



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE

SEGUNDOS TUMORES PRIMARIOS EN PACIENTES CON CARCINOMA
EPITELIAL DE OVARIO.

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO
DE LA ESPECIALIDAD EN
ONCOLOGÍA QUIRÚRGICA
P R E S E N T A
DR ALEJANDRO RUIZ JAIME

ASESOR DE TESIS
DR SEIR .A. CORTES CARDENAS

MEXICO DISTRITO FEDERAL 2005.



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.

INDICE

1.- INDICE	_____	1
2- RESUMEN	_____	2
3.- ABSTRACT	_____	3
4.-INTRODUCCIÓN	_____	4
5.- JUSTIFICACIÓN	_____	8
6.- MATERIAL Y METODOS	_____	9
7.- RESULTADOS	_____	10
8.- CONCLUSIONES	_____	23
9.- DISCUSIÓN	_____	24
9.- BIBLIOGRAFIA.	_____	25

Resumen

Introducción

El carcinoma de ovario es la causa más frecuente de muerte en cáncer genital femenino constituye el 5% de todas las neoplasias femeninas en estados unidos. Los tumores epiteliales representan el 85-90% de los cánceres de ovario. La edad de presentación de esta neoplasia es de 50-60 años en promedio. Las pacientes con mutaciones BRCA 1 y 2 tienen el 31% de desarrollar cáncer de mama y 23% de cáncer de ovario. La presencia de síndrome Mama-Ovario tiene un riesgo de desarrollar cáncer del 5-20%. Los pacientes con descendencia Azkenazi presentan mutaciones del BRCA hasta en el 25%.

El carcinoma de ovario y endometrio coexiste y tiene una alta incidencia de casos hasta en el 34 y 40% en autopsias y 5-15% en especímenes quirúrgicos resecados. Las alteraciones más comunes en el carcinoma endometrial son la inestabilidad del microsatélite, mutación del gen PTEN y la pérdida de eterogenisidad.

El presente estudio muestra la experiencia de cáncer de ovario y segundos primarios.

Material y Métodos.

Se ingresaron a este estudio pacientes con diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario asociado a una segunda neoplasia , que acudían a la consulta externa, fue un estudio retrospectivo donde se revisaron los expedientes clínicos y electrónicos, se incluyó edad , manejo quirúrgico, radioterapia y quimioterapia, toxicidad, complicaciones, cuantificación de Ca 125 pre y postratamiento, sobrevida y periodo libre de enfermedad.

Resultados

Se incluyeron 18 pacientes a este estudio con diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario asociado a un segundo primario en un periodo comprendido entre enero de 1998 a diciembre del 2003. La edad promedio fue de 55 años, la estirpe histológica más frecuente fue carcinoma papilar seroso en 11 pacientes (61%), la asociación con segundos primarios fue con endometrio en 8 pacientes (44.4%), seguida de carcinoma de Mama en 7 pacientes (38.9%), la determinación de ca 125 disminuyó en 15 pacientes (83.3%) después del tratamiento, el 77% de los pacientes fueron candidatos a quimioterapia adyuvante. La etapa clínica más frecuente fue IA en 7 pacientes (38.8%). La sobrevida global a 5 años fue 68% y el intervalo libre de enfermedad a 5 años fue de 65%

Conclusión

En el presente estudio encontramos factores de riesgo para presentar morbimortalidad como la asociación de carcinoma de mama localmente avanzado, la persistencia elevada de marcador tumoral, así como el manejo con quimioterapia a base de carboplatino y ciclofosfamida

Summary

Introduction

The ovary carcinoma is the most frequent cause in death in feminine genital cancer it constitutes 5% of all the feminine neoplasma in united states. The tumors epitelial represent 85-90% of the ovary cancers. The age of presentation of this neoplasma is on the average of 50-60 years. The patients with mutations BRCA 1 and 2 has 31% of developing cancer of he/she suckles and 23% of ovary cancer. The presence of syndrome Suckle-ovary has a risk of developing cancer of 5-20%. The patients with descendant Azkenazi presents mutations of the BRCA until in 25%.

The ovary carcinoma and endometrial coexist and he/she has a high incidence of cases until in the 34 and 40% in autopsies and 5-15% in dried up surgical specimens. The most common alterations in the carcinoma endometrial are the uncertainty of the microsatelite, mutation of the gene PTEN and the eterogenesisidad loss.

The present study shows the experience of ovary cancer and primary seconds.

Material and Methods.

They were entered to this patient study with I diagnose of carcinoma ovary epitelial associated to a second neoplasma that went to the external consultation, it was a retrospective study where the clinical and electronic files were revised, you includes age, surgical handling, radiotherapy and chemotherapy, toxicity, complications, quantification of Ca 125 pre and posttreatment sobrevida and period free of illness.

Results

18 patients were included to this study with diagnostic of carcinoma ovary epitelial associated to a primary second in one period January of 1998 to December of the 2003. The age average was of 55 years, the stock more frequent histological was carcinoma serous papilar in 11 patients (61%), the association with primary seconds was with endometrial in 8 patients (44.4%), followed by carcinoma of he/she Suckles in 7 patients (38.9%), the ca determination 125 diminish in 15 patients (83.3%) after the treatment, 77% of the patients went candidates to chemotherapy . The most frequent clinical stage was IA in 7 patients (38.8%). The global sobrevida to 5 years was 68% and the interval free of illness to 5 years it was of 65%

Conclusion

Presently study finds factors of risk to present morbidity like the carcinoma association of he/she suckles locally advanced, the high persistence of marker tumoral, as well as the handling with chemotherapy with the help of carboplatino and ciclofosfamida

Introducción

Las neoplasias malignas de ovario plantean al médico un reto cada vez mayor en el diagnóstico y tratamiento. Son la causa más frecuente de muerte en cáncer genital femenino. En estados unidos se diagnostican cada año 25,500 nuevos casos y a consecuencia de esta enfermedad se producen anualmente 14,500 muertes.

Constituye el 5% de todos los cánceres femeninos, en estados unidos. Las muertes por esta enfermedad se produce a un ritmo de una cada 45 minutos y una entre cada 58 mujeres que padecen la enfermedad, se desconocen los factores etiológicos del cáncer de ovario, por lo que es imposible la reducción de la mortalidad.

La mayoría de de los tumores malignos de ovario que se ven en estados unidos son epiteliales representan del 85 al 90%, se agrupan por tipos histológicos de la manera siguiente: cistoadenocarcinoma papilar seroso 42%, mucinoso 12%, endometrioides 15% indiferenciado 17%, células claras 6%.

Aproximadamente el 23% de los canceres ginecológicos son de origen ovárico, pero el 47% de todas las muertes por cáncer del aparato genital femenino se produce en mujeres que padecen un cáncer ginecológico. El cáncer de ovario es el cuarto cáncer mortal más frecuente entre las mujeres.

En estados unidos aproximadamente 12 de cada 1000 mujeres mayores de 40 años padecerán un cáncer de ovario pero solo 2 o 3 de esas 12 se curan. Las restantes tendrán brotes repetidos de obstrucción intestinal y sufren de inanición malnutrición y mueren de hambre. La tasa de mortalidad disminuye para mujeres menores de 65 años, mientras aumenta para las mujeres mayores de 65 años.

La mayor tasa de cáncer de Ovario se registran en países muy industrializados, lo que sugiere que los productos físicos y químicos de la industria son causas importantes de las neoplasias epiteliales. La pacientes nuligrávidas tienen 2.45 veces más probabilidad de tener tumores ováricos malignos y 2.9 más probabilidad de tener cáncer de ovario de bajo potencial maligno que mujeres que habían estado embarazadas tres o más veces. Las pacientes infértiles tienen un riesgo mayor de cáncer de ovario, una explicación podría ser que la infertilidad y el cáncer de ovario producen un mismo estado gonadal anormal.

Las pacientes que referían usar paracetamol diariamente tienen una tasa de mortalidad menor de 455 que las mujeres que no la usaban, la aspirina y el ibuprofeno también se ha visto este efecto protector. Otros factores que se han asociado con cáncer de ovario epitelial son el talco, el virus de la parotiditis.

La edad de presentación en este tipo de enfermedad es 50-60 años en promedio. Las pacientes con mutaciones del BRCA 1 y 2, tienen 31% de desarrollar ca de mama y 23% de ca de ovario primario. Una proporción de mujeres desarrollan segundos primarios en diferentes sitios, esto se presenta en mujeres con antecedentes de síndromes hereditarios de cáncer, sobre todo si esta involucrado el ovario. La presencia de síndrome ovario-mama es de 5-20% y solo el 10% de los pacientes con mutaciones con BRCA 1 y 2 son los responsables de estos síndromes, el gen BRCA 1 se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17q, el gen BRCA 2 se encuentra en el cromosoma 13. El riesgo acumulado de las pacientes portadoras de BRCA 1 a los 70 años es de 80% para cáncer de mama y para cáncer de ovario de 11-45% a los 60 años, y

para BRCA 2 es de 45 y 11 respectivamente, por lo que se puede inferir que pacientes con BRCA 1 el 56% y BRCA 2 el 80% no desarrollaran cáncer de ovario. El manejo quirúrgico, podría reducir el riesgo de presentación maligna en estas pacientes. El intervalo entre la presentación del cáncer de ovario y el de mama es de 7 años aproximadamente, el intervalo libre de la enfermedad es mayor cuando se presenta de primera instancia el cáncer de ovario que el de mama. El intervalo en tiempo entre los dos diagnósticos es significativamente mayor cuando se presenta el cáncer de ovario primero, ya que es probable que la ooforectomía bilateral, que se realiza como parte del manejo quirúrgico en el cáncer de ovario, conlleva una reducción importante de los niveles de estrógeno endógenos. La mastectomía profiláctica disminuye el riesgo de cáncer de mama hasta el 90%. Los pacientes con descendencia Ashkenazi presentan mutación en el gen BRCA 1 y 2 en 15% del total de esta población las dos mutaciones se presentan con una frecuencia de 1% mayor que la población en general. Pacientes con antecedente familiar de primer grado con cáncer de ovario tiene 25% de presentar cáncer de ovario, y 10.5% de presentar un doble primario. Pacientes que no presentan descendencia Ashkenazi con antecedente familiar de primer y segundo con cáncer de ovario hasta el 62% presentan mutaciones en el gen BRCA 1 y BRCA 2 y altas posibilidades de presentar segundo primario.

El carcinoma de ovario y endometrio coexisten y tienen una alta incidencia de casos hasta 34 y 40% en autopsias y de 5-15% en especímenes quirúrgicos resecados. En un tercio de los pacientes con doble primario ovario-endometrio existe dificultad para dar un diagnóstico e intentar identificar el tumor primario, o si se trata de enfermedad metastásica, el diagnóstico diferencial es necesario para ofrecer tratamiento, pronóstico y clasificación. Existen factores pronósticos, en el cáncer de endometrio como estirpe, etapa clínica (FIGO) histológico, grado histológico, invasión linfocelular, hiperplasia atípica, involucro de trompas uterinas, metástasis ovárica, profundidad endometrial, bilateralidad, tamaño tumoral, que facilitan el diagnóstico y el pronóstico en la mayoría de los casos, sin embargo existen casos en los que es difícil saber el primario, con el avance de la biología molecular, las técnicas de citometría de flujo del ADN, inmunohistoquímica, inactivación cromosomal mutacional, es posible documentar entre el tumor primario y enfermedad metastásica de endometrio y ovario.

Las alteraciones más comunes en el carcinoma endometrial es la inestabilidad del microsatélite que se presenta en el adenocarcinoma endometriode hasta 17-25% y en el cáncer de ovario de 11-17%, así como mutaciones del gen PTEN, que se presenta en el 30-50% de paciente con adenocarcinoma endometriode, pérdida de la heterogeneidad.

Clasificación por estadios según la nomenclatura de la FIGO

Estadio I	Crecimiento limitados a los ovarios
Estadio Ia	Crecimiento limitado a un ovario, no hay ascitis que contenga células malignas, cápsula intacta.
Estadio Ib	Crecimiento limitado a ambos ovarios; no hay ascitis que contenga células malignas, cápsula intacta.
Estadio Ic	Tumor en estadio IA y IB. pero con tumor en la superficie o ambos ovarios; con cápsula rota o con ascitis que contenga células malignas, o lavados peritoneales positivos.
Estadio II	El crecimiento afecta a uno o ambos ovarios con extensión pélvica
Estadio IIa	Extensión que afecta y/o metástasis a trompas
Estadio IIb	extensión a otros tejidos pélvicos.
Estadio IIc	Tumor con estadio IIa o IIb, pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, o con cápsula rota, o con ascitis que contenga células malignas o lavados peritoneales positivos.
Estadio III	el tumor afecta a uno o ambos ovarios con implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos, metástasis hepáticas superficiales, tumor limitado a la pelvis verdadera, pero con extensión maligna al intestino delgado epiplón, comprobada histológicamente.
Estadio IIIa	Tumor macroscópicamente limitado a la pelvis verdadera con ganglios negativos, pero siembra microscópica de la superficie peritoneal abdominal histológicamente confirmada
Estadio IIIb	Tumor en uno o ambos ovarios, implantes en la superficie peritoneal abdominal histológicamente comprobada, ninguno de los cuales supera 2cm de diámetro ganglios negativos.
Estadio IIIc	implantes abdominales de 2cm de diámetro y/o ganglios retroperitoneales o inguinales.
Estadio IV	Crecimiento que afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia, si hay derrame pleural, los resultados de las pruebas citológicas tienen que ser positivos, metástasis parénquimatosas.

Pruebas evidentes indican que los ganglios pélvicos y periaórticos pueden estar afectados en la enfermedad es estadio I en el 10-20%. La GOG reporta una menor frecuencia de ganglios pélvicos positivos 0% para estadio I, 11.1% para estadio II, y 19.5% para estadio III. Los pacientes con grado de diferenciación I y II tienen 5.8% de metastasis a ganglios pélvicos, los pacientes con grado de diferenciación 3 la posibilidad de metastasis ganglionares pélvicos es de 38.5%.

Los pacientes con diagnostico de carcinoma border-line, la sobrevida a 10 años es de 95%. Pacientes con etapa clínica I la sobrevida a 5 años es de 86.9%, Ib 71.3%, Ic 79.2%, IIa 66.6%, IIb 55.1%, IIc 57.0%, IIIa 41%, IIIb 24.9%, IIIc 23.4%, IV 11.1%.

Indudablemente, el mejor tratamiento para lesiones en etapa clínica I la histerectomía abdominal con salpingooforectomía bilateral y un cuidadoso estadiaje quirúrgico, se agrega quimioterapia en estados IA G2-3, Ib G-2-3, en la época reciente suele ser análogo del platino, solo o en combinación con alquilante o taxol. En pacientes con grado bajo G-1, el médico debe considerar ciertos riesgos y beneficios del tratamiento adyuvante con quimioterapia. Los autores ya no recomiendan la quimioterapia para pacientes con tumores estadio IA grado I.

La radioterapia abdominal se utilizan dos técnicas. pueden emplearse grandes portales administrando una dosis de 2500 a 3000cGys a todo el abdomen durante 4 a 5 semanas, el hígado y riñones se protegen con plomo para limitar las dosis a 2000 y 2500cGys.

JUSTIFICACIÓN

Comprobar que la sobrevida y el periodo libre de enfermedad se reduce cuando el Cáncer Epitelial de Ovario se asocia a un segundo primario. Identificar los factores de mal pronóstico en cáncer de ovario y segundos primarios, así como los tumores más frecuentemente asociados a esta entidad maligna, ya que los pacientes con Cáncer diferente al Epitelial de Ovario deben ser sometidos a investigación intencionada en busca de cáncer Epitelial de ovario, para identificar la enfermedad en etapas tempranas y recibir un adecuado manejo con intento curativo.

Material y Métodos.

En Centro Medico Nacional 20 de Noviembre se ingresaron pacientes procedentes de la republica mexicana que acudieron a la consulta externa de ontología ginecológica , con diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario que se asocia a un segundo primario, carcinoma mamario, carcinoma de endometrio, carcinoma cervicouterino, carcinoma de vagina. En un periodo de Enero de 1998 a Diciembre de 2003. Se revisaron los expedientes electrónicos y los expedientes clínicos.

La revisión incluyo edad, estirpe histológica, etapa clínica, manejo por cirugía quimioterapia, radioterapia, toxicidad, complicaciones quirúrgicas Cuantificación de ca 125 pre y postratamiento. Cirugía de intervalo.

Periodo libre de enfermedad y sobrevida. Se define como periodo libre de enfermedad como ausencia de enfermedad posterior al término de un manejo radical. La sobrevida se define como el periodo entre el diagnostico de la enfermedad y la muerte del paciente.

Se creo un solo grupo de pacientes y analizaron los resultados con estadística descriptiva. El seguimiento de las paciente se realizo por la consulta externa, la recurrencia de la enfermedad se documento por elevación de marcador tumoral (ca 125), evidencia clínica, radiológica (tomografía computada), y se describe el manejo de esta recurrencia. Los factores pronósticos se documentaron. Los especimenes de patología fueron analizados en el departamento de Patología de Centro Medico Nacional 20 de Noviembre.

Se excluyeron pacientes que no fue posible darles seguimiento o que se hallan perdido durante el periodo del estudio, así como pacientes con carcinoma epitelial de ovario que no presentaran un segundo primario, pacientes con segundo primario con diagnostico de carcinoma de ovario germinal o carcinoma mesenquimatoso, pacientes que no hallan aceptado manejo quirúrgico o por quimioterapia, pacientes que presentaron toxicidad y no fue posible terminar 6 ciclos de quimioterapia estándar, pacientes manejados por ginecólogos o fuera de este Centro Medico Nacional.

Resultados

Se incluyeron 18 pacientes con diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario con segundos primarios de Mama, Endometrio, Cervico-Uterino, en un periodo comprendido de Enero de 1998 a Diciembre de 2003, se excluyo un paciente de este estudio por que no fue posible darle seguimiento durante el periodo de estudio.

La edad promedio de este grupo de pacientes fue de 55 años con un rango entre 39 y 73 años de edad. Las estirpes histológicas del carcinoma de ovario epitelial fueron Papilar Seroso en 11 pacientes (61.1%), Endometrioide 6 pacientes (33.3%), Border-Line un paciente (5.6%) tabla 1 La asociación de segundos primarios se presento con Endometrio en 8 pacientes (44.4%), Mama 7 pacientes (38.9%), Cervico-Uterino 2 pacientes (11.2%), Vagina un paciente (5.5%) tabla 2. La determinación de marcador tumoral Ca 125 presento disminución en 15 pacientes (83.3%) y solo 3 pacientes (16.7%) no disminuyo el marcador tumoral en limites normales tabla 3.

Tabla 1
PRESENTACION HISTOLOGICA

No	TIPO HISTOLOGICO
1	PAPILAR SEROSO +ESCAMOSO
2	PAPILAR SEROSO +DUCTAL
3	ENDOMETRIOIDE+ENDOMETRIOIDE
4	PAPILAR SEROSO + DUCTAL PAPILAR SEROSO
5	+ENDOMETRIOIDE ENDOMETRIOIDE +
6	ENDOMETRIOIDE PAPILAR SEROSO+
7	ENDOMETRIOIDE
8	BORDER-LINE+ EPIDERMOIDE
9	ENDOMETRIOIDE + EPIDERMOIDE
10	PAPILAR SEROSO + DUCTAL
11	PAPILAR SEROSO + SARCOMA
12	PAPILAR SEROSO + DUCTAL ENDOMETRIOIDE +
13	ENDOMETRIOIDE
14	PAPILAR SEROSO + DUCTAL PAPILAR SEROSO +
15	ENDOMETRIOIDE
16	PAPILAR SEROSO + DUCTAL ENDOMETRIOIDE +
17	ENDOMETRIOIDE
18	ENDOMETRIOIDE +EPIDERMOIDE

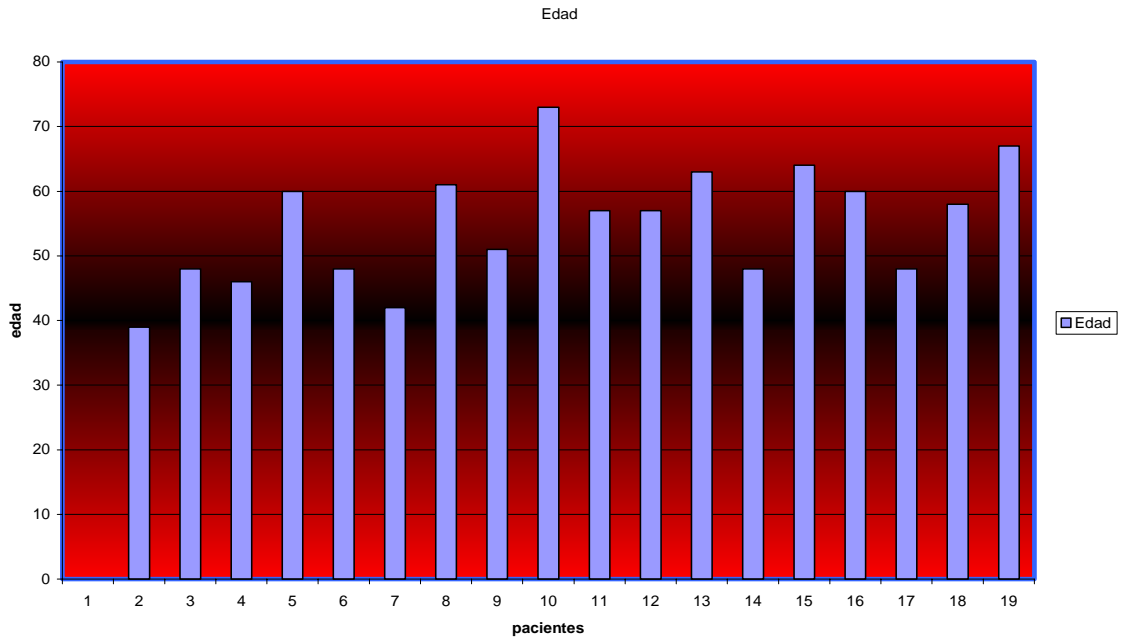
Tabla 2.

EDAD Y ETAPA CLINICA

No	Edad	Etapa Clínica
1	39	IA OVARIO, IAG1 ENDOMETRIO
2	48	IIIA OVARIO, IA MAMA
3	46	IIIC OVARIO, 1C ENDOMETRIO
4	60	IV OVOARIO, IIIB MAMA
5	48	1C OVARIO, 1A ENDOMETRIO
6	42	IA OVARIO, IAG2 ENDOMETRIO
7	61	1A OVARIO IA G2 ENDOMETRIO
8	51	IC OVARIO, IN-SITU CACU
9	73	IIA OVARIO, IN SITU VAGINA
10	57	IC OVARIO, IIIA MAMA
11	57	IIA OVARIO, IAG1 MAMA
12	63	1A OVARIO, IIA MAMA
13	48	IC OVARIO, IB G-2 ENDOMETRIO
14	64	IV OVARIO, IIIB MAMA
15	60	IC OVARIO, IIIA ENDOMETRIO
16	48	IC OVARIO, IIA MAMA
17	58	IA OVARIO , 1C G-2 ENDOMETRIO
18	67	IIIC OVARIO IB1 CACU

Figura 1

Edad



Solo 3 pacientes no presentaron disminución del Ca 125 posterior al establecimiento del tratamiento

Tabla 3

No	Ca 125 PRETRATAMIENTO	Ca 125 POSTRATAMIENTO
1	24.28	14.28
2	2323	6.4
3	628	11
4	1183	46
5	335	155
6	153	11.82
7	120	7.50
8	454	10.9
9	162.2	18.3
10	374	140
11	507	91
12	274	27
13	357	7.8
14	556	36
15	347	12.6
16	243	17.28
17	289	49
18	458	16

El 100% de los pacientes se sometidas a cirugía etapificadora de ovario y posteriormente se manejaron con adyuvancia y solo 14 pacientes recibieron 6 ciclos de quimioterapia (77%) a base de ciclofosfamida y taxanos, asociados a platino o carboplatino, solo 4 pacientes (33%) no fue necesario dar quimioterapia por la etapa clínica tabla 4. 11 pacientes se sometieron a radioterapia 8(44.4%) se dio ciclo mamario completo 50Gys, y 3 pacientes(16.7%) se dio radioterapia a pelvis 70Gys, por presentar factores de mal pronóstico en cáncer Endometrial tabla 5. Durante el periodo de observación 4 pacientes (22%) presentaron recurrencia de la enfermedad 2 pacientes se encontraban en etapa clínica IV, y los dos restantes en etapa clínica 1C, estos últimos pacientes se dio manejo adyuvante a base de ciclofosfamida y carboplatino tablas 4 y 5. el manejo de la recurrencia se manejo con Gemzar, doxorubicina, taxanos y carboplatino y en dos pacientes fue necesario realizar citorreducción de estos 4 pacientes 3 pacientes se asociaron con cáncer de mama localmente avanzado de estos 2 fallecieron y presentaban cáncer de mama etapas clínicas IIIA Y IIIB. La toxicidad mas frecuente fue nausea y vómito grado 1 y 2 en 9 pacientes (50%), neutropenia grado 1 y 2 se presento en 5 pacientes (27%), neurotoxicidad grado 1 y 2 se presento en 2 pacientes (11,1%), alopecia en un paciente (5.5%), ototoxicidad en un paciente (5.5%), y rectoragía en un paciente (5.5%). Las complicaciones postoperatorias solo se presento en un paciente (5.5%) como hernia postincisional tabla 5.

Tabla 4

Quimioterapia, solo 4 pacientes no requirieron adyuvancia

No	Quimioterapia
1	NO
2	CARBOPLATINO Y PACLITAXEL
3	CICLOFOSFAMIDA Y CARBOPLATINO
4	TAXOL Y CARBOPLATINO
5	CICLOFOSFAMIDA Y CARBOPLATINO
6	NO
7	NO
8	PACLITAXEL Y CARBOPLATINO
9	PACLITAXEL Y CARBOPLATINO
10	CICLOFOSFAMIDA Y CARBOPLATINO
11	TAXOL Y CARBOPLATINO
12	NO
13	PACLITAXEL Y CARBOPLATINO
14	CICLOFOSFAMIDA Y CARBOPLATINO
15	CICLOFOSFAMIDA Y PLATINO
16	CICLOFOSFAMIDA Y CARBOPLATINO
17	CICLOFOSFAMIDA Y CARBOPLATINO
18	TAXOL Y PLATINO

Tabla 5
RADIOTERAPIA ADYUVANTE Y MANEJO DE RECURRENCIA CLÍNICA

No	Radioterapia	Manejo de recurrencia
1	NO	SIN RECURRENCIA
2	NO	SIN RECURRENCIA
3	70 Gys a PELVIS	SIN RECURRENCIA
4	50Gys a MAMA	GEMZAR Y CAELIX
5	50Gys a MAMA	TAXOL CARBOPLATINO
6	NO	SIN RECURRENCIA
7	70Gys PELVIS	SIN RECURRENCIA
8	NO	SIN RECURRENCIA
9	NO	SIN RECURRENCIA
		PACLITAXEL +
10	50 Gys a MAMA	CARBOPLATINO+ CIRUGIA
11	50Gys a MAMA	SIN RECURRENCIA
12	50Gys a MAMA	SIN RECURRENCIA
13	NO	SIN RECURRENCIA
		TAXOL CARBOPLATINO
14	50Gys a MAMA	CIRUGIA
15	NO	SIN RECURRENCIA
16	50Gys a MAMA	SIN RECURRENCIA
17	50Gys a MAMA	SIN RECURRENCIA
18	70Gys PELVIS	SIN RECURRENCIA

TABLA 6

Intervalo entre la presentación del cáncer de ovario y segundo primario 7 pacientes (38.9%) la presentación fue sincrónica, y 8 pacientes (44.4%) se presentó el segundo primario antes y tan solo 3 pacientes el cáncer de ovario se presentó de forma inicial.

No	Fecha de cáncer de Ovario	Fecha del 2o primario
1	2001	2001 ENDOMETRIO
2	1998	2004 MAMA
3	2002	2002 ENDOMETRIO
4	2005	1997 MAMA
5	2002	1992 ENDOMETRIO
6	1999	2003 ENDOMETRIO
7	2003	2003 ENDOMETRIO
8	2000	2000 CACU
9	2005	2000 VAGINA
10	1993	1985 MAMA
11	2001	1997 MAMA
12	1998	1998 MAMA
13	2000	2000 ENDOMETRIO
14	2000	1987 MAMA
15	1996	2005 ENDOMETRIO
16	2002	1996 MAMA
17	1999	1991 ENDOMETRIO
18	2001	2001 CACU

La etapa clínica de presentación fue para IA 7 pacientes (38.9%), IC 4 pacientes (22.4%), IIA 2 pacientes (11.2%), IIIA 1 paciente (5.5%), IIIC 2 pacientes (11.2%), IV 2 pacientes (11.2%)

La sobrevida global a 5 años en este grupo de estudio fue de 68%, por etapa clínica fue la siguiente: IA 82%, IC 75%, IIA 70%, IIIA 80%, IIIC 50%, IV 50%. Dos pacientes en etapas clínicas IC y IV fallecieron durante el periodo de

estudio, se asociaron a cáncer de mama etapa clínica localmente avanzada (IIIB) grafica 2 y 4.

El intervalo libre de enfermedad global a 5 años fue de 65%, por etapa clínica fue el siguiente: IA 82%, IC 80%, IIA 60%, IIIA 80%, IIIC 50%, IV 40% grafica 3 y 4.

Figura 2

La etapa clínica más frecuente de presentación fue IA 7 pacientes (38%), y la etapa clínica IIIA solo se presentó un paciente (5.5%).

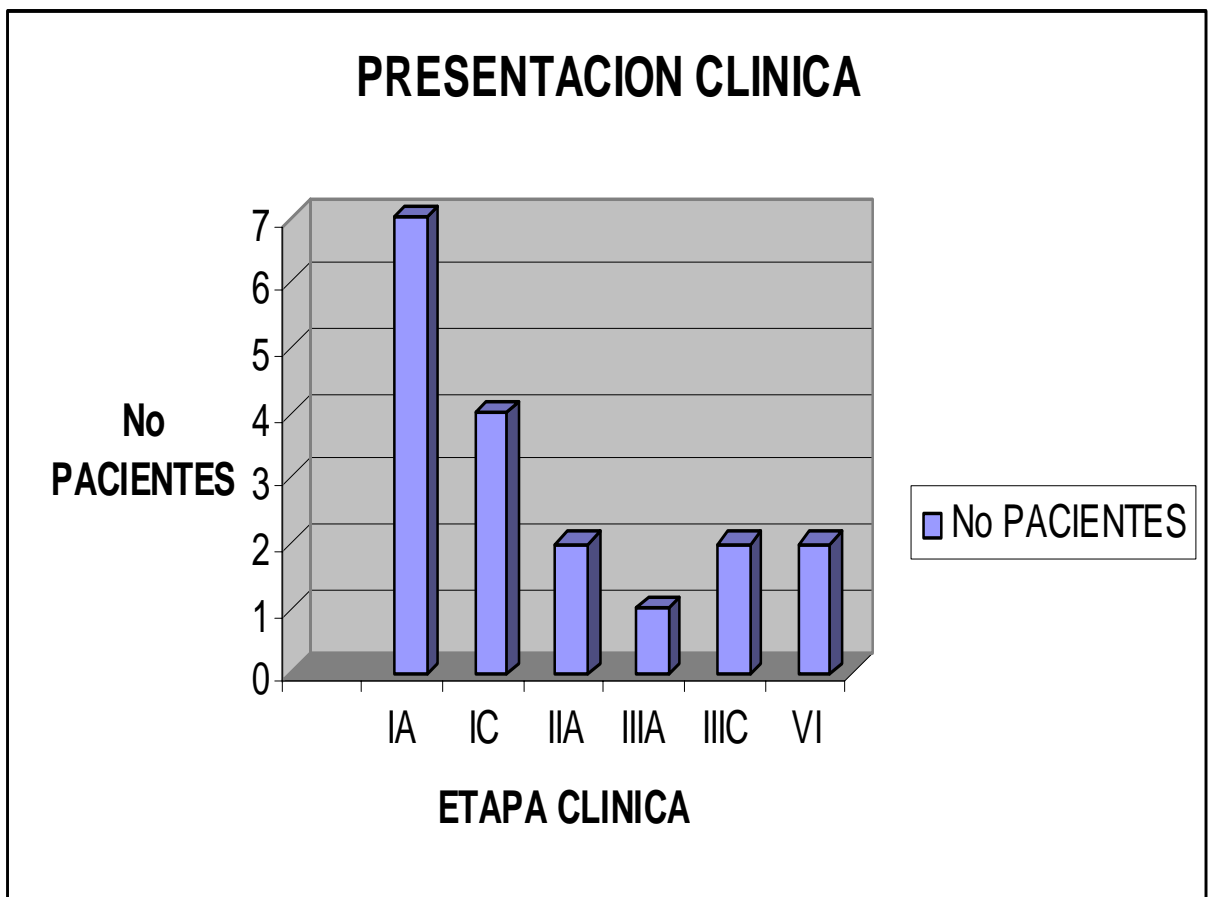


Figura 3

La sobrevida global a 5 años fue de 68%, para etapa clínica IA FUE DE 82%.

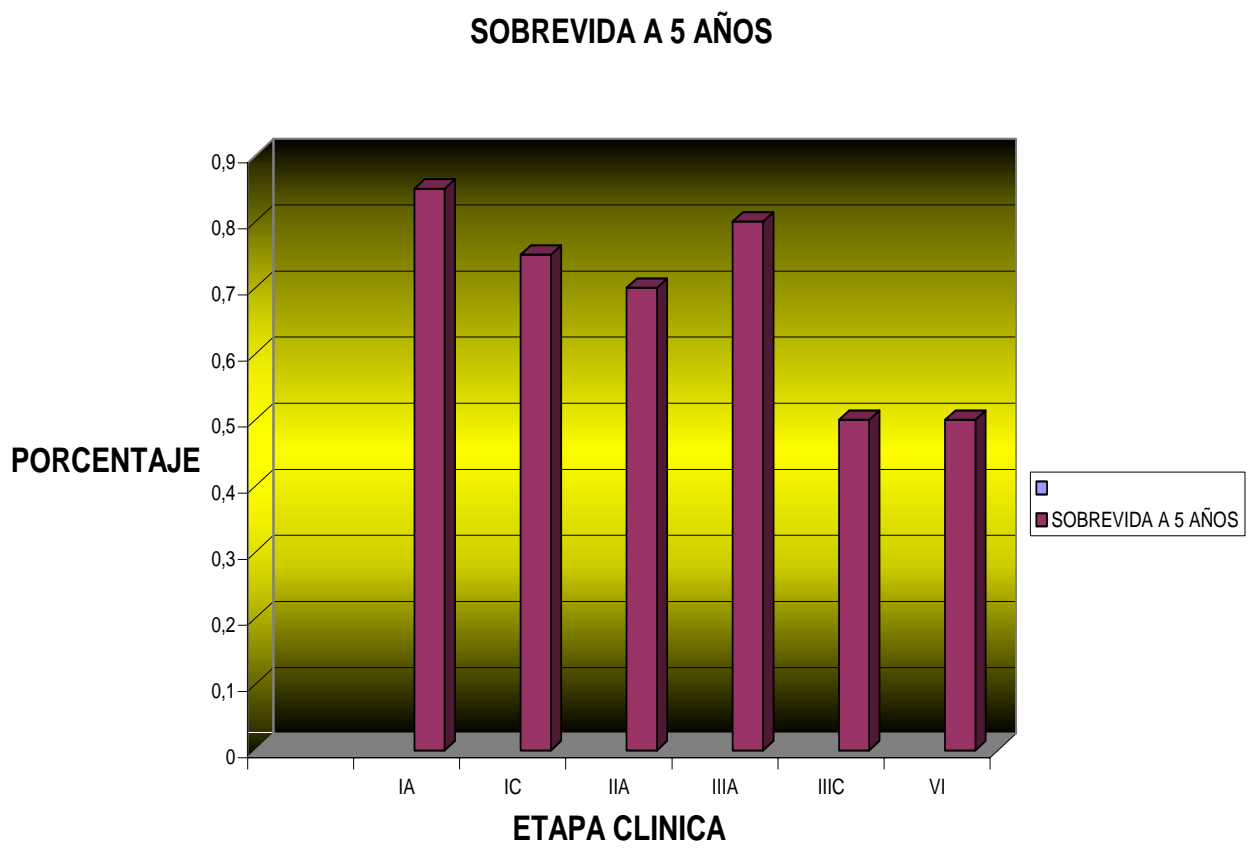
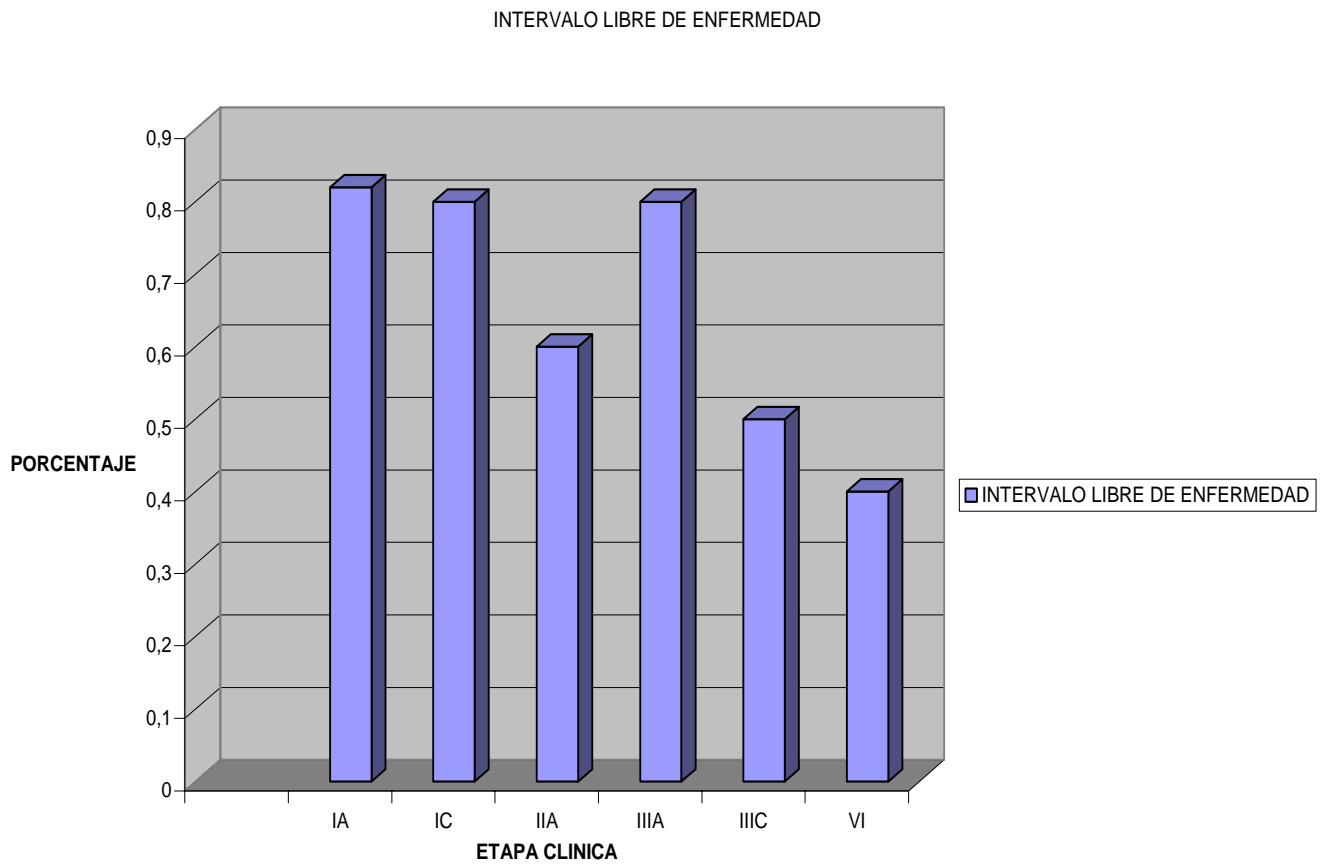


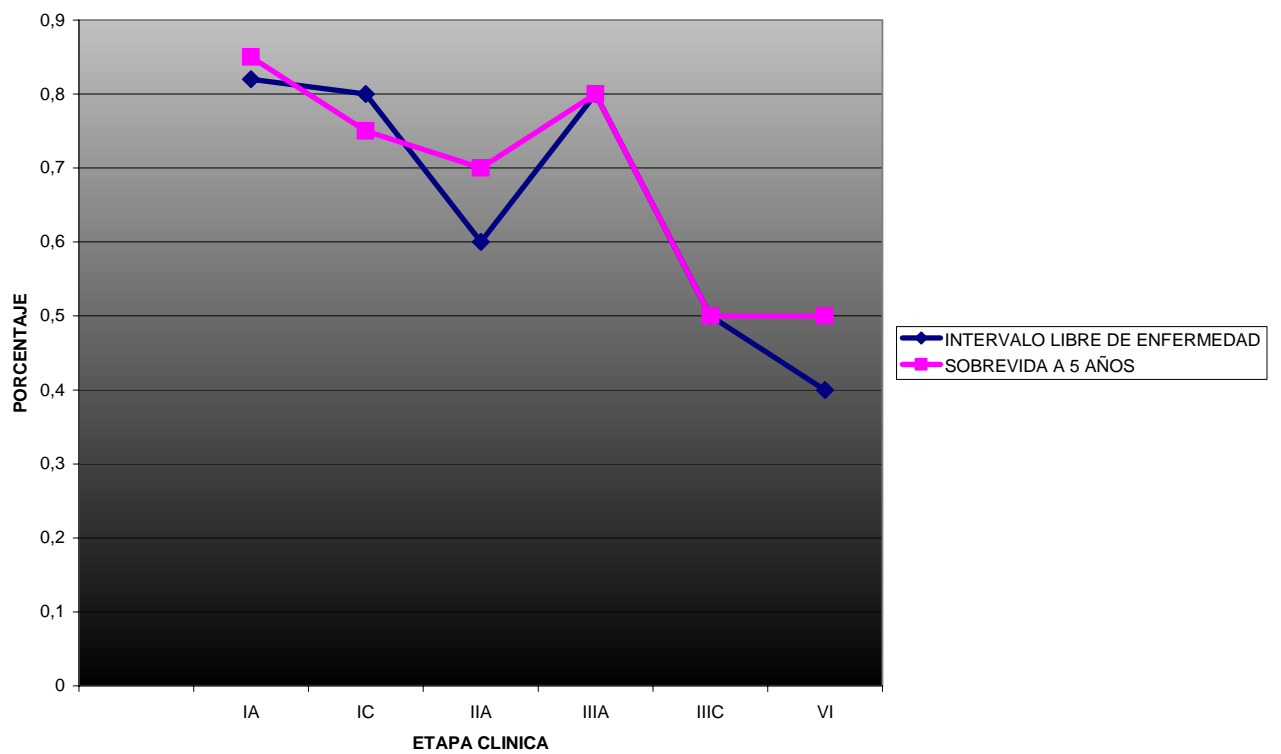
Figura 4

El intervalo libre de enfermedad global a 5 años fue de 65%.



Grafica 4

La sobrevida e intervalo libre de enfermedad.



Conclusiones

En el presente estudio , se realizo una casuística de 5 años de evolución donde se valoraron pacientes con cáncer de ovario y segundos primarios , se asocio más frecuentemente a cáncer de endometrio en el 44.4% seguido del cáncer de Mama en 38.9% con cáncer endometrial , se han establecido síndromes como el de Mama-Ovario así como mutaciones genéticas como el BRCA-1, BRCA-2, descendencia Azhkenazi, inestabilidad microsomal mutaciones en gen PTEU, perdida de la eterogenisidad , que se asocian a cáncer de Ovario y segundos primarios. Nosotros solo observamos 2 casos (11.2%), con cáncer cervico-Uterino, a pesar que la principal neoplasia en mujeres es esta patología. Dentro de los factores de riesgo que encontramos para recurrencia y mortalidad destaca que en los 2 pacientes que fallecieron tenían el antecedente de carcinoma Ductal de Mama, localmente avanzada etapa clínica IIIIA y IIIB, uno de estos paciente se manejo con ciclofosfamida y Carboplatino, 4 pacientes presentaron recurrencia y 3 de estos pacientes se manejaron con Ciclofosfamida y Carboplatino. La literatura reciente menciona que el manejo adyuvante de pacientes con cáncer de ovario de inicio es con taxanos y derivados del platino. Tres de 4 pacientes que presentaron recaídas se asociaron a cáncer Ductal de mama localmente avanzado etapas clínicas IIB, IIIA, IIIB. 2 pacientes de los que presentaron recaída el Ca-125 no presentaron reducciones a niveles normales. De los pacientes que presentaron recurrencia a tres pacientes se realizo cirugía de intervalo. De los cuatro pacientes que presentaron recurrencia de al enfermedad se asociaron al segundo primario de forma sincrónica.

Los factores de riesgo que encontramos asociados con la mortalidad es la presencia de de cáncer de Mama localmente avanzado, así como quimioterapia a base de Ciclofosfamida y Carboplatino.

Los factores de riesgo para recurrencia de la enfermedad, se asocia a Cáncer de mama localmente avanzada, así como la persistencia de elevación de Ca-125 posterior a tratamiento, tipo de quimioterapia y segundo primario secuencial.

La sobrevida global a 5 años, para pacientes con Cáncer de Ovario asociado a un segundo primario fue de 68% e intervalo libre de enfermedad a 5 años fue de 62%.

Discusión

De una revisión de la literatura médica parece que los individuos que han desarrollado una neoplasia maligna podrían estar en un mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia. Esto es razonable, porque el primer tumor probablemente fue causado por agentes o mutaciones genéticas, que aun están actuando y los agentes iniciadores y promotores no han sido erradicados.

La incidencia de tumores malignos aumenta con la edad incluyendo la presencia de neoplasias primarias múltiples.

Encontramos que la sobrevida a 5 años en Cáncer de ovario epitelial asociado a un segundo primario fue de 68% acorde a la literatura, por etapas clínicas, concuerda con las etapas clínicas tempranas la 82% vs 86.9%, EC Ic 75% vs 79%, EC IIa 70% vs 66.6%, sin embargo en etapas mas avanzadas encontramos una mayor sobrevida a 5 años; EC IIIa 80% vs 41%, EC IIIc 50% vs 23% y EC IV 50 vs 11.1%. Estos datos tienen un sesgo debido a la pobre población de pacientes que se presenta en la presente recopilación de 5 años.

Existen factores de riesgo que pueden predecir recurrencia y mortalidad en esta patología. Desgraciadamente en el presente trabajo todos los pacientes con cáncer de Ovario presentaron una estirpe histológica en común por lo que no es posible tomarlo como factor de riesgo.

Bibliografía.

1.- Irving.J. Synchronous Endometrioid carcinomas of the uterine corpus and ovary: alterations in the B-catenin(CTNNB1) pathway are associated with, independent primary. Human Pathology; vol 36,2005;pp 605-619.

2.- Machin P, et al, CTNNB1 mutations and Beta-catenin expression in endometrial carcinomas; Hum. Pathology ;2002; 33;200-11.

3.- Kaneki.E. Frequent microsatellite instability in synchronous ovarian and endometrial adenocarcinoma and its usefulness, for differential diagnosis, Human Pathology: vol 12, Dic 2004;pp 1484-1493

4.- Tang M , et al, Microsatellite analysis of synchronous and metachronous tumors, a tool for double primary tumor and metastasis assessment. Diagn Mol Pathol,112; 151-159: 2000.

5.- Olawaiye. A. Analysis of time interval between diagnosis in women with double primary breast and ovarian or primary peritoneal cancers. Gynecologic Oncology vol 94 2004; pp 276-802.

6.- Shannong C, et al, incidence of microsatellite instability in synchronous, tumors of the ovary and endometrium. Clin cancer Res 9; 1387-1392;2003

7.- Fuji. H. Genetics of Synchronous uterine and ovarian endometrioid carcinoma combined. Analyses of loss of heterozygosity(PTEN) mutation and microsatellite instability. Human Pathology; Vol. 33; Vol. 33; pp. 421-436. April 2002.

8.- Halperin. R. et al, simultaneous carcinoma of the endometrium and ovary vs endometrial, carcinoma with ovarian metastases; A clinical and immunohistochemical determination. Int. J. Gynecol: 13: 32-37 2003.

9.- Bussaglia.E. et al; PTEN mutations in endometrial carcinomas. A molecular and clinicopathologic analysis 6738 cases. Hum; Pathol; 31; 312-317; 2000,

10.- Sato. N. et al. Loss of heterozygosity on 10q 23,3 and mutation of the ovary; possible sequence progression from benign endometrial cyst of the ovary; possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary; Cancer, res 60; 7052-756, 2000.

- 11.- Schorge.J. Germline BRCA 1 y 2 mutations in non-Askenazi familias, with double primary breast and ovarian cancer. Gynecologic Oncology; vol 83, 2001. pp 383-387.
- 12 .- Weber.BL. et al, Ovarian cancer risk reduction offer bilateral prophylactic Oophorectomia in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers; AM. J. Hum Genet;67; 59-68: 2000
- 13.- Fishman.A. Patients with double primary tumors in the breast and ovary clinical characteristics and BRCA1 y 2 mutations status.Gynecologyc Oncology.vol 79; 2000; pp 72-78.
- 14.- Eisen, et al, Reduction in breast cancer risk following bilateral prophylactic oophorectomia in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers; AM. J; Hum Genet; 58-67; 2000
- 15 .-Rebbrck.TR. Preventiva and Observation of surgical and points study grup prophylactic Ophorectomy in carriers of BRCA 1 y BRCA 2 mutations. N Eng J MedÑ 360; 1616-22; 2002.
- 16 .-Iversen.ES. eta al, Genetic susceptibility and survival; application to Breast Cancer. J AM. Assoc, Stat; 95; 28-42; 2000.
- 17 .-Lynch. HT. et al, Hereritary breast-ovarian cancer the bedside; role of the medical oncologist. J Clin Oncol; 21; 740-53; 2003.
- 18.- Disaia Philip. Oncología Ginecológica Clínica, sexta edición, editorial Elsevier Science 2002.