

11235



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

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

**CÁNCER DE OVARIO. 15 AÑOS EXPERIENCIA  
INCMNSZ**

**T E S I S  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MEDICA  
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

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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. Uscanga Domínguez  
Director de Enseñanza

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



Dr. Eucario León Rodríguez  
Asesor Tesis



DIRECCIÓN DE REGISTRO Y COORDINACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## INDICE:

	Páginas
Introducción .....	1
Material y Métodos .....	6
Justificación .....	6
Resultados. Tumores Epiteliales .....	7
Estadio I .....	9
Estadio II .....	10
Estadio III .....	11
Estadio IV .....	13
Supervivencia .....	14
Factores pronósticos .....	16
Resultados. Tumores Germinales .....	17
Tumor Límitrofe .....	18
Discusión .....	19
Bibliografía .....	29

## Introducción.

Las neoplasias malignas del ovario plantean al médico un reto cada vez mayor. 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 13000 muertes por año. Se considera también en ese país que cada 50 minutos se produce una muerte por cáncer de ovario y una de cada 70 mujeres padecen esta enfermedad. <sup>(1)</sup> En México, según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) en 1999, el cáncer de ovario fue la séptima causa de muerte. Hubo 1153 defunciones, lo que representó el 2.1% del total de muertes por cáncer, con una incidencia de 3.48 por 100 000 habitantes. Los grupos de edad más afectados fueron el de 45-54 años abarcando el 19.5% de los casos y el segundo grupo el de las mujeres mayores de 70 años con 23.6% de las neoplasias. Los estados de la República con mayor incidencia de esta neoplasia son: Baja California Norte, Sonora, Coahuila, Nuevo León, Jalisco, Querétaro y Veracruz. <sup>(2)</sup>

En la literatura 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. El diagnóstico definitivo de un tumor ovárico requiere el espécimen quirúrgico y el diagnóstico patológico debe basarse en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. *Tabla 1.* Es necesario establecer los subtipos histológicos debido al diferente pronóstico que tienen cada uno de ellos. <sup>(3)</sup>

*Tabla 1.* Clasificación histológica del cáncer de ovario según la Organización Mundial Salud.

<i>Clasificación de los tumores ováricos según Organización Mundial Salud.</i>
<b>TUMORES EPITELIALES</b>
<b>Tumores serosos malignos</b>
Adenocarcinoma, Adenocarcinoma papilar y cistadenocarcinoma papilar
Carcinoma papilar de la superficie
Adenofibroma maligno o cistadenofibroma
<b>Tumores malignos mucinosos</b>
Adenocarcinoma, cistadenocarcinoma
Adenofibroma malignos, cistadenofibroma
<b>Tumores malignos endometrioides</b>
Carcinoma
Adenocarcinoma
Adenoacantoma
Adenofibroma malignos, cistadenofibroma
Sarcoma estromal endometrial
Tumor mixto mesodermo(Mülleriano), componentes homólogos o heterólogos
Tumor malignos de células claras (mesonefroide)
Carcinoma y Adenocarcinoma
Tumor Brenner maligno
Tumor mixto epitelial maligno
Carcinoma indiferenciado
No clasificable

### **TUMORES ESTROMALES CORDÓN SEXUAL**

#### **Tumores estromales células granulosa**

Tumores célula granulosa  
Tumores en grupo tecom-fibroma  
Fibroma  
No clasificable

#### **Androblastoma: Tumor de células Sertoli-Leydig**

Bien diferenciado  
Androblastoma tubular, Tumor de células de Sertoli (adenoma tubular de dic)  
Androblastoma tubular con depósito de lípidos. Tumor de células de Sertoli con depósito de lípidos

Tumor de células Leydig tumor de células hiliares

De diferenciación intermedia  
Pobrementemente diferenciado (sarcomatoide)  
Con elementos heterólogos  
Ginandroblastoma  
No clasificables

#### **Tumor células germinales**

Disgerminoma  
Tumor de senos endodérmicos  
Carcinoma embrionario  
Poliembrioma

#### **Tumor células lipoides**

Coriocarcinoma  
Teratoma  
Inmaduro  
Quiste dermoide maduro con transformación maligna  
Monoderma altamente especializado

Struma ovarii

Carcinoide

Struma ovarii y carcinoide

Otros

Formas mixtas

#### **Gonadoblastoma**

Puro

Mixto con disgerminoma y otras formas de tumores germinales.

La nomenclatura de esta clasificación refleja el tipo celular, localización del tumor y grado de malignidad. Estos grados están en relación con el detalle citológico, la formación de estructuras papilares o glándulas.

En pacientes con estadio I, se han descrito diversos factores pronósticos adversos, entre ellos el tipo histológico de células claras. En un análisis de 62 casos, se encontró que el principal factor adverso para la sobrevida era este tipo histológico, al conferir un mayor riesgo de recaída 41% vs. 15% ( $p < 0.05$ )<sup>(4)</sup>

El grado histológico, también ha demostrado ser un factor pronóstico independiente. En el estudio realizado en el Princess Margaret Hospital de Canadá, en 252 pacientes y en el realizado en Norwegian Radium Hospital en 267 pacientes se demostró que el grado histológico era el principal factor pronóstico, en aquellas pacientes con grado I tenían una supervivencia a 5 años



mayor a 90%, en comparación con las pacientes que tenían grado 2, en la supervivencia oscilaba entre 75 y 80% y aquellas con grado 3 la supervivencia descendía hasta 50-60% <sup>(5)</sup>

Otros factores pronósticos son la presencia de adherencias densas encontradas durante la cirugía, que confiere un riesgo mayor para recaída con RR 2.5 (p 0.03) y supervivencia libre de enfermedad a 5 años sólo del 26%, también la ascitis voluminosa definida como cantidad de líquido >250 ml, confiere un RR para recaída 1.95 (p=0.046) y la ruptura capsular confiere un riesgo semejante a la presencia de ascitis. <sup>(5-6)</sup>

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 intervención quirúrgica, ausencia de ascitis y residuos tumorales < a 2 cm después de una cirugía de citorreducción, se han descrito como factores favorables.

La determinación del estadio requiere de un abordaje quirúrgico, básicamente de una laparotomía con examinación de toda la cavidad abdominal<sup>(9)</sup> La rutina quirúrgica consiste en histerosalpingo ooforectomía bilateral con omentectomía y apendicectomía y toma de biopsia del peritoneo pélvico, abdominal, así como de ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, lavados peritoneales.

El 1987 la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) determinó la forma para etapificar a estas pacientes, con la suma de los hallazgos quirúrgicos e histopatológicos. <sup>(10)</sup> *Tabla 2*

*Tabla 2.* Clasificación según Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

<i>Etapas</i>	<i>Descripción</i>
<b>ETAPA I</b>	<b>Crecimiento limitado a los ovarios.</b>
<b>ETAPA IA</b>	Crecimiento limitado a un ovario, no hay ascitis, no hay tumor en las superficies externas, cápsula intacta
<b>ETAPA IB</b>	Crecimiento limitado a ambos ovarios, no hay ascitis, no hay tumor en las superficies externas, cápsulas intactas
<b>ETAPA IC</b>	El tumor está en etapa IA o IB, pero se encuentra tumor en la superficie de uno de los ovarios o de ambos, o la cápsula está perforada o hay presencia de ascitis que contiene células malignas o se dan lavados peritoneales positivos.
<b>ETAPA II</b>	<b>Crecimiento que involucra un ovario o ambos con extensión pélvica</b>
<b>ETAPA IIA</b>	Extensión y/o metástasis al útero y/o trompas
<b>ETAPA IIB</b>	Extensión a otros tejidos pélvicos
<b>ETAPA IIC</b>	Etapas IIA o IIB, pero se encuentra tumor en la superficie de uno de los ovarios o de ambos, o con la(s) cápsula(s) perforadas, o hay presencia de ascitis que contiene células malignas o se dan lavados peritoneales positivos.
<b>ETAPA III</b>	<b>El tumor involucra uno o ambos ovarios con implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios retroperitoneales o inguinales.</b>
<b>ETAPA IIIA</b>	Tumor macroscópicamente limitado a la pelvis verdadera con ganglios positivos pero con siembra microscópica histológicamente confirmada de las superficies peritoneales abdominales

<b>ETAPA IIIB</b>	Tumor de uno o ambos ovarios con implantes histológicamente confirmados de las superficies peritoneales abdominales, ninguno excede 2 centímetros de diámetro. Ganglios negativos
<b>ETAPA IIIC</b>	Implantes abdominales de más de 2 centímetros de diámetro y/o ganglios positivos retroperitoneales o inguinales.
<b>ETAPA IV</b>	<b>CreCIMIENTO que involucra uno o ambos ovarios con metástasis distante. Si hay presencia de derrame pleural, deberá haber resultados positivos del análisis citológico.</b>

Aunque distintos tumores de ovario suelen manifestarse de forma similar, el diagnóstico de cáncer precoz de ovario es más una cuestión de suerte más que de detección. A medida que el tumor crece, tiene lugar una compresión progresiva de las estructuras pélvicas que la rodean, originando vagas molestias abdominales, dispepsia, aumento de la frecuencia urinaria, generalmente con un inicio insidioso, lo que traduce que la mayor parte de los tumores se diagnostican en etapas avanzadas. Petterson reportó en Estados Unidos que el 64% de las mujeres se diagnostican en etapas III y IV de la FIGO, (47% en estadio III y 16% en estadio IV). México no es la excepción. Jiménez Cordero <sup>(7)</sup> encontró que 31% de los tumores en el Hospital Civil de Guadalajara se encontraban en etapa III y 36% en etapa IV, Torres Lobaton<sup>(8)</sup> encontró cifras similares en el Hospital General de México, 60.7% se encontraron en etapa III y 11.2% en etapa IV.

Hasta el momento no se ha logrado identificar algún estudio de tamizaje idóneo para las pacientes con cáncer de ovario, la exploración de la pelvis sigue siendo el medio más práctico para descubrir la enfermedad precoz. El dolor suele ser una complicación tardía. Un ovario palpable en una paciente 3 años o más después de la menopausia debe despertar sospecha de neoplasia ovárica primaria. Los avances en la ultrasonografía convencional, doppler o transvaginal ayudan a identificar las características de las masas pélvicas. La tomografía computada es útil en la evaluación preoperatoria para evaluar involucro a ganglios retroperitoneales, así como implantes mesentéricos o intraperitoneales y metástasis parenquimatosas. Otras técnicas invasivas diagnósticas son el análisis histopatológico de la ascitis obtenida por paracentesis o bien una laparoscopia diagnóstica. <sup>(11)</sup>

Respecto a los marcadores séricos, la determinación de Ca-125 es el estándar de oro para neoplasias epiteliales, sin bien no tiene un valor pronóstico significativo. Se ha demostrado alta correlación con la supervivencia cuando se hace una determinación basal y las segunda un mes después del tercer curso de quimioterapia y no hay normalización, en pacientes con etapa III o etapa IV. En aquellas pacientes en las que el Ca-125 se normaliza con al recibir quimioterapia, y éste se eleva durante el seguimiento, es altamente indicativo de recaída de la enfermedad. <sup>(12)</sup> La determinación de Alfa feto proteína (AFP) sérica y hormona gonadotrofina coriónica (HGC) se han



utilizado para identificar la presencia de tumores de senos endodérmicos, carcinoma embrionario, coriocarcinoma y tumores mixtos germinales.

En el tratamiento del cáncer de ovario, en etapas avanzadas la cirugía juega un papel crucial, el objetivo es realizar una citorreducción máxima, dejando el menor volumen residual posible.<sup>(16,17)</sup> 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, demostró que la supervivencia global era de 39 meses, sin embargo estaba influida por el tamaño de la enfermedad residual, con supervivencia de 29 meses para aquellas pacientes con enfermedad <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 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.

A pesar de que la citorreducción sea óptima la gran mayoría de las pacientes van a recaer, por lo que la adición de quimioterapia al tratamiento ha mejorado los porcentajes de supervivencia. Un meta análisis realizado por Hunter <sup>(18)</sup> donde se analizaron 6962 pacientes de 58 estudios demostró que el uso cisplatino mejoraba sustancialmente la supervivencia, con mediana a 5 años de 53% (IC 95% 35%-73%)  $p=0.001$ .

En pacientes con estadios tempranos, la cirugía completa es suficiente y no se requiere la adición de quimioterapia adyuvante, a menos que exista algún factor pronóstico adverso mencionado previamente. En etapas avanzadas, el uso de quimioterapia ha demostrado beneficio en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Varios estudios han mostrado que la combinación de drogas es mejor que el platino como agente único, como lo mostró un meta análisis realizado por el grupo de estudio para el tratamiento del cáncer ovario avanzado (AOCTG por sus siglas en inglés)<sup>(19)</sup> Así mismo, otros estudios han mostrado que no existe ninguna ventaja en supervivencia al administrar carboplatino en lugar de cisplatino, salvo menor toxicidad.<sup>(29)</sup> Un estudio realizado por un grupo italiano en pacientes con cáncer de ovario avanzado mostró que la utilización de cisplatino y ciclofosfamida es superior en comparación con ciclofosfamida, adriamicina y cisplatino en respuesta completa quirúrgica, 62 vs. 40% a favor del primer grupo así como un incremento en supervivencia de 10 meses.<sup>(22)</sup> Posteriormente dos meta análisis confirmaron la superioridad de este régimen, con un incremento absoluto en supervivencia de 6 y 7% respectivamente.<sup>(23-24)</sup> El grupo Danés para estudio del cáncer de ovario demostró que el número necesario de ciclos quimioterapia debe ser 6 ciclos, ya que un número mayor no confiere beneficio en sobrevida y solamente mayor toxicidad.<sup>(25)</sup>

Posteriormente el GOG introdujo a los taxanos en combinación con carboplatino. Demostró que confieren un beneficio significativo estadísticamente en tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión (18 vs. 13 meses) y supervivencia global (38 vs. 24 meses) en comparación con el régimen tradicional de ciclofosfamida y cisplatino.<sup>(26)</sup> Paralelamente se han realizado otros tres estudios aleatorizados<sup>(27,28,29)</sup> con el objetivo de confirmar el beneficio de los taxanos, uno de ellos confirmó los hallazgos del estudio GOG, sin embargo los otros 2 fueron negativos. Posteriormente un meta-análisis de estos 4 estudios concluyó que la administración de carboplatino como monodroga es seguro y efectivo como primera línea de tratamiento.<sup>(30)</sup>

Después de completar el esquema de quimioterapia, con evidencia clínica, radiológica y por marcador de respuesta completa, existe un riesgo de recaída para pacientes con cáncer de ovario en etapas avanzadas de 30 a 50%, por lo que se han intentado diversas alternativas terapéuticas para modificar este porcentaje de recaída, una de ellas es la cirugía de segunda vista, esta se define como una cirugía completamente planeada y sistematizada en la que se evalúa la persistencia de enfermedad, el objetivo es evaluar la cavidad abdominal y la toma de múltiples biopsias de peritoneo (entre 30-40), así como la remoción de omento residual, inspección del diafragma, intestino, región caval y paraaórtica; de persistir enfermedad residual, está indicado continuar con quimioterapia. Como se ha mencionado en párrafos anteriores, la ausencia de enfermedad residual confiere un mejor pronóstico, a diferencia de enfermedad residual macroscópica mayor a 2 cm.

## **Justificación.**

El cáncer epitelial del ovario es la tercera neoplasia ginecológica en nuestro país (después del cáncer cérvico uterino y del cáncer de mama). Hasta el momento no se ha logrado determinar una terapia estándar y debido a la actual controversia en el manejo del cáncer epitelial de ovario en etapas avanzadas (monoterapia con platino versus poliquimioterapia con platino y taxanos) decidimos realizar un análisis de lo que había ocurrido en el Instituto en las últimas dos décadas. La información obtenida nos brindará información suficiente sobre el tratamiento que hemos otorgado, la respuesta obtenida y nos ayudará a determinar la conducta terapéutica en los siguientes años.

## **Material y Método.**

Se hizo 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 1986 y diciembre 1999. Se identificaron características demográficas, así como tratamiento, haciendo énfasis en el tipo de tratamiento quirúrgico, quimioterapia recibida y respuesta a ésta. El seguimiento se hizo hasta junio 2001, se buscó intencionadamente desarrollo de segundas neoplasias.

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

## Resultados

Se identificaron 117 casos, 34 fueron excluidos, 8 de ellos el tratamiento completo había sido administrado fuera del instituto, 25 porque el tratamiento inicial fue realizado en otras instituciones, a pesar de que el tratamiento de recaída fue otorgado dentro del Instituto y 1 caso porque no se obtuvo el diagnóstico histológico por comorbilidad. En total fueron analizados 82 casos, que fueron divididos por el origen histológico, se encontraron 75 casos (91.48%) de tumores con origen epitelial, 6 casos (7.31%) de tumores germinales y un tumor limítrofe (1.21%)

Los resultados se presentaron de acuerdo a los grupos histológicos.

### TUMORES EPITELIALES.

#### *Características clínicas.*

La mediana de edad de presentación fue 56 años (29-88 años). Cabe hacer mención que 19 pacientes (25%) eran menores de 45 años, como se muestra en la *tabla 1*.

*Tabla 1:* Edad al diagnóstico en todos los estadios.

45	19	25.3
46-54	17	22.6
55-64	19	25.3
65	20	26.6
Total.	75	100

La mediana de edad de la menarca y menopausia fue de 13.5 años (9-17) y 45 años (29-60) respectivamente. Una sola paciente utilizó anticonceptivos orales y en ningún caso se identificó el uso de inductores de ovulación.

Acerca de la historia reproductiva, 60% de las pacientes eran multigestas y el 40% de ellas eran nuligestas.

De las 75 pacientes, 16 de ellas (21.3%) tenían historia de cáncer en algún familiar de primer grado. De éste grupo 72% correspondieron a cáncer de mama, 4% cáncer de ovario, 5.3%



cáncer de endometrio y 4% cáncer gástrico. El resto correspondieron a un caso de cáncer de lengua, otro de páncreas y dos de cáncer cervico uterino

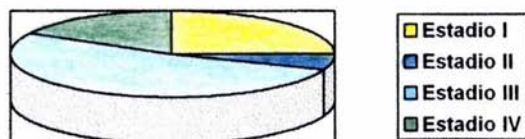
El tiempo de evolución que transcurrió entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue muy variable, con una mediana de 3 meses y rangos de 1-24 meses.

Se logró realizar determinación de marcadores tumorales en 37 casos, de ellos fue normal en 8 casos (21.6%) y elevado en 29 (78.4%). Los 38 casos en los que no se identificó el marcador fue porque se diagnosticaron antes de 1993 y en esas fechas no se realizaba en el Instituto esta prueba de laboratorio.

### **Estadio y características histológicas**

Al diagnóstico 17 pacientes (22.7%) tenían un tumor en estadio I (IA14.7%, IB, 2.7% IC 5.3%). 4 casos (5.3%) se encontraron en estadio II (IIA4%, IIC 1.3%), 40 casos (53.3%) se encontraban en estadio III (IIIA 13.3%, IIIB 8%, IIIC 32%) y 14 casos (18.6%) en estadio IV.

Figura 1: Distribución por estadios.



Los subtipos histológicos encontrados fueron: seroso papilar en 33 casos (44%), mucinoso en 15 casos (20%) endometrioide 19 casos (25.3%), 7 casos células claras (9.3%) y un tumor limitrofe.

### **Tratamiento Estadio I.**

Todas las pacientes en etapa I (n=17), fueron tratadas con cirugía y en todas ellas, se logró realizar citorreducción óptima. Vale la pena señalar que no se determinó en que casos se realizó cirugía conservadora.

Se realizó determinación de Ca-125 en 9/17 casos, fue normal en 4 y elevado en 5



Ocho pacientes tenían características favorables al diagnóstico, no recibieron quimioterapia adyuvante. Nueve pacientes recibieron quimioterapia adyuvante, 4 de ellas en estadio IA por alto grado nuclear y subtipo histológico de células claras, 1 en estadio IB y 4 en estadio IC.

En 6 pacientes el esquema de quimioterapia se basó en la combinación de platino (3 carboplatino y 3 cisplatino) con ciclofosfamida. En dos pacientes se utilizó melfalán. Se administraron 4 ciclos en 3 pacientes y 6 ciclos en las 5 restantes.

Se utilizó radioterapia 30 Gy abdomen total como consolidación en un caso, la paciente está viva sin enfermedad.

Se detectaron dos recaídas a 13 y 35 meses de seguimiento; fueron tratadas con quimioterapia basada en ciclofosfamida y cisplatino, una de ellas alcanzó respuesta completa (aunque está perdida del seguimiento) y la otra tuvo progresión de la enfermedad, murió a consecuencia de esto.

Al momento del análisis 1 paciente había muerto, 2 estaban perdidas del seguimiento, una de ellas con enfermedad y la otra libre de enfermedad y el resto estaban vivas sin evidencia de enfermedad.

### ***Tratamiento Estadio II.***

Hubo 4 pacientes; en todas ellas el tratamiento quirúrgico inicial fue mediante una citorreducción óptima.

Se realizó determinación de Ca-125 en 1/4 casos, fue normal.

Las cuatro pacientes recibieron quimioterapia adyuvante, 3 de ellas basadas en platino y una en melfalán. El número de ciclos administrados en una paciente fueron cuatro y en el resto 6 ciclos. La respuesta a la quimioterapia fue completa en 3 pacientes y parcial en una paciente, recibió quimioterapia de segunda línea, se alcanzó respuesta completa y está viva sin enfermedad.

Se documentó 1 recaída a 21 meses, manifestada por oclusión intestinal. Fue manejada con quimioterapia basada en ciclofosfamida exclusivamente, no se logró respuesta y la paciente murió por progresión de la enfermedad.

Al momento del análisis una paciente había muerto y el resto estaban vivas sin evidencia de enfermedad, ninguna paciente se perdió en el seguimiento.

### **Tratamiento Estadio III**

Encontramos 40 pacientes. En ellas se realizó determinación de Ca 125 en 25 pacientes (62.5%) Se encontró elevado en 22 (88%) y normal en 3 (12%).

Todas las pacientes fueron sometidas a cirugía de citorreducción inicial, la cual fue óptima en 10 casos (25%), subóptima en 25 casos (62.5%), no se logró realizar citorreducción en 4 (10%) y en una paciente (2.5%) no se especificó el tipo de cirugía

De las pacientes con citorreducción óptima, 2 no recibieron tratamiento médico, porque no aceptaron, una está perdida del seguimiento y otra murió por progresión de la enfermedad a los 7 meses. Las 8 pacientes que recibieron quimioterapia, en 6 de ellas se basó en la combinación de platino y ciclofosfamida o platino y etopósido y 2 en alquilantes exclusivamente (melfalán). Se obtuvieron 6 respuestas completas, 1 respuesta parcial y 1 progresión, (que ocurrió a 2 ciclos de carboplatino ciclofosfamida, recibió tamoxifén como segunda línea de tratamiento sin respuesta y murió). El caso con respuesta parcial, se le realizó cirugía de segunda vista, fue positiva con citorreducción óptima, recibió posterior a la cirugía quimioterapia combinada intraperitoneal y sistémica, con buena respuesta, la paciente esta viva a 107 meses de seguimiento.

En las pacientes con respuesta completa, la mediana de duración de respuesta fue 21 meses (7-60 meses)

Se documentaron 2 recaídas detectadas por derrame pleural en 1 caso y elevación de marcadores en el otro a 22 y 24 meses de seguimiento. Recibieron quimioterapia basada en platino, una progresó y murió por enfermedad y la otra tuvo respuesta parcial, ha continuado con diferentes líneas de tratamiento y esta viva con enfermedad.

Las pacientes que tuvieron citorreducción subóptima inicial, 2 de ellas no recibieron quimioterapia por malas condiciones generales y están muertas a 5 y 6 meses de seguimiento. 23 recibieron quimioterapia con los esquemas que se muestran en la siguiente tabla

Tabla 2: Esquemas de tratamiento utilizados en estadio III con citorreducción subóptima.

<b>Esquema</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Ciclofosfamida/cisplatino</b>	10	43.5
<b>Ciclofosfamida/carboplatino</b>	3	13
<b>Paclitaxel/cisplatino</b>	2	8.7
<b>Paclitaxel/carboplatino</b>	1	4.3
<b>Ciclofosfamida/cisplatino IP</b>	1	4.3

<b>Melfalán</b>	2	8.7
<b>Ciclofosfamida/adriamicina/cisplatino</b>	1	4.3
<b>Etopósido/cisplatino</b>	3	13
<b>Total</b>	23	100

La respuesta obtenida fue completa en 12 casos (52.2%), parcial en 5 casos (21.7%), en 6 casos no se documentó respuesta (26.1%).

De las 12 pacientes con respuesta completa se realizó cirugía de segunda vista en 6 casos, ésta fue negativa en 3 casos y positiva con citorreducción óptima en 3 casos, el primer grupo no recibió más tratamiento y el segundo recibió quimioterapia. Hubo progresión de enfermedad en 2 casos y murieron; la tercera se encuentra viva sin enfermedad.

Se documentaron 6 recaídas, la mediana de tiempo de recaída fue de 16.98 meses (12-49) todas recibieron tratamiento de segunda línea, 4 murieron por progresión de la enfermedad y 2 están vivas sin enfermedad a 40 y 113 meses.

En los casos en los con citorreducción subóptima y respuesta parcial con la quimioterapia inicial, se utilizó quimioterapia de segunda línea en todos los casos, se basó en platino en 4 casos y vinorelbine/adriamicina en uno. Se obtuvo respuesta completa en 1 caso, parcial en 3 casos y no se documentó respuesta en 1 caso. En el caso que se logró respuesta completa, la paciente esta viva sin evidencia de enfermedad a 21 meses de seguimiento. Los restantes murieron por progresión de la enfermedad.

Las 6 pacientes que no respondieron al tratamiento inicial, recibieron otros esquemas de tratamiento, 1 está viva con enfermedad, 3 están muertas y 2 están perdidas del seguimiento con enfermedad.

En 4 casos no se logró realizar una citorreducción, una paciente no recibió tratamiento por malas condiciones generales, murió a 5 meses de seguimiento. Las otras 3 recibieron esquema de primera línea basado en paclitaxel/platino. De este grupo, una paciente sólo recibió 1 ciclo por progresión de la enfermedad y murió. De las dos restantes, una completó 6 ciclos de tratamiento con respuesta completa, está viva sin evidencia de enfermedad a 42 meses de seguimiento. El caso restante fue sometido a quimioterapia, cirugía de intervalo, quimioterapia (basada en paclitaxel/cisplatino) y posteriormente a cirugía de segunda vista con resultado positivo y citorreducción óptima, se consolidó la respuesta con dosis altas de quimioterapia y autotransplante;

la paciente tuvo recurrencia de la enfermedad a 10 meses de seguimiento, fue tratada nuevamente con quimioterapia y murió por progresión de la enfermedad.

Al momento del análisis 12 pacientes estaban vivas, 20 habían muerto y 8 estaban perdidas del seguimiento, de éstas pacientes, al momento de perderse del seguimiento 2 estaban libres de enfermedad y 6 tenían enfermedad activa.

#### ***Tratamiento Estadío IV***

Hubo 14 casos, solamente en 2 de ellas (14.2%) se logró determinar Ca-125 y fue elevado en ambas.

Todas las pacientes fueron sometidas a cirugía de forma inicial, se logró citorreducción óptima en 2 pacientes (14.3%), subóptima en 4 casos (28.6%) y no se hizo citorreducción en 8 casos (57.1%) .

De acuerdo al resultado quirúrgico las 2 pacientes con citorreducción óptima inicial recibieron quimioterapia adyuvante con ciclofosfamida/cisplatino, uno la recibió en el Instituto y el otro fuera de la Institución. Ambas pacientes están vivas sin evidencia de enfermedad.

De las 4 pacientes que tuvieron citorreducción subóptima, una murió al mes por progresión de la enfermedad y las 3 restantes recibieron tratamiento médico. El tratamiento administrado estuvo basado en quimioterapia con platino en 2 casos y tamoxifén en el otro. Se obtuvo 1 respuesta completa (con platino) y 2 respuestas parciales. La paciente con respuesta completa tuvo recaída a 35 meses de seguimiento, recibió 2 líneas de tratamiento y murió por progresión de la enfermedad. La paciente que recibió tamoxifén tuvo respuesta parcial por lo que recibió una segunda línea de tratamiento basada en paclitaxel y adriamicina con respuesta parcial, fue sometida a citorreducción secundaria, fue positiva con resección óptima; la paciente está viva sin evidencia de enfermedad a 59 meses de seguimiento. El tercer caso, recibió platino con respuesta parcial, fue sometida a citorreducción, la cirugía fue subóptima, recibió quimioterapia con etopósido y cisplatino y murió por progresión de la enfermedad.

De las 8 pacientes en las que no se logró hacer citorreducción inicial, 6 recibieron quimioterapia y 2 no por malas condiciones generales, éstas pacientes murieron por progresión de la enfermedad al mes de seguimiento. La quimioterapia estuvo basada en platino en todos los casos. Cuatro pacientes recibieron un número inadecuado de ciclos (1-2). La primera ya no recibió más tratamiento por deterioro de su estado general y murió; la segunda progresó y recibió tamoxifén como segunda línea, murió por progresión de la enfermedad. Las otras 2 después de 2



ciclos de tratamiento tuvieron progresión clínica de la enfermedad, recibieron una segunda línea de tratamiento con cisplatino y ciclofosfamida, tuvieron respuesta parcial y posteriormente estabilización de la enfermedad, no recibieron más tratamiento y ambas murieron a 29 meses de seguimiento.

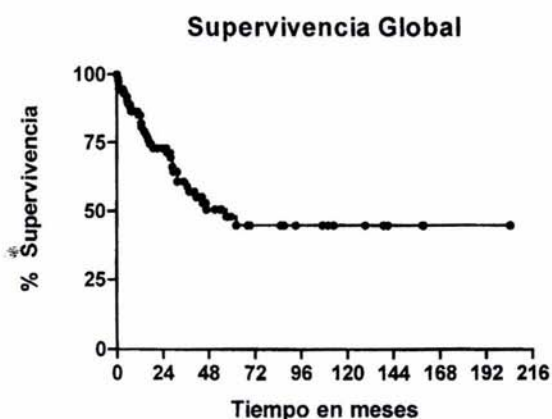
De las dos pacientes con un número adecuado de ciclos (7-9 ciclos), hubo una respuesta completa y una respuesta parcial. Ambas fueron sometidas a cirugía, en ambos casos había persistencia de enfermedad, en la primera se hizo citorreducción óptima, recibiendo a continuación paclitaxel/carboplatino, hubo progresión de la enfermedad y murió. En la segunda, no se logró hacer citorreducción recibió quimioterapia sistémica e intraperitoneal y fue sometida a citorreducción secundaria, que fue subóptima, recibió más quimioterapia sin respuesta y murió por progresión de la enfermedad.

Al momento del estudio 3 pacientes estaban vivas y 11 habían muerto. Ninguna paciente se perdió del seguimiento.

### **Supervivencia**

Para todos los estadios, la supervivencia a 5 y 10 años fue de 47% y 42% respectivamente. La mediana de supervivencia global 51.27 meses

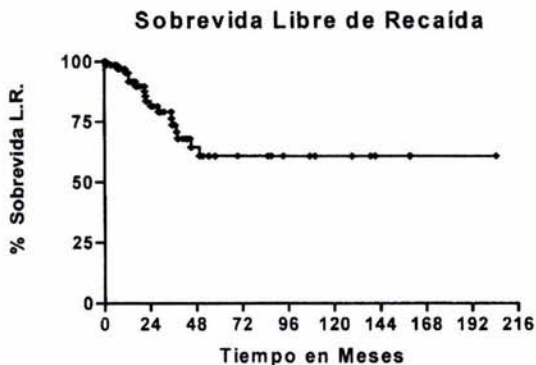
Figura 2





La supervivencia libre de recaída a 5 años fue de 62% y la mediana fue de 22.03 meses (18.65-25.41)

Figura 3



La supervivencia global a 5 y 10 años por estadios fue la siguiente: (fig 4)

Estadio I 87%. Estadio II 75% años. Estadio III 40% y 33%, sin embargo, al hacer análisis de subgrupos, las pacientes con citorreducción óptima tuvieron supervivencia a 5 años del 60% y las pacientes con citorreducción subóptima tuvieron supervivencia de 28% a 5 años, sin alcanzar significancia estadística log rank 0.13. (fig. 5) En Estadio IV la supervivencia a 5 y 10 años fue 22%.

Figura 4

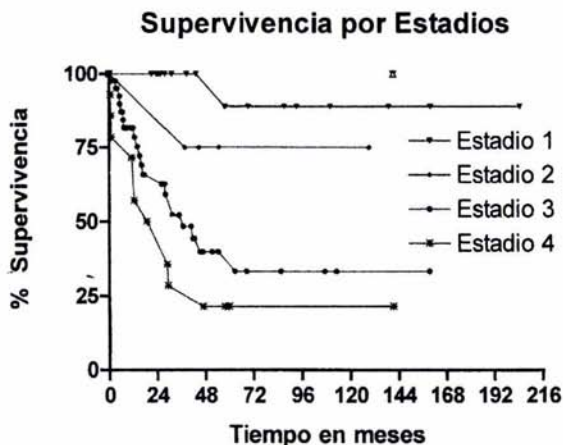
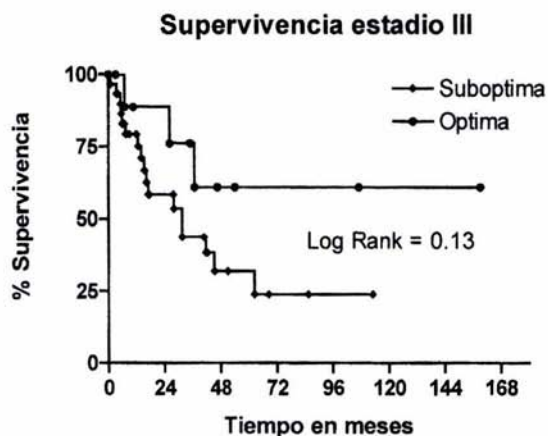


Figura 5



La causa de muerte sepsis en 1 caso (secundaria a dosis altas de quimioterapia), complicaciones quirúrgicas en 1 caso ( trombo embolismo pulmonar masivo ) y en los restantes fue progresión de la enfermedad.

**Factores pronósticos:**

Se hizo análisis multivariado 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 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 3)

Tabla 3: Factores de riesgo. Análisis multivariado

<b>Edad</b>	.743	1.3 (0.299-5.429)
<45 vs >45 años		
<b>Número gestas</b>	.569	2.1 (0.168-25.828)
Multigestas vs nuligestas		
<b>Ca 125</b>	.635	1.4(0.390-4.674)
Normal vs. elevado		

<b>Estadio</b>	.120	5.7 (0.633-52.110)
<b>Temprano (I, II) vs Avanzado (III, IV)</b>		
<b>Cirugía inicial</b>	.024	6.6 (1.277-34.641)
<b>Citorreducción óptima vs. subóptima</b>		
<b>Quimioterapia con platino</b>	.082	4.5 (0.828-24.332)
<b>Cirugía segunda vista</b>	.370	.4 (0.1-2.69)
<b>Cirugía citorreducción secundaria</b>	.130	7.0 (0.564-88.018)

No se documentaron segundas neoplasias al momento del seguimiento.

#### **TUMORES GERMINALES:**

##### ***Características demográficas.***

Se identificaron 6 casos. La mediana de edad de presentación fue de 19.5 años (14-52). Ninguna paciente tenía historia familiar de cáncer. Una paciente utilizó anticonceptivos orales y una paciente era multigesta. La mediana de tiempo de evolución de los síntomas fue de 8 meses (6-16).

##### ***Estadio y tipos histológicos:***

Respecto a los tipos histológicos se encontraron 4 disgerminomas, 1 tumor de senos endodérmicos y 1 carcinoma embrionario.

Al diagnóstico 3 pacientes se encontraron en estadio I, 2 en estadio II y 1 en estadio III.

##### ***Tratamiento:***

Todas las pacientes fueron sometidas a tratamiento quirúrgico, se logró realizar citorreducción óptima y conservadora en 4 casos y subóptima en 2 casos que correspondieron al tumor de senos endodérmicos y al tumor carcinoma embrionario. .

Dos pacientes recibieron quimioterapia adyuvante. Una recibió ciclofosfamida y cisplatino (tumor de senos endodérmicos) y la otra recibió bleomicina, etopósido y cisplatino (carcinoma embrionario). La primera recibió 6 ciclos y la segunda 4. La respuesta obtenida fue completa en ambos casos.

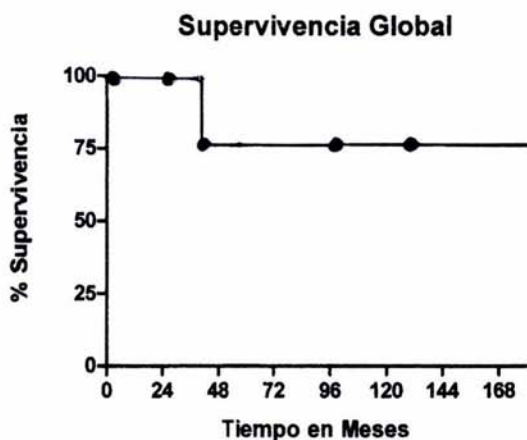
En dos casos de disgerminoma se utilizó radioterapia adyuvante.

Se documentó una recaída, a 38 meses de seguimiento, fue el caso del tumor de senos endodérmicos. La paciente murió por progresión de la enfermedad.

Al momento del análisis una paciente había recaído y estaba muerta, otra estaba perdida del seguimiento sin evidencia de enfermedad y el resto estaban vivas sin evidencia de enfermedad.

La supervivencia global a 5 y 10 años fue de 75% respectivamente. La mediana de supervivencia global es de 101 meses (54.62- 150.26) *Figura 5*

*Figura 6*



#### TUMORES BORDERLINE

Hubo un caso de una mujer de 41 años con tumor limítrofe, tenía elevación del Ca 125 al momento del diagnóstico. Fue manejada con cirugía óptima y esta viva 24 meses de seguimiento.

## Discusión

### TUMORES EPITELIALES.

Se han descrito pocas variaciones mundiales en la incidencia de cáncer de ovario, aunque en general se considera que Norte América y el Norte de Europa son países con alta incidencia <sup>(31)</sup>. Entre 1987-1991 la incidencia ajustada por edad en mujeres norte americanas fue 14.8 casos por 100 000 habitantes. México, no ha sido considerado mundialmente un país de alta incidencia, lo que se confirma con incidencia 3.48 por 100 000 habitantes reportada en 1999, aunque existe subregistro.

El cáncer de ovario epitelial es poco común en mujeres menores de 40 años. Nosotros encontramos que el 25.3% de los casos se presentó en población menor de 45 años. Duska <sup>(32)</sup> en el Massachussets General Hospital encontró 92 casos de tumores epiteliales en menores de 40 años, sin embargo el 50% de ellos eran tumores limítrofes. Massi en Italia <sup>(33)</sup> encontró 74 pacientes menores de 40 años con tumores epiteliales malignos. Ambos estudios concluyen que a menor edad de presentación (<30 años) el pronóstico es mejor  $p=0.019$ . En este estudio, a pesar de que una cuarta parte de las pacientes son jóvenes, no logramos identificar ninguna significancia pronóstica

Desde 1970 algunos investigadores demostraron que el número de embarazos y el uso de anticonceptivos hormonales tenían una relación inversamente proporcional con el desarrollo de cáncer de ovario. Dentro de las teorías que apoyan estos hechos son: que en cada ovulación la superficie epitelial del ovario debe ser reparada, lo que da oportunidad a la expansión de grupos celulares que han acumulado mutaciones requeridas para la transformación maligna. Por lo que la edad de la menarca y menopausia son factores que pueden conferir riesgo para su desarrollo.<sup>(34)</sup> En este estudio encontramos que el 60% de la pacientes eran multigestas y esto no tuvo impacto pronóstico.

En Estados Unidos aproximadamente entre un 5 y 10% de los cánceres de ovario son de origen familiar y se han identificado 3 patrones hereditarios concretos: cáncer ovárico sólo, cánceres de ovario/mama o cánceres de ovario y colon. <sup>(3)</sup> En México, se ha encontrado que hasta un 16% de todos los tumores tienen origen familiar<sup>(35)</sup> En este estudio encontramos que el 21% de las pacientes tenía historia familiar en primer grado de cáncer de mama, ovario y endometrio, sin embargo no se obtuvieron todos los datos clínicos para determinar si pertenecen a algún grupo de cáncer familiar.



El tumor tipo epitelial es el tipo histológico más común, es responsable del 80-90% de todas las neoplasias del ovario. Los tumores del estroma y de células germinales son poco comunes y comprenden menos del 10% de los casos. Nosotros encontramos que el 91% de los casos tenían un origen epitelial, lo que concuerda con lo reportado en la literatura mundial.

El anticuerpo monoclonal contra Ca 125 fue identificado por primera vez en 1981, la molécula Ca125 esta compuesta por un dominio corto citoplásmico, un dominio transmembrana y un dominio extracelular largo y glucosilado. El Ca 125 está elevado en más del 90% de las mujeres con cáncer epitelial, lo que concuerda con lo encontrado en nuestra serie pues el 88% de las pacientes en estadio III tenían elevación del marcador. Un descenso en los niveles de Ca125 se ha asociado con respuesta al tratamiento, así mismo, las pacientes que desarrollan signos sugestivos de recurrencia de la enfermedad muestran incremento en los niveles de Ca 125. Algunos estudios han demostrado especificidad para detectar progresión de la enfermedad en el 100%. Por desgracia en este estudio no pudimos corroborar estos hallazgos, ya que una pequeña proporción de las pacientes tenían determinación del mismo a la recaída.

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, sin embargo no todas las pacientes que padecen una enfermedad temprana son jóvenes. 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, la información quirúrgica que obtuvimos del expediente fue insuficiente, por lo que no fue posible determinar el porcentaje de pacientes manejadas de forma conservadora.

El manejo con quimioterapia en etapas tempranas depende de la presencia de factores pronósticos, el protocolo 81 GOG aleatorizó a 81 pacientes en estadio IA o IB bien diferenciados a recibir melfalán por 12 ciclos vs. observación, encontró supervivencia libre de enfermedad 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. <sup>(36)</sup> En nuestra Institución, seguimos esta conducta, y encontramos que todas las pacientes de este grupo están vivas sin evidencia de enfermedad a 56 meses de seguimiento. En etapas tempranas con factores de mal pronóstico, el riesgo de recaída es del 30%, por lo que requieren tratamiento adyuvante. <sup>(37)</sup> Inicialmente un estudio italiano utilizó platino en pacientes con alto riesgo, demostró que la sobrevida global no se modificaba con la quimioterapia sin embargo la sobrevida libre de enfermedad era mejor (83% vs. 65%), el beneficio en sobrevida global no fue tan contundente debido a que se cruzaron los brazos de tratamiento.

Finalmente se publicaron los estudios ACTION (Adjuvant Treatment in Ovarian Neoplasm) y el ICON1 (International Collaboration on Ovarian Neoplasms) <sup>(38-39)</sup> 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%  $p=0.01$ . En nuestro estudio en este grupo de pacientes utilizamos 4-6 ciclos de quimioterapia basada en platino y la supervivencia global fue del 87% semejante a lo reportado en la literatura.

En un caso utilizamos radioterapia como consolidación, la paciente tuvo respuesta completa, sin embargo, esta modalidad terapéutica en etapas tempranas no ha mostrado mayor beneficio, en un estudio aleatorizado donde se comparó la quimioterapia sistémica (basada en platino) vs. radioterapia, no encontró beneficio en supervivencia a 5 años (71% vs. 53% a favor de quimioterapia  $p=.16$ ) y si encontró mayor incidencia de complicaciones. <sup>(40)</sup>

En etapas tardías, el manejo quirúrgico es esencial para el tratamiento y el pronóstico. El beneficio de la citorreducción óptima se ha demostrado en múltiples estudios pues se asocia con mayores porcentajes de respuesta completa al emplear quimioterapia basada en platino (43% vs.34%) con un intervalo libre de enfermedad mayor (31 vs. 13 meses) y mejoría en la sobrevida global 36 versus 16 meses. <sup>(41)</sup> En nuestra serie en el 25% de los casos en estadio III se logró realizar una citorreducción óptima en 62.5% se hizo cirugía subóptima y en el 12.5% restante no se logró realizar una resección. Se ha demostrado que el rango de pacientes que pueden ser sometidas a una citorreducción óptima inicial cuando se encuentran en esta etapa clínica va del 17% al 87% con una media de 35%, lo que concuerda con nuestra serie. Basado en este punto, se han intentado alternativas terapéuticas para mejorar la proporción de cirugía exitosa, pues la presencia de enfermedad residual voluminosa confiere mal pronóstico. Una de estas alternativas es la cirugía de intervalo. <sup>(41)</sup> La European Organization for Research Treatment of Cancer (EORTC) <sup>(42)</sup> favoreció esta conducta el reportar una 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 segundo estudio diseñado por el GOG, <sup>(43)</sup> que intentaba confirmar este beneficio no lo demostró. la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 32 vs. 33 meses. Hasta el momento la cirugía de intervalo no es un procedimiento estándar y se requieren de estudios adicionales para confirmar su beneficio, es por esto que esta técnica no se utiliza rutinariamente en el hospital y solo una pequeña población fue sometida a este tratamiento, y por la escasa cantidad de pacientes, no fue posible determinar si el procedimiento tuvo impacto en la sobrevida.

La quimioterapia de primera línea que empleamos en estadios avanzados fue basada en platino, pues ésta ha demostrado ser la droga más activa. Estudios han demostrado la

equivalencia en respuesta, tiempo a la progresión y sobrevida global entre el cisplatino y el carboplatino, éste último con mejor perfil de toxicidad, <sup>(44-45)</sup> por lo que ha sustituido al cisplatino en el tratamiento, sin embargo ambas drogas pueden emplearse. En nuestra Institución por razones de costo seguimos utilizando el cisplatino. Las respuestas globales que se obtienen con estos esquemas en etapas avanzadas son alrededor del 57%, lo que coincide con el 57.2% que obtuvimos con el esquema de platino/ciclofosfamida.

Respecto a la adición de antraciclenos, no ha mostrado incrementar respuesta, ni en supervivencia, y si incrementa toxicidad. <sup>(46)</sup> Adicionalmente se demostró que la combinación de 3 drogas no es mejor que la monoterapia basada en carboplatino con sobrevida a 2 años del 60% <sup>(47)</sup>. En nuestro caso, la combinación con antraciclenos se utilizó en 1 sólo caso y no hubo respuesta.

En nuestra serie la respuesta observada a la combinación de paclitaxel platino fue de 66% semejante a la reportada en la literatura que oscila de 59-73% de respuestas globales. Los taxanos han sido introducidos a la terapia desde el resultado publicado por el GOG 111<sup>(26)</sup> en 1996, Desde esa fecha se ha considerado como tratamiento estándar la combinación de paclitaxel y carboplatino. Posteriormente se han diseñado varios estudios con el objeto de confirmar los resultados obtenidos por el GOG. El estudio canadiense OV10 <sup>(27)</sup> confirmó que la combinación de paclitaxel cisplatino era mejor en respuesta global (59% vs. 45%) respuesta completa (41% vs. 27%), supervivencia libre de progresión (15.5 vs. 11.5 meses) y supervivencia global (35.6 vs. 25.8 meses  $p=0.01$ ) al compararlo con ciclofosfamida y cisplatino. Sin embargo, otros dos estudios aleatorizados, prospectivos no han confirmado estos resultados, el primero de ellos realizado por el GOG, <sup>(28)</sup> utilizó cisplatino vs. paclitaxel vs. Cisplatino-paclitaxel (poliquimioterapia); encontró que la monoterapia es igual de efectiva que la poliquimioterapia en supervivencia global y supervivencia libre de progresión. El segundo estudio ICON 3 <sup>(29)</sup> compara monoterapia (carboplatino) versus dos brazos de poliquimioterapia uno basado en antraciclenos y el otro basado en paclitaxel, no demostró beneficio de esta última, con supervivencia global de 35.4 meses, 35 meses y 36.1 meses  $p=0.74$  respectivamente. Finalmente, un meta análisis, <sup>(30)</sup> concluyó que el beneficio de paclitaxel se debe en parte a que el brazo control tiene un pronóstico peor del reportado en la literatura, por lo que la monoterapia con carboplatino o cisplatino es igual de efectiva que la poliquimioterapia. Basados en estos datos, la conducta actual en el Instituto es la de administrar como primera línea de tratamiento monoterapia con carboplatino.

Acerca del tratamiento con melfalán como primera línea lo utilizamos en 2 pacientes, con 1 respuesta completa y una parcial. En la década de los 70's, esta droga era la elección de primera línea, <sup>(48)</sup> posteriormente se demostró que la quimioterapia basada en platino era mejor en



respuesta y supervivencia, por lo que se dejó de emplear esta droga, Nosotros la empleamos en pacientes con comorbilidad elevada y ECOG de 2, obteniendo adecuada respuesta sin toxicidad.

Una vez que se obtiene respuesta completa a la quimioterapia de primera línea, no administramos más tratamiento, esto es porque hasta el momento no hay ningún estudio que muestre que posterior a 6 ciclos de quimioterapia, aquellas pacientes con respuesta completa, el continuar más quimioterapia sea benéfico. El estudio que apoya esta aseveración es el realizado por el GOG <sup>(49)</sup> en el cual aleatorizó a 277 pacientes con respuesta clínica completa (quimioterapia inicial basada en paclitaxel/carboplatino) a recibir 3 ciclos más de paclitaxel como monodroga vs. 12 ciclos. No encontró ningún beneficio en supervivencia o tiempo a la progresión al administrar más quimioterapia HR 2.31 (IC99% 1.08-4.94) y el administrar 12 ciclos incrementó la toxicidad neurológica.

La cirugía de segunda vista o "second look", fue introducida al manejo del cáncer de ovario desde la década de los 60's, basado en estudios observacionales que mostraban mejoría en la sobrevida de las pacientes que eran sometidas a este tratamiento. <sup>(50)</sup> Sin embargo, el beneficio en supervivencia que aporta esta modalidad de tratamiento aun no se ha demostrado pues un estudio aleatorizado, no encontró diferencias en sobrevida global (65% vs. 78% p=0.14). En conclusión se considera que la cirugía de segunda vista debe realizarse solamente bajo protocolo y no como tratamiento estándar. <sup>(51-52)</sup> En nuestro estudio se realizó cirugía de segunda vista en 6 casos, fue negativa en la mitad de los casos y en la otra mitad existía enfermedad que logró researse de manera óptima, sin embargo no se logró detectar beneficio en supervivencia al realizar este procedimiento

Ahora bien, en los casos en los que hubo respuesta parcial o progresión la quimioterapia de segunda línea debe basarse en la sensibilidad al platino, en términos generales se considera que en las pacientes platino sensibles debe administrarse nuevamente esta droga. Actualmente la mejor línea de tratamiento administrada a la recaída es la combinación de platino/paclitaxel. El estudio que corrobora estos datos es el ICON 4 <sup>(53)</sup> donde se aleatorizan a las pacientes que recaen a recibir paclitaxel más platino vs. platino (en combinación con antraciclenos o como monodroga (71%) ). Los resultados que arrojó el estudio fueron benéficos para el grupo que recibió taxanos, con diferencia en supervivencia global absoluta de 7% (57 vs. 50%) y en supervivencia libre de enfermedad de 5 meses (29 vs. 24 meses). La diferencia en sobrevida libre de progresión a 1 año fue el 10% (50 vs. 40%) y la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 3 meses (13 vs. 10 meses). Por lo que se considera actualmente que la segunda línea que debe emplearse en pacientes platino sensibles es paclitaxel/platino. Nosotros administramos esta combinación en una pequeña proporción de pacientes, esto se debe básicamente a dificultades económicas para conseguir dichos fármacos. Una alternativa que empleamos es el melfalán, con lo que hemos

obtenido respuesta en 2/2 casos, duraderas (84 meses) y sin toxicidad importante. Un estudio demuestra que el melfalán cuando se administra en recaida <sup>(53-54)</sup> tiene respuesta completa 20%, parcial 10%, con tiempo de progresión de 8 meses y con aceptable toxicidad (trombocitopenia y leucopenia grado 2 OMS). Lo que constituye una alternativa razonable y accesible.

En las pacientes con estadio IV, el papel de la citorreducción inicial no está bien establecido, esto es porque en la mayoría de los estudios se engloban junto con estadios III, lo que dificulta obtener conclusiones. Un estudio retrospectivo realizado en el M. D. Anderson Cancer Center (MDACC), en 108 pacientes con estadio IV, <sup>(16)</sup> encontró que el principal factor pronóstico para sobrevida fue el tipo de citorreducción (25 vs. 15 meses  $p=0.02$ ), también demostró que el sitio de metástasis no afecta la sobrevida (pleura, parénquima hepático o metástasis extraperitoneales); con una mortalidad quirúrgica del 1%. En el hospital de las 8 pacientes que se identificaron en etapa IV, todas fueron sometidas a cirugía, sin embargo se logró realizar citorreducción óptima en 2 de ellas, subóptima en 1 y no citorreducción en 4 pacientes, se confirmó que el tipo de cirugía inicial tiene importancia pronóstica.

El papel de la citorreducción secundaria en casos de cáncer de ovario recurrente aun no se ha establecido. Un estudio de 36 pacientes con tumores recurrentes mostró que el 83% de las pacientes alcanzan resección completa, sin embargo no impactó en supervivencia <sup>(55)</sup> a diferencia de la quimioterapia sistémica  $p=0.02$ . Otros dos estudios, el primero realizado en Mount Sinai Medical Center<sup>(56)</sup> y el segundo realizado en el Hospital Cancer Shanghai Medical University <sup>(57)</sup> mostraron beneficio en sobrevida al realizar citorreducción secundaria si el resultado de ésta era una resección óptima con supervivencia de 27.1 meses vs. 9 meses  $p=0.0001$  además se demostró que el intervalo libre de enfermedad <12 meses, el tamaño de enfermedad residual y la presencia de ascitis eran factores adversos y condicionaban riesgo relativo para muerte de 20.36. Eisenkop <sup>(58)</sup> confirmó estos hallazgos y también demostró que el uso de quimioterapia de salvamento es un factor pronóstico muy importante (24.9 meses versus 48.4 meses  $p=0.005$ ), sin embargo este último punto es el principal factor que pone en duda la utilidad de la cirugía y ante la falta de un estudio prospectivo, aleatorizado, así como la elevada morbilidad, no se considera en este momento un tratamiento estándar. En nuestra serie encontramos que la citorreducción secundaria se realizó en 4 casos, sin tener un impacto pronóstico

Otras alternativas de tratamiento son las dosis altas de quimioterapia con auto trasplante de médula ósea, nosotros utilizamos esta forma de de tratamiento sin obtener resultados exitosos.

Las dosis altas de quimioterapia se han utilizado con la racional de vencer la resistencia a drogas al incrementar la exposición de medicinas citotóxicas a las células, disminuyendo



resistencia e incrementando respuesta.<sup>(59)</sup> Nosotros realizamos este tratamiento en dos casos, una murió dentro de los primeros días por trasplante secundario a sepsis y otra tuvo respuesta completa con duración de 10 meses. Donato<sup>(60)</sup> estudio 53 pacientes con cáncer de ovario recurrente o persistente a recibir dosis altas de topotecán, melfalán y ciclofosfamida, rescatado con autotrasplante de médula ósea; no encontró muertes tóxicas, la respuesta global fue de 93% y a 18 meses de seguimiento el 77% de las pacientes estaban vivas. Stiff<sup>(61)</sup> estudió 100 pacientes, les administró dosis altas de carboplatino, mitoxantrona y ciclofosfamida un grupo y melfalán y paclitaxel a otro grupo. La supervivencia libre de progresión y supervivencia global encontrada fue de 7 y 13 meses; al hacer un análisis de subgrupo se encontró que las pacientes que más se beneficiaban del tratamiento eran aquellas con enfermedad sensible al platino, en ellas la supervivencia global era de 30 meses, así como las pacientes con enfermedad residual  $\leq 1$ cm. Finalmente un estudio multicéntrico (57 centros) analizó 421 mujeres transplantadas<sup>(62)</sup> encontró que el riesgo a muerte dentro de los primeros 100 días del tratamiento era de 11%, la supervivencia libre de progresión a 2 años fue 12% y la supervivencia global a 2 años 35%, las pacientes jóvenes y con adecuado desempeño físico, así como aquellas sensibles al platino son las que se benefician de este tipo de tratamiento con sobrevida global 55%. Hasta el momento el subgrupo de pacientes beneficiadas con este tratamiento es pequeño, por lo que este tratamiento no es estándar y esta reservado a protocolos de investigación.

Utilizamos radioterapia como consolidación en 3 casos, el primero de ellos tuvo respuesta completa, sin embargo murió por insuficiencia renal crónica secundaria al procedimiento, el segundo tuvo respuesta completa y esta viva sin enfermedad y el tercer caso tuvo progresión de la enfermedad. Esta modalidad terapéutica ha sido estudiada por varios autores y hasta el momento no ha logrado demostrar un beneficio real. Bruzzone<sup>(63)</sup> estudio 41 pacientes de forma aleatorizada a recibir quimioterapia sistémica versus radioterapia en pacientes con cirugía de segunda vista completa o residual mínima. El estudio tuvo que ser detenido pues existía ventaja en supervivencia global y libre de progresión en el brazo de quimioterapia. Otro estudio conducido por Hepp,<sup>(64)</sup> tampoco encontró diferencia en supervivencia global al estudiar 60 pacientes que recibieron radioterapia abdomen total como consolidación posterior a segunda vista (sobrevida global 55 vs. 51%  $p=0.17$ ). Finalmente otros dos estudios, no aleatorizados<sup>(65-66)</sup> tampoco encontraron beneficio al administrar radioterapia. En estos momentos, con la información existente se puede concluir que la radioterapia no es un tratamiento estándar.

La supervivencia global fue semejante a la reportada en la literatura, así como la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global por estadios. Coincidió también, que la ciotrreducción óptima inicial es el principal factor pronóstico.

Al momento del análisis, ninguna paciente había desarrollado segundas neoplasias. Un estudio retrospectivo de casos y controles <sup>(67)</sup> 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.

## **TUMORES GERMINALES.**

Los tumores germinales afectan predominantemente a las adolescentes, nosotros encontramos de los 6 casos de tumores germinales que la mediana de edad fue de 19.5 años, lo que coincide con lo reportado mundialmente. Estos tumores generalmente son unilaterales y al diagnóstico 70% se encuentran en etapas tempranas, <sup>(68)</sup> en nuestra serie el 50% se encontraron al diagnóstico en etapa temprana, una proporción menor a la reportada en la literatura, lo que probablemente se debió al largo tiempo que transcurrió entre el inicio de los síntomas y la obtención del diagnóstico, que probablemente sea secundario a falta de cultura médica.

El disgerminoma, tumor de senos endodérmicos y el teratoma inmaduro son los tipos histológicos más comunes, lo que coincide con lo encontrado en nuestra serie, con excepción de que no encontramos teratoma inmaduro. El componente de carcinoma embrionario generalmente confiere mal pronóstico. <sup>(69)</sup>

La etapificación es quirúrgica y se emplea el mismo método de la FIGO que se utiliza en tumores epiteliales. <sup>(70)</sup> Encontramos 3 pacientes en estadio I, 2 en estadio II y 1 en estadio III.

Todas las pacientes fueron sometidas a tratamiento quirúrgico, en los estadios iniciales se realizó cirugía conservadora, sin embargo a partir de los estadios II, se realizó rutina completa de ovario, a diferencia de lo que se recomienda siendo la cirugía ideal la remoción sólo del ovario afectado. Sólo en el 10-15% de los casos existe afección bilateral, por lo que esta justificado realizar biopsia contra lateral únicamente si macroscópicamente el ovario es anormal <sup>(71-72)</sup>

Dos pacientes recibieron quimioterapia adyuvante, con BEP y CA, con respuesta completa. En los tumores no disgerminomas, se ha utilizado el esquema VAC (Vincristina, Actinomicina D y Ciclofosfamida) de forma adyuvante, con sobrevida libre de enfermedad del 76%, sin embargo con la introducción del BEP, <sup>(73-74)</sup> esta tasa de respuesta se elevó hasta el 96%. Por lo que actualmente este esquema es el tratamiento estándar.

Los tumores de senos endodérmicos tienen tasas de recaída de 11 al 33% entre 4-15 meses después del manejo primario y requieren quimioterapias de salvamento combinadas. Nuestra paciente con esta histología recayó a 38 meses de seguimiento y falleció, lo que coincide con lo reportado en la literatura, pues sólo el 27% de las pacientes en estadio I estarán vivas a 2 años. En este tipo de tumores, la quimioterapia más efectiva ha probado ser VAC, con remisiones a 2 años en el 65% de los casos. <sup>(75)</sup> La combinación de alquilantes y antraciclenos se ha estudiado poco.

En dos casos de disgerminoma se utilizó radioterapia adyuvante, por factores de mal pronóstico (tamaño >10 cm. y permeación linfática), se obtuvo respuesta completa y las pacientes están vivas sin evidencia de enfermedad. En la literatura se ha documentado recaída en el 18% de las pacientes con tumores grado 1, 37% con grado 2 y 70% con grado 3, para los disgerminomas confinados al ovario se considera que tumores menores a 10 cm., con cápsula intacta sin ascitis y sin afección a otros órganos la curación a 10 años con cirugía conservadora es de 88.6%, aun en pacientes con cirugía incompleta se alcanzan estos porcentajes de curación si se combinan con quimioterapia (BEP bleomicina, etopósido y cisplatino o PVB cisplatino, vinblastina y bleomicina) <sup>(75)</sup>

En un caso se realizó cirugía de segunda vista, con enfermedad residual microscópica. El rol de este tratamiento es controversial, pues Gershenson <sup>(76)</sup> encontró 98% de cirugías negativas en 53 pacientes. Otro estudio demostró que tras 3 ciclos de BEP 83% de las pacientes estaban vivas sin enfermedad, 13% tenían teratoma maduro y sólo el 4% tenían teratoma inmaduro. El estudio GOG concluyó tras analizar 88 pacientes que la cirugía de segunda vista no era necesaria en pacientes completamente resecaos inicialmente y con tumores que no contenían teratoma <sup>(77)</sup> Sin embargo, las pacientes que inicialmente no fueron resecaas completamente pueden beneficiarse de este procedimiento. <sup>(78)</sup>

#### **TUMORES LÍMITROFES:**

Sólo tuvimos un caso de tumor limítrofe que correspondió al 1.33% de todos los casos, cifras menores a las reportadas en literatura, pues estos tumores representan entre el 10-20% de todas las neoplasias epiteliales del ovario. Nuestra paciente se encontraba en estadio I y esta viva a 2 años de seguimiento, esto también concuerda con lo reportado, pues estos estadios tienen supervivencia libre de enfermedad a 5 años 95-100%. Generalmente estos tumores se presentan en gente joven, la mediana de presentación es de 45 años, como nuestro caso que tenía 41 años de edad al diagnóstico. <sup>(79)</sup>

Se considera en términos generales que los tumores en estadio I no requieren manejo adyuvante ni con quimioterapia ni radioterapia, tal como nuestro caso.



## Bibliografía:

1. De Vita Vincent, Hellman Samuel, Rosengberg Steven. Cancer Principles and Practice of Oncology. 6ª ed. Lippincott Williams & Wilkins
2. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 1999. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud.
3. <http://www.cancer.gov.nih>
4. 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. *Obstetric Gynecology* 1993;82:143-7
5. 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.
6. Friedlander Michael L. Prognostic Factors in Ovarian Cancer. *Semin Oncol* 25:305-15.
7. Jiménez Cordero Alberto, Varela de la Torre Oscar, Cisneros Olivas Estela. Cáncer ovárico. Estudio anatomoclínico. *Ginec Obstet Mex* 62:315
8. Torres Lobatón y cols. Cáncer de ovario (Experiencia con 186 pacientes). *Ginec Obstet Mex* 1992 60:241-246
9. Disaia Philip, Creasman William. *Oncología Ginecológica Clínica*. 4ª ed. Mosby/Doyma libros.
10. AJCC Cancer Staging. Sixth edition
11. Rosenthal Adam, Jacobs Ian. Ovarian Cancer Screening. *Semin Oncol* 25:315-25
12. Vasey Paul in Evidence-Based Oncology 2003 pp 377-393
13. Gupy A.E. Rustin G.J.S. CA 125 Response: Can it replace the traditional response criteria in ovarian cancer? *The Oncologist* 2002;7:434-43
14. Curtin John P. Stage IV Ovarian Cancer: Impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol* 1997;64:9-12
15. Liu Paul C Effect of surgical Debulking on survival in stage IV ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997;64:4-8
16. Munkarha Adnan Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997;64:13-17
17. Hoskins William The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with sub optimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994:170:974-80
18. Hunter William, Alexander 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
19. Stewart IA for the Advanced Ovarian Cancer Trialist Group (AOCTG). Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomized clinical trials. *BMJ* 1991; 303:884.
20. 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.
21. Taylor A.E. Witshaw E, Gore M.E. y cols. Long-term follow-up of the first randomized study of cisplatin versus carboplatin for advanced epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2066-70
22. Conte PD, Bruzzone M, Chiara S y cols. A randomized trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:965.
23. Omura GA, Buyse M, Marsoni S y cols. CP versus CAP chemotherapy of ovarian carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1991; 9:1668.
24. A'Hern RP, Gore ME. Impact of doxorubicin on survival in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:726.
25. Bertelsen K, Jakobsen A, Stroyer I y cols A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). *Gynecol Oncol* 1993; 49:30.



26. McGuire William, Hoskins William, 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
27. 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
28. The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with single agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON 3 randomised trial. *Lancet* 2002;360:505-15
29. Muggia Franco, Braly Patricia, Brady Mark y cols. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: A Gynecology Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18:106-15
30. Sandercock J, Parmar MKB, Torri V, Qian W. First-line treatment for advanced ovarian cancer: paclitaxel, platinum and the evidence. *Br J Cancer* 2002;84:815-24
31. Daly Mary, Orams Iris. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998;25:255-64
32. Duska LR, Chang YC, Flynn CE y cols. Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. *Cancer* 1999;85:2623-9
33. 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
34. Emons Günter, Kavanagh John. Hormonal Interactions in ovarian cancer. *Hematology/Oncology clinics of North America* 1999;13:145-59
35. Torres Lobatón y cols Neoplasias epiteliales malignas del ovario Análisis de 242 casos. *Ginec Obstet Mex* 1982;51(313):111-120
36. 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
37. Vasey Paul A. Ovarian and fallopian tube cancers in Evidence Based Oncology 2003 pp 377-401
38. 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
39. 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.
40. *Am J Clin Oncol* 1994;17:72
41. 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.
42. *N Engl J Med* 1995;332:629-34
43. 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 sub optimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group Study. *ASCO Proceedings* 2002; abs 802.
44. 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.
45. 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.

46. Conte F, Bruzzone M, Carnino F y cols. High dose versus low dose cisplatin in combination with cyclophosphamide and epidoxorubicin in suboptimal ovarian cancer: A randomized study of the Grupo Oncológico Nord-Ovest. *J Clin Oncol* 1996;14:351-56
47. The ICON Collaborators. ICON2: randomized trial of single agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. *Lancet* 1998; 352:1571-76.
48. A du Bois. Treatment of Advanced Ovarian Cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37:S1-S7.
49. Markman Maurie, Liu PY, Wilczynsky Sharon y cols. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2460-65
50. Podratz Karl C., Kinney Walter K. Second Look Operation in Ovarian Cancer. *Cancer* 1993; 71:1551-8.
51. 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.
52. ICON and AGO collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR2.2 Trial. *Lancet* 2003; 361:2099-106.
53. Davis-Pery 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.
54. Latorre A, De Lena M, Catino A y cols. Epithelial ovarian cancer: Second and third line chemotherapy (review). *Int J Oncology* 2002;20:179-86
55. Eisenkop Scott M. Friedman Richard L, Wang He-Jing. Secondary Cytoreductive Surgery for Recurrent Ovarian Cancer. *Cancer* 1995; 79:1606-14.
56. Segna Rudy A, Dottino Peter R, Mandel John P y cols. Secondary Cytoreduction for Ovarian Cancer Following Cisplatin Therapy. *J Clin Oncol* 1993;11:434-39
57. Zang Rong Yu, Ahang Zhi Yi, Ting Li Zi y cols. Effect of Cytoreductive Surgery on Survival of Patients with Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. *J Surg Oncol* 2000; 75:24-30.
58. Eisenkop Scott M., Friedman Richard L., Spirtos Nick M., The Role of Secondary Cytoreductive surgery in the Treatment of patients with recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma. *Cancer* 2000;88:144-53
59. McGuire III Willian P. High dose chemotherapeutic approaches to ovarian cancer management. *Semin Oncol* 2000 suppl 7:41-46
60. Donato Michele L, Gershenson David M. Wharton James T. High dose topotecan, melphalan and cyclophosphamide (TMC) with stem cell support: A new regimen for the treatment of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;82:420-26
61. Stiff PJ, Bayer R, Kerger C y cols. High dose chemotherapy with autologous transplantation for persistent/relapsed ovarian cancer: A multivariate analysis of survival for 100 consecutively treated patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1309-17
62. Stiff Patrick J, Veum Stone Judith, Lazarus Hillard M y cols. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for ovarian cancer: An autologous blood and marrow transplant registry report. *Ann Intern Med* 2000;133:504-15
63. Bruzzone Milena, Repetto Lazzaron, Chiara Silvana y cols. Chemotherapy versus radiotherapy in the management of ovarian cancer patients with pathological complete response or minimal residual disease at second look. *Gynecol Oncol* 1990;38:392-95
64. Hepp Rodrigo, Baeza Mario R, Olfos Patricio, Suárez Eugenio. Adjuvant whole abdominal radiotherapy in epithelial cancer of the ovary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:360-65
65. Lambert HE, Rustin GJS, Gregory WM, Nelstrop AE. A randomized trial comparing single-agent carboplatin with carboplatin followed by radiotherapy for advanced ovarian cancer: A North Thames Ovary Group Study. *J Clin Oncol* 1993; 11:440-48.
66. Rotherberg Mace, Ozols Robert F, Glatstein Eli y cols. Dose intensive induction therapy with cyclophosphamide, cisplatin, and consolidative abdominal radiation in advanced-stage epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:727-34.



67. 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
68. Ovarian germ cell tumors PDQ treatment. <http://www.cancer.gov.nih>
69. Gershenson David M. Update on Malignant Ovarian Germ Cell Tumors. *Cancer* 1993;71:1581-90
70. Abu Rustum Nadeem R, Aghajanian Carol. Management of Malignant Germ Cell Tumor of the ovary. *Semin Oncol* 1998;25:1-9
71. Williams Stephen D. Ovarian germ Cell Tumors: An update. *Semin Oncol* 1998;25:407-13
72. Gershenson David M. Morris Mitchel, Cangir Ayten y cols. Treatment of Malignant Germ Cell Tumor of the Ovary with Bleomycin, Etoposide and Cisplatin. *J Clin Oncol* 1990;8:715-20
73. Williams Stephen, Blessing John A, Liao Shu Yuan y cols. Adjuvant Therapy of Ovarian Germ Cell Tumors with cisplatin, etoposide and bleomycin: A trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12:701-6
74. Gallion H, VanNagell Jr, Powell DF, y cols. Therapy of endodermal sinus tumor of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:447-51
75. Williams Stephen D, Blessing John A, Moore David H. y cols. Cisplatin, Vinblastine and Bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ cell tumors. *Ann Intern Med* 1989;111:22-27
76. Williams Stephen D, Blessing John a, DiSaia Philip J y cols. Second Look Laparotomy in Ovarian Germ Cell tumors: The Gynecologic Oncology Group Experience. *Gynecol Oncol* 1994;52:287-91
77. The obsolescence of second look laparotomy in the management of malignant ovarian germ cell tumors. Editorial. *Gynecol Oncol* 1994;52:283-85
78. Gershenson David M. Morris Mitchel, Cangir Ayten y cols. Treatment of Malignant Germ Cell Tumor of the Ovary with Bleomycin, Etoposide and Cisplatin. *J Clin Oncol* 1990;8:715-20
79. Tropé Claes, Kaern Janne. Management of Borderline tumors of the Ovary: State of the Art. *Semin Oncol* 1998; 25:372-80.