

112402
12

Instituto Nacional de Cancerología

**TITULO: CIRUGÍA CONSERVADORA EN
CANCER DE OVARIO GERMINAL**

**ASESOR : DR. CARLOS MARIO LOPEZ
GRANEL**

AUTOR: DR. AMANCIO GATICA PEREZ

ESPECIALIDAD : CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**JEFE DE ENSEÑANZA : DR. JOSE LUIS
AGUILAR PONCE**

SEPTIMBRE 2001.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

Cirugía conservadora en cáncer de ovario germinal

Gatica-Pérez A., López-Graniel C.M. y Frias-Mendivil M.

Instituto Nacional de Cancerología

México.

Resumen:

Los tumores de células germinales son raros. Su tratamiento ha cambiado radicalmente con el advenimiento de la quimioterapia efectiva a base de esquemas combinados que contienen platino, en las últimas 3 décadas. La conservación de la fertilidad es un procedimiento aceptado etapa por etapa. Material y métodos. Se evaluaron en forma retrospectiva 15 años de experiencia. 78 pacientes fueron elegidos con diagnóstico confirmado y cirugía conservadora. En un grupo de ellos se realizó seguimiento vía telefónica. Resultados. 12 pacientes fueron tratados solo con cirugía 12 fueron disgerminomas y uno teratoma. 2 pacientes quedaron en amenorrea definitiva secundaria a radioterapia adyuvante. 12 pacientes menstruaron 2 de ellos luego de un periodo de amenorrea transitoria. 64 pacientes recibieron Qt. 8 quedaron en amenorrea definitiva. 56 menstruaron, 33 con un periodo de amenorrea transitoria. Discusión. La SOU + Cuña contralateral fue el procedimiento quirúrgico más realizado en el grupo con amenorrea. La SOU se realizó en el 100% de los pacientes sin amenorrea. Se reportaron en este grupo 17 embarazos. Hay 15 mujeres que no desean la fertilidad y todas ellas utilizan algún método anticonceptivo o no tienen pareja. Conclusiones. La SOU + Cuña puede ser la causa de amenorrea definitiva en los pacientes tratados con Qt. La Qt. Parece ser efectiva, y no ser la responsable de la amenorrea definitiva.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Introducción.

El cáncer germinal de ovario representa en nuestro país aproximadamente el 13 por ciento de los tumores del ovario. Los tumores de células germinales (TCG) tienen su origen en las células primitivas de la gónada. Se presentan en mujeres jóvenes con edad media de 16 a 20 años.

La cirugía conservadora (CC) se define como la preservación del útero y al menos una porción de un ovario.

La meta de este procedimiento incluye no solamente la preservación de la función reproductiva sino también de la función endocrina gonadal.

En los años 70's se acuñaron los principios quirúrgicos contemporáneos para el tratamiento de los TCG. Los trabajos de Kurrman y Norris evidencian que no existe un deterioro en el pronóstico asociado con cirugía conservadora en 182 pacientes que tenían un tumor confinado al ovario. En los siguientes años se ha fortalecido este principio.

Actualmente se acepta que la quimioterapia es altamente efectiva en TCG, y ya que el riesgo de enfermedad bilateral es relativamente bajo el preservar el ovario contralateral es una situación deseada.

Por otro lado la calidad de vida ha llegado a ser un concepto fundamental en la decisión de la extensión de un procedimiento quirúrgico en pacientes con cáncer. La preservación de la fertilidad es un buen indicador de calidad de vida.

En conclusión, la CC debe ser buscada en todos los casos porque no se afecta la tasa de recurrencia o supervivencia, aún en etapas avanzadas, si la fertilidad es deseada es posible realizarla.

El objetivo de este estudio fue realizar un análisis descriptivo de las pacientes con cáncer germinal de ovario tratadas con cirugía conservadora de la fertilidad y evaluar los efectos que la cirugía y ó la quimioterapia pudieron haber tenido sobre la función ovárica.

Materiales y métodos.

Se evaluaron en forma retrospectiva los expedientes de los pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario comprendiendo el periodo de enero de 1985 a diciembre de 1999 (15 años). Los criterios de inclusión fueron: Dx de TCG de ovario y tratadas con cirugía conservadora de la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

fertilidad. De un total de 1597 pacientes con dx de ca de ovario se encontraron 170 con TCG. De los cuales se trataron con cirugía conservadora de la fertilidad 108. Se excluyeron los pacientes con seguimineto menor a un año por considerar éste periodo de tiempo como mínimo para evaluar la fertilidad. Las variable clínicas estudiadas

Fueron la edad, etapa clínica, histología, tipo de tratamiento, seguimineto, estado menstrual, embarazo. Al evaluar el estado menstrual se consideraron tres condiciones básicas que fueron definidas en función a la capacidad de menstruar, de tal manera que se manejaron tres conceptos: 1.- Amenorrea definitiva, si la paciente en el periodo seguimiento no presentó menstruaciones posterior a haber terminado su tratamiento., 2.- Amenorrea transitoria ó temporal, si la pacientes presentó menstruaciones posterior a un periodo de no menstruar al terminar su tratamiento y 3.- Sin Amenorrea, si la paciente posterior a su tratamiento no dejó de menstruar. En una segunda etapa se realizaron llamadas telefónicas a los pacientes que estuvieran accesibles y se obtuvo información con respecto a su vida sexual actual y a su estado de la fertilidad.

Resultados.

Características generales.

DE los 78 casos 57 (73%) fueron disgerminomas y 21 no disgerminomas (27%) la edad promedio fué de 20 años con un rango de 11 a 37 años. 70% de las pacientes se presentaron con un cuadro de duración de 3 meses o menos (70%). El 63% de todas se encontraron en etapa clínica I. Para analizar en forma descriptiva el estado de la fertilidad se dividió nuestro universo de acuerdo al tipo de tratamiento cirugía y quimioterapia.

Pacientes tratados con cirugía. Fueron un total de 14.13 fueron disgerminomas. 1 fué teratoma inmaduro. 12 de 14 pacientes eran etapa I. 4 pacientes presentaron amenorrea y de ellos 2 recuperaron su capacidad de menstruar (amenorrera transitoria (At))

Los otros 10 nunca dejaron de menstruar (sin amenorrera (SA)). Los 2 con amenorrear definitiva recibieron radioterapia adyuvante. Los 12 pacientes con At y SA se muestran en la tabla 1.

**ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA**

Tabla 1.

AMENORREA TRANSITORIA

Cirugía Realizada	Tiempo de Reinicio	Edad	Seguimiento	Estado Actual
SOU	12	35	105	Viva
SOU	12	22	32	Viva

SIN AMENORREA

No.	Seguimiento Promedio	Intervalo	Estado Actual
10	75.9	12-180	Vivas

Se presentó un embarazo en el grupo SA. Los 2 pacientes con cuadro de amenorrea transitoria reiniciaron sus menstruaciones a los 12 meses y se encuentran en seguimiento a la fecha. Los 10 pacientes sin amenorrea tienen un seguimiento promedio de 75.9 meses y no se han embarazado.

Se presenta en la tabla 2 el estado de la fertilidad en el grupo con cirugía.

Tabla 2.

**ESTADO DE LA FUNCIÓN OVÁRICA
CIRUGIA**

Estado Actual	Preoperatorio	Pos-operatorio
Embarazo	4/14	1/14
Menstruación	14/14	12/14

Pacientes tratados con quimioterapia. Un total de 64 pacientes tuvieron CC y quimioterapia. El 58% se encontraron en etapa I, y el 28% en etapa III. 44 pacientes tuvieron una histología de disgerminoma y todos fueron tratados con el esquema CFA-CDDP. Los 20 casos con No disgerminoma fueron tratados en 19 con el esquema CisCA y un paciente fué tratado con BEP. 41 pacientes (64%) presentaron amenorrrea. En 8 fué definitiva. Las características de estos pacientes se describen en la tabla 3.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3.

AMENORREA DEFINITIVA

Esquema	No. Ciclos	Edad	E.C.	CX	Seguimiento (m)
CISCA/BEP	3 / 4	20	III	SOU + Cuña	14
CISCA	5	35	III	SOU	109
CISCA/BEP	3 / 4	20	III	SOU + Cuña	21
CFA/CDDP	5	24	III	SOU + Cuña	160
CFA/CDDP	5	16	III	SOU + Cuña	22
CFA/CDDP	3	25	I	SOU + Cuña	16
CFA/CDDP	5	15	I	SOU	18
CFA/CDDP	5	18	III	SOU + Cuña	15

33 (52%) pacientes tuvieron At.13(39%) tratados con CisCA y 20(61%) con CFA-CDDP.

El procedimiento más realizado fué la salpingo ooforectomía unilateral (SOU) en 26 casos (79%) , la SOU+cuña de ovario contralateral en 5 casos y 2 pacientes con laparotomías exploradoras con toma de biopsias. 20 pacientes(60%) estaban en etapa I, 3 en etapa II, 9 (27%) en etapa III y un paciente en etapa IV.

La mediana de la edad fué de 19 años con un intervalo de 14 a 37 meses. La mediana del tiempo de reinicio fué de 9 meses con un intervalo de 2 a 28 meses. De los 33 pacientes 31 (94%) recibieron 3 ciclos de alguno de los esquemas.

23 pacientes no presentaron amenorrea la mediana del seguimiento fué de 51 meses con un intervalo de 12 a 108 .

En el grupo de las pacientes que menstruaron(At y SA) se presentaron 17 embarazos. 3 en el grupo de tratados con CisCA y 14 en el de CFA-CDDP. Estos 14 embarazos se repartieron 7 en el grupo con At y 7Ad.

En la Tabla 4 se presenta el estado de la fertilidad en la pacientes tratadas con quimioterapia.

TESIS CON
FUE DE ORIGEN

Tabla 4.

**ESTADO DE LA FUNCIÓN OVÁRICA
QUIMIOTERPIA**

	Antes de Qt.	Durante Qt	Después Qt
Embarazo	20/64	0/64	17/64
Menstruación	63/64	22/64	56/64
Amenorrea	1/64	0/64	1/64

Particular interés representan la pacientes en quienes se realizaron SOU + Cuña contralateral. En la Tabla 5 se presentan las características generales de las mismas.

Tabla 5.

**S.O.U. + CUÑA CONTRALATERAL
AMENORREA TRANSITORIA**

Tipo de Qt.	Edad	No. Ciclos	Tiempo de retraso	Estadio Clínico
CFA/CDDP	19	3	8	I b
CFA/CDDP	21	5	8	III a
CFA/CDDP	18	5	15	I a
CFA/CDDP	21	5	12	III a
CISCA	25	4	12	I c

Discusión

La literatura internacional le atribuye a la CC un papel preponderante en el tratamiento de los TCG puesto que la sobrevida y el periodo libre de recurrencia no se comprometen al realizarla y es factible la fertilidad en las pacientes que así lo desean. En nuestra serie de 78 pacientes no se encontraron muertes ni recurrencias con una mediana de seguimineto de 51 meses y con un intervalo de 12 a 180 meses. 24 pacientes perdidas. En los países del primer mundo se reporta que un 80% de las enfermas son operadas en otras instituciones y referidas a centros oncologicas donde se adopta una conducta muy juiciosa sobre el tratamiento haciendo énfasis en los hallasgos transoperatorios reportados , la pieza quirurgica y los estudios de laboratorio e

TESIS CON
MILLA DE ORIGEN

imágen a su ingreso en los centros oncológicos. En el INCan el 83%(66 pacientes) fueron operados FINC y referidos. La conducta más frecuente fuera de INCan fué realizar SOU.

En nuestro estudio 14 pacientes fueron tratados solo con cirugía. 2 de ellos presentaron Ad y en ambos éste estado no puede ser atribuído a la cirugía pues recibieron tratamiento con Radioterapia. 2 pacientes presentaron At y fueron tratados con SOU, la cual fué la misma conducta en el grupo que nunca dejó de menstruar. Ambos pacientes recuperaron su función menstrual a los 12 meses. en éste grupo no es posible atribuir a la cirugía algún efecto deletereo sobre la función menstrual pues todos los pacientes menstruan al momento actual. La literatura internacional confiere al solo hecho de realizar una laparotomía exploradora y biopsia un 64% de probabilidad de desarrollar alguna forma de disfunción menstrual e incluso de infertilidad asociadas a éste factor mecánico.

En nuestro grupo de pacientes tratadas con QT(64) recibieron 3 tipos de esquema un solo caso con BEP. Las otras 63 pacientes recibieron esquema con ciclofosfamida que es la droga más estudiada en relación a la gonadotoxicidad. 8 pacientes tuvieron Ad , 33 transitoria y 23 SA. Cabe mencionar que todas recibieron esquemas combinados que es una situación conocida como causante de disfunción ovarica. Al evaluar los parametros clínicos que están asociados a disfunción se observa que la mediana de la edad en el grupo con Ad es de 20 años , y el en el At es de 19, en Ad el 100% de las pacientes recibieron más de 3 ciclos y en At 31 de 33(93%), pero al evaluar el numero de pacientes que recibieron la mayor cantidad de qt en Ad 5 de 8 recibieron 5 ciclos(62.5%) y en At 16 de 33(48.5%)., El promedio del numero de ciclos en pacientes con Ad es de 5.2 y en At es de 4.1 Ad 6 de 8(75%) presentaron una etapa clinica mayor a la I , mientras que en At 13 de 33(40%)., ésta última situación es comprensible los pacientes con amenorrea definitiva presentaron etapas clinicas en número más avanzadas y recibieron mayor cantidad de Qt. Por lo anterior factores como la edad, el esquema , el numero de ciclos y la etapa clínica no parecen ser reponsables del que una pacientes quede en amenorrea definitiva o transitoria.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Al evaluar el tipo de cirugía en Ad 6 de 8 tuvieron SOU y una cuña contralateral(62.5%) y en el grupo de amenorrea transitoria solo 5 de 33(15%), además el promedio del numero de ciclos en pacientes con cuña en Ad es de 5.3 y en At es de 4.4,por tanto existe una marcada diferencia en porcentaje de cuñas realizadas en ambos grupos.Cabe mencionar que en el grupo sin amenorrea (23 pacientes) solo se realizó una cuña contralateral(4%)

Por último la mediana del tiempo de reinicio de la menstruación en pacientes con At es de 9 meses con un intervalo de 2 a 28 meses y 6 de los 8 pacientes con amenorrea definitiva se encuentran con un seguimiento dentro de éste intervalo incluyendo a los 2 pacientes perdidos por lo que es factible al menos encunto a probabilidad que éstas enfermas pudieran llegar a menstruar. Las pacientes tratadas con cuña y con At presentaron un tiempo de reinicio promedio de 11 meses y la mediana de 12 meses.En las pacientes con Ad tratadas con cuña el tiempo promedio de seguimineto es de 41 meses y la mediana es de 19 meses. Por tanto es poco probable que éste selecto grupo de pacientes recupere su función menstrual.

Más aún esta decrito en la literatura que en pacientes tratadas con Qt la amenorrea definitiva puede inciar durante la quimioterapia o ser precedida de varios años de irregularidades menstruales.

Conclusiones

Aunque la literatura confiere un valor a realizar una biopsia en cuña del ovario contralateral cuando éste es sospechoso, el valor de realizarla en un ovario normal es desconocido.

La biopsia en cuña no es un procedimiento recomendable,en 11 de 12 pacientes no reveló tumor y en pacientes con amenorrea definitiva se realizó en un 75% y el 92% de los pacientes tratados con qt y cuña presentaron alguna forma de disfunción ovárica.

Está descrito que el tratamiento con qt tiene un efecto deletereo sobre la función ovárica, sin embargo,en el 98.5 % de las pacientes se emplearon esquemas combinados que contenian ciclofosfamida provocando en 51.5% amenorrea transitoria y estando involucrada en amenorrea definitiva en el 12.5% del total.Por lo que consideramos que la qt a base de ciclofosfamida en

esquemas COMBINADOS probablemente no sea la responsable de alteraciones graves en la fertilidad y su uso es adecuado.

El tratamiento con los esquemas empleados en el INCan es posible que no esté asociado con amenorrea definitiva. 87.5% recobraron su función menstrual y el 30% de éstas se ha embarazado.

En las pacientes sin amenorrea la SOU se efectuó en el 100% de los casos por lo que se considera el manejo más seguro

Aunque la menstruación es un reflejo de la función ovárica no es posible en éste estudio concluir que la fertilidad está preservada con el solo hecho de que la pacientes menstruen. Se encontraron 18 embarazos de los cuales 1 en los pacientes tratados solo con cirugía (8.3%) y 17 en las tratadas con Qt (30.1%) el resto de las mujeres que menstruan (66) pueden tener algún motivo por el que no se han embarazado incluyendo la incapacidad para hacerlo.

De las pacientes que se detectaron por llamada telefónica y que no se habían embarazado, todas menstruan y ninguna desea la fertilidad. Aún en ellas se desconoce su capacidad para llegar a embarazarse.

Recomendaciones:

Ante la evidencia de tumor bilateral la mejor conducta es realizar SOU ya que los beneficios de la qt son tan definitivos que no vale la pena excidir el contralateral.

Ante un ovario contralateral macroscópicamente sano no realizar biopsia.

Evaluar el estado de la fertilidad después del tratamiento con pruebas clínicas y de laboratorio accesibles

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Referencias

1. DiSaia P.J. y Creasman W.T. Tumores de celulas germinales,estromales y otros tumores ovaricos. En:Oncologia Ginecologica Clinica.Harcourt Brace Editorial.5ta edicion 1999 .p:355-378
2. Williams S.D. et al. Ovarian Germ cells tumors in En:Hoskins,W.J., Perez C. A. y Young R.C. Principles of practice of gynecology oncology .Third edition. Lippincott William and Wilkins . 2000. Pp:10059-1073.
3. Williams S., Wong L.C y Ngan H.Y.S.Management of ovarian germ cell tumors . pp:399-415.Cap 18. En: Gershenson, D.M. y Mc Guierre,W.P. Ovarian cancer. Controversies in management. Churchull Livingston 1998.
4. Meistrich M.L,Vassilopoulou-Sellin R., Lipshultz L.I. Gonadal Disfunction. En : De Vita V.T. , Hellman, S. y Roasenberg Steven A.. Cancer Principles and Prantice of Oncology 5ta edit. Lippincott-Ravaen . 20001.pp: 2578-2773.
5. Chappman RM, Stuccliffe SB y Malpas JS. Cytotoxic- induced ovarian failure in women with
6. hodgkin's disease.I. Hormone functio. JAMA 1979., 242: 1877
7. Registro Histopatológico de las neoplasias malignas en méxico S.S.A. 1999.
8. Pérez Peña E. Esterilidad , infertilidad y endocrinología de la reproducción un enfoque integral.2da Edid.Salvat1996 p:1-9.
9. Low et al.Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases.Cancer.2000 jul 15. 89(2): 391-8.
10. Fertility preservation in tha management of gynecologic cancers Plante M. MD Curr Opinion Oncol 2000, 12 497-507.
11. El-Lamie. Et al Coservative surgical management of malignant ovarian germ cell tumors...The experiece of de gynecological unit at Ain Shams University.Eur J Gynecol Oncol. 2000.,21(6)...605-9
12. Gershenson D.M. : Update on ovarian malignant germ cell tumor.Cancer, 1993, 71. 1581.
13. Peccatori F., Bonnazi C. , Chairi et al.Surgical management malignant ovarian germ cell tumors: Ten years experience of 129 pacientes. Obstet Gynecol., 1995 .86. 367.
14. Bakri Y.N. et al. Malignant cells tumors of the ovary.Pregnancy considerations. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000 May .,90(1):87-91
15. Malone J.M. et al. Endodermal sinus tumor of the ovary associate with pregnancy.Obstet Gynecol. 1986., 68:86S-9S.
16. Tomas G.M. et al. Current Terapy for dysgerminoma of the ovary.Obstet gynecol 1987., 70: 268-275
17. CreasmanW.T. y Sopper J.T. Assesment of the contemporary management of the germ cell malignancies of the ovary.Am J Obstet Gynecoy .1985., 53: 828-34.

18. Casey et al. Dysgerminoma: The role of conservative surgery. Gynecologic Oncology 1996 Dec. 63(3): 352-357
19. Wider, J.A. and O'Leary J.A. Dysgerminoma: a clinical review. Obstet. Gynecol. 31, : 560-565. 1968.
20. Brown C.I. et al. Preserving fertility in patient with epithelial ovarian cancer: the role of conservative surgery in treatment of early stage disease. Gynecol Oncol. 76(2): p:240. 2000. Abstract.
21. Colombo N. et al. Controversial issues in the management of early epithelial ovarian cancer: Conservative surgery and role of adjuvant therapy. Gynecol Oncol 55, S47-S51. 1994
22. Gershenson DM. Management of Early ovarian cancer: Germ Cell and sex cord-stromal tumors. Gynecol Oncol 55, S62-S72 (1994).
23. Kurman R.J. y Norris H.J. Malignant germ cell tumors of the ovary. Hum Pathol. 8 551-564 (1977).
24. Mueller, C.W. Topkins, P. y Lapp W.A. Dysgerminoma of the ovary: An analysis of 427 cases. Am J. Obstet Gynecol. 60, 153-159. (1950).
25. Logothetis Cristoper J. et al. Cyclophosphamida and sequential cisplatin for advanced seminoma: Long-term followup in 52 patients. J Urol., 138: 789-794, 1987.
26. Calmen, F.M., Peckham, M.J. y Hendry W.F. The pattern of spread and treatment of metastases in testicular seminoma. Br. J. Urol., 51: 154, 1979.
27. Hradiman, P., Nieto, J. y Mac Lean A. B. Infertility and ovarian cancer (Edit). Gynecol Oncol 76(1): 1-2. Jan 2000.
28. Pham, C.D. et al. Essential role of c-mos in eggs: reduced fertility and ovarian neoplasm in antisense mos transgenic mice. Int J Gynecol Cancer. 7: 314-317, 1997.
29. Gerherson D.M. Menstrual and reproductive function after treatment with combination chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors. J. Clin Oncol. 6(2): 270-275. 1988.
30. Zanetta G. et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. J of Clin Oncol. 19 (4) : 1015 - 1020. 2001
31. González-Lira G. et al. Conservative surgery for ovarian cancer and effect on fertility. Int. J. Gynecol and Obstet. 56: 155-162 1997.
32. Rodríguez, G.A., Zinser S.J., y Martínez C.J. Tumor de células germinales del ovario, experiencia de 10 años en el INCan, México. Rev. Inst. Nal. Cancerol. 1999., 45(45): 115.
33. Williams S.D. Ovarian germ cell tumors: An update. Sem in oncol. 25(3): 407-413. 1998

TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN