

Factores de riesgo, factores protectores y etapificación

Eva Ruvalcaba-Limón¹, Araceli Silva-García², Carlos Eduardo Aranda-Flores³, Félix Quijano-Castro⁴, Joel Bañuelos-Flores⁵, Gonzalo Montalvo-Esquivel⁶ y Milagros Clementina Pérez-Quintanilla⁶

¹Instituto de Enfermedades de la Mama-FUCAM, Ciudad de México; ²Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jal.; ³Hospital Ángeles del Pedregal; ⁴Centro Médico Nacional Siglo XXI; ⁵Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4, IMSS; ⁶Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

Factores de riesgo

Se considera que el 85-90% de los casos de cáncer de ovario epitelial (COE) son esporádicos y que el 10-15% se debe a causas genéticas. Las mutaciones más frecuentes son las de los genes *BRCA*, lo que confiere un riesgo de neoplasia del 39-46% para *BRCA1* y del 12-20% para *BRCA2*, aunque dependerá de la población estudiada, ya que se han reportado hasta del 62%¹⁻³.

Algunos factores de riesgo se asocian con alguna de las hipótesis conocidas sobre la patogenia del desarrollo de COE:

- Ovulación incesante. La ovulación repetida ocasiona traumas en el epitelio ovárico que podrían ocasionar transformación maligna o un incremento en el riesgo de mutaciones⁴⁻⁷. Recomendación 2C.
- Neoplasia intraepitelial tubaria. Es una lesión con atipias expansible en la salpinge considerada como precursora de carcinoma seroso pélvico extrauterino. Se le ha atribuido un papel importante en el desarrollo de COE y cáncer peritoneal⁸. Recomendación 1B.
- Exposición a gonadotropinas. La exposición persistente a gonadotropinas y concentraciones elevadas de estradiol pueden ser carcinogénicas^{9,10}. Recomendación 2C.

Se desconocen los mecanismos patogénicos de la mayoría de los factores de riesgo y el desarrollo de cáncer de ovario (CO). Los factores de riesgo más conocidos son la edad, factores hormonales y reproductivos, genéticos y ambientales. Los dos estudios prospectivos que más información aportan sobre factores de riesgo son uno estadounidense, con 200,000 mujeres, y otro europeo, con 300,000 mujeres^{11,12}.

Edad

La incidencia aumenta con la edad¹³. En el National Health System (NHS) se identificó un incremento del riesgo al COE del 2% por cada año adicional en mujeres < 50 años y del 11% en mujeres ≥ 50 años¹¹. El 80% de los casos de COE ocurre en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. Con excepción de las formas hereditarias, es poco común antes de los 40 años¹⁴. Recomendación 1B.

Factores de riesgo hormonales y reproductivos

MENARCA TEMPRANA Y MENOPAUSIA TARDÍA

La patogenia se basa en la hipótesis de la ovulación persistente, una historia ovulatoria de 40 años o más. Se incrementa un 2-7% por cada año adicional de ovulación^{11,12,15-17}. Mujeres con menopausia tardía (> 52 años) tuvieron mayor riesgo de COE en comparación con aquéllas que la tuvieron a menor edad (> 52 vs. ≤ 45 años: *hazard ratio* [HR] o riesgo relativo [RR] = 1.46; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.06-1.99; $p = 0.02$)¹². Recomendación 1B.

NULIPARIDAD

La evidencia existente no es uniforme para sustentarla como factor de riesgo independiente¹¹.

INFERTILIDAD

No existe evidencia como factor de riesgo independiente; no obstante, algunas de sus causas sí se relacionan, como endometriosis, obesidad y síndrome de ovario poliquístico. Según estudios observacionales, el

tratamiento para inducción de ovulación en infertilidad no incrementa el riesgo de CO de tipo invasor¹⁸⁻²⁰. Recomendación 1C.

ENDOMETRIOSIS

Existen varios estudios que demuestran que esta entidad incrementa el riesgo, con un rango de 1.73 a 3.11, existiendo variaciones según la histología y antecedentes reproductivos²¹⁻²³. Según un metaanálisis reciente hay mayor riesgo de COE en mujeres en las que el diagnóstico de endometriosis se realizó después de los 45 años de edad (por imagen o quirúrgico), que fueran posmenopáusicas, nulíparas, con al menos un endometrioma > 9 cm en el momento del diagnóstico de endometriosis, con hiperestrogenismo (exógeno o endógeno) y/o con la presencia de quistes ováricos con componente sólido²⁴. Recomendación 1B.

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

La definición de este síndrome es variada, por lo que el riesgo de COE también es variado. En el metaanálisis que incluyó ocho estudios de casos y controles de Chittenden, et al.²⁵, las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tuvieron mayor riesgo de CO (*odds ratio* [OR] = 2.52; IC del 95%: 1.08-5.89). Recomendación 1C.

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

Incrementa el riesgo después de 10 años de uso, independientemente de que sea sólo con estrógenos o combinado con progestinas (RR = 1.19-2.15)^{11,26,27}. Recomendación 1C.

Factores ambientales

TABAQUISMO

El tabaquismo incrementa el riesgo de carcinoma mucinoso (RR = 2.1) y aumenta con la cantidad de cigarrillos²⁸⁻³⁰. Recomendación 1C.

TALCO Y ASBESTO

Es controversial el riesgo de COE con el uso de talco en la higiene genital, pues no hay evidencia suficiente^{11,31}, aunque el talco es estructuralmente similar al asbesto. Un metaanálisis de 18 cohortes reportó que la exposición a asbesto incrementa el riesgo a COE (RR = 1.77; IC del 95%: 1.37-2.28). Recomendación 2C.

Dieta y ejercicio

La alta ingesta de grasas poliinsaturadas tiene un riesgo bajo (RR = 1.15) para desarrollar COE³². El alto consumo de soja se considera un factor protector³³, y no se encontró asociación con el uso de suplementos de vitamina D³⁴. No hay una relación clara entre el ejercicio y el riesgo de COE^{11,35}. Recomendación 2C.

Obesidad

Un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² incrementa el riesgo de COE (OR = 1.3; IC del 95%: 1.1-1.5)³⁶. Por encima de 35 kg/m² se incrementa el riesgo de muerte por CO³⁷. Recomendación 1B.

Riesgos hereditarios y familiares

CÁNCER DE OVARIO HEREDITARIO

Presencia de una mutación genética conocida que se encuentra en una familia, con una probabilidad de desarrollar CO en un 25-50%. Recomendación 1B.

CÁNCER DE OVARIO FAMILIAR

Familias con miembros aislados que tienen o han tenido CO y no hay evidencia de un patrón hereditario, generalmente con incremento en el riesgo a desarrollar CO (OR = 3.1).

La presencia de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* incrementa el riesgo de cáncer de mama y CO, siendo muy variado el riesgo acorde a la población estudiada, la penetrancia de la mutación y al resto de los antecedentes de la mujer.

El riesgo para CO a lo largo de la vida según las diferentes alteraciones se muestra en la [tabla 1](#).

Factores protectores

Multiparidad

Mujeres con antecedente de paridad tuvieron disminución de riesgo en un 29% (HR = 0.71; IC del 95%: 0.59-0.87) en comparación con nulíparas, con una reducción del 8% por cada embarazo adicional¹². En otras series, la multiparidad reduce el riesgo en un 40-60% respecto a mujeres nulíparas, dependiendo del número de gestas^{21,47}. Esta disminución de riesgo ocurre en mujeres de diferentes razas^{48,49}. Recomendación 1C.

Tabla 1. Factores de riesgo hereditarios y familiares asociados a desarrollo de CO.

Mutación <i>BRCA1</i>	35-46% ^{38,39} Mavaddat N, et al. ⁴⁰ 59% ⁴⁰
Mutación <i>BRCA2</i>	13-23% ^{38,39} Estudio inglés: 16.5% ⁴⁰
Síndrome de Lynch	3-14% ⁴¹⁻⁴³
Historia familiar de CO, mama o colon	9 ⁴⁴
Población judía askenazi	16-60% ⁴⁵
Dos familiares de primer grado con cáncer de mama u ovario, uno < 50 años en el momento del diagnóstico	OR = 2.90 (IC del 95%: 1.92-4.36) ⁴⁶
Un familiar con cáncer de mama unilateral < 40 años; bilateral, < 30 años	OR = 1.35 (IC del 95%: 1.03-1.78) ⁴⁶

Anticonceptivos orales

El efecto protector sucede con el uso prolongado (RR = 0.73; IC del 95%: 0.70-0.76), con una reducción en términos de riesgo del 20% por cada cinco años de uso, y después de 15 años de uso el riesgo disminuye un 50%, comparado con mujeres que nunca usaron⁵⁰. Después de 10 años de uso, el riesgo disminuye un 45% en comparación con mujeres que sólo usaron ≤ 1 año (HR = 0.55; IC del 95%: 0.41-0.75; $p < 0.01$)¹². A mayor tiempo de uso, se incrementa el efecto protector posterior al cese del uso de anticonceptivos. Los anticonceptivos orales también disminuyen el riesgo de carcinoma de trompa de Falopio⁵¹. Recomendación 1C.

Salpingooforectomía bilateral

La salpingooforectomía bilateral reduce el riesgo de CO y salpínge entre un 80 y 85% (HR = 0.15; IC del 95%: 0.04-0.56; $p = 0.005$)^{52,53}, aunque algunas mujeres pueden desarrollar carcinoma peritoneal. Debido a la presencia de carcinoma oculto de trompas de Falopio, debe realizarse también salpingectomía bilateral cuando se realiza ooforectomía bilateral reductora de riesgo⁵⁴⁻⁵⁶. Recomendación 1B.

Existen otros factores que se han reportado como protectores, como la histerectomía (HR = 0.80; IC del 95%: 0.66-0.97), ooforectomía unilateral (HR = 0.70; IC del 95%: 0.53-0.91)⁵⁷, salpingooforectomía unilateral (HR = 4.2; IC del 95%: 1.3-13.8)²¹ y oclusión tubaria bilateral (HR = 0.76; IC del 95%: 0.64-0.90), la cual tiene mayor asociación en carcinomas no serosos (HR = 0.57; IC del 95%: 0.40-0.82) y en mujeres menores de 35 años (HR = 0.67; IC del 95%: 0.49-0.90)^{57,58}. La lactancia acumulada > 1 año comparada con mujeres que nunca lactaron disminuye el riesgo de COE

(OR = 0.72; IC del 95%: 0.54-0.97)⁵⁹. No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de ácido acetilsalicílico como agente protector para el CO, ya que algunos metaanálisis publicados reportan que no existe asociación⁶⁰, mientras que otros atribuyen una discreta disminución del riesgo (OR = 0.91; IC del 95%: 0.84-0.99)⁶¹. Los resultados con el uso de antiinflamatorios no esteroideos son controversiales (Tabla 2)⁶².

Etapificación del cáncer de ovario epitelial

Estudios de imagen preoperatorios

Los estudios de imagen preoperatorios están dirigidos para la orientación diagnóstica en caso de masa anexial en estudio y para conocer la extensión de la enfermedad en caso de alta sospecha de CO o ya con diagnóstico previo de CO⁶³⁻⁶⁸.

Los estudios sugeridos son los siguientes:

- Estudios de laboratorio: biometría hemática completa, tiempos de coagulación, pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea, niveles séricos de CA 125. Recomendación 1A.
- Estudios de gabinete: telerradiografía de tórax, ultrasonido hepático.
- Tomografía computarizada (TC) con contraste intravenoso (torácica y abdominopélvica): se prefiere para enfermedad extraovárica maligna por su alta sensibilidad (90%), especificidad (88.76%), valor predictivo positivo (VPP) (78.26%) y valor predictivo negativo (VPN) (95.18%). Indicada en caso de sospecha de metástasis y en casos en los que la telerradiografía de tórax y/o ultrasonido hepático no sean concluyentes. Recomendación 1A.

Tabla 2. Factores de riesgo y protectores para CO

Factores de riesgo	RR	Incremento del riesgo a lo largo de la vida
Población general	1	1.4 ¹³
Edad		Edad < 50 años: 2% por año Edad > 50 años: 11% por año ¹¹
Síndrome de ovarios poliquísticos	2.52 ²⁵	
Endometriosis	1.73-3.11 ²¹⁻²³	
Tabaquismo	2.1 ²⁸	
Menopausia tardía	1.46 ¹²	
Terapia de reemplazo hormonal (> 10 años de uso)	1.19-2.15 ^{11,26,27}	
Dieta alta en grasas polinsaturadas	1.15 ³²	
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	1.3 ³⁶	
Mutación <i>BRCA1</i>		35-59% ^{39,40}
Mutación <i>BRCA2</i>		13-23% ^{39,40}
Síndrome de Lynch		3-14% ^{41,42}
Factores protectores	RR	Disminución del riesgo a lo largo de la vida
Multiparidad	0.71 ¹²	
Anticonceptivos orales (> 10 años de uso)	0.55 ¹²	
Lactancia	0.72 ³⁹	
Oclusión tubaria bilateral	0.67-0.76 ^{57,58}	
Histerectomía	0.80 ⁵⁷	
Salpingooforectomía bilateral	0.15	80-85% ⁵²⁻⁵⁶

- Resonancia magnética (RM): indicada en la paciente embarazada, alérgica al medio de contraste o con pobre función renal. Útil en el diagnóstico diferencial de lesiones persistentes indeterminadas (sensibilidad del 90% y especificidad del 95%). La RM puede ser poco tolerada por las pacientes por el tiempo que se requiere para el estudio y generalmente tiene mayor costo que la TC.
- Tomografía de emisión de positrones: sola o combinada con TC incrementa la detección del COE metastásico; sin embargo, ante la falta de evidencia de proyectos comparativos como herramienta para la etapificación, en la actualidad no se recomienda como estudio preoperatorio.
- Realizar otros estudios de laboratorio y gabinete según el riesgo por edad y comorbilidades.

El COE se origina de la superficie epitelial, y su diseminación puede ser por extensión local, diseminación transcelómica y diseminación ganglionar. El tratamiento estándar recomendado incluye cirugía primaria con fines de diagnóstico, etapificación y citorreducción

óptima, seguido de quimioterapia adyuvante según la etapa. Recomendación 1A.

La etapificación quirúrgica completa es obligada con el fin de mejorar el tratamiento y el pronóstico. El procedimiento debe realizarse siguiendo los lineamientos de la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) y llevada a cabo por un cirujano oncólogo o ginecólogo oncólogo⁶⁹. La evidencia de la literatura médica demuestra que, cuando el procedimiento quirúrgico inicial lo realiza un cirujano o ginecólogo no oncólogo, la cirugía resulta inadecuada en el 75% de los casos, con la consecuente repercusión en el pronóstico⁷⁰. Recomendación 1A.

La etapificación del CO fue propuesta por la FIGO, aprobada por la American Joint Committee on Cancer (AJCC)^{71,72} y modificada en 2013 por la FIGO⁷³. Se asocia con el pronóstico en términos de sobrevida.

El COE de alto grado, salpinge y carcinoma peritoneal tienden a considerarse como una sola entidad, por la similitud en el comportamiento clínico y el incremento en la evidencia de patogénesis común. El origen de la

mayoría de los carcinomas serosos de alto grado es la salpíngex^{74,75}.

Cambios en la etapificación

- Se deben registrar el tipo y el grado histológico, específicamente los carcinomas serosos que pueden ser de alto o bajo grado; el carcinoma endometrioide de grado III del ovario, salpíngex o peritoneo se consideran biológicamente similares a los carcinomas serosos de alto grado.
- La etapa IC se subdividió en tres categorías con base en el estado de la cápsula tumoral y presencia de células malignas en ascitis o lavado peritoneal.
- La importancia de determinar si la ruptura fue antes o después de la cirugía repercute en el pronóstico y en la decisión de quimioterapia. El periodo libre de enfermedad es menor en las pacientes con ruptura capsular preoperatoria, en comparación con las que tuvieron ruptura transquirúrgica o ausencia de ella (HR = 2.63; IC del 95%: 1.11-6.20)⁷⁶.
- Se debe evitar la ruptura capsular transquirúrgica. Cuando se utilice abordaje laparoscópico, se recomienda el uso de endobolsas; en caso de ruptura, realizar lavado exhaustivo.
- Las adherencias firmes con corroboración histológica de células tumorales se corresponden a la etapa II.
- Se eliminó la etapa IIC.
- La etapa IIIA se subdividió con base en el diámetro de las metástasis ganglionares retroperitoneales y/o afección microscópica peritoneal extrapélvica.
- La etapa IV se subdividió en A y B.
- Se considera tumor primario de salpíngex cuando existe la presencia de neoplasia intraepitelial e invasora en la trompa de Falopio, independientemente de enfermedad en otros sitios (Tabla 3).

Etapificación quirúrgica adecuada

Se realiza a través de una incisión media infraumbilical y supraumbilical. Se debe realizar aspiración de líquido de ascitis o lavado peritoneal con 250 ml de solución salina, protección de bordes de incisión para evitar futuros implantes y estudio transoperatorio del tumor para confirmar malignidad, tipo y grado histológicos⁷⁷⁻⁷⁹. Recomendación 1A.

La exploración de la cavidad abdominopélvica debe ser minuciosa y sistemática; la inspección visual y la palpación deben incluir órganos pélvicos, vejiga, correderas parietocólicas, intestino delgado, colon, apéndice, mesenterio, epiplón, espacios subdiafragmáticos, superficie hepática, estómago, bazo y la totalidad del

peritoneo. Los órganos retroperitoneales como riñones, páncreas y ganglios linfáticos se palpan a través del peritoneo y tejido adiposo. De obviarse, puede ser causa directa de subetapificación. Las notas operatorias deben incluir una descripción detallada de ambos ovarios, trompas de Falopio, diámetro de las vegetaciones, adherencias, hallazgos en fondos de saco y rectosigmoides.

Deben realizarse al menos cinco biopsias aleatorizadas de peritoneo que incluyan fondo de saco de Douglas, correderas parietocólicas derecha e izquierda, cúpulas diafragmáticas derecha e izquierda, peritoneo vesical y mesenterio, así como cualquier área sospechosa, adherencias o irregularidades en la superficie peritoneal. Recomendación 1A.

La histerectomía total extrafascial y la salpingooforectomía bilateral son obligatorias por la posibilidad de metástasis ocultas en ovario contralateral, anexos o útero, inclusive por la presencia de cáncer endometrial sincrónico.

La omentectomía total es importante, ya que se han documentado metástasis subclínicas en el 10-30% de los casos. Aun en presencia de afección macroscópica de epiplón (*omental cake*), éste debe ser removido para disminuir la producción de ascitis.

La apendicectomía es necesaria en pacientes con tumores de grado III, estirpe mucinosa y ante sospecha de afección macroscópica apendicular^{80,81}. Algunos factores de riesgo para afección apendicular son: citología peritoneal positiva, ascitis, tumor localizado en anexo derecho, tumores ≥ 10 cm y tumores grado III⁸². Recomendación 1B.

Tamizaje

El objetivo del tamizaje es detectar la enfermedad en etapas tempranas y disminuir la mortalidad. Los mejores métodos de tamizaje en CO son la determinación sérica de CA 125 y ultrasonido transvaginal⁸³. El punto de corte de CA 125 es 35 U/ml. Recomendación 1A.

Mujeres con riesgo promedio

Los ensayos clínicos aleatorizados en población general con riesgo promedio aún no apoyan al tamizaje de rutina como método efectivo para detección de CO con el objetivo de identificarlo en etapas tempranas. Son cuatro los más grandes proyectos prospectivos que analizan la utilidad del tamizaje en población general: el estudio de la Universidad de Kentucky, con 25,327 mujeres^{84,85}, la cohorte japonesa Shizuoka, con

Tabla 3. Etapificación para CO, salpínges y peritoneo acorde a la FIGO^{65,73}

Categorías TNM	Etapas FIGO	Definición
TX		Tumor primario no valorable
T0		Sin evidencia de tumor primario
T1	I	Tumor confinado a ovarios y/o salpínges (uno o ambos)
T1a	IA	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o salpínges, sin tumor en la superficie del ovario o salpínges, sin células malignas en ascitis o lavado peritoneal
T1b	IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o salpínges, no tumor en la superficie de ovarios o salpínges, no células malignas en ascitis o lavado peritoneal
T1c	IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o salpínges con alguna de las siguientes condiciones:
T1c1	IC1	Ruptura capsular transquirúrgica
T1c2	IC2	Ruptura capsular antes de la cirugía o tumor en la superficie ovárica o salpínges
T1c3	IC3	Presencia de células malignas en ascitis o en lavado peritoneal
T2	II	El tumor afecta a uno o ambos ovarios o salpínges con extensión pélvica (por debajo del borde pélvico) o cáncer primario peritoneal
T2a	IIA	Extensión y/o implantes a útero y/o salpínges y/u ovarios
T2b	IIB	Extensión y/o implantes a otros tejidos pélvicos intraperitoneales
T1/T2-N1	III	El tumor afecta a uno o ambos ovarios, salpínges o cáncer primario peritoneal, con diseminación citológica o histológica al peritoneo fuera de la pelvis y/o metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales
	IIIA1	Exclusivamente metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales (citológica o histológicamente corroborados)
	IIIA1(i)	Metástasis ≤ 10 mm en su eje mayor
	IIIA1(ii)	Metástasis > 10 mm en su eje mayor
T3a2-N0/N1	IIIA2	Afección microscópica peritoneal extrapélvica (por arriba del borde pélvico) con o sin metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales
T3b-N0/N1	IIIB	Metástasis macroscópicas peritoneales por arriba de la pelvis, ≤ 2 cm en su eje mayor, con o sin metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales
T3c-N0/N1	IIIC	Metástasis macroscópicas peritoneales por arriba de la pelvis, > 2 cm en su eje mayor, con o sin metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales (incluye extensión tumoral a cápsula hepática y bazo sin afección al parénquima de estos órganos)
NX		Ganglios linfáticos retroperitoneales no valorables
N0		Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos retroperitoneales
N1	IIIC	Metástasis en ganglios linfáticos retroperitoneales
M0		Ausencia de metástasis a distancia
Cualquier T, cualquier N, M1	IV	Metástasis en órganos distantes (se excluyen metástasis peritoneales)
	IVA	Derrame pleural con citológico positivo a células malignas
	IVB	Metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extraabdominales (incluyendo ganglios linfáticos inguinales y ganglios linfáticos fuera de la cavidad abdominal)

Metástasis en cápsula hepática corresponde a la etapa III; metástasis en parénquima hepático corresponde a la etapa IV.

41,688 mujeres⁸⁶, el estudio inglés *United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*, con 98,305 mujeres^{83,87-89}, y el *Prostate, Lung Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial*, con 30,630 mujeres^{90,91}. La sensibilidad para detección de CO primario o de salpinge oscila entre un 69.5 y 89.4%, con discreta elevación de detección en etapas tempranas en sólo dos de ellos^{86,88,89}. El impacto del tamizaje sobre la reducción de la mortalidad no es significativo (RR = 1.18; IC del 95%: 0.82-1.171). Queda aún pendiente el análisis de la mortalidad por CO en otros ensayos clínicos que siguen realizándose^{83,86,89}. Recomendación 1A.

La educación de la paciente es importante, sobre todo cuando ésta tiene factores de riesgo conocidos para CO esporádico. Los síntomas que sugieren CO son distensión y/o dolor abdominopélvico, sensación de plenitud posprandial precoz y síntomas urinarios (urgencia o frecuencia), sobre todo si éstos se presentan más de 12 días por mes. En la actualidad, no hay evidencia de que estos síntomas puedan ser útiles para desarrollar un índice clínico en sospecha de CO, sobre todo debido a que la mayoría de estos síntomas se desarrollan en CO avanzado^{65,92,93}. Como parte del estudio integral en mujeres con esta sintomatología, se recomienda realizar ultrasonido transvaginal. Recomendación 2B.

En mujeres que serán sometidas a cirugía por masa anexial sospechosa de CO, desde 2009 la *Food and Drug Administration* aprobó el OVA1, un panel de biomarcadores (CA 125, β_2 -microglobulina, transferrina, transtretina y apolipoproteína A1) que tienen una sensibilidad del 91.3% y una especificidad del 41.8% para el CO⁹⁴.

Tamizaje en mujeres de alto riesgo

Se consideran mujeres de alto riesgo aquéllas que tiene historia familiar de CO, cáncer de mama, síndrome de cáncer hereditario, mutación de *BRCA1/2* o síndrome de Lynch. En estas mujeres aún no existe tamizaje validado con base en los resultados de estudios con tamizaje anual^{95,96}; sin embargo, en pacientes sin salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo, aunque con evidencia limitada, se sugiere realizar determinación de CA 125 y ultrasonido (USG) transvaginal semestral, iniciando a los 30 años de edad o 5-10 años antes de la edad en que el familiar más joven desarrolló CO⁹⁷. En mujeres con mutación *BRCA1/2*, los métodos de tamizaje conocidos no incrementan la sensibilidad ni la especificidad.

Bibliografía

Factores de riesgo

1. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117-30.
2. Rummel S, Varner E, Shriver CD, Ellsworth RE. Evaluation of BRCA1 mutations in a unselected patients population with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(1):119-25.
3. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutations carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(11):812-22.
4. Fleming JS, Beasugie CR, Haviv I, Chenevix-Trench G, Tan OL. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: Revisiting old hypothesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;247(1-2):4-21.
5. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Kewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2008;11(3-4):301-21. Tumors in mice. *Cancer Res.* 1977;37:2578.
6. Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roy S, Ross RK, Henderson BE. "Incessant ovulation" and ovarian cancer. *Lancet.* 1979;2(8135):170-3.
7. Terry KL, Titus-Ernstoff L, McKolanis JR, Welch WR, Finn OJ, Cramer DW. Incessant ovulation, mucin 1 immunity, and risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(1):30-5.
8. Tone AA, Salvador S, Finlayson SJ, Tinker AV, Kwon JS, Lee CH, et al. The role of the fallopian tube in ovarian cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10(5):296-306.
9. Kammerman S, Demopoulos RI, Ross J. Gonadotropin receptors in experimentally induced ovarian tumors in mice. *Cancer Res.* 1977;37(8 Pt 1):2578-82.
10. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 1983;71(4):717-21.
11. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol.* 2010;171(1):45-53.
12. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer.* 2011;105(9):1436-42.
13. SEER 18 2007-2011, mujeres de todas las razas. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>. Consultado el 28 de abril de 2014.
14. Chu CS, Coukos G. Prophylactic oophorectomy for ovarian cancer. *Reviews in Gynecological and perinatal practice.* 2006;6:12-9.
15. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2009;10(1-2):67-81.
16. Booth M, Beral V, Smith P. Risk factors for ovarian cancer: a case-control study. *Br J Cancer.* 1989;60(4):592-8.
17. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, et al. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer.* 1995;76(2):284-90.
18. Kashyap S, Moher D, Fung MF, Rosenwaks Z. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2004;103(4):785-94.
19. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1194-203.
20. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, et al. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril.* 2004;82(2):405-14.
21. Stewart LM, Holman CD, Aboagye-Sarfo P, Finn JC, Preen DB, Hart R. In vitro fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol.* 2013;128(2):260-4.
22. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):385-94.
23. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014;110(7):1878-90.
24. Thomsen LH, Schnack TH, Buchardi K, Hummerlshoj L, Missmer SA, Forman A, et al. Risk factors of epithelial ovarian carcinomas among women with endometriosis: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):761-78.
25. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2009;19(3):398-405.

26. Trabert B, Wentzensen N, Yang HP, Sherman ME, Hollenbeck A, Danforth KN, et al. Ovarian cancer and menopausal hormone therapy in the NIH-AARP diet and health study. *Br J Cancer*. 2012;107(7):1181-7.
27. Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2008;108(3):641-51.
28. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006;103(3):1122-9.
29. Zhang Y, Coogan PF, Palmer JR, Strom BL, Rosenberg L. Cigarette smoking and increased risk of mucinous epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol*. 2004;159(2):133-9.
30. Tworoger SS, Gertig DM, Gates MA, Hecht JL, Hankinson SE. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 2008;112(5):1169-77.
31. Huncharek M, Geschwind JF, Kupelnick B. Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11,933 subjects from sixteen observational studies. *Anticancer Res*. 2003;23(2C):1955-60.
32. Blank MM, Wentzensen N, Murphy MA, Hollenbeck A, Park Y. Dietary fat intake and risk of ovarian cancer in the NIHAARP Diet and Health Study. *Br J Cancer*. 2012;106(3):596-602.
33. Myung SK, Ju W, Choi HJ, Kim SC; Korean Meta-Analysis (KORMA) Study Group. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a metaanalysis. *BJOG*. 2009;116(13):1697-705.
34. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: Circulating vitamin D and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol*. 2011;121(2):369-75.
35. Carnide N, Kreiger N, Cotterchio M. Association between frequency and intensity of recreational physical activity and epithelial ovarian cancer risk by age period. *Eur J Cancer Prev*. 2009;18(4):322-30.
36. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahdooz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2007;43(4):690-709.
37. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-38.
38. Russo A, Calo V, Bruno L, Rizzo S, Bazan V, Di Fede G. Hereditary ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;69(1):28-44.
39. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-33.
40. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(11):812-22.
41. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibouker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):400-8.
42. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lallo F, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: A report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet*. 2009;75(2):141-9.
43. Gruber S, Kohlmann W. The genetics of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J Nath Compr Canc Netw*. 2003;1(1):137-44.
44. Whittemore AS. Characteristics relating to ovarian cancer risk: implications for prevention and detection. *Gynecol Oncol*. 1994;55(3, pt 2):S15-9.
45. Chen LM, Karlan BY. Early detection and risk reduction for familial gynecologic cancers. *Clin Obstet Gynecol*. 1998;41(1):200-14.
46. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinger H, Magnusson CM, et al. Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: result from a Swedish case-control study. *Am J Epidemiol*. 2002;156(4):363-73.
- or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:80-7.
53. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1331-7.
54. Norquist BM, Garcia RL, Allison KH, Jokinen CH, Kernochan LE, Pizzi CC, et al. The molecular pathogenesis of hereditary ovarian carcinoma: alterations in the tubal epithelium of women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer*. 2010;116(22):5261-71.
55. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967-75.
56. Powell CB, Chen LM, McLennan J, Crawford B, Zaloudek C, Rabban JT, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(5):846-51.
57. Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertil Steril*. 2014;102(1):192-8.
58. Cibula D, Widschwendter M, Májek O, Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(1):55-67.
59. Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos TA, Lau J. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med*. 2009;4 Suppl 1:S17-30.
60. Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect the risk of developing ovarian cancer? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(2):194-203.
61. Trabert B, Ness RB, Lo-Ciganic WH, Murphy MA, Goode EL, Poole EM, et al. Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, and acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a pooled analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(2):djt431.
62. Baandrup L, Faber MT, Christensen J, Jensen A, Andersen KK, Friis S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(3):245-55.

Etapificación

63. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, et al. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2012;19(4):e244-57.
64. Mitchell DG, Javitt MC, Glanc P, Bennett GL, Brown DL, Dubinsky T, et al. ACR appropriateness criteria staging and follow-up of ovarian cancer. *Am Coll Radiol*. 2013;10(11):822-7.
65. Ovarian cancer including Fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 1.2017. Clinical practice guidelines in oncology. NCCN Guidelines®. National Comprehensive Cancer Network 2017.
66. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, Leath CA 3rd, Gostout BS, Shah C, et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):35-41.
67. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol*. 2007;110(1):201-14.
68. Iyer VR, Lee SI. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(2):311-21.
69. ACOG Committee Opinion. *Obstet Gynecol*. 2011;117(3):742-6.
70. Ghaemmaghani F, Hassanzadeh M, Karimi-Zarchi M, Modari-Gilani M, Behtash A, Mousavi N. Centralization of ovarian cancer surgery: Do patients benefit? *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010;31(4):429-33.
71. Greene LF, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. *AJCC Cancer Staging manual*. 6th ed. New York: Springer; 2002.
72. *AJCC. Cancer Staging Handbook*. From the *AJCC Cancer Staging Manual*. Ovary and primary peritoneal carcinoma. 7th ed. Springer Verlag; 2009. p. 493-500.
73. Prat J; for the FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Intern J Gynecol Obstet*. 2014;124(1):1-5.
74. Erickson BK, Conner MG, Landen CN Jr. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(5):409-14.
75. Mann WJ, Chalas E, Valea FA. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Staging and initial surgical management. Disponible en: www.uptodate.com. ©2015 UpToDate.
76. Kim HS, Ahn JH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Impact of intraoperative rupture of the ovarian capsule on prognosis in patients with early-stage epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(3):279-89.
77. Leblanc E, Querleu D, Narducci F, Chauvet MP, Chevalier A, Lesoin A, et al. Surgical staging of early invasive epithelial ovarian tumors. *Semin Surg Oncol*. 2000;19(1):36-41.

Factores protectores

47. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Kauppila A. Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women-A population based study in Finland. *Gynecol Oncol*. 2006;103(1):207-11.
48. Moorman PG, Alberg AJ, Bandera EV, Barnholtz-Sloan J, Bondy M, Cote ML, et al. Reproductive factors and ovarian cancer risk in African-American women. *Ann Epidemiol*. 2016;26(9):654-62.
49. Gay GM, Lim JSP, Chay WY, Chow KY, Tan MH, Lim WY. Reproductive factors, adiposity, breastfeeding and their associations with ovarian cancer in an Asian cohort. *Cancer Cause Control*. 2015;26(11):1561-73.
50. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371(9609):303-14.
51. Vicus D, Finch A, Rosen B, Fan I, Bradley L, Cass I, et al. Risk factors for carcinoma of the fallopian tube in women with and without a germline BRCA mutation. *Gynecol Oncol*. 2010;118(2):155-9.
52. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1

78. Trimbos J, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early stage ovarian carcinoma: EORT-Trial. *J. Natl Cancer Inst.* 2003; 95(2):113-25.
79. Pommel C, Jeyarahab A, Oram D, Shepherd J, Milliken D, Dauplat J, et al. Cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Cancer Imaging.* 2007; 7:210-5.
80. Lin JE, Seo S, Kushner DM, Rose SL. The role of appendectomy for mucinous ovarian neoplasms. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(1):46.e1-4.
81. Rose PG, Reale FR, Fisher A, Hunter RE. Appendectomy in primary and secondary staging operations for ovarian malignancy. *Obstet Gynecol.* 1991;77(1):116-8.
82. Kokanali MK, Guzel AI, Erkilinc S, Topcu HO, Oz M, Ozgu E, et al. Risk factors for appendiceal metastasis with epithelial ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(6):2689-92.
83. Menon U, Griffin M, Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer screening--current status, future directions. *Gynecol Oncol.* 2014;132(2):490-5.
84. Van Nagell Jr JR, DePriest PD, Ueland FR, DeSimone CP, Cooper AL, McDonald JM, et al. Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened. *Cancer.* 2007; 109(9):1887-96.
85. Van Nagell Jr JR, Miller RW, DeSimone CP, Ueland FR, Podzielinski I, Goodrich ST, et al. Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening. *Obstet Gynecol.* 2011;118(6):1212-21.
86. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(3):414-20.
87. Skates SJ, Xu FJ, Yu YH, Sjövall K, Einhorn N, Chang Y, et al. Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. *Cancer.* 1995;76(10 Suppl):2004-10.
88. Jacobs I, Ryan A, Skates S, Habib M, Apostolidou S, Singh N, et al. Performance characteristics of multimodal screening with serum CA125 in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Presented at NCRI. Liverpool; 2012.
89. Menon U, Ryan A, Campbell S, Habib M, Apostolidou S, Gentry-Maharaj A, et al. Performance characteristics of ultrasound screening in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Presented at NCRI. Liverpool; 2012.
90. Buys SS, Partridge E, Greene MH, Prorok PC, Reding D, Riley TL, et al. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(5):1630-9.
91. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(22):2295-303.
92. Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Weiss NS. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(4):222-9.
93. Gilbert L, Basso O, Sampalis J, Karp I, Martins C, Feng J, et al. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):285-91.
94. Miller RW, Ueland FR. Risk of malignancy in sonographically confirmed ovarian tumors. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(1):52-64.
95. Evans DG, Gaarenstroom KN, Stirling D, Shenton A, Maehle L, Dorum A, et al. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA 1/2 related cancers. *J Med Genet.* 2009;46(9):593-7.
96. Woodward ER, Sleightholme HV, Considine AM, Williamson S, McHugo JM, Cruger DG. Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *BJOG.* 2007;114(12):1500-9.
97. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 2.2017. Clinical practice guidelines in oncology. NCCN Guidelines®. National Comprehensive Cancer Network, 2017.

Tamizaje