

# Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C.



COMEGO

## GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA



## CÁNCER DE OVARIO: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia

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.

### 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 Mexicano de Ginecología y Obstetricia. 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 fue en su totalidad por el COMEGO y con el apoyo de los autores participantes.

**ÍNDICE**

Resumen estructurado	S418
Resumen de las recomendaciones	S418
Introducción	S419
Objetivos de la guía	S421
Alcance de la guía	S422
Material y métodos	S422
Resultados	S423
Anexos	S430
Referencias bibliográficas	S434

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Introducción:** el cáncer de ovario es una de las neoplasias de la mujer más frecuentes. En el mundo ocupa el quinto lugar, y el tercero en México (3.9%). Por grupos de edad es el primero en mujeres menores de 19 años y de 20 a 29 años, para luego descender al tercer lugar entre las de 30 a 69 años de edad. La mayoría de las mujeres con cáncer de ovario carece de factores de riesgo asociados. En la actualidad los procedimientos de tamizaje son limitados y no tienen un nivel de evidencia sustentable para aplicarlo a la población abierta. Los procedimientos de diagnóstico y tratamiento se personalizan de acuerdo con la etapa clínica y el tipo histológico.<sup>1</sup>

**Objetivo:** realizar una revisión crítica del diagnóstico y tratamiento del cáncer de ovario en etapas iniciales.

**Material y método:** se integró un grupo de expertos que definió cuatro temas de controversia para elaborar la Guía de Práctica Clínica (GPC). La información se buscó por vía electrónica con las palabras clave: *ovarian neoplasms*, *ovarian neoplasms AND screening*, *ovarian neoplasms AND pregnancy*, *ovarian neoplasms AND ovulation induction*, *ovarian neoplasms AND borderline*, las bases electrónicas: Dare, Trip DataBase, SUM Database, Cochrane, PubMed, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y el Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), y en revisiones sistemáticas (UpToDate). Para actualizar la información o para analizar los datos originales, se buscaron las fuentes de información primaria en PubMed.

La información se recopiló en las Guías de Práctica Clínica (GPC) publicadas en los cinco años previos, que cumplieran con tres requisitos: a) recientes o actualizadas a cinco años, b) que señalaran los grados de recomendación y nivel de evidencia y c) fuentes de información identificadas y relacionadas (citas bibliográficas) que aportaran resultados válidos, y luego de publicados, revisados externamente.

La información recolectada fue valorada por los autores. La información se analizó y, por consenso, se decidió qué recomendaciones se tomarían en cuenta para la elaboración de esta guía de práctica clínica.

**Resultados:** los resultados provenientes de estudios observacionales demuestran que el tamiz del cáncer de ovario tiene una relación costo-efectividad desfavorable para reducir la repercusión de la incidencia y mortalidad.

Los factores de riesgo son heterogéneos e influyen en forma independiente en las características de la paciente acorde con 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 la incidencia de cáncer de ovario.

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

**Conclusiones:** el cáncer de ovario es una neoplasia que debe considerar el médico gineco-obstetra en su práctica diaria, por sospecha clínica o ultrasonográfica. No hay ventajas objetivas en costo-beneficio con el tamizaje. Las intervenciones diagnósticas y terapéuticas debe realizarlas personal especializado porque 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 de cáncer de ovario.  
(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 individualizarse.  
(Nivel de evidencia II, Grado de recomendación C)
3. Los resultados sugieren que los medicamentos utilizados en el tratamiento de la infertilidad son seguros y sin riesgo de cáncer de ovario.  
(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 con el 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 considerarse 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 tiene 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 utilizarse como predictor de una masa maligna. Las pacientes con valores del RMI mayores de 200 deben referirse 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 tenga un efecto adverso en la supervivencia en pacientes estadio I.  
(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B)
12. La cirugía conservadora de cáncer de ovario, como la cistectomía, incrementa la recurrencia de la enfermedad, pero no afecta la supervivencia.  
(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B)
13. En las pacientes con estadios II-III y IV de tumores con bajo potencial maligno se recomienda la 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 en el mundo, precedida por el cáncer de mama, se calcula que de 1 a 2% de las mujeres padecerán cáncer de ovario.

El cáncer epitelial de ovario es frecuente en las mujeres de 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 tratamiento con 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.

Sólo 5% de los cánceres epiteliales del ovario tienen un patrón hereditario o familiar. En términos clínicos, las pacientes con cáncer familiar son las que tienen dos o más familiares de primer grado afectados.<sup>2</sup>

En México, el cáncer de ovario constituye 4% de todas las neoplasias, lo que representa el tercer lugar en frecuencia en la mujer, después del

cáncer de cuello uterino y de mama, y es la segunda causa de mortalidad, con una tasa del 3.4 x 100 mil de las neoplasias malignas ginecológicas.

Esta enfermedad la padecen sobre todo 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 2000-2004<sup>1</sup> representó 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 aparecer en etapas avanzadas (75% de los casos), debido a que las manifestaciones clínicas son escasas e inespecíficas. A pesar de los avances conseguidos, aún es una neoplasia con alta mortalidad. Sólo en 25% de los casos la enfermedad se confina a la pelvis (etapa temprana). Esta enfermedad es rara en mujeres menores de 30 años, y la incidencia se incrementa con la edad. La causa de esta enfermedad se desconoce.<sup>3</sup>

El cáncer de ovario se divide en tumores no epiteliales y epiteliales, este último representa 90% de los casos (Anexo 3, Cuadro 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: 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.<sup>2</sup>

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

A todas las pacientes con sospecha de cáncer de ovario deben realizárseles estudios de laboratorio básicos, nivel sérico del marcador tumoral CA-125, estudios de gabinete como radiografía de tórax, ultrasonido

**Los tumores de la superficie epitelial se clasifican en cinco tipos celulares diferentes: serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras y células transicionales.**

pélvico y tomografía axial computada, dependiendo de lo avanzado o no de la enfermedad.<sup>4</sup> 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 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 de 20 a 25% de todos los tumores de ovario. Afectan sobre todo a niñas y mujeres jóvenes y representan la mayor parte de los tumores de la población pediátrica. Un tercio de estos tumores son neoplásicos y sólo 4% de los que afectan a todos los grupos de edad son malignos. Los síntomas en etapas tempranas y avanzadas de la enfermedad son inespecíficos. 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 más frecuentes, aunque también hay: edema (22%), compresión pélvica (18%), constipación intestinal (17%) y sangrado transvaginal (13%). En los casos avanzados, la ascitis y derrame pleural son la norma.

Las concentraciones séricas del marcador tumoral CA-125 mayores de 35 U/mL se encuentran en 83% de las mujeres con cáncer epitelial de ovario avanzado, por lo que para el diagnóstico en etapas tempranas no es útil.

El diagnóstico se sospecha por el hallazgo ultrasonográfico que muestra la lesión sólido-quística floculada. El estudio tomográfico facilita la definición de la extensión de la enfermedad y de los órganos afectados.

El tratamiento convencional en las etapas iniciales es la cirugía, seguida de la quimioterapia. La supervivencia global depende del estadio de la enfermedad en su presentación inicial. En general, la supervivencia a cinco años (Anexo 3, Cuadro 2) para el estadio I de la enfermedad es de 85%, y para el estadio IV de 10%.<sup>3,4</sup>

**Los síntomas en etapas tempranas y avanzadas de la enfermedad son inespecíficos. Los síntomas más frecuentes se relacionan con la extensión de la enfermedad fuera de la pelvis.**

## OBJETIVOS DE LA GUÍA

Evaluar los factores de riesgo, la efectividad de las intervenciones de tamizaje, y el tratamiento conservador de pacientes en edad reproductiva y embarazadas con cáncer de ovario.

## ALCANCE DE LA GUÍA

Es aplicable a todas las mujeres con cáncer de ovario en edad reproductiva y embarazadas.

Usuarios: médicos generales, gineco-obstetras y oncólogos para la toma de decisiones.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se conformó un grupo de expertos que definió los términos para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica (GPC) del Colegio; los temas a tratar se definieron por su controversia. Todos los participantes recibieron capacitación para la estrategia de búsqueda electrónica en bases en datos, así como en las jerarquías de evaluación de la evidencia científica y principios para la elaboración de esta guía, con el propósito de unificar criterios. Cada grupo de expertos definió su estrategia de búsqueda de la información. Las definiciones operacionales de los conceptos utilizados en esta guía se encuentran en el Anexo 1.

Se inició la búsqueda de la información por vía electrónica, con las 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 secundaria 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 encuentra en el Anexo 2.

Toda la información recopilada debía haber sido publicada en los últimos cinco años. Para las GPC se aplicó el criterio inicial que cumpliera con tres requisitos: a) recientes o actualizadas (cinco 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.

Luego que la información cumplió con los requisitos para ser valorada por los autores, se analizó y, por consenso entre los mismos, se decidió cuál se tomaría en cuenta para la elaboración de esta guía de práctica clínica.

### Criterios de inclusión

Para las fuentes de información primaria y secundaria 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.

**Primarios.** 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 con los inductores de ovulación y el riesgo de cáncer epitelial de ovario se incluyeron metanálisis.

### **Criterios de exclusión**

Los 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 las que coincidieron con el parecer de los expertos, las diferencias de opinión se resolvieron 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 reciben inductores de la ovulación tienen mayor riesgo de cáncer de ovario que las mujeres de la población general?*

Al parecer, las mujeres con infertilidad que reciben inductores de ovulación tienen un riesgo alto para cáncer de ovario, asociado biológicamente con dos hipótesis que se han propuesto como promotoras potenciales del cáncer de ovario:

- 1) El cáncer de ovario epitelial resulta de la ovulación repetida con un efecto acumulado de microtraumatismo sobre el epitelio ovárico, que puede llevar a una transformación maligna (hipótesis de la ovulación incesante).

**Al parecer, las mujeres con infertilidad que reciben inductores de ovulación tienen un riesgo alto para cáncer de ovario.**

- 2) La exposición persistente a gonadotropinas endógenas y exógenas, secundariamente con concentraciones elevadas de estradiol pueden ser directamente carcinogénicas.<sup>5</sup>

El riesgo estimado para cáncer de ovario reportado en los estudios de cohorte se basa en comparaciones con la población general, quizás por ello se ha sobreestimado. Estos estudios tienen limitación en la información del tipo específico del medicamento utilizado. En dichos estudios el incremento en el riesgo es de 1.4-2.5 para las mujeres tratadas con medicamentos para infertilidad y que se compararon con las que no recibieron estos medicamentos.

El riesgo para el citrato de clomifeno depende de la dosis y del tiempo de tratamiento, el riesgo relativo (RR) asociado con su consumo 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 coexistir antes de la administración de estos medicamentos, y su crecimiento pueden favorecerlo las concentraciones de gonadotropinas.<sup>6</sup>

En general, los estudios epidemiológicos relacionados con el tratamiento con medicamentos tienen problemas metodológicos: muestras pequeñas de estudio, seguimiento corto, baja prevalencia de infertilidad y uso de medicamentos, por lo que el posible efecto de los medicamentos para infertilidad en 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; esta asociación no se ha establecido mediante estudios clínicos controlados con asignación al azar. La mayor parte de esos estudios no describe el tipo de medicamento prescrito, dosis y duración del tratamiento. La evidencia sugiere que el tratamiento de la infertilidad no incrementa el riesgo de cáncer de ovario, aunque se necesita seguimiento a largo plazo.<sup>6-8</sup>

## Recomendaciones

**1. La evidencia sugiere que el tratamiento de la infertilidad no incrementa el riesgo de cáncer de ovario, aunque se necesita 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 los tratamientos para los trastornos de fertilidad, su indicación debe individualizarse.**

*(Nivel de evidencia II, Grado de recomendación C)*

**3. Los resultados sugieren que los medicamentos indicados en el tratamiento de la infertilidad son seguros y sin riesgo de cáncer de ovario.**

*(Nivel de evidencia II, Grado de recomendación C)*

### **Tamizaje**

*En las mujeres embarazadas con tumores anexiales, ¿cuál es la utilidad de los marcadores tumorales en el diagnóstico diferencial de tumor maligno?*

Las masas anexiales aparecen en 1 a 2% de 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 son más frecuentes, seguidos de los tumores de bajo potencial maligno.

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

Aproximadamente 85% de las pacientes con cáncer epitelial tienen valores de CA-125 mayores de 35 U/mL; en el estadio I 50% de las pacientes están por arriba de este rango comparado con estadios avanzados donde más de 90% tiene concentraciones mayores de 35 U/mL. Sin embargo, es de considerar que los tumores mucinosos de células claras y tumores de bajo potencial maligno frecuentemente tengan concentraciones bajas de CA-125.<sup>9</sup>

Los tumores epiteliales de ovario son raros durante la gestación, debido a que son más comunes 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. El sangrado vaginal y el aborto en las semanas 4 y 12 del embarazo suelen elevar el CA-125. Por eso durante el primer trimestre este marcador debe interpretarse 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 un tumor maligno o benigno. El 70 a 75% de los tumores con bajo potencial maligno están confinados al ovario y sólo la mitad de las pacientes tiene concentraciones elevadas del marcador, que no corresponde al estadio clínico.

En los tumores germinales, específicamente disgerminomas, las concentraciones de la deshidrogenasa láctica se elevan durante el embarazo,

*El CA-125 elevado durante el embarazo puede proporcionar un valor basal antes del tratamiento; sin embargo, no es útil para diferenciar entre un tumor maligno o benigno. El 70 a 75% de los tumores con bajo potencial maligno están confinados al ovario y sólo la mitad de las pacientes tiene concentraciones elevadas del marcador, que no corresponde al estadio clínico.*

por lo que los marcadores tumorales pierden utilidad para excluir la posibilidad del cáncer. Aunque los tumores de las células germinales son los que más se asocian con el embarazo, la fracción  $\beta$  y la  $\alpha$  fetoproteína tienen un uso limitado como marcadores tumorales durante el embarazo, éstos pueden obtenerse antes de la intervención quirúrgica en mujeres con sospecha de malignidad.

Durante el embarazo, las concentraciones de la alfafetoproteína, la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana y la inhibina se sintetizan en la placenta, por lo que el uso como marcadores en la evaluación de la sospecha de cáncer es limitado. Las concentraciones del CA-125 están elevadas 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.<sup>9</sup>

### **Recomendaciones**

**4. El CA-125 y la AFP son marcadores con baja sensibilidad para el diagnóstico de cáncer de ovario concomitante con el 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 considerarse una 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?*

Los 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 sugerentes de cáncer de ovario temprano; las pacientes se presentan con síntomas gastrointestinales inespecíficos, que a menudo se diagnostican como síndrome de colon irritable.

Las concentraciones elevadas de CA-125 se asocian con tumores malignos de páncreas, mama, pulmón, colon y ovario; sin embargo, condiciones benignas, como la menstruación, endometriosis, inflamación pélvica y enfermedades del hígado pueden asociarse con concentraciones elevadas de CA-125. Otras enfermedades que pueden elevar el CA-125 son: ascitis,

derrame pleural o de pericardio, y las pacientes a quienes recientemente se les hizo laparotomía.<sup>2</sup>

En 80% de las pacientes con cáncer de ovario avanzado el CA-125 está elevado, a diferencia del estadio I en donde sólo 50% tiene elevación del mismo. A pesar de esta pobre sensibilidad y especificidad, el CA-125 se utiliza para detectar y vigilar tumores epiteliales. En un estudio multicéntrico prospectivo al que se incluyeron 181 mujeres a quienes antes de la operación se les hizo ultrasonido tridimensional, se evaluó la vascularidad central de las masas anexiales, de las que 144 correspondieron a masas benignas, 11 fueron tumores de bajo potencial maligno y 26 malignos.

El índice de vasos centrales en masas malignas y tumores con bajo potencial maligno fue de 4.9 (IC 95% 2.1-12). La localización de los vasos centrales en una masa anexial es un parámetro importante para el diagnóstico diferencial preoperatorio de masas benignas o malignas.<sup>9</sup> Numerosos estudios han demostrado que en las mujeres con masas pélvicas, la determinación del CA-125, el examen pélvico y el ultrasonido mejoran la sensibilidad y especificidad para cáncer de ovario. (Cuadro 1)<sup>10</sup>

**Cuadro 1.** Sensibilidad y especificidad del CA-125 para detectar 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 porque no se ha desarrollado una prueba de tamizaje apropiada. Por tanto, la detección temprana del cáncer de ovario incluye ultrasonido transvaginal, CA-125 o ambos. El ultrasonido transvaginal solo, en mujeres asintomáticas ha reportado una sensibilidad de 81%, especificidad de 98%, valor predictivo positivo de 9.4% y valor predictivo negativo de 99.9%. Sin embargo, el tamizaje en mujeres asintomáticas para masas pélvicas no se recomienda. El ultrasonido transvaginal solo, o combinado con CA-125, se recomienda para mujeres con masas pélvicas sintomáticas y mujeres con alto riesgo de cáncer de ovario.<sup>11</sup>

El índice de riesgo de malignidad (RMI) ultrasonográfica puede usarse como predictor de malignidad en masas anexiales de ovario. Actualmente,

Numerosos estudios han demostrado que en las mujeres con masas pélvicas, la determinación del CA-125, el examen pélvico y el ultrasonido mejoran la sensibilidad y especificidad para cáncer de ovario.

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

Al valorar el RMI en un estudio prospectivo con 173 mujeres de más de 30 años, admitidas para la laparotomía por masa pélvica, con una sensibilidad de 71%, especificidad de 96% y valor predictivo positivo de 89%, en cáncer de ovario estadios II III y IV la sensibilidad se incrementó a 90%, sin pérdida sustancial de la especificidad.<sup>9,10</sup> Sin embargo, la efectividad de las estrategias de tamizaje no se ha establecido a satisfacción; actualmente el tamizaje anual para cáncer de ovario está indicado en poblaciones de alto riesgo, que reportan reducción en la mortalidad superior a 50% anual.<sup>12</sup>

## Recomendaciones

**7. El cáncer de ovario es uno de los diagnósticos diferenciales cuando la mujer tiene 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 utilizarse como predictor de una masa maligna. Las pacientes con valores del RMI mayores de 200 deben enviarse a un centro oncológico.**

*(Nivel de evidencia 2, Grado de recomendación A)*

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

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

Desde el punto de vista histológico, 50% son serosos, 46% mucinosos, 4% mixtos, endometrioides, células claras o tumores de Brenner. El 30% son bilaterales y pueden estar asociados con enfermedad extraovárica en 35%.<sup>3,4</sup>

Los implantes microinvasores se analizan como un posible factor pronóstico. En un metanálisis de 295 estudios y 4,129 pacientes con estadios avanzados los implantes indicaron 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 estatificación quirúrgica completa de ovario consiste en: lavado peritoneal, histerectomía abdominal total, salpingo ooforectomía bilateral, omentectomía infracólica, biopsias peritoneales, remover el tumor macroscópicamente visible, y apendicitomía en tumores mucinosos.<sup>4</sup> Sin embargo, puesto que este tipo de tumores aparece en mujeres jóvenes, está indicado el tratamiento quirúrgico conservador de la fertilidad.

El tratamiento quirúrgico conservador del ovario es la salpingo ooforectomía, omentectomía infracólica, lavado peritoneal y biopsias peritoneales, con preservación del 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 de 10 a 20%, para cistectomía de 12 a 58%, y de 2.5 a 5.7% para cirugía radical.<sup>13,14</sup> Esas recaídas ocurren, en promedio, 39 años después del tratamiento inicial. Este punto debe considerarse para el seguimiento cuidadoso y prolongado de estas pacientes, mediante ultrasonido pélvico.

Con base en estos resultados puede considerarse que la cirugía conservadora de ovario es segura en el estadio I de la enfermedad (salpingo

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.

ooforectomía, omentectomía infracólica, biopsias peritoneales y lavado peritoneal).

Se identificaron 193 pacientes con implantes no invasores, de los que 15% tuvo recurrencia después de una cistectomía, por lo que debe considerarse la preservación de la fertilidad mediante tratamiento conservador. Sin embargo, el incremento del riesgo de persistencia o recurrencia de la enfermedad después de una cistectomía, más implantes invasores, debe tratarse con cirugía radical, donde la linfadenectomía puede omitirse porque no existen diferencias en recurrencia o supervivencia de la enfermedad.<sup>15,16</sup>

La biopsia del ovario normal contralateral no se recomienda porque puede interferir con la fertilidad, como resultado del proceso adherencial.

Debido al incremento en la persistencia y recurrencia de la enfermedad en pacientes con implantes invasores, el tratamiento debe ser quirúrgico radical.<sup>17,18</sup>

## 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 supervivencia en pacientes en 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 supervivencia.

*(Nivel de evidencia III, Grado de recomendación B)*

**13.** En las pacientes con estadios II-III y IV de tumores con bajo potencial maligno, se recomienda 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 detectarse en el suero.

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

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

**Factores de riesgo.** Condiciones internas y externas que favorecen la aparición de una enfermedad.

**Marcador tumoral.** Sustancia encontrada en el cuerpo, que sugiere que hay un tumor.

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

**Manejo quirúrgico radical (cirugía citorreductora).** 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; dos o más familiares con cáncer de ovario o mama de primer grado; un familiar con cáncer de ovario a cualquier edad y un familiar con cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años; un familiar con cáncer de ovario a cualquier edad y dos familiares con cáncer de mama diagnosticados antes de los 60 años; tres o más familiares con cáncer de colon, o dos o más familiares con cáncer de colon y uno con cáncer de estómago, ovario, endometrio, vía urinaria o cáncer de intestino delgado en dos 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 siguientes criterios histológicos: estratificación del recubrimiento epitelial de las papilas, proyecciones papilares microscópicas con pleomorfismo epitelial, atipia, actividad mitótica y ausencia de invasión al estroma; 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 existencia 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

### CUADROS 1-3

**Cuadro 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 endometrioide	Teratoma
Tumor de Brenner	Mixtos
No clasificables	
<b>Del estroma del cordón sexual</b>	<b>Otros</b>
Tumor de células de Sertoli-Leydig	De células lipídicas
De células de la granulosa	Metastáticos
Ginandroblastoma	No clasificables
Androblastoma	
No clasificables	

**Cuadro 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
IIa:	Extensión o implantes, o ambos, a útero o trompas, o ambos.	66
IIb:	Extensión a otros tejidos pélvicos.	63
IIc:	IIa o IIb con células malignas en ascitis o lavado peritoneal.	62
III:	Tumor que afecta 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 igual o menor de 2 cm.	25
IIIc:	Metástasis en peritoneo fuera de la pelvis mayor de 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 al hígado deben ser parenquimatosas.	5

**Cuadro 3.** Escala de riesgo de índice de malignidad

Hallazgos	IRM 1	IRM 2
Ultrasonográficos	0 = ninguno 1 = 1 anormalidad 3 = 2 o + anormalidades	0 = ninguno 1 = 1 anormalidad 4 = 2 o + anormalidades
+ quiste multilobulado		
+ áreas sólidas		
+ tumor bilateral		
+ ascitis		
+ metástasis intraabdominales		
Premenopáusica	1	1
Posmenopáusica	3	4
CA-125	U/mL	U/mL

IRM: escala ultrasonográfica x escala menopáusica x concentraciones de CA-125 U/mL.

## REFERENCIAS

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 ovulationstimulating 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, Bocvara 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.