
CÁNCER DE OVARIO: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Fecha de búsqueda de información: Mayo 2009

Fecha de elaboración: Junio 2009

Fecha de actualización: Mayo 2011

Institución responsable: Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C.

Coordinador del grupo:

Dr. Carlos Aranda Flores

Médico cirujano. Especialista en Oncología. Egresado de la UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología. Miembro de la mesa directiva del Consejo Mexicano de Oncología.

Autores:

Dra. Ana Cristina Arteaga Gómez

Médica cirujana. Especialista en Ginecología, Oncología y Colposcopia. Egresada del Instituto Nacional de Perinatología. Certificada por el Consejo de Ginecología y Obstetricia de México. Instituto Nacional de Cancerología.

Dr. David Muñoz González

Médico cirujano Especialista en Ginecología, Oncología y Colposcopia. Egresado de la Escuela Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Instituto Nacional de Cancerología y Ginecología Oncológica.

Revisores internos:

Dr. Carlos Aranda Flores

Médico cirujano. Especialista en Oncología. Egresado de la UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología. Miembro de la mesa directiva del Consejo Mexicano de Oncología.

Dr. Gonzalo Márquez Acosta

Médico cirujano. Especialista en Oncología. Egresado de La Universidad Anáhuac. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología.

Dr. Emilio José Olaya Guzmán

Médico cirujano. Especialista en Oncología. Egresado de la Universidad La Salle. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncología.

Revisores externos:

Dr. Gilberto Solorza Luna

Médico cirujano. Especialista en Oncología. Médico Adscrito al Departamento de Oncología Ginecológica del Instituto Nacional de Cancerología.

Conflicto de intereses:

Ninguno declarado. El financiamiento de la presente Guía de Práctica Clínica ha sido en su totalidad por el COMEGO y con el apoyo de los autores participantes.

TABLA DE CONTENIDO

Página

Resumen estructurado	399
Resumen de las recomendaciones	400
Introducción	401
Objetivos de la Guía	402
Alcance de la Guía	402
Material y métodos	403
Resultados	404
Anexos	410
Referencias bibliográficas	414

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: El cáncer de ovario se encuentra entre las más frecuentes neoplasias de la mujer, a nivel mundial sigue ocupando el quinto lugar, y el tercer lugar en México, correspondiendo a un 3.9%; por grupos de edad ocupa el primer lugar en menores de 19 años y de 20 a 29 años, para luego descender al tercer lugar entre los 30 y 69 años de edad.

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.⁽¹⁾

Objetivo: Realizar una revisión crítica del diagnóstico y manejo del cáncer de ovario en etapas iniciales

Material y métodos: Se conformó un grupo de expertos con quienes se definieron cuatro tópicos de controversia para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica (GPC). Se efectuó la búsqueda de la información por vía electrónica teniendo como palabras clave: *ovarian neoplasms*, *ovarian neoplasms AND screening*, *ovarian neoplasms AND pregnancy*, *ovarian neoplasms AND ovulation induction*, *ovarian neoplasms AND borderline*.

La búsqueda se efectuó en las bases electrónicas: Dare, TripDataBase, SUM Database, Cochrane, PubMed, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y el Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), así como revisiones sistemáticas (UpToDate). En su caso, para actualizar información o para analizar los datos originales, se buscaron las fuentes de información primaria en PubMed.

Se recopiló la información de las Guías de Práctica Clínica (GPC) publicadas en los 5 años previos, que cumplieran con 3 requisitos: a) recientes y/o actualizadas a 5 años, b) que señalaran los grados de recomendación y nivel de evidencia y c) fuentes de información identificadas y relacionadas (citas bibliográficas), pero además que aportaran resultados válidos, y una vez publicadas, que hubieran sido sometidas a revisiones externas.

La información recolectada fue valorada por los autores, se hizo un análisis de la información, y por consenso entre los mismos, se decidió cuales eran las recomendaciones que se tomarían en cuenta para la elaboración de esta GPC.

Resultados: Los resultados provenientes de estudios observacionales han demostrado que el tamizaje del cáncer de ovario muestra una relación costo efectividad desfavorable para reducir el impacto de incidencia y mortalidad.

Los factores de riesgo son heterogéneos e influyen en forma independiente a las características de la paciente acorde a su edad, genética, cáncer de mama asociado y antecedentes reproductivos; en la actualidad no existe evidencia directa que apoye que los medicamentos para la fertilidad aumenten el cáncer de ovario.

En pacientes jóvenes en edad reproductiva y/o embarazadas, el tratamiento conservador del cáncer de ovario es de primera elección, valorando la estirpe histológica y corroborando la enfermedad localizada en el ovario.

Conclusiones: El cáncer de ovario es una neoplasia que debe ser considerada por el médico gineco-obstetra en su práctica diaria, tanto por sospecha clínica como ultrasonográfica. No hay ventajas objetivas en costo-beneficio del tamizaje.

Las intervenciones diagnósticas y terapéuticas deben ser realizadas por personal especializado, ya que del tratamiento quirúrgico inicial depende el pronóstico de la paciente.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

Factores de riesgo

1. La evidencia sugiere que el tratamiento de la infertilidad no incrementa el riesgo para cáncer de ovario, ya que se necesita un seguimiento a largo plazo. (Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B)
2. En ausencia de estudios que soporten una correlación entre los tumores de ovario y las terapias utilizadas en los trastornos de fertilidad, su indicación debe ser individualizada. (Nivel de evidencia II, Grado de recomendación C)
3. Los resultados sugieren que los medicamentos utilizados en el tratamiento de infertilidad son seguros y sin riesgo para el desarrollo de cáncer ovárico. (Nivel de evidencia II, Grado de recomendación C)

Tamizaje

4. El CA-125 y la AFP son marcadores con baja sensibilidad para el diagnóstico de cáncer de ovario asociado al embarazo. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación B)
5. La DHL es un marcador sensible para tumores germinales subtipo disgerminoma. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación B)
6. En el último trimestre del embarazo, la determinación sérica de estos marcadores debe ser considerada como referencia para el tratamiento definitivo. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación B)
7. El cáncer de ovario es uno de los diagnósticos diferenciales cuando la mujer presenta síntomas abdominales inespecíficos. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación B)
8. La determinación del CA-125 en mujeres con síntomas abdominales vagos no se recomienda de rutina. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación B)
9. La valoración ultrasonográfica de la vascularidad central en masas anexiales es un parámetro importante para diferenciar benignidad de malignidad. (Nivel de evidencia 2, Grado de recomendación A)
10. El índice de riesgo de malignidad (RMI) puede ser utilizado como predictor de una masa maligna. Valores del RMI mayores de 200 deben ser referidos a un centro oncológico. (Nivel de evidencia 2, Grado de recomendación A)

Tratamiento

11. No existe evidencia de que el tratamiento quirúrgico conservador del cáncer de ovario de los tumores limítrofes tengan un efecto adverso en la sobrevida en pacientes estadio I. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B)
12. Una cirugía conservadora para cáncer de ovario como la cistectomía, incrementa la recurrencia de la enfermedad, pero no afecta la sobrevida. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B)

13. En las pacientes con estadios II-III y IV de tumores con bajo potencial maligno, está recomendado el tratamiento con histerectomía abdominal más salpingo ooforectomía y estadificación completa. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B)

INTRODUCCIÓN

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 vida.

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 afección.⁽²⁾

En México, 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 x 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⁽¹⁾ 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 desconocida.⁽³⁾

El cáncer de ovario en forma general se divide en tumores no epiteliales y epiteliales, este último representa el 90% de los casos (Anexo 3, Tabla 1).

Los tumores epiteliales de superficie se denominan así porque se derivan del epitelio superficial ovárico. La complejidad aparente de su clasificación es más fácil de comprender si se toman en cuenta los criterios histopatológicos tales como: tipo celular, grado de atipia citológica y patrón de crecimiento.

Los tumores de la superficie epitelial se clasifican en cinco tipos celulares diferentes: serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras y células transicionales. Los tres grados de atipia citológica 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.⁽²⁾

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.

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 o no de la enfermedad.⁽⁴⁾ Los tumores no epiteliales del estroma y de los cordones sexuales constituyen un término que fue elegido por la Organización Mundial de la Salud para incluir tumores compuestos por células de la granulosa, células de Sertoli, células de Leydig, células de la teca y células del estroma ovárico. Estos tumores pueden existir en formas puras de cualquiera de los tipos celulares antes mencionados, pero con frecuencia corresponden a mezclas de elementos celulares en proporciones y grado de diferenciación variables.

Los tumores de células germinales constituyen un grupo heterólogo de neoplasias que comprenden alrededor del 20 al 25% de todos los tumores de ovario. Afectan sobre todo a niñas y mujeres jóvenes y representan la mayoría de los tumores de la población pediátrica. Un tercio de estos tumores es neoplásico, mientras que sólo el 4% de los que afectan a todos los grupos de edad es maligno. La sintomatología en etapas tempranas y avanzadas de la enfermedad es inespecífica. Los síntomas más frecuentes se relacionan con la extensión de la enfermedad fuera de la pelvis. El dolor abdominal (53%) y la inflamación (46%) son los síntomas de presentación más frecuentes, aunque también se manifiestan: edema (22%), compresión pélvica (18%), constipación intestinal (17%) y sangrado transvaginal (13%). En los casos avanzados, la presencia de ascitis y derrame pleural es la norma.

Los niveles séricos del marcador tumoral CA-125 que exceden la cifra de 35 U/ml. están presentes en el 83% de las mujeres con cáncer epitelial de ovario avanzado, por lo que para el diagnóstico de etapas tempranas no es útil.

El diagnóstico se sospecha por el hallazgo ultrasonográfico que muestra la presencia de lesión sólido-quística floculada, por último, el estudio tomográfico nos apoya en definir la extensión de la enfermedad, así como los órganos afectados por la misma.

El tratamiento estándar para etapas iniciales consiste en cirugía, seguida de quimioterapia. La supervivencia global depende del estadio de la enfermedad en su presentación inicial. En general, la supervivencia a 5 años (Anexo 3, Tabla 2) para el estadio I de la enfermedad es del 85%, y para el estadio IV del 10%.^(3,4)

OBJETIVOS DE LA GUÍA

Evaluar factores de riesgo, la efectividad de las intervenciones de tamizaje, y tratamiento conservador de cáncer de ovario en mujeres en edad reproductiva y embarazada.

ALCANCE DE LA GUÍA

Esta guía es aplicable a todas las mujeres con cáncer de ovario en edad reproductiva y embarazadas. Podrá ser consultada por el personal médico (médicos generales, gineco-obstetras y oncólogos) para la toma de decisiones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se conformó un grupo de expertos quienes definieron los términos para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica (GPC) del Colegio; los tópicos a tratar fueron definidos por su controversia dentro de la especialidad. Todos los participantes fueron capacitados en la estrategia para la búsqueda electrónica de bases de datos, así como las jerarquías en la evaluación de la evidencia científica y principios sobre la elaboración de esta guía, para de esta forma unificar criterios. Cada grupo de expertos definió su estrategia para la búsqueda de la información. Las definiciones operacionales de los conceptos empelados en esta guía se encuentran en el Anexo 1.

Se inició la búsqueda de la información por vía electrónica, teniendo como palabras clave o MeSH: *ovarian neoplasm, borderline ovarian tumors, induction of ovulation, pregnancy, screening, diagnosis and ovarian cancer*.

Para fuentes de información primaria se consultaron las bases electrónicas (PubMed, Ovid). Para fuentes de información secundarias se emplearon los metabuscadores TripDatabase y SUMSearch.

La estrategia de búsqueda en las bases de datos electrónicas para fuentes de información primaria y secundaria se presenta en el Anexo 2.

Toda la información recopilada debía ser de los últimos 5 años. Para las GPC se aplicó el criterio inicial que cumpliera con tres requisitos: a) recientes y/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 además, que aportaran resultados válidos y, una vez publicadas, hubieran sido sometidas a revisiones externas.

Una vez que la información cumplió con los requisitos para ser valorada por los autores, se hizo un análisis de la información, y por consenso entre los mismos, se decidió cuál era la información que se tomaría en cuenta para la elaboración de esta GPC.

Criterios de inclusión

Para las fuentes de información primarias y secundarias se restringió la búsqueda a documentos emitidos del 2003 a la fecha. En la evaluación de las Guías de Práctica Clínica se identificó la vigencia, el grado de recomendación y el nivel de evidencia, así como la bibliografía que la soporta.

Primarias. Estudios de texto completo para su análisis y con población de estudio con diagnóstico de cáncer de ovario en etapa temprana.

En los estudios para diagnóstico, tamizaje, tumores con bajo potencial maligno y embarazo se incluyeron estudios de población abierta, por falta de evidencia en fuentes primarias.

En relación a los inductores de ovulación y el riesgo de cáncer epitelial de ovario se incluyeron meta-análisis.

Criterios de exclusión

Aquellos estudios que no respondían a las preguntas clínicas relevantes, con datos incompletos, o artículos no disponibles.

Criterios de eliminación

Estudios en donde las variables no respondían a las preguntas clínicas planteadas, o cuyas recomendaciones o conclusiones no se aplican en nuestra población.

Modalidad de interpretación y síntesis de datos

Los autores revisaron las recomendaciones y por consenso se aceptaron aquellas en que coincidieron los expertos, las diferencias de opinión fueron resueltas revisando la fuente de información y analizando la utilidad de los resultados cuestionados.

RESULTADOS

Preguntas estructuradas, síntesis de la evidencia y recomendaciones

Factores de riesgo

¿Las mujeres con infertilidad que se someten a inductores de ovulación presentan mayor riesgo para desarrollo de cáncer de ovario que las mujeres de la población general?

Se ha sugerido que las mujeres con infertilidad que reciben inductores de ovulación tienen un riesgo alto para cáncer de ovario, asociado biológicamente a dos hipótesis que se han postulado como promotores potenciales del cáncer de ovario:

- 1) El cáncer de ovario epitelial resulta de la ovulación repetida con un efecto acumulado de microtrauma sobre el epitelio ovárico, que puede llevar a una transformación maligna (hipótesis de la ovulación incesante).
- 2) La exposición persistente de gonadotropinas endógenas y exógenas, secundariamente con concentraciones elevadas de E²; ambos pueden ser directamente carcinogénicos.⁽⁵⁾

El riesgo estimado para cáncer de ovario reportado en los estudios de cohorte está basado en comparación con la población general y, probablemente, sobrestimado. Estos estudios tienen limitación en la información sobre el tipo específico del medicamento utilizado. En dichos estudios el incremento en el riesgo es del 1.4-2.5 para las mujeres que usaron medicamentos para infertilidad y que se compararon con las que no usaron estos medicamentos.

El riesgo para citrato de clomifeno depende de la dosis y del tiempo utilizado, el riesgo relativo (RR) asociado a un uso prolongado de citrato de clomifeno (12 meses o más) fue de 11.1 (IC 95%, 1.5-82). Aún hay contradicción en las diferencias observadas.

La relación entre la infertilidad y el riesgo de cáncer de ovario no epitelial es menos sólida. En los medicamentos para infertilidad y cáncer germinal se sugiere que estos tumores pueden estar presentes antes de la administración de estos medicamentos, y su crecimiento puede ser favorecido por los niveles de gonadotropinas.⁽⁶⁾

En general, estudios epidemiológicos sobre el uso de medicamentos tienen problemas metodológicos, tales como muestras pequeñas de estudio, seguimiento corto, baja prevalencia de infertilidad y uso de medicamentos, por lo que el posible efecto del uso de medicamentos para infertilidad sobre el riesgo de cáncer de ovario se ha subestimado.

Varios estudios epidemiológicos han establecido una asociación entre los inductores de ovulación y el cáncer de ovario, dicha asociación no se ha establecido mediante estudios clínicos controlados con

asignación aleatoria. La mayoría de dichos estudios no describen el tipo de medicamento prescrito, dosis y duración del tratamiento. La evidencia sugiere que el tratamiento de la infertilidad no incrementa el riesgo para cáncer de ovario ya que se necesita un seguimiento a largo plazo.^(6,8)

Recomendaciones:

1. *La evidencia sugiere que el tratamiento de la infertilidad no incrementa el riesgo para cáncer de ovario, ya que se necesita un seguimiento a largo plazo. (Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B)*

2. *En ausencia de estudios que soporten una correlación entre los tumores de ovario y las terapias utilizadas en los trastornos de fertilidad, su indicación debe ser individualizada. (Nivel de evidencia II, Grado de recomendación C)*

3. *Los resultados sugieren que los medicamentos utilizados en el tratamiento de infertilidad son seguros y sin riesgo para el desarrollo de cáncer ovárico. (Nivel de evidencia II, Grado de recomendación C)*

Tamizaje

En las mujeres embarazadas con tumores anexiales, ¿cuál es la utilidad de los marcadores tumorales para el diagnóstico diferencial de malignidad?

Las masas anexiales se presentan en el 1 a 2% de todos los embarazos, y la asociación de cáncer de ovario y embarazo es rara, con una incidencia de 1 en 8,000 a 1 en 20,000 casos. En las pacientes jóvenes los tumores de las células germinales se presentan con mayor frecuencia, seguidos de los tumores de bajo potencial maligno.

El CA 125 (glicoproteína antigénica de alto peso molecular) es un marcador tumoral inespecífico, ya que a menudo está elevado en otros carcinomas como el de endometrio, trompa de Falopio, endocérvix, páncreas, hígado, pulmón y mama; así como en personas con enfermedades hepáticas, pancreatitis, padecimientos inflamatorios del tubo digestivo, embarazo y endometriosis.

Aproximadamente, el 85% de las pacientes con cáncer epitelial muestra 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.⁽⁹⁾

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 igual que 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.

En los tumores germinales, específicamente disgerminomas, los niveles de la deshidrogenasa láctica se elevan durante el embarazo, por lo que los marcadores tumorales pierden utilidad para excluir la

posibilidad del cáncer. Aunque los tumores de las células germinales son los que comúnmente se asocian al embarazo, la fracción β y la α feto proteína tienen un uso limitado como marcadores tumorales durante el embarazo, éstos pueden ser obtenidos antes de la intervención quirúrgica en mujeres con sospecha de malignidad.

Durante el embarazo los niveles de la alfafetoproteína, la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana y la inhibina son sintetizados en la placenta, por lo que el uso como marcadores en la evaluación de la sospecha de un cáncer es limitado. Los niveles del CA-125 son elevados durante el embarazo por su producción en las células deciduales, por lo que se ha sugerido que el nivel de corte es de 120 U/ml comparado con 35 U/ml de las pacientes no embarazadas.⁽⁹⁾

Recomendaciones:

4. *El CA-125 y la AFP son marcadores con baja sensibilidad para el diagnóstico de cáncer de ovario asociado al embarazo. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación B)*

5. *La DHL es un marcador sensible para tumores germinales subtipo disgerminoma. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación B)*

6. *En el último trimestre del embarazo la determinación sérica de estos marcadores debe ser considerada como referencia para el tratamiento definitivo. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación B)*

¿Cuál es la utilidad de las pruebas de tamizaje en la detección de cáncer de ovario?

Estudios retrospectivos demuestran que la mayoría de las mujeres con cáncer de ovario se diagnostican en etapas avanzadas. No existe evidencia de que se identifiquen signos o síntomas sugestivos de cáncer de ovario temprano, las pacientes se presentan con síntomas gastrointestinales inespecíficos, que a menudo son diagnosticadas con síndrome de colon irritable.

Las concentraciones elevadas de CA-125 son asociadas a tumores malignos de páncreas, mama, pulmón, colon y ovario; sin embargo, condiciones benignas tales como la menstruación, endometriosis, inflamación pélvica y enfermedades del hígado 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 las pacientes que recientemente se sometieron a una laparotomía.⁽²⁾

En el 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. En un estudio multicéntrico prospectivo donde se incluyeron 181 mujeres sometidas preoperatoriamente a ultrasonido tridimensional, se evaluó la vascularidad central de las masas anexiales, de las cuales 144 correspondieron a masas benignas, 11 fueron tumores de bajo potencial maligno y 26 malignos.

El índice para la presencia de vasos centrales en masas malignas y tumores con bajo potencial maligno fue de 4.9 (IC 95% 2.1-12). La localización de vasos centrales en una masa anexial es un parámetro importante para hacer el diagnóstico diferencial preoperatorio de masas benignas de malignas.⁽⁹⁾ Numerosos estudios han demostrado que en las mujeres con masas pélvicas, la determinación del CA125, examen pélvico y ultrasonido mejoran la sensibilidad y especificidad para el cáncer de ovario (Cuadro 1).⁽¹⁰⁾

Cuadro 1. Sensibilidad y especificidad del CA-125 para la detección del cáncer de ovario en masas anexiales.

Indicadores	CA-125 > 30 años	Valores de referencia > 35 años	(UI/mL) > 65 Años
Sensibilidad	81	78	56.4-72
Especificidad	75	82-95	99-99.2
Valor predictivo positivo	58	82	93

Ultrasonido pélvico

El diagnóstico temprano del cáncer de ovario es crítico, debido a que no se ha desarrollado una prueba de tamizaje apropiada para esta enfermedad, por lo tanto, la detección temprana del cáncer de ovario incluye ultrasonido trasvaginal, CA-125 o ambos. El ultrasonido trasvaginal solo, en mujeres asintomáticas ha reportado una sensibilidad del 81%, especificidad del 98%, valor predictivo positivo del 9.4% y valor predictivo negativo del 99.9%. Sin embargo, el tamizaje en mujeres asintomáticas para masas pélvicas no es recomendado, cabe resaltar que el ultrasonido trasvaginal solo, o combinado con CA-125 es recomendado en mujeres con masas pélvicas sintomáticas y mujeres de alto riesgo para cáncer de ovario.⁽¹¹⁾

El índice de riesgo de malignidad (RMI) ultrasonográfica puede ser usado como predictor de malignidad en masas anexiales de ovario. Actualmente, las escalas RMI 1 y RMI 2 establecen una relación entre los hallazgos ultrasonográficos, estado menopáusico y los valores del CA-125 preoperatorios. El RMI 2 da mayor peso a los hallazgos ultrasonográficos y al estado menopáusico comparado con el RMI 1.

En la comparación respecto al índice de riesgo de malignidad (Anexo 3, Tabla 3), en estudios comparativos del RMI 2 usando un corte como índice de malignidad de 200, la escala RMI 2 fue más sensible que la escala RMI 1 en un 74 a 80%, una especificidad del 89 al 92% y un valor predictivo positivo del 80%. La escala RMI es un método disponible para medir si una masa anexial es probablemente maligna. Las mujeres con RMI mayor de 200 deben ser referidas a un centro especializado en cáncer.

Al valorar el RMI en un estudio prospectivo en 173 mujeres de más de 30 años, admitidas para la laparotomía por masa pélvica, con una sensibilidad del 71%, una especificidad del 96% y un valor predictivo positivo del 89%, en el cáncer de ovario estadios II III y IV la sensibilidad se incrementó al 90%, sin pérdida sustancial de la especificidad.^(9,10)

Sin embargo, la efectividad de las estrategias de tamizaje no ha sido bien establecida, y actualmente el tamizaje anual para el cáncer de ovario es particularmente indicado en poblaciones consideradas de alto riesgo, reportando una reducción en la mortalidad por arriba del 50% anual.⁽¹²⁾

Recomendaciones:

7. *El cáncer de ovario es uno de los diagnósticos diferenciales cuando la mujer presenta síntomas abdominales inespecíficos. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación B)*

8. *La determinación del CA-125 en mujeres con síntomas abdominales vagos no se recomienda de rutina. (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación B)*

9. La valoración ultrasonográfica de la vascularidad central en masas anexiales es un parámetro importante para diferenciar benignidad de malignidad. (Nivel de evidencia 2, Grado de recomendación A)

10. El índice de riesgo de malignidad (RMI) puede ser utilizado como predictor de una masa maligna. Valores del RMI mayores de 200 deben ser referidos a un centro oncológico. (Nivel de evidencia 2, Grado de recomendación A)

¿Cuál es la utilidad del manejo quirúrgico conservador de las pacientes con tumores de ovario con bajo potencial maligno?

El 6 al 20% de los tumores epiteliales de ovario se han descrito como tumores limítrofes de bajo potencial maligno, los cuales se caracterizan por proliferación celular y atipia nuclear, con ausencia de invasión estromal. Éstos ocurren generalmente en mujeres jóvenes con una edad promedio de 39 años. A pesar de los hallazgos histológicos que sugieren malignidad, el pronóstico de dichas pacientes es excelente, comparado con los carcinomas invasores de ovario. La supervivencia global a 5 años para estadios tempranos es del 98%, y para estadios avanzados del 92%.

Histológicamente, el 50% son serosos, 46% mucinosos, 4% mixtos, endometrioides, células claras o tumores de Brenner. El 30% son bilaterales, los cuales pueden estar asociados a enfermedad extraovárica en el 35%.^(3,4)

La presencia de implantes microinvasores ha sido analizada como un posible factor pronóstico, en un meta-análisis de 295 estudios y 4,129 pacientes con estadios avanzados los implantes indican un pronóstico adverso.

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, remover el tumor macroscópicamente visible, y apendicetomía en tumores mucinosos.⁽⁴⁾ Sin embargo, considerando que este tipo de tumores se presenta 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.^(13,14)

Es importante señalar que dichas recaídas ocurren en promedio 39 años después del tratamiento inicial. Este punto debe ser considerado para un seguimiento cuidadoso y prolongado de estas pacientes, mediante ultrasonido pélvico.

Con base en estos resultados nosotros podemos considerar que la cirugía conservadora de ovario es segura en el estadio I de la enfermedad (salpingo ooforectomía, omentectomía infracólica, biopsias peritoneales y lavado peritoneal).

Se identificaron 193 pacientes con implantes no invasores, de los cuales el 15% presentó recurrencia después de una cistectomía, por lo que la preservación de la fertilidad mediante un tratamiento conservador debe ser considerado. Sin embargo, el incremento en el riesgo de desarrollar persistencia o recurrencia de la enfermedad después de una cistectomía, más implantes invasores, debe ser tratado mediante una cirugía radical, donde la linfadenectomía puede ser omitida debido a que no existen diferencias en recurrencia o sobrevida de la enfermedad.^(15,16)

La biopsia del ovario normal contralateral no es recomendada, ya que puede interferir con la fertilidad como resultado del proceso adherencial.

Considerando el incremento en la persistencia y recurrencia de la enfermedad en pacientes con implantes invasores, ésta debe ser tratada con tratamiento quirúrgico radical.^(17,18)

Recomendaciones:

11. No existe evidencia de que el tratamiento quirúrgico conservador del cáncer de ovario de los tumores limítrofes tenga un efecto adverso en la sobrevida en pacientes estadio I. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B)

12. Una cirugía conservadora para cáncer de ovario como la cistectomía, incrementa la recurrencia de la enfermedad, pero no afecta la sobrevida. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B)

13. En las pacientes con estadios II-III y IV de tumores con bajo potencial maligno, está recomendado el tratamiento con histerectomía abdominal más salpingo ooforectomía y estadificación completa. (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B)

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 tener como resultado la muerte.

CA-125. Proteína o marcador tumoral que puede ser detectada a nivel sérico.

Diagnóstico. Es el resultado del análisis de una situación, con el fin de seleccionar los problemas identificados.

Estadio clínico. Describe la extensión del cáncer basado en pruebas diagnósticas y examen físico.

Factores de riesgo. Condiciones internas y externas que favorecen el desarrollo de una enfermedad.

Marcador tumoral. Sustancia encontrada en el cuerpo, que sugiere la presencia de un tumor.

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

Manejo quirúrgico radical (cirugía citoreductora). Cirugía 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; 2 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; un familiar con cáncer de ovario a cualquier edad y 2 familiares con cáncer de mama diagnosticados antes de los 60 años; 3 ó más familiares con cáncer de colon, o 2 ó más familiares con cáncer de colon y uno con cáncer de estómago, ovario, endometrio, tracto urinario o cáncer de intestino delgado en 2 generaciones y que uno de estos cánceres sea diagnosticado antes de los 50 años; mutación genética BRCA1 y BRCA2.

Tamizaje. Prueba de detección masiva realizada de manera intencionada, con el objeto de identificar oportunamente una enfermedad o un trastorno de salud específico en individuos aparentemente sanos.

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

Tumor de ovario epitelial. Tumor de ovario que se origina en el epitelio superficial, y es el más frecuente.

Ultrasonido Doppler. Técnica que utiliza ondas ultrasónicas para identificar patrones de flujo sanguíneo anormal, que pueden indicar la presencia de un tumor.

ANEXO 2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

MeSH

"Ovarian Neoplasms"[Mesh] AND (("2003"[PDAT] : "2009"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms])

Ovarian cancer borderline

(borderline[All Fields] AND (("ovarian neoplasms"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "ovarian neoplasms"[MeSH Terms] OR ovarian tumors[Text Word])) AND (("2003"[PDAT] : "2009"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp] AND "adult"[MeSH Terms])

Ovarian neoplasms diagnostic

("Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR "Ovarian Neoplasms/diagnosis"[Mesh]) AND "Mass Screening"[Mesh] AND (("2003"[PDAT] : "2009"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND Meta-Analysis[ptyp] AND "adult"[MeSH Terms])

Ovarian neoplasms pregnancy

"Ovarian Neoplasms"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh] AND (("2003"[PDAT] : "2009"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp] AND "adult"[MeSH Terms])

Ovarian neoplasms and ovulation induction

"Ovarian Neoplasms"[Mesh] AND "Ovulation Induction"[Mesh] AND (("2003"[PDAT] : "2009"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND "female"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms])

ANEXO 3. TABLAS 1, 2 Y 3

Tabla 1. Clasificación histopatológica de las neoplasias ováricas.

Tumores epiteliales	Tumores de células germinales
Cistadenocarcinoma seroso	Disgerminoma
Cistadenocarcinoma mucinoso	De senos endodérmicos
Células claras	Carcinoma embrionario
Carcinoma indiferenciado	Coriocarcinoma
Carcinoma endometroide	Teratoma
Tumor de Brenner	Mixtos
No clasificables	
Del estroma del cordón sexual	Otros
Tumor de células de Sertoli-Leydig	De células lipídicas
De células de la granulosa	Metastáticos
Ginandroblastoma	No clasificables
Androblastoma	
No clasificables	

Tabla 2. Sistema de estadificación y supervivencia a cinco años en mujeres con tumores epiteliales de ovario (FIGO).

ESTADIO	EXTENSIÓN	SUPERVIVENCIA
I:	Cáncer limitado a los ovarios (15%)	80%
Ia:	Limitado a un ovario, cápsula intacta, sin tumor en superficie ovárica, sin ascitis.	90%
Ib:	Tumor en ambos ovarios, cápsula intacta, sin tumor en superficie ovárica, sin ascitis.	82%
Ic:	Ia o Ib, con cualquiera de los siguientes: Rotura capsular, tumor en superficie ovárica, células malignas en ascitis o lavado peritoneal.	76%
II:	Tumor que lesiona uno o ambos ovarios con extensión pélvica.	63%
Ila:	Extensión o implantes, o ambos, a útero o trompas, o ambos.	66%
IIb:	Extensión a otros tejidos pélvicos.	63%
IIc:	Ila o IIb con células malignas en ascitis o lavado peritoneal.	62%
III:	Tumor que compromete uno o ambos ovarios con confirmación microscópica de metástasis peritoneal fuera de la pelvis o metástasis a ganglios linfáticos regionales, o ambas cosas.	30%
IIIa:	Metástasis microscópica en peritoneo fuera de la pelvis.	50%
IIIb:	Metástasis macroscópica en peritoneo fuera de la pelvis ≤ 2 cm.	25%
IIIc:	Metástasis en peritoneo fuera de la pelvis > 2 cm o metástasis a ganglios linfáticos regionales, o ambas cosas.	15%
IV:	Metástasis a distancia. Si hay derrame pleural se debe confirmar histológicamente. Las metástasis a hígado deben ser parenquimatosas.	5%

Tabla 3. Escala de riesgo de índice de malignidad.

HALLAZGOS	IRM 1	IRM 2
Ultrasonográficos	0 = ninguno	0 = ninguno
+ quiste multilobulado	1 = 1 anormalidad	1 = 1 anormalidad
+ áreas sólidas	3 = 2 ó + anormalidades	4 = 2 ó + anormalidades
+ tumor bilateral		
+ ascitis		
+ metástasis intraadominales		
Premenopáusica	1	1
Postmenopáusica	3	4
CA 125	U/ml	U/ml

IRM = escala ultrasonográfica x escala menopáusica x niveles de CA 125 U/ml.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anónimo. Registro hospitalario de cáncer, Compendio de cáncer 2000-2004. *Cancerología* 2007;2:200-87.
2. Bhoola S, Hoskins WJ. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:1399-410.
3. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007;25:2928-37.
4. Kumpulainen S, Kuoppala T, Leminen A, Komulainen M, Puistola U, Sankila R, et al. Surgical staging, treatment, and follow-up of borderline tumors in different hospital categories: A prospective nationwide survey in finland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:610-4.
5. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Obstet Gynecol* 2004;103:1194-203.
6. Mahdavi A, Pejovic T, Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: A critical review of the literature. *Fertil Steril* 2006;85:819-26.
7. Fortin A, Morice P, Thoury A, Camatte S, Dhainaut C, Madelenat P. Impact of infertility drugs after treatment of borderline ovarian tumors: Results of a retrospective multicenter study. *Fertil Steril* 2007;87:591-6.
8. Kashyap S, Davis OK. Ovarian cancer and fertility medications: A critical appraisal. *Semin Reprod Med* 2003;21:65-71.
9. Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, Testa AC, Van Holsbeke C, Domali E, et al. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum ca-125. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1706-14.
10. Geomini PM, Kluivers KB, Moret E, Bremer GL, Kruitwagen RF, Mol BW. Evaluation of adnexal masses with three-dimensional ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2006;108:1167-75.
11. Lykins EL, Pavlik EL, Andrykowski MA. Validity of self-reports of return for routine repeat screening in an ovarian cancer screening program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:490-3.
12. Havrilesky LJ, Sanders GD, Kulasingam S, Myers ER. Reducing ovarian cancer mortality through screening: Is it possible, and can we afford it? *Gynecol Oncol* 2008;111:179-87.
13. Cusido M, Balaguero L, Hernández G, Falcón O, Rodríguez-Escudero FJ, Vargas JA, et al. Results of the national survey of borderline ovarian tumors in Spain. *Gynecol Oncol* 2007;104:617-22.
14. Fauvet R, Poncelet C, Boccard J, Descamps P, Fondrinier E, Darai E. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: A french multicenter study. *Fertil Steril* 2005;83:284-90; quiz 525-286.
15. Lackman F, Carey MS, Kirk ME, McLachlin CM, Elit L. Surgery as sole treatment for serous borderline tumors of the ovary with noninvasive implants. *Gynecol Oncol* 2003;90:407-12.
16. Romagnolo C, Gadducci A, Sartori E, Zola P, Maggino T. Management of borderline ovarian tumors: Results of an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 2006;101:255-60.
17. Desfeux P, Camatte S, Chatellier G, Blanc B, Querleu D, Lecuru F. Impact of surgical approach on the management of macroscopic early ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2005;98:390-5.
18. Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC, Webb PM. Risk factors for benign, borderline and invasive mucinous ovarian tumors: Epidemiological evidence of a neoplastic continuum? *Gynecol Oncol* 2007;107:223-30.