

CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

Epithelial Ovarian Cancer

Juan Carlos Oliva Posada, Carlos Alberto Lara Gutiérrez,
Edgar Román Bassaure, Dimas Hernández Aten, Efraín A. Medina Villaseñor,
María Irene Rivera Salgado, Rosa María Vicuña González.

Definición

Las neoplasias ováricas pueden derivarse de distintos sitios dentro del ovario. El sitio más frecuente es el epitelio celómico, a las neoplasias derivadas de este sitio se les conoce como neoplasias epiteliales, y constituyen el 90% de todos los tumores malignos del ovario. El 10% restante se deriva, en orden de frecuencia, de las células germinales, de estroma gonadal, del tejido mesenquimatoso inespecífico y neoplasias metastásicas al ovario. En este capítulo solo se abordarán los tumores epiteliales malignos del ovario.

Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer de ovario es una patología que aunque constituye solo el 5 % de las neoplasias femeninas, es de gran importancia ya que no presenta síntomas bien definidos, aproximadamente dos terceras partes de las pacientes se presentan con enfermedad avanzada, lo que produce una alta mortalidad a pesar de los tratamientos establecidos.

En Estados Unidos se diagnostican alrededor de 25,600 casos nuevos por año y se reportan 14,500 casos de muerte por esta neoplasia. Ocupa el 5to lugar en frecuencia de las neoplasias en la mujer, sin embargo constituye el 23% de todas las neoplasias ginecológicas. En México, de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias del año 2000, el cán-

cer de ovario ocupó el segundo lugar entre las neoplasias malignas del tracto genital femenino.

Las neoplasias malignas del ovario se pueden presentar a cualquier edad, sin embargo existe una distribución por edades en cuanto al tipo histológico. En mujeres menores de 20 años, el 60% de las neoplasias son de origen germinal, mientras que en las mujeres postmenopáusicas predominan las neoplasias de origen epitelial, y su frecuencia aumenta conforme aumenta la edad.

Desde el punto de vista geográfico existen variaciones en cuanto a la frecuencia del cáncer de ovario. Se encuentra una mayor frecuencia en países industrializados y una menor frecuencia en países menos desarrollados, sin embargo Japón constituye una excepción, ya que en este país la incidencia es muy baja. Por tal motivo también se ha postulado que la incidencia del cáncer de ovario varía de acuerdo a la raza. Así se ha observado que las mujeres caucásicas tienen una mayor incidencia de esta neoplasia en comparación con las mujeres afroamericanas y asiáticas.

La causa del cáncer de ovario no se conoce, sin embargo existen diversos factores de riesgo que se comentarán a continuación.

- Factores genéticos

Solo del 5 al 10% de estas neoplasias se ha relacionado con algún defecto genético, es decir, la mayoría de estas neoplasias son de tipo esporádico. Se han descrito tres síndromes de predisposición genética:

1. Cáncer de ovario familiar, en el que dos o más familiares de primer o segundo grado presentaron cáncer de ovario.
2. Cáncer de mama-ovario, en el que existen varios casos de cáncer de mama u ovario en familiares cercanos de primer o segundo grado. Estos dos relacionados con mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2 que se localizan respectivamente en los cromosomas 17 y 13.
3. Síndrome de Lynch II que predispone al adenocarcinoma de varios sitios como colon, endometrio, tubo digestivo, mama y ovario.

- Factores dietéticos

Los países mayor consumo de grasa de origen animal tienen mayores índices de cáncer de ovario por lo que se cree que es un factor de riesgo

- Factores ambientales

Se ha reportado la asociación entre el uso de talco y el cáncer de ovario sin embargo no se ha demostrado una relación clara. De igual manera, no existe una asociación clara entre la exposición a radiación ionizante o exposición a virus con el cáncer de ovario.

- Factores ginecológicos

Todos estos factores están relacionados con la teoría de que el epitelio ovárico es sometido a un proceso de trauma y reparación continua con cada ovulación, y que este proceso puede condicionar una mayor probabilidad de mutación espontánea. Por lo que una supresión de la ovulación puede condicionar un factor de protección importante. De tal manera que la nuliparidad, la baja paridad (menos de 2 hijos), la edad avanzada al momento del nacimiento del primer hijo o el uso de inductores de la ovulación constituyen un factor de riesgo, pero el uso de anticonceptivos orales (relacionado al tiempo de uso) constituye un factor protector.

Patología

Entre el 85 y el 90% de los tumores malignos del ovario corresponden a neoplasias derivadas del epitelio que recubre al ovario (Fig. 57-1). Todas estas neoplasias están compuestas por alguna variedad de adenocarcinoma, dentro de las que se encuentran el carcinoma seroso, que es el más frecuente de todos con un 42% (Figura 8.1 a Figura 8.3), el carcinoma mucinoso (12%) (Figura 8.4 a Figura 8.7), el carcinoma endometroide (15%) (Figura 8.8 y Figura 8.9), el carcinoma indiferenciado (17%) y el carcinoma de células claras (6%)(Figura 8.10 a Figura 8.11). El tipo histológico también contribuye al pronóstico, así por ejemplo, la variedad mucinosa y de células claras tienen mal pronóstico. También dentro del pronóstico interviene el grado histológico, que es descrito como bien diferenciado o grado 1, moderadamente diferenciado o grado 2 y mal diferenciado o grado 3. Existen además variedades de las neoplasias antes mencionadas que son clasificadas como tumores de bajo potencial maligno o “borderline”, que como su nombre lo dice tienen un comportamiento menos agresivo (Figura 8.12 a 8.15).

Cuadro clínico

Los síntomas por lo general son muy poco específicos o inexistentes principalmente en etapas iniciales, sin embargo a medida que la neoplasia aumenta de tamaño produce compresión progresiva de las estructuras pélvicas, dando lugar a síntomas como dispepsia, aumento de la frecuencia urinaria y presión pélvica. Cuando el tumor ovárico alcanza un diámetro entre 12 y 15 cm comienza a salir de la pelvis y puede ocasionar aumento del tamaño del abdomen. Durante la exploración ginecológica se pueden identificar masas pélvicas de menor tamaño que si son sólidas, irregulares y se encuentran fijas a la pelvis, deben ser consideradas altamente sospechosas (Figura 8.16) (Tabla 8.1).

Esta neoplasia se disemina principalmente por vía transcelómica y ganglionar por lo que en neoplasias avanzadas podremos encontrar, ascitis (Figura 8.17), infiltración a los tabiques vaginales, derrame pleural principalmente del lado derecho (Figura 8.18), ganglios inguinales metastásicos o implantes en la cicatriz umbilical. Algunas estirpes epiteliales en especial el adenocarcinoma endometroide, pueden manifestarse como hemorragia transvaginal ya que del 12 al 30% de estas neoplasias se relacionan con alteraciones endometriales.

Tabla 8.1.

Características clínicas en tumores pélvicos

Datos clínicos	Benignos	Malignos
Unilateral	***	*
Bilateral	*	***
Sólido	*	***
Móvil	***	*
Fijo	*	***
Ascitis	*	*
Crecimiento	*	***

Diagnóstico

Debido a que los síntomas iniciales son poco específicos la mayoría de las pacientes con cáncer de ovario (70%) son diagnosticadas en etapas avanzadas (Figura 8.19), por lo que el clínico debe tener un alto índice de sospecha para poder realizar un diagnóstico oportuno, principalmente

en pacientes entre 40 y 70 años de edad con síntomas gastrointestinales vagos y persistentes, que deberá ser complementado con una adecuada historia clínica y examen físico, en búsqueda de masas abdominales o pélvicas, ascitis o crecimientos ganglionares.

La realización de un ultrasonido pélvico confirmará la presencia de un tumor pélvico. Las características ultrasonográficas de malignidad en un tumor anejal son bordes irregulares, la presencia de múltiples patrones ecogénicos (Figura 8.20) y de septos densos múltiples e irregulares. (Figura 8.21).

La Tomografía axial computarizada en pacientes con tumores grandes o en etapas avanzadas es de gran ayuda para determinar la extensión de la neoplasia y la planeación del tratamiento quirúrgico (Figura 8.22 y Figura 8.23).

El diagnóstico definitivo de cáncer de ovario requiere la realización de una laparotomía exploradora que además servirá para realizar la estadificación del paciente (Figura 8.24, Tabla 8.2). Los estudios preoperatorios que deberán solicitarse son: biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación, una teleradiografía de tórax, y marcadores tumorales. El más útil de todos, es el marcador tumoral CA 125 que se eleva hasta en un 80% de las pacientes con cáncer epitelial de ovario, excepto en los tumores de tipo mucinoso. Su medición es de ayuda al diagnóstico y al seguimiento de la enfermedad ya que puede evaluar la respuesta al tratamiento y la persistencia o recurrencia de la misma. Una elevación por arriba de 65 U/ml en mujeres postmenopáusicas es predictiva de malignidad hasta en un 75% de los casos, sin embargo este marcador también puede encontrarse elevado en trastornos de naturaleza benigna, principalmente en aquellos casos en donde se encuentre afectado el peritoneo como la enfermedad pélvica inflamatoria, endometriosis, peritonitis, apendicitis, pancreatitis, diverticulitis, cirrosis, períodos postquirúrgicos abdominales, Lupus eritematoso sistémico, etc. Otros marcadores que deben solicitarse son CA 19-9 y antígeno carcinoembrionario (ACE), que se elevan en tumores mucinosos, y alfafeto-proteína (AFP), deshidrogenasa láctica (DHL) y gonadotropina coriónica humana (hGC) que se elevan en tumor germinales.

Otros procedimientos de utilidad diagnóstica son la citología de líquido de ascitis, de líquido de derrame pleural y de adenopatías sospecho-

sas, que se emplean para establecer la presencia de células malignas y hacer diagnóstico diferencial.

La estadificación de esta patología es quirúrgica y la clasificación que se utiliza normalmente es la de la FIGO 2009 (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) (Tabla 8.2).

Tabla 8.2.

Estadificación del Cáncer de Ovario FIGO 2009.

Etapa	Descripción
I	Crecimiento limitado a los ovarios
IA	Un ovario, sin ascitis, cápsula intacta, sin tumor en la superficie externa
IB	Afectación de ambos ovarios, sin ascitis, cápsula intacta, sin tumor en la superficie externa.
IC	Uno o ambos ovarios, con tumor en la superficie del ovario o ruptura de la cápsula o ascitis o lavado peritoneal con presencia de células malignas.
II	Extensión pélvica.
IIA	Afectación del útero y/o trompas de falopio
IIB	Afectación de otros tejidos pélvicos
IIC	IIA o IIB con tumor en la superficie del ovario o ruptura de la cápsula o ascitis o lavado peritoneal con presencia de células malignas
III	Implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios inguinales o ganglios retroperitoneales.
IIIA	Limitado predominante a la pelvis verdadera, ganglios negativos, siempre microscópica del peritoneo abdominal.
IIIB	Implantes de peritoneo abdominal menores de 2cm, ganglios negativos.
IIIC	Implantes abdominales mayores de 2cm y/o ganglios retroperitoneales positivos o inguinales
IV	Metástasis a distancia
	Incluyendo metástasis hepáticas parenquimatosas, el derrame pleural debe ser positivo para considerarlo etapa IV.

Tratamiento

La laparotomía exploradora es indispensable para establecer el diagnóstico y la etapa clínica, pero también es considerada como el pilar del tratamiento. El procedimiento de estadificación requiere un cuidadoso procedimiento quirúrgico que es a la vez terapéutico. Este procedimiento es conocido como rutina de ovario e implica:

- Incisión en línea media
- Lavado peritoneal o muestreo de líquido de ascitis
- Exploración sistemática de toda la cavidad abdominal y pélvica, incluyendo la cadena ganglionar retroperitoneal
- Histerectomía con salpingooforectomía bilateral
- Biopsia de toda lesión sospechosa
- Omentectomía infracólica
- Biopsia de ganglios retroperitoneales paraaórticos u pélvicos
- Biopsia de peritoneo parietal en correderas paritocólicas y cúpulas diafragmáticas

Esta rutina es además complementada con los procedimientos quirúrgicos que sean necesarios para lograr la resección completa del tumor, ya que la cantidad de tumor residual tiene valor pronóstico. Se considera una cirugía de citorreducción óptima cuando el tumor residual es menor de 1 cm y una cirugía de citorreducción subóptima cuando el volumen residual es mayor a 1 cm. La sobrevida de las pacientes es mayor mientras menor sea la cantidad de tumor residual, por este motivo la primera cirugía en estas pacientes es de vital importancia y debe ser realizada por un experto en esta área (Cirujano Oncólogo, Ginecólogo oncólogo) (Figura 8.25).

En ocasiones, las pacientes con etapas clínicas avanzadas no pueden ser sometidas de primera instancia a un procedimiento quirúrgico, ya sea por su mal estado general o por una cantidad importante de actividad tumoral que de antemano pronostica que la cirugía de detumorización va a ser subóptima. Estas pacientes son tratadas inicialmente con 3 ciclos de quimioterapia y posteriormente una cirugía de detumorización que es llamada cirugía de intervalo para posteriormente completar el tratamiento con 3 ciclos más de quimioterapia.

La mayoría de las pacientes con cáncer epitelial de ovario requerirán de quimioterapia postoperatoria o adyuvante. La excepción la constitu-

yen aquellas pacientes con una etapa clínica IA o IB con tumores de bajo grado. El tratamiento con quimioterapia consiste en la utilización de 4 a 6 ciclos de paclitaxel en combinación con platino o carboplatino, posterior a lo cual deberán mantenerse en vigilancia con revisiones periódicas que incluirán la exploración física y el marcador tumoral CA 125.

La radioterapia no es una modalidad de tratamiento que se utilice de manera rutinaria en el cáncer de ovario y se encuentra restringida solo a aquellas pacientes que presentan un residuo tumoral menor de 2 cm y que por algún motivo no pueden recibir quimioterapia.

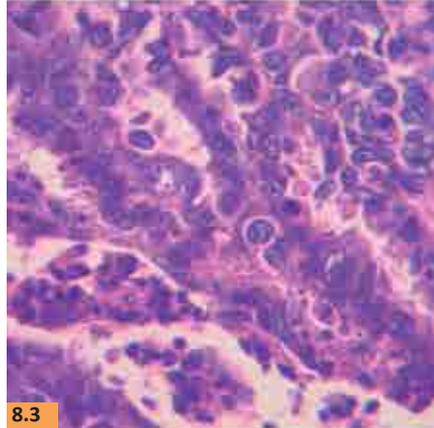
La enfermedad recurrente es aquella que se presenta después de 6 meses haber finalizado el tratamiento con remisión completa de la enfermedad. En estos casos debe de valorarse inicialmente la posibilidad de una cirugía de detumorización que es llamada cirugía de citorreducción secundaria posterior a lo cual deberá ser complementada con una segunda línea de quimioterapia.

Lecturas recomendadas

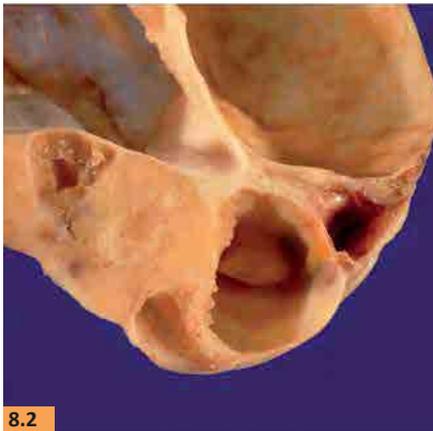
1. Levine DA, De Los Santos J, Fleming G. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkins; 2010; p. 207-236.
2. Berek J, Hacker N. Gynecologic Oncology, 5th ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams & Wilkins; 2010; p.443-508
3. Escudero de los Ríos P.Neoplasias epiteliales malignas del ovario. En: Torres-Lobatón A, editor.Cáncer Ginecológico, México:McGraw Hill; 2004, p 204-220.
4. Lara Gutierrez CA, et al. En: Medina-Villaseñor EA, Martínez-Macías R, editores. Fundamentos de Oncología, 1ed. México: Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM; 2009, p. 367-372.
5. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105(1):3-4
6. At-A Glance. Ovary and Primary Peritoneal Carcinoma. En: Edge SB, et al, editores. American Joint Committee on Cancer, AJCC Cancer Staging Manual. 7a ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010, p. 419-423.
7. Chobanian N, et al. Ovarian Cancer, Surg Clin North Am 2008; 88:285-99.
8. Bhoola S, Hoskins WJ, et al. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2006;107:1399-1410.
9. Heisenhauer EL, Salani R, Copeland LJ. Epithelial Ovarian Cancer. En: Disaia PJ, Creasman WT, editores. Clinical Gynecologic Oncology. 8th Edition. Philadelphia, PA:Elsevier; 2012.p.283-328.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical practice guidelines in oncology, Ovarian Cancer V2. 2013. Disponible en: <http://www.nccn.org>.



8.1



8.3



8.2



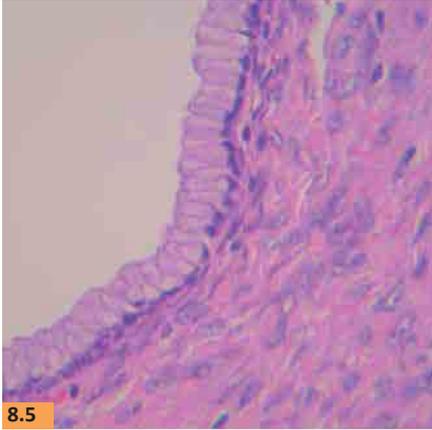
8.4

Figura 8.1. Cistadenocarcinoma seroso. Tumor de predominio sólido con superficie externa multipapilar. Se observa la superficie de corte de éste tumor con múltiples estructuras papilares y en el borde inferior se observa un fragmento de epiplón al que estaba adherida la neoplasia.

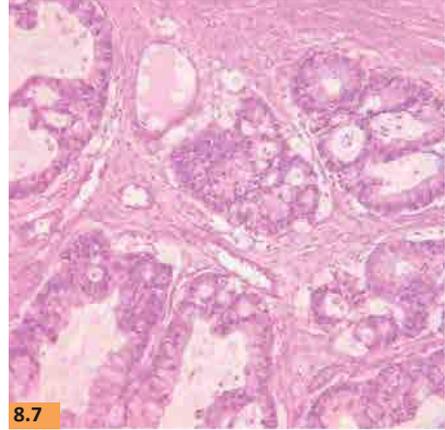
Figura 8.2. Cistadenocarcinoma seroso. Acercamiento de la zona sólida en un tumor quístico multiloculado.

Figura 8.3 Acercamiento de una papila con gran atipia, pleomorfismo y mitosis en las células epiteliales. (H-E).

Figura 8.4. Cistadenoma mucinoso. Superficie de corte de corte de neoplasia de gran tamaño.



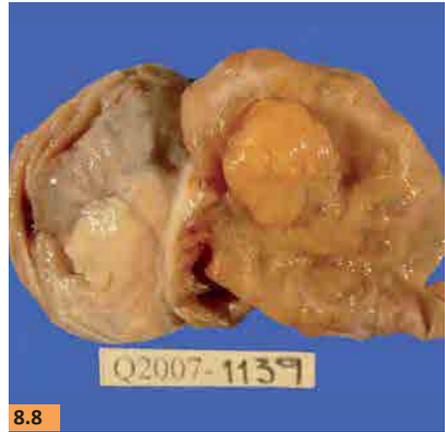
8.5



8.7



8.6



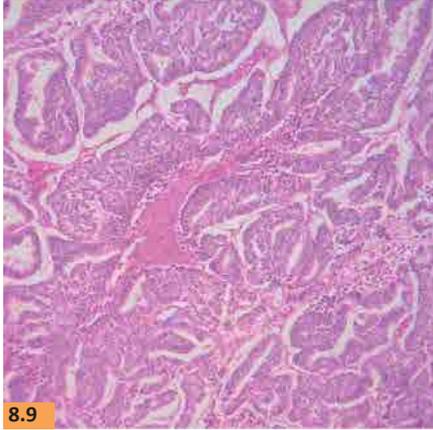
8.8

Figura 8.5. Quística, multiloculada, que contenía material de aspecto mucinoso. Tumor revestido por un epitelio cilíndrico simple de tipo endocervical y estroma fibroso. (H-E).

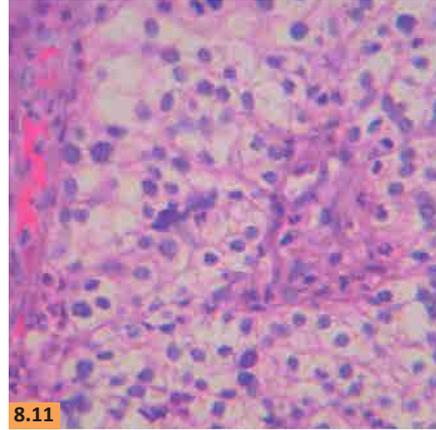
Figura 8.6. Cistadenocarcinoma mucinoso. Neoplasia de gran tamaño comparada con el útero, es quística con papilas en su superficie interna, con áreas sólidas prominentes.

Figura 8.7. Área con papilas complejas, epitelio estratificado e invasión del estroma con un patrón cribiforme. (H-E).

Figura 8.8. Carcinoma endometrioide del ovario. Una zona sólida emerge en una cavidad quística.



8.9



8.11



8.10



8.12

Figura 8.9. Adenocarcinoma endometriode del ovario. Papilas y estructuras glandulares con escaso estroma entre las mismas, revestidas por células cilíndricas estratificadas, con aspecto similar al del carcinoma de endometrio. (H-E).

Figura 8.10. Carcinoma de células claras del ovario. Tumor de aspecto sólido, blanco con áreas mixoides.

Figura 8.11. Carcinoma de células claras del ovario. Áreas sólidas con células de citoplasma claro abundante. (H-E).

Figura 8.12. Tumor seroso límite. Superficie interna que tiene múltiples proyecciones papilares de diferentes tamaños.

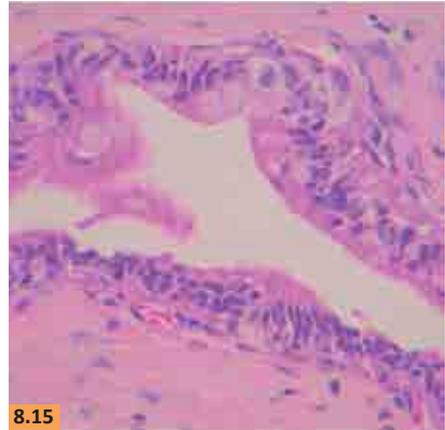
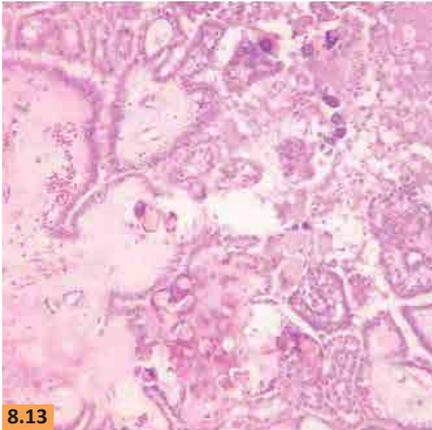


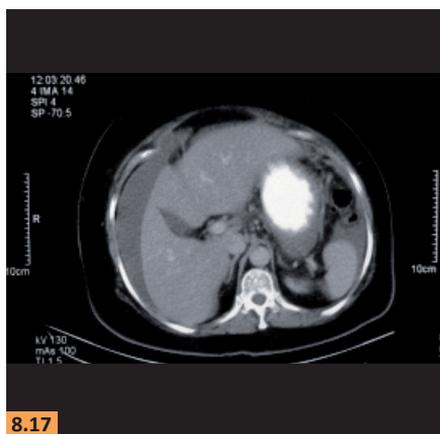
Figura 8.13. Múltiples proyecciones papilares con estroma hialinizado revestidas por células cilíndricas pseudoestratificadas, cuerpos de psamoma y contenido de aspecto proteináceo en las cavidades quísticas. (H-E).

Figura 8.15. Tumor revestido por epitelio cilíndrico estratificado con más de cuatro capas, que alterna células de citoplasma eosinófilo y células caliciformes. (H-E).

Figura 8.14. Tumor mucinoso limítrofe. Superficie externa lisa, al corte la lesión es multiquistica de paredes delgadas que contenía material mucinoso.



8.16



8.17



8.18

Figura 8.16. Tumor pélvico dependiente de ovario, que se palpa a nivel de la cicatriz umbilical, a la palpación indurado, bordes mal definidos, no es posible la movilización, secundario a neoplasia epitelial maligna de ovario.

Figura 8.17. TAC abdomen superior, ascitis por neoplasia maligna de ovario.

Figura 8.18. Derrame pleural derecho por Cáncer de ovario (Síndrome de Meigs).

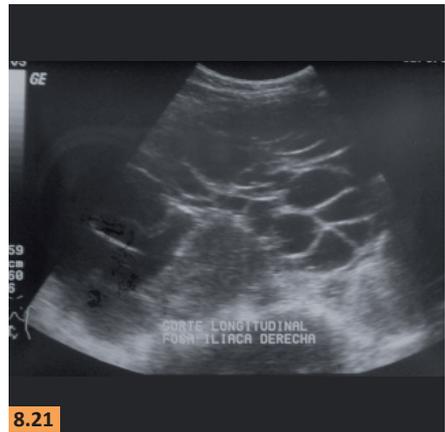


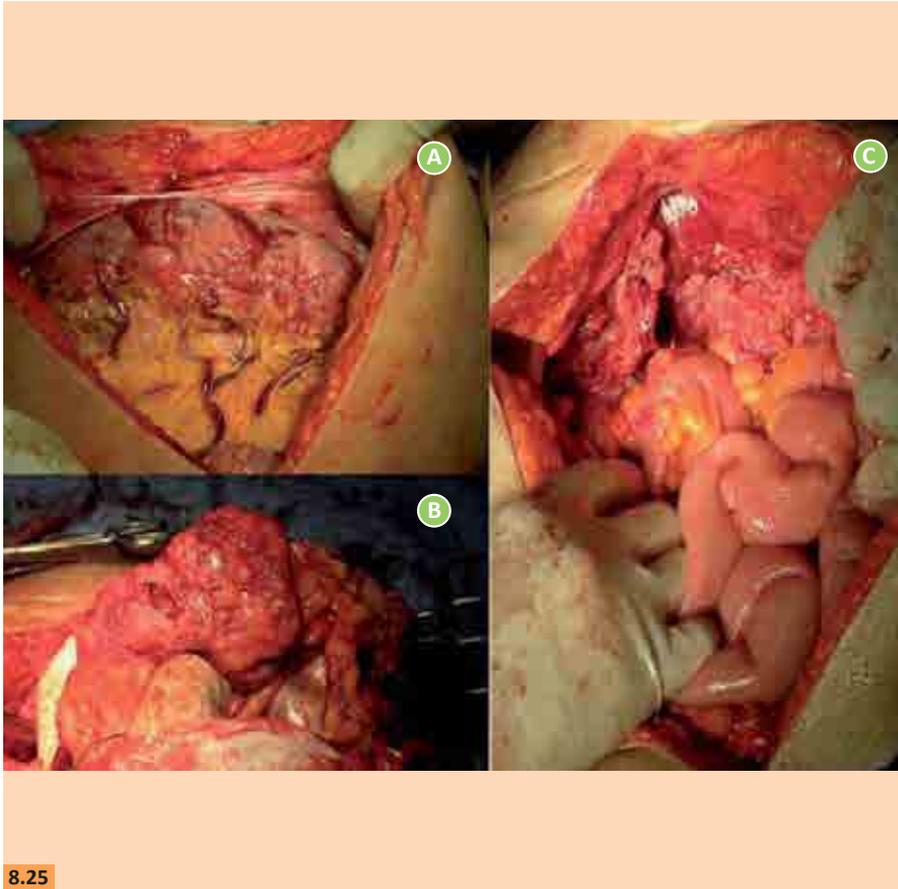
Figura 8.19. Cáncer de ovario avanzado. Neoplasia maligna de ovario, ascitis, implantes peritoneales fuera de la pelvis, ganglios retroperitoneales y derrame pleural positivo para células malignas.

Figura 8.20. Ultrasonido pélvico: lesión quística en pelvis en cuyo interior se observa septos con desplazamiento del útero.

Figura 8.21. Ultrasonido pélvico: tumor aneal con múltiples septos.



Figura 8.24. Hallazgos quirúrgicos en Cáncer epitelial del ovario. En la parte superior se presenta el estudio de imagen, en la parte inferior los hallazgos quirúrgicos que corresponden al caso.



8.25

Figura 8.25. Cirugía de citorreducción óptima.

A. Tumor de ovario con crecimiento fuera de la pelvis, con implantes en la capsula, ascitis, implantes peritoneales fuera de la pelvis mayores de 2cm, EC IIIC de la FIGO.

B. Cirugía de máximo esfuerzo quirúrgico.

C. En la misma paciente, resultado quirúrgico después de una cirugía de citorreducción óptima.