



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

TUMORES METASTÁSICOS A OVARIO: ANÁLISIS

SISTEMÁTICO. INSTITUTO NACIONAL DE

CANCEROLOGÍA DE MÉXICO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. HUGO MAURICIO VÁZQUEZ GARCÍA

DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN

DIRECTOR DE TESIS



MÉXICO, D.F.

2012



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**Tumores Metastásicos a Ovario: Análisis Sistemático. Instituto
Nacional de Cancerología de México.**

Dr. David Francisco Cantú de León

Director de Tesis

Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia

Coordinadora de Enseñanza

Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Hugo Mauricio Vázquez García

Médico Residente de Tercer Grado Ginecología Oncológica

Autor

Instituto Nacional de Cancerología

DEDICATORIA

A Mi esposa Velda por acompañarme día con día en cada paso de mi desarrollo como médico y en mis sueños; por su tolerancia, por su paciencia y por estar conmigo en todo momento de mi vida personal y profesional, pero sobre todo por ser mí esposa.

A mi hijos Renata y Mauricio, porque sin saberlo me han dado las ganas de terminar mis metas. Por cada uno de esos momentos que estuve ausente para ellos fortalezca nuestra relación en un futuro cuando estemos juntos.

A mi Familia Pepe, Mirtha, Joel y Adriana por apoyarme y enseñarme aquello que solo se aprende cuando uno forma parte de ella, a vivir.

A mis suegros Evangelina y Armando. Gracias a por su apoyo incondicional en cada momento.

ÍNDICE

Tumores Metastásicos a Ovario: Análisis Sistemático. Instituto Nacional de Cancerología de México.

Capítulo No. 1

Introducción	1
Resumen	3
Planteamiento del Problema	4
Marco Teórico	5

Capítulo No. 2

Objetivos	16
Justificación	17
Material y Métodos	18

Capítulo No. 3

Resultados	31
------------	----

Capítulo No. 4

Conclusiones	42
--------------	----

Capítulo No. 5

Bibliografía	44
--------------	----

INTRODUCCIÓN

Los tumores metastásicos del ovario constituyen el 5-6% aproximadamente de todos los tumores malignos del ovario. Representan un dilema diagnóstico ya que se requiere una evaluación anatomopatológica exhaustiva por un patólogo experimentado, sobre todo cuando se presenta como una manifestación inicial sin que se haya documentado aún el origen del tumor maligno primario.

Frecuentemente mimetizan neoplasias primarias de ovario morfológicamente y clínicamente. Además de esto, las características radiológicas de este tipo especial de tumores presentan una alta variabilidad lo que dificulta su diagnóstico inicial y de manera temprana.

Se trata de tumores con un pronóstico sumamente sombrío ya que la gran mayoría de los pacientes afectados muere dentro del primer año al diagnóstico de esta enfermedad aún con tratamiento. A este grupo de neoplasias pertenece el tumor de Krukenberg que puede llegar a constituir del 30-40 % de los cánceres metastásicos en este órgano en distintas series.

La mayoría de los tumores metastásicos a ovario son originados del tracto gastrointestinal, mama y de origen ginecológico. Más comúnmente: estomago, colon-recto, vesícula-vía biliar, mama y endometrio; otros sitios primarios pero de raro involucro son: intestino delgado, apéndice, páncreas, cuerpo uterino, cérvix, vejiga y pelvis renal. (4,5,14,18,19,21,22,23,24,26,27)

Los tumores metastásicos a ovario carecen de un abordaje diagnóstico y un tratamiento estandarizado en la literatura actual. Lo que hace útil la descripción detallada de una serie de casos en una institución nacional de concentración para el manejo de cáncer, con la finalidad de observar de manera amplia el panorama de esta patología en México. Intentando brindar un tratamiento más dirigido a las mujeres afectas con este tipo de patología y así mejorar su pronóstico.

En esta tesis se realizará un análisis de una serie de 99 casos del Instituto Nacional de Cancerología de México (INCan), entre enero de 1986 hasta enero del 2012. Se describirá y correlacionarán las características clínicas de las neoplasias, sitio de enfermedad primaria, tipo de tratamiento, periodo libre de enfermedad y la sobrevida general. Así como una comparación de estas variables entre 2 subgrupos (Tumores metastásicos a ovario / No Krukenberg y tumores de Krukenberg).

RESUMEN

Objetivo: Describir y correlacionar las características clínicas de las neoplasias, sitio de enfermedad primaria, tipo de tratamiento, periodo libre de enfermedad (PLE) y sobrevida general (SV). Comparación de subgrupos (Tumores metastásicos a ovario / No Krukenberg y Tumores de Krukenberg). **Materiales y métodos:** Análisis retrospectivo de una serie de 99 casos de pacientes con diagnóstico de tumor metastásico a ovario en el Instituto Nacional de Cancerología de México. **Resultados:** edad media de 43.2 años, 24 (25%) pacientes mayores a 50 años. Signos y síntomas más frecuentes: dolor abdominal (66.6%), aumento de perímetro abdominal (50%), 15% asintomáticas. Ascitis 47.9%, bilateralidad 61.4%, diámetro medio tumoral: 12.4 cm, 52% mayor de 10 cm. 27% presento adherencias. Diagnóstico de tumor primario anterior a TM en 49.4%, el 29.1% carcinomas primarios correspondieron a estómago, 23.2% mama, 10.1% colon, 21.2% otros sitios. En 13.1% no se identifico tumor primario. 52.0% con afección de ovarios, abdomen y pelvis, 14.5% confinada a ovarios. 73.9% no presentó PLE. Todos los pacientes fueron sometidos algún procedimiento quirúrgico. 74.7% presento enfermedad residual macroscópica post-tratamiento, 95.9% de estos no presentaron PLE. La mediana de sobrevida 7 meses, IC 95% de 2.3 a 11.6 meses. La media de intervalo entre diagnóstico de TK e identificación del tumor primario 12.5 meses. **Conclusión:** Comparando los subgrupos el TK presento menor PLE, mayor porcentaje de enfermedad macroscópica post-tratamiento y afección de ovarios, pelvis y abdomen al diagnóstico. Dentro de las características histopatológicas presento mayor porcentaje de afección estromal; folicular, componente sólido y permeación linfovascular.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los tumores metastásicos a ovario son neoplasias infrecuentes y de pobre pronóstico al momento de su diagnóstico, que hasta el momento por no contarse con series nacionales representativas de la mismas es necesario acumular mayor información que pueda ser de utilidad para brindar un tratamiento más dirigido a las mujeres afectas con este tipo de patología y así mejorar su pronóstico.

MARCO TEÓRICO.

El ovario representa un blanco frecuente de metástasis de otras neoplasias malignas provenientes de sitios distantes y constituye el principal órgano reproductor femenino afectado por este tipo de lesiones. (14,18,22,23,25 38,39,40)

Los tumores metastásicos a ovario representan aproximadamente del 5 al 6% de la totalidad de los tumores malignos de ovario en la literatura internacional, (3,4,20,22,23,24,38,39,40,42,43) pero existe reportes de incidencia con cifras hasta el 30 % en zonas que podrían considerarse endémicas para el diagnostico de cáncer gástrico. (14,18,20,25)

Los tumores metastásicos a ovario carecen de un abordaje diagnostico y un tratamiento estandarizado en la literatura, y conllevan a un mal pronóstico al momento de su diagnóstico.

Es difícil conocer con precisión la incidencia real de este tipo de tumores, ya que pueden ser encontrados incidentalmente durante cirugía, autopsia o en el curso de alguna ooforectomía profiláctica. (14) Muy a menudo, la “colonización” maligna solo se expresa como micrometástasis, de evolución subclínica, únicamente patentes en el examen histológico. (22,23,24,26,27).

Se estima que el 70% de las metástasis a ovario serán bilaterales. Por otra parte se describe que entre 10 al 20 % de los tumores bilaterales de ovario serán de origen metastásico. (22, 23, 24, 27)

Frecuentemente los tumores metastásicos a ovario mimetizan neoplasias primarias de ovario morfológicamente y clínicamente. (22, 23) Además de esto, las características radiológicas de este tipo especial de tumores presentan una alta variabilidad lo que dificulta su diagnóstico inicial y de manera temprana. (22)

Ocasionalmente las pacientes afectadas tienen bien documentado el diagnóstico de neoplasia maligna en algún otro sitio, pero en la mayoría de los casos ocurre como primera manifestación de la enfermedad. (23)

Tradicionalmente a los tumores malignos que se extienden directamente al ovario se les refiere como secundarios (extensión directa de sitios adyacentes) o metastásicos (extensión desde sitios distantes). Sin embargo por conveniencia toda extensión maligna a ovario se denomina como metástasis. (1,5, 22)

Entre los hallazgos microscópicos sugerentes más no diagnósticos de metástasis ováricas son: depósitos superficiales y crecimiento de múltiples nódulos discretos dispersos en el ovario, permeación linfo-vascular, invasión de estructuras foliculares normales y variación en el patrón de crecimiento entre un nódulo y otro. La probabilidad de metástasis aumenta al documentar hallazgos

inusuales para una neoplasia primaria de ovario o si la morfología es mucinosa o de tipo endometroide. (1,5, 23, 38)

Es importante mencionar que algunos tumores metastásicos particularmente los de tipo mucinoso pueden contener áreas grandes de apariencia limítrofe o benignas lo que es llamado fenómeno de maduración (1,5, 23,38)

Dentro de las características macroscópicas se documentan en su mayoría como tumores de predominio sólido, de afección bilateral, de moderado tamaño (menor a 10 cm). (23,38)

Las pacientes con metástasis ováricas tienden a ser más jóvenes que las que presentan el mismo primario sin afección ovárica. Esto mismo se describe al comparar tumores metastásicos a ovario de origen ginecológico contra los de origen no ginecológico.(1,5, 22, 25, 38)

La mayoría de los tumores metastásicos a ovario son originados del tracto gastrointestinal, mama y de origen ginecológico. (4,5,14,18,19,21,38,39,40,42) más comúnmente: estomago, colon-recto, vesícula-vía biliar, mama y endometrio; otros sitios primarios pero de raro involucro son: intestino delgado, apéndice, páncreas, cuerpo uterino, cérvix, vejiga y pelvis renal.(3,4,6,19,21,22,38). La tendencia a la colonización preferencial del ovario por algunas neoplasias digestivas esta hoy en día bien documentada. (6,23,27)

Leucemia y linfomas también son descritos como sitios de enfermedad primaria sin embargo a estos se les denomina infiltración no propiamente enfermedad metastásica. (3,26)

Se han descrito varias vías de propagación para las metástasis a ovario: por contigüidad, sanguínea, linfática y transperitoneal (3,15,18,20,21,22,23,24,27) el mecanismo por el cual las células metastásicas de origen no ginecológico llegan a ovario es incierto, a excepción del caso de diseminación directa, (14) si bien se acepta que en la mayor parte de los casos el transporte se realiza por vía linfática o sanguínea. (22,23,24,27)

Megibow et al., 1985 en un intento por explicar la selectividad de las células cancerosas hacia el ovario, postuló que la aumentada vascularidad ovárica de la mujer fértil o la superficie lesionada por una reciente ovulación pueden ser factores determinantes para la alta incidencia de metástasis a ovario en las mujeres premenopáusicas. (15,5) Lou G et al, propone la sobre-expresión del factor vascular-endotelial de crecimiento (VEGF), las metaloproteínas proteolíticas tipo 2 y 9; y la molécula de adhesión CD44v6 como factores determinantes en el proceso de invasión y metástasis de los tumores primarios, metastásicos.(8)

Desde el punto clínico, los tumores de ovario suelen evolucionar silenciosa y libremente hacia el abdomen sin producir molestias, hasta que adquieren un

mayor tamaño. No resulta extraño que se consulte por aumento de volumen abdominal, o que sea detectado al azar durante un examen abdominal. Los tumores ováricos metastásicos suelen producir dolor en el abdomen inferior y signos de compresión sobre órganos vecinos, (4,20,22,38) al menos el 90% de los pacientes presentaban sintomatología de involucro ovárico. (12,22)

Pueden presentarse otros síntomas menos frecuentes como sangrado anormal y manifestaciones androgénicas por luteinización estromal, frecuentemente en mujeres embarazadas. (3,7,22, 38) Hornung et al describen un caso de un Tumor de Krukenberg y fuertes signos de virilización en una mujer de 41 años no embarazada. (6) Cetin B et al, reportan un caso de síndrome de pseudomeigs y lo describen como el segundo publicado en la literatura. (9)

En algunos casos es difícil distinguir si se trata de un tumor primario de ovario o metastásico. Esto especialmente ocurre en el cáncer de colon, se describe que el 45% de los tumores metastásicos de colon a ovario se diagnostican previamente como primarios de ovario. (14) Las metástasis de adenocarcinoma de colon son los tumores que simulan con mayor frecuencia un carcinoma primario de ovario, se estima que el 10-30% de las mujeres con carcinoma de colon presentaran focos tumorales secundarios en el ovario. (24,26,27) A simple vista son indistinguibles del carcinoma ovárico primario; en el examen microscópico se ve que en muchas veces simulan un carcinoma cistoadenocarcinoma ovárico. (26)

Una interesante neoplasia de ovario de carácter metastásico es, sin duda, el denominado Tumor de Krukenberg (TK), que puede llegar a constituir del 30-40 % de los cánceres metastásicos en este órgano. (9,20,23, 39) Incidencia que puede variar según el área geográfica estudiada y la incidencia propia de los tumores primarios. El TK puede considerarse el 1 - 2% de los tumores malignos de ovario en algunas instituciones. (22,23, 38)

El término Tumor de Krukenberg es frecuentemente usado de manera errónea para designar todas las metástasis a ovario provenientes del tracto gastrointestinal, o cualquier metástasis que afecte al ovario sin importar su origen, pasando por alto las características histológicas propias del Tumor de Krukenberg. (3)

Este tumor fue descrito por primera vez en 1896 por Friedrich Krukenberg (5,6,9,19,21) como un fibroma primitivo que se distingue por células mucosecretoras en forma de *bague à châton* o anillo de sello. (5,19,21) En 1854, sir James Paget fue uno de los primeros en describir un tumor similar al que porta el nombre de T. de Krukenberg en la actualidad, en su escrito "lectures notes on surgical pathology" (4,5) describió una distintiva forma de tumor de ovario asociado a cáncer mamario o gástrico de naturaleza firme y fibrosa, mas no describe si el tumor en ovario era primario o secundario. (4,5)

A pesar de la descripción previa de Paget, la designación del epónimo de Krukenberg fue basada en la descripción de 5 casos de tumores bilaterales del ovario que hizo el Dr. Friedrich Ernst Krukenberg en 1896. Aunque el interpreto erróneamente la neoplasia como un fibrosarcoma mucocelular primario del ovario, denominándolo “carcinomatodes”. (4,5,18,20)

El Dr. Julius Jarcho describe un caso publicado en el “catalogo del real colegio de cirujanos en inglaterra en 1846” que corresponde claramente con un Tumor de Krukenberg, aunque como Paget no se vinculo al cáncer de estomago con el cáncer de ovario. (5)

Seis años más tarde, en 1902. Schlagenhauser describe una serie de 79 casos (61 de origen gástrico) con lo que se le atribuye el crédito de establecer la naturaleza epitelial metastásica del tumor y de identificar al cáncer gástrico como principal origen. (4,5) aunque se menciona que un año antes Kraus, ya había descrito la naturaleza metastásica de los tumores de ovario en el cáncer gástrico, y que además fue el primero en usar el epónimo de Krukenberg. (5)

En 1902, Wagner también hace uso del epónimo de Krukenberg en el titulo de su publicación y describe ampliamente la morfología del cáncer gástrico primario, y su apariencia en las metástasis ováricas. (5)

El Tumor de Krukenberg ha sido objeto de especial interés por su mal pronóstico, ya que las lesiones generalmente no son descubiertas hasta que la enfermedad primaria se encuentra avanzada, por tanto, la mayoría de las pacientes fallecen dentro del primer año del diagnóstico. (3,4,6,10,12,14,20,22,23,38,39)

Aunque pueden aparecer a cualquier edad, se observa más frecuentemente alrededor de 30 a 40 años, y es mucho menor su incidencia durante la menopausia. (2,4,5,6,7,9,10,12,16,18,22) su evolución clínica se caracteriza por el crecimiento rápido; el proceso ocurre de manera bilateral en un 60 a 80 % de los casos, (3,4,7,10,12,17,18,19,20,22,23,26,27,38,39) a menudo acompañado de ascitis. (4,5,12,18,21)

Desde el punto de vista macroscópico, constituyen tumores sólidos que tienden a conservar la forma general de los ovarios; su superficie es lisa, irregularmente esférico, aunque puede ser nodular francamente. Además, aunque hayan alcanzado un tamaño considerable, están generalmente propensos a quedar libres, sin adherencias a estructuras circundantes. (4,7,18,23,21) de tamaño moderado, (3,5,12,22) esto es variable regularmente mayor a 5 cm, con un promedio de 10 cm, rara vez exceden los 20 cm. (5,38) al corte predominantemente blanco grisáceo o amarillo pálido, con frecuentes áreas de coloración café o rojo en presencia de necrosis o hemorragia. Consistencia firme, carnosa (esponjoso) o gelatinosa, esto depende de la cantidad de edema

o mucina dentro del estroma, de la hiper celularidad estromal y fibrosis.

(4,5,7,22,24,27,38)

Al examen microscópico, son adenocarcinomas (carcinomas mucocelulares) con apariencia histológica distintiva, observando una infiltración difusa del estroma ovárico por células en anillo de sello, que contienen abundante mucina, (3,4,5,6,7,18,19,20,21) por lo cual los alemanes les llamaron “siegelringzellen” (células de anillo de sello), (21) muchas variaciones a este patrón se han observado. (7)

Como definición el TK se describe como pequeñas agrupaciones de células epiteliales mucíparas, incluidas en un estroma fibroso, más o menos maduro, (infiltración difusa del estroma ovárico) que en algunos casos puede adoptar un aspecto francamente sarcomatoide. Las células mucosecretoras muestran un perfil peculiar, caracterizado por el cúmulo de material mucoso y consiguiente desplazamiento periférico del núcleo, el cual se aplana y comprime contra la membrana, confiriendo en conjunto la forma de una sortija o anillo de sello, estas presentes al menos en el 10% de la totalidad del tumor. (22,23,24,27) figura 1. / anexos .(25)

Las células en anillo de sello en pequeñas o grandes agrupaciones, de contorno tenue, redondeada u oval; presentan un citoplasma generalmente pálido y vacuolado, pero puede ser basófilo o eosinófilo y mucina dentro de ellas, fácilmente demostrable con tinción de ácido periódico-schiff (pas). El estroma es usualmente edematoso, pero puede recordar un típico fibroma, los cúmulos de

mucina suelen ser copiosos. Células estromales luteinizadas pueden ser observadas, sobre todo en pacientes embarazadas. (22,38)

El panel de inmunohistoquímica puede ser imprescindible para determinar el sitio del tumor primario: cdx2+/hep par 1+/er-/ sugiere origen gástrico; muc2+/cdx2+/muc5ac+/muc-1/her par 1-/er-/ sugiere origen en colon; muc1+/ck7+/er+/ sugiere origen en mama. (4,22,38)

Dentro del diagnostico diferencial del TK se encuentran:

Los *Tumores de Células de Sertoli (SLCT)*, que pueden presentar células estromales luteinizadas, pero carecen de células en anillo de sello y exhiben patrones característicos de SLCT; los *carcinomas de células claras con células en anillo de sello*, estos presentan papilaridad lo cual es característico de este tipo de tumores y es a menudo están asociados a endometriosis; *tumor carcinoide mucinoso con células en anillo de sello*, generalmente presenta mejor diferenciación citológica y de arquitectura que el TK, es infrecuentemente bilateral, y puede estar asociado a un quiste dermoide o rara vez a un quiste epidermoide; *el fibroma*, el cual con un cuidadosa búsqueda de células en anillo de sello establece el diagnostico; *el tumor estromal esclerosante* donde las células en anillo de sello de este tumor no presenta mucina sino lípidos; *el tumor estromal en anillo de sello*, donde las vacuolas en este tumor son mucina negativas. (5,13,22)

Otras lesiones que aparentan tumoraciones como: la *histiocitosis mucicarminofilica*, donde las células son PAS negativas; e *inclusiones corticales del ovario*, mucina negativas, posiblemente por cambios hidrópicos del citoplasma. (5,13,22,38)

Se han intentado describir características propias del TK en imágenes de resonancia magnética nuclear / t2 para el diagnóstico temprano de la enfermedad, como típicamente la bilateralidad de la lesión, márgenes y su configuración oval, el observar tumores sólidos que muestran imágenes heterogéneas de alta y baja intensidad. Se describen áreas de intensidad disminuida de localización al azar o periférica que histológicamente corresponden al incremento de la celularidad y fibrosis; y áreas de intensidad aumentada que representan áreas edema del tejido conectivo al corte. (3,17) sin embargo los resultados son sugestivos mas no específicos para el diagnóstico de TK. (17)

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Describir y correlacionar las características clínicas de las neoplasias, sitio de enfermedad primaria, tipo de tratamiento, periodo libre de enfermedad (PLE) y sobrevida general (SV). Así como la comparación de estos resultados entre 2 subgrupos (Tumores metastásicos a ovario / No Krukenberg y Tumores de Krukenberg) en una serie de 99 casos de tumores metastásicos a ovario y de un subgrupo de esta serie de 28 casos de tumores de Krukenberg diagnosticados en el Instituto Nacional de Cancerología de México, desde enero 1986 hasta enero del 2012.

JUSTIFICACIÓN

Con respecto a los tumores metastásicos a ovario y al tumor de Krukenberg, en la actualidad no se cuenta con la descripción detallada de una serie de casos en alguna institución nacional de concentración para el manejo de cáncer, con finalidad de observar el panorama de esta patología en México.

Esto es de suma importancia, ya que constituye un dilema diagnóstico por no cursar con un cuadro clínico característico, y el requerir de una evaluación histopatológica exhaustiva y experimentada. Además de no contar con un consenso actual sobre el manejo adecuado de esta patología y presentar un pronóstico sumamente pobre, con alta mortalidad al año del diagnóstico, esto aun con tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Transversal

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

EN RELACIÓN AL MÉTODO DE OBSERVACIÓN

Observacional

EN RELACIÓN AL TIPO DE ANÁLISIS

Analítico Descriptivo

EN RELACIÓN A LA TEMPORALIDAD

Retrospectivo

LUGAR Y DURACIÓN

Se realizará la revisión de los expedientes físicos y electrónicos de las pacientes con el diagnóstico de “Tumor Metastásico a Ovario” de acuerdo a los criterios de inclusión y se construirá la base de datos para así obtener los datos de las variables identificadas y realizar el análisis respectivo.

UNIVERSO

Mujeres con diagnóstico de Tumor Metastásico a Ovario en el Instituto Nacional de Cancerología que cuenten con expediente clínico y electrónico en el Instituto Nacional de Cancerología y que cumplan con los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Diagnóstico confirmado de tumor de metastásico a ovario. (Reporte histopatológico)
- Tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología de México (INCan)
- Expediente clínico completo físico y electrónico (historia clínica, notas de evolución y tratamientos, registro de cirugía, reportes de estudios de extensión).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No contar con información en el expediente clínico.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- No posibilidad de completar las variables contempladas para evaluación.

FINANCIAMIENTO

- No se requieren fuentes externas de financiamiento.

DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES EN ESTUDIO.

En cuanto a estadística descriptiva, se entienden las variables divididas entre:

- Variables nominales (*dicotómicas o binarias*)

Características clínicas

- Asintomática
- Aumento de perímetro abdominal
- Distensión abdominal
- Dolor abdominal
- Sangrado uterino anormal/amenorrea
- Virilización
- Hirsutismo / no virilización
- Pérdida de peso
- Dificultad respiratoria
- Dolor torácico
- Dolor lumbar
- Dolor epigástrico
- Tos
- Edema
- Náusea
- Emesis
- Astenia y adinamia
- Familiares/1ra. Línea con diagnóstico de cáncer.

Hallazgos quirúrgicos:

- Ascitis
- Bilateralidad
- Adherencias
- Sólido
- Quístico
- Sólido/quístico

Tumor Primario

- Diagnóstico anterior al diagnóstico de tumor metastásico a ovario.
- Posterior al diagnóstico de tumor metastásico a ovario.
- Durante el diagnóstico de tumor metastásico a ovario.
- Enfermedad residual macroscópica post-tratamiento de tumor metastásico a ovario.
 - Ausente
 - Presente
- Periodo libre de enfermedad
 - No tiene

Características Histopatológicas

- Estroma
 - Quístico
 - Sólido
 - Nódulos subcápsulares
 - Heterogenicidad
 - Folículos
 - Permeación Linfo-vascular (PLV)
 - Ruptura Cápsular
 - Lesión asociada
 - Ovario residual
 - Células individuales
 - Retracción
- Variables nominales (*policotómicas*)

Tumor primario

- Localización (tumor primario)
 - Estómago
 - Colon y recto
 - Vesícula o vía biliar
 - Mama
 - Melanoma

- Otros *
- Incierto
- Extensión de enfermedad
 - Confinada a los ovarios.
 - Ovarios y cavidad pélvica.
 - Ovarios, abdomen y pelvis.
 - Extensión fuera del abdomen o pelvis.

Tratamiento

- Quirúrgico
 - Exéresis tubo-ovárica unilateral
 - Exéresis tubo-ovárica bilateral
 - Histerectomía + exéresis tubo-ovárica bilateral
 - Lape + Toma de Biopsia.
 - Citorreducción
 - Resección multiorgánica
- Quimioterapia
- Quirúrgico y quimioterapia
- Soporte

Quimioterapia

- Tipo de QT.
 - Inducción
 - Adyuvante
 - Paliativo

- Quimioterapia prequirúrgica
 - Cisplatino
 - Metrotexate
 - No recibió qt.
 - Combinado
 - 5 - fluoracilo
 - Otro
- Quimioterapia postquirúrgica
 - Cisplatino
 - Metrotexate
 - No recibió qt.
 - Combinado
 - 5 - fluoracilo
 - Otro
- Segunda cirugía
 - Exéresis tubo-ovárica unilateral
 - Exéresis tubo-ovárica bilateral
 - Histerectomía + exéresis tubo-ovárica bilateral
 - Citorreducción
 - Resección multiorgánica

- Variables nominales

Quimioterapia

- Fecha de inicio de QT.
- Fecha de última QT.

Periodo libre de enfermedad

- Fecha de término de tratamiento
- Fecha de elevación de marcadores y/o actividad tumoral.

Sobrevida general

- Fecha de ingreso a tratamiento en INCan
- Fecha de última consulta

Tratamiento quirúrgico

- Fecha del procedimiento

Segunda cirugía

- Fecha del procedimiento

Patología

- Numero clave de reporte

- Variables cuantitativas / discretas

Edad al momento del diagnóstico

Quimioterapia prequirúrgica

- Número de ciclos

Quimioterapia postquirúrgica

- Número de ciclos

- Variables cuantitativas / continuas

Edad al momento del diagnóstico

Hallazgos quirúrgicos:

- Ascitis (ml)
 - Tamaño tumoral (cm)
 - Intervalo de tiempo entre diagnósticos.
 - Segunda cirugía
 - Intervalo entre procedimientos quirúrgicos
- Variables ordinales

Hallazgos quirúrgicos:

- Tamaño tumoral
 - < 5 cm.
 - 5 – 10 cm.
 - 10 cm.
- Edad al momento del diagnóstico
 - < 50 años
 - ≥ 50 años
- Meses de evolución de signos y síntomas.
 - < 6 meses.
 - 6 - 12 meses.
 - 12 meses.
- Periodo libre de enfermedad
 - < 12 meses.
 - 12 - 24 meses.
 - 24 meses.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por la poca frecuencia de la neoplasia se decide una muestra por conveniencia de todos los casos registrados en el Instituto Nacional de Cancerología de México desde enero de 1986 hasta enero de 2012 con diagnóstico de tumor metastásico a ovario. Lográndose un total de 99 casos para nuestro estudio.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizará una revisión de expedientes de los casos documentados en el archivo clínico del Instituto Nacional de Cancerología de México de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. De los casos identificados con material histopatológico disponible se corroborara su diagnóstico por un patólogo con experiencia en ginecología oncológica. Posterior vaciamiento de los datos obtenidos a la base de datos

PLAN DE ANÁLISIS

Se realizará estadística descriptiva para cada variable y expresión de medidas de tendencia central como media y mediana. Se realizará correlación de las variables mediante los índices de correlación de *Pearson* o *Spearman*, según sea el caso. La comparación entre diferentes grupos de variables se realizará mediante prueba de *Chi-cuadrada* o *exacta de Fisher* según sea el caso. La comparación entre variables continuas se realizará mediante prueba de *t-student*. Se analizará la sobrevida mediante el método de *Kaplan-Meier*. Se considerará estadísticamente significativo si el valor de $p < 0.05$. Se realizará el procesamiento de datos con statistical package for the social sciences (spss v15.0).

HOJA DE CAPTURA

Facsimil de la herramienta de captura de datos, de frente y de reverso, a emplearse con cada individuo, evidenciando fácilmente la agrupación de las variables antes mencionadas.



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO.
TUMORES METASTÁSICOS A OVARIO: ANÁLISIS SISTEMÁTICO.

Dr. David Francisco Cantú de León / Asesor y coordinador.
Dr. Hugo Mauricio Vázquez García. / Ginecología Oncológica

EXPEDIENTE: NOMBRE:

Características Clínicas		Tumor primario	
Edad al momento del diagnóstico	<input type="text"/> <input type="text"/> años.	Diagnóstico	<input type="checkbox"/>
(1) < 50 años	<input type="checkbox"/>	(1) Anterior al diagnóstico de tumor metastásico a ovario.	
(2) ≥ 50 años	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>	(2) Posterior al diagnóstico de tumor metastásico a ovario.	
Asintomática	<input type="checkbox"/>	(3) Durante el diagnóstico de tumor metastásico a ovario.	
Aumento de perímetro abdominal	<input type="checkbox"/>	Intervalo de tiempo entre diagnósticos.	<input type="checkbox"/>
Distensión Abdominal	<input type="checkbox"/>	Localización	<input type="checkbox"/>
Dolor abdominal	<input type="checkbox"/>	(1) Estómago	
Sangrado uterino anormal/amenorrea	<input type="checkbox"/>	(2) Cólón y recto	
Virilización	<input type="checkbox"/>	(3) Vesícula o vía biliar	
Hirsutismo / No virilización	<input type="checkbox"/>	(4) Mama	
Perdida de peso	<input type="checkbox"/>	(5) Melanoma	
Dificultad respiratoria	<input type="checkbox"/>	(6) Otros *	
Dolor torácico	<input type="checkbox"/>	(7) Incierto	
Dolor Lumbar	<input type="checkbox"/>	Extensión de enfermedad	<input type="checkbox"/>
Dolor Epigástrico	<input type="checkbox"/>	(1) Confinada a los ovarios.	
Tos	<input type="checkbox"/>	(2) Ovarios y cavidad pélvica.	
Edema	<input type="checkbox"/>	(3) Ovarios, abdomen y pelvis.	
Nausea	<input type="checkbox"/>	(4) Extensión fuera del abdomen o pelvis.	
Ernesis	<input type="checkbox"/>	Tratamiento	<input type="checkbox"/>
Astenia y adinamia	<input type="checkbox"/>	(1) Quirúrgico Fecha: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Familiares/1ra. línea con diagnóstico de Ca.	<input type="checkbox"/>	(A) Exéresis tubo-ovárica Unilateral	} <input type="checkbox"/>
Meses de evolución de signos y síntomas.	<input type="checkbox"/>	(B) Exéresis tubo-ovárica Bilateral	
(1) < 6 meses.		(C) Histerectomía + exéresis TO Bilateral	
(2) 6 - 12 meses.		(D) LAPE + Biopsia	
(3) > 12 meses.		(E) Citoreducción	
		(F) Resección multiorgánica	
Hallazgos quirúrgicos:		(2) Quimioterapia	
Ascitis <input type="text"/> ml.	<input type="checkbox"/>	(3) Quirúrgico y quimioterapia	
Tamaño <input type="text"/> cm.	<input type="checkbox"/>	Soporte	<input type="checkbox"/>
(1) < 5 cm.		Quimioterapia	Número de ciclos <input type="text"/> <input type="text"/>
(2) 5 - 10 cm.		Fecha de inicio de QT.	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
(3) > 10 cm.	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>	Fecha de última QT.	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Bilateralidad	<input type="checkbox"/>	Tipo de QT.	<input type="checkbox"/>
Adherencias	<input type="checkbox"/>	(1) Inducción (2) Adyuvante (3) Paliativo	
Sólido	<input type="checkbox"/>	Quimioterapia prequirúrgica	Número de ciclos <input type="text"/> <input type="text"/>
Quístico	<input type="checkbox"/>	Monodroga <input type="checkbox"/>	Combinado <input type="checkbox"/>
Sólido/quístico	<input type="checkbox"/>		

REVERSO.

<p>Quístico <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Sólido/quístico <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Patología</p> <p>IC1 <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>IC2 <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>IC3 <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>IC4 <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>IC5 <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p style="font-size: small;">* Páncreas, pelvis renal, útero, cervix, vejiga, apéndice, intestino delgado.</p> <p>Enfermedad residual macroscópica post-tratamiento</p> <p>(1) Ausente <input type="checkbox"/></p> <p>(2) Presente <input type="checkbox"/></p> <p>Periodo libre de enfermedad</p> <p>(1) < 12 meses. <input type="checkbox"/></p> <p>(2) 12 - 24 meses. <input type="checkbox"/></p> <p>(3) > 24 meses. <input type="checkbox"/></p>	<p>Quimioterapia prequirúrgica</p> <p>Monodroga <input type="checkbox"/></p> <p>Cisplatino <input type="checkbox"/></p> <p>Metrotexate <input type="checkbox"/></p> <p>No recibio QT. <input type="checkbox"/></p> <p>Quimioterapia postquirúrgica</p> <p>Monodroga <input type="checkbox"/></p> <p>Cisplatino <input type="checkbox"/></p> <p>Metrotexate <input type="checkbox"/></p> <p>No recibio QT. <input type="checkbox"/></p> <p>Periodo libre de enfermedad</p> <p>Fecha de termino de tratamiento <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>Fecha de ↑MTS y/o Actividad tumoral. <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>NO TIENE Periodo Libre de Enfermedad <input type="checkbox"/></p> <p>Sobrevida General</p> <p>Fecha de ingreso a tratamiento en INCAN <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>Fecha de última consulta <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p>		
<p>Segunda cirugía Fecha: <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p> <p>(1) ETO-U (2) ETO-B (3) Citorreducción (4) Histerectomia+ETO-B (5) Resección multiorgánica</p>			
<p>Características Histopatológicas</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> <p>Estroma Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Quístico Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Sólido Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Nódulos subcápsulares Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Heterogenicidad Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> </td> <td style="width: 50%;"> <p>Foliculos Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Lesión asociada Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Ruptura Cápsular Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Ovario residual Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Retracción Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> </td> </tr> </table>		<p>Estroma Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Quístico Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Sólido Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Nódulos subcápsulares Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Heterogenicidad Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>	<p>Foliculos Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Lesión asociada Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Ruptura Cápsular Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Ovario residual Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Retracción Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>
<p>Estroma Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Quístico Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Sólido Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Nódulos subcápsulares Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Heterogenicidad Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>	<p>Foliculos Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Lesión asociada Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Ruptura Cápsular Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Ovario residual Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Retracción Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>		
<p>Hallazgos de la TAC</p> <p style="text-align: right;">Fecha <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p>			
<p>Anotaciones</p> <p>Estado actual de la paciente: <input type="text"/></p>			

ANÁLISIS DE RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

El rango de edad de los casos estudiados fue de 24 a 84 años, la edad media fue de 44 años en general, 24 (25%) pacientes mayores a 50 años para pacientes con diagnóstico de tumores metastásicos a ovario (TM), el subgrupo de pacientes con diagnóstico de T. Krukenberg (TK) el rango de edad fue más amplio que en su contraparte de Tumores Metastásicos No Krukenberg (TMNK) 24-84 vs. 27-67, en los pacientes con Tumores de Krukenberg se evidencia una mayor cantidad de pacientes con edades superiores a 50 años en un 30% vs. 11.5% del subgrupo TMNK, con una media de edad de 43 y 45 respectivamente para ambos subgrupos. (Tabla1)

Tabla 1.

Edad	< 50	≥50	Rango	Media
n =	72	24	(años)	
Tumores Metastásicos	75%	25%	24-84	44
Tumores Metastásicos No Krukenberg	88.4%	11.5%	27-67	45
Tumors de Krukenberg	70%	30%	24-84	43

Los signos y síntomas más frecuentes descritos al momento del diagnóstico fueron los siguientes: dolor abdominal (66.6%), aumento de perímetro abdominal (50%), astenia (34.3%), distensión abdominal (36.4%), sangrado uterino anormal (13.8%), pérdida de peso (19.7%) y vómito (17.7%). 15.6% de las pacientes permanecieron asintomáticas.

Entre los dos subgrupos no existe diferencias en cuanto a la frecuencia de presentación de signos y síntomas, únicamente si nos referimos al rubro de pacientes asintomáticas presente en el 20% de los TMNK vs. 3.8% de los TK.

En el 38.5% de los pacientes se documentó algún familiar directo con el diagnóstico de cáncer. Esto fue para los Tumores Metastásicos no Krukenberg y para Tumores de Krukenberg de 41.4% y 30.7% respectivamente. (Tabla 2)

Tabla 2.

Características Clínicas						
	TM		TMNK		TK	
	n = 96	%	n = 70	%	n = 26	%
Asintomática	15	15.6	14	20	1	3.8
↑ de perímetro Abdominal	48	50	37	52.8	11	68.7
Distensión Abdominal	35	36.4	27	39	8	30.7
Dolor Abdominal	64	66.6	49	70	15	57.6
Sangrado uterino anormal/ amenorrea	18	18.7	13	19	5	19.2
Virilización	0	0	0	0	0	0
Hirsutismo	0	0	0	0	0	0
Perdida de peso.	19	19.7	14	20	5	19.2
Dificultad respiratoria	10	10.4	7	10	3	11.5
Dolor torácico	0	0	0	0	0	0
Dolor lumbar	10	10.4	9	12.8	1	3.8
Dolor epigástrico	9	9.3	7	10	2	7.6
Tos	3	3.1	3	4.2	0	0
Edema	4	4.1	3	4.2	1	3.8
Nausea	20	20.8	15	21.4	5	19.2
Emesis	17	17.7	11	15.7	6	23
Astenia y adinamia	33	34.3	25	35.7	8	30.7
Familiares/1ra. línea con diagnóstico de cáncer	37	38.5	29	41.4	8	30.7

TM - Tumores metastásicos, TMNK - Tumores Metastásicos No Krukenberg, TK - Tumores de Krukenberg.

Considerando el tiempo de evolución de los signos y síntomas en ambos subgrupos no se evidencia diferencia alguna, solo preponderancia por una evolución rápida en estas pacientes, menor a 6 meses de evolución en general y para ambos subgrupos (Tabla 3)

Tabla 3.

Tiempo de evolución de signos y síntomas.			
(meses)			
	< 6	6 - 12	> 12
TM	66.2%	25.3%	8.4%
TK	66%	25%	8.3%
TMNK	66.6%	24.5%	8.7%

**TM-Tumores metastásicos, TMNK-Tumores Metastásicos
No Krukenberg, TK - Tumores de Krukenberg.**

El diagnóstico del tumor primario cuando fue indentificado fue anterior al diagnóstico de tumor metastásico a ovario en un 49.4%, este porcentaje es mayor cuando analizamos el subgrupo de TMNK con un 54.5% y solo de 38% para los TK. El TK presenta el mayor porcentaje (23.8%) de diagnóstico al momento de la identificación del tumor primario. El rango de tiempo en meses entre el diagnóstico del tumor metastásico a ovario y el tumor primario cuando fue identificado fue de 12.5, 5.4 y 15.1 meses, para TM, TK y TMNK respectivamente. (Tabla 4)

Tabla 4.

Identificación de Tumor Primario en relación a Diagnóstico de Tumor metastásico.				Tiempo promedio entre diagnosticos		Diagnóstico Incierto	
	n	Anterior	Posterior	Durante	(meses)	Rango	n
TM	97	49.4%	32.1%	18.3%	12.5	1 - 156	13
TK	21	38%	38%	23.8%	5.4	1 - 45	5
TMNK	63	54.5%	31.3%	14%	15.1	1 - 156	8

TM-Tumores metastásicos, TMNK-Tumores Metastásicos
No Krukenberg, TK - Tumores de Krukenberg.

HALLAZGOS QUIRÚRGICOS:

En general la ascitis fue evidente en el 47.9% de las pacientes, con rango desde 50 hasta 6000 ml. 61.4% de los tumores fue documentado como bilateral, el diámetro medio de los tumores fue de 12.4 cm, 52% de ellos mayor de 10 cm, Sólido al corte en el 56.9% y mixto en el 19% de los casos. 27% presento adherencias. Por subgrupos para TK & 1.5% de los TT fueron mayores a 10 cm., con un TT medio de 15 cm., 65.3% fueron bilaterales y el 38.4% de constitución solida, solo el 23% presento adherencias, se describe una cantidad promedio de 1000 cc de ascitis y un 73% de esta en los TK. Para los TMNK el TT medio fue de 12.5 cm, 38.5% presento ascitis, con una cantidad promedio de 1500 cc, componente sólido en 48.5% de los casos y afección bilateral en 60 %. (Tabla 5)

Tabla 5.

Hallazgos Quirúrgicos									
		Ascitis	(ml)	TT Medio	> 10 cm.	Bilateral	Adherencias	Componente Sólido	Componente Mixto
TMNK	n	27	1533	12.5	34	42	20	34	22
	70 %	38.5			48.5	60	28.5	48.5	31.4
TK	n	19	1000	15	16	17	6	10	8
	26 %	73			61.5	65.3	23	38.4	30.7

TMNK - Tumores Metastásicos No Krukenberg, TK - Tumores de Krukenberg.

TUMORES PRIMARIOS:

En general el tumor primario se identificó en 83 pacientes, en el 29.1% de los carcinomas primarios correspondieron a estómago, 23.2%) casos a mama, 10.1%) casos a colon, otros sitios primarios en orden de frecuencia fueron cáncer cervicouterino 3 de tipo epidermoide y 2 adenocarcinomas; 2 de melanoma, 1 adenocarcinoma de endometrio, 1 de íleon, 1 de vesícula biliar, 1 de peritoneo y en 13 casos no se identificó el tumor primario. El 84% de los primarios de mama fueron diagnosticados antes del hallazgo del tumor anexial, en contraste el primario de estómago su diagnóstico fue tardío al tumor anexial en el 57% de los casos. (Tabla 6 a y 6b)

Tabla 6a.

Localización								
	n	Estómago	Cólon y recto	Vesícula/vía biliar	Mama	Melanoma	Otros *	Incierto
TM	99	29.1%	10.1%	1.0%	23.2%	2.0%	21.2%	13.1%
TK	28	53.8%	3.8%	0.0%	10.7%	0.0%	10.7%	19.2%
TMNK	71	21.1%	12.6%	1.4%	28.1%	2.8%	22.5%	11.2%

TM - Tumores metastásicos, TMNK - Tumores Metastásicos No Krukenberg, TK - Tumores de Krukenberg.

*Páncreas, pelvis renal, útero, cervix, vejiga, apéndice, intestino delgado.

Para los subgrupos el sitio de tumor primario predominante en TK fue el de estomago con un 53.8%, seguido de mama (10.7%) y otros (10.7%), para TMNK predomino mama con un 28.1%, seguido de otros con un 21.1% y posteriormente estomago con 21.1%. En los TK existe mayor porcentaje de diagnostico incierto (19.2%) al compararlo con su contraparte con valor de 11.1%. (Tabla 6b)

Tabla 6b.

		Localización						
Sitio		Estómago	Cólon y recto	Vesícula/vía biliar	Mama	Melanoma	Otros *	Incierto
	n	14	1	0	3	0	3	5
TK	%	53.8%	3.8%	0.0%	10.7%	0.0%	10.7%	19.2%
	n	15	9	1	20	2	16	8
TMNK	%	21.1%	12.6%	1.4%	28.1%	2.8%	22.5%	11.2%

TMNK - Tumores Metastásicos No Krukenberg, TK - Tumores de Krukenberg.

*Páncreas, pelvis renal, útero, cervix, vejiga, apéndice, intestino delgado.

Dentro de las características histopatológicas nuevamente corroboradas por un patólogo experimentado en ginecología oncológica cuando existió material de revisión, se observo que la infiltración estromal (96%), el predominio solido de la lesión (88%), involucro folicular (42.3%), permeación linfovascular (84.6%), la presencia de células aisladas (92.3%) y la ausencia de lesiones asociadas fueron las características más frecuentemente documentadas en los pacientes con diagnostico de Tumor de Krukenberg que en el subgrupo de TMNK en los cuales en su mayoría eran de componente mixto, con ruptura capsular y en un porcentaje del 6% se observaron lesiones asociadas. (Tabla 7a y 7b)

Tabla 7a.

Características Histopatológicas.							
	n	Estroma	Quístico	Sólido	Sólido/ Quístico	Nódulos Sub cápsulares	Heterogenicidad
TM	58	68.9%	12.0%	72.4%	17.20%	91.3%	84.4%
TK	26	96%	0%	88%	7.60%	96%	96%
TMNK	33	45.5%	21.2%	57.5%	24.2%	84.8%	72.7%

TM - Tumores metastásicos, TMNK - Tumores Metastásicos No Krukenberg, TK - Tumores de Krukenberg.
PLV - Permeación Linfovascular.

Tabla 7b.

Características Histopatológicas.								
	n	Folículos	PLV	Ruptura Cápsular	Lesión Asociada	Ovario Residual	Células Aisladas	Retracción
TM	58	24.1%	60.3%	37.9%	3.4%	82.7%	63.7%	56.8%
TK	26	42.3%	84.6%	26.9%	0%	88%	92.3%	50%
TMNK	33	9.0%	39.4%	45.5%	6.0%	75.7%	39.3%	60.6%

TM - Tumores metastásicos, TMNK - Tumores Metastásicos No Krukenberg, TK - Tumores de Krukenberg.
PLV - Permeación Linfovascular.

El 52% de los pacientes en general presento afección de ambos ovarios, abdomen y cavidad pélvica al momento del diagnóstico, solo 14.5% confinada a ovarios y 23.9% con extensión mas allá de abdomen y pelvis.

En los subgrupos para el TK la afección de ambos ovarios, abdomen y pelvis se describe en un 61.5% vs 48.5%, la afección fuera del abdomen es de 15.3% vs. 27.1% y la afección exclusiva de ovarios fue de 3.8% vs. 11.4% respectivamente con el de TMNK. (Tabla 8)

Tabla 8.

Extensión de enfermedad				
n =	Confinada a los ovarios.	Ovarios y cavidad pélvica.	Ovarios, abdomen y cavidad pélvica.	Extensión fuera del abdomen o pelvis.
TM	14 (14.5)	9 (9.3%)	50 (52.0%)	23 (23.9%)
TK	5 (19.2%)	1 (3.8%)	16 (61.5%)	4 (15.3)
TMNK	9 (12.8%)	8 (11.4%)	34 (48.5%)	19 (27.1%)

TM - Tumores metastásicos, TMNK - Tumores Metastásicos No Krukenberg, TK - Tumores de Krukenberg.

DATOS DE SOBREVIDA:

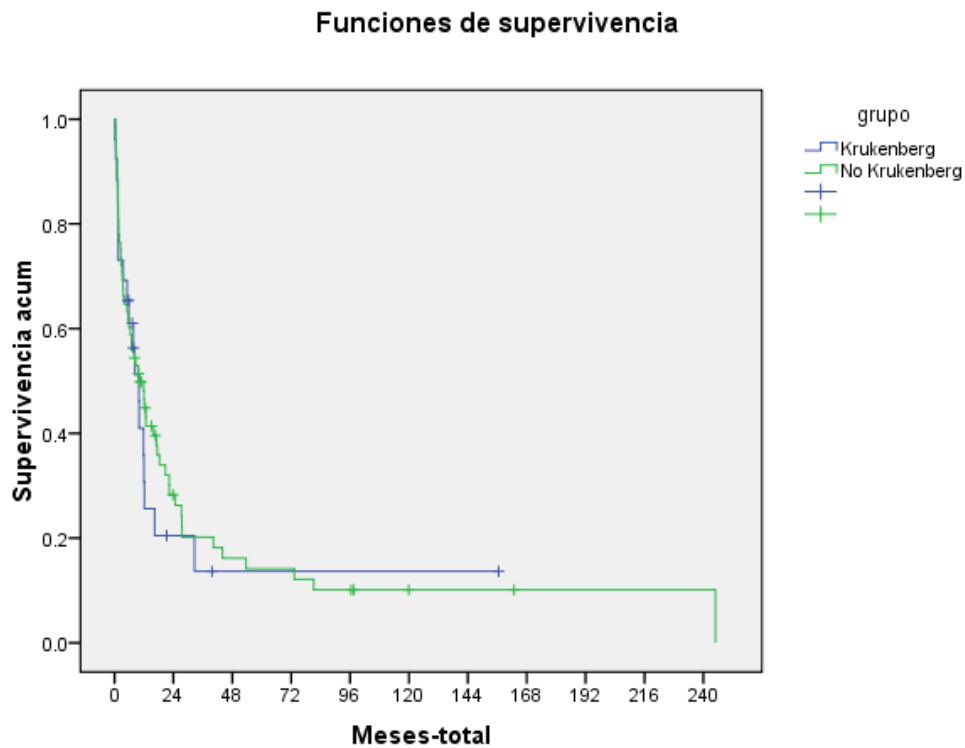
En general el 73.9% de los casos no presentó un periodo libre de enfermedad y 11.4% presento un periodo libre de enfermedad menor a 12 meses. El 74.7% presento enfermedad residual macroscópica post-tratamiento, 95.9% de estos no presentaron PLE. Para los subgrupos el 92.3% de los pacientes con diagnostico de TK no tenían PLE vs. 67.1% en el subgrupo de TMNK. El 84.6 % de los TK presentaron enfermedad residual macroscópica post-tratamiento vs. de 74.2% en TMNK. (Tabla 9)

Tabla 9.

Periodo libre de enfermedad						
n =	(Rango/Meses)			Meses / Promedio	NO TENIA	Enfermedad residual macroscópica
	< 6	6 - 12	> 12			
TM	11	7	1	12.4	71 (73.9%)	74 (74.7%)
TK	1	1	0	12	24 (92.3%)	22 (84.6%)
TMNK	10	6	1	12.4	47 (67.1%)	52 (74.2%)

TM - Tumores metastásicos, TMNK - Tumores Metastásicos No Krukenberg, TK - Tumores de Krukenberg.

La mediana de supervivencia general fue de 10 meses, con un IC 95% de 5.7 a 11.8 meses. (Figura1) no existe diferencia estadística (p 0.631) para la supervivencia con relación a pertenecer algún subgrupo. Al descartar los pacientes con SV mayor a 100 meses, continua sin diferencia significativa, sin embargo los resultados promedio para TK y TMNK se modifican por más de 15 meses. Para el subgrupo de TK la mediana es de 9.9 meses y la media de 28.9 meses. Para los TMNK se estima una mediana de 10.3 meses y una media de 38.0 meses.



Casi la totalidad de los pacientes 87 (97.6%) fueron sometidos algún procedimiento quirúrgico, desde biopsia hasta resección multiorgánica. Los procedimientos más comunes fueron tumorectomía bilateral + examen transoperatorio en 30.3% de los casos, tumorectomía unilateral mas examen transoperatorio con 20.2%, seguido de histerectomía y salpingooforectomía bilateral en el 17.1% de los casos. 58.2% de los pacientes recibió quimioterapia además de realizarse un procedimiento quirúrgico; solo el 3.0% recibió exclusivamente quimioterapia 57.2% de los pacientes que si recibieron fue de tipo paliativa y en todos los pacientes se utilizo más de una droga.

SEGUIMIENTO

El 78.2 de la serie total están han fallecido a la fecha, 16.6% se encuentran en tratamiento y el 1.0% se encuentran en seguimiento sin tratamiento, 4.2% en general de estas pacientes se refirieron a manejo paliativo aun en control. El porcentaje de paciente en defunción para TK es de 73% vs. 81.4% para TMNK.

(Tabla 10)

Tabla 10.

<i>Estado Actual de las Pacientes</i>	Tumores Metastásicos Totales		Tumores de Krukenberg		Tumores Metastásicos No Krukenberg	
	n	%	n	%	n	%
Defunción	76	78.2%	19	73.0%	57	81.4%
En tratamiento	16	16.6%	4	15.3%	11	15.7%
Paliativo	4	4.2%	3	11.5%	1	1.4%
En seguimiento sin tratamiento.	1	1.0%	0	0%	1	1.4%

CONCLUSIONES

Importante mencionar que dentro de las características histopatológicas se encontró diferencias significativas entre los pacientes con afección al estroma ($p=0.0001$), ausencia de componente quístico ($p=0.014$), presencia del componente sólido ($p=0.004$), presencia de nódulos subcapsulares ($p=0.042$), heterogenicidad ($p=0.004$), involucro folicular ($p=0.002$), presencia de PLV ($p=0.004$) y presencia de células aisladas ($p=0.0001$) que son altamente sugerentes de diagnóstico de tumor de Krukenbeg,

NO se documentó diferencia significativa entre ambos subgrupos en lo que refiere a la edad con $p= 0.036$.

Entre los hallazgos quirúrgicos no se documenta diferencia significativa para ascitis $p= 0.97$, bilateralidad $p= 0.69$, adherencias $p= 0.679$, componente sólido $p= 0.66$, componente quístico $p= 0.40$, componente mixto $p= 0.75$ y en lo que refiere a tamaño tumoral $p=0.08$.

Se documentó diferencia significativa para tumores mayores de 10 cm en paciente con diagnóstico de tumores de Krukenberg.

No existe diferencia significativa en cuanto a sitio de tumor primario en ambos subgrupos con $p= 0.61$.

Las características clínicas, evolutivas y de pronóstico son determinadas por el comportamiento biológico del tumor primario. El beneficio de la cirugía es limitado. NO se observó diferencias significativas entre ambos subgrupos de TK o TMNK, en respecto a la probabilidad de recurrir o progresar de los pacientes con PLE, tampoco se encontró diferencia significativa entre ambos subgrupos.

REFERENCIAS

1. Young RH. **From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part II.** Adv Anat Pathol. 2007 May;14(3):149-77. Review.
2. Frances McGill, Diane B. Ritter, Carrie Rickard, Ronald N. Kaleya, Scott Wadler, Wilma M. Greston **Management of Krukenberg tumors: an 11-year experience and review of the literature** Primary Care Update for OB/GYNS, Volume 5, Issue 4, July-August 1998, Pages 157-158.
3. Koyama T, Mikami Y, Saga T, Tamai K, Togashi K. **Secondary ovarian tumors: spectrum of CT and MR features with pathologic correlation.** Abdom Imaging. 2007 Feb 21; [Epub ahead of print]
4. Kiyokawa T, Young RH, Scully RE. **Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 120 cases with emphasis on their variable pathologic manifestations.** Am J Surg Pathol. 2006 Mar;30(3):277-99.
5. Young RH. **From krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary: part I. Historical perspective, general principles, mucinous tumors including the krukenberg tumor.** Adv Anat Pathol. 2006 Sep;13(5):205-27. Review.
6. Hornung M, Vogel P, Schubert T, Schlitt HJ, Bolder U **A case of virilization induced by Krukenberg tumor from gastric cancer.** World Journal of Surgical Oncology. 2008 6:19.
7. Prat J. **Ovarian carcinomas, including secondary tumors: diagnostically challenging areas.** Mod Pathol. 2005 Feb;18 Suppl 2:S99-111.
8. Lou G, Gao Y, Ning XM, Zhang QF. **Expression and correlation of CD44v6, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-2, and matrix metalloproteinase-9 in Krukenberg tumor.** World J Gastroenterol. 2005 Aug 28;11(32):5032-6.
9. Cetin B, Aslan S, Akinci M, Atalay C, Cetin A. **A long surviving case of Pseudomeigs' syndrome caused by Krukenberg tumor of the stomach.** Jpn J Clin Oncol. 2005 Apr;35(4):221-3.

10. Cheong JH, Hyung WJ, Chen J, Kim J, Choi SH, Noh SH. **Survival benefit of metastasectomy for Krukenberg tumors from gastric cancer.** Gynecol Oncol. 2004 Aug;94(2):477-82.
11. Pamela T. Soliman, Brian M. Slomovitz, Russell R. Broaddus, Charlotte C. Sun, Jonathan C. Oh, Patricia J. Eifel, David M. Gershenson, Karen H. Lu **Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases** Gynecologic Oncology 94 (2004) 456–462.
12. Cheong JH, Hyung WJ, Chen J, Kim J, Choi SH, Noh SH. **Surgical management and outcome of metachronous Krukenberg tumors from gastric cancer.** J Surg Oncol. 2004 Jul 15;87(1):39-45.
13. Vang R, Bagué S, Tavassoli FA, Prat J. **Signet-ring stromal tumor of the ovary: clinicopathologic analysis and comparison with Krukenberg tumor.** Int J Gynecol Pathol. 2004 Jan;23(1):45-51.
14. Yada-Hashimoto N, Yamamoto T, Kamiura S, Seino H, Ohira H, Sawai K, Kimura T, Saji F. **Metastatic ovarian tumors: a review of 64 cases.** Gynecol Oncol. 2003 May;89(2):314-7.
15. Ohara N, Murao S. **Development of a Krukenberg tumour before detection of the primary gastric cancer.** J Obstet Gynaecol. 2002 Jan;22(1):98.
16. Kim HK, Heo DS, Bang YJ, Kim NK. **Prognostic factors of Krukenberg's tumor.** Gynecol Oncol. 2001 Jul;82(1):105-9.
17. Ha HK, Baek SY, Kim SH, Kim HH, Chung EC, Yeon KM. **Krukenberg's tumor of the ovary: MR imaging features.** AJR Am J Roentgenol. 1995 Jun;164(6):1435-9.
18. Dra. Tania Tamayo Lien y Dra. Patricia Couret. **Tumor de Krukenberg. A Propósito De 1 Caso.** Rev Cubana Obstet Ginecol 2001;27(2):93-5.
19. Ghirardi G, Bengio V, Herrero M, Sauchelli L, Geranio C, Piovano P, Zúñiga M, Savadin E. Tello Roldan E. **Tumor de Krukenberg de origen mamario.**
20. Dr. Abraham Dimas Reyes Pérez, Dr. Javier Cruz Rodríguez y Dr. José Antonio Marrero. **Tumor De Krukenberg. A Propósito de Un Caso.** Medicentro Cuba 2006;10(4).

21. Dr Pablo Avila C, Paola Riffo C, Claudio Suárez S, Diego Reyes O, Mónica Morales R, Claudis Morales H. **Adenocarcinoma gástrico con metástasis ováricas (Tumor de Krukenberg) en paciente de 14 años.** Rev. Chilena de Cirugía. Vol 57 - Nº 1, Febrero 2005; págs. 76-80.
22. Sung-Jong Lee, Jeong-Hoon Bae, A-Won Lee, Seo-Yun Tong, Yong-Gyu Park, Jong-Sup Park. **Clinical Characteristics of Metastasis Tumors to the Ovaries.** J Korean Med Sci 2009; 24: 114 – 119.
23. W G McCluggage & N Wilkinson. **Metastatic neoplasms involving the ovary: a review with an emphasis on morphological and immunohistochemical Features.** Histopathology 2005, 47, 231–247.
24. Richard G. Moore, Maureen Chung, Cornelius O. Granai, Walter Gajewski, and Margaret M. Steinhoff. **Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract primary tumors.** Gynecologic Oncology 93 (2004) 87–91.
25. S. Khunamornpong, P. Suprasert, W. Na Chiangmai & S. Siriaunkgul. **Metastatic tumors to the ovaries: a study of 17 cases in northern Thailand.** Int J Gynecol Cancer 2006, 16 (Suppl. 1), 132–138.
26. Riitta Antila, Jyrki Jalkanen, Oskari Heikinheimo. **Comparison of secondary and primary ovarian malignancies reveals differences in their pre- and perioperative characteristics.** Gynecologic Oncology 101 (2006) 97 – 101.
27. Seo-Yun Tong, Yong-Sek Lee, Jong-Sup Park *, Seog-Nyeon Bae, Jun-Mo Lee, Seung-Eun Namkoong. **Clinical analysis of synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract.** European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 136 (2008) 78–82.
28. Ram Eitan, Mary L. Gemignani, Ennapadam S. Venkatraman, Richard R. Barakat, and Nadeem R. Abu-Rustum. **Breast cancer metastatic to abdomen and pelvis: role of surgical resection.** Gynecologic Oncology 90 (2003) 397–401.
29. A. Ayhan, T. Guvenal, M.C. Salman*, O. Ozyuncu, M. Sakinci, M. Basaran. **The role of cytoreductive surgery in nongenital cancers metastatic to the ovaries.** Gynecologic Oncology 98 (2005) 235 – 241.
30. Silvia Pérez López, Ana Belén Partal Lorente , María José Campos Pinel, Carmen Pallarés Ayuso , Diego Alcalde Pérez , Teresa Mena Ramírez y Juan Manuel Torres Martí. **Tumor de Krukenberg secundario a**

- carcinoma de colon durante el embarazo.** Prog Obstet Ginecol. 2012;55(3):121—124.
31. Yukio Yamanishi, Masafumi Koshiyama, Megumi Ohnaka, Masashi Ueda, Shingo Ukita, Kenji Hishikawa, Michikazu Nagura, Tomoko Kim, Masaya Hirose, Hiroshi Ozasa, and Tomoyuki Shirase. **Pathways of Metastases from Primary Organs to the Ovaries.** Obstetrics and Gynecology International Volume 2011. 1- 6.
 32. Woo Young Kim, Tae-Joong Kim, Sei Eun Kim, Jeong-Won Lee, Je-Ho Lee, Byoung-Gie Kim, Duk-Soo Bae. **The role of cyto reductive surgery for non-genital tract metastatic tumors to the ovaries.** European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 149 (2010) 97–101.
 33. Si-Youl Jun, and Jong Kwon Park. **Metachronous Ovarian Metastases Following Resection of the Primary Gastric Cancer.** J Gastric Cancer 2011;11(1):31-37.
 34. Omar Felipe Dueñas-García, Maricela Diaz-Sotomayor, and Charu Chanana. **Bilateral Ovarian Krukenberg Tumor in a Full-Term Pregnancy.** Obstetrics and Gynecology. Volume 201 (1-2).
 35. R. Jiang, J. Tang, X. Cheng, R.Y. Zang. **Surgical treatment for patients with different origins of Krukenberg tumors: Outcomes and prognostic factors.** EJSO 35 (2009) 92-97.
 36. Juvenal Sánchez Lihón. **Tumor de Krukenberg del Ovario Estudio Clínico Patológico de 56 casos Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.** Rev. Gastroenterol. Perú; 2009; 29-3: 209-217.
 37. Naveena Singh. **Synchronous tumours of the female genital tract.** Histopathology 2010, 56, 277–285.
 38. Philip B Clement, MD. – Robert H. Young, MD. **Atlas of Gynecologic Surgical Pathology.** Metastatic Tumors of the Ovary, Chapter 18. - China: Saunder-Elsevier, 2008.
 39. Jonathan S. Berek, MD. **Berek & Novak's Gynecology.** Gynecology Oncology / Ovarian and Fallopian Tube Cancer, Section VIII. - U.S.A.: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

40. Philip J. DiSaia, MD. **Oncología Ginecológica Clínica**. Germ Cell, Stromal, and Other Ovarian Tumors, Section 12. - China: Mosby- Elsevier, 2007.
41. Steven G. Silverberg. **Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology** . The Ovary and Fallopian Tube, Chapter 39. - U.S.A: Churchill Livingstone-Elsevier., 2006.
42. Jonathan S. Berek, MD. - Neville F. Hacker, MD. **Ginecología Oncológica Práctica**. Cánceres No Epiteliales Ováricos y de la Trompa de Falopio, Capítulo 12. - México: McGraw-Hill, 2006.
43. Luis Cabero Roura **Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción**. Oncología Ginecológica, Volumen 2. - España: Editorial Médica Panamericana /SEGO, 2003