

Cáncer de ovario en el Hospital Central de Maracay. Revisión de 1999 a 2007

Dra. María Scucces*

RESUMEN

Objetivo: Identificar la incidencia y factores de riesgo del cáncer de ovario, los aspectos clínicos y diagnósticos relacionados con su estadificación.

Métodos: Estudio retrospectivo, epidemiológico, descriptivo de 52 pacientes con cáncer de ovario de 1999 a 2007.

Ambiente: Servicios de Cirugía y Ginecología, Hospital Central de Maracay.

Resultados: La incidencia es del 0,4 % del total de casos y 13,19 % del total de patología ginecológica maligna. La edad promedio fue de 49,46 años. En paridad 38,5 % tenían de uno a tres embarazos. El de la menarquía 17 % fue menor de doce años. Hubo 50,1 % pacientes posmenopáusicas. El motivo de consulta fue tumor de ovario (57,6 %). El diagnóstico instrumental en 69,2 % se realizó con ecografía. En 23 % el estadio clínico (FIGO 1985) fue el III. Según el tipo histológico fueron epiteliales (71,1 %). En 71,1 % el tratamiento fue el protocolo de ovario. Hubo 2 % con patologías neoplásicas asociadas.

Conclusiones: El cáncer de ovario es esporádico. Ocurre después de los 35 años. Su diagnóstico es tardío.

Palabras clave: Cáncer de ovario, Factores de riesgo, Estadificación.

SUMMARY

Objective: To identify the incidence and risk factors of the ovarian cancer, clinical aspects and diagnosis related with staging.

Method: A retrospective, epidemiological, descriptive study of 52 patients with ovarian cancer from 1999 to 2007.

Setting: Department of Surgery and Gynecology, Hospital Central de Maracay.

Results: The incidence was 0.4 % of all cases and 13.19 % of all gynecologic malignancies. The mean age was 49.46 years. In parity 38.5 % had from one to three pregnancies. Menarche in 17 % was 12 years. 50.1 % patients were in postmenopausal. Clinical diagnosis was ovarian tumor (57.6 %). Patients were evaluated in 69.2 % with ultrasonography. Staging classification (FIGO 1985) in 23 % was stage III. In 71.1 % ovarian cancer was epithelial. In 71.1 % treatment used was hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. In 2 % there was neoplasm associated.

Conclusion: Ovarian cancer is sporadic, and developing after 35 years. The diagnosis is late.

Key words: Ovarian cancer, Risk factors, Staging.

INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos del ovario han ido aumentando en los últimos 40 años (1). Aquellos derivados del epitelio, representan las dos terceras partes de todos los tumores primarios del ovario y cerca del 90 % de las neoplasias malignas del mismo (2,3). El cáncer de ovario (CO), es el que produce la mayor mortalidad representando la cuarta causa de muerte en la mujer. El riesgo de desarrollar CO es de 1/70 y su incidencia, en Venezuela, se estima varíe entre un 3,5 a 3,6 por cien mil mujeres (2-5). En la mayoría

de los casos es esporádico o, no presenta tendencias hereditarias. Alteraciones genéticas frecuentes, en el CO, están dadas por mutaciones adquiridas en el gen oncosupresor p53; c-myc; HER-2/neu; Ki-ras (6). La pérdida de los alelos en el locus del brazo largo del cromosoma 6(6q), se asocia, de manera muy específica a CO (7). Un 10 % del mismo se manifiesta con historia familiar. El concepto de carcinoma ovárico familiar incluye: 1.- Un solo familiar de primer grado del paciente con CO; 2.- Un solo familiar de primer grado más uno o más familiares de segundo grado. El linaje más común lo constituye el patrón hermana/hermana o madre/hija (8,9). Se han descrito

*Ginecólogo Obstetra.

tres síndromes hereditarios severos para el CO, y son: 1.- El carcinoma ovárico específico; 2.- La familiaridad para cáncer de mama/cáncer de ovario; 3.- El síndrome de cáncer familiar caracterizado por la presencia de cáncer de colon y adenocarcinoma de ovario, mama o útero o por una combinación de ambos(8). En mujeres con cáncer de mama y de colon, hay un riesgo mayor de padecer CO (8).

De las neoplasias ginecológicas, el CO es la más letal, puesto que la mayoría de las mujeres son asintomáticas en los estadios tempranos y su exordio ocurre en etapas ya avanzadas, requiriendo una extensa terapia citorrreductora y quimioterapia (1,3,6,9). La clasificación en estadios del carcinoma ovárico según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO 1985) se muestra en el Cuadro 1 (3).

En 5 % de los casos los cánceres son funcionales

y causan manifestaciones endocrinas que pueden sugerir su diagnóstico (1).

La causa del CO es desconocida, y no existen evidencias de que sea uno solo el agente que esté implicado en su etiología (7). Entre los factores de riesgo se encuentran la edad, estimándose que en 90 % de los casos ocurre después de los 35 años (3,9). Así también, la nuliparidad, la infertilidad o el período intergenésico prolongado son todos factores etiológicos independientes para el CO (3,7,9). Un rol carcinógeno, ha sido atribuido a ciertos agentes ambientales como lo es el talco perineal, por exponer el epitelio ovárico, porque puede entrar en la cavidad pélvica a través del canal vaginal (7).

Según la hipótesis de la “ovulación incesante” propuesta por Fathalla, citado por Burger y col. (7), las ovulaciones incesantes, lesionan el epitelio del

Cuadro 1
Clasificación en estadios del carcinoma ovárico según la FIGO

Carcinoma del ovario Clasificación por Estadios Clínicos FIGO 1985	
Estadio I	Tumor limitado a los ovarios. 1A: Limitado a un ovario; sin ascitis. Sin tumor en la superficie externa, cápsula intacta. 1B: Limitado a ambos ovarios; sin ascitis. Sin tumor en las superficies externas, cápsulas intactas. 1C*: Estadio 1A o 1B; pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios o con cápsula rota o con ascitis presente conteniendo células malignas o con lavados peritoneales positivos.
Estadio II	Tumor comprometiendo uno o ambos ovarios, con extensión pélvica. IIA: Extensión y/o metástasis al útero y/o trompas. IIB: Extensión a otras estructuras pélvicas. IIC*: Estadio IIA o IIB; pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios o con cápsula(s) rota o con ascitis presente conteniendo células malignas o con lavados peritoneales positivos.
Estadio III	Tumor extendido a uno o ambos ovarios, con implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos, metástasis hepáticas superficiales. Tumor limitado a la pelvis verdadera; pero con extensión maligna, histológicamente verificada, al intestino delgado o epiplón. IIIA: Tumor macroscópicamente limitado a la pelvis verdadera, con ganglios negativos pero con siembra de las superficies peritoneales abdominales, histológicamente confirmadas IIIB: Tumor en uno o ambos ovarios, con implantes de las superficies peritoneales abdominales, histológicamente confirmados, sin exceder ninguno 2 cm de diámetro. Ganglios negativos. IIIC: Implantes abdominales > 2 cm de diámetro y/o ganglios inguinales o retro-peritoneales positivos.
Estadio IV	Tumor comprometiendo uno o ambos ovarios, con metástasis distantes. Si existe derrame pleural, debe ser citológicamente positivo para agrupar un caso en el estadio IV. Las metástasis hepáticas parenquimatosas son equivalentes a estadio IV.

* Con el fin de evaluar el impacto en el pronóstico, de los diferentes criterios para agrupar casos en estadios Ic o IIIC, sería de valor saber si la ruptura de la cápsula fue espontánea o provocada por el cirujano y si la fuente de las células malignas detectadas fue por lavado peritoneal o ascitis.

Fuente: Rincón Morales F. Ginecología 92. Caracas. 1992:223-238.

ovario conduciéndolo hacia una transformación maligna de sus células. En efecto, son las glándulas de inclusión epitelial (GIE), que se constituyen como invaginaciones corticales de la superficie epitelial del ovario, para luego perder su conexión con el mismo, y serían sede de la mayoría de los tumores quísticos epiteliales del ovario (7,10). Las ovulaciones a repetición, entonces, podrían proporcionar amplias posibilidades para deleciones genéticas y mutaciones somáticas (4,8).

Otra hipótesis etiológica, de las “gonadotrofinas”, propone un modelo que se sustenta en el hecho de que la estimulación persistente del ovario por las gonadotrofinas aumenta el riesgo de cambios malignos, posiblemente, a través de una acción carcinogénica directa de las mismas o en combinación con los elevados niveles de estrógenos (7). Altos niveles de hormonas esteroideas (17β estradiol, estrona, progesterona, androstenodiona y testosterona) han sido correlacionados con el volumen y el estadio del CO, pero, no se ha dilucidado si dichos niveles están implicados en el origen, o si, son sintetizados de “novo” en el tejido tumoral. Otro hallazgo revela, elevadas concentraciones de receptores estrogénicos y disminuidas concentraciones de receptores para la progesterona en los tumores malignos del ovario (7). Es probable que esta última hipótesis esté a la base del menor riesgo que tienen, las usuarias de anticonceptivos orales, y las múltiparas, de padecer CO (4,11).

Recientemente, se ha postulado la hipótesis de la “endometriosis” promovida por Paulson, citado por Burger y col. (7), basada en la evidencia de un riesgo disminuido de CO en pacientes con histerectomía o con esterilización quirúrgica (7,12). Existen en tal sentido, pruebas de la interacción entre el 17β estradiol y las gonadotrofinas, con factores de crecimiento como el “Factor de crecimiento insulínico 1” (IGF 1) y el “Factor de crecimiento epidérmico” (EGF) que permiten valorar que las perturbaciones del estado hormonal inciden en el desarrollo del CO (7,12).

Dado la historia natural del CO y la ineficacia de los programas de pesquisa así como también la imposibilidad de modificar muchos factores de riesgo, se dificulta su aprehensión y el diagnóstico precoz (3-5).

El gen oncosupresor BRCA1 es un gen grande, con 23 exones, que viene transcrito y traducido en una proteína de 1.863 aminoácidos (13). Formas mutadas de los genes BRCA1 y BRCA2 predisponen al cáncer. El BRCA1, exclusivamente, predispone al cáncer de mama y ovario (5,13). Una mutación

185AG, deleción de las bases AG en las posiciones 185 y 186 (BRCA1-125 del AG), fue la primera en ser descubierta, y predispone al CO que atañe al 0,9 % de los hebreos Ashkenazitas (5). Además, se han encontrado, en esta población otras dos mutaciones: BRCA1- 5382 insC y la mutación BRCA2-6174 del T. Siendo Israel un país donde casi la mitad de la población es de origen Ashkenazi, se estima que más de 35 000 pacientes son portadoras de la mutación para el gen BRCA 1. Entre las pacientes con CO, en Israel, 60 % son Ashkenazi y más del 25 % de todas ellas, son portadoras de la mutación BRCA1/2 (5). Lo anterior contrasta con la situación en la mayoría de los países donde la mutación heredada comprende del 5 % al 10 % de los pacientes con CO. De allí que, el factor de riesgo más importante sea la familiaridad para cáncer de mama y ovario, y donde, las mutaciones BRCA1/2 juegan un rol importante (5).

Evidencias acerca de las bases genéticas en el CO sugieren la presencia del gen oncosupresor p53 ubicado en el cromosoma 17, así como del gen HER-2/neu y del gen que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF). En el brazo largo del cromosoma 17(17q) se encuentra el gen oncosupresor BRCA-1 importante en el inicio y progresión del CO familiar (8). Otras certezas acerca de las bases genéticas se derivan de observaciones realizadas en mujeres con diagnóstico de cáncer de colon y mama, cuyo riesgo de desarrollar CO está aumentado (8). Factores genéticos como el síndrome de Turner, la presencia de cromosoma Y (mosaicismo del síndrome de Turner 45, X0/46, XY) y el síndrome de Klinefelter, tal vez, aumenten el riesgo de padecer tumores del tipo de los gonadoblastomas (8,14). Se describe familiaridad en la ocurrencia de teratomas y de tumores de los cordones sexuales en pacientes con el síndrome de Peutz-Jeghers (3,8).

El tumor de ovario es uno de los menos curables, precedido solo por el cáncer de pulmón y páncreas, siendo esta cualidad debida a su diagnóstico tardío (1), lo que hace necesario, por ello, conocer acerca de su etiología.

Nuevos enfoques, en los estudios actuales evalúan los factores de riesgo para cada uno de los subtipos histológicos del CO (12). Otros abordajes en el tratamiento del mismo, se proponen corregir defectos moleculares específicos o bien aumentar la quimiosensibilidad o la inmunosensibilidad de las células tumorales a través de la transferencia de genes (terapia génica), y ello se fundamenta en la cognición de que el cáncer es un proceso que se desarrolla en múltiples etapas e implican alteraciones

de diferentes genes incluyendo a oncogenes, genes oncosupresores y genes reparadores del ADN (6,13). Así por ejemplo, la hiperexpresión del oncogen *erbB-2* se relaciona con un mal pronóstico para CO y con quimiorresistencia. En cambio, la presencia del gen oncosupresor *nm23* se asocia a buena respuesta al tratamiento con quimioterapia (15).

En la actualidad, se adelantan tratamientos para el CO basados en la transferencia de genes en aquellos casos que presenten formas mutantes de la proteína *p53* y se emplea como vector el adenovirus recombinante SCH58500 administrado por vía intraperitoneal. Numerosos protocolos de terapia génica están actualmente abiertos con el fin de obtener mayor información acerca de la biología de estas pacientes (6,13).

En el presente trabajo nos proponemos identificar la incidencia del CO en el Hospital Central de Maracay, los factores de riesgo a él asociados y los aspectos clínicos y diagnósticos relacionados con la estadificación del mismo.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo, epidemiológico, descriptivo de pacientes con el diagnóstico de tumor maligno del ovario, atendidas en los Servicios de Cirugía y Ginecología del Hospital Central de Maracay en el período de 1999 al 2007.

Se analiza la incidencia; los factores de riesgo (edad, paridad, menarquía, menopausia); motivo de consulta; diagnóstico instrumental y estadificación quirúrgica; estadio clínico según la clasificación FIGO 1985; histogénesis; tratamiento, patologías neoplásicas asociadas.

Los datos se recopilan en forma personal y directa. Para el análisis estadístico, se agrupan y ordenan en cuadros según la frecuencia y, se analizan, a través del porcentaje.

RESULTADOS

Entre 1999 y 2007 se atendieron un total de 121 325 pacientes en los Servicios de Cirugía y Ginecología del Hospital Central de Maracay registrándose 394 casos de patología ginecológica maligna en ambos servicios. Hubo 52 casos de tumores malignos del ovario, lo que representa una incidencia del 0,04 % (52/121 325) del total de casos atendidos y del 13,19 % (52/394) del total de la patología ginecológica maligna.

Las edades de las pacientes incluidas en el estudio se muestran en el Cuadro 2. En 36,54 % (19/52) tenían

entre 41 y 50 años, con edad promedio de 49,46 años y extremos de 15 años y 75 años.

Cuadro 2

Cáncer de ovario. Distribución por grupos etarios

Edad (años)	f	%
19 y menos	1	1,92
20-25	1	1,02
26-30	3	5,77
31-35	3	5,77
36-40	3	5,77
41-45	10	19,23
46-50	9	17,31
51-55	6	11,54
56 -60	3	5,77
61-65	6	11,54
66-70	3	5,77
71-75	3	5,77
76 y más	1	1,92
Total	52	100

Fuente: de los datos obtenidos.

Cuadro 3

Cáncer de ovario. Distribución según paridad

Paridad	f	%
Nulípara	6	11,5
1 - 3	20	38,5
4 - 6	13	25
7 y más	11	21,1
No reportado abortos	2	3,8
Total	52	100

La paridad se detalla en el Cuadro 3, donde 38,5 % (20/52) tenían entre uno y tres embarazos y solo

Cuadro 4

Cáncer de ovario. Distribución según la edad de la menarquía

Menarquía (años)	f	%
< 12	9	17
12 - 15	39	75
16 y más	2	4
No reportado	2	4
Total	52	100

CÁNCER DE OVARIO

11,5 % (6/52) fueron nulíparas.

En 17 % (8/52) la menarquía de las pacientes ocurrió antes de los doce años (Cuadro 4).

De las 26 pacientes posmenopáusicas, solo 4 % (2/26) presentó menopausia tardía (después de los 56 años). Hubo 7,7 % (4/26) que presentó menopausia precoz (antes de los 40 años). Se registró 40,3 % (21/52) de pacientes premenopáusicas (Cuadro 5).

Según el motivo de consulta, en 57,6 % (30/52) el síntoma fue tumor de ovario y en 11,5 % (6/52) fue tumor pélvico (Cuadro 6).

Cuadro 5

Cáncer de ovario. Distribución según la edad de la menopausia

Menopausia (años)	f	%
< 40	4	7,7
41 - 45	6	11,5
46 - 50	9	17,3
51 - 55	5	9,6
56 y más	2	4
Menstruando	21	40,3
No reportadas	5	9,6
Total	52	100

Cuadro 6

Cáncer de ovario. Distribución según el motivo de consulta

Diagnóstico (años)	f	%
Aumento de volumen abdominal	4	7,7
Dolor abdominal crónico	1	1,9
Sangrado posmenopáusico	2	4
Tumor pélvico	6	11,5
Tumor de ovario	30	57,6
Otros síntomas	8	15,4
No reportado	1	1,9
Total	52	100

El diagnóstico instrumental se realizó mediante ecografía en 69,2 % (36/52) y en 65,3 % (34/52) con marcadores tumorales (Cuadro 7).

La clasificación en estadios según la FIGO 1985, en 23 % (12/52) resultó ser el estadio III, y en 53,8 % (28/52) resultó no estar estadificado (Cuadro 8).

Cuadro 7

Cáncer de ovario. Distribución según diagnóstico instrumental

Examen instrumental	f	%
Ecografía	39	49,4
Marcadores tumorales	39	49,4
No reportado	1	1,2
Total	52	100

Cuadro 8

Cáncer de ovario. Distribución según Estadiación FIGO

Estadio	f	%
I a,b,c	4	7,7
II a,b,c	1	2
III a,b,c	12	23
IV	7	13,5
No estadiado	28	53,8
Total	52	100

Cuadro 9

Cáncer de ovario. Distribución según tipo histológico

Histológico	f	%
Epiteliales	37	71,1
De células germinales	1	2
No reportados	14	26,9
Total	52	100

El 71,1 % (37/52) de los casos, según el tipo histológico, resultó ser el carcinoma epitelial (Cuadro

Cuadro 10

Cáncer de ovario. Distribución según tratamiento

Tratamiento	f	%
Protocolo de ovario	34	65,3
Ooforosalingectomía	6	11,5
Laparotomía exploradora	10	19,2
Quimioterapia	2	4
Total	52	100

9).

El tratamiento realizado en 71,1 % (37/52) fue el protocolo de ovario (Cuadro 10).

Las patologías neoplásicas asociadas se explican en

Cuadro 11
Cáncer de ovario. Distribución según patologías
malignas asociadas

Patología maligna	f	%
Cáncer de mama	1	2
Cáncer de endometrio	1	2
Cáncer de colon	1	2
Sin patología maligna asociada	49	94
Total	52	100

el Cuadro 11, donde en 2 % (1/52) el CO se asocia con cáncer de mama, endometrio y colon, respectivamente.

DISCUSIÓN

A pesar de décadas de estudios es necesario, aún, reflexionar acerca de los factores de riesgo para el CO e identificar directrices para su prevención (1-3,12). Es un tumor esporádico en la mayoría de los casos, o no presenta tendencias hereditarias y ello se corresponde con los hallazgos reportados en este trabajo donde, de los 52 casos estudiados, ninguno presentó historia familiar para CO (8).

Se registra después de los 35 años, según lo citado por Rincón Morales (9,12). En el estudio, 84,62 % (44/52) ocurrió después de esa edad. Además, el mismo autor refiere que las tasas más altas se ubican entre 45 y 59 años (3) y el dato se corresponde con los hallazgos reportados, donde el grupo etario antes mencionado representa el 53,85 % (28/52). Las personas afectadas por el síndrome de CO hereditario, en cambio, son diagnosticadas ya en la 5ª década de la vida con neoplasias ováricas bilaterales pobremente diferenciadas (8) (Cuadro 2).

Si bien los datos no coinciden con los de Rincón Morales (9), quien reporta un mayor número de nulíparas, el mismo autor señala una relación inversamente proporcional con el aumento del número de embarazos y ello está acorde con los resultados del estudio (9). Asimismo, la literatura insiste en la nuliparidad o, en la baja paridad como factor de riesgo para el CO (3,7,9,16) (Cuadro 3). Ha sido valorada también la relación entre drogas para la inducción de la ovulación y el CO. Tal definición ha sido aplicada en pacientes sometidas a por lo menos un ciclo de fertilización *in vitro* con inducción de la ovulación, y existen indicios de un mayor riesgo de CO en aquel grupo de mujeres tratadas con citrato de clomifeno, con

respecto al de la población general (8). Los estudios asocian los tratamientos para la infertilidad con un mayor riesgo para tumores frontera (La OMS los define así por no presentar invasión hacia el estroma) y tumores de células de la granulosa (3,8,9). Pero, las discrepancias existentes en los datos acerca del uso de inductores de la ovulación y el riesgo subsecuente de CO, hacen pensar que dichos fármacos puedan, más bien, estimular el crecimiento de malignidades pre-existentes o sino, que la estricta vigilancia a la que son sometidas estas pacientes infértiles permitan su diagnóstico (8).

En la literatura se cita, que la menarquía precoz o la menopausia tardía son factores de riesgo para el CO. Los datos muestran el 17 % (9/52) de pacientes con menarquía precoz, asimismo, de 26 pacientes posmenopáusicas solo 4 % (2/52) presentaron menopausia tardía. En 40,3 % (21/52) las pacientes eran premenopáusicas lo cual coincide con lo publicado por Márquez Reverón (4) (Cuadro 4). En general, las ovulaciones a repetición exigen la proliferación de las células del epitelio ovárico, lo que podría aumentar el riesgo de mutaciones espontáneas en los oncogenes, pero aún, poco se conoce acerca de los eventos genéticos asociados con el inicio, progresión o metástasis del CO (8).

Los tumores del ovario en su fase inicial son asintomáticos o silentes. Otras veces pueden ocurrir síntomas vagos como la dispepsia, la flatulencia, trastornos digestivos leves, molestias abdominales inespecíficas, pero en la mayoría de los casos se manifiesta con aumento de volumen abdominal y dolor abdominal crónico (1,3,4,9). Puede ocurrir, en ocasiones, obstrucción intestinal. Otros síntomas frecuentes son los trastornos menstruales, el sangrado posmenopáusico, el dolor abdominal agudo derivado de la torsión o la necrosis tumoral, la pérdida de peso notable o repentino, una adenopatía inguinal sin causa aparente (1,3). Más raramente el cáncer de ovario puede hacer su exordio con manifestaciones de carácter paraneoplásico con síntomas como son la hipercalcemia, la hipoglucemia, el síndrome de Cushing, la anemia hemolítica (1,8). Otras veces se presenta como "ovario palpable" en posmenopausia (1). En el caso de pacientes asintomáticas, un agrandamiento ovárico anormal o persistente (en premenarquía, menopausia o posmenopausia) ha de ser considerado como neoplásico y requiere de la evaluación por laparotomía. Así también toda masa ovárica de más de 6 cm y de consistencia sólida debe ser considerada como neoplásica, sobre todo si persiste. Los datos arrojaron que, en el

57,6 % (30/52), el motivo de consulta fue tumor de ovario (1,3) (Cuadro 6). El diagnóstico diferencial se plantea principalmente con los miomas uterinos, las dislocaciones renales y la patología intestinal (1).

En cuanto al diagnóstico instrumental de CO, en 69,2 % (36/52) se realiza con el ultrasonido y en 65,3 % (34/52) se hace con los marcadores tumorales. (Cuadro 7). La ecografía es el examen diagnóstico que procede, en orden de importancia, al examen clínico. Realizado por vía abdominal, transvaginal o transrectal permite evidenciar la naturaleza líquida, sólida o mixta del tumor, y guiar la aspiración (aguja de Franzen) para fines diagnósticos (1). La ultrasonografía ha demostrado gran capacidad predictiva en el CO, el color Doppler energy (power Doppler, o color Doppler Angio) permite valorar la distribución vascular en las masas anexiales, mejora la capacidad para el diagnóstico diferencial entre tumores benignos y malignos y aporta la posibilidad de reducir el número de intervenciones quirúrgicas innecesarias y capaz de detectarlo precozmente (17). Es un arma diagnóstica secundaria en comparación con el ultrasonido modo-B (17). A su vez, el ultrasonido 3D, se presenta también como herramienta diagnóstica útil para disminuir los falsos positivos, y lograr una evaluación meticulosa de la lesión ovárica (18). Los criterios ecográficos para diferenciar un tumor anexial benigno de uno maligno incluyen: a.-El tamaño de la lesión, b.- Un tumor unilocular, c.- Regularidad y grosor de los septos, d.-Superficie tumoral, e.- Presencia de componentes sólidos, f.-Unilateralidad de la lesión, g.-Estructura interna de la pared y su grosor, h.- Ecogenicidad del tumor (19). La biopsia bajo guía ecográfica con aguja de Franzen no permite un diagnóstico precoz del CO y a considerarse obsoleta para la confirmación histológica, ofreciendo elementos diagnósticos solo en casos seleccionados (1). Los ulteriores avances tecnológicos han consentido la introducción del ultrasonido power Doppler 3D el cual permite diferenciar neoplasias benignas de aquellas malignas, precisar pronósticos tumorales y determinar alternativas terapéuticas (18). El color Doppler transvaginal 2D y el power Doppler 3D logran una significativa reducción de falsos positivos, y, además la ultrasonografía 3D ofrece ventajas obvias que se traducen en una mejor descripción de la anatomía de la lesión ovárica, una acuciosa caracterización de la superficie tumoral, la valoración de la extensión de la infiltración a través de la cápsula tumoral y un claro despistaje del tamaño y el volumen de la masa ovárica (18).

Ya en otro orden de ideas, la laparoscopia, como

examen instrumental preoperatorio, es una técnica que permite la evaluación en fase prequirúrgica de la extensión de la enfermedad y confirma el diagnóstico clínico de neoformación ovárica. En el caso de masas encapsuladas no permite conocer la naturaleza de la misma (1,3,4,17).

En lo que respecta a los marcadores tumorales, estos no son específicos para la detección precoz de tumores de ovario. La alfa-feto proteína (α -FP) solo sirve para el diagnóstico precoz y el monitoreo de los tumores del seno endodérmico, de los cuales logra evidenciar las recidivas en fase pre clínica. La fracción beta de la gonadotropina coriónica (β -hCG) es útil en los casos de coriocarcinoma ovárico y tumores de células germinales con predominante componente coriocarcinomatosa (1). El antígeno carcinoembrionario (CEA) no es muy específico como marcador tumoral. El Ca 125 es un marcador que está presente en un alto porcentaje de tumores epiteliales no mucinosos. En posmenopausia, es altamente sugestivo de malignidad ovárica, pero en el cáncer de colon, mama, páncreas, estómago, útero y trompas de Falopio también esta aumentado. Además, valores normales del mismo no excluyen el diagnóstico de CO (8,20,21). Algunos autores sostienen que, el Ca 125, aunado al estudio ultrasonográfico y a la condición de posmenopausia, representa un índice de malignidad que ayuda a discriminar entre masas pélvicas benignas y malignas (15). Es un antígeno con baja especificidad pues, pacientes con condiciones benignas como la endometriosis, la enfermedad inflamatoria pélvica, pueden cursar con concentraciones elevadas, lo cual constituye una limitante para su uso como marcador en el diagnóstico precoz del CO (1,22). En los estadios tempranos del CO, está presente en 50 % de los casos, pero en estadios avanzados se registra en 90 % de ellos, y variaciones de sus concentraciones se relacionan con el curso clínico de la enfermedad. Durante la operación de segunda mirada (*second look operation*) concentraciones del Ca 125 y el OVXI predicen enfermedad residual (22). La disminución del Ca 125 en etapas tempranas de la quimioterapia es predictiva de los hallazgos en la operación de segunda mirada y de la supervivencia de la paciente y, es muy útil para detectar enfermedad recurrente (22). No existe manejo óptimo de las concentraciones del Ca 125 en pacientes sin evidencias ultrasonográficas ni radiológicas de enfermedad (22). Otros antígenos como el Ca 19.9, Ca 15.3 y TAG-72 han revelado ser, de igual forma, importantes en la valoración preoperatoria y en el monitoreo del CO (15). El Ca 19.9 es un marcador tumoral que se expresa

preferentemente en el histotipo mucinoso del CO, al igual que el TAG-72. En cambio, el Ca 15.3 se ha detectado en pacientes con histotipo no mucinoso (21). Niveles normales del Ca 125, Ca 19.9, Ca 15.3 y TAG-72, después del 6º ciclo de quimioterapia pueden indicar, tanto remisión completa como una enfermedad persistente en la segunda mirada, pero, valores elevados sí predicen, casi inequívocamente, tumor residual (22). Marcador tumoral, es un término que define cualquier sustancia producida tanto por las células tumorales como por aquellas normales del huésped y que es secretada en el suero u otros fluidos biológicos, comportándose como indicador de la presencia de malignidad (22). Algunos evalúan la neoangiogénesis a través de la expresión del VEGF, que representa un marcador tumoral de valor pronóstico. El COX-2 es otro marcador que se relaciona con la expresión de la E-cadherina, implicada en la adhesión de las células endoteliales a la matriz extracelular y muy relacionado con la angiogénesis en el CO. De igual forma la proteína MDR (*multidrug resistance protein*) o P-glycoproteína, es un marcador tumoral relacionado con los procesos de quimiorresistencia (15,21).

El diagnóstico del CO puede ser fugaz y de difícil aprehensión. Para su correcta valoración es fundamental, una minuciosa historia clínica, un profundo examen pélvico y abdominal, un atento examen físico, así como un uso objetivo de las técnicas instrumentales y de laboratorio. Pero la estadificación del mismo se basa solo, en los hallazgos de la laparotomía ginecológica (1-3), y, solo ella permite, en última instancia, un diagnóstico certero del CO así como su estadificación para poder establecer un eventual, sucesivo tratamiento (1). Es necesario, en todo caso, evaluar pre-operatoriamente, en lo posible, la extensión de la enfermedad. La detección de sangre oculta en heces, el examen rectal, la sigmoidoscopia y el colon por enema descartan extensión intestinal. El estudio radiológico de estómago e intestino delgado puede tener indicación en caso de ascitis o en presencia de sintomatología intestinal y para descartar la presencia de un tumor de Krukenberg. La citología del líquido ascítico y del líquido pleural es útil en la estadificación prequirúrgica. La radiografía de tórax ha de efectuarse rutinariamente y la cistoscopia, solo si está justificada. La urografía de eliminación permite reconocer anomalías ureterales u obstrucciones urinarias. La tomografía axial computarizada (TAC), también desempeña un rol importante en la estadificación pre quirúrgica del CO. La laparoscopia como técnica, posee un rol particularmente relevante

en la segunda mirada para establecer la extensión peritoneal de la enfermedad, particularmente, en sede diafragmática. Es una herramienta válida en la vigilancia de la respuesta terapéutica (1).

En la laparotomía ginecológica, los hallazgos de pronóstico negativo para el CO son: a.- La presencia de células malignas en la cavidad peritoneal y de mamelones en la superficie ovárica, b.- La ruptura de la cápsula del ovario, c.- La extensión a ambos ovarios, útero, trompas u otras estructuras pélvicas, d.- La presencia de metástasis abdominales, e.- La extensión a ganglios retroperitoneales o del intestino delgado u omento, f.- Las metástasis hepáticas. La bilateralidad de la enfermedad es un signo que afecta la tasa de sobrevida e implica un mal pronóstico si se la compara con los casos de ataque unilateral (3). En el CO, la reducción del volumen tumoral (cirugía citorreductora) se correlaciona con la prolongación de la vida de la paciente (9). Los datos señalan que, de los 24 casos clasificados por estadios, 23 % (12/52) ocurren en el estadio III y 13,5 % (7/52) ocurren en el estadio IV según la clasificación FIGO 1985 (Cuadro 1) (3). Ello no se corresponde con lo reportado en la literatura donde el 55 % se diagnostica en los estadios III y IV (1,4). Puede ocurrir, en algunos casos, que la parte superior del abdomen no haya sido correctamente valorada durante la primera intervención quirúrgica, en tal caso, deberá realizarse una nueva laparotomía de estadificación (operación de segunda mirada), inmediatamente después de haber culminado la quimioterapia en pacientes sin signos clínicos de enfermedad, con el propósito de evaluar la respuesta al tratamiento y erradicar un eventual tumor residual, importante factor pronóstico ante una posible terapia antitumoral. Técnicamente han de repetirse los mismos tiempos previstos durante la estadificación quirúrgica (1,3,4) (Cuadro 8).

Según la embriogénesis, el 71,1 % (37/52) del CO corresponde a tumores de la superficie epitelial y ello coincide con lo señalado en la literatura (1,3,4,9). Los tumores epiteliales, se subdividen, según la histogénesis, y de acuerdo al tipo celular en: a.- Seroso; b.- Mucinoso; c.- Endometrioide; d.- De células claras; e.- Tumor de Brenner; f.- Transicional o tumor epitelial mixto, g.- Tumor mixto mülleriano (4,9) (Cuadro 9).

En cuanto al tratamiento en 71,1 % (37/52) se realiza el protocolo de ovario que prevé la toma de biopsia peroperatoria, y en 11,5 % (6/52) se realiza solo la laparotomía ginecológica, correspondiendo a casos de carcinomatosis peritoneal, con toma de biopsias múltiples y constatación intraoperatoria

de los hallazgos (Cuadro 10). El rol de la cirugía varía de acuerdo al estadio temprano o avanzado de la enfermedad (3,23,24). En los primeros, la cuidadosa estadificación permite identificar metástasis subclínicas (24). En el estadio I, la histerectomía total con ooforosalingectomía bilateral determina la curación del CO. Raramente y solo en casos de mujeres jóvenes con lesiones quísticas, sin mamelones, adherencias y bajo grado de malignidad tumoral, puede tomarse en cuenta la posibilidad de realizarse ooforectomía unilateral, si es necesario, para preservar la fertilidad de la mujer (3,23). La incisión ha de ser longitudinal y amplia para una correcta exploración de la cavidad abdominal. Se debe registrar la presencia, así como la cantidad de ascitis y ha de tomarse muestra para estudio citológico. La citología sobre lavado peritoneal, en ausencia de ascitis es parte del proceso de estadificación, en tal circunstancia es oportuno realizar lavados peritoneales separados, con solución fisiológica: a.- En sede subdiafragmática, b.- En los canales parietocólicos, c.- En el fondo de saco de Douglas. Luego, ha de explorarse la parte superior del abdomen, inspeccionarse el diafragma, el hígado, el omento y palpar el retroperitoneo. Solo entonces se realizará la exéresis quirúrgica de la neoformación ovárica completando con histerectomía, ooforosalingectomía contralateral y la biopsia de todas las áreas sospechosas (hemidiafragma derecho, canales parietocólicos, fondo de saco de Douglas, cápsula de Glisson, mesenterio). Debe practicarse linfadenectomía pélvica y paraorótica, eliminando las cadenas ganglionares cranealmente y hasta el origen de las arterias ováricas. La omentectomía y la apendicetomía completan el tratamiento. Una vez concluido el acto quirúrgico debe reseñarse cuidadosamente la localización y difusión tumoral y calcular aproximadamente el volumen del tumor residual. Aunque el beneficio terapéutico de la omentectomía sea controversial por considerarse una sede común de metástasis, es aconsejable por lo menos, su resección parcial (1,4,23). Como resultado del lavado peritoneal, biopsia, omentectomía, y linfadenectomía, muchas pacientes pueden ser reclasificadas hacia estadios más avanzados del CO (24). La cirugía citoreductora o de intervalo ("reducción de intervalo") se realiza con el fin de optimizar el tratamiento en pacientes que responden en modo óptimo a la quimioterapia (Estadio II y III). Es posible la resección aislada de las recidivas en pacientes, después de intervalo libre de enfermedad. Situaciones de emergencia, dadas por el crecimiento del tumor y/o por los resultados de intervenciones

anteriores pueden requerir cirugía de urgencia (1,3,4). Por último la quimioterapia es un instrumento terapéutico fundamental pues el CO de origen epitelial es altamente quimiosensible, por lo que esta se utiliza como terapia adyuvante (Estadios Ic al IV). Puede ser administrada por vía sistémica o intraperitoneal y esta última puede asociarse a la hipertermia (3,4,21). En nuestros datos hubo dos casos (4 %) a los que se practicó quimioterapia, en uno de ellos el diagnóstico histológico no estaba reportado y se trataba de un caso con metástasis cerebrales y hepáticas, el otro caso se correspondía con un cistoadenocarcinoma papilar metastásico, según el diagnóstico histológico reportado (Cuadro 10).

Hay un caso (2 %) donde el cáncer de ovario es el segundo primario maligno de un cáncer de mama y uno (2 %) donde este es el segundo primario maligno de un cáncer de endometrio, asimismo en un caso (2 %) la paciente presenta cáncer primario de colon como segundo primario maligno. La literatura señala, al respecto, un mayor riesgo para el CO en aquellas pacientes portadoras de cáncer de mama, de colon, y de endometrio (3,8,9) (Cuadro 11).

En pacientes asintomáticas, características como: a.- La presencia de un ovario palpable en posmenopausia, b.- Una neoformación ovárica en edad fértil de diámetro mayor de 5- 6 cm que no ceda al tratamiento con anticonceptivos orales, c.- Una neoformación ovárica dura, o cuya etiología genital o extra genital no sea clara, pueden conducir a un diagnóstico precoz del CO (1,8).

Algunas indicaciones para la profilaxis de los tumores malignos del ovario pueden incluir: a.- La ooforosalingectomía después de los 45 años, o, a los 40 años si hay historia familiar de tumor maligno de ovario; b.- Durante una laparotomía, en caso de disgenesia gonadal con cromosoma Y; c.- En aquellas pacientes con cáncer gástrico o cáncer intestinal o con una tumoración mayor de 5 - 6 cm (1,8,25). La terapia de reemplazo hormonal no influencia negativamente a las pacientes, pero, no existen directrices para aquellas que son portadoras de la mutación BRCA (25).

Finalmente y de lo antes expuesto, es posible concluir que el CO es esporádico, ocurre después de los 35 años y su diagnóstico es tardío.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la Dra. Ana Claudia Casilli, Directora Docente del Hospital Central de Maracay. Al personal del Departamento de Archivo de Historias Médicas y en modo especial a la Sra. Mireya Macías y la Sra. Fátima Pérez.

REFERENCIAS

1. Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N. *Manuale di Ginecologia e Ostetricia*. Roma: Società Editrice Universo; 1989;1:557-608.
 2. Estrada S, Gómez de M, García de V. Tumores epiteliales malignos del ovario: análisis morfológico. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1997;57:105-113.
 3. Rincón Morales F. *Ginecología 92*. Caracas: Gráficas León; 1992:223-238.
 4. Márquez Reverón A. Carcinoma epitelial del ovario. *Rev Venez Oncol*. 2005;17:1-13.
 5. Kaufman B, Wagschal-Drori L, Gotfeld O, Eisenberg S, Beller U, Lahad A, et al. Differential clinical and endocrine features in Ashkenazi ovarian cancer patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. En: Genazzani AR, Artini PG, editores. *New Technologies for Gynecologic and Obstetric Investigation*. Roma: CIC Edizioni Internazionali; 1999.p.55-59.
 6. Scambia G, Ferrandina MG, Fagotti A, Fanfani F, Mancuso S. Gene therapy in ovarian cancer. En: Genazzani AR, Artini PG, editores. *New Technologies for Gynecologic and Obstetric Investigation*. Roma: CIC Edizioni Internazionali; 1999.p.66-74.
 7. Burger CW, Klip HAJ, van Leeuwen FE. Aetiology of ovarian cancer. En: Genazzani AR, Artini PG, editores. *New Technologies for Gynecologic and Obstetric Investigation*. Roma: CIC Edizioni Internazionali; 1999.p.55-59.
 8. Baker VV. Premalignant and malignant disorders of the ovaries and oviducts. En: De Cherney AH, Pernoll ML, editores. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 8ª edición. Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange; 1994.p.954-966.
 9. Rincón Morales F. *Ginecología 96*. Caracas: Gráficas León; 1996:267-286.
 10. Clement PB. Histology of the ovary. En: Sternberg SS, editor. *Histology for Pathologists*. 2ª edición. Nueva York: Lippincott Williams and Wilkins; 1997:929-959.
 11. Balestrini FF, Febres C. Efectos benéficos no anticonceptivos a corto y largo plazo de los anticonceptivos orales. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2000;60:145-147.
 12. Bertone-Johnson E. Epidemiology of ovarian cancer: A status report. *Lancet*. 2005;365:101-102.
 13. Ross DW. *Introduzione alla Medicina Molecolare*. Milano: Springer-Verlag, 2005.
 14. Scucces M, Panecasio A. Síndrome de Morris. Reporte de un caso. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2000;60:193-196.
 15. Gadducci A, Ferdeghini M, Fanucchi A, Cosio S, Genazzani AR. Tumor markers of epithelial ovarian cancer: Role in diagnosis and therapy. En: Genazzani AR, Artini PG, editores. *New Technologies for Gynecology and Obstetric Investigation*. Roma: CIC Edizioni Internazionali, 1999.p.11-16.
 16. Cancellieri F, Daví M, Leardo T. Qualità di vita in pazienti con carcinoma ovarico al III e IV Stadio FIGO. *Giorn It Ost Gin*. 1995;XVII:27-34.
 17. Melis GB, Guerriero S, Lai MP, Ajossa S, Risalvato A, Mais V, et al. Efficacy and safety of laparoscopic management of adnexal masses: The impact of presurgical ultrasonographic screening. En: Genazzani AR, Artini PG, editores. *New Technologies for Gynecologic and Obstetric Investigation*. Roma: CIC Edizioni Internazionali; 1999.p.38-42.
 18. Kurjak A, Kupesic S. Differential diagnosis with 3D ultrasonography and color Doppler. En: Genazzani AR, Artini PG, editores. *New Technologies for Gynecologic and Obstetric Investigation*. Roma: CIC Edizioni Internazionali; 1999.p.17-22.
 19. Szylo K, Bartodziej U, Maciejewska E, Kozarzewski M, Lewy J. Laparoscopic treatment of selected ovarian cystic tumors in postmenopausal women. En: Genazzani AR, Artini PG, editores. *New Technologies for Gynecologic and Obstetric Investigation*. Roma: CIC Edizioni Internazionali; 1999.p.66-74.
 20. Kobayashi H, Ooi H, Yamada Y, Sakata M, Kawaguchi R, Kanayama S, et al. Serum Ca 125 level before the development of ovarian cancer. *Int J Gynecol Obstet*. 2007;99:95-99.
 21. Raspollini MR, Taddei. Tumor markers in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Obstet*. 2007;97:175-181.
 22. Gadducci A, Ferdeghini M, Fanucchi A, Cosio S, Genazzani AR. Tumor markers of epithelial ovarian cancer: Role in diagnosis and therapy. En: Genazzani AR, Artini PG, editores. *New Technologies for Gynecology and Obstetric Investigation*. Roma: CIC Edizioni Internazionali, 1999.p.11-16.
 23. Decker DG. Ovarian cancer and the internist. En: Fish CH, Decker D, editores. *The Medical Clinics of North America*. Filadelfia: W.B. Saunders Co.; 1974.p.769-777.
 24. Skret A, Lozinski T, Samolyk S, Chrusciel A, Krol P, Fabisiak W. Current place of debulking surgery and staging in the treatment of ovarian cancer. Recommendations, reality and survival, En: Genazzani AR, Artini PG, editores. *New Technologies for Gynecologic and Obstetric Investigation*. Roma: CIC Edizioni Internazionali; 1999.p.23-30.
 25. Scucces M. Insuficiencia ovárica prematura. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2008;68:263-286.
- Dirección: CIADANA (Centro de Investigación y Análisis Docente Asistencial del Núcleo Aragua). Laboratorio de Microscopia Electrónica, Fac Cs de la Salud, Universidad de Carabobo, Núcleo Aragua, Maracay, Edo. Aragua.
Correo electrónico: msscucces@yahoo.com