



Historia natural del cáncer de ovario

Arturo Novoa-Vargas

Cirujano oncólogo

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 preclínico y sus manifestaciones clínicas; hasta llegar al deceso casi inminente del huésped.

Palabras clave: historia natural, cáncer de ovario.

Natural history of ovary cancer

ABSTRACT

Ovary cancer is a disease charged of paradigms and a serious health problem. It's important to know its natural history, because has a multifactor origins, and understanding its behavior since risk factors until patient's death because metastatic disease is a challenger for oncology group. In this work we made a bibliographic, analytic review that brings up concepts related to its origin, evolution, risk factors, preclinical horizon, and clinical symptoms until the death of patient.

Key words: natural history, ovary cancer.

Recibido: mayo 2014

Aceptado: agosto 2014

Correspondencia:

Dr. Arturo Novoa Vargas
Quintana Roo 87-516
06770 México DF
novoaart@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

Novoa-Vargas A. Historia natural del cáncer de ovario. Ginecol Obstet Mex 2014;82:613-622.

ANTECEDENTES

El cáncer de ovario es el sexto tumor más frecuente en la mujer. En el mundo se diagnostican más de 200 mil nuevos casos por año, mismo lapso en que se encuentran alrededor de 4% de todos los cánceres diagnosticados en mujeres y 6.6 nuevos casos por cada 100 mil mujeres por año.^{1,2} Su historia natural se conoce hace más de 150 años pero en este periodo no se ha modificado su mortalidad aunque sí, su incidencia; lo primero a pesar de tratamientos sumamente costosos y complejos. En las dos últimas décadas sólo hubo pequeñas mejorías en la supervivencia global a cinco años, que no ha dejado de incrementarse de 30 a 50% con tratamientos con cisplatino; en total solo 5% de 20 a solo 25% en mujeres con tumores avanzados. En Europa, más de un tercio de las mujeres con cáncer de ovario vive cinco años posteriores a su diagnóstico.³ La pobre supervivencia se relaciona con el retraso en el diagnóstico que hace que la mayoría de los casos se encuentre en etapas avanzadas de la enfermedad.⁴ Es una neoplasia que reacciona favorablemente a la quimioterapia sistémica mayor a 80% de los casos, cuando se acompaña de cirugía cito-reductora óptima.⁵ A pesar de la respuesta completa con quimioterapia de primera línea, a la larga recidivan por cáncer de ovario del tipo epitelial más de 50% de las mujeres.

El cáncer de ovario es la neoplasia maligna más frecuente después del cáncer de mama en mujeres mayores de 40 años. En países industrializados y en México ocupa el cuarto lugar en defunciones por tumores ginecológicos.⁶ El cáncer epitelial de ovario ocurre en cerca de 90% de los casos y sólo 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 75 a 80% de los casos epiteliales del ovario son de tipo histológico seroso, menos comunes son los mucinosos, endometrioides, de células claras, Brenner y los cánceres de estirpes indiferenciadas.⁷ (Figura 1)

La mayoría de las mujeres con cáncer de ovario se diagnostica 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

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

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

Desarrollo

Su origen realmente no ha sido aclarado y existen causas múltiples que han ocasionado cualquier cantidad de publicaciones médicas en revistas indizadas y no indizadas. El cáncer de ovario es una enfermedad que pertenece al grupo de crónicas y degenerativas, con una amplia historia natural. Posterior a 10 años de su control puede aparecer nuevamente con recaídas fatales en poco tiempo. Quizá el periodo crítico para establecer un pronóstico afortunado de supervivencia y un lapso extenso libre de enfermedad, son los primeros dos 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 períodos de la vida: juventud y posmenopausia.

El cáncer de ovario epitelial, el más frecuente de ellos, ocupa el tercer lugar de las neoplasias

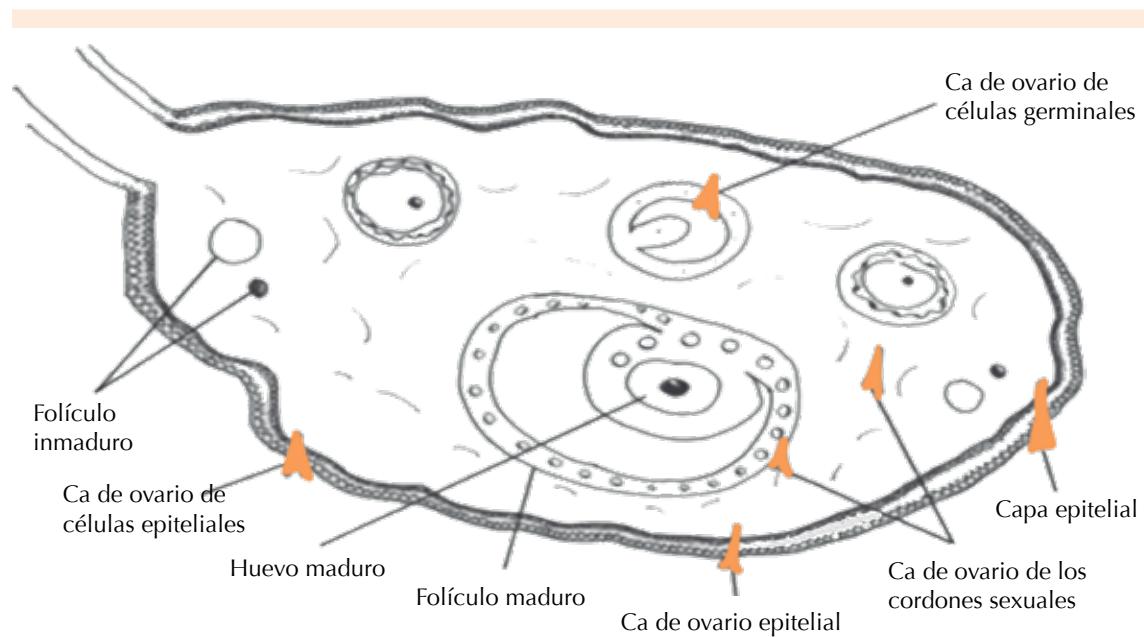


Figura 1. Tipos de cáncer del ovario, según su origen.

ginecológicas en el mundo. En el año 2008, la mitad de los casos nuevos se registraron en países industrializados.⁹ En México se registraron más de cuatro mil casos nuevos y como causa de muerte ocupó, hasta el 2003, la cuarta causa en mujeres. Su diagnóstico es entre los 50 y 70 años de edad promedio, por desgracia en etapas localmente avanzadas.¹⁰ Por fortuna, 80% de los casos reacciona favorablemente al tratamiento primario, aunque tienen un elevado porcentaje de recaída, entre 60 y 70% de los casos a consecuencia de la falta de métodos de pesquisa adecuados, favorecida por los pocos síntomas y la falta de técnicas de tamizaje en etapas tempranas, lo que dificulta el diagnóstico oportuno, que es el único curable.⁶

Ante la aparición 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. Se utiliza el reporte de inmunohistoquímica del CA-125, el ultrasonido que se expresa con una

calificación de 0 a 3; y el estado menopáusico: 1, si es la mujer premenopáusica y de 3 si es posmenopáusica. Este índice tiene una sensibilidad de 85% y especificidad de 97%. Para 1996, Tiangulstad ideó una variación a la calificación de Jacobs con su RMI I, nombrado índice de riesgo de malignidad, RMI II que, a diferencia del RMI I, tiene valores de menopausia del 1 al 4 y del ultrasonido pélvico del 1 al 4; ambos con la suma de más de 200 como nivel de corte.¹¹ La supervivencia se ve influida por el volumen del tumor; a mayor carga de éste, menor es la supervivencia de la enferma. De 1975 a 2004, con cirugía óptima y la mejor quimioterapia en su momento, se alcanzó una mediana de supervivencia global entre 2 y 5 años y posterior a la recaída la supervivencia no rebasó los dos años.¹²

Los grandes estudios clínicos publicados en los últimos 15 años revelan que la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de las pacientes con enfermedad avanzada está entre 16 y 23 meses, mientras que la mediana de SC

se ubica entre los 31 y 65 meses.¹³ Posterior a quimioterapia con cisplatino ha sido escasa la mejoría de los tratamientos; las tasas de supervivencia no se han incrementado 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 cáncer de ovario epitelial.

La herencia para el cáncer de ovario

Las alteraciones que dan lugar al cáncer 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 cáncer hereditario más conocido es el de la mama, tienen este carácter 5 a 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 la mama y el 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, en quien crecerá un tumor. El BRCA1 anormal se asocia en mujeres con 50 a 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 cáncer de ovario de 27-44%, comparado con 1% de la población general.

- Síndrome mama-ovario. Riesgo de 10-44%.
- Síndrome Li-Fraumeni.
- Síndrome de Lynch. Riesgo de 9-12%.
- Población judía-ashkenazi. Riesgo de 16-60%

Los factores de riesgo de cáncer de ovario epitelial son propios de las mujeres peri y posmenopáusicas.^{15,16} Su frecuencia aumenta con el número de décadas. Los factores más frecuentes son:

1. Antecedentes familiares de cáncer de ovario.
2. Nivel socioeconómico medio-alto, sobre todo en países industrializados.
3. Nuliparidad, infertilidad y consumo de fármacos estimulantes de la ovulación.¹⁷
4. Raza blanca.
5. Dieta rica en grasas y la obesidad.
6. Ovarios poliquísticos (síndrome de Stein-Leventhal).¹⁸
7. Antecedentes personales de cáncer de mama, colon o del endometrio (tumores hormonodependientes).
8. Exposición al asbestos, talco o radiaciones.
9. Migración de células limítrofes (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, comparada con la sobreexpresión de las células neoplásicas del ovario, que es menor que en células epiteliales normales.²⁰

Bioquímica del cáncer de ovario

El síndrome de ovario poliquístico es una alteración genética heterogénea, con problemas



metabólicos y endocrinos. Es más frecuente en mujeres en edad reproductiva y se caracteriza por incremento de las concentraciones de andrógenos circulantes en la sangre. Hay un efecto marcadamente negativo en el metabolismo de las funciones normales del cuerpo. El síndrome de ovario poliquístico puede cambiar a un síndrome metabólico con marcada síntesis de insulina en sangre, obesidad abdominal, aumento de la tensión arterial, dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular con hiperplasia de endometrio.

También existen cambios en la regulación de la liberación de la hormona gonadotrópica, que origina un trastorno en la retroalimentación o inhibición esteroidea del ovario. Como resultado la secreción de la LH (hormona luteotrófica) aumenta en el cuerpo de la mujer. Se incrementa la secreción de FSH, hormona estimulante del folículo. Hay hiperactividad de las células del estroma y de la teca del ovario. Debido a esa hiperactividad se incrementa la secreción de andrógenos. Todo lo anterior da lugar a anomalías en la bioquímica del metabolismo del cuerpo, después de la menopausia.

Existen varias opciones terapéuticas farmacológicas para el síndrome de ovarios poliquísticos; desde cambios en el estilo de vida, como dietas de reducción, ejercicio físico, tratamiento con nitroso-dimetilamina con la producción e incremento en el metabolismo del ovario, que reacciona con sus proteínas coexistentes. La nitroso-dimetilamina se metaboliza en los ovarios, por las mitocondrias y el sistema de enzimas microsómicas. Los microsomas y las mitocondrias causan la degradación de la nitroso-dimetilamina en el ovario, que luego se convierte en metabolitos tóxicos reactivos y formaldehído. Ambos se unen en enlaces covalentes a las proteínas del ovario, la mayor

parte de esta degradación se realiza en los microsomas.

Cuando el ADN del epitelio normal del ovario se separa y analiza con pruebas de inmunohistoquímica, éstas muestran las secuencias alteradas de las bases del ácido deoxirribonucleico. Estos cambios se deben a los efectos tóxicos de los metabolitos reactivos de la nitroso-dimetilamina en el ADN, de las células normales del epitelio del ovario. Esta ruta puede presentarse en toda mujer expuesta al consumo de tabaco o bebidas alcohólicas.²¹

Los factores no hereditarios

- Edad mayor de 45 años
- Menarquia temprana. Riesgo relativo 1.0 (IC 95% 0.6-1.3)
- Menopausia tardía. Riesgo relativo 2.5 (IC 95% 1.1-5.8)
- Nuliparidad. El embarazo reduce el riesgo de cáncer de ovario (RM 0.78 por cada embarazo a término); la nuliparidad tiene un riesgo relativo de 1.7 (95% IC 1.1-2.8)
- Antecedente personal de cáncer de mama.
- Tratamiento por esterilidad, sin embarazo a término. El tratamiento con citrato de clomifeno se asocia con un riesgo relativo de 2.3 (IC 95% 0.5-11.4) comparado con mujeres infériles que no lo han tomado.
- Obesidad. Riesgo relativo 2.05, en mujeres con alto IMC>30, después de los 18 años.
- Terapia de reemplazo hormonal por más de cinco años; riesgo relativo 1.5 (IC 95% 0.9-2.6).
- Tabaquismo: RM 1.0.
- Uso de talco y exposición al asbestos. Con el uso diario de talco el riesgo relativo es de 1.3 (IC 95% 0.8-1.9).

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

- Dos familiares en primer grado con cáncer de mama o cáncer de ovario y uno menor de 50 años al momento del diagnóstico; RM 2.90 (IC 95%; 1.92-4.36).
- Un familiar con cáncer de mama unilateral mayor de 40 años; bilateral, menor de 30 años; RM 1.35 (IC 95%; 1.03-1.78).

Los factores protectores claramente establecidos incluyen:

1. Más de un embarazo llevado a término.
2. Consumo de anticonceptivos orales y alimentación a sus hijos con leche humana; relacionado lo anterior con la ovulación incesante.
3. No bien demostrado la oclusión tubaria.

El síndrome de Lynch II incluye al cáncer colorrectal no polipoideo, cáncer endometrial, cáncer del aparato digestivo alto, cáncer urotelial de la pelvis renal, cáncer de uréter y de ovario.²² Se ha publicado que los anticonceptivos orales pueden reducir el riesgo de cáncer ovario, sobre todo en mujeres con mutaciones BRCA. El tiempo de uso también se ha relacionado, incluso en 20% por cada cinco años de uso de anticonceptivos orales.²³

Pesquisa

Hasta el día de hoy no se cuenta con un programa de detección adecuado. Los métodos para su diagnóstico son costosos y, de ninguna manera, diagnostican 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 supervivencia pobre. Sin embargo, en quienes tienen factores de riesgo por herencia o encontrados en la anamnesis dirigida, se acepta realizar estudios de inmunohistoquí-

mica con marcadores tumorales. Siempre debe tenerse en mente que el estudio *sine qua non* ante la sospecha de un tumor anexial es el ultrasonido pélvico, de preferencia con Doppler color y aún mejor por vía vaginal en etapas tempranas. Esto no ha repercutido significativamente en las estadísticas del pronóstico de supervivencia de la mujer con cáncer de ovario. A las mujeres con elevados factores de riesgo y paridad satisfecha debe realizárseles salpingooforectomía profiláctica antes de cumplir 35 años de edad, sin quitar la posibilidad de carcinomatosis peritoneal, similar al cáncer de ovario avanzado. La privación de terapia hormonal de reemplazo en mujeres menopáusicas no ha mejorado estadísticamente la supervivencia de las enfermas con cáncer de ovario y sí ha favorecido fenómenos isquémicos cardiovasculares y pérdida de masa ósea por su ausencia.

Diagnóstico

Por lo general, el cáncer de ovario se manifiesta por el aumento de volumen del abdomen. Los síntomas son vagos y con frecuencia pasa inadvertido un tumor anexial porque las molestias son poco intensas y 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 79% de los casos se diagnostica en etapas avanzadas; los síntomas dependen del órgano afectado e invadido. En ese momento la mujer manifiesta síntomas digestivos intensos, con dolor abdominal bajo o pélvico, trastornos digestivos periódicos de estreñimiento y diarreas; además, sangrado transvaginal. Lo común es que las pacientes se traten por fenómenos de origen ulceroso, colitis y nada excepcional enfermedad hepática, sobre todo de la vesícula biliar. El volumen y diámetro abdominal aumentan abruptamente por ascitis que, a su vez, da lugar a disnea progresiva, según la cantidad de litros que hagan presión ascendente en los diafragmas que impiden los

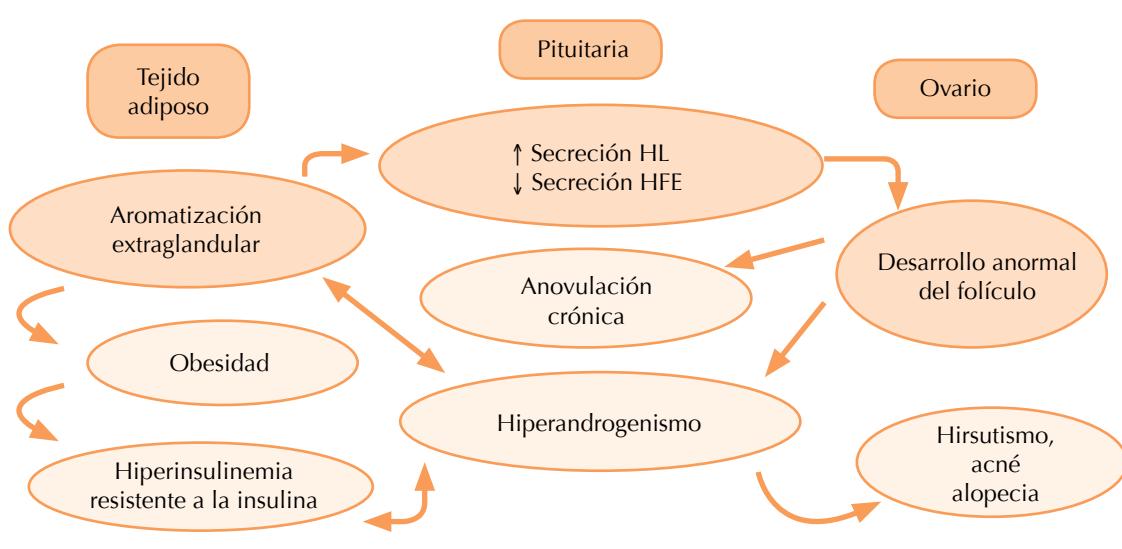


Figura 2. Migración de células limítrofes.

HL: hormona luteotrófica. HFE: hormona estimulante del folículo.

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 se diagnostica por un hallazgo fortuito casi siempre se establece el diagnóstico de tumor anexial benigno, que suele ser funcional en la mayoría de los casos de mujeres fértiles. Estos tumores involucionan al siguiente periodo menstrual o disminuyen los síntomas dolorosos. El diagnóstico de neoplasia maligna del ovario también se establece en forma accidental o incidental ante una exploración ginecológica y, en ocasiones, por torsión del pedículo del ovario, que hace necesaria una laparotomía exploradora por abdomen agudo, la mayor parte de las veces sin criterio quirúrgico-oncológico. Después que un tumor de ovario se diagnostica como maligno, el pronóstico de supervivencia se relaciona con los siguientes factores:

- Edad y estado menopáusico
- Tamaño del tumor
- Etapa del tumor

- Características de la neoplasia por imagen (ultrasonido, TAC, resonancia magnética nuclear)
- Presencia o ausencia de síntomas
- Valores de los marcadores tumorales (CA-125, CA 19.9)
- Unilateral, comparado con el bilateral.

La exploración física con tacto recto-vaginal nunca deberá dejarse pasar por alto, ni la anamnesis dirigida al tumor anexial, procedimientos decisivos para ampliar las posibilidades de cirugía inicial, obviamente realizada por un oncólogo. La evaluación inicial de las pacientes con sospecha de cáncer de ovario, después de la anamnesis inicial, examen físico, análisis de laboratorio y marcadores tumorales, CA-125, debe dirigirse al estudio e investigación del contenido en la cavidad abdominal. No deben faltar estudios de imagen: sonografía, TAC, resonancia magnética nuclear y técnicas especiales de rastreo con isótopos radioactivos; ninguno de estos da 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 ultrasonido recomendada es el Doppler color, como primera elección, ante la sospecha de un tumor anexial solitario, con una sensibilidad mayor al 93.5% y especificidad de 91.5%. Si no es posible realizarlo, la resonancia magnética nuclear es el estudio más apropiado, sobre todo si hay sospecha de actividad tumoral fuera de la pelvis, con sensibilidad de 91.1% y especificidad de 84%. La TAC ha demostrado sensibilidad de 87.2% y especificidad de 84%.²⁴ El antígeno neoplásico en suero CA-125 puede estar elevado en otras neoplasias malignas, como: cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de colon, cáncer broncogénico y el cáncer de endometrio. Por lo tanto, no es recomendado como una modalidad única ni estándar para establecer el diagnóstico de cáncer de ovario. Cuando se obtiene el resultado normal elevado a tres veces su valor, se considera con una sensibilidad de 78.7% y especificidad de 77.9%. El CA-125 puede encontrarse elevado en diferentes patologías benignas del ovario, sobre todo en mujeres premenopáusicas con afecciones relacionadas con esterilidad, como la endometriosis, quiste endometriósico, enfermedad inflamatoria pélvica, hepatitis, embarazo, 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 fundamental de la evaluación inicial de la paciente. Romagnolo, Park y Desfeux demostraron que no hay diferencia significativa en la supervivencia de pacientes con cáncer de ovario en etapas tempranas o en tumores limítrofes del ovario.^{25,26,27} En la mayoría de los tumores anexiales localizados en un ovario, como los tumores limítrofes o de bajo potencial malignos, que tengan una etapificación quirúrgica de I, para cáncer de ovario se recomienda la cirugía. La cirugía preservadora de la fertilidad es reco-

mendable, sin que ello altere la supervivencia de la enferma.

Diagnóstico histopatológico y molecular

Las estirpes del cáncer de ovario se originan en el epitelio (las más comunes) de las células germinales y del estroma gonadal. De los primeros se derivan los adenocarcinomas serosos, mucinosos, endometroides, indiferenciados, de células claras, de células pequeñas y el tumor de Brenner. Este grupo constituye 45% de las neoplasias malignas. El 5% de los tumores endometroides se genera en focos de endometriosis. De 25 a 33% de los casos están asociados con cáncer endometrial. Los de células claras tienen el peor pronóstico de supervivencia. 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, incluidos los derivados platínicos.

Los no epiteliales, principalmente los germinales, se manifiestan con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, menstruantes, principalmente elevan los marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario, alfafetoproteína y la fracción beta de gonadotropina coriónica. Los tumores de células germinales del ovario representan 20% de las neoplasias y sólo 3% se asocian con malignidad. Los tumores son un grupo heterogéneo y complejo de neoplasias, y hasta el momento no existen factores etiológicos definidos que se asocien con su aparición, 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 con el crecimiento de disgerminomas, incluso en 50% de los casos, y en algunas pacientes



se demostró que existe sobreexpresión del gen p53.²⁸ El más agresivo de estos es el cáncer de ovario germinal de senos endodérmicos, con una elevación sorprendente de la alfafetoproteína y de la fracción beta, neoplasia maligna con pobre pronóstico. El disgerminoma, que es 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 de acuerdo con su estructura morfológica y molecular, agrupando así las diferentes variedades en tipo I y tipo II. (Cuadro 1)

Cuadro 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 II	Endometroides grado III
Tumores mucinosos	Carcinomas indiferenciados y tumores mixtos mulleinianos

Se propone clasificar a los carcinomas serosos papilares en alto y bajo grado (Cuadro 2). El método propuesto por el MD Anderson se basa en el número de mitosis y el pleomorfismo nuclear:²⁹

Cuadro 2. Comparación entre tumores de bajo-alto grado

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

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

Cuadro 3. Distribución de la frecuencia y supervivencia a 5 años en relación con la etapa clínica

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

Por ahora no existen marcadores moleculares que identifiquen grupos asociados con el pronóstico. Entre los factores relacionados están: heterogeneidad del tumor, tamaño de la población estudiada y las diferentes técnicas de procesamiento de las muestras.⁶

COMENTARIO

La historia natural del cáncer de ovario seguirá siendo un azote de alto riesgo para la mujer porque su diagnóstico en etapas iniciales sigue siendo muy bajo; por lo tanto, la mayoría de las pacientes morirá a pesar de los tratamientos disponibles. En el momento actual no se cuenta con un método efectivo de bajo costo para el tamizaje adecuado. A partir de la menarquia a todas las mujeres debe realizárseles un ultrasonido pélvico como método de pesquisa; quienes tengan un tumor ovárico deberán tener el panel de marcadores tumorales más utilizados para su diagnóstico. No hay que olvidar que el cáncer de ovario es curable solo en etapa I y sin factores de mal pronóstico.

CONCLUSIONES

- El cáncer de ovario no cuenta con un método eficiente de pesquisa.
- Son buenas herramientas para el diagnóstico temprano: conocer los factores de alto riesgo, el uso imprescindible de ultrasonido como estudio de imagen *sine qua non* y los estudios de inmunohistoquímica.

- La historia natural del cáncer de ovario indica que seguirá siendo el tumor que más vidas cobre en mujeres en edades productivas.

REFERENCIAS

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 EUROCARE Working Group. EUROCARE-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. 6th 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 predicting ovarian malignancy, a systemic review. *Obst Gynecol* 2009;113(2):384-394.
12. Armstrong D, Bundy Wentzel L, Huang H, Baerger R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *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. 2^a edición. Elsevier, España 2012. Cap. 26 en Bases moleculares del cáncer. Pp: 449-479.
15. Riman T, Dickman PW, Nilsson S , et al. Risk factors for inasioveepithelial ovarian cancer: result from a Swedish case-control study. *Am J Epidemiol* 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. McGraw-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 mutant 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 guidline. *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. 1^a edición. Cap. 23. México: Mc Graw Hill; 2004. p. 221-232.
29. Malpica A. Grading of ovarian cáncer. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:175-81.