



Colegio Mexicano  
de Especialistas  
en Ginecología  
y Obstetricia

## 7. Cáncer de ovario. Guía de práctica clínica

**Última búsqueda de la información:** mayo 2014

**Elaboración:** junio 2014

**Próxima actualización:** 2017

**Institución responsable:** Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia

### COORDINADOR DEL GRUPO

**Carlos Eduardo Aranda Flores**

Oncólogo, certificado por el Consejo Mexicano de Oncología, director del Instituto Oncológico de Morelos, adscrito al Grupo de Oncología del Hospital Ángeles del Pedregal.

### AUTORES

**Javier Gómezpedroso Rea**

Ginecoobstetra con especialidad en Oncólogo, director del Grupo de Alta especialidad Ginecológica y Mamaria, presidente del COMEGO 2013-2014.

**Gonzalo Márquez Acosta**

Oncólogo, coordinador de Oncología del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

**Emilio José Olaya Guzmán**

Oncólogo, adscrito a la Coordinación de Oncología del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

**Carlos Eduardo Aranda Flores**

### REVISORA

**Denys Elizabeth Delgado Amador**

Ginecoobstetra con especialidad en Oncología, adscrita a la Coordinación de Oncología del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

### ASESOR METODOLÓGICO

**Héctor A Baptista González**

Hematólogo certificado por el Consejo Mexicano de Hematología, maestría en Investigación Clínica, doctorado en Ciencias Químico Biológicas, Director de Investigación, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Fundación Clínica Médica Sur.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado. El financiamiento de esta *Guía de práctica clínica* fue totalmente cubierto por el COMEGO y los autores participantes.

## CONTENIDO

Resumen .....	117
Resumen de las recomendaciones .....	118
Introducción .....	119
Objetivos de la guía .....	120
Alcance de la guía .....	120
Material y métodos .....	120
Resultados .....	122

Recomendaciones.....	123
Referencias .....	130
Anexos.....	132

## RESUMEN

### Cáncer de ovario. Guía de práctica clínica

**Introducción:** el cáncer de ovario es la neoplasia ginecológica más letal, porque 85% de los casos se diagnostican en estadios avanzados. Se calcula que 1/68 mujeres padecerá cáncer de ovario y 1/100 fallecerá por la enfermedad. Los factores de riesgo de cáncer de ovario incluyen: edad avanzada, antecedentes familiares, nuliparidad, menarquia temprana y menopausia tardía. Aún se discute la función de los inductores de la ovulación en la génesis de esta neoplasia. El cáncer de ovario es la alteración ginecológica con mayor índice de mortalidad en todo el mundo: se reportan 22,200 nuevos casos en Estados Unidos y 16,210 fallecimientos anuales por esta enfermedad. El riesgo a largo plazo de cáncer de ovario esporádico es de 1.7%. En las pacientes con predisposición familiar aumenta de 10 a 40%. La edad promedio de manifestación es a los 60 años, pero puede aparecer en mujeres más jóvenes con predisposición genética.

**Objetivo:** actualizar los conocimientos en el tratamiento de lesiones benignas o malignas de tumores de ovario, conocer los factores de riesgo asociados con hormonas inductoras de la ovulación, el valor de los marcadores tumorales en la mujer embarazada, sus alcances y limitaciones. Valorar a las pacientes ideales para abordaje quirúrgico, conocer los retos y consideraciones terapéuticas de la laparoscopia en tumores anexiales durante el embarazo.

**Material y métodos:** se conformó un grupo de expertos en cáncer de ovario, reconocidos entre sus pares, quienes seleccionaron las preguntas clínicas relevantes. Todos los participantes se capacitaron en la estrategia de búsqueda electrónica en bases de datos, jerarquías de la evaluación de la evidencia científica y principios de elaboración de guías de práctica clínica con el propósito de unificar criterios y disminuir la variabilidad en la búsqueda de la información e interpretación de la calidad de la evidencia científica con la estrategia GRADE y la adaptación al contexto local.

**Resultados:** se elaboraron 6 preguntas clínicas que permitieron formular 21 recomendaciones. La mayoría de los estudios identificados fueron observacionales y guías de práctica clínica de asociaciones internacionales.

**Conclusiones:** aunque el cáncer de ovario es una neoplasia maligna y quimiosensible, los índices de mortalidad aún permanecen elevados y el progreso en los últimos 30 años ha sido modesto. La detección selectiva de marcadores tumorales por ultrasonido doppler y resonancia magnética es útil para distinguir una neoplasia maligna; la mayoría de los casos expresan síntomas inespecíficos, mal sistematizados e incluso puede ser un hallazgo quirúrgico. Los inductores de la ovulación no se consideran un factor de riesgo para cáncer de ovario. La laparoscopia está limitada a grupos altamente especializados. El tratamiento quirúrgico debe incluir estadificación actualizada y es un procedimiento que debe realizarse independientemente del abordaje quirúrgico.

**Palabras clave:** cáncer de ovario, embarazo, laparoscopia vs laparatomía, marcadores tumorales, ultrasonido doppler, inductores de la fertilidad.

## ABSTRACT

### Ovarian cancer. Clinical practice guideline

**Introduction:** Ovarian cancer is the most lethal gynecologic cancer that in 85% of cases it is diagnosed in advanced stages. It is estimated that 1/68 women will develop ovarian cancer and one in 1/100 die of the disease. Classically, has been established that ovarian cancer risk factors include: increasing age, family history, nulliparity, early menarche and late menopause; and there is controversy regarding the inducers of ovulation in the genesis of this neoplasia. Ovarian cancer is the pathology of the female genital tract which causes more deaths: 22,200 new cases in the United States and 16,210 killed annually by this disease are reported approximately. The lifetime risk of developing sporadic ovarian cancer is 1.7%. In patients with familial predisposition, the risk increases from 10 to 40%, reported that the average age of presentation of ovarian cancer is at 60 although if there is genetic predisposition this neoplasia may occur in younger women.

**Objective:** Update knowledge in the management of lesions, benign or malignant tumors of the ovary, to learn about the risk factors associated with hormone inducing ovulation, the value of tumor markers in pregnant women, their scope and limitations. Assess whether candidate for surgical approach, is a know the challenges of laparoscopy and therapeutic considerations in tumors adnexal and pregnancy.

**Material and methods:** A group of experts in ovarian cancer who defined the terminus for the development of the guide Practice clinic (GPC) of the school the topics to treat were chosen by your importance e impact inside the specialty was performed. All the participants were trained in the strategy for the search electronic of bases of data, well as the hierarchies in the evaluation of the evidencia scientific and principles on the development of the GPC, for of this way unificar criteria. Each group of experts defined their strategy of searching for the information. To weighting classification recommendations of the evaluation, development and evaluation of the recommendations GRADE applied.

**Results:** six clinical questions, with the emission of 21 recommendations were developed. The majority of identified studies were observational and clinical practice of international associations guides.

**Conclusions:** Although ovarian cancer is a malignant cancer, and chemosensitive, the mortality remains high and the progress in the past 30 years has been modest. Selective use in tumor markers associated with imaging studies mainly ultrasound doppler and magnetic resonance imaging, help us towards the suspicion of malignancy because most of the cases are poorly systematized nonspecific symptoms and can even be a surgical finding. Ovulation inductors are not a risk factor for ovarian cancer. Laparoscopy is limited to highly specialized groups. Surgical management should include updated estadificación and surgery should be optimal (residual tumor less than 1 cm.) is a procedure that should be carried out as far as possible independent of the surgical approach.

**Key words:** Ovarian cancer, pregnancy, laparoscopy vs laparatomía, Oncology, ultrasound doopler, fertility-inducing.

## RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

1. No hay evidencia suficiente para señalar que las mujeres que reciben inductores de la ovulación tienen más riesgo de padecer cáncer de ovario que las de la misma edad que no los reciben.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación moderada**

2. El abordaje clínico de mujeres embarazadas con tumores anexiales obliga a descartar el origen maligno de estas neoplasias.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación fuerte**

3. La determinación de marcadores tumorales seriados puede ser útil en mujeres embarazadas con tumores anexiales.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación moderada**

4. El antígeno CA 125 suele estar elevado durante el embarazo y aunque las concentraciones mayores de 150 U/mL se asocian con mejor sensibilidad, no aseguran el diagnóstico de malignidad.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación débil**

5. La función del marcador HE4 durante el embarazo, para orientar el diagnóstico de malignidad en la mujer con tumor anexial, sigue sin definirse.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación débil**

6. La evaluación de mujeres posmenopáusicas con tumores anexiales detectados por ultrasonido incluye: examen físico minucioso y determinación sérica del antígeno CA 125.

**Nivel de evidencia fuerte. Recomendación fuerte**

7. La concentración normal del antígeno CA 125 no descarta el origen maligno de tumoración anexial, pues 50% de las pacientes en etapas tempranas y entre la tercera y cuarta parte de las etapas avanzadas con cáncer de ovario resultan con concentraciones en de los límites normales.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

8. La determinación de HE4 tiene mayor especificidad en pacientes posmenopáusicas, debido a que se eleva con menor frecuencia en procesos ginecológicos benignos.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación débil**

9. Las mujeres ideales para cirugía conservadora son:

- Pacientes menores de 40 años de edad
- Neoplasia en etapa I
- Tumor de bajo potencial maligno y germinal
- Mujeres que deseen conservar su fertilidad y llevar seguimientos exhaustivos

**Nivel de evidencia débil. Recomendación moderada**

10. Debe establecerse la estadificación estandarizada.

**Nivel de evidencia fuerte. Recomendación fuerte**

11. La cirugía conservadora de la fertilidad no afecta a las pacientes con tumores de bajo potencial maligno en estadios I.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

12. La cistectomía genera mayor tasa y menor intervalo de recurrencias que la salpingooforectomía.

**Nivel de evidencia moderado. Recomendación fuerte**

13. La cistectomía produce mayor tasa de fertilidad que la salpingooforectomía.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación moderada**

14. Debe descartarse la biopsia de ovarios contralaterales macroscópicamente normales.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación débil**

15. La laparoscopia es un método seguro y produce menos complicaciones que la laparotomía. Está indicada en pacientes con cáncer de ovario en estadio I y se limita a grupos sumamente especializados.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación débil**

16. Cuando se sospecha de un tumor maligno el ultrasonido doppler abdominal y transvaginal (valora el flujo del tumor anexial, tabique componente sólido grueso, índice de pulsatilidad y resistencia) es el estudio de primera línea. Las mujeres posmenopáusicas con quistes simples, CA 125 elevado y tumor de 5 a 10 cm, o mayor, deben operarse.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación moderada**

17. La resonancia magnética es el estudio de segunda línea para abordar tumores anexiales, pues hasta 20% de las lesiones diagnosticadas ultrasonográficamente son indeterminadas. En la paciente embarazada no debe administrarse medio de contraste (el gadolinio está clasificado en categoría C: aumenta la incidencia de malformaciones en el esqueleto y la acumulación en el líquido amniótico)

**Nivel de evidencia débil. Recomendación moderada**

18. Los marcadores tumorales CA 125 y el antígeno carcinoembrionario pueden resultar elevados por el mismo evento obstétrico. El CA 125 permanece elevado en más de 80% de los tumores serosos de ovario; sin embargo, no es confiable porque aumenta su concentración en múltiples enfermedades benignas. El Ca 125 suele estar elevado en 50% de las neoplasias en etapa I.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación moderada**

19. La mayor parte de los tumores anexiales del embarazo desaparecen espontáneamente. El tratamiento quirúrgico está indicado en pacientes con tumor anexial y sospecha de malignidad. Los tumores anexiales persistentes pueden

provocar torsión (1 a 22%), ruptura (0.9) y obstruir el trabajo de parto (2 a 17%). La intervención quirúrgica está indicada en pacientes con tumor persistente o crecimiento de la neoplasia, con la finalidad de evitar un cuadro de abdomen agudo.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación moderado**

20. Los tumores complejos y persistentes del ovario pueden diagnosticarse como malignos incluso en 10% de los casos, y argumentar que la observación puede tener resultados desfavorables.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación moderado**

21. El abordaje quirúrgico de tumor ovárico es por laparotomía exploradora. La laparoscopia puede provocar efectos secundarios en mujeres embarazadas como: acumulación de bióxido de carbono a la cavidad uterina (produce acidosis fetal por conversión del bióxido de carbono a ácido carbónico) y lesiones uterinas por diferentes instrumentos quirúrgicos. La laparoscopia debe realizarla personal capacitado solo durante el primer trimestre del embarazo, aunque puede aumentar la frecuencia de abortos.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación débil**

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es la octava neoplasia y la quinta causa de mortalidad más común en Estados Unidos. Se estima que 1 de cada 68 mujeres padecerá cáncer de ovario.

Se ha especulado que las mujeres en edad reproductiva que reciben inductores de la ovulación tienen un riesgo ligeramente mayor de padecer cáncer de ovario que la población general, pero no es estadísticamente significativo.

El tratamiento de los tumores anexiales asociados con el embarazo puede representar un conflicto en cuanto a utilidad de los marcadores tumorales. Afortunadamente esta asociación es poco frecuente, porque solo aparece en 1 a 3% de los embarazos y los marcadores tumorales pueden elevarse en forma discreta o moderada. Aunque la mayor parte de los tumores anexiales asociados con el embarazo son benignos, limítrofes o de bajo potencial maligno y germinales debe solicitarse en forma orientada la determinación de los marcadores tumorales, según el tipo histológico sospechado.

En mujeres posmenopáusicas no está validado ningún método de tamizaje que incluya marcadores tumorales o ultrasonido pélvico rutinarios. En este grupo de edad los

tumores epiteliales, del estroma ovárico y metastásicos son los más comunes.

Los tumores con bajo potencial maligno representan 15% de las neoplasias epiteliales del ovario y hasta 85% aparecen en etapa I en mujeres jóvenes y con baja paridad; generalmente son tumores bien diferenciados y encapsulados, con pocas probabilidades de diseminación linfática (hacia los ganglios), transcelómica (peritoneal) y hematógena. Con estas características puede establecerse el tratamiento conservador, que incluya la estadificación protocolizada.

Con el advenimiento de la laparoscopia se ha evolucionado en el tratamiento de los tumores anexiales de bajo potencial maligno, germinales y epiteliales en estadios tempranos, en grupos altamente especializados.

Durante el embarazo, los tumores anexiales menores de 10 cm se evalúan de acuerdo con la morfología, tamaño de la lesión y concentración de marcadores tumorales; cualquier tumoración unilateral simple, sin evidencia de ascitis y con alto índice de resistencia (ultrasonido Doppler) deberá mantenerse en vigilancia hasta la semana 18 y si persiste o crece se recomienda la exploración quirúrgica. Las pacientes con tumoraciones mayores de 5 cm, complejas, con papilas o bilaterales, o ambos, requerirán exploración quirúrgica, y si persiste hasta la semana 18 o se detecta cualquier aumento (30 a 50%) de su tamaño se recomienda la intervención quirúrgica por laparotomía.

## OBJETIVOS DE LA GUÍA

Actualizar los conocimientos en el tratamiento de lesiones benignas o malignas en pacientes con tumores de ovario, conocer los factores de riesgo asociados con hormonas estimulantes de la ovulación, el valor de los marcadores tumorales en la mujer embarazada, sus alcances y limitaciones; valorar a las pacientes ideales para abordaje quirúrgico, conocer los retos y consideraciones terapéuticas de la laparoscopia en tumores anexiales durante el embarazo.

### Alcance de la guía

Esta guía está dirigida a los profesionales de la salud, ginecoobstetras, ginecólogos oncológicos, cirujanos oncológicos y residentes de las especialidades mencionadas. Pacientes

embarazadas y mujeres posmenopáusicas que puedan beneficiarse del tratamiento de los tumores anexiales.

### Limitaciones de la guía

Esta guía se limita al abordaje diagnóstico y terapéutico en los sitios con recursos tecnológicos y humanos suficientes. Mujeres posmenopáusicas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se conformó un grupo de expertos en cáncer de ovario, quienes definieron los términos para la elaboración de la *Guía de práctica clínica*, miembros del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia (COMEGO). Los temas a tratar fueron seleccionados por su importancia y trascendencia en la especialidad. Todos los participantes se capacitaron en la estrategia de búsqueda electrónica en bases de datos, en las jerarquías de evaluación de la evidencia científica y principios de elaboración de guías de práctica clínica para unificar criterios y disminuir la variabilidad en la búsqueda de la información e interpretación de la calidad de la evidencia científica con la estrategia GRADE y la adaptación al contexto local.

Toda la información recopilada debía ser de los últimos 5 años. Para la guías de práctica clínica se aplicó el criterio inicial que cumpliera con 3 requisitos: *a)* recientes o actualizadas (5 años), *b)* que señalaran los grados de recomendación y nivel de evidencia y *c)* fuentes de información identificadas y relacionadas (citas bibliográficas), pero que además aportaran resultados válidos y, una vez elaboradas, hubieran sido revisadas por otro grupos.

Cuando la información cumplió con los requisitos para ser valorada por los autores, se analizó y, por consenso, se decidió cuál sería la que se tomaría en cuenta para elaborar esta *Guía de práctica clínica*.

### Criterios de inclusión

Se incluyeron artículos con antigüedad no mayor a cinco años, y algunos trabajos originales de mayor antigüedad con respaldo de sus resultados con estudios recientes que no aportaran nueva evidencia o resultados contradictorios. En la evaluación de las guías de práctica clínica se identifi-

caron: la vigencia del documento y que las recomendaciones señalaran, explícitamente, el grado de recomendación, nivel de evidencia y bibliografía que la soporta. En forma complementaria también se buscaron artículos originales obtenidos de sus fuentes primarias.

### Criterios de exclusión

Estudios que no trataran el tema en forma específica, o que trataban solo algún tópico específico relacionado. Se rechazaron los estudios que no estaban en idioma inglés o español o artículos que no estuvieron accesibles por distintas razones.

### Modalidad de interpretación y síntesis de datos

Para esta edición de las *Guías de práctica clínica* se empleó la metodología GRADE, propuesta por el grupo internacional de trabajo colaborativo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>), que es una colaboración informal entre personas interesadas en abordar las deficiencias de los actuales sistemas de clasificación en la atención sanitaria. Su objetivo es desarrollar un método común y razonable para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. La calidad de la evidencia de cada resultado importante se determinó con base en la consideración de sus componentes básicos (diseño del estudio, calidad, consistencia y la valoración si la evidencia es directa o indirecta).

Debido a que la estrategia GRADE tiene dos etapas claramente diferenciadas (calidad y fuerza), puede utilizarse para evaluar la calidad de la información disponible de un tema (como evaluar la calidad en una revisión sistemática) o para formular recomendaciones en el marco de la elaboración de una guía.

Las etapas para la elaboración de las recomendaciones GRADE se establecieron de la siguiente manera:

- a Evaluación de la pertinencia de actualización de la guía.
- b Identificación de los documentos de información secundaria (revisiones sistemáticas, metanálisis) o, en su caso, documentos primarios (estudios clínicos).
- c Revisión, modificación o elaboración de las preguntas clínicas estructuradas.

- d Formulación de la síntesis de la evidencia.
- e Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones.

Para la clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, derivada de la búsqueda de fuentes de información secundaria, se identificaron, evaluaron y seleccionaron los documentos que tuvieran la aplicación del criterio GRADE. Si el documento no presentó tal información se procedió al desarrollo de la metodología GRADE de la siguiente manera:

- Elaboración de la tabla con el resumen de los resultados clínicos importantes para el paciente, de acuerdo con la comparación de cada intervención.
- Establecimiento de la importancia relativa contenida en la tabla de síntesis de la evidencia con los resultados importantes.
- Evaluación de la calidad global de la evidencia a partir de los resultados, con base en los de calidad más baja para los resultados clase. Estos datos provienen de la evaluación individual de cada estudio incluido en el análisis, pudiendo ser muy alta, alta, moderada, baja o muy baja.
- Balance de riesgos y beneficios clasificados como beneficios netos, beneficios con aceptación de riesgos, beneficios inciertos con aceptación de los riesgos y ausencia de beneficios netos.
- Fuerza de la recomendación. En este punto se consideró como fuertemente recomendable o débilmente recomendable cada intervención analizada, señalando la dirección de la recomendación en contra o a favor de la intervención. De esta manera se identificaron cuatro recomendaciones con este criterio, de acuerdo con el sentido presente en la pregunta clínica estructurada: fuertemente recomendable a favor de la intervención, fuertemente recomendable en contra de la intervención, débilmente recomendable a favor de la intervención y débilmente recomendable en contra de la intervención.

### Interpretación del nivel de evidencia

La calidad de la evidencia indica hasta qué punto nuestra confianza en la estimación de un efecto es adecuada para apoyar una recomendación. La calidad de la evidencia se



categoriza como alta, moderada, baja o muy baja. El clínico interpreta que si el nivel de evidencia es alta, que por más investigación que se realice o publique al respecto no modificará nuestra confianza en la estimación del efecto motivo de interés. La calidad de evidencia moderada significa que más investigación puede modificar nuestra confianza en la estimación del efecto. El nivel de evidencia baja significa que muy probablemente más investigaciones van a tener un efecto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto de interés. Finalmente, si la calidad de es muy baja, se interpreta como que cualquier estimación del efecto es sumamente incierta y será modificado por estudios subsecuentes.

### Interpretación de la fuerza de la recomendación

La fuerza de la recomendación indica hasta qué punto puede confiarse al poner en práctica la recomendación y si implicará más beneficios que riesgos. Para los clínicos, las implicaciones de una recomendación fuerte deben interpretarse como que la mayoría de las pacientes debe recibir la intervención recomendada. Los administradores o gestores en salud lo interpretan como que la recomendación puede ser adoptada como política de salud en la mayoría de las situaciones.

Para los clínicos las implicaciones de una recomendación débil significan que se reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias. Para los gestores o administradores de la salud, señalan la existencia de la necesidad de un debate importante con la participación de los grupos de interés.

La calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se inscriben al final de cada recomendación emitida, con la interpretación de los autores. Las referencias bibliográficas que le dan sustento a la recomendación se incluyeron en la síntesis de la evidencia.

La metodología en extenso del protocolo de actualización de las guías de práctica clínica se describe con detalle en el primer capítulo de este libro.

## RESULTADOS

### I. ¿La mujer en edad reproductiva que recibe inductores de la ovulación tiene mayor riesgo de padecer cáncer de ovario?

#### Síntesis de la evidencia

La nuliparidad y ciertas causas de infertilidad (endometriosis) son factores de riesgo para padecer cáncer de ovario. En las mujeres con problemas de fertilidad suelen prescribirse inductores de la ovulación en dosis altas por periodos prolongados; por lo tanto, diversos autores expresan su preocupación del efecto de estas sustancias y el riesgo potencial que representan en la génesis del cáncer de ovario. La relación entre ciertos medicamentos inductores de la ovulación (citrate de clomifeno, menotropinas, o ambos) condiciona la principal causa de cáncer de ovario. Debe considerarse que el citrate de clomifeno funciona indirectamente para inducir la ovulación, y las menotropinas estimulan directamente la foliculogénesis y el reclutamiento folicular.

Brinton (2004), Sanner (2009), Jensen (2009) y Lerner-Geva (2012), entre otros autores, demostraron que el clomifeno, las gonadotropinas, o ambas, no aumentaron la incidencia de cáncer de ovario en pacientes con infertilidad, al comparar este grupo con otro de edad similar.<sup>1,2</sup>

Diversos autores proponen aumento del riesgo de dos a cuatro veces más de padecer algún tumor ovárico limitrofe en pacientes que han recibido inductores de la ovulación y fertilización *in vitro*; sin embargo, este riesgo no es consistente en todos los artículos o se han realizado con poblaciones muy pequeñas, cuyos resultados no pueden generalizarse.<sup>1,3</sup>

No existe evidencia sólida que asocie la prescripción de inductores de la ovulación con aumento sustancial de cáncer ovárico.

En 2013 se reportó un metanálisis de 25 estudios y 182,972 pacientes. Diversos estudios de casos y controles no mostraron incremento del riesgo de cáncer de ovario en mujeres con infertilidad, tratadas con cualquier induc-

tor de la ovulación. Los estudios de cohorte concluyeron que no existe aumento en el riesgo de padecer cáncer de ovario en pacientes tratadas con estos medicamentos al compararlas con mujeres de la misma edad no tratadas.<sup>1</sup> Kurta y su grupo, en el mismo año, señalaron que las pacientes nulíparas, sin importar el número de tratamientos de inducción de la ovulación, tienen mayor riesgo de padecer cáncer de ovario solamente por esta característica.<sup>4</sup> Trabert y colaboradores publicaron los resultados del análisis de 9,825 mujeres con infertilidad y tratamiento con inductores de la ovulación, y no encontraron riesgo elevado de cáncer de ovario.<sup>2</sup>

## RECOMENDACIÓN

1. No hay evidencia suficiente para señalar que las mujeres que reciben inductores de la ovulación tienen más riesgo de padecer cáncer de ovario que las de la misma edad que no los reciben.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación moderada**

## II. ¿Cuál es la utilidad de los marcadores tumorales en el diagnóstico diferencial de malignidad en la mujer embarazada con tumor anexial?

### Síntesis de la evidencia

Hasta en 2% de las mujeres embarazadas se establece el diagnóstico de tumor anexial. La incidencia de tumor anexial que requiere intervención quirúrgica durante el embarazo es de 1 a 2%. Se ha reportado el hallazgo de 1 tumoración anexial por cada 197 cesáreas. La mayor parte de las tumoraciones pélvicas asociadas con el embarazo son benignas y la concentración de los marcadores tumorales varía según la edad gestacional. Esa concentración puede ser normalmente elevada, fluctuar con la edad gestacional o permanecer elevada por alteraciones en la placentación o anomalías fetales (preclampsia, síndrome de Down, defectos del cierre del tubo neural, etc.).<sup>5</sup>

El antígeno CA 125 es un marcador tumoral útil en el seguimiento, pero no tan eficaz en el diagnóstico de cáncer epitelial de ovario, pues se ha detectado elevada con-

centración en diversos padecimientos inflamatorios y en otros tipos de neoplasias (endometrio, páncreas, hígado, pulmón, entre otros). La concentración del antígeno CA 125 de 1,000 a 10,000 puede relacionarse con este tipo de cáncer, pero los valores entre 75 y 150 podrían asociarse con el embarazo o con algún cáncer de ovario con expresión baja de dicho antígeno. Es importante considerar que los tumores mucinosos, de células claras y tumores de bajo potencial maligno suelen expresar concentraciones bajas del antígeno CA 125.<sup>8</sup>

La concentración elevada del antígeno CA 125 durante el embarazo puede proporcionar una concentración basal antes de establecer el tratamiento; sin embargo, no es útil para diferenciar entre una neoplasia maligna de una benigna. De 70 a 75% de los tumores con bajo potencial maligno se encuentran confinados al ovario y sólo la mitad de las pacientes tiene concentraciones elevadas del marcador que no se correlacionan con el estadio clínico.<sup>6,7</sup>

De los tumores germinales, específicamente los disgerminomas, la concentración de deshidrogenasa láctica se eleva durante el embarazo, por lo que este marcador tumoral pierde utilidad para excluir la posibilidad del cáncer.

Aunque los tumores de células germinales suelen asociarse con el embarazo, la fracción  $\beta$  de la gonadotropina coriónica humana y alfafetoproteína tienen uso limitado como marcadores tumorales y deben determinarse antes de la intervención quirúrgica en mujeres embarazadas con sospecha de malignidad.<sup>8</sup>

Durante el embarazo la concentración de alfafetoproteína, fracción  $\beta$  de la gonadotropina coriónica humana e inhibina es sintetizada en la placenta, por lo que su aplicación es limitada como marcador ante la sospecha de algún tipo de cáncer. La concentración del antígeno CA 125 es elevada durante el embarazo por producción en las células deciduales; por lo tanto, se ha sugerido que el punto de corte es de 150 vs 35 U/mL en las pacientes embarazadas y no embarazadas, respectivamente.<sup>8</sup> El HE4 es un marcador sobreexpresado en pacientes con cáncer de ovario, útil en la vigilancia de recurrencia o progresión, pero no para el tamizaje. Se han reportado concentraciones más bajas de este marcador en pacientes embarazadas con cáncer de ovario *versus* no embarazadas sin cáncer (30.5 vs 46.6 pmol/L).<sup>9</sup>



## RECOMENDACIONES

2. El abordaje clínico de mujeres embarazadas con tumores anexiales obliga a descartar el origen maligno de estas neoplasias.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación fuerte**

3. La determinación de marcadores tumorales seriados puede ser útil en mujeres embarazadas con tumores anexiales.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación moderada**

4. El antígeno CA 125 suele estar elevado durante el embarazo y aunque las concentraciones mayores de 150 U/mL se asocian con mejor sensibilidad, no aseguran el diagnóstico de malignidad.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación débil**

5. La función del marcador HE4 durante el embarazo, para orientar el diagnóstico de malignidad en la mujer con tumor anexial sigue, sin definirse.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación débil**

### III. ¿Cuál es la utilidad de los marcadores tumorales séricos en la mujer posmenopáusica con hallazgos ultrasonográficos de tumor anexial?

#### Síntesis de la evidencia

El marcador tumoral CA 125 (descrito por Bast y colaboradores en 1981) se reconoce como un determinante antigénico de una glucoproteína de alto peso molecular. Actualmente es el biomarcador más utilizado en la detección del cáncer de ovario. En pacientes adultos, el antígeno CA125 se expresa en los tejidos derivados del epitelio celómico y mülleriano, y epitelios del páncreas, colon, vesícula biliar, pulmón, riñón y estómago. Este antígeno puede estar elevado en padecimientos no relacionados con el cáncer de ovario. Cuando los valores son menores de 35 U/L se consideran normales. El antígeno CA125 se eleva en 50 a 60% de las mujeres con cáncer epitelial de ovario en estadio I y en 75 a 90% de las pacientes con enfermedad avanzada.<sup>10</sup>

La búsqueda de otros biomarcadores sigue en investigación y la proteína epidídima humana (HE4), principalmente de-

tectada en el epitelio de los tejidos genitales sanos, se encuentra elevada en pacientes con cáncer de ovario epitelial. El antígeno HE4 vs CA 125 tiene mayor especificidad en pacientes posmenopáusicas, debido a que no parece expresarse en grandes cantidades en pacientes con neoplasias benignas, principalmente endometriomas. En una revisión sistemática de mujeres con enfermedad ginecológica sospechada, HE4 demostró mayor especificidad (93 vs 78%), pero similar sensibilidad (79%) que el antígeno CA125 para identificar la enfermedad benigna de cáncer de ovario.<sup>10,11</sup>

El índice de riesgo de malignidad (RMI), desarrollado por Jacobs y colaboradores (1990), es una fórmula que incorpora la concentración del antígeno CA125, el marcaje ultrasonográfico y el estado menopáusico para determinar la probabilidad de malignidad en pacientes con tumoración anexial. También se desarrollaron dos algoritmos para evaluar el riesgo de malignidad en mujeres con tumores anexiales: 1) algoritmo de riesgo de malignidad (ROMA) y 2) prueba OVA1. El estudio ROMA determina las concentraciones séricas de HE4 y CA125 en estado menopáusico, y la prueba OVA1, sin el antígeno CA125, comprende biomarcadores detectados por espectrometría de masa: B-2 microglobulina, transferrina, transtiretina, y apolipoproteína. OVA1 y ROMA parecen tener similar sensibilidad, pero ROMA tiene mayor especificidad (75 vs 43%).<sup>10,11</sup>

Es necesario el estudio sistemático para llegar al diagnóstico de tumores de ovario con estudios de imagen. Deben evitarse las intervenciones innecesaria y no colocar o establecer el riesgo de la enfermedad en estadios avanzados, pues la mayoría de las mujeres sólo tiene lesiones benignas.<sup>12,13</sup>

El *International Ovarian Tumor Analysis* (IOTA) desarrolló diversos abordajes para distinguir los tumores anexiales malignos y benignos con guías ultrasonográficas. Estos abordajes se dividen en dos estrategias: la primera consiste en la predicción del riesgo con dos modelos de regresión logística (LR1 y LR2) según las variables demográficas y ultrasonográficas; y la segunda en simples hallazgos de características ultrasonográficas, principalmente descripciones de tumores benignos o malignos. La sensibilidad reportada de ROMA, RMI y los ultrasonografistas expertos fue de 84.7% (77.9 a 90%), 76% (68.4% a 82.6%) y 96.7% (92.4 a 98.9%), respectivamente; y la especificidad de 76.8% (70.7 a 82.2%), 92.5% (88.1 a 95.5%) y 90.2% (85.5 a 93.7%), respectivamente. El estudio se efectuó en una unidad de tercer nivel en

Europa, con ultrasonografistas expertos y elevada prevalencia de enfermedad maligna en la cohorte.<sup>12,13</sup>

En el ensayo *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer* (PLCO), después 12.4 años de seguimiento no se encontraron ventajas en la mortalidad con la combinación de ultrasonografía transvaginal y determinación del antígeno CA125. El algoritmo individualizado en pacientes a través del tiempo probablemente ofrecerá la mejor combinación de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo.<sup>12,13</sup>

## RECOMENDACIONES

6. La evaluación de mujeres posmenopáusicas con tumores anexiales detectados por ultrasonido incluye: examen físico minucioso y determinación sérica del antígeno CA 125.

**Nivel de evidencia fuerte. Recomendación fuerte**

7. La concentración normal del antígeno CA 125 descarta el origen maligno de tumoración anexial, pues 50% de las pacientes en etapa temprana y entre la tercera y cuarta parte en etapa avanzada con cáncer de ovario resultan con determinaciones en de los límites normales.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

8. La determinación de HE4 tiene mayor especificidad en pacientes posmenopáusicas, debido a que se eleva con menor frecuencia en procesos ginecológicos benignos.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación débil**

### *IV. ¿Cuál es la función de la cirugía conservadora de la fertilidad en la mujer con tumor limítrofe de ovario?*

#### Síntesis de la evidencia

En 1971 la FIGO propuso el término: tumores de “bajo potencial maligno” y en 1975 la OMS adoptó el sinónimo de “limítrofes”. Hoy en día se recomienda la clasificación que distingue a los tumores de ovario limítrofes (BOT) en: 1) BOT clásicos, 2) BOT con implantes no invasores y patrón micropapilar, y 3) BOT con implantes invasores.

Los tumores de ovario limítrofes representan 15 a 20% de los tumores serosos. Entre los BOT, 53 a 65% son serosos, de 32 a 42 mucinosos y menos de 5% corresponden a endometriales, de células claras, de Brenner y otros tipos histológicos. Su incidencia es de 2.5 por cada 100,000 mujeres al año en Estados Unidos, y se registró un incremento de 2.6 a 5.5 por cada 100,000 mujeres entre 1978 a 2006 en Dinamarca. El promedio de edad al momento de establecer el diagnóstico es de 45 años, y 34% de los casos es menor de 40 años.

Estos datos, además del incremento en la incidencia del primer embarazo en mujeres mayores de 30 años de edad, indican que más pacientes con tumores de ovario limítrofes deseen conservar su fertilidad potencial.

La cuestión del tratamiento conservador y las opciones terapéuticas alternativas para conservar la fertilidad son cada vez más importantes.

El tratamiento quirúrgico depende de la edad de la paciente, sus deseos reproductivos, estadio FIGO de la enfermedad y coexistencia de implantes invasores. El riesgo de recurrencia depende de esos factores, del tipo de cirugía, histología y concentración sérica del antígeno Ca 125.

La estadificación de la FIGO es el factor de mayor pronóstico para la recurrencia y supervivencia en pacientes con tumores de ovario limítrofes y carcinomas invasores. La tasa de supervivencia a cinco años en estadio I es de 97 a 99% y disminuye de 70 a 95% a diez años debido a recurrencias tardías, y de 65 a 87% en estadios II y III a cinco años.

La estadificación no óptima en pacientes con tumores de ovario limítrofes tiene mal pronóstico, debido a que sin la exploración peritoneal profunda, puede haber implantes peritoneales invasores. La importancia de la correcta estadificación implica la necesidad de cambiar el tratamiento quirúrgico y el coadyuvante postoperatorio en caso de encontrar alguna enfermedad concomitante. Además, la estadificación no óptima es un predictor de recurrencia, porque estas mujeres tienen incluso el doble de recurrencias.

Los estudios transoperatorios por congelación tienden a subdiagnosticar los casos con tumores de ovario limítrofes

en tumores benignos (25 a 30%), y a los carcinomas en tumores de ovario limítrofes (20 a 30%).

Los procedimientos estandarizados comprenden: exploración minuciosa de la cavidad abdominal, salpingooforectomía bilateral, histerectomía total, omentectomía infracólica, lavado peritoneal para obtención de una muestra citológica, resección de todas las lesiones macroscópicas sospechosas y múltiples biopsias peritoneales (incluido el epiplón, capa serosa intestinal, mesenterio y peritoneo pélvico y abdominal); sin embargo, esta práctica está en desuso debido a su baja sensibilidad y poca utilidad de las biopsias al azar cuando no se detectan lesiones sospechosas. En los casos de tumores de ovario limítrofes mucinosos se realiza apendicectomía para excluir metástasis ováricas, cuyo origen es un carcinoma primario del apéndice. Las linfadenectomías pélvicas y paraaórticas son innecesarias porque la afectación de los ganglios linfáticos no disminuye la tasa de supervivencia, ni su resección la aumenta.

Las pacientes con tratamiento radical tienen tasa de recurrencia incluso de 5%, y con tratamiento conservador de 25%. La tasa de recurrencia se correlaciona con el tipo de tratamiento conservador (salpingooforectomía o cistectomía), que es mayor con cistectomía (10 y 42%) y periodo de recurrencia más corto (16 meses para cistectomía bilateral vs 48 meses para salpingooforectomía unilateral y cistectomía contralateral); sin embargo, en el único estudio aleatorizado no se registraron diferencias en la tasa acumulada de recurrencias, pero la tasa acumulada de embarazos y la probabilidad acumulada de un primer embarazo fue mayor en pacientes sometidas a cistectomía bilateral vs salpingooforectomía unilateral y cistectomía contralateral. También se observó que las pacientes con cistectomía bilateral tuvieron menor tiempo de recurrencia y tasa más alta de tratamiento radical en la recurrencia.

Respecto de la obtención de una biopsia de ovario contralateral, cuando el ovario es macroscópicamente normal, la detección de casos de tumores limítrofes es muy baja, con recurrencias incluso con la biopsia normal del ovario contralateral y con efectos secundarios en la fertilidad debido a las adherencias postoperatorias.

En pacientes con riesgo elevado de recurrencia, después de algún tratamiento conservador de la fertilidad, deberá

determinarse si disminuye su supervivencia, pero tal parece que no.

Uno de los factores que aumentan la tasa de recurrencia después del tratamiento conservador es el estadio de la enfermedad (particularmente en tumores de ovario limítrofes serosos donde pueden encontrarse implantes peritoneales en 15 a 40% de los casos). La enfermedad extraovárica es poco común en pacientes con tumores de ovario limítrofes mucinosos.

Es raro el riesgo de mortalidad en pacientes con tratamiento conservador para tumores de ovario limítrofes serosos e implantes peritoneales no invasivos. La resección completa de los implantes es decisiva en este contexto. La probabilidad estimada de recurrencia en estadios tempranos es de 13% y en pacientes con implantes peritoneales de 38%. En contraste con la escasa bibliografía de pacientes con implantes invasores, la seguridad de la cirugía conservadora parece ser cuestionable y debe realizarse con precaución.

La única situación en que la enfermedad recurrente puede afectar la supervivencia después del tratamiento conservador es cuando la naturaleza de la recurrencia es invasora (2 a 3% en pacientes con tumores de ovario limítrofes tratadas en forma conservadora). La probabilidad estimada de mortalidad en estadios tempranos es de 0.5% y en pacientes con implantes peritoneales de 2%. En pacientes con tumores serosos el único factor pronóstico para recurrencia invasora es el estadio de la enfermedad, y con tumores mucinosos parecen ser más susceptibles a recurrencias invasoras, aún en estadios I; por lo tanto, en la mayoría de los casos unilaterales deberá realizarse salpingooforectomía en lugar de cistectomía para evitar el riesgo de recurrencia invasora.

Un punto de controversia es si las pacientes con cirugía conservadora deben llevarse a cirugía radical, y extirpar el útero y el ovario remanente después de completar su deseo reproductivo, llegar a la menopausia o esperar la posibilidad de recurrencia de la enfermedad, independientemente de la edad de la paciente.

Debido a que el estadio de la enfermedad es el factor más importante al establecer el diagnóstico, puede completarse la cirugía al momento de la recurrencia en pacientes en estadios tempranos, y al momento de satisfacer el deseo

reproductivo en pacientes en estadios avanzados o con implantes peritoneales con microinvasión o invasión; sin embargo, en pacientes con tumores de ovario limítrofes mucinosos tratadas con salpingooforectomía es menos clara esta indicación, porque la mayor parte son unilaterales.

La probabilidad estimada de embarazos espontáneos es de 54%. Los factores que pueden influenciar estos resultados son: tipo de tratamiento conservador (la cistectomía mejora los resultados), edad de la paciente (más bajo en mujeres mayores de 40 años) y subtipo histológico (mejor en tumores no serosos, especialmente los mucinosos: 87 contra 13% serosos). Otros factores que pueden afectar la tasa de fertilidad son el abordaje laparoscópico y la decisión de alguna cirugía realizada en 2 o 3 pasos (cirugía inicial, reestadificación, segunda mirada), pero no hay información convincente al respecto.

Las pacientes con tumores de ovario limítrofes tienen antecedente de infertilidad (10 a 35%), especialmente cuando son serosos, bilaterales o con patrón micropapilar.

Las técnicas de reproducción asistida son una buena opción. La fertilización *in vitro* se utiliza con mayor frecuencia que la hiperestimulación ovárica. La probabilidad de embarazo es de 80% y de recurrencia de 23%; sin embargo, es importante la atención de las pacientes en centros de conservación de la fertilidad por oncólogos y expertos en reproducción, con la finalidad de establecer el tratamiento conservador de los tumores de ovario limítrofes y evaluar las diversas opciones de tratamiento para conservar la fertilidad y las técnicas de reproducción asistida.

A pesar de la falta de consenso, una revisión sistemática semestral parece ser un periodo lógico. Las modalidades de seguimiento incluyen: examen físico sistemático, ultrasonido transvaginal y evaluación del marcador tumoral; sin embargo, la detección de alguna lesión ovárica no significa recurrencia de tumores de ovario limítrofes. En este caso ayudará la resonancia magnética con contraste dinámico cuantitativo, con una curva tipo II para tumores de ovario limítrofes y una curva tipo III para carcinoma ovárico.

## RECOMENDACIONES

9. Las mujeres ideales para cirugía conservadora son:
  - Pacientes menores de 40 años de edad

- Neoplasia en etapa I
- Tumor de bajo potencial maligno y germinal
- Mujeres que deseen conservar su fertilidad y llevar seguimiento exhaustivo.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación moderada**

10. Debe establecerse la estadificación estandarizada.

**Nivel de evidencia fuerte. Recomendación fuerte**

11. La cirugía conservadora de la fertilidad no afecta a las pacientes con tumores de bajo potencial maligno en estadio I.

**Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte**

12. La cistectomía genera mayor tasa y menor intervalo de recurrencias que la salpingooforectomía.

**Nivel de evidencia moderado. Recomendación fuerte**

13. La cistectomía produce mayor tasa de fertilidad que la salpingooforectomía.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación moderada**

14. Debe descartarse la biopsia de ovarios contralaterales macroscópicamente normales.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación débil**

**V. ¿La laparoscopia versus laparotomía es más segura y efectiva en la mujer con cáncer de ovario en estadio I de la FIGO?**

## Síntesis de la evidencia

La meta de la estadificación quirúrgica es establecer el diagnóstico, evaluar la extensión de la enfermedad y extirpar al máximo el tumor macroscópico.<sup>14</sup> La estadificación quirúrgica del cáncer de ovario por laparoscopia es similar al procedimiento intraabdominal por laparotomía, excepto que requiere dos o más incisiones pequeñas para introducir los instrumentos.

Se utilizan endobolsas para la extracción de los especímenes y evitar el derrame o posible siembra de contenido del tumor, además de evitar el contacto con las heridas del sitio de los

puertos.<sup>15</sup> Los quistes deben aspirarse y si son sólidos deben morcelarse dentro de la bolsa para facilitar su extracción por las heridas de los puertos. Los especímenes de mayor tamaño, como el omento, deben extraerse a través de la vagina junto con el útero al momento de la histerectomía.<sup>16,17</sup>

Existen diferentes estudios no aleatorizados en pacientes con cáncer de ovario temprano tratadas por laparoscopia que señalan a la estadificación quirúrgica como un procedimiento seguro y técnicamente posible.<sup>18-22</sup> Las ventajas de la laparoscopia incluyen: incisiones pequeñas, menor pérdida hemática, recuperación más rápida de la paciente, estancia hospitalaria corta, menores complicaciones e infecciones postoperatorias y mejor visualización del tumor dentro del abdomen (la imagen puede amplificarse).<sup>15,16,23</sup> Debido a la recuperación más rápida que brinda la intervención por laparoscopia *versus* laparotomía, puede iniciarse más tempranamente la quimioterapia,<sup>15,20</sup> con un efecto potencial favorable en la supervivencia. Sin embargo, la laparoscopia se ha relacionado con mayor tasa de ruptura intraoperatoria de quistes de apariencia benigna<sup>24</sup> o límite<sup>25</sup> que puede resultar en estadificación mayor en pacientes con cáncer de ovario no sospechoso de estadio Ia o Ib a Ic.<sup>24</sup> Algunos aspectos de la estadificación quirúrgica protocolizada, particularmente la linfadenectomía retroperitoneal, pueden ser técnicamente difíciles de realizar por laparoscopia y, por lo tanto, la laparoscopia debe restringirse únicamente a mujeres con alteraciones benignas.<sup>26</sup> Otras desventajas de la laparoscopia incluyen: mayor tiempo quirúrgico y posibilidad de metástasis a los sitios de los puertos, aunque se considera mínimo.<sup>14</sup> Se ha demostrado que la administración de CO<sub>2</sub> a pacientes con pneumoperitoneo para facilitar la cirugía disminuye el pH peritoneal,<sup>27,28</sup> que puede activar enzimas que aumentan la mitosis celular y la producción del factor de crecimiento. Además, puede haber daño mecánico al mesotelio con la cirugía laparoscópica prolongada, y de esta forma aumenta el riesgo de metástasis a la cavidad abdominal.<sup>29,30</sup>

### **Efecto en la supervivencia**

De acuerdo con el *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER), las tasas de supervivencia global para los estadios Ia, Ib y Ic del adenocarcinoma de ovario (incluidos los tumores límite) son de 94, 91 y 80%, respectivamente;<sup>31</sup> sin embargo, la información de la supervi-

vencia en relación con el abordaje quirúrgico (laparotomía *versus* laparoscopia) es limitada.

Los estudios tienen diversos sesgos en el tiempo de seguimiento o tamaño del tumor, y repercuten en los siguientes resultados: la supervivencia total varía de 89 a 94% para laparoscopia *versus* 86 a 100% para la laparotomía; y la supervivencia libre de progresión es de 78 a 100% para la laparoscopia *versus* 78 a 100% de laparotomía, sin diferencias estadísticamente significativas.<sup>15-17,21,22,33-34</sup>

### **Viabilidad del procedimiento por laparoscopia**

La viabilidad técnica de la laparoscopia se relaciona con la cantidad de ganglios obtenidos, tamaño del epiplón, tiempos quirúrgicos y derrame intraoperatorio del tumor.

Todos los estudios reportan resultados similares en la obtención de ganglios para ambas técnicas. Solo dos reportes señalan el tamaño del epiplón sin diferencias estadísticas.<sup>32,21</sup> Algunos estudios reportan tiempos más prolongados<sup>15,16,32,33</sup> y otros mencionan tiempos más cortos con la laparoscopia.<sup>21,22,34</sup> Las diferencias probablemente se relacionen con la capacidad de los cirujanos y las técnicas laparoscópicas entre los equipos de investigadores.

En cuanto a la ruptura o derrame del tumor durante la cirugía, un estudio reporta este evento con mayor frecuencia la laparoscopia, otros cinco no señalan diferencias<sup>17,21,22,33,34</sup> y uno más menciona una diferencia estadística importante y mayor tamaño del tumor con laparotomía.<sup>16</sup>

### **Seguridad del procedimiento laparoscópico**

La estadificación quirúrgica del cáncer de ovario es un procedimiento radical asociado con complicaciones vasculares, nerviosas, linfáticas, intestinales y urinarias severas. Las complicaciones postoperatorias comunes incluyen: infección de la herida, íleo, fiebre y linfocelos.<sup>15-17,21</sup> Las complicaciones reportadas con laparoscopia son: hernias umbilicales,<sup>16</sup> hematoma retroperitoneal,<sup>15-17,21</sup> lesión vascular, linfocelos, daño del nervio obturador, lesión u oclusión intestinal, y lesión en los uréteres.<sup>15,16,18,20,21,33</sup>

En todos los estudios,<sup>21</sup> excepto uno, la pérdida sanguínea fue estadísticamente menor con laparoscopia. Además, la



tasa de transfusión en los grupos de laparoscopia fue máximo de 15% y con laparotomía siempre están por arriba de 30%.<sup>15-17,21,22,32,33,35-37</sup>

Aunque hay estudios de metástasis en los sitios de los puertos, no existen reportes de los estadios tumorales. Estas metástasis se relacionan con estadios avanzados, pero hay estudios de enfermedad avanzada que no reportan metástasis y se relacionan con el uso de endobolsas y cierre por capas de las heridas de los sitios de los trócares.<sup>16,17,20,21,32</sup>

### **Repercusión en la calidad de vida y costos**

La laparoscopia representa más costos debido al uso de material desechable y del quirófano, pero es más elevado el de hospitalización para laparotomía porque requiere estancias prolongadas de recuperación.<sup>16,32,38</sup>

Se reportan menores calificaciones en las escalas de dolor para la laparoscopia.<sup>16</sup>

### **Requerimiento de estudios adicionales**

Un metanálisis de ocho estudios aleatorizados comparó el tratamiento laparoscópico vs laparotomía en pacientes con cáncer de ovario y señala seguridad y complicaciones estadísticamente significativas menores con laparoscopia y complicaciones intraoperatorias similares para ambos.<sup>39</sup> Es posible que con el tiempo estas mismas conclusiones se consideren para la cirugía de ovario en estadios I, pero aún no existe suficiente evidencia que lo respalde. No encontramos suficiente evidencia para recomendar la laparoscopia en mujeres con cáncer de ovario en estadio I; sin embargo, algunos grupos incluyen la opción del procedimiento laparoscópico en pacientes seleccionadas, realizado por cirujanos oncólogos adiestrados en esta técnica.

Debido a los avances tecnológicos en instrumentos y al aumento en las habilidades quirúrgicas, se ha expandido la laparoscopia en pacientes con cáncer ginecológico; sin embargo, hay variaciones regionales importantes en las habilidades de los cirujanos que operan este tipo de neoplasia.

### **RECOMENDACIÓN**

15. La laparoscopia es un método seguro y produce menos complicaciones que la laparotomía. Está indica-

da en pacientes con cáncer de ovario en estadio I y se limita a grupos sumamente especializados.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación débil**

### **VI. ¿Qué especialista puede detectar los tumores anexiales y cuáles son las intervenciones más efectivas y seguras en la mujer embarazada?**

#### **Síntesis de la evidencia**

La incidencia de tumores anexiales durante el embarazo varía de 1 a 81 e incluso 1 a 8,000 embarazos.<sup>40,41</sup>

El cáncer de ovario es una complicación poco frecuente durante el embarazo y su incidencia se estima en 1 a 12,000 casos.<sup>42</sup>

La mayor parte de las tumoraciones anexiales se diagnostican como hallazgo del ultrasonido del primer trimestre del embarazo. Este hallazgo es ampliamente reportado, debido al extenso uso del ultrasonido prenatal. Los tumores que persisten durante el segundo trimestre del embarazo representan riesgo de torsión, ruptura u obstrucción del trabajo de parto, y problemas con el diagnóstico diferencial.<sup>43</sup> (Anexos 2 y 3)

#### **RECOMENDACIONES**

16. El ultrasonido doppler abdominal y transvaginal (valora el flujo del tumor anexial, tabique componente sólido grueso, índice de pulsatilidad y resistencia) es el primer abordaje cuando se sospecha un tumor maligno. Las mujeres posmenopáusicas con quistes simples, CA 125 elevado y tumor de 5 a 10 cm, o mayor, deben operarse.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación moderada**

17. La resonancia magnética es el estudio de segunda línea de los tumores anexiales, pues hasta 20% de las lesiones diagnosticadas ultrasonográficamente son indeterminadas. En la paciente embarazada no debe administrarse medio de contraste (el gadolinio está clasificado en categoría C: aumenta la incidencia de malformacio-



nes en el esqueleto y la acumulación en el líquido amniótico).

**Nivel de evidencia débil. Recomendación moderada**

18. Los marcadores tumorales CA 125 y el antígeno carcinoembrionario pueden resultar elevados por el mismo evento obstétrico. El CA125 permanece elevado en más de 80% de los tumores serosos de ovario; sin embargo, no es confiable porque puede aumentar su concentración en múltiples enfermedades benignas. El Ca 125 suele estar elevado en 50% de las neoplasias en etapa I.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación moderada**

19. La mayor parte de los tumores anexiales del embarazo desaparecen espontáneamente. El tratamiento quirúrgico está indicado en pacientes con tumor anexial y sospecha de malignidad. Los tumores anexiales persistentes pueden provocar torsión (1 a 22%), ruptura (0.9%) y obstruir el trabajo de parto (2 a 17%). La intervención quirúrgica está indicada en pacientes con tumor persistente o crecimiento de la neoplasia, con la finalidad de evitar un cuadro de abdomen agudo.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación moderada**

20. Los tumores complejos y persistentes del ovario pueden diagnosticarse como malignos incluso en 10% de los casos, y argumentar que la observación puede tener resultados desfavorables.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación moderada**

21. El abordaje quirúrgico de un tumor ovárico es por laparatomía exploradora. La laparoscopia puede provocar efectos secundarios en mujeres embarazadas como: acumulación de bióxido de carbono a la cavidad uterina (produce acidosis fetal por conversión del bióxido de carbono a ácido carbónico) y lesiones uterinas por diferentes instrumentos quirúrgicos. La laparoscopia debe realizarla personal capacitado sólo en el primer trimestre del embarazo; sin embargo, puede aumentar la frecuencia de abortos.

**Nivel de evidencia débil. Recomendación débil**

## REFERENCIAS

1. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;13;8.
2. Trabert B, Lamb EJ, Scoccia B, et al. Ovulation-inducing drugs and ovarian cancer risk: results from an extended follow-up of a large United States infertility cohort. *Fertil Steril* 2013;100(6):1660-6.
3. Mahdavi A, Pejovic T, Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertil Steril* 2006;85(4):819-26.
4. Kurta ML, Moysich KB, Weissfeld JL, Youk AO, Bunker CH, Edwards RP, et al. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: results from a U.S.-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:1282-92.
5. Balthazar U, Steiner AZ, Boggess JF, Gehrig PA. Management of a persistent adnexal mass in pregnancy: what is the ideal surgical approach? *J Minim Invasive Gynecol* 2011;19(6):720-5.
6. Yu-jin Koo, Jeong-Yeol Park, Dae-Yeon Kim, Jong-Hyeok Kim, Yong-Man Kim, Young-Tak Kim, Joo-Hyun Nam. Laparoscopic versus open surgery for adnexal tumor in pregnant women. *Gynecol Min Invas Ther* 57-60.
7. Lee GS, Hur SY, Shin JC, Kim SP. Elective vs conservative management of ovarian tumors in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85(3):250-4.
8. Sarandakou A, Protonotariou E, Rizos D. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007;44(2):151.
9. Moore RG, Miller MC, Eklund EE, Lu KH, Bast RC Jr, Lambert-Messerlian G. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(4):349.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. The role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of the epithelial ovarian cancer: ACOG committee opinion num.477. *Obst Gynecol* 2011;117:742-6.
11. Longoria TC, UelandFR, Zhang Z, et al. Clinical performance of a multivariate index assay for detecting early-stage ovarian cancer. *Am J Obst Gynecol* 2014;210:78.e1-9.
12. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 2011;61:183-203.
13. Moore RG, McLaughlan S, Bast RC. Current state of biomarker development for clinical application in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116:240-245.
14. Schorge JO, Eisenhauer EE, Chi DS. Current surgical management of ovarian cancer. *Hematology/Oncology Clin North Am* 2012;26:93-109.
15. Ghezzi F, Cromi A, Uccella S, Bergamini V, Tomera S, Franchi M, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the surgical management of apparent early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:409-13.
16. LeeM, Kim SW, Lee SH, Yim GW, Kim JH, Kim JW, et al. Comparisons of surgical outcomes, complications, and costs be-

- tween laparotomy and laparoscopy in early-stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:251-6.
17. Park J-Y, Bae J, Lim MC, Lim SY, Seo S-S, Kang S, et al. Laparoscopic and laparotomic staging in stage I epithelial ovarian cancer: a comparison of feasibility and safety. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1202-9.
  18. Colomer AT, Jimenez AM, Bover Barcelo MI. Laparoscopic treatment and staging of early ovarian cancer. *J Minimal Inv Gynecol* 2008;15:414-9.
  19. Ghezzi F, Cromi A, Siesto G, Serati M, Zaffaroni E, Bolis P. Laparoscopic staging of early ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:S7-13.
  20. Nezhat FR, Ezzati M, Chuang L, Shamshirsaz AA, Rahaman J, Gretz H. Laparoscopic management of early ovarian and fallopian tube cancers: surgical and survival outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:e1-6.
  21. Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of early-stage ovarian and fallopian tubal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2012-9.
  22. Park JY, Kim JJ, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Laparoscopic management of early stage epithelial ovarian cancer. *J Minimal Inv Gynecol* 2010;17:S90
  23. Gad M, El Khoully NI, Soto E, Brodman M, Chuang L, Nezhat FR, et al. Differences in perioperative outcomes after laparoscopic management of benign and malignant adnexal masses. *Gynecol Oncol* 2011;22:18-24.
  24. Muzii L, Angioli R, Zullo M, Panici PB. The unexpected ovarian malignancy found during operative laparoscopy: incidence, management, and implications for prognosis. *J Minimal Inv Gynecol* 2005;12:81-9.
  25. Fauvet R, Bocara J, Dufournet C, Poncelet C, Darai E. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Oncol* 2005;16:403-10.
  26. Vergote I. Role of surgery in ovarian cancer: an update. *Acta Chirur Belg* 2004;104:246-56.PMID 15285533.
  27. Bergstrom M, Falk P, Park PO, Holmdahl L. Peritoneal and systemic pH during pneumoperitoneum with CO2 and helium in a pig model. *Surg Endos* 2008;22:359-64.
  28. Kuntz C, Wunsch A, Bödeker C, Bay F, Rosch R, Windeler J, et al. Effect of pressure and gas type on intraabdominal, subcutaneous, and blood pH in laparoscopy. *Surg Endos* 2000;14:367-71.
  29. Green FL. Principles of cancer biology in relation to minimal access surgical techniques. *Semin Lapros Surg* 1995;2:155-7.
  30. Volz J, Köster S, Spacek A, Paweltz N. The influence of pneumoperitoneum used in laparoscopic surgery on an intraabdominal tumor growth. *Cancer* 1999;86:770-4.
  31. Kosary CL, Chapter 16: Cancer of the ovary. In Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J editor(s). SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. [http://seer.cancer.gov/publications/survival/surv\\_ovary.pdf](http://seer.cancer.gov/publications/survival/surv_ovary.pdf). Bethesda: National Cancer Institute, 2007:133-44
  32. Chi D, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Ivy J, Rhee E, Moore K, et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging of apparent stage I ovarian and fallopian tube cancers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1614-9.
  33. Hua KQ, Jin FM, Xu F, Zhu ZL, Lin JF, Feng YJ. Evaluations of laparoscopic surgery in the early stage malignant tumor of ovary with lower risk. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005;85:169-72.
  34. Park J, Kim D, Kim J, Kim Y, Kim Y, Nam J. Laparoscopic versus laparotomic surgical staging for early-stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;120:S72.
  35. Childers JM, Aqua KA, Surwit EA, Hallum AV, Hatch KD. Abdominal-wall tumor implantation after laparoscopy for malignant conditions. *Obstet Gynecol* 1994;84:765-9.
  36. Gleeson N, Nicosia SV, Mark JE, Hoffman MS, Cavanagh D. Abdominal wall metastases from ovarian cancer after laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:522-3.PMID 8018126.
  37. O. Leminen A, Lehtovirta P. Spread of ovarian cancer after laparoscopic surgery: report of eight cases. *Gynecol Oncol* 1999;75:387-90.PMID 10600294.
  38. Nezhat FR, DeNoble SM, Liu CS, Cho JE, Brown DN, Chuang L, et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging and debulking of apparent advanced stage ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. *J Soc Laparos Surg* 2010;14:155-68.
  39. Zullo F, Falbo A, Palomba S. Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2012;10-16.
  40. Eralp Baser, Adnexal masses encountered during cesarean delivery. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2013;123:124-126..
  41. Yacobozzi M. Adnexal masses in pregnancy *Semin Ultrasound* 2012;33:55-64.
  42. Phelan N, Conway GS. Management of ovarian disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:985-92.
  43. Hoover K, Jenkins TR. Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(2):97-102.

ANEXOS

**Anexo 1**

**Glosario de definiciones operacionales**

**Cáncer.** Tumor maligno originado por la pérdida de control del crecimiento de las células, que puede invadir estructuras adyacentes o propagarse a sitios lejanos y provocar la muerte.

**CA-125.** Proteína o marcador tumoral que se detecta en el suero sanguíneo.

**Diagnóstico.** Resultado del análisis de una situación médica, cuya finalidad es identificar la enfermedad de origen.

**Estadio clínico.** Describe la extensión del cáncer con base en pruebas diagnósticas y examen físico.

**Factores de riesgo.** Condiciones internas y externas que favorecen la manifestación de alguna enfermedad.

**Marcador tumoral.** Sustancia encontrada en el cuerpo que sugiere la coexistencia de un tumor.

**Manejo conservador.** Tratamiento quirúrgico que preserva la fertilidad sin afectar el resultado oncológico.

**Cirugía radical (cirugía citorreductora).** Intervención quirúrgica que incluye la remoción de la mayor cantidad posible del tumor, para facilitar el efecto de la quimioterapia.

**Paciente de alto riesgo.** Paciente con cáncer de mama y ovario, con antecedente de dos o más familiares con cáncer de ovario o mama de primer grado; un familiar con cáncer de ovario a cualquier edad y un familiar con cáncer de mama diagnosticada antes de los 50 años de edad; un familiar con cáncer de ovario a cualquier edad y dos familiares con cáncer de mama diagnosticados antes de los 60 años; tres o más familiares con cáncer de colon, dos o más familiares con cáncer de colon y uno con cáncer de estómago, ovario, endometrio, conducto uterino o cáncer de intestino delgado en dos generaciones y que una de estas neoplasias se diagnostique antes de los 50 años de edad; mutación genética BRCA1 y BRCA2.

**Tamizaje.** Prueba de detección masiva, de manera intencionada, para identificar oportunamente alguna enfermedad o trastorno de salud específico en individuos aparentemente sanos.

**Tumores con bajo potencial maligno.** Tumor seroso epitelial que cumple los siguientes criterios histológicos: estratificación del recubrimiento epitelial de las papilas, proyecciones papilares microscópicas con pleomorfismo epitelial, atipia, actividad mitótica y ausencia de invasión al estroma.

**Tumor de ovario epitelial.** Neoplasia que se origina en el epitelio superficial. Es el más frecuente de los tumores ginecológicos.

**Anexo 2**

**Estrategia de búsqueda**

Palabras clave (MeSH):

- (“ovarian tumor in pregnancy “[MeSH Terms] OR (“ovarian”[All Fields] AND “tumor”[All Fields] AND “neoplasms”[All Fields]) OR “ovarian tumor in pregnancy “[All Fields] OR (“ovarian”[All Fields] AND “cancer”[All Fields]) OR “ovarian cancer”[All Fields]) AND (“fertility”[MeSH Terms] OR “fertility”[All Fields]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND (“2011/01/01”[PDAT] : “2014/12/31”[PDAT])) AND “humans”[MeSH Terms]).

**Anexo 3**

**Cuadro 1.** Histología y etapas clínicas en pacientes con cáncer de ovario (Fuente: Adapted from Heinz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et. Al Int Gynecol Obstet 2003;83 (Suppl. 1):135-166) PMID 14763172.

Histología	Estadio IA (n=550)	Estadio IIIC (n=1,793)
Seroso	23%	67%
Mucinoso	38%	7%
Endometroide	19%	14%
Células claras	10%	4%
Indiferenciado	3%	7%
Tumores mixtos	6%	2%

**Cuadro 2.** Incidencia de tumores anexiales durante el embarazo

Neoplasia	%
Dermoide	25
Quiste del cuerpo luteo, funcional o paraovárico	17
Cistadenoma seroso	14
Cistadenoma mucinoso	11
Endometrioma	8
Carcinoma	2.8
Tumor de bajo potencial maligno	3
Leiomioma	2

**Cuadro 3.** Tipos de cáncer de ovario durante el embarazo (n=68)

Tipo de tumor	%
Tumor de células germinales	35.3
Tumor de bajo potencial maligno	27.9
Carcinoma epitelial invasor	25
Tumores del estroma	11.8

Fuente: Dgany R, Shoham Z, Atar E et al. Ovarian carcinoma during pregnancy: a study of 23 cases in Israel between the years 1960 and 1984. *Gynecol Oncol* 1989;33:326-331.

Zhao XY, Huang HK, Lian LJ et al. Ovarian cancer in pregnancy; a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature, *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:8-15.