos se presentan en mujeres de edad avanzada.

Durante el embarazo, los tumores epiteliales malignos de ovario pueden elevar el CA-125 al igual que en las pacientes no embarazadas, sin embargo, el CA-125 se incrementa durante las primeras semanas de gestación. Aspectos como el sangrado vaginal y el aborto en las semanas 4 y 12 de gestación, usualmente elevan el CA-125, por lo que este marcador durante el primer trimestre debe ser interpretado con reserva. El CA-125 elevado durante el embarazo puede proporcionar un valor basal antes del tratamiento, sin embargo, no es útil para diferenciar entre una masa maligna o benigna. El 70 al 75% de los tumores con bajo potencial maligno se

encuentran confinados al ovario y sólo la mitad de las pacientes presentan niveles elevados del marcador, el cual no corresponde al estadio clínico.

El 75% de las mujeres con CEO en México se encuentran en estado avanzado de la enfermedad, por ello se han visto y realizado diferentes estudios para determinar la incidencia de CEO en diferentes partes del mundo, por ser la principal causa de muerte ginecológica a nivel mundial y debido a su diagnóstico en etapas avanzadas¹¹.

En México se han hecho varios estudios para determinar el perfil ginecológico de las pacientes con CEO y su correlación en el diagnóstico con el marcador tumoral y las pruebas de imagen realizadas.

En 2007, Morales-Vásquez y Santillán-Gómez, vieron la utilidad del CA-125 para la evaluación en la detección temprana de masas pélvicas, al pronosticar en el monitoreo de la respuesta al tratamiento y la detección de la recaída. Esto debido a que los valores durante el diagnóstico pueden aportar información acerca del tipo de sobrevida que tendrán las pacientes. A pesar de su baja sensibilidad y especificidad, puede diferenciar entre masas pélvicas benignas y malignas en el 95% de los casos, cuando los valores superan los 95 U/mL. También se observó que a concentraciones preoperatorias de 65 U/mL tienen peor supervivencia. Valores preoperatorios menores a 500 U/mL alcanzan del 73 al 82% de éxito en la cirugía. Después de 3 ciclos de quimioterapia, el pronóstico se considera pobre si el nivel de CA 125 más bajo es de 20 U/mL. Para el monitoreo de la enfermedad se realiza la medición de los valores del antígeno de dos a tres meses durante los primeros años, sin embargo el cáncer de ovario recurrente es incurable. Algunas pacientes pueden tratarse con una cirugía secundaria y la terapia sistémica puede ser más efectiva en pacientes recurrentes diagnosticadas de manera precoz.

En 2011, Rivas-Corchado, *et al.*, y sus colaboradores realizaron un estudio del perfil epidemiológico en Monterrey con pacientes atendidas en 2009 y diagnosticadas con cáncer de ovario, en el estudio se incluyeron 40 pacientes con un promedio de edad de 52 años, el marcador CA-125 se encontró en 40% de los pacientes reportados concentraciones del triple del valor normal entre 73 y 5717 U/mL, 38% tenían valores normales y 22% no tenían el estudio; por otra parte el 17% de las pacientes no presentaban antecedentes hereditarios para cáncer, el 83% presentaron con mayor frecuencia antecedentes de cáncer de mama, 60% eran postmenopausicas y 25% nulíparas. El 25% de las pacientes presentaron cistadenocarcinoma seroso, 20% adenocarcinoma endometroide y tumor mucinoso de bajo potencial. En cuanto a la etapa tumoral, al momento del diagnóstico, el 32% se encontraba en el estadio IA, 28% en IIIC, 12% en IIC, 8% en III y IV, en las etapas IC, II y IIA solo había una paciente en cada uno de ellos. El 40% de las pacientes fue monitoreada mediante ecografías pélvicas y determinaciones seriadas de CA-125.

Dolores-Velázquez, *et al.*, en 2014 realizaron un estudio para determinar la relación entre los niveles de CA-125 y las características clínicas e histopatológicas del CEO, por medio del análisis de 91 expedientes de mujeres con este tipo de tumor los autores encontraron un rango de elevación del CA-125 de 10.1 a 17 204U/mL, con un media de 1 449U/mL. En cuanto a la distribución de los tumores observaron que el 71.4% eran serosos, 12% mucinosos, 9,8% endometroide, células claras con 4.4% y mixto 2.2%. Entre las etapas clínicas encontraron con mayor frecuencia, el estadio III con el 50.4%, estadio IV con 24.1%, el I con 22.9% y el II con 2.2%, además encontraron que en las etapas II, III y IV, los niveles de CA-125 se elevan conforme avanza la enfermedad y que, la forma serosa es la que más incrementa el valor del marcador tumoral. Ellos encontraron que hay una asociación significativa con respecto al número de embarazos y el número de hijos, donde las mujeres con más de 4 hijos poseían casi el doble del nivel de CA-125 que las nulíparas.

En el año 2013, Matzumura, *et al.*, valoraron 83 historias clínicas en un hospital de Perú, con pacientes con rangos de edad entre los 17 a 77 años y un promedio de

37.9 año. El 53% de las pacientes eran nuliparías, 13.3% tuvieron un hijo y 10.8% con 2 hijos; el 54% de las mismas tuvo la menarquia entre los 12 y 13 años, y el 63% no usaron anticonceptivos. En cuanto al diagnóstico, el 87.95% se estableció por clínica y el 12.05% de manera causal. Entre las manifestaciones clínicas se observaron las siguientes: el 87% presentó dolor pélvico y abdominal, 22% aumento de volumen y 14% sangrado. Solo el 41.31% de la población estudiada presentó mediciones de CA-125, de las cuales 11 pacientes (13%) presentaron valores mayores a 35 U/ml y no encontraron relación entre los niveles del marcador y los datos demográficos. Los autores concluyeron que el CA-125 no tiene utilidad en el diagnóstico de masas pélvicas.

Otros estudios relacionan niveles de CA-125 preoperatorios, durante y después del tratamiento, como el reportado por Cramer, en una población de 805 mujeres diagnosticadas con cáncer de ovario, en 2010. Cramer y colaboradores observaron la correlación entre los valores de CA-125 y el tipo de cáncer presentado, concluyeron con el tipo seroso aumenta la concentración del antígeno a diferencia del mucinoso, células claras, mixto e indiferenciado que disminuyen la concentración, las que tenían historial clínico con cáncer de mama y con paridad aumentaban sus valores, así como la inflamación, daño genitourinario o del tracto gastrointestinal. Su población presentaba un mayor porcentaje en el estadio III (54.1%) y el tipo seroso con 50.6%.

Kobayashi, *et al.*, en 2007, clasificaron a las pacientes japonesas con cáncer de ovario en tipo seroso y no seroso, y observaron que el tipo seroso tiene una progresión más rápida con respecto a los no serosos debido al desarrollo de carcinogénesis de *novo*. Elevándose de manera significativa los valores de CA-125 después de algún tiempo. En caso de los no serosos estos niveles aumentaron (entre 35 a 65 U/mL) después de 3.8 años, y en los serosos en solo 1.4 años. Su población tenía un rango de 45 a 84 años, con cáncer tipo seroso eran 168 pacientes y una media de 59.1 años, y no seroso 228 pacientes con un promedio de 53.7 años. En ambas poblaciones el 88% usaba anticonceptivo oral y 87% no tenía

antecedentes de cáncer familiar. De su población el 61% se encontraba en los estadios I y II, y se identificaron el 50% de los casos en estadio I por el valor de CA-125.

Se han realizado estudios en China y Corea donde correlacionan los niveles de CA-125 antes del desarrollo del cáncer y después del tratamiento como monitoreo de la enfermedad, sin embargo dichos estudios se llevaron a cabo en el tipo de células claras, un cáncer poco frecuente en México. En 2016 Bai, *et al.*, estudiaron una población de 375 pacientes, de las cuales 45% se encontraron en etapa I y 35.2 % en etapa II de la enfermedad y observaron valores de CA-125 desde 1.9 a 17 171.5 U/mL, con una media de 1066.1 U/mL, antes del tratamiento de quimioterapia. Los autores monitorearon los niveles de CA 125 después de la segunda dosis de quimioterapia y observaron una correlación positiva con el estado avanzado de la enfermedad y tumor residual, así como una correlación negativa con respecto a la supervivencia a 5 años. Kim, *et al.*, hicieron un análisis de los niveles con respecto al estadio de la enfermedad y el tipo de tratamiento usado, su respuesta y supervivencia; 68% de su población en los estadios I y II, y el 41% en los estadio III o IV, y con poblaciones de edades mayores a 54 años y menores a 54 años, 85.3% de las pacientes se trató con menos de 6 ciclos de quimioterapia y 18.3% con 6-9 ciclos, 81.7% tuvo una respuesta completa al tratamiento y solo 18.3% no tienen respuesta. Los investigadores seleccionaron una gran variedad de parámetros a medir, así como el monitoreo de los niveles de CA-125 y observaron que dichos niveles se encuentran bajos en el caso de cáncer epitelial de células claras, con respecto a otros tipos histológicos del CEO, donde el límite superior detecto fue 114.5 U/mL y el inferior fue de 46.5 U/mL. Los autores concluyen que los niveles de CA-125 presentan mayor utilidad en el pronóstico en un escenario de enfermedad avanzada, así como en la degradación subóptima y resistencia al platino.

2 Justificación

El marcador tumoral CA-125 es una de las herramientas del laboratorio clínico, ampliamente utilizado por los médicos oncólogos, en el seguimiento del cáncer epitelial de ovario, dado que su comportamiento indica respuesta al tratamiento o predice una recaída. Sus niveles guían a los médicos, en la toma de decisiones con respecto al tratamiento. Por lo tanto debido a que CEO no presenta síntomas específicos de la enfermedad y se diagnostica en etapas avanzadas, los niveles de CA-125 antes del tratamiento tienen un valor pronóstico, de manera que los médicos pueden determinar con anticipación la respuesta o la recuperación de las pacientes con este tipo de enfermedad oncológica.

3 Hipótesis

El CA-125 es marcador tumoral no recomendado para el diagnóstico del cáncer de ovario, sin embargo, es un buen marcador que aporta información valiosa durante el monitoreo, respuesta a la terapia, pronóstico y recurrencia de pacientes con cáncer epitelial de ovario con el monitoreo de los niveles.

4 Objetivos

Objetivo general

Determinar el papel del marcador tumoral CA-125 en mujeres mexicanas con cáncer epitelial de ovario atendidas en el INCan.

Objetivos específicos

- ✓ Determinar las características epidemiológicas en pacientes con CEO atendidas en el INCan.
- ✓ Determinar la frecuencia de los distintos tipos histológicos del CEO.
- ✓ Evaluar la aplicación del marcador tumoral CA-125 en la diferenciación de masas pélvicas benignas de malignas, en mujeres post menopáusicas vs premenopáusicas.
- ✓ Determinar su utilidad en el monitoreo de la respuesta al tratamiento del CEO.
- ✓ Determinar su utilidad en la detección oportuna de recaídas en CEO.

5 Materiales y método

Este trabajo es un estudio integral realizado con el objeto de identificar el valor predictivo, pronóstico y utilización del marcador tumoral CA-125 en mujeres con cáncer epitelial de ovario.

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico de tipo retrospectivo descriptivo realizado a mujeres diagnosticadas con Cáncer Epitelial de Ovario (CEO) en cualquiera de sus formas histológicas y estadio clínico, que contaron con expedientes clínicos (historia clínica completa e interrogatorio inicial) en el archivo del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), Estas pacientes fueron monitoreadas por el laboratorio clínico del instituto por un periodo de tiempo de julio de 2015 a julio de 2016. Se excluyeron a las pacientes que no contaron con información del CA-125 inicial o antes del diagnóstico.

Se obtuvieron datos demográficos de las pacientes tales como edad, peso, antecedentes oncológicos, edad de menarquia, estado ginecológico, consumo de tabaco y/o alcohol, número de embarazos, peso y presencia de metástasis a algún otro órgano, además de seguimiento clínico mediante niveles de CA-125 y se realizó el análisis de intervalos para poder correlacionar estas variables. Además se llevó a cabo un análisis por intervalos de edad para poder observar las diferencias entre estadios y valores del marcador tumoral durante el curso de la enfermedad.

6 Resultados

Se recabaron 69 expedientes clínicos de mujeres diagnosticadas con CEO, en diferentes estadios y tipos histológicos; en las Tablas 4 y 5 se describen las características demográficas y factores de riesgo de las pacientes. Debido a que el INCan solo recibe a pacientes mayores de 18 años, nuestras pacientes se encuentran en un rango de 25 a 81 años, con promedio de 52 años, el 35% fueron pre-menopaúsicas (24 pacientes) y el 65% post-menopaúsicas (45 pacientes) al momento del diagnóstico, el 38% (26) presentó antecedentes familiares oncológicos y 62% (46) no los presentó. Los antecedentes oncológicos más frecuentes son cáncer de mama 26%, gástrico con 13%, del cuello uterino con el 10%, de colon y de pulmón con 8% cada uno. Se observó también que los factores de riesgo como el tabaquismo y el alcoholismo, se presentaron en porcentajes bajos: 6% de las pacientes consumieron tabaco y 4% alguna vez consumieron alcohol.

Tabla 4. Características demográficas y factores de riesgo de las pacientes con CEO.

Variable	Categoría	Nº	Media	Porcentaje
Edad	Rango 25-81 años	N=69	51.57	
Antecedentes familiares de cáncer	Si	26		38
	No	43		62
Tipo de cáncer	Mama	10		26
	Gástrico	5		13
	Cuello uterino	4		10
	Colon	3		8
	Pulmón	3		8
	Riñón	2		5
	Ovario	2		5
	Próstata	2		5
	Laríngeo	1		3
	Piel	1		3
	Tiroides	1		3
	Cerebro	1		3
	Hígado	1		3
	Leucemia	1		3
	Vejiga	1		2
Tabaquismo	Si	4		6
	No	65		94
Alcoholismo	Si	3		4
	No	66		96

De acuerdo con la literatura, uno de los factores protectores es el uso de anticonceptivos, el 14% de nuestra población empleo sistemáticamente el método, mientras que el 86% no lo hizo; las pacientes presentaron un promedio de dos embarazos, 26% tuvieron 2 hijos y 17% 3 hijos, 17 de nuestras pacientes (25%) fueron nulíparas. El rango en que presentaron la menarquia fue de 11 a 20 años, con un promedio de 12.8 años. El 35% fueron pre-menopáusicas y 65% post-menopáusicas al momento del diagnóstico. Las pacientes con sobrepeso y peso normal representaron el 33%, con obesidad 32% y el 2% (1) tuvo peso bajo.

Tabla 5. Características demográficas y factores de protección de las pacientes con CEO.

Variable	Categoría	Nº	Media	Porcentaje
Uso de anticonceptivos	Si	10		14
	No	59		86
No de embarazos	Rango 0-10		2 hijos	
	0	15		22
	1	8		12
	2	16		23
	3	12		17
	4	4		6
	5	8		12
	6	2		3
	7-10	1		5
	No de hijos	Rango 0-8		3 hijos
0		17		25
1		7		10
2		18		26
3		12		17
4		4		6
5		7		10
7-8		2		6
Edad menarquia	Rango 11-20 años		12.8	
Menopausia	Premenopáusicas	24		35
	Postmenopáusicas	45		65
Peso	Bajo	1		2
	Normal	23		33
	Sobrepeso	23		33
	Obesidad	22		32

El tipo de cáncer que presentaron y su etapa clínica fue muy variable (Tabla 6), ya que 63% presentó el tipo seroso, 25% endometroide, 6% mucinoso, 4% de células claras y el 2% mixto. La etapa clínica con mayor incidencia fue la etapa III con el 33%, le siguieron la IV con 29%, la I con 18%, otra clasificación es la indiferenciada con 14% y la II con 6%.

Tabla 6. Características del tipo cáncer de las pacientes con CEO

Variable	Categoría	Nº	Porcentaje
Tipo histológico	Seroso	43	63
	Endometroide	17	25
	Mucinoso	4	6
	Células claras	3	4
	Mixto	1	2
Etapa clínica	I	13	18
	II	4	6
	III	23	33
	IV	20	29
	No diferenciado	10	14

También se clasificaron de acuerdo al nivel de CA-125 que presentaron al momento del diagnóstico (Tabla 7), con un rango entre 4.46 a 10,213 U/mL del antígeno en suero de la paciente con promedio de 1,773.62 U/mL, 9 de ellas presentaron niveles menores de 35 U/mL y las 60 restantes valores entre 41.5 y 10,213 U/mL. El monitoreo de estas pacientes durante julio de 2015 a julio de 2016 presentó un rango de 3.46 a 7,330 U/mL y con un promedio de 349.83 U/mL.

Tabla 7. Niveles de CA-125 durante el transcurso de la enfermedad

Etapa	Rango	Media
Diagnostico	4.46 - 10213	1773.62
Valor normal <35 U/mL	9 pacientes niveles entre 4.46 y 34.1	60 pacientes niveles entre 41.5 y 10213
Julio 2015 – Julio 2016	3.46 - 7330	349.83

Para poder realizar el análisis de los valores de CA-125 por el periodo de julio de 2015 a julio de 2016, se ordenaron los datos como se observa en la Tabla 8, se observa la distribución por estadio, las pacientes pre y postmenopausicas, la disminución del valor de marcador en los intervalos de edad. Por cada intervalo de edad se observó disminución del marcador solo en dos de los intervalos de 49-60 años en estadio III y el intervalo de 61-72 años en el estadio III y IV, hay pacientes que no mostraron disminución de los valores del CA-125.

Tabla 8. Descripción de las variaciones del CA-125 por intervalos de edad y estadio de presentación del cáncer.

EDAD	PRE	POST	I	II	III	IV	Marcador inicial estadio I	Marcador final estadio I	% de disminución	Marcador inicial estadio II	Marcador final estadio II	% de disminución
25-36	8	1	8	0	1	0	21.4-2180	5.55-12	88.64%	0	0	0.00%
37-48	12	7	4	0	6	9	136.9-442	4.74-9.62	96.75%	0	0	0.00%
49-60	4	22	5	3	9	9	12.7-4552	7.44-2257.36	67.32%	15.5-994	10.18-278.06	67.24%
61-72	0	12	1	1	7	3	416.8	7.33	98.24%	1318	133.2	89.89%
73-84	0	3	0	0	3	0	0	0	0.00%	0	0	0.00%
TOTAL	24	45	18	4	26	21						

EDAD	PRE	POST	I	II	III	IV	Marcador inicial estadio III	Marcador final estadio III	% de disminución	Marcador inicial estadio IV	Marcador final estadio IV	% de disminución
25-36	8	1	8	0	1	0	52.9	7.41	85.99%	0	0	0.00%
37-48	12	7	4	0	6	9	4.59-2008	3.94-137.31	63.34%	470-4274	5.43-741.27	83.42%
49-60	4	22	5	3	9	9	11.4-9297	16.73-1943.65	81.23%	335-10213	5.82-1871.57	78.09%
61-72	0	12	1	1	7	3	4.46-7556	21.26-528.45	94.76%	52-2349	30.05-466.33	68.88%
73-84	0	3	0	0	3	0	1633-3669	18.3-220.98	95.43%	0	0	0.00%
TOTAL	24	45	18	4	26	21						

En la Tabla 8, se observa la variación de los estadios por intervalos de edad. En el primer intervalo 25 a 36 años de edad se encontraron 8 pacientes pre-menopáusicas y 1 post-menopáusica, 8 en estadio I con 88% de disminución en el valor de CA-125 en el año de análisis y 1 pacientes en estadio II con un 86% de disminución.

En el segundo intervalo de 37 a 48 años se ubicaron 12 pacientes pre-menopáusica y 7 post-menopáusicas, 4 en estadio I con una disminución del 97% del valor e CA-125, 6 en estadio III, con una disminución del 63% y 9 en estadio IV, con una disminución del 83%.

En el intervalo de 46 a 60 años, hay 4 pacientes pre-menopáusicas y 22 post-menopáusicas, en estadio I hubo 5 pacientes y en estadio II 3 pacientes, en ambos hubo una disminución del 67% del valor del CA-25, en el estadio III hubo 9 pacientes con un 81% de disminución, sin embargo un caso en el que se observó que en lugar de disminuir el valor inicial (11.4 U/mL) esta aumento un 191% (21.87 U/mL), en el estadio IV con 9 pacientes y una disminución del 78%.

En el cuarto intervalo de 61 a 72 años las 12 pacientes fueron post-menopáusicas, en estadio I con una paciente con un 98% de disminución, en estadio II con 1 paciente y una disminución de 88%, en estadio III con 7 pacientes y una disminución de 94%, se presentaron dos casos sin disminución, el primero con un valor inicial de 5.3U/mL este aumento un 877% (221.88 U/mL) y el segundo con un valor inicial de 4.46U/mL el cual aumento un 477% (21.4 U/mL), en el estadio IV con 3 pacientes y una disminución del 69%, pero hubo una paciente que aumento su valor inicial un 105% durante el último año de análisis.

En el último intervalo de 73 a 84 años se encontraron 3 pacientes post-menopáusicas, todas ellas en estadio III y con una disminución del 95% del valor del CA-125 durante el año de análisis con respecto al valor inicial.

Las disminuciones se vieron reflejadas al tipo y tiempo de tratamiento ya que la mayoría son pacientes diagnosticadas y tratadas desde 2010, ya que la mayoría de ellas inicio con una citorreducción del tumor y se les realizaron quimioterapias. Algunas pacientes con metástasis no tuvieron incremento del valor de CA-125, sin embargo pacientes que fueron tratadas.

5 Discusión de resultados

Nuestra población de 69 pacientes con CEO, se clasificó en un 63% con el tipo seroso, 25% endometroide, 6% mucinoso, 4% de células claras y el 2% mixto. La etapa clínica con mayor incidencia fue la etapa III con el 33%, le siguieron la IV con 29%, la I con 18%, otra clasificación es la indiferenciada con 14% y la II con 6%. Al comparar nuestros resultados con los siguientes autores, por mencionar algunos: Dolores-Velázquez, et al., 2014, Cramer, et al., 2010, Rivas-Corchado, et al., 2011, entre otros (Tabla 9) y coincidimos con el tipo de CEO descrito como de mayor frecuencia en la literatura como es el seroso, sin embargo, encontramos diferencias entre los porcentajes observados en los de tipo endometroide y mucinoso. En cuanto a las etapas de la enfermedad al momento del diagnóstico, confirmamos que la mayoría de las pacientes se encontraron en etapas avanzadas (estadios III y IV), lo que complica el tratamiento y compromete el pronóstico de las pacientes.

Tabla 9. Datos de estudios descritos anteriormente.

Dolores-Velázquez, et al., 2014	Cramer, et al., 2010	Rivas-Corchado, et al., 2011
<p>Distribución de los tumores serosos con 71.4%, mucinosos de 12%, endometroide de 9,8%, células claras con 4.4% y mixto de 2.2%.</p> <p>En las etapas clínicas en mayor frecuencia, estadio III con el 50.4%, estadio IV con 24.1%, el I con 22.9% y el II con 2.2%.</p>	<p>Su población presentaba un mayor porcentaje en el estadio III (54.1%) y el tipo seroso con 50.6%</p>	<p>El 25% de cistadenocarcinoma seroso, 20% adenocarcinoma endometroide y mucinoso, al diagnosticar 32% se encontraba en el estadio IA, 28% en IIIC, 12% en IIC, 8% en III y IV</p>

En lo que respecta a la edad al momento del diagnóstico, se observó que efectivamente el CEO en la población estudiada es más frecuente en edades avanzadas con una media de 55 años y correlaciona como factor de riesgo en el

desarrollo de este tipo de enfermedad maligna, como lo reporta Dolores-Velázquez, et al., 2014, Cramer, et al., 2010, Rivas-Corchado, et al., 2011, a excepción de la población del Perú, donde se observó una edad media de 37 años, y un rango entre 17 a 77 años²⁴.

De nuestra población de pacientes, el 35% encontraban en etapa pre-menopáusicas y el 65% post-menopáusicas al momento del diagnóstico, al respecto el estudio realizado por Rivas-Cochardo, *et al.* (2011), encontraron que un 60% de pacientes eran post-menopáusicas, bastante parecido a nuestros datos.

El 38% de las pacientes estudiadas presentó antecedentes familiares oncológicos, con mayor frecuencia cáncer de mama con el 26%, cáncer gástrico 13%, cáncer de cuello uterino 10%, de colon y de pulmón con 8% cada uno. El estudio de Rivas-Cochardo reportó antecedentes familiares de cáncer de mama en el 83% de sus pacientes lo que es similar a nuestras observaciones aunque no coincide el porcentaje total.

Podemos sugerir que el empleo de anticonceptivos orales, como lo menciona la literatura, actúa como factor protector, ya que nuestros resultados indican que un alto porcentaje (86%) de pacientes con CEO no emplearon anticonceptivos. Lo anterior es similar a lo descrito por Matzumura, *et al.*, aunque no necesariamente idéntico.

En nuestra población el rango de embarazos previos al diagnóstico de CEO se ubicó entre 0 a 10 embarazos, con un promedio de 2; 22% no se embarazo, 23% tuvieron 2 embarazos, 17% se embarazo 3 veces y 12% 5 veces; 25% fueron nulíparas; con respecto a Matzumura el 13.3% tuvieron un hijo y 10.8% con 2 hijos; Rivas-Cochardo describió 25% nulíparas, tanto nuestra población como la de Rivas-Cochardo más del 20% de nuestra población fue nulipararía, por lo tanto este factor de riesgo si estuvo presente en nuestras pacientes estudiadas.

El rango en que las pacientes presentaron la menarquia fue de 11 a 20 años, con un promedio de 12.8 años y Matzumura menciona que 54% presentó la etapa entre los 12 y 13 años, como podemos observar existe una coincidencia entre la edad media de la presentación de la menarquia, sin embargo no puede considerarse como menarquia temprana.

El nivel de CA-125 al momento del diagnóstico, presentó un rango entre 4.46 a 10, 213 U/mL del antígeno en suero de la paciente, con promedio de 1773.62 U/mL, 9 de ellas presentaron niveles menores de 35 U/mL y las 60 restantes valores entre 41.5 y 10 213 U/mL. Rivas-Corchado, describe que el marcador CA-125 se elevó el triple de su concentración normal en el 40% de las pacientes estudiadas, con un rango entre 73 y 5717 U/mL, mientras que el 38% contaban con valores dentro de los normales. Solo 40% de las pacientes fue monitoreada mediante ecografías pélvicas y determinaciones seriadas de CA-125.

Dolores-Velázquez *et al.*, informaron un rango de elevación del CA-125 de 10.1 a 17 204 U/mL, con una media de 1 449 U/mL, y observaron que en las etapas II, III y IV se elevan los niveles de CA-125 conforme avanza la enfermedad, y que la forma serosa es la que más incrementa el valor del marcador tumoral.

Para Matzumura, *et al.*, el 87.95% de las pacientes con CEO se diagnosticó de manera clínica y 12% de forma incidental. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: 87% dolor, 22% aumento de volumen y 14% sangrado, solo 41.31% tuvo en su historial medición de CA-125, de ellos 13% pacientes tuvieron valores mayores a 35 U/ml, ellos no encontraron relación entre los niveles de CA-125 y los datos demográficos.

El monitoreo de las pacientes en el INCan, durante el período de tiempo establecido (julio 2015 a julio 2016) presentó un rango de 3.46 a 7330 U/mL y con un promedio de 349.83 U/mL, en estudios posteriores se determinará el porcentaje de reducción del marcador tumoral post tratamiento citorreductor y ciclos de quimioterapia, así como en las recaídas.

Se realizó un análisis de intervalo de edad para poder determinar la utilidad del marcador de CEO al diagnosticar los estadios a diferentes edades y comprobar las correlaciones entre los niveles del marcador tumoral y la mejoría o empeoramiento clínico: en las pacientes más jóvenes (25-36 años), se observó un mayor proporción de pre-menopáusicas (88.9%) que post-menopáusicas (11.1%), en estadio I (89%) tuvieron una disminución del 88.64% del valor de CA-125 y la única paciente de

estadio III es pre-menopáusica con una disminución del 85.99% del antígeno. Al compararlo con las pacientes de 37 a 48 años se quienes 63.2% eran pre-menopáusica y 36.8% post-menopáusicas, 21% en estadio I con una disminución de sus valores en un 96.75%, 32% en estadio III con una reducción del 63.34% y el 47% restante presentó estadio IV y disminuyó un 83.42% en promedio respectivamente.

En tercer grupo (49 a 60 años) el 19% en estadio I, las cuales presentaron una disminución de sus valores en un 67.32% en promedio (dos obtuvieron valores menores de disminución que fueron de 25.20% y 50.41%), el 11% se encontró en el estadio II con una disminución del 67.24% promedio (una obtuvo un 34.32%), el 35% se encontró en el estadio III con un promedio de disminución del 81.23% en el 89% de las pacientes, mientras que el restante 11% (una persona) se presentó un incremento en los valores del 191.84% y el restante 35% disminuyó en un 78.09%, dos personas obtuvieron un porcentaje más bajo y fueron del 17.37% y 52.61% respectivamente. En el grupo de 62 a 72 años 100% eran post-menopáusicas al diagnóstico de la enfermedad, el 8% se encontró en el estadio I con una disminución del 98.24%, 8% en el estadio II con una disminución del 89.89%, 59% en estadio III de los cuales el 71% disminuyó un 94.76% el otro 29% (2 personas) aumentaron en un 877% y un 477.58%, y el restante 25% tuvo un 33% de asertividad, ya que una persona tuvo una disminución del 45.21%, otro tuvo una disminución del 95.55% y una un incremento del 105.74%, por lo que no es muy confiable el resultado debido al tamaño de nuestra muestra. Y el último intervalo (73 a 84 años) el 100% eran post-menopáusicas y en estadio III con un 95.34% de disminución en promedio.

Así observamos que mientras mayor edad el estadio del cáncer diagnosticado es en etapas avanzadas (estadio III y IV) y que también de la edad depende el porcentaje de disminución del valor junto con el tratamiento recibido. Los que aumentaron en el valor del CA-125 es por su comparación del promedio de los pruebas en el años de estudio con el valor de diagnóstico.

7 Conclusiones

- De nuestras pacientes el rango de CA-125 al diagnóstico fue de 4.46 a 10 213 U/mL, con una media de 1773.62 U/ml, 9 con un valor menor a 35 U/mL.
- La distribución de los tipos histológicos fue de 63% el seroso, 25% endometroide, 6% mucinoso, 4% células claras y 2% mixto, coincidiendo con algunos de los estudios anteriores.
- La etapa clínica III fue la de mayor incidencia con el 33%, seguida de la etapa IV con 29%, I con 18%, no diferenciado 14% y la etapa II con el 6%.
- En el monitoreo después del tratamiento los niveles oscilan entre 3.46 a 7 330 U/mL en el periodo de julio de 2015 a julio de 2016.
- En la mayoría de las pacientes se observó una disminución entre el 63 al 95% de los valores del CA-125, durante el último año de análisis con respecto al tratamiento recibido.
- El CA-125 es un buen marcador pronóstico del tratamiento a seguir para las pacientes con CEO al monitorearse según lo especificado por las guías oncológicas.

8 Bibliografía

1. Acuña M, Roman E. 2013. Cáncer de ovario. Oncología. Guías Diagnósticas 2013. HGM.
2. Bai H, Sha G, Xiao M, Gao H, Cao D, Yang J, Chen J, Wang Y, Zhang Z, Shen K. 2016. The prognostic value of pretreatment CA-125 levels and CA-125 normalization in ovarian clear cell carcinoma: a two-academic-institute study. *Oncotarget*. 7(13):15566-1576.
3. Bast R, Feeney M, Lazarus H, Nadler L, Colvin R, Knapp R. 1981. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J. Clin. Invest.* 68: 1331-1337.
4. Benjapibal M, Neungton C. 2007. Pre-Operative Prediction of Serum CA125 Level in Women with Ovarian Masses. *J Med Assoc Tha.* 90(10):1986-1991.
5. Bianchi P Marcelo, Macaya P Rodrigo, Guillermo Durruty V, Manzur Y. Alejandro. 2003. Correlación entre valores del marcador CA-125 con la presencia y severidad de endometriosis pelviana. *Rev. méd. Chile [Internet]*. 131(4):367-372.
6. Bosse K, Rhiem K, Wappenschmid B, Hellmich M, Ortmann M, Mallmann P, Scmutzler R. 2006. Screening for ovarian cancer by transvaginal ultrasound and serum CA 125 measurement in women with a familial predisposition: A prospective cohort study. *Gynecologic Oncology*. 103:1077–1082.
7. Clarke C, Yip C, Badgweell D, Fung E, Coombes K, Zhang Z, Lu K, Bast R. 2011. Proteomic biomarkers apolipoprotein A1, truncated transthyretin and connective tissue activating protein III enhance the sensitivity of CA125 for detecting early stage epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 122:548–553.
8. COMEGO. Cáncer de ovario: diagnóstico y tratamiento. 2011; 395-414.
9. Cramer D, Vitonis A, Welch W, Terry K, Goodman A, Rueda B, Berkowitz. 2010. Correlates of the preoperative level of CA125 at presentation of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 119: 462–468.
10. Cruz-Tapias P, Villegas-Gálves V, Ramirez Clavijo S. 2008. Fundamento biológico y aplicación clínica de los marcadores tumorales séricos. Artículo de revisión. *Rev. Cienc. Salud. Bogotá (Colombia)*. 6(2): 85-98.

11. Dolores-Velázquez R, Bustamante-Montes LP, Romero-Fierro JR, Gómez-Plata E, Ocampo-García KG, Dueñas-González A. 2014. Relación entre niveles de CA-125 y características clínicas e histopatológicas en el cáncer epitelial de ovario. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 13(4): 207-214.
12. Elit L, Reade C. 2015. Recomendaciones para la atención de seguimiento a sobrevivientes de cáncer ginecológico. *Obstet Gynecol*. 126:1207-1214.
13. Escudero J, Auge J, Fileila X, Torne A, Pahisa J, Molina R. 2011. Comparison of Serum Human Epididymis Protein 4 with Cancer Antigen 125 as a Tumor Marker in Patients with Malignant and Nonmalignant Diseases. *Clinical Chemistry*. 57(11):1534-1544.
14. Finkler N, Benacerraf B, Lavin P, Wojciechowski C, Knapp R. 1988. Comparison of serum CA 125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. 72(4):659-664.
15. Gallardo-Rincón D, Montalvo-Esquivel G, González-Enciso A, Cantú-de-León D, Isla-Ortiz D, Muñoz-González DE, Robles-Flores JU, *et al*. 2013. OncoGuía. Cáncer Epitelial de Ovario. *Cancerología*. 6: 53-60.
16. Gallardo-Rincón D, Cantú-de-León D, Alanís-López P, Alvarez-Avitia MA, Bañuelos-Flores J, Herbert-Núñez GS, *et al*. 2011. Tercer Consenso Nacional de Cáncer de Ovario 2011. *Rev Invest Clin*. 63 (6):665-702.
17. Gonzalo-Alonso E, Merino-Marcos I, Fdez-Teijeiro A, Astigarraga-Aguirre I, Navajas-Gutiérrez. 1998. Tumores ováricos en la infancia: A propósito de una revisión causística. *Anales españoles de pediatría*. 49(5):491-494.
18. Kim H, Choi HY, Lee M, Suh DH, Kim K, No JH, Chung HH, Kim YB Song YS. 2016. Systemic Inflammatory Response Markers and CA-125 Levels in Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Two Center Cohort Study. *Cancer Res Treat*. 48(1):250-258.
19. Kobayashi H, Ooi H, Yamada Y, Sakata M, Kawaguchi R, Kanayama S, Sumimoto K, Terao T. 2007. Serum CA125 level before the development of ovarian cancer. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 99:95–99.

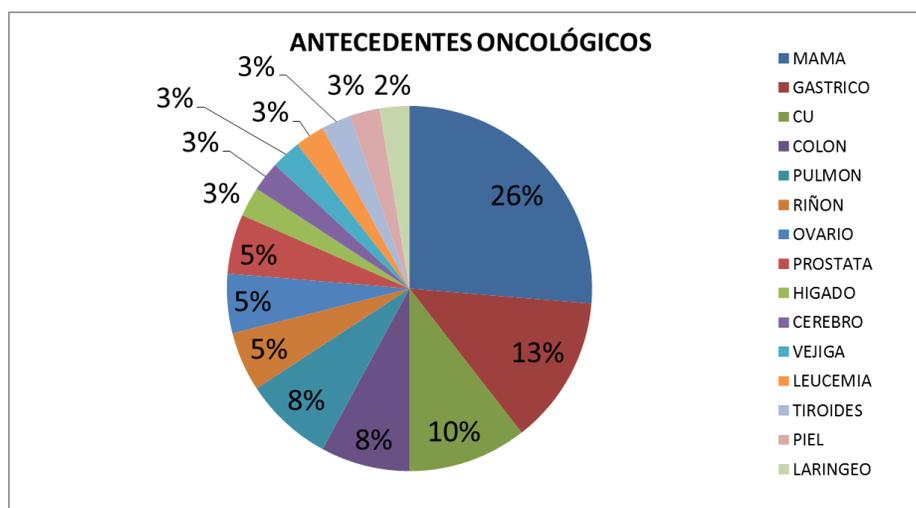
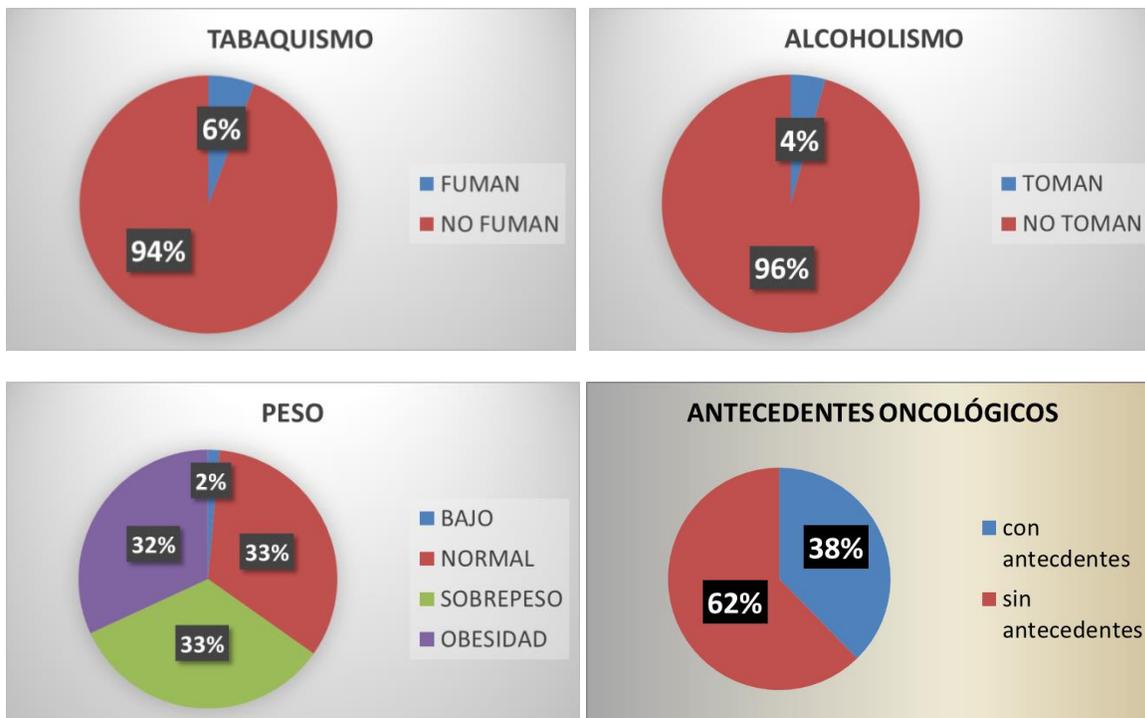
20. Liu J, Zanotti K. Manejo de la masa anexial. *Obstet Gynecol.* 2011; 117:1413-1428.
21. Lu K, Skates S, Hernandez M, Bedi D, Bevers T, Leeds L, Moore R, Granai C, Harris S, Newland W, Adeyinka O, Geffen J, Deavers M, Sun C, Horick N, Frische H, Bast R. 2013. A 2-Stage Ovarian Cancer Screening Strategy Using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) Identifies Early-Stage Incident Cancers and Demonstrates High Positive Predictive Value. *Cancer.* 119(19):3454-61.
22. Martin-Ortega J. Cáncer de ovario. *Radiobiología.* 2001; 1:4-6.
23. Martinez E, Martinez M, Dominguez M, Arias F, Villfranca E, Dueñas M. 2000. Marcadores tumorales circulantes con valor pronóstico. *ANALES Sis San Navarra.* 24(1):53-61.
24. Matsumura J, Gutiérrez H, Tomioka A. 2013. Características clínicas y epidemiológicas de tumores de ovario en la Clínica Centenario Peruano Japonés durante el 2009 y 2010. *Horiz Med.* 13(1):37-44.
25. MINSAL. 2013. Ovario epitelial. Guía clínica AUGE. Gobierno de Chile. Serie Guías Clínicas.
26. Mongkol B, Chanon N. 2007. Pre-operative prediction of serum CA125 level in women with ovarian masses. *J Med Assoc Thai.* 90(10): 1986-1991.
27. Moore L, Pfeiffer R, Zhang Z, Lu K, Fung E, Bast R. Proteomic biomarkers in combination with CA 125 for detection of epithelial ovarian cancer using prediagnostic serum samples from the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) cancer screening trial. *American Cancer Society.* 2012; 118(1): 91-100.
28. Morales-Vásquez F, Santillan-Gomez A. 2007. Antígeno sérico CA 125 en cáncer epitelial de ovario. *Cancerología.* 2(1): s21-s24.
29. Rivas-Corchado LM, González-Geroniz M, Hernández-Herrera RC. 2011. Perfil epidemiológico del cáncer de ovario. *Ginecol Obstet Mex.* 79(9): 558-564.
30. Rensselaer van Nagell J, Ware Miller R. 2016. Evaluación y manejo de tumores ováricos detectados por ultrasonido en mujeres asintomáticas. *Obstet Gynecol.* 127:848-585.

31. Rosen D, Wang L, Neeley J, Yu Y, Lu K, Diamandis E, Hellstrom I, Mok S, Liu J, Bast R. 2005. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 99: 267 – 277.
32. San-Román J. 2010. Rol del CA 125 del PET/TC en el cáncer de ovario. 74(3): 261-264.
33. SINAIS, SINAVE, SECRETARIA DE SALUD. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Junio 2011.
34. Skates, Steven J. 2012. "OCS: Development of the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) and ROCA Screening Trials." *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 22(1):S24–S26.
35. Torres-Sánchez L, Rojas-Martínez R, Escamilla-Núñez C, Vara-Salazar E, Lazcano-Ponce. 2014. Tendencias en la mortalidad por cáncer en México de 1980 a 2011. *Salud pública Méx [revista en la Internet]*. 56(5):473-491.

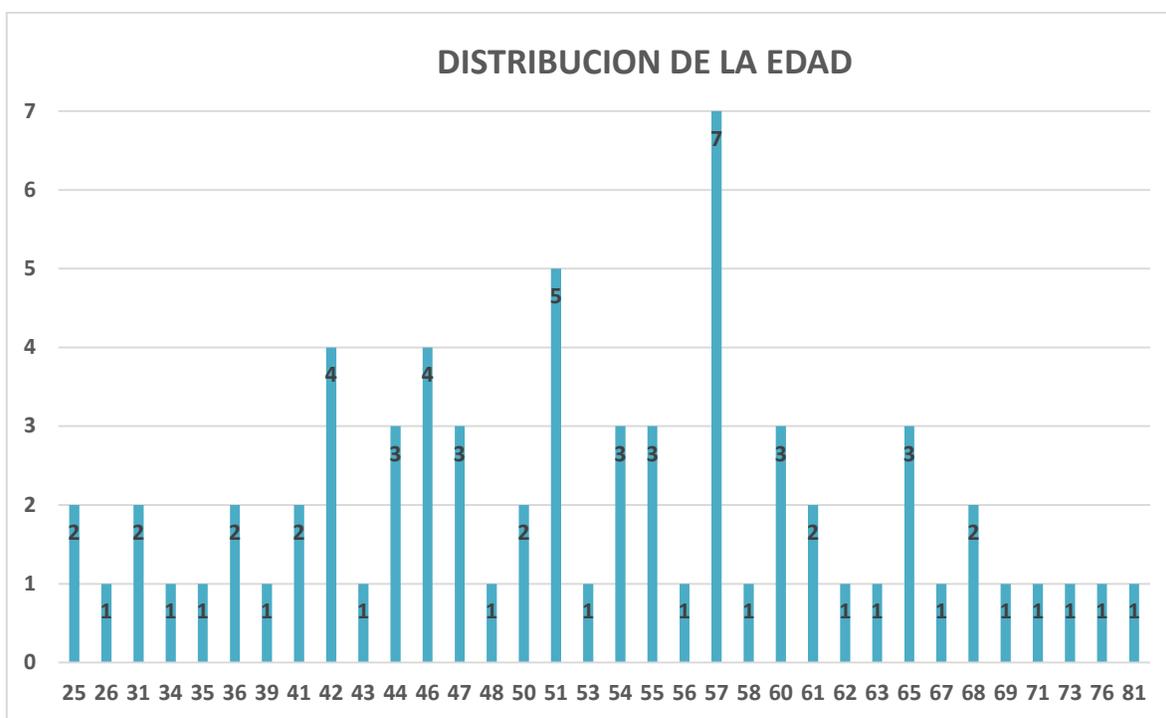
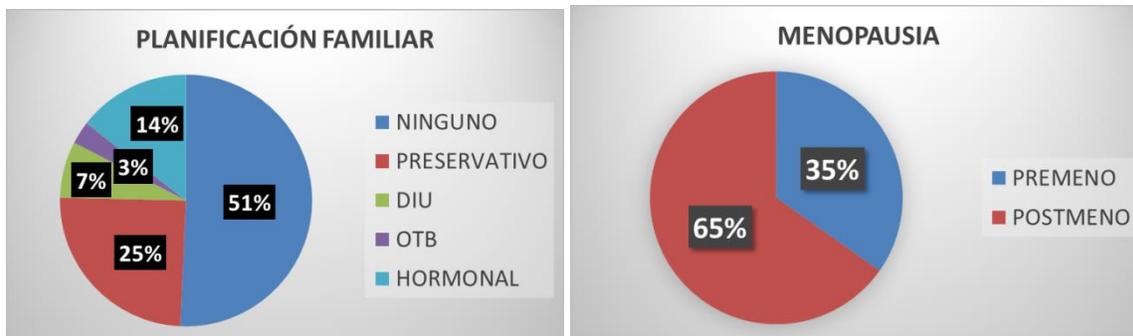
Anexos

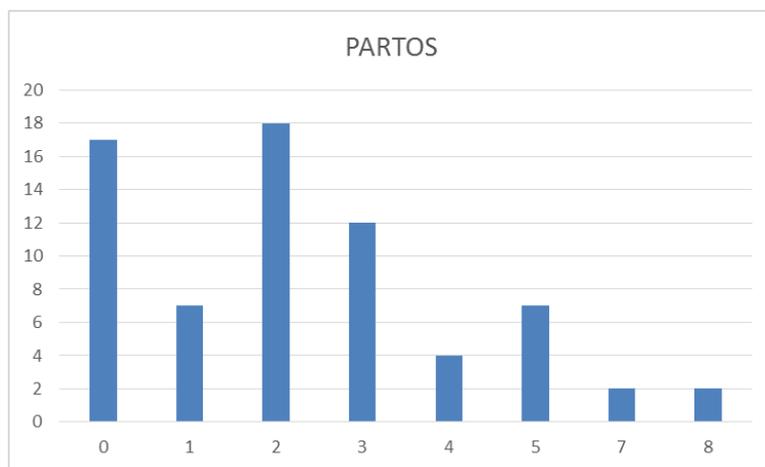
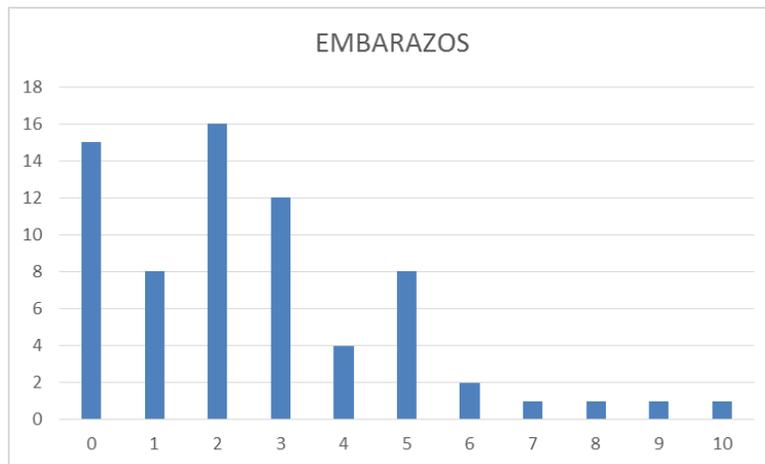
Anexo I. Gráficos de los factores de riesgo y características de las pacientes con CEO.

Factores de riesgo

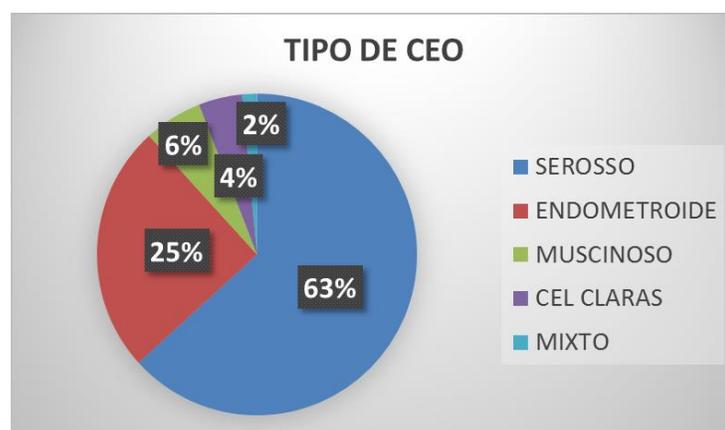


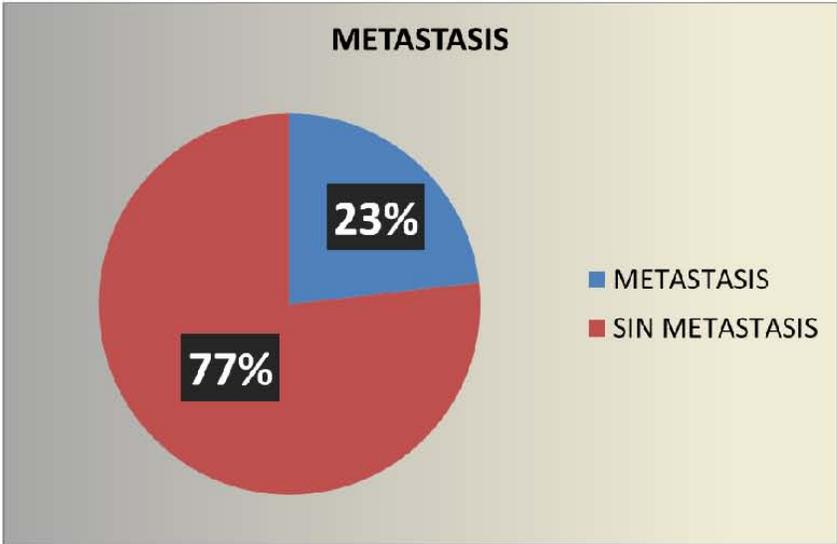
Factores protectores



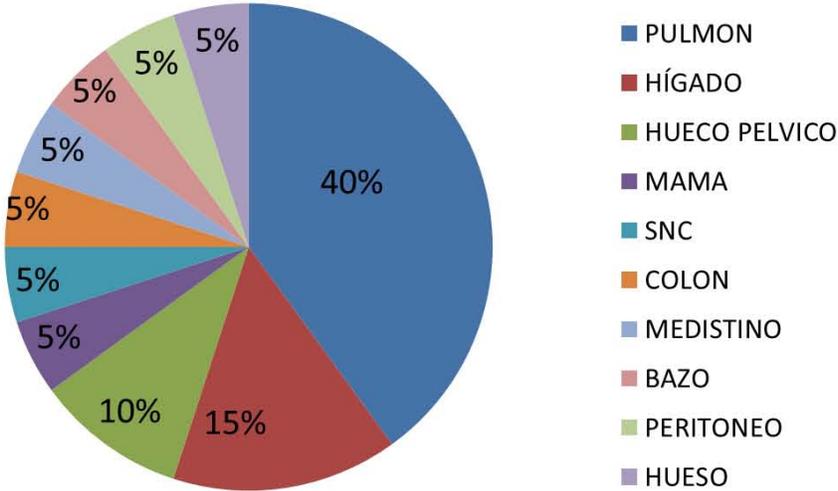


Características del cáncer presentado por las pacientes





ORGANOS CON METASTASIS



Anexo II. Tablas de los valores de CA-125 de acuerdo a los estadios y el estado de las mujeres premenopausicas y postmenopausicas.

Etiquetas de fila	Suma de CA DX	Suma de FINAL	Suma de CONTAR	Promedio de Variación
IA	3848.9	106.96	12	82.85%
POST	1095	51.9	5	91.51%
31	368	6.28	1	98.29%
55	45.2	7.44	1	83.54%
57	185	22.61	1	87.78%
58	80	8.24	1	89.70%
63	416.8	7.33	1	98.24%
PRE	2753.9	55.06	7	76.66%
25	76.3	5.55	1	92.73%
31	41.5	7.3	1	82.41%
34	2180	6.83	1	99.69%
35	21.4	12	1	43.93%
36	144	6.88	1	95.22%
42	278	7	1	97.48%
51	12.7	9.5	1	25.20%
IB	2065	32.51	3	98.23%
POST	442	9.43	1	97.87%
44	442	9.43	1	97.87%
PRE	1623	23.08	2	98.41%
25	1075	11.5	1	98.93%
26	548	11.58	1	97.89%
IC	4885.8	2271.72	3	80.69%
POST	4552	2257.36	1	50.41%
54	4552	2257.36	1	50.41%
PRE	333.8	14.36	2	95.83%
42	136.9	4.74	1	96.54%
46	196.9	9.62	1	95.11%
IIA	312	14.46	1	95.37%
POST	312	14.46	1	95.37%
51	312	14.46	1	95.37%
IIB	15.5	10.18	1	34.32%
POST	15.5	10.18	1	34.32%
57	15.5	10.18	1	34.32%
IIC	2312	411.26	2	80.96%
POST	1318	133.2	1	89.89%
69	1318	133.2	1	89.89%
PRE	994	278.06	1	72.03%
54	994	278.06	1	72.03%
III	2008	121.3	1	93.96%
PRE	2008	121.3	1	93.96%
44	2008	121.3	1	93.96%

IIIA	154.89	40.24	4	57.56%
POST	82.89	33.99	3	46.31%
41	59.5	23.25	1	60.92%
46	23.39	10.74	2	39.00%
PRE	72	6.25	1	91.32%
42	72	6.25	1	91.32%
IIIC	60244.76	5440.43	21	147.53%
POST	58069.76	4887.84	17	158.00%
51	18348	2013.15	2	88.89%
53	4680	506.47	1	89.18%
55	511	258.5	1	49.41%
57	2804	99.31	3	84.97%
61	6649	549.71	2	93.52%
62	25.3	221.88	1	877.00%
65	10190	239.35	2	97.90%
68	7560.46	703.3	2	284.28%
73	1633	18.3	1	98.88%
76	2000	220.98	1	88.95%
81	3669	56.89	1	98.45%
PRE	2175	552.59	4	103.06%
36	52.9	7.41	1	85.99%
47	311	137.31	1	55.85%
50	11.4	21.87	1	191.84%
51	1799.7	386	1	78.55%
IV	46533.1	6516.9	21	80.81%
POST	33451.1	5448.8	15	80.19%
42	3119	5.43	1	99.83%
46	34.1	11.36	1	66.69%
47	70	6.98	1	90.03%
50	1102	10.3	1	99.07%
54	335	5.82	1	98.26%
55	10213	532.54	1	94.79%
56	500	413.17	1	17.37%
57	5017	1164.99	2	84.35%
60	10219	2697.2	3	74.88%
65	52	30.05	1	42.21%
67	2349	104.63	1	95.55%
71	441	466.33	1	105.74%
PRE	13082	1068.1	6	82.37%
39	3180	75.07	1	97.64%
41	1729	69.67	1	95.97%
43	4274	6.08	1	99.86%
44	1341	89.05	1	93.36%
47	1711	86.96	1	94.92%
48	847	741.27	1	12.48%
Total general	122379.95	14965.96	69	100.61%

Etiquetas de fila	Suma de CA DX	Suma de FINAL	Suma de CONTAR	Promedio de Variación
POST	99338.25	12847.16	45	107.85%
IA	1095	51.9	5	91.51%
IB	442	9.43	1	97.87%
IC	4552	2257.36	1	50.41%
IIA	312	14.46	1	95.37%
IIB	15.5	10.18	1	34.32%
IIC	1318	133.2	1	89.89%
IIIA	82.89	33.99	3	46.31%
IIIC	58069.76	4887.84	17	158.00%
IV	33451.1	5448.8	15	80.19%
PRE	23041.7	2118.8	24	87.04%
IA	2753.9	55.06	7	76.66%
IB	1623	23.08	2	98.41%
IC	333.8	14.36	2	95.83%
IIC	994	278.06	1	72.03%
III	2008	121.3	1	93.96%
IIIA	72	6.25	1	91.32%
IIIC	2175	552.59	4	103.06%
IV	13082	1068.1	6	82.37%
Total general	122379.95	14965.96	69	100.61%