

# HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE OVARIO

*·Dr. Arturo Novoa Vargas.*

## **RESUMEN.**

El cáncer de ovario es una enfermedad cargada de paradigmas y un problema grave de salud. Importa conocer su historia natural, pues es de origen multifactorial y entender su comportamiento desde sus factores de riesgo, hasta la muerte por sus metástasis en el huésped sigue siendo un reto para el grupo oncológico. Se efectuó una revisión bibliográfica analítica para actualizar los conceptos más recientes de su origen, evolución, factores de riesgo, horizonte pre-clínico y sus manifestaciones clínicas; hasta llegar al deceso casi inminente del huésped.

**Palabras clave:** historia natural, cáncer de ovario.

## **ABSTRACT.**

Ovary cancer is a charged disease of paradigms and serious health problem. Important know it's natural history, because has a multifactor origins, and understood it's behavior since risk factors until patient's dead, because metastatic disease in neighbor is reality a challenger for oncology group. In this work we made a bibliographic, analytic review that's brings up concepts related since theirs sources, evolution, preclinical horizon, and clinical symptoms until the dead of host.

• Cirujano oncólogo, Quintana Roo 87-516, Col. Roma sur CP: 06770. Méx DF.

E-mail: [novoart@prodigy.net.mx](mailto:novoart@prodigy.net.mx)    [www.drarturonovoavargas.com](http://www.drarturonovoavargas.com)

## INTRODUCCIÓN.

El cáncer de ovario (Ca ovario) es el 6º tumor más frecuente en la mujer. Mundialmente se diagnostican más de 200 mil nuevos casos, cada año se encuentran alrededor del 4% de todos los cánceres diagnosticados en mujeres y 6.6 nuevos casos por cada 100 mil mujeres por año (1,2). Se conoce científicamente su historia hace más de 150 años; donde no se ha modificado su mortalidad y sí, su incidencia; lo primero a pesar de tratamientos hoy día altamente costosos y sofisticados. En las dos últimas décadas sólo hubo pequeñas mejorías en la sobrevida global a 5 años, si bien la sobrevida a 5 años ha ido aumentando continuamente, desde el 30 % al 50% con el uso de cisplatino; en total solo un 5% desde el 20 % a solo el 25% en mujeres con tumores avanzados. En Europa, más de un tercio de mujeres con Ca de ovario viven 5 años posteriores a su diagnóstico (3). La pobre sobrevida está en relación al diagnóstico encontrado en etapas avanzadas de la enfermedad (4). Es una neoplasia que responde bien a la quimioterapia sistémica mayor al 80% de los casos, cuando se acompaña de cirugía cito-reductora óptima (5). A pesar de respuesta completa (RC) con quimioterapia (QT) de 1ª línea, a la larga recidivan por Ca de ovario del tipo epitelial en más del 50% de las mujeres.

Es la neoplasia maligna más frecuente después del cáncer de la mama en mujeres mayores de 40 años, ocupa en países desarrollados y en México el cuarto lugar en defunciones en los tumores ginecológicos (6). El cáncer epitelial de ovario ocurre cerca del 90 % de los casos y sólo el 10% corresponde a los originados de células germinales, y a los de origen de células de los cordones sexuales y del estroma del ovario. Aproximadamente el 75% al 80% de los casos epiteliales del ovario son del tipo histológico serosos, menos comunes son los mucinosos, endometrioides, de células claras, Brenner y los cánceres de estirpe indiferenciadas (7). (Ver Figura 1.- Tipos Ca ovario según su origen).

La mayoría de las mujeres con Ca de ovario se diagnostican con enfermedad localmente avanzada y metastásica según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) etapas clínicas III o IV (8).

### **Etapas según la FIGO:**

**Etapas III.-** El tumor involucra uno o ambos ovarios, con implantes peritoneales positivos fuera de la pelvis, o ganglios de retroperitoneales o inguinales positivos. Metástasis superficiales al hígado. El tumor está limitado a la pelvis verdadera, pero con extensión maligna verificada histopatológicamente en intestino delgado u omento.

**Etapas IV.-** El tumor invade uno o ambos ovarios con metástasis a distancia. Líquido de derrame pleural positivo por histología, afección a parénquima hepático.

### **DESARROLLO.**

Su origen, realmente no ha sido aclarado y existen causas múltiples que ha ocasionado cualquier cantidad de publicaciones médicas en revistas indizadas y no indizadas. El Ca de ovario es una enfermedad que pertenece al grupo de ellas crónicas y degenerativas con una amplia historia natural. Posterior a 10 años de su control puede aparecer nuevamente con recaídas fatales en poco tiempo. Quizás el período crítico para establecer un pronóstico afortunado de sobrevida y un lapso extenso libre de enfermedad, son los primeros 2 años posteriores a su diagnóstico; por mala suerte, en etapas localmente avanzadas en el huésped. A diferencia del cáncer de la glándula mamaria, aparece en dos periodos de la vida, llámese en la juventud la primera y en la posmenopáusica la segunda.

El Ca de ovario epitelial, el más frecuente de ellos ocupa el 3er lugar de las neoplasias ginecológicas a nivel mundial; en el 2008, la mitad de los casos nuevos se presentaron en países altamente desarrollados (9), en nuestro país México, se registraron más de 4 mil

casos nuevos y como causa de muerte ocupa hasta el 2003, la 4ª causa en mujeres, siendo su diagnóstico de los 50 a los 70 años de edad promedio, por desgracias en etapas localmente avanzadas (10). Afortunadamente el 80% de los casos responden al tratamiento primario, aunque tienen un elevado porcentaje de recaída, entre el 60 al 70% de los casos a consecuencia de la falta de métodos de pesquisa adecuados, favorecida por la baja sintomatología y la falta de técnicas de tamizaje en etapas tempranas lo que dificultan el diagnóstico oportuno el único curable (6). Ante la presencia de cualquier tumor pélvico, se han publicado recomendaciones para conocer el índice de riesgo de malignidad para el tumor del ovario (RMI I), descrito por Jacobs en 1990, utiliza el reporte de inmunohistoquímica del CA-125, el ultrasonido (US) el cual se expresa con un score del 0 al 3; y el estado menopáusico: 1, si es la mujer premenopáusica y de 3 si es posmenopáusica. Este índice tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 97%. Para 1996, Tiangulstad ideó una variación al score de Jacobs con su RMI I, nombrado índice de riesgo de malignidad, RMI II; el cual a diferencia del RMI I, tiene valores de menopáusica del 1 al 4 y del US pélvico del 1 al 4 de valores; ambos con la suma de >200 como nivel de corte (11). La sobrevida se ve influenciada por el volumen del tumor; a mayor carga de tumor, menor es la sobrevida de la enferma. De 1975 a 2004, con cirugía óptima y la mejor quimioterapia en su momento, se alcanzó una mediana de sobrevida global entre 2 a 5 años y posterior a recaída su sobrevida no rebasó los 2 años (12). Los grandes estudios clínicos publicados en los últimos 15 años revelan que la mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) de las pacientes con enfermedad avanzada, oscila entre los 16 y los 23 meses, mientras que la mediana de SC se ubica entre los 31 y los 65 meses (13). Posterior a QT con cisplatino, han sido escasa la mejoría en los tratamientos, las tasas de sobrevida no han mejorado sustancialmente, con la necesidad de mejorar los

regímenes terapéuticos; se tiene la idea que la diana pueda ser el uso de agentes anti-angiogénicos en los tratamientos para Ca ovario epitelial.

### **La herencia para el cáncer de ovario.**

Las alteraciones para el Ca de ovario se transmiten en la mitosis de una célula a otra, pero no se transmiten de padres a hijos, para ello debe existir una predisposición o susceptibilidad a la mutación en la línea germinal o una susceptibilidad hereditaria. La causa y mecanismo del cáncer hereditario son los espermatozoides de los padres, una vez heredado el cáncer, el individuo heredado se convierte en portador y lo transmitirá a su descendencia, de acuerdo con las leyes mendelianas, dependiendo del carácter dominante o recesivo del gen alterado causante del cáncer. Por lo común, es dominante si es un oncogén y recesivo si se trata de un gen oncosupresor mutado. El Ca hereditario más conocido es el de la mama, tiene este carácter de un 5% a un 10% de los casos. Su causa principal es la mutación de los genes oncosupresores BRCA1 del cromosoma 17 o el BRCA2 del 13. El primero de estos genes se expresa en mama y ovario, por tratarse de un gen oncosupresor, la transmisión hereditaria se debe en general, a un alelo mutado, que sólo se manifestará en la hija, desarrollando un tumor. La presencia de BRCA1 anormal se asocia en mujeres a un 50% a un 80% de probabilidad de padecer cáncer de mama y a una predisposición al cáncer de ovario (14).

### **Riesgos hereditarios:**

- Mutaciones BRCA 1 y BRCA 2.- Riesgo para Ca ovario del 27% - 44%, comparado con el 1% de la población general.
- Síndrome mama-ovario.- Riesgo del 10% - 44%.
- Síndrome Li-Fraumeni.
- Síndrome de Lynch.- Riesgo del 9% - 12%.

- Población judía-ashkenazi.- Riesgo del 16% - 60%

Los **FACTORES DE RIESGO**, del Ca ovario epitelial es ser propio de las mujeres peri menopáusicas y posmenopáusicas (15,16). Su frecuencia aumenta como el número de décadas, son los factores más frecuentes:

1. Antecedentes familiares con Ca ovario.
2. Nivel socioeconómico medio-alto, sobre todo en países industrializados.
3. Nuliparidad, Infertilidad y el uso de fármacos estimulantes de la ovulación (17).
4. Raza blanca.
5. Dieta rica en grasas y la obesidad.
6. Ovarios poliquísticos (Síndrome de Stem-Leventhal) (18).
7. Antecedentes personales de Ca mama, colon o del endometrio (tumores hormonodependientes).
8. Exposición al asbesto, talco o radiaciones.
9. Migración de células limítrofes (Ver Figura 2). (19).
10. Baja concentración de Selenio unido a proteínas.

De esto último, la expresión de Selenio unido a proteínas en el ovario, existe una sobreexpresión de las células epiteliales de la gónada, comparado con la sobreexpresión que tienen las células neoplásicas del ovario, fue menor que en células epiteliales normales. (20).

**La bioquímica del Ca ovario.-** El síndrome de ovario poliquístico SOP, es un desorden genético, de tipo heterogéneo, envuelve problemas metabólicos y endócrinos, Ocurre con mayor frecuencia en mujeres de edad reproductiva, caracterizado por un incremento en la concentración de andrógenos circulantes en sangre. Con efecto marcadamente negativo en el metabolismo de las funciones normales del cuerpo. El SOP puede cambiar a un

síndrome metabólico, en la economía del cuerpo. Mostrando marcada síntesis de insulina en sangre, obesidad en el abdomen, aumento de la tensión arterial, dislipidemia, resistencia a la insulina, tipo 2 de diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular con hiperplasia de endometrio. Existen también, cambios en la regulación de la liberación de la HGC Hormona gonadotrópica, esto causa un trastorno de la retroalimentación o *feedback* de la inhibición esteroidea del ovario. Como un resultado la secreción de la LH hormona luteotrófica aumenta en el cuerpo de la mujer. Se incrementa la secreción de la FSH, hormona estimulante del folículo; hay una hiperactividad de las células del estroma y de la teca del ovario, debido a esta hiperactividad existe un incremento de la producción de la secreción de andrógenos; todo lo anterior permite la presencia de anomalías en la bioquímica del metabolismo del cuerpo después de la menopausia. Existen varias terapias farmacológicas para el SOP desde cambios en el estilo de vida, como dietas de reducción, ejercicio físico, manejo con Nitroso-dimetilamina con la producción e incremento en el metabolismo del ovario, reaccionando con las proteínas presentes en ellos. La nitroso-dimetilamina es metabolizada en los ovarios por las mitocondrias y el sistema de enzimas microsomales. Los microsomas y las mitocondrias causan la degradación de la Nitroso-dimetilamina en el ovario convirtiéndose en metabolitos tóxicos reactivos y el formaldehído. Ambos se unen en enlaces covalentes a las proteínas del ovario, la mayor parte de esta degradación es realizada en los microsomas. Cuando el DNA del epitelio normal del ovario fue separado y analizado con pruebas de inmunohistoquímica este muestra secuencias alteradas de las bases del ácido deoxirribonucleico. Estos cambios son debidos a los efectos tóxicos de los metabolitos reactivos de la Nitroso-dimetilamina en el DNA, de las células normales de epitelio del ovario. Esta ruta puede presentarse en toda mujer expuesta al consumo de tabaco o bebidas alcohólicas (21).

### Los factores no hereditarios:

- Edad >45 años
- Menarca temprana.- Riesgo relativo, RR 1.0 (IC 95% 0.6 – 1.3)
- Menopausia tardía.- RR 2.5 (IC95% 1.1 – 5.8)
- Nuliparidad.- El embarazo reduce el riesgo de Ca ovario (OR 0.78 por cada embarazo a término; la nuliparidad tiene un RR 1.7 (95% IC 1.1 – 2.8)
- Historia personal de Ca mama.
- Tratamiento por esterilidad sin embarazo a término.- El uso de citrato de clomifeno se asocia con un RR de 2.3 (IC 95% 0.5 – 11.4) comparado con mujeres infértiles que no lo utilizan.
- Obesidad.- RR 2.05, en mujeres con alto IMC>30, después de los 18 años.
- Uso de terapia de reemplazo hormonal > 5 años.- RR 1.5 (IC 95% 0.9 – 2.6)
- Tabaquismo.- OR 1.0
- Uso de talco y exposición a asbesto.- Uso diario de talco RR 1.3 (IC 95% 0.8 – 1.9).

### Los factores de riesgo familiar (9% de los casos):

- Dos familiares en 1er grado con Ca de mama o Ca ovario y uno <50 años al momento del diagnóstico, OR 2.90 (IC 95%; 1.92 – 4.36).
- Un familiar con Ca mama unilateral<40 años; bilateral, <30 años OR 1.35 (IC 95%; 1.03 – 1.78).

Los FACTORES PROTECTORES claramente establecidos incluyen:

1. Más de un embarazo llevado a término
2. Uso de anticonceptivos orales y alimentación al pecho materno; relacionado lo anterior a la ovulación incesante.
3. No bien demostrado la oclusión tubaria.



El **síndrome de Lynch II**, el cual incluye Ca colo-rectal no polipoideo, Ca endometrial, Ca de aparato digestivo alto, Ca urotelial de la pelvis renal, Ca de uréter y del Ca de ovario (22). Se ha publicado que los anticonceptivos orales pueden reducir el riesgo de Ca ovario sobre todo en aquellas que son portadoras de mutaciones BRCA, relacionados también al tiempo de uso, hasta en un 20% por cada 5 años de uso de anticonceptivos orales (23).

### **Pesquisa.**

No existe hasta hoy día un programa de detección adecuado, los métodos para su diagnóstico son caros y de ninguna manera diagnosticarán neoplasias malignas en fases tempranas de la enfermedad. En la mayoría de los casos, se diagnostican mujeres en etapas localmente avanzadas o enfermedad metastásica con un pronóstico de sobrevida pobre. Sin embargo, en aquellas con factores de riesgo por herencia o encontrados en la anamnesis dirigida, es aceptado realizar estudios de inmunohistoquímica con marcadores tumorales. No olvidar el estudio *sinequanon* ante sospecha de tumor anexial, es el US pélvico, de preferencia con Doppler color y mejor todavía por vía vaginal en etapas tempranas. Lo anterior descrito, no ha impactado significativamente estadísticas del pronóstico de sobrevida de la mujer con cáncer de ovario. En mujeres con elevados factores de riesgo y paridad satisfecha, deberán ser sometidas antes de cumplir 35 años de edad a salpingooforectomía profiláctica, sin quitar la posibilidad de en un futuro desarrollar carcinomatosis peritoneal, similar al Ca ovario avanzado. La privación de terapia hormonal de reemplazo en mujeres menopáusicas no ha mejorado estadísticamente la sobrevida de la enfermas con Ca de ovario y sí, ha favorecido fenómenos isquémicos cardiovasculares y pérdida de masa ósea por su ausencia.

## **El diagnóstico.**

Por lo general, el Ca ovario se manifiesta por el aumento de volumen del abdomen, la sintomatología es vaga y muchas de las veces pasa desapercibido un tumor anexial por molestias poco intensas que suelen confundir a la enferma y al mismo facultativo con situaciones gastrointestinales y de carácter falsamente originadas en el aparato urinario. Cuando la neoplasia maligna del ovario se manifiesta, en el 79% de los casos son diagnosticados en etapas avanzadas, la sintomatología dependerá del órgano afectado e invadido. En ese momento la mujer manifiesta síntomas digestivos intensos con dolor abdominal bajo o pélvico, trastornos digestivos periódicos de constipación y diarreas; además, sangrado transvaginal. Comúnmente las enfermas son tratadas pensando en fenómenos de origen ulceroso, colitis y no raro patología hepática principalmente de la vesícula biliar. El volumen y diámetro abdominal aumenta abruptamente por ascitis y este fomenta la aparición de disnea progresiva según la cantidad de litros que hacen presión ascendente en los diafragmas impidiendo los movimientos respiratorios. A diferencia de otras neoplasias, las enfermas incrementan su peso ponderal por el líquido maligno libre en la cavidad abdominal. Cuando un tumor de ovario es diagnosticado accidentalmente en forma inicial, suele hacerse el diagnóstico de tumor anexial benigno, es generalmente funcional en la mayoría de los casos de mujeres fértiles. Este involuciona al siguiente periodo menstrual o mejorando sintomatología dolorosa; también el diagnóstico de la neoplasia maligna del ovario, se hace en forma accidental o incidental ante una exploración ginecológica y en ocasiones por presencia de torsión del pedículo del ovario, que hace necesario realizar una laparotomía exploradora por presencia de abdomen agudo, la mayoría de las veces sin criterio quirúrgico-oncológico. Una vez diagnosticado el tumor de ovario como maligno, el pronóstico de sobrevida estará relacionado a los siguientes factores:

- Edad y estado menopáusico
- Tamaño del tumor
- Etapa del tumor
- Características de la neoplasia por imagen (US, TAC, RMN)
- Presencia o ausencia de sintomatología
- Valores de los marcadores tumorales (CA-125, CA 19.9)
- Unilateral, comparado con el bilateral.

Nunca deberá dejarse pasar por alto además de anamnesis dirigida a tumor anexial, la exploración física con tacto recto-vaginal, fundamental para ampliar las posibilidades de cirugía inicial obviamente realizada por un oncólogo. La evaluación inicial de las pacientes con sospecha de Ca ovario, después de la anamnesis inicial, examen físico, análisis de laboratorio y marcadores tumorales, CA-125, debe ser dirigido el estudio a la investigación de contenido en la cavidad abdominal. Por lo tanto no deben faltar estudios de imagen como la sonografía, TAC, RMN y técnicas especiales de rastreo con isótopos radioactivos; ninguno de estos dan a detalle la correcta Etapificación de la neoplasia, al final del estudio debe realizarse una TAC de abdomen, radiografía de tórax y un rastreo óseo. Cuando sea técnicamente posible, la modalidad de US recomendado es el realizado por vía vaginal con Doppler color, como 1ª elección, ante sospecha tumor anexial solitario, con una sensibilidad mayor al 93.5% y una especificidad del 91.5% ; si no es posible realizarlo la RMN es el estudio más apropiado, sobre todo si hay sospecha de actividad tumoral fuera de la pelvis, con una sensibilidad del 91.1% y una especificidad del 84%; la TAC demostró sensibilidad del 87.2% y especificidad del 84% (24). El antígeno neoplásico en suero CA-125, puede estar elevado en otras neoplasias malignas como: Ca mama, Ca de páncreas, Ca de colon, Ca broncogénico y el Ca de endometrio. Por lo tanto, no es recomendado como una modalidad única ni estándar para hacer diagnóstico de Ca ovario, cuando se

obtiene el resultado normal elevado a 3 veces su valor, se considera con una sensibilidad del 78.7% y una especificidad del 77.9%. El CA-125, puede ser encontrado elevado en diferentes patologías benignas del ovario, sobre todo en mujeres pre menopáusicas con patología relacionadas con esterilidad como la endometriosis, el quiste endometriósico, enfermedad inflamatoria pélvica, hepatitis, embarazo, menstruación peritonitis y la cirugía abdominal reciente. A menos que esta evaluación demuestre evidencia de enfermedad fuera de la cavidad abdominal, la laparotomía exploradora-protocolizada, es parte esencial de la evaluación inicial de la paciente. Romagnolo, Park y Desfeux demostraron no encontrar diferencia significativa en la sobrevida de pacientes con cáncer de ovario en etapas tempranas o en tumores limítrofes del ovario (25,26,27). La Cirugía preservadora de la fertilidad es recomendable en la mayoría de los tumores anexiales localizados a un ovario, como los tumores limítrofes o de bajo potencial malignos, que tengan una Etapificación quirúrgica de I, para Ca ovario. Sin que lo anterior altere la sobrevida de la enferma.

### **DIAGNÓSTICO HISTO-PATOLÓGICO Y MOLECULAR.**

Las estirpes del Ca de ovario, son originados del epitelio (los más comunes), de las células germinales y del estroma gonadal. De los primeros se derivan los adenocarcinomas serosos, mucinosos, endometrioides, indiferenciados, de células claras, de células pequeñas y el tumor de Brenner. Este grupo constituyen el 45 % de las neoplasias malignas. El 5% de los tumores endometrioides se generan en focos de endometriosis de un 25% a un 33% de los casos están asociados con el Ca endometrial. Los de células claras tienen el peor pronóstico de sobrevida. Los epiteliales tienen la característica de elevar marcadores tumorales no específicos, en forma significativa el CA-125 en los tumores no mucinosos y en los mucinosos, se eleva con mayor frecuencia el CA -19.9, con

una respuesta formidable de ambos a esquemas con quimioterapia que incluyan los derivados platínicos.

Los **no epiteliales**, principalmente los **germinales**, se manifiestan con mayor frecuencia en gente joven, menstruantes, principalmente elevan los marcadores tumorales: Ag carcinoembrionario, la alfafetoproteína, y la fracción Beta de Gonadotropina coriónica; Los tumores de células germinales del ovario representan 20% de las neoplasias y sólo 3% se asocia a malignidad. Los tumores son un grupo de neoplasias heterogéneo y complejo, y hasta el momento no existen factores etiológicos definidos que se asocien a su presentación, si bien se han descrito diversas alteraciones cromosómicas (3q27-q28, 12q22, 5q34q35, cromosoma 14) y procesos relacionados con la reparación del ADN (brazo corto del cromosoma 12) que contribuyen a su desarrollo. La disgenesia gonadal se asocia al crecimiento de disgerminomas hasta el 50% de los casos y en algunas pacientes se demostró que existe sobreexpresión del gen p53 (28). El más agresivo de estos es el Ca ovario germinal de senos endodérmicos, con una elevación sorprendente de la alfafetoproteína y de la fracción Beta, neoplasia maligna con pobre pronóstico. El disgerminoma, siendo el más frecuente de todos los germinales, no tiene marcador tumoral, pero suele elevar en forma significativa la Deshidrogenasa láctica. En la actualidad se pretende clasificar a las neoplasias malignas del ovario según su estructura morfológica y molecular, agrupando así las diferentes variedades en tipo I y tipo II. (Ver Tabla 1).

Teratomas inmaduros se manifiestan clínicamente como tumores sólidos con zonas aisladas de acúmulos de grasa y calcificaciones. Los tumores de saco de Yolk comúnmente se manifiestan como tumores con zonas sólido-quístico mezcladas. La ruptura capsular o puntilleo brillante, resulta como resultado del aumento de la vascularidad y a la presencia de formación de aneurismas vasculares pequeños. Los carcinomas

embrionarios y los poliembriomas, raramente se manifiestan en una forma pura, más bien forman parte de los tumores mixtos de células germinales (Ver tabla 2), (29).

**Tabla 1.-** Clasificación de los tumores de ovario basada en mutaciones genéticas y conducta biológica.

TIPO I	TIPO 2
Serosos papilares de bajo grado	Serosos papilares de alto grado
Endometroides de grado I y I	Endometroides Grado III
Tumores mucinosos	Carcinomas indiferenciados y Tumores mixtos mullerianos.

En los carcinomas serosos papilares, se propone clasificarlos en alto y bajo grado (**Tabla 3**), se utiliza el método propuesto por el MD Anderson, se basa en número de las mitosis y el pleomorfismo nuclear (29):

- **Bajo grado.-** Pleomorfismo leve o moderado < 12 mitosis por 10 campos de 400x
- **Alto grado.-** Pleomorfismo marcado con más de 12 mitosis por 10 campos 400x

**Tabla 2: Principales diferencias entre tumores epiteliales y tumores germinales malignos del ovario**

<b>Características</b>	<b>Tumores epiteliales</b>	<b>Tumores de células germinales</b>
<b>Prevalencia</b>	Mucho más comunes	Menos comunes
<b>Grupo de edad</b>	Principalmente mujeres adultas*	Principalmente niñas y mujeres jóvenes
<b>Raza afectada</b>	Más común en mujeres blancas	Más común en mujeres negras y mujeres asiáticas
<b>Lateralidad</b>	Tumores malignos serosos, mucinosos, células claras y endometrioides; son bilaterales en el 57.5%, 21.3%, 13.3%, and 26.8% de las pacientes respectivamente	Usualmente bilaterales, pero pueden ser bilaterales en el 4.3% de las pacientes.
<b>Marcadores tumorales</b>	CA-125	a-fetoprotein and b-hCG
<b>Manifestaciones endócrinas</b>	No	Como resultado de producción hormonal
<b>Frecuencia de sobrevida a 5 años</b>	Global del 44% depende de la etapa del tumor	100% para disgerminoma and 85% para otros tipos de tumores germinales.

\*50% de todos los casos ocurren en mujeres adultas >65 años de edad.

**Tabla 3.-** Comparación entre tumores de bajo-alto grado.

Grado	KRAS/BRAF	TP53	Edad de presentación	Respuesta a platino
Bajo	Mutado	Nativo	Aprox 43 años	Resistente
Alto	Nativo	Mutado	Aprox 63 años	Sensible

**Tabla 4.-** Distribución de la frecuencia y sobrevida a 5 años en relación a etapa clínica.

Etapa clínica	Distribución (%)	Sobrevida a 5 años (%)
I	20	90
II	10-15	80
III	45	20-30
IV	15	<5

En el momento actual, no existen marcadores moleculares que identifiquen grupos asociados al pronóstico. Dentro de los factores que se encuentran relacionados son: heterogeneidad del tumor, tamaño de la población estudiada y las diferentes técnicas de procesamiento de las muestras (6).



## COMENTARIO.

El Ca ovario seguirá siendo su historia natural un azote para la mujer de alto riesgo, pues su diagnóstico en etapas iniciales se da en un porcentaje muy bajo, por lo tanto la mayoría de las pacientes morirán a pesar de los tratamientos conocidos hoy día. En el momento actual no se cuenta con un método efectivo de bajo costo para realizar el tamizaje adecuado. Considero necesario realizar a toda mujer desde la menarca un US pélvico como estudio de pesquisa y en aquellas con tumor ovárico, deberán tener el panel de marcadores tumorales más utilizados para su diagnóstico. Pues hay que recordar que el cáncer de ovario es curable solo en etapa I (Ver **tabla 4**) y sin factores de mal pronóstico.

## CONCLUSIONES.

- El Ca ovario no cuenta con un método eficiente de pesquisa.
- Son buenas herramientas para el diagnóstico temprano conocer los factores de alto riesgo, el uso de imprescindible el US, como estudio de imagen *sinequanon* y los estudios de inmunohistoquímica.
- La historia natural del Ca ovario nos indica que seguirá siendo hoy día y por varias décadas, el tumor que más vidas cobra en mujeres en edades productivas.

**BIBLIOGRAFIA.**

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Globocan.iarc.fr (accessed 23 January 2013).
2. Hannibal CG. Survival of ovarian cancer patients in Denmark: excess mortality risk analysis of five year relative survival. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 2008; **87**(12):1353–60.
3. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al and the EURO CARE Working Group. EURO CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94 - results and commentary. *Annals of Oncology* 2003;**14 Suppl 5**:v61–v118.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T. Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2008;**58**:71–96.
5. Chan JK, Cheung MK, Husain A, et al. Patterns a progress in ovarian cancer over 14 years. *Obstet Gynecol* 2006;108:521-528.
6. Gallardo-Rincón, et al. Tercer consenso Nacional de Cáncer de ovario 2011- *Rev Invest Clin*, 2001;63(6):665-702.
7. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. *Atlas of Tumor Pathology*. Vol. Fascicle 23 3rd series, Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1998:1–168.
8. Ovary. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging manual. 6<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer;2002, p. 275-84.
9. American cáncer Society. Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta Ga. *Am Cancer Soc* 2008.
10. *Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas* 2003.

11. Geomini Peggy, Kruitwagen Roy, Bremer Gérard, et al. The accuracy of risks scores in prediciting ovarian malignancy , a sistemic review. *Obst Gynecol* 2009;113(2):384-394.
12. Amstrong D. Bundy Wentzel L., Huang H Baerger R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cáncer. *N Engl J Med* 2006;354: 34-43.
13. Engel J, Eckel R, Schubert-Firstchle G, et al. Moderate progress for ovarian cancer in the last 20 years; prolongation of survival, but no improvement in the cure rate. *Eur J Cancer* 2002;38:2435-45.
14. Herráez Ángel. *Biología molecular e ingeniería genética*. 2ª edición. Elsevier, España 2012. Cap. 26 en *Bases moleculares del cáncer*. Pp: 449-479.
15. Riman T, Dickman PW, Nilsson S , et al. Risk factores for inasioveepithelial ovarian cáncer: result from a Swedish case-control study. *Am J Epidemio* 2002;156:363-73.
16. Booth M, Beral V, Smith P. Risk factors for ovarian cancer: a casae congrol study. *Br J Cancer* 1989;60:592-8.
17. Brinton Louise A, Moghissi Kamran S, Westhoff Carolyn L, et al. Cancer risk among infertile women with androgen excess or menstrual disorders including polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2010;94:1787-1792.
18. Risch H, Marett L, Howe G. Parity, contracepcion, infertility and risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994;140(7):585-97.
19. Yoshida Hiroyuki, Liu Jinsong, Samuel Shaija, et al. Steroid receptor coactivator-3, a homolog of taiman that controls cell migration in the drosophila ovary, regulates migration of human ovarian cancer cells. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2005; 245:77-85.)

20. Stammer Karen, Edassery Seby L, Barua Animesh, et al. Selenium-binding protein, expression in ovaries and ovarian tumors in the laying hen and spontaneous model of human ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2008, 109:115-121.
21. Allahbadia Gautam N, Merchant Rubina. Polycystic Ovary Syndrome and Impact on Health. *Middle East Fertility Society Journal* 2011;16:19-37), (Diaz Gomez M.I, Tamayo Daniel, Castro Jose A. Nitrosodimethylamine Metabolism in Rat Ovaries. Interactions of Its metabolites with Nucleic Acids and Proteins, *Cancer Letters* 1998; 41:257-263.
22. Herrera Gómez Ángel, Gallardo Rincón Dolores. Manual de oncología, InCan, en Cap. 54 Cáncer epitelial del ovario pp:410-26. MacGraw-Hill Interamericana SA de CV. 2000, México.
23. Farghaly Samir A. The role of oral contraceptives pills(OCPs) in chemoprevention fo epitelial ovarian cáncer in women with mtjutant BRCA1 and BRCA2 genes. *J Cancer Sci Ther*2013;5(8):1000-124.
24. Dodge Je, Covens Al, Lachetti C, et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*, 2012; 19(4):244-57.
25. Romagnolo C, Gadducci A, Sartori et al. Management of borderline ovarian tumors: results of an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 2006;101:255-60.
26. Park JY, Kim DY, Kim JH. Surgical management of borderline ovarian tumors: the role of fertility-sparing surgery. *Gynecol Oncol* 2009;113:75-82.
27. Desfeux P, Camatte S. Chatellier G et al. Impact of surgical approach on the management of macroscopic early ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2005;98:390-5.

28. Escudero DP, Torres LA. Neoplasias malignas de células germinales del ovario. En: Cáncer ginecológico, diagnóstico y tratamiento. 1ª edición. Cap. 23. México: McGraw Hill; 2004. p. 221-232.
29. Shaaban Akran et al. RadioGraphics 2014; 34(3):777-801.
30. Malpica A. Grading of ovarian cancer. Int J Gynecol Pathol 2008;27:175-81.

## ANEXOS

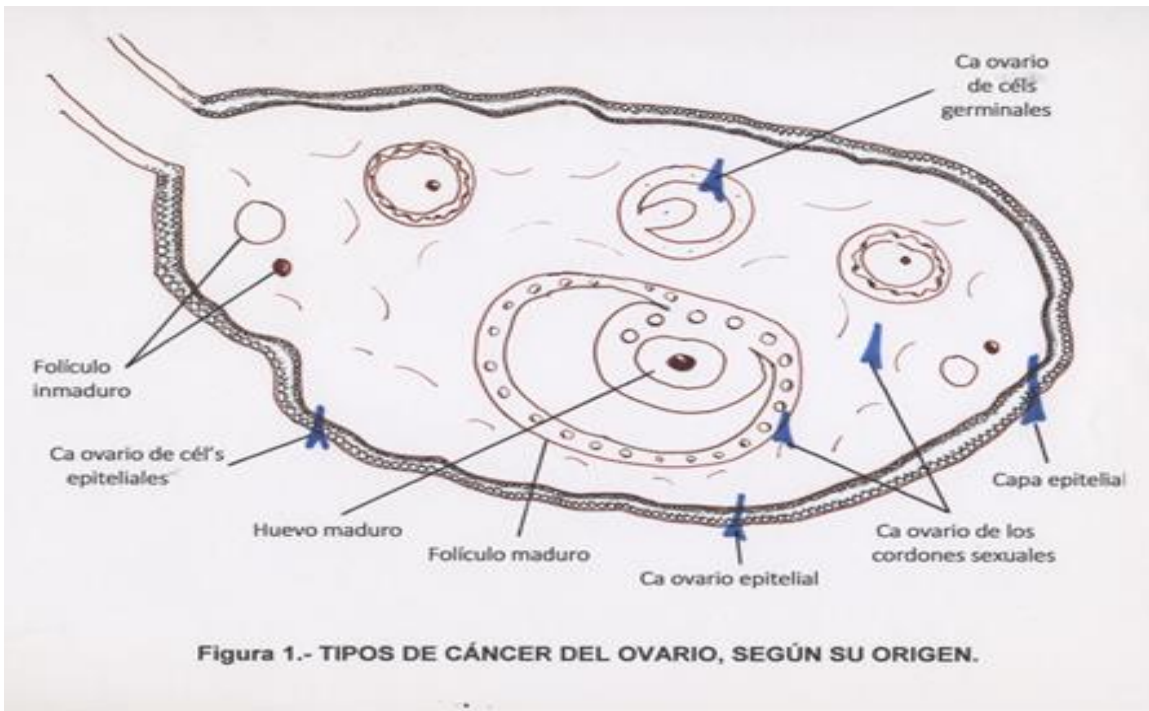


Figura 1.- Tipos de Ca ovario según su origen.



Figura 2.- Migración de células limítrofes. HL: Hormona luteotrófica;  
HFE: Hormona estimulante del folículo.