



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**Impacto de la Quimioterapia de
Inducción en Cáncer de Ovario Epitelial
Localmente Avanzado y Avanzado**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO

DE MEDICO SUB-ESPECIALISTA EN

O N C O L O G I A M E D I C A

P R E S E N T A

Dr. Luis Javier Barajas Figueroa.



TUTOR DE TESIS: DR. CARLOS M. LOPEZ GRANIEL.



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.

Impacto de la Quimioterapia de Inducción en Cáncer de Ovario Epitelial Localmente Avanzado y Avanzado

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD

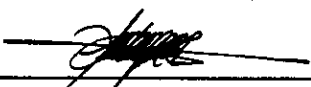
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA, MEXICO

SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA

SERVICIO DE GINECOLOGIA ONCOLOGICA

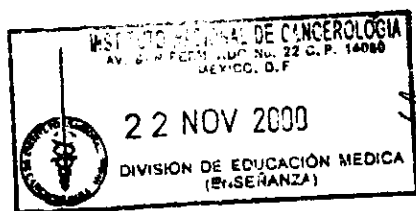
DR. LUIS JAVIER BARAJAS FIGUEROA

TUTOR: DR. CARLOS MARIO LOPEZ GRANIEL


FIRMA DEL TUTOR

TUTOR: DR. GERMAN CALDERILLO RUIZ


FIRMA DEL TUTOR



INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACION	11
HIPOTESIS	12
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y METODOS	14
RESULTADOS	16
DISCUSION	20
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFIA	23
APENDICE	29

INTRODUCCIÓN:

El cáncer de ovario es un problema mayor de salud pública en los Estados Unidos y países de Europa Occidental, con reporte de más de 20 000 casos anuales y una letalidad de 65 % aproximadamente.

Esta enfermedad afecta a mujeres en edad productiva (40 – 65 años).

Al momento del diagnóstico aproximadamente el 66 % de los casos se encuentran en estadios clínicos III y IV.

Generalmente el cáncer de ovario es quimiosensible a esquemas basados en platino, lográndose respuestas globales del 70 – 80 %.

Las pacientes con cáncer de ovario avanzado que son sometidas a citorreducción primaria óptima (tumor residual menor de 2 cm) el 50 % tendrán respuestas patológicas completas y las pacientes con citorreducción subóptima alcanzan 20 – 25 % de respuestas patológicas completas.

Por tal motivo algunos investigadores (Neijt y Omura, (1)) han evaluado el beneficio de un curso breve de quimioterapia de inducción seguido de citorreducción de intervalo antes de concluir el régimen de quimioterapia.

Sin embargo los resultados de la quimioterapia de inducción aún son controversiales para mejorar la supervivencia global, por lo que no es universalmente aceptado su uso en etapas localmente avanzadas y avanzadas del cáncer de ovario epitelial

Las pacientes que acuden al Instituto Nacional de Cancerología, México con diagnóstico de Cáncer de Ovario Epitelial, hasta en 53 % de los casos se encuentran en etapas clínicas III y IV.

El reporte de Montoya y colaboradores indica que solo el 43 % de las pacientes logran citorreducirse óptimamente en la laparatomía exploradora primaria en el Instituto Nacional de Cancerología, México (en prensa).

Por esta razón es importante evaluar el impacto de la quimioterapia de inducción en estas pacientes, evaluándose el porcentaje de citorreducciones óptimas logradas en la laparatomía de intervalo.

ANTECEDENTES:

El cáncer de ovario epitelial es el segundo cáncer ginecológico mas frecuente en las mujeres de los Estados Unidos, estimándose 25 200 casos nuevos para 1999, y es la primer causa de muerte de las neoplasias ginecológicas con aproximadamente 14 500 muertes en 1999. (1, 2)

En México ocupa el tercer lugar de las neoplasias ginecológicas con 2000 casos registrados en 1996. (3)

El estadio clínico de la enfermedad está determinado por la extensión del tumor al momento del diagnóstico, siendo el estadio clínico el principal factor pronóstico para el cáncer de ovario epitelial. (2)

Young ha reportado 31 % de subetapificación a pesar de la intervención quirúrgica, en etapas que aparentemente eran tempranas. (6)

En algunas ocasiones la subetapificación se debe a problemas técnicos, siendo con mayor frecuencia la omisión en la toma de biopsias peritoneales y el muestreo de ganglios retroperitoneales. (7)

En la literatura se estima que el 60 – 75 % de los casos se encuentran en estadios clínicos III ó IV. (1)

Hasta el momento la piedra angular para el tratamiento del cáncer de ovario es la cirugía, y para tal efecto se realizan citorreducciones primarias, citorreducciones de intervalo y citorreducciones secundarias, quedando la laparatomía de segunda vista reservada solo para ensayos clínicos donde se desea evaluar la respuesta a nuevas drogas de quimioterapia.

La citorreducción primaria es el procedimiento quirúrgico con objetivo de reducir la cantidad de tumor hasta donde sea posible en pacientes con cáncer de ovario avanzado. (2)

Diversos investigadores han demostrado que la mayor supervivencia potencial para pacientes con enfermedad avanzada se logra cuando la detumorización primaria es óptima. (4, 33 – 36)

Para fines pronósticos la citorreducción se ha definido en óptima y subóptima:

Citorreducción Óptima es cuando el tumor residual es menor de 1 – 2 centímetros de diámetro.

Citorreducción Subóptima es cuando el tumor residual es igual o mayor de 2 centímetros de diámetro. (2)

Griffiths ha dejado plenamente fundamentado que en estadios clínicos avanzados la supervivencia es directamente proporcional al tipo de citorreducción (óptima Vs subóptima) lograda en la cirugía primaria. (4)

Otros reportes confirman lo previo, indicando que para las pacientes con cáncer de ovario avanzado, la citorreducción óptima puede mejorar la supervivencia. (8 – 11)

Con base en los resultados previos algunos autores han abogado por la cirugía primaria con resección multiorgánica para alcanzar una citorreducción óptima primaria, aún a costa de altas tasas de morbilidad trans y postoperatorias.

A pesar de los intentos de citorreducción óptima primaria, solo se logra una detumorización adecuada en una media de 35 % de los casos (intervalo de 17- 87 %). (5)

Considerando que el cáncer de ovario es quimiosensible con esquemas combinados basados en platino, obteniendo respuestas globales del 70 al 80 %, desde hace 2 décadas se ha ensayado la quimioterapia neoadyuvante o de inducción, seguida de detumorización de intervalo, en etapas avanzadas del cáncer de ovario.

Omura ha definido a la quimioterapia neoadyuvante o de inducción como el tratamiento que se aplica antes de un manejo local definitivo (cirugía o radioterapia), con objetivo de mejorar los resultados del tratamiento local y/o en convertir en resecables los casos inoperables.

Neijt la ha definido como el tratamiento inicial para pacientes en quienes la cirugía citorreductora primaria no es posible. (15)

El subgrupo de pacientes donde se ensayó esta modalidad de tratamiento a finales de los 70's fueron:

1.- Pacientes referidos a un centro oncológico después de una biopsia o biopsias no quirúrgicas, que no fue posible su detumorización.

2.- Pacientes que inicialmente fueron malos candidatos a la cirugía por su mal estado general, relacionado a derrames masivos o condiciones co-mórbidas. (4, 12, 13)

Por esa razón Lawton ensayó la quimioterapia de inducción en las pacientes que por evaluación clínica no se lograrían citorreducir óptimamente, logrando 78 % de citorreducciones óptimas de intervalo. (14)

Así mismo en el M.D. Anderson se logró citorreducción óptima de intervalo en el 77% de los casos Vs 39 % en el grupo que se intentó detumorización primaria. Además encontraron mejoría en la supervivencia en el grupo que se logró detumorizar óptimamente (18.1 Vs 7.5 meses). (12)

Las ventajas de la quimioterapia de inducción son:

- 1.- Mejor calidad de vida.**
- 2.- Facilita la cirugía de intervalo.**
- 3.- Menor tiempo quirúrgico.**
- 4.- Disminuye las pérdidas hemáticas.**
- 5.- Disminuye la estancia hospitalaria postoperatoria.**

En tanto que sus desventajas son:

- 1.- Retraso de la cirugía.**
- 2.- Posibilidad de progresión.**
- 3.- Resistencia a la quimioterapia.**
- 4.- Toxicidad por los fármacos.**

Con la quimioterapia de inducción se logran respuestas clínicas completas, negativización del marcador tumoral y de los estudios de imagen en 50 % de los casos. Además no se encuentra actividad tumoral macroscópica en el 33 % de las laparatomías de segunda vista. (5)

El descenso del Ca 125 con la quimioterapia de inducción, correlaciona con una adecuada respuesta a la quimioterapia y la posibilidad de detumORIZACIÓN de intervalo efectiva. (41)

Además de distinguir a los pacientes con buena respuesta a la quimioterapia de inducción de acuerdo al descenso del Ca 125, se distingue a los pacientes que estarán vivos a corto y largo plazo. (41, 42)

De esta forma se ha considerado que las pacientes con Ca 125 > 100 U/ml posterior a 3 ciclos de quimioterapia de inducción la supervivencia media es de 7 meses, pero cuando el valor es < 10 U/ml la supervivencia media es de 22 meses. (43)

Si durante la quimioterapia de inducción se normaliza el Ca 125 y no existe evidencia clínica de actividad tumoral la posibilidad de respuesta patológica completa es del 50 %. (44)

Además se ha observado que la vida media del marcador tumoral es mas corta (9 días) en los respondedores a la quimioterapia que en los no respondedores (22 días). (44)

Los hallazgos en TAC predicen la imposibilidad de citorreducción con una sensibilidad del 92 % y una especificidad del 79 %, cuando se observa involucre tumoral mayor de 2 centímetros al mesenterio y al omento, y/o cuando se observa ascitis. (16)

En un modelo estadístico se observó que las respuestas patológicas completas alcanzadas con la quimioterapia de inducción, se asoció con un incremento en la mediana de supervivencia. (37)

En la actualidad la quimioterapia neoadyuvante ha sido propuesta por algunos autores como una alternativa para las pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado, o para algunos subgrupos en los que se vaticinan resecciones subóptimas con base a los hallazgos obtenidos en la exploración física, del marcador tumoral y de la TAC. (16, 17)

Se ha establecido que la quimioterapia de inducción es una estrategia atractiva debido a que:

1. El aporte sanguíneo al tumor se encuentra intacto, permitiendo una mejor distribución de las drogas.
2. Las micrometástasis pueden ser tratadas antes de que crezcan.
3. La preservación de órganos puede ser factible. (15)

En la actualidad no existen estudios prospectivos aleatorizados que comparen la quimioterapia neoadyuvante con el tratamiento estándar, pero la Organización Europea para Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus iniciales en inglés) actualmente está llevando un estudio prospectivo-comparativo que compara ambas formas de tratamiento. (2)

Aunque el cáncer de ovario epitelial es un tumor quimiosensible con tasas de respuesta global altas, no es un tumor quimiocurable ya que el 50 – 75 % de las pacientes con enfermedad avanzada tendrán recaída después de alcanzar la remisión clínica, y menos del 25 % se encuentran vivas a 5 años, en gran parte debido al surgimiento de resistencia a la quimioterapia. (18, 20)

La experiencia inicial con la quimioterapia de inducción en el cáncer de ovario avanzado se traspoló de la experiencia obtenida al tratar los estadios clínicos localmente avanzados y avanzados con esquemas combinados basados en platino, sugiriéndose respuestas aceptables cuando la cirugía inicial solo alcanzó citorreducción subóptima. (18)

Antes de 1978 las únicas drogas con eficacia importante para el cáncer de ovario epitelial avanzado fueron los agentes alquilantes y la adriamicina, pero cuando el cisplatino fue incorporado en esquemas combinados las tasas de respuesta patológica completa se duplicaron, y lográndose mejoría significativa en el período libre de enfermedad. (19)

En Noruega se realizó el primer estudio que utilizó cisplatino, comparándolo con radiocoloide intraperitoneal, en cáncer de ovario EC I-III. (21)

Un meta-análisis mostró que los esquemas de quimioterapia combinada, basados en platino, ofrecen mejores resultados. Además al compararse la efectividad de esquemas combinados basados en cisplatino y carboplatino se concluyó que los resultados fueron similares para ambos medicamentos. (2, 19)

En los 90's la combinación estándar fue cisplatino/ciclofosfamida, hasta que los resultados fueron mejorados por McGuire con la combinación cisplatino/paclitaxel, y reafirmados recientemente por Piccart, por lo que esta combinación es considerada actualmente el tratamiento estándar con quimioterapia en los Estados Unidos. (18, 22, 23)

El GOG comparó las combinaciones carboplatino/paclitaxel Vs cisplatino/paclitaxel adyuvantes, en citorreducciones óptimas, obteniendo resultados similares en ambos brazos, pero con mejor perfil de toxicidad para el brazo de carboplatino. Du Bois también obtuvo resultados similares. (24 – 26)

Al llevar a cabo esta modalidad de tratamiento como inducción contra un grupo de pacientes que tuvieron citorreducción subóptima primaria con quimioterapia adyuvante no se observaron diferencias en el período libre de enfermedad ni en la supervivencia global, pero en cambio se observó mejor tolerancia a la quimioterapia en el grupo con quimioterapia de inducción. (27)

Algunos reportes indican que la quimioterapia de inducción seguida de laparatomía de intervalo logra citorreducción óptima en más del 70 %, en las pacientes con enfermedad voluminosa de inicio. (28)

Por otra parte, la quimioterapia de inducción mejora la calidad de vida, reduce considerablemente las pérdidas sanguíneas y el tiempo de estancia intrahospitalaria, sin disminuir la supervivencia que se lograría con el tratamiento estándar. (40)

La quimioterapia de inducción mejora la radicalidad de la cirugía de intervalo y mejora el período libre de enfermedad. Sin embargo no impacta la supervivencia global a 3 y 5 años. Deberá considerarse como una opción terapéutica para paciente con cáncer de ovario EC III C y IV en malas condiciones generales, en quienes la cirugía primaria probablemente no se factible realizarse. (38 , 39)

El término “citorreducción de intervalo” ha sido utilizado para describir 2 entidades distintas:

1.- Citorreducción después de toma de biopsias (realizadas por cirugía o BAAF) y pocos (típicamente 3) ciclos de quimioterapia.

2.- Una verdadera citorreducción secundaria realizada después de una citorreducción primaria subóptima (con enfermedad residual voluminosa) y 3 ciclos de quimioterapia. (29, 30)

El término de citorreducción de intervalo es confundido con frecuencia y se aplica de forma indistinta en la literatura para ambas situaciones, cuando solo debería ser utilizado para el primer punto. (2)

El grupo europeo analizó la utilidad de la detumorización de intervalo, encontrando 35% de respuestas completas con la quimioterapia de inducción, y logrando citorreducción óptima en el 45 % del grupo restante que tuvo residual voluminoso. Se observó mejoría en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global modestamente, en aproximadamente 6 meses. (31)

De forma adicional, se ha concluido que la supervivencia global es similar en pacientes con cáncer de ovario epitelial EC IV manejadas con quimioterapia de inducción contra grupos que han sido sometidos a cirugía citorreductora agresiva primaria. (26, 32)

El potencial beneficio de la quimioterapia de inducción y la citorreducción de intervalo se aclarará al comparar esta forma de tratamiento con la terapéutica estándar en ensayos clínicos aleatorizados.

JUSTIFICACIÓN:

Los estadios clínicos avanzados del cáncer de ovario constituyen un problema de manejo cuando existe enfermedad voluminosa, o bien las condiciones generales de la paciente no permiten la cirugía o si ya fue operada y la detumorización primaria fue subóptima, debido a las limitantes que provocan para el tratamiento requerido.

En el Instituto Nacional de Cancerología el 53.5% de las pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario se presentan en estadios clínicos III y IV.

Un reporte reciente del instituto, por Montoya y colaboradores, menciona posibilidad de detumorización primaria en pacientes con gran carga tumoral solo en el 40 % de los casos, observándose complicaciones post-operatorias en 45%.

De acuerdo a lo escrito en la literatura, con la quimioterapia de inducción se logran detumorizaciones de intervalo en el 75 %

Esto ha motivado el desarrollo del presente trabajo para evaluar cual ha sido el impacto de la quimioterapia de inducción en las pacientes del Instituto Nacional de Cancerología.

HIPOTESIS:

La quimioterapia de inducción en pacientes con cáncer de ovario epitelial mejora las posibilidades de citorreducciones óptimas de intervalo.

:

HIPOTESIS NULA:

La quimioterapia de inducción no mejora la posibilidad de citorreducciones óptimas de intervalo.

OBJETIVOS:

- 1.- Evaluar el impacto de la quimioterapia de inducción en pacientes con cáncer de ovario epitelial EC III C y IV mediante el logro de citorreducciones óptimas de intervalo.**
- 2.- Analizar el período libre de enfermedad logrado con la quimioterapia de inducción.**
- 3.- Evaluar la calidad de vida de las pacientes sometidas a quimioterapia de inducción.**
- 4.- Analizar la toxicidad por la quimioterapia de inducción.**

MATERIAL Y METODOS:

Es un estudio descriptivo-retrospectivo de casos.

Revisar los expedientes de las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial EC III y IV, del archivo clínico del Instituto Nacional de Cancerología, diagnosticados del 1 enero 1989 a 31 diciembre 1999.

Se analizarán aspectos demográficos, estadio clínico, nivel de actividad, diagnóstico histopatológico, niveles de marcador tumoral al diagnóstico y durante su tratamiento, los esquemas de quimioterapia utilizados, número de ciclos aplicados antes de la cirugía de intervalo, toxicidad de la quimioterapia, hallazgos de la cirugía de intervalo, respuesta patológica en la cirugía de intervalo, período libre de enfermedad, y distribución anual de casos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1.- Pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial.
- 2.- Estadios clínicos III C irresecables y IV.
- 3.- No haber sido sometidas a cirugía citorreductora primaria.
- 4.- Si se realizó intento de cirugía citorreductora primaria, que esta haya sido abortada y solo se hayan tomado biopsias para el diagnóstico histopatológico.
- 5.- No haber recibido quimioterapia previamente.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1.- Tumor limítrofe de ovario o de Krukemberg.
- 2.- Pacientes que no se hayan sometido a detumorización de intervalo, una vez recibida la quimioterapia de inducción.
- 3.- Pacientes que hayan recibido > 5 ciclos de quimioterapia de inducción.

RECURSOS MATERIALES:

Expedientes clínicos completos.

RESULTADOS:

Se incluyeron 32 pacientes para el análisis.

Fueron estadio clínico IIC 25 casos (78 %), y con estadio clínico IV 7 pacientes (22 %).

Los estadios clínicos IV fueron en 3 casos (9.3 %) por derrame pleural con citología positiva para adenocarcinoma, otros 2 pacientes (6.2 %) por enfermedad visceral en tomografía (uno en hígado y el otro en bazo), y otros 2 pacientes por enfermedad ganglionar distante (uno a nivel supraclavicular sin citología y otro a nivel umbilical con citología positiva para adenocarcinoma).

El esquema de quimioterapia más utilizado fue cisplatino/ciclofosfamida (100 mg/1000 mg m² SC, respectivamente) en 27 pacientes (84.4 %). La combinación de carboplatino/ciclofosfamida solo se aplicó en 2 pacientes, el esquema cisplatino/vinorelbine en otros 2 casos, y cisplatino paclitaxel en 1 paciente.

87.5 % de los casos (28 pacientes) tuvieron nivel de actividad aceptable, con Karnofsky > 80 %. Solo 3 pacientes (9.4 %) tuvieron Karnofsky de 70 %, y uno (3.1 %) de 60 %.

Por estirpes histopatológicas, el adenocarcinoma papilar seroso fue el más frecuente: 26 casos (81.2 %), seguido del adenocarcinoma endometriode en 4 casos (12.5 %), otro caso fue reportado como adenocarcinoma endometriode-papilar (3.1 %), y el último solo fue reportado como adenocarcinoma.

Se aplicaron de 3 – 4 ciclos de quimioterapia de inducción en el 93.7 % (30 casos), solamente 2 pacientes (6.25 %) recibieron 2 ciclos de quimioterapia de inducción.

La detumorización óptima de intervalo se logró en el 86.6% de todos los casos.

Las respuestas clínicas completas se alcanzaron en el 53 % de los casos (17 casos), respuesta clínica parcial se obtuvo en 11 pacientes (34.3 %), en tanto que hubo enfermedad estable en 2 casos (6.25 %), no fueron evaluables para respuesta clínica 2 casos ya que nunca tuvieron tumor palpable y el reporte de la cirugía fuera del instituto los refirieron con tumor mayor de 2 centímetros.

En la totalidad de los casos los niveles del Ca 125 fueron mayores de 1000 U/ml en 18 casos (56.2 %), entre 100 – 1000 U/ml hubo 8 pacientes (25 %), y menos de 100 U/ml en 5 pacientes (15.6 %).

De los pacientes con estadio clínico IV, 6 casos tuvieron Ca 125 > 1000 U/ml (rangos de 1 525 – 5 852), y solo una paciente tuvo 338 U/ml.

Con la quimioterapia de inducción se observó que en las 18 pacientes con Ca 125 > 1000 U/ml descendieron a < 100 U/ml 9 casos (28.1 %), 7 pacientes (21.8 %) descendieron entre 100-1000 U/ml, y solo 2 casos (6.25 %) quedaron en cifras > 1000 U/ml (ambos fueron estadio clínico III C).

Al momento del diagnóstico 8 pacientes (25 %) se encontraban con Ca 125 entre 100 – 1000 U/ml, y posterior a la quimioterapia de inducción 6 casos (18.75 %) redujeron a < 100 U/ml. En tanto que de 5 pacientes (15.6 %) que se encontraban con Ca 125 < 100 U/ml ninguno progresó.

De las 18 pacientes con Ca 125 > 1000 U/ml, 14 casos (43.75 %) tuvieron ascitis a tensión y se logró detumorización óptima en el 83 % de ellas.

La detumorización óptima se logró en una paciente que mantuvo Ca 125 > 1000 U/ml, y el Ca 125 redujo entre 100 – 1000 U/ml posterior a la cirugía. En tanto que el otro caso con Ca 125 > 1000 U/ml la detumorización de intervalo fue subóptima a pesar de haber realizado sigmoidectomía y mantuvo valores de Ca 125 > 1000 U/ml posterior a la cirugía.

La citorreducción ajustada por el número de ciclos de quimioterapia aplicados mostró que de los 2 casos que recibieron 2 ciclos de inducción, 1 paciente se detumorizó óptimamente. 16 pacientes recibieron 3 ciclos de inducción y se detumorizaron óptimamente 14 casos (87.5 %). Por otra parte 14 pacientes recibieron 4 ciclos de quimioterapia y se citorredujeron óptimamente 12 casos (85.7 %).

La supervivencia global a 22 meses fue de 23 %, en tanto que la mediana del período libre de enfermedad fue de 15 meses.

De las pacientes con estadio clínico IV, existe un caso (3 %) vivo sin actividad tumoral posterior a 30 meses de haber terminado la quimioterapia adyuvante. Por otra parte, hay 2 pacientes (6.25 %) vivas con actividad tumoral a 12 y 24 meses, respectivamente, de haber terminado la quimioterapia. 2 pacientes se encuentran muertas por enfermedad por recurrencia local en una y recurrencia hepática en otra, a 13 y 17 meses respectivamente. Las 2 pacientes restantes se encuentran perdidas con enfermedad.

En el grupo de pacientes con estadio clínico III C existen 6 casos (18.75 %) vivos sin enfermedad, pero 4 casos a < 12 meses de quimioterapia adyuvante; 1 caso a 15 meses de la adyuvancia, que tuvo Ca 125 al diagnóstico > 1000 U/ml y que se negativizó al concluir el tratamiento adyuvante; y otro caso, manejado con quimioterapia intraperitoneal en la adyuvancia, vivo a 122 meses.

En este mismo subgrupo de pacientes, 5 (15.6 %) se encuentran vivos con enfermedad con rangos de 6 a 22 meses posterior a la adyuvancia. 4 de estos casos tuvieron Ca 125 al diagnóstico > 1000 U/ml (6, 8, 21 y 22 meses posterior a la adyuvancia). Se encuentran muertos por la enfermedad 4 casos (12.5 %). Existen 9 casos (28.1 %) muertos por actividad tumoral, de los que 3 pacientes tuvieron Ca 125 al diagnóstico > 1000 U/ml, y 4 pacientes tuvieron Ca a125 entre 100 – 1000 U/ml. Solo un caso se encuentra perdido sin enfermedad, a los 5 meses de la adyuvancia.

La toxicidad hematológica registrada en los expediente clínicos fue leucopenia grado I y II en 62.5 % de los casos, y neutropenia grado II y III en 56.2 %. Solo 4 casos presentaron neutropenia grado IV, hospitalizándose por fiebre uno de ellos, y en otro se redujeron dosis un 25 % por neutropenias prolongadas. Los 4 pacientes fueron de la combinación cisplatino/ciclofosfamida. No hubo muertes relacionadas al tratamiento con quimioterapia.

No hubo correlación entre los niveles bajos de albúmina y la toxicidad hematológica.

La morbilidad perioperatoria fue menor cuando se utilizó la quimioterapia de inducción: redujo la hemorragia transoperatoria a 350 cc (50 – 2000 cc) en tanto que sin quimioterapia fue de 480 cc (157 – 871 cc); consecuentemente se redujo modestamente la necesidad de hemotransfusiones (2 U Vs 2.3 U).

De forma notoria se redujo el tiempo quirúrgico a 3 horas (1 – 6 horas), cuando sin quimioterapia de inducción el tiempo promedio era de 6 horas (3 – 6 horas).

Por otra parte, el tiempo de estancia intrahospitalaria redujo a 4 días en promedio (2 – 23 días), cuando sin quimioterapia de inducción era de 6 días (5 – 12 días).

DISCUSION:

En pacientes con cáncer de ovario epitelial en estadios clínicos III C y IV, solo se logran detumorizaciones primarias óptimas en una mediana de 35%, de acuerdo a lo reportado en la literatura.

Lo reportado por Montoya, en el Instituto Nacional de Cancerología, es acorde a la literatura, ya que solo logró citorreducción primaria óptima en 40 % de los casos. (en prensa)

Con el advenimiento de la quimioterapia de inducción o neoadyuvante, se logran citorreducciones de intervalo óptimas hasta en el 78 % de los casos.

En nuestro trabajo se lograron detumorizar de forma óptima en cirugía de intervalo el 86.6 % de los casos.

Las respuestas clínicas completas con la quimioterapia de inducción son de aproximadamente 50 %, en nuestro trabajo encontramos respuestas clínicas completas de 53 %.

Aunque actualmente el esquema de quimioterapia mas aceptado es carboplatino/paclitaxel, no es factible aplicarlo en nuestra población por sus altos costos. En cambio el esquema utilizado en nuestro hospital (cisplatino/ciclofosfamida) ha logrado un rango aceptable de respuestas clínicas.

Con la quimioterapia de inducción encontramos una reducción notable del Ca 125, aún cuando las cifras eran > 1000 U/ml.

Encontramos un subgrupo de pacientes con Ca 125 > 1000 U/ml y ascitis a tensión, en las que se logró una citorreducción óptima de intervalo en el 83 % de los casos.

En este trabajo se encontró una supervivencia libre de progresión de 15 meses y una supervivencia global del 23 % a 22 meses de seguimiento, siendo concordantes a lo reportado en la literatura.

La morbilidad perioperatoria mejoró cuando las pacientes recibieron quimioterapia de inducción, cuando se analizó la hemorragia en el transoperatorio.

Además se redujo a la mitad el tiempo quirúrgico cuando se aplicó la quimioterapia de inducción, así como el tiempo de estancia intrahospitalaria.

En general la quimioterapia fue bien tolerada, con toxicidad hematológica de leve a moderada, la reducción de dosis solo fue necesario en un caso, y no se documentaron muertes relacionadas al tratamiento.

Los niveles bajos de albúmina no correlacionaron con mayor toxicidad hematológica.

CONCLUSIONES:

El descenso del Ca 125 por debajo de 1000 U/ml, en pacientes con ascitis a tensión, correlaciona con la posibilidad de citorreducción óptima de intervalo en el 83 % de los casos.

El esquema de cisplatino/ciclofosfamida deberá considerarse como esquema de primera línea en nuestra población por las respuestas clínicas logradas, toxicidad tolerable y accesibilidad económica.

Probablemente el perfil clínico de las pacientes que deban enviarse a inicio de quimioterapia de inducción son las pacientes que tienen Karnofsky > 80 %, Ca 125 > 1000 U/ml, datos clínicos que orienten a estadio clínico III C ó IV (tumor palpable, ascitis a tensión, adenopatías a distancia, derrame pleural).

¿Qué hacer cuando el Ca 125 no desciende adecuadamente posterior a la quimioterapia de inducción?

a) Cambiar a quimioterapias de segunda línea?

b) Efectuar cirugía de máximo esfuerzo?

c) Dejar en observación, sin tratamiento?

Aún queda por esclarecer estas interrogantes, de acuerdo a los resultados de estudios prospectivos que se están llevando a cabo en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- McGuire, W, et al: Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 340 – 8.
- 2.- Educational Book, *Am Soc Clin Oncol*, 2000: 523 – 30.
- 3.- Registro Histopatológico de Neoplasias en México. 1993 – 96: 21 – 30.
- 4.- Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 101 – 3.
- 5.- Hoskins: Gynecology Oncology. First Edition, 1992: 731 – 81.
- 6.- Young RC, Decker DG, Wharton JT, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250: 3072 – 6.
- 7.- Trimbos JB, Schueler JA, van Lent M, et al. Reasons for incomplete surgical staging in early ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 374 – 7.
- 8.- Munkarah, A, et al. Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 13 – 7.
- 9.- Liu PC, Benjamin I, Morgan MA, et al. Effect of surgical debulking on survival in stage IV ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 4 – 8.
- 10.- Curtin JP, Malik R, Venkatranian ES, et al. Stage IV ovarian cancer: Impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 9 – 12.

- 11.- Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 974 – 80.

- 12.- Jacob JH, Gershenson DM, Morris M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 146 – 50.

- 13.- Chambers JT, Chambers SK, Voynick IM, et al. Neoadjuvant chemotherapy in stage X ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 327 – 31.

- 14.- Lawton FG, Redman CWE, Luesley DM, Chan KK, Blackledge G. Neoadjuvant (cytoreductive) chemotherapy combined with intervention debulking surgery in advanced, unresected epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 61 – 5.

- 15.- Ovarian Cancer, controversies in management. Ed Churchill Livingstone; 1998: 115 – 38.

- 16.- Nelson BE, Rosenfeld AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 166 – 72.

- 17.- Schwartz PE, Chambers JT, Makuch R. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 33 – 7.

- 18.- Cancer principles and practice of Oncology. De Vita. Lippincott, 5th Ed; 1997: 1502 – 39.

- 19.- Advanced ovarian cancer trialist group: Chemotherapy in advanced ovarian cancer, an overview of randomized clinical trials. *Br Med J* 1991; 303: 884 – 93.

- 20.- Educational Book, Am Soc Clin Oncol, 2000: 541 – 6.
- 21.- Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: Results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (^{32}P)- Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologia. *Ann Oncol* 1995; 9: 887 – 93.
- 22.- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1 – 6.
- 23.- Piccart MJ, Bertelsen M, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 699 – 708.
- 24.- Thigpen T, Vance R, Puneky L, Khansur T. Chemotherapy in advanced ovarian carcinoma: current standards of care based on randomized trials. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S97 – S107.
- 25.- Ozols RF, Bundy BN, Fowler J, et al. Randomized phase III study of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 356a (abstr 1373).
- 26.- du Bois A, Lueck HJ, Meier W, et al. Cisplatin/paclitaxel Vs carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: Update of an Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie study group trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 356a (abstr 1374).

- 27.- Schwartz, P, et al: Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 33 – 7.
- 28.- Lawton, F, et al: Neoadjuvant (cytorreductive) chemotherapy combined with intervention debulking surgery in advanced, unresected epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 61 – 5.
- 29.- Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg MEL, et al. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP-5 Vs CP) in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1157 – 68.
- 30.- Lawton FG, Luesley D, Redman C, et al. Feasibility and outcome of complete secondary tumor resection for patients with advanced ovarian cancer. *J Surg Oncol* 1990; 45: 14 – 9.
- 31.- van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy: On the prognosis in advanced epithelial ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 332: 629 – 34.
- 32.- Schwartz, P, et al: Cytorreductive surgery for the management of stage IV ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 1 – 3.
- 33.- Wharton JT, Herson J. Surgery for common epithelial tumors of the ovary. *Cancer* 1981; 48: 582 – 9.
- 34.- Delgado G, Oram DH, Petrilli ES. Stage III epithelial ovarian cancer: The role of maximal surgical reduction. *Gynecol Oncol* 1984; 18: 293 – 8.
- 35.- Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytorreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 413 – 20.

- 36.- Gallion HH, van Nagel JR, Donaldson ES, Hanson MB, Kryscio RJ. Prognostic implications of large volume residual disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1987; 27: 220 – 5.
- 37.- Torri V, Simon R, Russek-Cohen E, Midthune D, Friedman M. Stastitical model to determine the relationship of response and survival in patients with advanced ovarian cancer treated whit chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 407 – 14.
- 38.- Onnis A, Marchetti M, Padovan P, Castellan L. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 1996; 17: 393 – 6.
- 39.- Vergote I, De Weber I, Tjalma W, Van Gramberen M. Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: A retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 431 – 6.
- 40.- Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, Kohorn E, Thiel RP. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: Long-term survival. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 93 – 9.
- 41- Buller RE, Berman ML, Bloss JD, Manetta A, DiSaia PJ. Serum CA 125 regression in epithelial ovarian cancer: correlation with reassessment findings and survival. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 87 – 92.
- 42.- Peters-Engl C, Obermair C, Heinzl H, Buxbaum P, Sevelde P, Medl M. CA 125 regression after two completed cycles of chemotherapy: lack of prediction for long-term survival in patients with advanced ovarian cancer. *Br J Cancer* 1999; 81: 662 – 6.
- 43.- Mogensen O. Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 207 – 12.

44.- van der Burg MEL, Lammes FB, van Potten WLJ, Stoter G. Ovarian Cancer: the prognostic value of the serum half-life of CA 125 during induction chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 307 – 12.

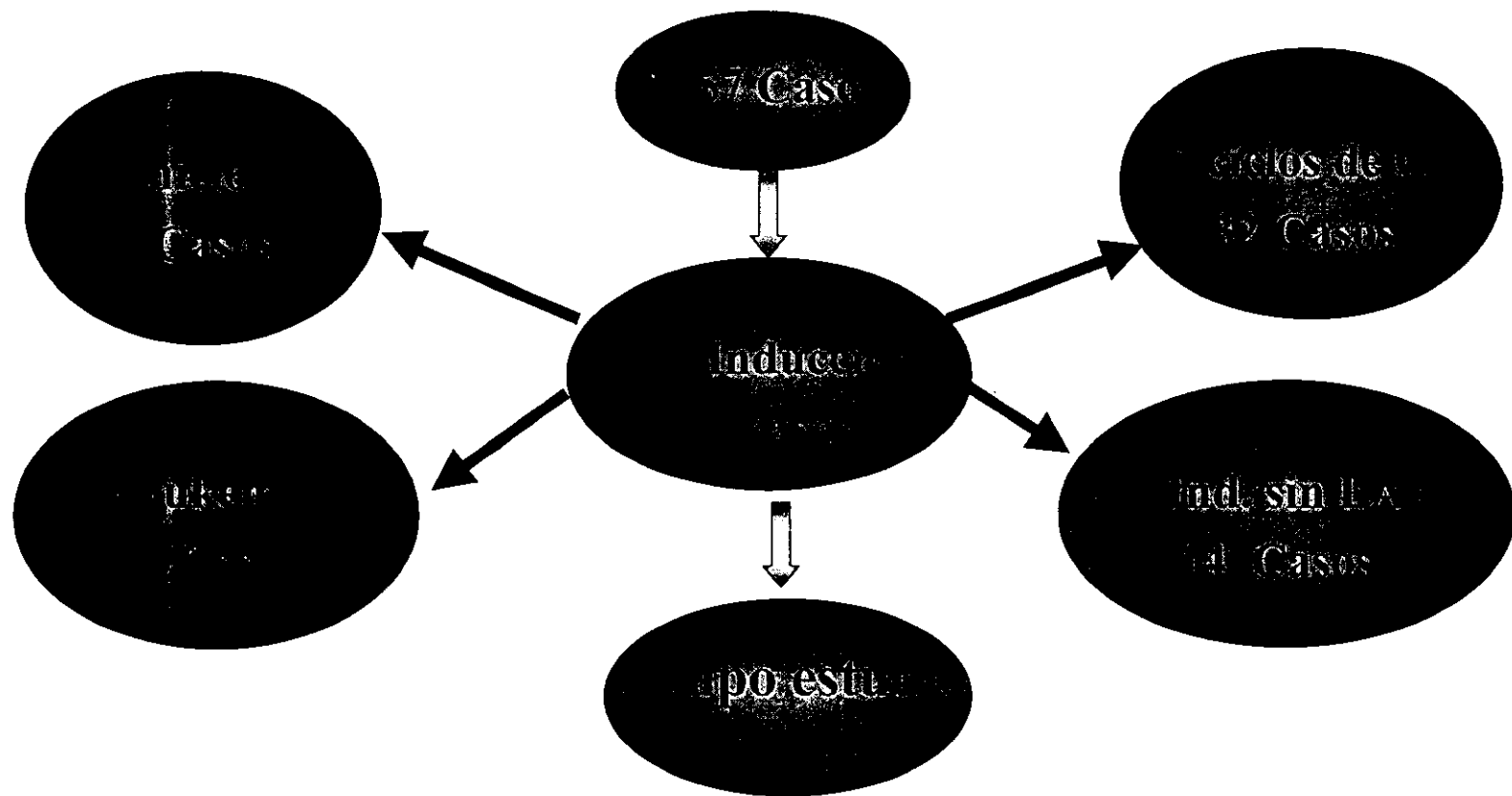
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

APENDICE

Distribución Anual de Casos

<i>Año</i>	<i>Con Ca de Ovario</i>	<i>Seleccionados</i>
1989	76	2
1990	112	0
1991	105	3
1992	73	4
1993	82	2
1994	86	0
1995	98	0
1996	109	2
1997	132	4
1998	136	9
1999	<u>148</u>	<u>6</u>
TOTAL=	1157	32

MAI 1989



Quimioterapia de Inducción

Esquemas de Tratamiento

<i>Drogas:</i>	<i>Dosis mg/m² SC</i>	<i>Casos:</i>	<i>%:</i>
1. CDDP/CFA	100 /1000	27	84.4
2. CBP/CFA	200 /800	2	6.2
3. CDDP/VNB	100/25 d 1,8	2	6.2
4. CDDP/Paclitaxel	100/180	<u>1</u>	<u>3.2</u>
TOTAL		32	100

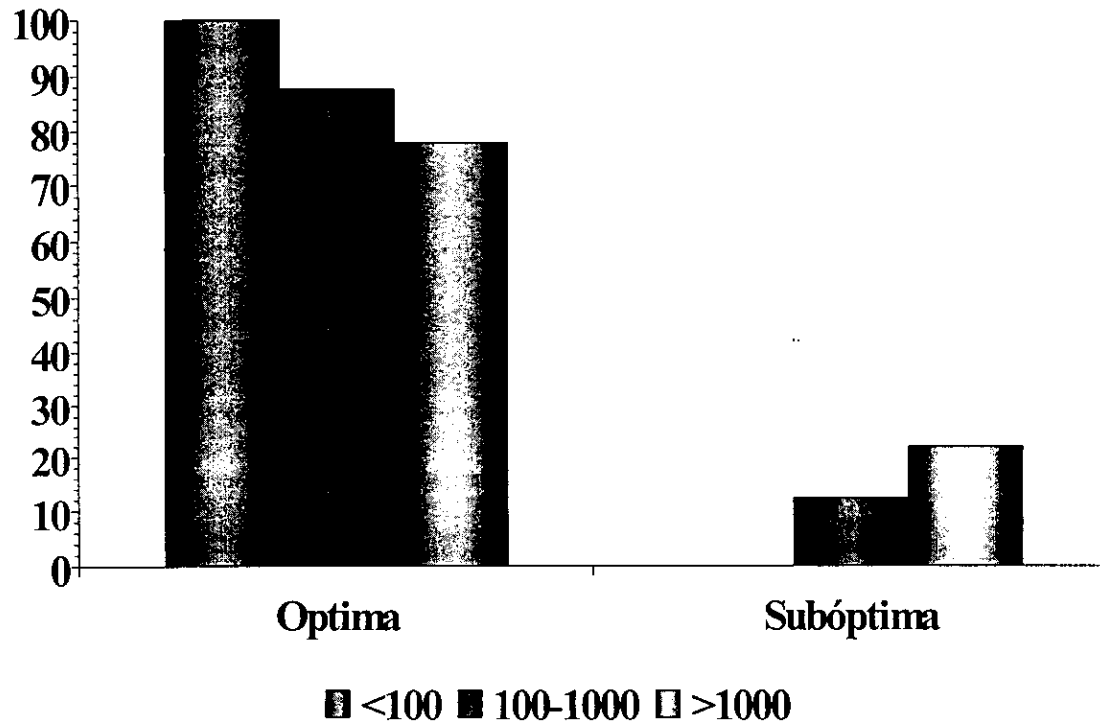
*1 caso de CDDP/CFA se redujo 25 % de la dosis.

*1 caso de CDDP/CFA inició en 80/800 y se hosp. Por fiebre/neut.

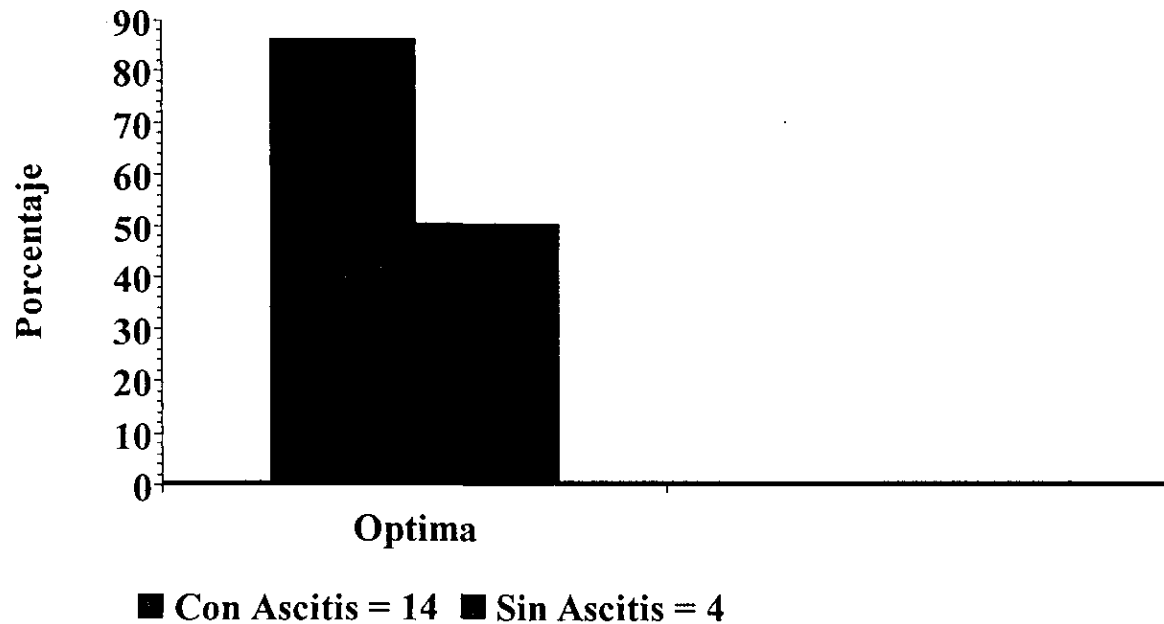
Citorreducción óptima de intervalo por Ciclos de QT Inducción

<i>No. Ciclos</i>	<i>Optima/Casos</i>	<i>%</i>
2	1/2	50
3	14/16	87.5
4	<u>12/14</u>	<u>85.7</u>
Total	27/32	84.3

Citorreducción de Intervalo y Quimioterapia de Inducción ajustado por Ca 125



Resecabilidad en Pacientes con Ca 125 >1000



Reporte Histopatológico y Ca 125 al Diagnóstico

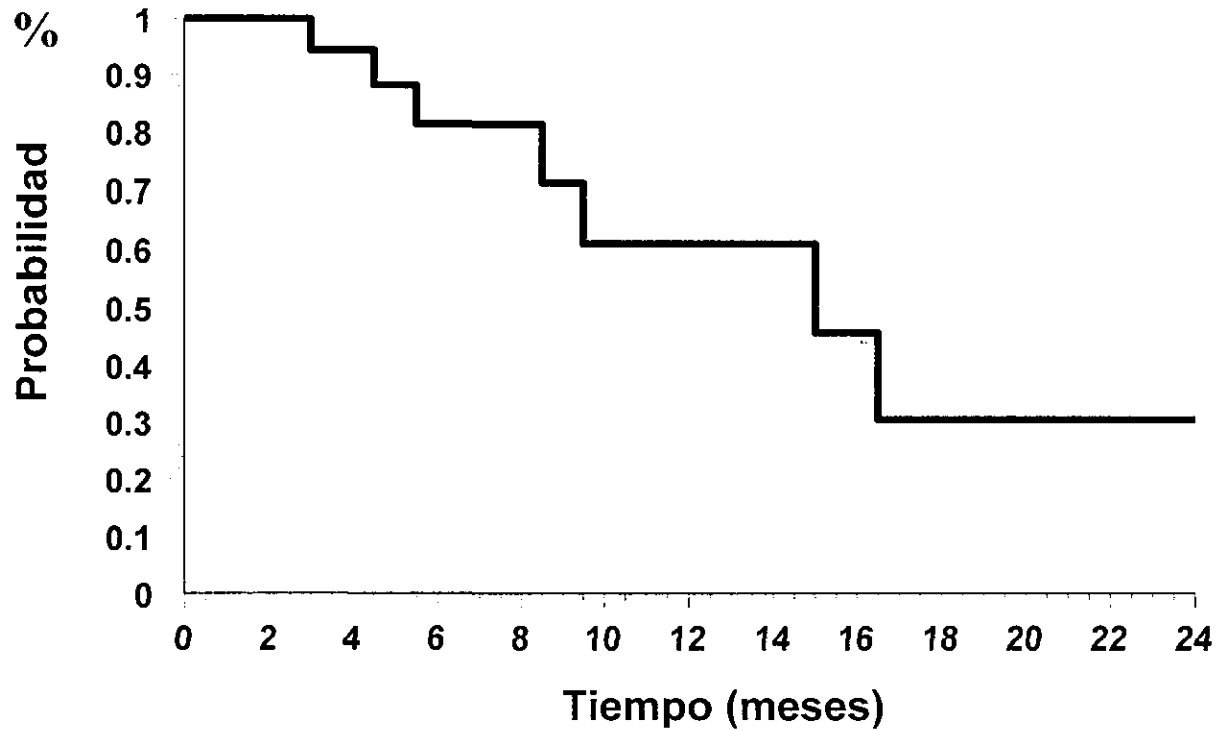
	Tt	>1000	100-1000	<100
Papilar/Seroso	26	17	4	5
Endometrioide	4	1	3	0
Endo/papilar	1	0	1	0

Conducta del Ca-125 con la administración de Quimioterapia de Inducción

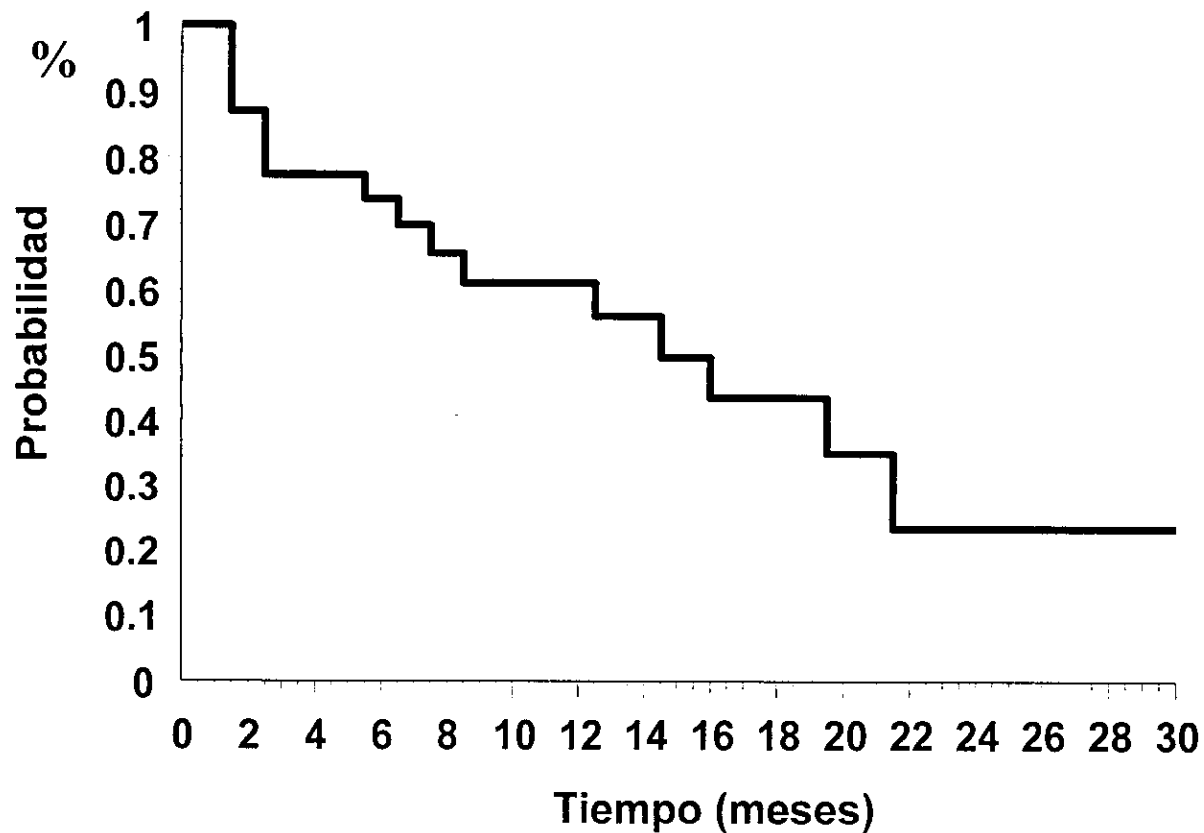
Nivel Ca-125 post-QT

Cifras de Ca-125 Dx	Total	< 100	100 - 1000	> 1000
<100	5	5	0	0
100-1000	8	6	2	0
>1000	18	9	7	2
Total		20	9	2

Periodo Libre de Enfermedad con Quimioterapia de Inducción



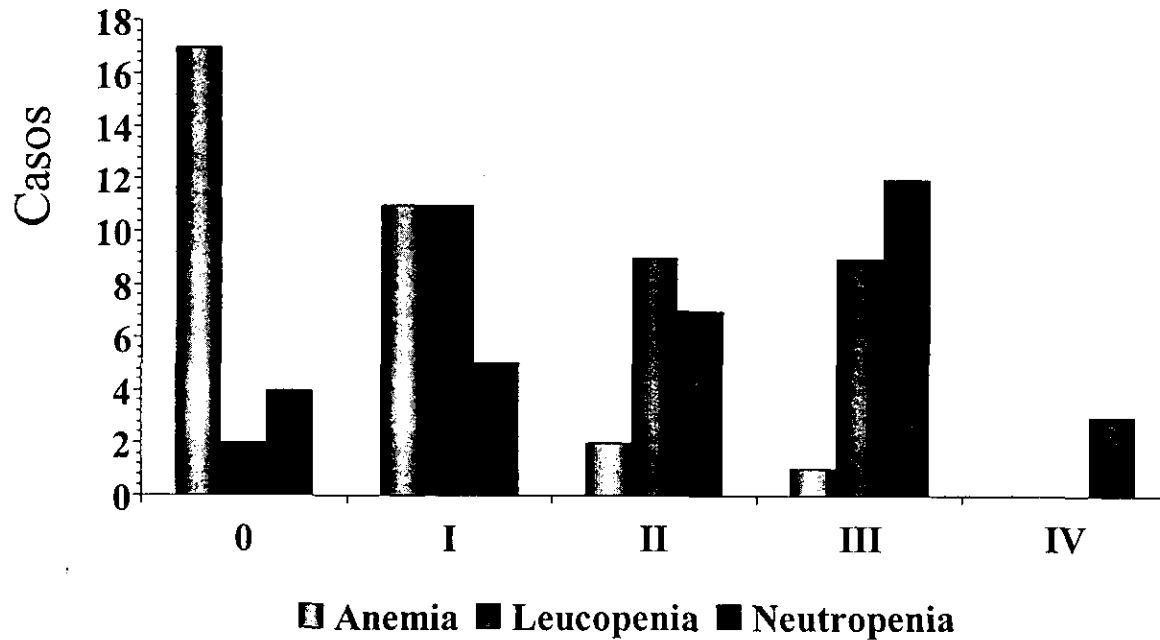
Supervivencia Global con Quimioterapia de Inducción



Variables Quirúrgicas en Ca de Ovario con Quimioterapia de Inducción

	<i>Con/Qt</i>	<i>Sin/ Qt</i>
<i>Hemorragia</i>	350 (50 - 2000)	480 (157 - 871)
<i>Hemotransfusión</i>	2 (1 - 2)	2.3 (2 - 5)
<i>Tiempo Qx</i>	3 (1 - 6)	6 (3 - 6)
<i>E.I.H.</i>	4 (2 - 23)	6 (5 - 12)

Toxicidad Hematológica



Toxicidad Hematológica y Niveles de Albúmina

	>3.5	3.0-3.5	<3.0
<i>Leucopenia</i>			
No	1	1	0
I	7	0	4
II	3	1	5
III	3	2	3
<i>Neutropenia</i>			
No	1	1	2
I	5	0	0
II	2	0	5
III	5	2	4
IV	1	1	1

Toxicidad hematológica y niveles de albúmina

	>3.5	3.0-3.5	<3.0
Anemia			
No	8	2	7
I	5	2	4
II	1	0	0
III	0	0	1

Toxicidad Hematológica

