

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO EN MUJERES
MENORES DE 45 AÑOS. 15 AÑOS
EXPERIENCIA INCMNSZ**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DRA. CLAUDIA HAYDEE ARCE SALINAS

ASESOR: DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ



MÉXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

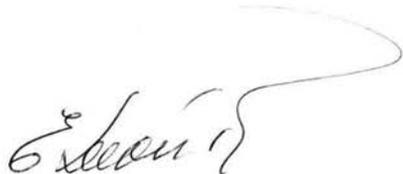
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Luis F. Uscañga Domínguez
Director de Enseñanza



Dr. Eucario León Rodríguez
Profesor titular. Oncología Médica



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Alfonso Gúñas Herrero
Profesor Titular
Especialización y
Residencia en Medicina
Interna



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
Y RESIDENCIA EN POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM.

Introducción.

Las neoplasias malignas del ovario son una de las principales causas de muerte. En Estados Unidos representan la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres. Se diagnostican cada año 21 000 nuevos casos y produce 13 000 muertes por año. ⁽¹⁾ En 1999 en México el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), ⁽²⁾ reportó que el cáncer de ovario fue la séptima causa de muerte. Hubo 1153 defunciones, que representaron el 2.1% del total de muertes por cáncer, con una incidencia de 3.48 por 100 000 habitantes.

En la literatura mundial se reporta que la mediana de edad al diagnóstico es 63 años y la incidencia incrementa con la edad, alcanzando el pico máximo entre los 70-74 años. ⁽³⁾ Se ha descrito que el 10% de las pacientes son diagnosticadas antes de los 40% y sólo 3-4% son menores de 30 años. A diferencia de lo que se reporta a nivel mundial, en México, la edad de presentación es distinta, Valenzuela ⁽⁴⁾ en un análisis de 492 casos de tumores malignos del ovario encontró que en el cistaadenocarcinoma seroso y mucinoso, el promedio de edad de presentación era 38 años. Jiménez Cordero ⁽⁵⁾ en el Hospital Civil de Guadalajara, encontró que el 35% de las pacientes se encontraban entre la segunda y quinta décadas de la vida. Torres Lobatón ⁽⁶⁾ tras analizar 242 casos encontró que el 29.7% de los casos correspondía al grupo de 20-40 años.

Los factores pronósticos adversos para supervivencia descritos para etapas tempranas del cáncer epitelial de ovario son el tipo histológico de células claras ⁽⁷⁾ El grado histológico, la presencia de adherencias densas, la ascitis voluminosa definida como cantidad de líquido >250 ml. ⁽⁸⁾

Los factores favorables para supervivencia que se han descrito son: edad joven, buen estado de desempeño físico, subtipo histológico distinto al mucinoso y células claras, tumor bien diferenciado, volumen reducido de enfermedad antes de cualquier citorreducción quirúrgica, ausencia de ascitis y residuos tumorales menores de 2 centímetros después de una cirugía de citorreducción.

En etapas tardías la cirugía juega el papel pronóstico más importante al realizar una citorreducción máxima dejando el menor volumen residual posible. ⁽⁹⁾ Desde 1968 Munnel estableció el papel de la citorreducción máxima en el cáncer de ovario. En la década de los 70's Griffiths relacionó la supervivencia con el diámetro de la enfermedad residual, pues ésta estaba influida por el tamaño de la enfermedad residual, con supervivencia de 29 meses para aquellas pacientes con enfermedad residual <0.5 cm, 18 meses con enfermedad residual entre 0.6 y 1.5 cm y 11 meses para las pacientes con enfermedad residual > 1.5 cm. Años después, un estudio

realizado por el Grupo de Oncología y Ginecología (Gynecologic Oncology Group GOG), demostró que el riesgo de morir incrementaba con el tamaño de la enfermedad residual, sin embargo éste no se modificaba si la enfermedad residual era entre 2 y 8 cm. ^(10,11)

La etapa clínica al momento del diagnóstico, es otro factor adverso, pues se ha descrito que pacientes en estadio IA, tienen supervivencia a 5 años de 90% y las pacientes en estadio IV sólo el 20% estarán vivas a largo plazo. ⁽¹²⁾ Es importante destacar que la mayoría de las pacientes se diagnostican en etapas avanzadas. Petterson reportó en Estados Unidos que el 64% de las mujeres se encuentra en etapas III y IV de la FIGO, (47% en estadio III y 16% en estadio IV). México no es la excepción. Jiménez Cordero ⁽⁵⁾ encontró que 31% de los tumores en el Hospital Civil de Guadalajara se encontraban en etapa III y 36% en etapa IV. Torres Lobaton ⁽¹³⁾ encontró cifras similares en el Hospital General de México, 60.7% se encontraron en etapa III y 11.2% en etapa IV, sin importar el grupo etario.

Finalmente, la quimioterapia ha contribuido al incremento en la supervivencia de estas pacientes, y con ello ha mejorado el pronóstico de la enfermedad. Un meta análisis realizado por Hunter ⁽¹⁴⁾ en el que se analizaron 6962 pacientes de 58 estudios demostró que el uso cisplatino mejoraba la sobrevida, con un incremento absoluto del 11.1% a 5 años (42% a 53% (IC 95% 35%-73%) p=0.001).

Posteriormente el GOG introdujo la combinación de taxanos/platino en el tratamiento adyuvante y demostró que este esquema confiere un beneficio estadísticamente significativo en respuesta, supervivencia libre de progresión (18 vs. 13 meses) y supervivencia global (38 vs. 24 meses) al compararlo con el régimen tradicional de ciclofosfamida y cisplatino. ⁽¹⁵⁾ Un estudio canadiense confirmó estos resultados. ⁽¹⁶⁾

Otras alternativas terapéuticas son la administración de dosis altas de quimioterapia apoyadas con trasplante autólogo de médula ósea y desde el punto de vista quirúrgico la citorreducción secundaria. Sin embargo, los resultados no son concluyentes.

Justificación.

El cáncer epitelial del ovario es la tercera neoplasia ginecológica en nuestro país (después del cáncer cérvico uterino y del cáncer de mama). Este tipo de neoplasia característicamente se ha descrito en mujeres que se encuentran en la séptima-octava décadas de la vida. La presencia de esta neoplasia en gente joven es poco común.

El objetivo de este estudio es describir el comportamiento del cáncer de ovario en pacientes <45 años, en nuestro medio.

Material y Método.

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo. Se identificaron todos los registros provenientes del registro de neoplasias malignas y del archivo clínico con diagnóstico de cáncer de ovario en un periodo comprendido entre enero de 1984 y diciembre 1999. Se revisaron los expedientes clínicos de todos los casos identificados y se hizo un análisis al subgrupo de gente menor a 45 años; se analizaron características demográficas, así como estadio, tratamiento, haciendo énfasis en el tipo de tratamiento quirúrgico, quimioterapia recibida y respuesta a ésta. El seguimiento se hizo hasta junio 2001 y se investigó desarrollo de segundas neoplasias.

El realizó estadística descriptiva, X^2 para variables discontinuas, T student para variables continuas y curvas de Kaplan y Meier para supervivencia.

Resultados

Se identificaron 18 casos en mujeres menores de 45 años, de 75 pacientes con cáncer epitelial de ovario encontradas en el periodo de estudio, lo que correspondió al 24%. La mediana de edad de presentación en este grupo fue de 40 años con rangos de 29 a 45 años, como se describe en la siguiente tabla. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución por edad.

Edad años	N	Porcentaje
29	1	5.6
32	1	5.6
34	2	11.1
35	2	11.1
37	1	5.6
39	1	5.6
40	1	5.6
41	1	5.6
42	2	11.6
43	3	16.7
44	2	11.1
45	1	5.6
TOTAL	18	100

La mediana de edad de la menarca y menopausia fue de 13 años (9-17) y 37 años (29-45) respectivamente. la menopausia fue inducida por el procedimiento quirúrgico en 15/18 (83.3%) pacientes.

Acerca de la historia reproductiva, 55.6% de las pacientes eran multigestas y el 44.4% de ellas eran nuligestas. Cuatro pacientes utilizaron anticonceptivos orales con promedio de 12 meses (7-106 meses) meses. Al comparar con las mujeres mayores de 45 años, no se identificó ninguna diferencia. (Tabla 2)

Cuatro pacientes tenían antecedentes de cáncer en familiares de primer grado (22.2%), los 4 fueron cáncer de mama y de estos además 2 con cáncer de endometrio. No hubo ninguna

diferencia al compararlas con las mujeres mayores de 45 años. (Tabla 2) Una paciente había padecido cáncer de mama 4 años antes, fue tratado con cirugía y quimioterapia adyuvante basada en antraciclenos y hasta el momento del análisis estaba viva sin evidencia de enfermedad.

El tiempo de evolución que transcurrió entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue muy variable, con una mediana de 3 meses y rangos de 1-24 meses. No fue diferente al registrado en las mujeres mayores de 45 años. (Tabla 2)

Se logró realizar determinación de marcadores tumorales en 10/18 casos, de ellos fue normal en 3 casos (30%) y elevado en 7 (70%) en comparación con el 88% de las pacientes mayores de 45 años que lo elevaron. (Tabla 2)

Se realizó una comparación de las características epidemiológicas con las pacientes mayores de 45 años, se encontró que la edad de la menopausia fue la única característica que alcanzó significancia estadística, en el resto no se encontró ninguna diferencia significativa (tabla 2)

Tabla 2: Características epidemiológicas

Características Clínicas	<45 años		>45 años		P
	N	%	N	%	
Menarca	13 años		13.5 años		0.907
Menopausia	37 años		45 años		0.015
Historia reproductiva					
Nuligestas	8	44.4	15	26	0.146
Multigestas	10	56.6	42	74	
Historia familiar	4	22.2	12	21	0.722
Tiempo evolución	3 meses		3 meses		0.848
Elevación Ca 125	70%		88%		0.784
Anticonceptivos orales	4	22.2	5	8.7	0.113

Estadio y características histológicas

Al diagnóstico 4 pacientes (22.2%) se encontraron en estadio I, 2 casos (11.1%) en estadio II, 10 casos (55.6%) en estadio III y 2 casos en estadio IV (11.1%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el estadio al diagnóstico al compararlo con mujeres mayores de 45 años.

El tipo histológico más comúnmente encontrado fue seroso papilar con 11 casos (61.1%), seguido en frecuencia por el tipo endometriode con 5 casos (27.8%) y por el mucinoso con 2 casos (11.1%). No hubo diferencia al comparar el tipo histológico con las mujeres mayores de 45 años. Como se muestra en la siguiente tabla. (Tabla 3).

Tabla 3. Estadío y subtipo histológico.

Características	<45 años	>45 años	P
Estadio			0.981
Temprano (I;II) vs.	5	13	
Avanzado (III,IV)	13	44	
Estadio I	3	14	0.486
Estadio II	2	2	0.211
Estadio III	10	30	0.828
Estadio IV	3	11	0.803
Subtipo histológico			0.405
Seroso papilar	11	22	
Mucinoso	2	13	
Endometriode	5	4	
Otros	0	18	

Tratamiento

En todas las pacientes, el tratamiento inicial fue quirúrgico, el resultado de la citorreducción fue óptima en 9 casos (50%), de ellos 4 se encontraban en estadio I, 2 en estadio II y 3 en estadio III. Subóptima en 5 casos (27.8%) de los cuales 4 se encontraban en estadio III y uno en estadio IV. No se logró realizar citorreducción en 4 pacientes (22.2%), 3 se encontraban en estadio III y 1 en estadio IV.

De las 9 pacientes con citorreducción óptima, 4 no recibieron quimioterapia adyuvante, esto fue porque 3 se encontraban en estadio I sin factores de mal pronóstico y 1 en estadio III no aceptó tratamiento y se perdió de seguimiento. 5 recibieron quimioterapia (1 paciente estadio IB, 2 en estadio II y 2 en estadio III), basada en platino en 4 de ellas y en alquilantes (melfalán) en 1 caso.

Se detectaron 3 recaídas a 19 meses de seguimiento (19-24 meses), manifestadas por derrame pleura y por tomografía. Fueron tratadas con quimioterapia exclusivamente, basada en

platino en todos los casos. Una paciente murió por progresión de la enfermedad y las 2 restantes tuvieron respuesta completa y están vivas sin evidencia de enfermedad.

Al momento del análisis, 1 paciente había muerto, 1 estaba perdida con enfermedad y las 7 restantes estaban vivas sin evidencia de enfermedad.

De las 5 pacientes con citorreducción inicial subóptima, todas recibieron quimioterapia basada en platino, se obtuvo respuesta clínica completa en 4 casos y en uno hubo progresión de la enfermedad, la paciente murió.

Se realizó cirugía de segunda vista en 3 casos, en dos de ellas fue negativa y no recibieron más tratamiento y en el tercer caso fue positiva con citorreducción subóptima, recibió quimioterapia basada en platino y etopósido, sin respuesta, la paciente murió por progresión de la enfermedad.

Se detectó una recaída a 21 meses de seguimiento. Recibió tratamiento basado en platino y taxanos. La paciente está viva con enfermedad y en tratamiento con otras líneas de tratamiento.

Al momento del análisis 2 pacientes habían muerto y 3 estaban vivas, 2 de ellas sin evidencia de enfermedad y otra con enfermedad bajo tratamiento.

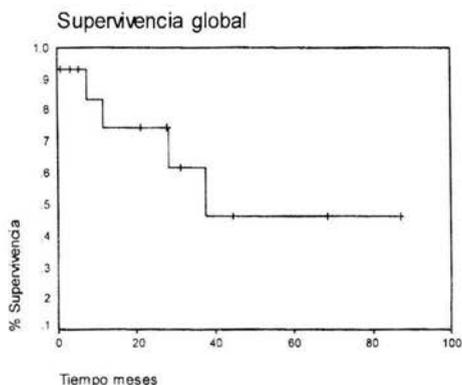
De las 4 pacientes que no se lograron citarreducir, 3 no recibieron quimioterapia, 2 de ellas porque se perdieron del seguimiento y la tercera por malas condiciones generales, murió por progresión de la enfermedad al mes de seguimiento. El caso restante recibió quimioterapia basada en paclitaxel y cisplatino, fue sometida a cirugía de intervalo y posteriormente a cirugía de segunda vista que fue positiva con citorreducción óptima. Recibió posteriormente dosis altas de quimioterapia apoyada con auto transplante de médula ósea. Tuvo intervalo libre de enfermedad de 10 meses, al recaer recibió quimioterapia sin respuesta, murió por progresión de la enfermedad.

Al momento del análisis, 2 pacientes estaban perdidas del seguimiento y 2 estaban muertas por progresión de la enfermedad.

Supervivencia

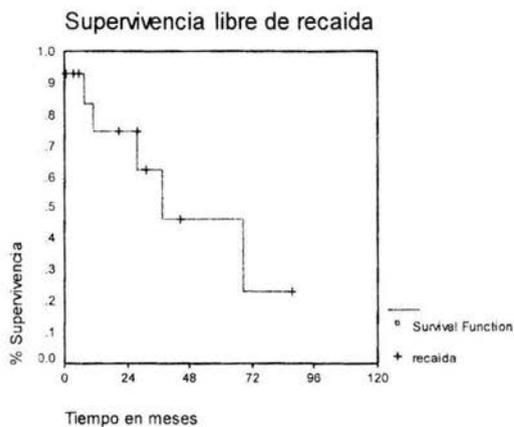
La supervivencia global a 5 años fue de 45% y la mediana de fue de 37.7 meses (IC 95% 29-74) *Figura 1.*

Figura 1



La supervivencia libre de recaída a 5 años fue de 40% y la mediana fue de 21.67 meses (IC 95% 20.66-22.67). Figura 2.

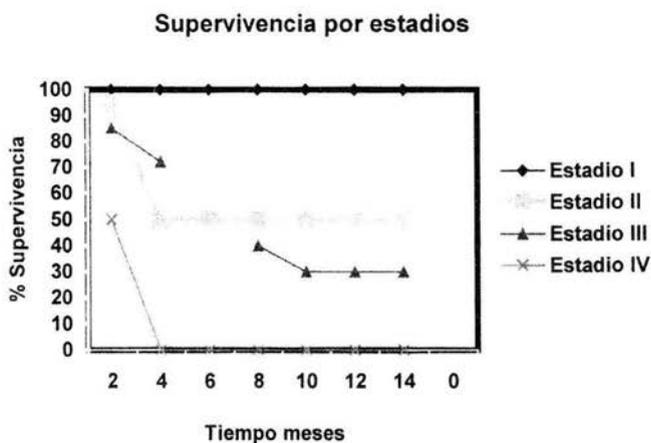
Figura 2



La supervivencia a 5 años por estadios fue: Estadio I 100%, estadio II 50%, estadio III 40% y estadio IV 0%. Figura 3.

Se comparó la supervivencia global y por estadios encontrada con las mujeres mayores de 45 años y no encontró diferencia $p=0.748$

Figura 3



Factores pronósticos.

Se hizo análisis multivariado de manera global para determinar factores pronósticos. Se analizaron la edad, la historia reproductiva, la elevación de Ca125, el estadio al diagnóstico, la cirugía inicial, la administración de quimioterapia, la cirugía de segunda vista y de citorreducción secundaria. Se encontró que la edad al diagnóstico no es un factor pronóstico $p=0.743$ RM 1.3 (IC 95% 0.299-5.429) y que la realización de citorreducción óptima inicial es el único factor pronóstico para sobrevida $p=0.024$ RM 6.6 (IC 95% 1.27-34.64) (tabla 4)

Tabla 4: Factores de riesgo. Análisis multivariado.

Variable		
Edad	.743	1.3 (0.299-5.429)
<45 vs >45 años		
Número gestas	.569	2.1 (0.168-25.828)
Multigestas vs nuligestas		
Ca 125	.635	1.4(0.390-4.674)
Normal vs. elevado		
Estadio	.120	5.7 (0.633-52.110)
Temprano (I, II) vs Avanzado (III, IV)		
Cirugía inicial	.024	6.6 (1.277-34.641)
Citorreducción óptima vs. subóptima		

Quimioterapia con platino	.082	4.5 (0.828-24.332)
Cirugía segunda vista	.370	.4 (0.1-2.69)
Cirugía citorreducción secundaria	.130	7.0 (0.564-88.018)

Se hizo análisis multivariado en el grupo de pacientes menores de 45 años, se analizó la historia familiar, historia reproductiva, el estadio al diagnóstico, la cirugía inicial. Se encontró que la cirugía inicial es el principal factor pronóstico para supervivencia $p=0.0001$ RM 6.3 (IC 95% 0.43-0.92) *Tabla 5.*

Tabla 5: Factores de riesgo. Análisis multivariado. Menores de 45 años

<i>Variable</i>	<i>P</i>	<i>RM IC 95%</i>
Número gestas	.273	2.1 (.124-3.46)
Multigestas vs nuligestas		
Historia familiar	.411	2.7 (.11-6.14)
Presente vs. Ausente		
Estadio	.120	5.7 (0.63-52.11)
Temprano (I, II) vs Avanzado (III, IV)		
Cirugía inicial	.000	6.3 (0.43-0.92)
Citorreducción óptima vs. subóptima		

Todas las muertes registradas fueron por progresión de la enfermedad.

Al momento del análisis no se habían documentado segundas neoplasias.

DISCUSIÓN.

El cáncer de ovario epitelial es poco común en mujeres menores de 40 años. Nosotros encontramos que el 24% de los casos se presentó en población menor de 45 años. Nasu ⁽¹⁷⁾ encontró que el 23.2% de las neoplasias malignas de ovario registradas en la Universidad Médica Oita, tenían menos 40 años. Duska ⁽¹⁸⁾ en el Massachussets General Hospital encontró 92 casos de tumores epiteliales en menores de 40 años, Massi en Italia ⁽¹⁹⁾ encontró 74 pacientes menores de 40 años con tumores epiteliales malignos. En el XII Análisis de Vigilancia Nacional del Cáncer de ovario en Estados Unidos ⁽²⁰⁾ después de revisar los datos de 12 136 pacientes se encontró que el 1.1% (135 pacientes) eran menores de 25 años al diagnóstico.

Se han descrito numerosos factores de riesgo, para el desarrollo de cáncer de ovario, sin embargo existen estudios epidemiológicos que concluyen que los más importantes son la nuliparidad y la historia familiar de cáncer de ovario. ⁽²¹⁾ Respecto al primer factor de riesgo, se han explicado dos posibles mecanismos, el primero es la estimulación gonadotrófica incrementada y segundo la ovulación incesante. En nuestra serie no encontramos que la nuliparidad fuera un factor pronóstico, tanto en mujeres menores de 45 años como en las mayores de 45 años. Respecto a la historia familiar 4 pacientes tenían historia de cáncer y en dos de ellas se sugiere fuertemente la presencia de agregación familiar, pues tenían familiares en primer grado que habían padecido cáncer de mama y endometrio, además de que una de ellas había padecido cáncer de mama, sin embargo éste factor no demostró tener impacto en la supervivencia, en este grupo etario como en las mayores de 45 años.

Se ha demostrado que el uso de anticonceptivos orales disminuye este riesgo. Un meta análisis ⁽²²⁾ mostró una disminución del riesgo relativo de 0.6, 0.5 y 0.4 a 4, 8 y 12 años del consumo de anticonceptivos orales. Un estudio realizado en mujeres con historia familiar de cáncer encontró que el consumo de anticonceptivos orales durante 4-8 años reduce sustancialmente el riesgo de 4 casos/100 a 2 casos/100 ⁽²³⁾ En nuestra serie no encontramos diferencias estadísticas entre las pacientes que utilizaron anticonceptivos, acerca del pronóstico o del estadio clínico a la presentación, estas diferencias no se encontraron en las pacientes mayores de 45 años.

Encontramos que al diagnóstico el 22% estaban en estadio I, el 11.1% en estadio II, el 55.6% en estadio III y el 11.1% en estadio IV. Los porcentajes coinciden con la presentación clínica de las pacientes mayores de 45 años en nuestra Institución y no se encontró diferencia estadística, sin embargo, esto difiere a lo reportado en la literatura, pues se ha descrito mayor proporción de tumores en estadios tempranos en gente joven. En el XII Análisis de Vigilancia Nacional del Cáncer de ovario en Estados Unidos se encontró que en la población menor de 40 años, el 58.5% estaban

en estadio I al diagnóstico, 8.9% en estadio II y 28.9% en estadios III y IV. Por otra parte Duska encontró que el 50% de las 92 pacientes analizadas menores de 40 años, tenían un tumor limítrofe y las pacientes con tumores invasores, el 63% estaban en estadios I y II al diagnóstico. Massi analizó 70 pacientes y de ellas el 45.9% estaban en estadio I y II al diagnóstico, con significancia estadística $p=0.001$, en el análisis multivariado demostró que estadio por estadio, la edad confiere mejor pronóstico $p=0.004$. Nosotros hicimos una comparación estadio por estadio con las mujeres mayores de 45 años y tampoco encontramos diferencias.

Acerca del subtipo histológico, encontramos que el 61.1% eran del tipo seroso papilar, 27.8% eran endometrioides y 11.1% eran mucinosos, lo que concide con Duska ⁽¹⁸⁾ quien encontró que los tumores serosos ocupaban el 64%, seguido de mucinoso 21% y endometrioide 5.4%. Nosotros no encontramos ninguna diferencia entre el tipo histológico y la edad de presentación.

El manejo quirúrgico del cáncer de ovario en etapas tempranas es controversial, Algunos autores apoyan la cirugía conservadora, con la finalidad de preservar la fertilidad, Koshiyama ⁽²⁴⁾ encontró en 9 pacientes menores a 40 años, nulíparas en estadio IA, una supervivencia del 100% al ser tratadas con cirugía conservadora, con embarazos exitosos en 2 de ellas. Las pacientes ideales para este tipo de abordaje son aquellas en estadio IA, sin factores de mal pronóstico; la conducta que debe tener el cirujano es la de realizar exploración de la parte superior del abdomen, retroperitoneo y pelvis, si todo es negativo se puede favorecer el tratamiento conservador, el ovario contralateral si macroscópicamente es normal no requiere de manejo adicional, sin embargo se ha demostrado que hasta 15% de los ovarios macroscópicamente normales tienen metástasis. En nuestra serie no se logró realizar cirugía conservadora en ninguno de los casos. En parte esto es favorecido porque la vigilancia post operatoria no siempre es factible de realizar satisfactoriamente por el abandono del seguimiento de las pacientes.

De las pacientes en estadio I, 3 no recibieron tratamiento adyuvante y 1 si lo hizo por la presencia de factores de mal pronóstico, esto se basa a que en presencia de factores de mal pronóstico, el riesgo de recaída es de 30%. El protocolo 81 GOG aleatorizó a 81 pacientes en estadio IA o IB bien diferenciados a recibir melfalán por 12 ciclos versus observación, encontró supervivencia libre de enfermedad era de 91 vs. 98% $p=0.41$ y supervivencia global 94 vs. 98% $p=0.43$, lo que concluye que estos grupos no requieren tratamiento adyuvante.⁽²⁵⁾ Un estudio italiano utilizó platino en pacientes con alto riesgo, demostró que la supervivencia global no se modificaba con la quimioterapia sin embargo la supervivencia libre de enfermedad era mejor (83% vs. 65%), el beneficio en supervivencia global no fue tan contundente debido a que se cruzaron los brazos de tratamiento. Posteriormente, se publicaron los estudios ACTION (Adjuvant Treatment in Ovarian Neoplasm) y el ICON1 (International Collaboration on Ovarian Neoplasms) ⁽²⁶⁻²⁷⁾ los que concluyen tras estudiar 925 pacientes y con un seguimiento de 5.5 años, que la supervivencia libre

de enfermedad se mejora con quimioterapia en un 11% absoluto (62 a 73%) $p=0.001$ y que se mejora la supervivencia global en 8% absoluto $p=0.01$. Lo que se demostró en nuestro caso, pues la paciente que recibió tratamiento adyuvante esta viva sin evidencia de enfermedad.

En nuestra serie en 9 pacientes (50%) se logró una citorreducción óptima. En etapas tardías, se ha descrito que el rango de pacientes que pueden ser sometidas a una citorreducción óptima inicial va del 17% al 87% con una media de 35%. Se ha descrito que el éxito de la citorreducción inicial (enfermedad residual <2 cm) es el principal factor pronóstico. Munnell demostró que la supervivencia a 5 años era del 28% en las pacientes con citorreducción óptima vs. 9% para las pacientes que no lograron citorreducirse. En nuestra serie demostramos que la citorreducción óptima inicial es un factor pronóstico tanto en mujeres menores de 45 años como en las mayores de 45 años.

La cirugía de intervalo es una alternativa para mejorar el pronóstico para las pacientes que no lograron tener una citorreducción óptima inicial. Un estudio realizado por la European Organization for Research Treatment of Cancer (EORTC) ⁽²⁶⁾ concluyó que la cirugía de intervalo mejoraba tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de enfermedad 18 vs. 13 meses y 26 vs. 20 meses respectivamente. Sin embargo el estudio confirmatorio realizado por el GOG, ⁽²⁷⁾ no lo demostró, en este estudio la quimioterapia fue basada en cisplatino y paclitaxel, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 32 vs. 33 meses. En nuestra serie una paciente recibió quimioterapia combinada basada en platino y paclitaxel con buena respuesta, fue sometida a cirugía de intervalo lográndose citorreducción óptima, sin embargo esta modalidad terapéutica no influyó en el pronóstico y la paciente murió por progresión de la enfermedad.

La quimioterapia basada en platino ha demostrado ser la más activa para el tratamiento del cáncer de ovario en etapas tardías. Se ha demostrado que el carboplatino es equivalente al cisplatino en términos de respuesta clínica y patológica, tiempo a la progresión así como supervivencia global, con menor toxicidad para el carboplatino. ⁽²⁸⁻²⁹⁾ En nuestra Institución por razones de costo seguimos utilizando el cisplatino. La respuesta global que obtuvimos en estadios avanzados fue del 90.9% con 54.5% de respuestas completas y 36.4% parciales, lo que es mayor a lo reportado en la literatura mundial respuestas globales van de 45% a 59% y respuestas completas de 27%-41%, sin embargo esto no se correlacionó con el pronóstico.

Acerca del tratamiento con melfalán como primera línea lo utilizamos en 1 paciente, en estadio II, después de 20 meses, recayó y murió por progresión de la enfermedad a pesar de recibir quimioterapia con platino en ese momento. La paciente fue tratada en 1984, y el melfalán desde la década de los 70's, había sido la droga de elección de primera línea, ⁽³⁰⁾ posteriormente

en los 80's se demostró que la quimioterapia basada en platino era mejor en respuesta y sobrevida, con menor toxicidad tardía, por lo que se ha dejado de emplear.

La cirugía de segunda vista fue introducida al manejo del cáncer de ovario desde la década de los 60's, basado en la observación de que se mejoraba la supervivencia de las pacientes que eran sometidas a este tratamiento.⁽³¹⁾ Sin embargo, el beneficio en supervivencia que aporta esta modalidad de tratamiento aun no se ha demostrado. Un estudio aleatorizado, no encontró diferencias en supervivencia global (65% vs. 78% $p=0.14$).⁽³²⁾ En nuestra serie 4 pacientes fueron sometidas a segunda vista, el resultado fue negativo en 2 casos, ambas pacientes se encontraban en estadio III al diagnóstico y recibieron manejo inicial con ciclofosfamida y cisplatino, están vivas sin evidencia de enfermedad al momento del análisis. La tercera paciente se encontró enfermedad durante la cirugía, se hizo una citorreducción subóptima y murió por progresión de la enfermedad. La cuarta paciente tuvo una citorreducción óptima y se intentó consolidar la respuesta con dosis altas de quimioterapia, sin embargo 10 meses después del tratamiento la paciente recayó y murió por progresión de la enfermedad. En conclusión se considera que la cirugía de segunda vista debe realizarse solamente bajo protocolo y no como tratamiento estándar, pues es dudoso el beneficio que aporta.

La mediana de supervivencia libre de recaída que encontramos fue de 21.6 meses, que coincide con la reportada por Carter⁽³²⁾ de 21 meses (2.9-89.7). Respecto a la supervivencia por estadios en estadio I el 100% estaban vivas, lo que coincide con la literatura, sin embargo en el resto de estadios nuestro pronóstico fue peor, encontramos en estadio II el 50%, en estadio III 40% y en estadio IV ninguna estaba viva. Aunque es importante señalar que tuvimos 2 pacientes en estadio II y IV, por lo que es difícil obtener conclusiones. En el XII Análisis de Vigilancia Nacional del Cáncer de ovario en Estados Unidos⁽²⁰⁾ se encontró que el 90% de las pacientes en estadio II estaban vivas a 5 años, 78.5% en estadio III y 76.4% en estadio IV. La supervivencia por estadios fue similar a la encontrada en mujeres mayores de 45 años.

En este estudio, se encontró que la edad no es un factor pronóstico, al igual que lo descrito en la literatura.

Al momento del análisis, ninguna paciente había desarrollado segundas neoplasias. Un estudio retrospectivo de casos y controles⁽³³⁾ encontró en una cohorte de 28 971 mujeres que el riesgo relativo para desarrollar leucemia en pacientes que habían recibido quimioterapia con platino (1000 mg. o más) era de 6.5 (IC 95% 1.2-36.6) para las que recibieron carboplatino y 3.3 (IC 95% 1.1-9.4.) para las que recibieron cisplatino. En nuestra serie la dosis de platino que recibieron las pacientes osciló entre 450 y 900 mg.

Bibliografía:

1. De Vita Vincent, Hellman Samuel, Rosengberg Steven. Cancer Principles and Practice of Oncology. 6ª edition. Lippincott Williams & Wilkins
2. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 1999. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud.
3. <http://www.cancer.gov.nih>
4. Valenzuela S, Zárate A, Díaz Infante A y cols. Revisión de 492 casos de neoplasias ováricas estudiadas en un periodo de once años. Ginecología y Obstetricia de México 1973;33:125-48.
5. Jiménez Cordero Alberto, Varela de la Torre Oscar, Cisneros Olivas Estela. Cáncer ovárico. Estudio anatomoclínico. Ginec Obstet Mex 62:315
6. Torres Lobatón A., Silva Pérez E., Díaz Perches R, Rodríguez Cuevas H. Neoplasias epiteliales malignas del ovario. Análisis de 242 casos. Ginecología y Obstetricia de México 1983;51:111-20
7. Rubin Stephen C,MD, Wong George Y. C., PhD, Curtin John P, MD y cols. Platinum-Based chemotherapy of high risk Stage I Epithelial Ovarian Cancer following comprehensive surgical staging. Obstet Gynecol 1993;82:143-7
8. Dembo Alon J, Dabe Margaret, Stenwig Anne E. y cols Prognostic factors in patients with Stage I Epithelial Ovarian Cancer. Gynecol Oncol 1990;75:263-73.
9. Liu Paul C Effect of surgical Debulking on survival in stage IV ovarian cancer. Gynecol Oncol 1997;64:4-8
10. Munkarha Adnan Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1997;64:13-17
11. Hoskins William The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1994;170:974-80
12. Heintz APM, Odicino F, Maison P. Carcinoma of the ovary. FIGO Annual Report. J Epid Biostat 2001;6:107-38
13. Torres Lobatón y cols Cáncer de ovario (Experiencia con 186 pacientes). Ginec Obstet Mex 1992 60:241-246
14. Hunter William, Alexnder Neal, Soutter Patrick. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: Is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? Am J Obstet Gynecol 1992;166:504-11
15. McGuire William, Hoskins Willian, Brady Mark y cols. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer. N Engl J Med 1996;334:1-6
16. Piccart Martine, Berelsen Kamma, James Keith y cols. Randomized Intergroup Trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three year results. J Natl Cancer Inst 2000;92:699-708
17. Nasu K, Hirota Y, Sugano T y cols. Clinical features of epithelial ovarian cancer in young reproductive women. Nippon Sanka Jujinka Gakkai Zasshi. 1995;47:911-6
18. Duska LR, Chang YC, Flynn CE y cols. Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. Cancer 1999;85:2623-9
19. Massi D, Susini T, Savino L y cols. Epithelial ovarian tumors in the reproductive age group: age is not an independent prognostic fact. Cancer 1996;77:1131-6
20. Rodríguez Michael, Nguyen Hoa N. Averette Hervy E y cols. National Survey of Ovarian Carcinoma XII. Cancer 1994;73:1245-50
21. Emons Günter, Kavanagh John. Hormonal Interactions in ovarian cancer. Hematology/Oncology clinics of North America 1999;13:145-59
22. Ness RB, Grisso JA, Klapfer J y cols. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progesterin dose and use characteristics of oral contraceptives. Am J Epidemiol 2000;152:233-41
23. Walker Gail R, Schlessman James J, Ness Roberta B. Family history of cancer, oral contraceptive use, and ovarian risk. Am J Obstet Gynecol 2002;186.

24. Taylor AE, Witshaw E, Gore MR y cols. Long-term follow-up of the first randomized study of cisplatin using carboplatin for advanced epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2066.
25. Young Robert, Walton Leslie, Ellenberg Susan y cols. Adjuvant therapy in stage I and II epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1021-7
26. Trimbos Baptist, Vergote Ignace, Bolis Giorgio. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early stage ovarian carcinoma: European Organization for research and treatment of cancer-adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:113-24
27. International Collaborative Ovarian Neoplasm 1 (ICON 1) and European Organization for Research and Treatment of Cancer Collaborators-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm (EORTC-ACTION). International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1, and Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial: Two Parallel Randomized Phase III Trials of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Early-Stage Ovarian Carcinoma: *Journal of the National Cancer Institute*, vol95, No 2, January 15,2003.
28. Boente Matthew P, Chi Denis S, Hoskins William J. The Role of Surgery in the Management of Ovarian Cancer: Primary and Interval cytoreductive Surgery. *Semin Oncol* 1998;25:326-34.
29. Rose G.P, Nerenstone S., Brady M y cols. A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group Study. *ASCO Proceedings* 2002;abs 802.
30. Nicoletto M.O., Tumolo S., Talamini R. Y cols. Surgical Second Look in ovarian cancer: a randomized study in patients with laparoscopic complete remission Northeastern Oncology Cooperative Group - Ovarian Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1997; 15:994-999.
31. Alberts DS, Green S. Hannigan EV y cols. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992 Sep;10:706-17.
32. Swenerton Kenneth, Jeffrey John, Stuart Gavin y cols. Cisplatin-Cyclophosphamide versus Carboplatin-Cyclophosphamide in Advanced Ovarian cancer: A Randomized Phase III Study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1992;10:718-26.
33. Davis-Perry S, Hernandez E, Houck KL, Shank R. Melphalan for the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:429-33.
34. Travis Lois B, Holowaty Eric J, Bergfeldt Kjell y cols. Risk of Leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1999;340:351-7
35. Carter J, Fowler J, Carlson J y cols. Borderline and invasive epithelial ovarian tumors in young women. *Obstet Gynecol* 1993;82:752-6

INDICE

Introducción.....	1
Justificación.....	3
Material y Método.....	3
Resultados.....	4
Supervivencia Global.....	7
Supervivencia Libre de recaída.....	8
Factores pronósticos.....	9
Discusión.....	11
Bibliografía	14