

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

"Papel de la linfadenectomía pélvica y paraórtica en el cáncer de ovario"

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE LA SUB ESPECIALIDAD EN

ONCOLOGIA QUIRURGICA

PRESENTA

DR. MIGUEL ARNOLDO FARIAS ALARCON

ASESOR DE TESIS

DRA. BEATRIZ ORTEGA MEZA

MEXICO 2007

Folio 305.2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de Educación Médica e Investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Dr. Jorge Ramírez Heredia
Jefe del Servicio de Oncología Quirúrgica
Centro Médico Nacional “ 20 de Noviembre”

Dra. Beatriz A. Ortega Meza
Jefa del Servicio de Gineco - Oncología
Asesor de Tesis

Dr. Sergio Hernández García
Profesor Titular del Servicio de Tumores Mixtos
Evaluador de Tesis

Dr. Miguel Arnoldo Farías Alarcón
Residente de 3er año de Oncología Quirúrgica

A los enfermos que permitieron compartir su dolor en aras de la enseñanza

... A mis maestros por su dedicación y paciencia

... A mis padres y seres queridos por su apoyo y constante aliento

La Finalidad no es dar más días de vida sino más días con vida.

Claude Bernard

INDICE GENERAL

Introducción	6
Resumen	7
Marco teórico	8 - 38
Objetivos	39
Hipótesis	40
Justificación	41
Material y Métodos	42
Resultados, análisis y discusión	43- 47
Conclusiones	48
Bibliografía	49 - 58

Introducción

El cáncer de ovario ocupa el cuarto lugar en frecuencia dentro de las neoplasias ginecológicas, después del cáncer de mama, endometrio y cérvix. Es la primera causa de muerte debido a que el 65% de las pacientes se diagnostican en estadios avanzados, III y IV.

A pesar de los avances en cirugía, quimioterapia y radioterapia, la supervivencia global en pacientes con cáncer de ovario no ha cambiado significativamente durante los últimos 20 años. Esto se debe a que el cáncer es diagnosticado cuando la enfermedad se ha diseminado más allá de los ovarios, y aunque suele haber una respuesta inicial adecuada al tratamiento, la mayoría de las pacientes presentarán progresión de la enfermedad o recaída después de un intervalo libre de enfermedad de duración variable. La demora en el diagnóstico, con el consecuente aumento de la mortalidad, se debe a la falta de métodos de detección temprana que tengan sensibilidad y especificidad adecuadas, por lo que la aparición de nuevos métodos de detección temprana, junto con el perfeccionamiento de las ya existentes, así como el desarrollo de nuevos fármacos que sean capaces de vencer la quimiorresistencia y también la elaboración de nuevos protocolos en pacientes de alto riesgo podrían dar una visión más optimista del futuro de esta enfermedad.

Resumen

Título

“Papel de la linfadenectomía pélvica y paraórtica en el cáncer de ovario”

Material y Métodos.

Se revisaron 80 expedientes de pacientes con un rango de edad de los 34 a 85 años, con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario en un período comprendido de enero del 2000 a Marzo del 2007 realizando un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional, comparativo y abierto en el Servicio de Cirugía Oncológica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Se tomaron dos brazos control aquellas pacientes a las cuales se les realizó linfadenectomía pélvica y paraórtica y a las que no se les realizó, posteriormente se efectuó una evaluación a los 5 años valorando la sobrevida en ambos grupos de pacientes

Resultados

Se encontró una sobrevida de 59.25% a 5 años en el grupo de las pacientes a las cuales se les realizó linfadenectomía contra una sobrevida de 37.73% a 5 años en el grupo de pacientes que no se realizó linfadenectomía.

Conclusión

La Linfadenectomía pélvica y paraortica es útil en el tratamiento quirúrgico de rutina para las pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario.

Marco teórico

Aproximadamente el 90% de las neoplasias malignas de ovario son de origen epitelial. El cáncer de ovario epitelial es menos frecuente que el de mama, endometrio y cuello uterino, no obstante su pronóstico es menos alentador y es el número uno en causas de mortalidad en Estados Unidos y Europa, por lo que en los últimos 25 años se ha puesto mayor interés en la investigación de la epidemiología de esta neoplasia.

El riesgo de padecer esta enfermedad aumenta con la edad y es más frecuente en aquellas mujeres que tienen historia familiar de neoplasia en ovario. Además se sabe que el riesgo disminuye con la multiparidad, consumo de contraceptivos orales, histerectomía al igual que ligadura tubárica y que este riesgo aumenta con el empleo de medicamentos estimulantes de la ovulación.

En 1971 Fathalla expuso su teoría sobre la ovulación incesante, se sabe que la ovulación causa microtraumas en el epitelio ovárico y que junto con la estimulación de las gonadotropinas las cuales facilitan la secreción estrogénica y a su vez el poder mitótico de las células del folículo, intervienen en la aparición del cáncer de ovario. (4).

Se deben tomar en cuenta también la edad de menarquia, menopausia, paridad que condiciona épocas de anovulación, lactancia materna y contraceptivos que modifican los

años ovulatorios de la mujer. Algunos autores establecen que el riesgo de cáncer de ovario incrementa por cada 5 años de ovulaciones sucesivas.

Anatomía patológica

Los tumores ováricos derivados del epitelio y del estroma superficial (tumores epiteliales) representan un 75 % de todos los tumores del ovario y un 90% de los cánceres de esta localización. En mujeres menores de 20 años, los tumores malignos más frecuentes son de origen germinal.

Por definición estas neoplasias se originan en el epitelio de revestimiento el cual, embriológicamente procede del peritoneo primitivo (mesotelio celómico). El conducto de Müller (paramesonéfrico) procede también de una invaginación de ese peritoneo primitivo y da lugar al útero y a las trompas, de ahí que los tumores epiteliales del ovario se asemejen a los derivados del conducto de Müller, trompas (serosos), endocérvix (mucinosos), endometrio (endometrioides y de células claras), e incluso puedan experimentar una metaplasia urotelial (tumores de células transicionales).

Aunque la mayoría de los tumores epiteliales tienen el origen mencionado anteriormente, algunos de ellos se originan de focos de endometriosis o incluso de estructuras epiteliales dentro de un teratoma.

Estos tumores se dividen en benignos, "borderline" y malignos. Los tumores "borderline" o de bajo potencial maligno son diferentes biológicamente de los carcinomas y no se

trata de precursores de estos últimos. En realidad, los estadios precancerosos del cáncer ovárico, son desconocidos. Los tumores "borderline" tienen características celulares de malignidad (atipias, mitosis) y muestran mayor o menor grado de proliferación y estratificación, pero no invaden el estroma.

A continuación describimos las características clínicas e histopatológicas de los tipos histológicos de los adenocarcinomas epiteliales del ovario

Tumores serosos malignos

De un 60 a 80 % de las neoplasias del ovario son adenocarcinomas serosos. Más del 70% son bilaterales y entre el 70 y 80% se diagnostican en estadios avanzados. El tamaño promedio es de 15 cm y presentan una superficie usualmente con papilas gruesas. Al corte muestran áreas sólidas de aspecto amarillento o rosado y áreas quísticas con papilas prominentes. Generalmente se acompañan de ascitis hemorrágica.

Histológicamente presentan estructuras papilares con células atípicas que invaden el estroma. Otras veces se pierde el aspecto papilar mostrando grupos celulares desordenados y no diferenciados. La hemorragia y necrosis son comunes en estos tumores. Respecto al grado histológico, guardan relación con el estadio, así en el estadio tipo I, el 75% de los tumores son grado 1, bien diferenciados, mientras que entre los estadios II b a IV son indiferenciados (grado 2-3) en su mayoría.

Los cuerpos de psamoma son una característica típica de los carcinomas serosos. Aparecen en el 60% de los tumores diferenciados y son raros (menos del 10%) en los tumores grado 2-3, son signos de mejor pronóstico. Existe una variante llamada psamocarcinoma formada casi exclusivamente por estos elementos, el cual a pesar de ser un tumor invasor, se comporta como un "borderline".

Una variante de los carcinomas serosos son los originados en la superficie ovárica pero que no invaden el ovario subyacente, que se propagan con mucha mayor facilidad al peritoneo y tienen un mal pronóstico. Lo mismo ocurre con los carcinomas serosos de la superficie peritoneal sin afectación ovárica, que presentan una alta mortalidad.

Tumores mucinosos

El 80% de estos tumores son benignos, la forma "borderline" representa el 10% y los adenocarcinomas el 15% de los tumores malignos de ovario. Aproximadamente un 10% son bilaterales. Del 80 al 90% de los "borderline" se encuentran en un estadio I, frente a un 50% de los carcinomas mucinosos. En ocasiones se asocian a pseudomixoma peritoneal

Son tumores de gran tamaño con superficie irregular. Al corte muestran múltiples cavidades llenas de material mucinoso y sin papilas. Las áreas sólidas con hemorragia o necrosis son típicas de los carcinomas. Microscópicamente se dividen en 2 grupos: mülleriano o endocervicoide e intestinal. El primero forma papilas semejantes a los

tumores serosos pero tapizadas por epitelio mucíparo, es pequeño, puede ser bilateral y se asocia con endometriosis. La variedad intestinal no forma papilas y contiene células caliciformes y en ocasiones de Paneth y argirófilas.

Tumores endometrioides.

Representan entre el 15 y 25% de los cánceres ováricos. En el 10% de los casos se asocian a endometriosis y en el 30% a adenocarcinomas primitivos del endometrio. Estos tumores tiene un aspecto que asemeja carne o hígado, son de color oscuro casi sólidos con abundantes zonas hemorrágicas y un tamaño medio de 10 cm. Son bilaterales entre el 20 y 40% y se encuentran en estadio I el 50 %.

Los adenocarcinomas endometrioides son semejantes a los del útero y se clasifican en G1 con menos del 5% de patrón sólido, G2 con entre el 5 y 10% de patrón sólido y G3 con más del 50% de patrón sólido. En algunos casos son tumores mixtos asociados con carcinomas serosos o indiferenciados.

Respecto a la relación con carcinomas de endometrio, se debe tomar en cuenta que se trata de dos tumores primitivos sincrónicos en el 75% de los casos y no de metástasis entre sí.

Tumores de células claras

Los adenocarcinomas de células claras representan el 5% de las neoplasias ováricas, son bilaterales en un 20 a 40% de los casos y el 70% se encuentra en estadio I. Son los tumores malignos más frecuentes en endometriosis.

Microscópicamente se organizan en áreas papilares o sólidas. Estos tipos celulares son los mismos que se encuentran en el cuello del útero, endometrio o vagina, se caracterizan por la presencia de células claras con abundante citoplasma cargado de glucógeno y células en clavo de herradura con escaso citoplasma y núcleos prominentes. En estos tumores la valoración del grado histológico tiene poca utilidad.

Tumores de células transicionales o tumores de Brenner.

El 98% de estos tumores son benignos. Las formas "borderline" y malignas representan menos del 1% de las neoplasias malignas de ovario y menos del 10% son bilaterales. En los tumores de Brenner el 80% se encuentran en estadio I.

Tiene un aspecto papilar con un componente invasor de células transicionales malignas de aspecto escamoso o indiferenciado. Se asocian a áreas de tumor de Brenner benigno. Son más sensibles a la quimioterapia que el resto de los tumores malignos de origen epitelial y con frecuencia se asocian a carcinomas serosos o indiferenciados de mal pronóstico.

Carcinomas indiferenciados

Representan menos del 5% de los carcinomas ováricos. El 90% de ellos se encuentran en estadios avanzados. Generalmente son formas mixtas de tumores serosos, endometrioides o transicionales y se clasifican como indiferenciados cuando más del 50% del tumor corresponde a este último componente. El pronóstico es muy malo, con supervivencias menores al 10%. Existen algunas formas muy raras de tumores indiferenciados de células pequeñas. Algunos de ellos producen hipercalcemia y suelen ser diploides con mal pronóstico y otros son semejantes a los de células pequeñas pulmonares (oat cell) los cuales son agresivos y aneuploides.

Diagnóstico temprano

En general, existen tres pruebas de cribado que pueden ser utilizadas en cáncer de ovario:

1. Tacto pélvico bimanual.
2. Determinación de CA-125.
3. Ecografía transvaginal.

Hasta hace algunos años, la exploración pélvica bimanual era la única manera de realizar un diagnóstico precoz, pero su baja sensibilidad y especificidad la hacen inaceptable actualmente.

El CA-125 o antígeno carcinogénico 125 es una glucoproteína que se encuentra elevada en un 70-80% de los tumores epiteliales malignos de ovario, y está elevada en menos de la mitad de los estadios tempranos por lo que es inadecuada para cribado. Además un grupo importante de enfermedades benignas se asocia a una elevación de este marcador.

La ultrasonografía pélvica abdominal y más recientemente la transvaginal, han sido presentados como métodos de elección para cribado en esta enfermedad, sin embargo su relación costo-beneficio es tan alta que es inaceptable como método de diagnóstico temprano en la población general.

La asociación de CA-125 más ultrasonido transvaginal, mejora la especificidad aunque encarece el cribado. Es importante resaltar que en la actualidad no existe un test o asociación de pruebas que cumpla con los criterios de detección precoz, por lo que se debe seleccionar los grupos de riesgo entre la población que se benefician con un programa de diagnóstico temprano.

Criterios de cribado

Los grupos que se podrían beneficiar con un programa de diagnóstico precoz son los siguientes:

1. Pacientes con uno o más familiares de primer grado con cáncer de ovario.
2. Pacientes con síndromes familiares conocidos que incluyan cáncer de ovario (mutación del gen BRCA1, síndrome de Li- Fraumeni, etc.).
3. Pacientes con antecedentes personales de cáncer de mama.

A pesar que no se ha demostrado que el diagnóstico precoz de cáncer de ovario suponga un incremento en los porcentajes de supervivencia, el método de cribado consistiría en la asociación de la exploración pélvica bimanual, determinación de CA-125 y ecografía transvaginal, al menos anualmente.

En los próximos años se deben estudiar los resultados de los estudios preliminares de cribado con otros marcadores como OVX1 y MCS-F los cuales han demostrado una eficiencia diagnóstica hasta en un 80% para estadio I al asociar su determinación a la de CA-125 sérico.

Diagnóstico

Se puede afirmar que entre el 5 y el 10% de las mujeres, a lo largo de su vida sufrirán una intervención quirúrgica tras un diagnóstico de masa anexial. No obstante menos del 0.7% de la población femenina cursará con cáncer de ovario. Por lo tanto es importante conocer preoperatoriamente las posibilidades de malignidad de una masa anexial .

.El diagnóstico inicial se establece en base a historia clínica orientada, exploración general y ginecológica, estudios preoperatorios completos, CA-125 y ecografía pélvica y abdominal.

Las pruebas diagnósticas complementarias que se sugieren son TAC-RMN abdomino-pélvico, endoscopia, alta colonoscopia y punción de ascitis o derrame pleural, de acuerdo a sintomatología y hallazgos de estudios iniciales.

Vías de diseminación

El cáncer de ovario se propaga por diseminación trans celomica, linfática y hematológica.

La diseminación transcelómica o peritoneal es la manera más común. El cáncer de ovario usualmente es una enfermedad de difusión serosa, la cual afecta a todas las superficies peritoneales y raramente invade a órganos. Las células desprendidas de un tumor primario que flotan libremente, colonizan al peritoneo parietal posterior, epiplón, cúpulas diafragmáticas y superficie hepática, ascendiendo a lo largo de los espacios

parietocólicos, especialmente el derecho. Los implantes en las cúpulas diafragmáticas se producen por una circulación continua del líquido peritoneal desde la pelvis a las cúpulas. El mesenterio del intestino delgado y grueso se pueden cubrir de siembras tumorales provocando torsiones, obstrucciones de intestino.

Diseminación directa o por contigüidad

El cáncer de ovario al romper la cápsula puede afectar a todas las estructuras vecinas como útero, trompas, vejiga, sigmoides, recto y pared pélvica al adherirse a ellas. Afecta generalmente de forma superficial, es decir a la serosa de estos órganos siendo rara la invasión de la mucosa.

Diseminación linfática

Los ganglios más frecuentemente afectados son los paraórticos. La afectación linfática se produce de 3 formas:

- Afectación paraórtica a través de los linfáticos de los vasos ováricos
- Afectación ganglionar iliaca externa, interna y obturadores a través de los linfáticos del ligamento ancho y parametriales.
- Afectación inguinal a través de linfáticos del ligamento redondo (raro).

La obstrucción tumoral del drenaje linfático diafragmático contribuye a la aparición de ascitis. Puede existir una diseminación transdiafragmática, alcanzando los ganglios

mediastínicos anteriores y el conducto torácico provocando un derrame pleural, hecho relativamente frecuente, lo cual constituye en muchas ocasiones la primera manifestación extraperitoneal del cáncer de ovario.

Diseminación hematológica

La diseminación hematológica en cáncer de ovario es tardía y excepcional, siendo hígado, hueso y pulmón las localizaciones más frecuentes.

Etapificación.

La Etapificación del cáncer de ovarios es quirúrgica patológica y se basa en la propuesta por la FIGO en 1987 la cual describimos a continuación

Estadio I. Crecimiento limitado a los ovarios.

Ia. Crecimiento limitado a un ovario. Con cápsula íntegra.

Ib.-Crecimiento limitado a ambos ovarios. Con cápsula íntegra.

*Ic.-Tumor estadio Ia o Ib, pero con tumor en superficie de uno o ambos ovarios o, cápsula rota o, ascitis con células malignas o lavados peritoneales con células malignas.

Estadio II. Crecimiento del tumor en uno o ambos ovarios con extensión pélvica.

Ila. Extensión y/o metástasis en útero y/o trompas.

IIb. Extensión a otros tejidos pélvicos.

*IIc. estadios IIa o IIb pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, o cápsula(s) rota(s), con ascitis conteniendo células malignas o lavados peritoneales positivos.

Estadio III. Tumor de uno o ambos ovarios con implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o nódulos retroperitoneales o inguinales positivos, metástasis en la superficie hepática. Tumor de pelvis verdadera, aunque provenga de una extensión maligna de intestino u omento.

IIIa. Tumor fuera de la pelvis, con ganglios negativos, pero con enfermedad microscópica en abdomenl.

IIIb. Tumor de uno o ambos ovarios, con implantes peritoneales que no son mayores a 2 cm. ganglios linfáticos negativos.

IIIc. Implantes abdominales mayores a 2 cm. de diámetro y/o nódulos retroperitoneales o inguinales positivos a metástasis.

Estadio IV. Crecimiento en uno o ambos ovarios con metástasis a distancia. Derrame pleural positivo, metástasis en parénquima hepático.

*Para evaluar el pronóstico de los estadios Ic o IIc, tiene valor saber si la ruptura de la cápsula fue espontánea o causada en las maniobras quirúrgicas, así como si las células malignas detectadas aparecen en el lavado peritoneal o en la ascitis.

Los hallazgos histológicos y el estudio de extensión quirúrgica son los puntos fundamentales en el estadiaje del cáncer de ovario. Los estudios citológicos e histológicos son imprescindibles y exigen la realización de biopsias múltiples. Un inadecuado estadiaje dificulta la toma correcta de decisiones terapéuticas..

En 1991, la FIGO (1) publicó los resultados de un estudio retrospectivo sobre la supervivencia a 5 años de los estadios Ia, Ib y Ic, siendo las tasa de supervivencia 82,3%, 74,9% y 67,7% respectivamente. Lo mismo se hizo para el estadio IIa, IIb y IIc comprobándose que con frecuencia probablemente los casos estaban sub estadiados (2). Es frecuente en el estadio II no tener en cuenta las características de las adherencias del tumor a las trompas, útero y estructuras pélvicas, así como el volumen de la enfermedad residual después de la cirugía.

Para el estadio III se vio la necesidad de la subdivisión también en estadios IIIa, IIIb y IIIc. Si bien el estadio III y sus divisiones es muy útil para la valoración del pronóstico de cada paciente, tiene sus limitaciones, ya que no incluye el volumen de enfermedad residual después de la citorreducción y es perfectamente conocido como mejora el pronóstico de las pacientes en estadio III si la citorreducción fue óptima (3).

Se ha demostrado la importancia del tipo histológico de tumor y grado de diferenciación en los estadios tempranos (4). Como sabemos, en todos los estudios de sobrevida de cáncer de ovario se comprueba cómo la enfermedad residual post-cirugía es un factor pronóstico de primer orden. Este factor, no se incluye en el estadiaje del cáncer de ovario. Otros factores pronóstico, estudiados como son la ploidia, fracción S, marcadores tumorales, oncogenes, factores de crecimiento entre otros, pueden permitir adoptar estrategias terapéuticas más agresivas que mejorarán el pronóstico de la enfermedad (4).

Tratamiento quirúrgico

Estadiaje

El tratamiento y el pronóstico del cáncer de ovario se relacionan con la rigurosidad con la que se lleve a cabo la exploración quirúrgica inicial. Entre un 30 y 40% de carcinomas de ovario inicialmente tipificados como estadio I o II, demuestran tener enfermedad más avanzada

En la actualidad, el tratamiento estándar del cáncer de ovario es el quirúrgico como principal arma, en combinación con la quimioterapia. La incisión debe ser amplia, sobre la línea media, desde xifoides a pubis exploración de toda la cavidad abdominal y realizar los siguientes procedimientos.

- 1.-Histerectomía total abdominal + anexectomía bilateral.

- 2.-Lavados peritoneales o toma de liquido de ascitis.
- 3.-Cuidadosa inspección y palpación de toda la superficie peritoneal.
- 4.-Biopsia de las lesiones sospechosas de metástasis.
- 5.-Omentectomía infracólica.
- 6.-Biopsia o resección de adherencias adyacentes al tumor primario.
- 7.-Biopsias al azar (= 2) del peritoneo vesical y fondo del saco de Douglas.
- 8.-Biopsias al azar (= 3) de ambos espacios parietocólicos.
- 9.-Biopsias al azar (= 2) o citología de hemidiafragma derecho.
- 10.-Biopsias al azar (= 2) del peritoneo del lugar donde se encuentra el tumor primario.
- 11.-Linfadenectomía de las arterias y venas ilíacas externas y comunes.
- 12.-Linfadenectomía aortocava incluyendo el nivel entre mesentérica inferior y vena renal izquierda.
- 13.-En pacientes jóvenes que desean conservar la fertilidad, puede hacerse anexectomía unilateral en estadios Ia, con histología favorable y G1.

Cirugía conservadora

Aunque la mayoría de las neoplasias epiteliales de ovario aparecen en mujeres de edad avanzada, para las cuales la histerectomía y la anexectomía bilateral es el tratamiento estándar, en las pacientes jóvenes con deseo reproductivo, puede estar justificado un enfoque más conservador. Tal conducta se considera adecuada en los estadios IA G1 o en los tumores borderline, a condición que la estadificación quirúrgica se haya realizado de forma completa. Para no comprometer la futura fertilidad, la mayoría de autores no aconsejan la práctica de la biopsia del ovario contralateral, si este es aparentemente normal.

En los estadios IA se puede considerar también, con las lógicas reservas derivadas del riesgo de rotura capsular, la opción laparoscópica. Se recomienda completar la cirugía una vez cumplido el deseo de reproducción.

El objetivo de la cirugía citorreductora es eliminar todo el tejido neoplásico potencialmente resecable. En general, la citorreducción se considera óptima cuando la masa tumoral residual es menor de 2 cm.

Las tasas de supervivencia a cinco años de las pacientes con enfermedad avanzada sometidas a cirugía de citorreducción, es de alrededor de un 30% cuando el tumor residual es inferior a 2 cm, frente a un 7% en los casos de cirugía subóptima con tumor mayor a 2 cm.

Cirugía de second-look

Las operaciones de second-look deberán restringirse a protocolos de estudio específicos especialmente diseñados para comprobar la eficacia clínica de nuevos tratamientos.

Factores pronósticos en cáncer de ovario

El estadio inicial según la clasificación FIGO y el tamaño de las lesiones residuales tras la primera cirugía, constituyen los factores pronósticos más importantes. En la actualidad, con estadiaje clínico y quirúrgico correctos y los tratamientos quimioterápicos disponibles, se estima que la supervivencia de las pacientes a los 5 años es del 80-90% para los estadios I, 60-80% para los estadios II, 15-20% para los estadios III, y menos del 5% para los estadios IV. Otros factores son:

1. Dependientes de la paciente:

- Edad: El pronóstico es mejor en mujeres jóvenes; esto se debe a que se presenta con mayor frecuencia en estadios iniciales, con grados histológicos más bajos y con menor enfermedad residual tras la cirugía inicial.
- Estado general: Las pacientes con un mejor estado general responden mejor a la quimioterapia y tienen una mejor supervivencia.

2. Dependientes de la extensión tumoral:

- Estadio inicial: a mayor estadio, peor pronóstico.
- Cantidad de tumor residual tras la primera intervención: Junto con el anterior son los más importantes. La quimioterapia consigue mejores respuestas cuanto menos tumor residual exista. La cantidad de tumor residual también se relaciona con el intervalo libre de enfermedad.

3. Dependientes del tumor:

- Relacionados con la histología: Tienen peor pronóstico los tumores de células claras y los indiferenciados. También se ha señalado mal pronóstico para los mucinosos por su escasa quimiosensibilidad.

- Grado histológico: Tiene valor en los estadios iniciales.

- Ploidía, Índice del contenido de DNA, Índice de Proliferación: Tienen peor pronóstico los tumores aneuploides o con índices "altos" (> de 1.40) en la citometría de flujo.

-Biología molecular:

- Sobreexpresión del oncogén ErbB2/neu: Hay relación entre la sobreexpresión de este oncogen y una peor supervivencia, pero no se ha observado relación con otros factores pronósticos como el grado histológico o la capacidad de realizar cirugía citorreductora.

- P53: Es necesario la pérdida de su función por medio de deleciones o mutaciones para el desarrollo tumoral. La acumulación de proteína p53 en el cáncer de ovario se asocia con un comportamiento más agresivo, aunque no se ha podido comprobar todavía su significancia como factor pronóstico independiente en el análisis multivariante.

- Sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico (EGF): La sobreexpresión de este factor se correlaciona con tumores en estadio avanzado.

- Marcadores moleculares de quimiorresistencia: Son específicos para cada droga, pero pueden ser cruzadas. El gen MDR-1: sintetizada por la glicoproteína p-170 y que actuará como una bomba de extrusión de fármacos, adquiriendo resistencia a los mismos. Parece que hay dos mecanismos implicados en la resistencia al platino y a los agentes alquilantes, aunque los resultados todavía no están refrendados por todos los grupos; a) aumento de Glutación intracelular, inactivando el fármaco., b) incremento de la reparación del DNA por acción del citoestático. Los enzimas responsables del reconocimiento y excisión de la lesión del DNA son los ERCC1 o XPAC.

4. Dependientes de la evolución:

- Evolución del marcador tumoral CA-125: Rustin encontró que la reducción de sus niveles, a menos de 1/7 de sus valores iniciales, con el primer ciclo de quimioterapia, se asociaba a una menor probabilidad de progresión a los 2 años (29%), frente al 89% si no se conseguía la disminución. La elevación del CA-125 puede preceder a la aparición de

la recurrencia, incluso meses antes de que sea clínicamente evidente. En la actualidad algunos autores consideran la elevación del marcador como signo concluyente de recidiva tumoral y, por tanto, suficiente para iniciar el tratamiento quimioterápico.

– Respuesta clínica al tratamiento: Este es un dato importante en relación con la supervivencia. En términos generales, las pacientes que responden viven más que las que no lo hacen. Las pacientes que alcanzan una respuesta clínica completa viven más que las que sólo alcanzan una respuesta parcial. Por otra parte la quimiosensibilidad demostrada con una remisión clínica/histológica completa, constituye un factor pronóstico favorable para una segunda respuesta en caso de recidiva, que es mejor cuanto mayor sea el intervalo libre de enfermedad.

Quimioterapia en cáncer de ovario

El cáncer epitelial de ovario ha sido uno de los primeros tumores sólidos malignos en los que se ha utilizado la quimioterapia como parte del tratamiento. Los esquemas quimioterápicos han sufrido cambios importantes a lo largo del tiempo, hasta finales de los años 70 la base del tratamiento quimioterápico fueron los agentes alquilantes (permiten supervivencias a 5 años en la enfermedad avanzada de alrededor del 15%), destacándose entre estos el melfalán (L-PAM) como agente único, y la ciclofosfamida en los esquemas de poliquimioterapia. A partir de finales de los 70 y principios de los años 80 los derivados del platino (supervivencia a 5 años en estadios avanzados del 25%) pasan a constituir la base de los esquemas terapéuticos más utilizados; En esta década

los taxanos han sido identificados como la clase de agentes quimioterápicos más efectiva en el tratamiento del cáncer de ovario

La quimioterapia adyuvante consiste en la administración de agentes quimioterápicos sistémicos tras la resección del tumor primario y esta indicada en

- Tumores en estadio IA-B G3 y en estadio IC y/o aneuploides, ya que presentan una tasa de recidiva del 25%, y si además son del tipo de células claras esta tasa se eleva al 32%. Serían candidatas a tratamiento adyuvante. De acuerdo con el Grupo Ginecológico Oncológico Español (GOGE) se propone para estas pacientes 3 ciclos de carboplatino (AUC 6).

- Los tumores en estadios IIB y IIC deben ser tratados como los estadios III y IV, con esquemas de poliquimioterapia a base de derivados de platino y taxanos.

El número de ciclos de quimioterapia, para el tratamiento inicial de la enfermedad avanzada, el consenso general se establece en 6 ciclos administrados cada 21-28 días.

Los resultados preliminares del paclitaxel en el tratamiento del cáncer de ovario recidivante y/o resistente al platino mostraban respuestas de hasta el 40%. Estos datos llevaron a los investigadores a ensayar el paclitaxel en el tratamiento primario de la enfermedad avanzada. Los resultados del ensayo 111 del Grupo Ginecológico Oncológico Norteamericano (GOG) demuestran que la combinación de cisplatino 75 mg./m² con paclitaxel 135 mg./m² (infusión de 24 horas) es superior al tratamiento

clásico de cisplatino 75 mg./m² y ciclofosfamida 750 mg./m², en términos de supervivencia global y libre de enfermedad. Un estudio europeo-canadiense confirmaba estos hallazgos por lo que se establece al esquema cisplatino-paclitaxel como el nuevo tratamiento estándar del carcinoma de ovario avanzado.

De igual modo numerosos grupos han investigado la combinación de carboplatino y paclitaxel, ya que ambos presentan actividad frente al cáncer de ovario. Esta combinación ha reemplazado ya, en muchos países, al cisplatino-paclitaxel.

Las dosis establecidas para las combinaciones son:

– Cisplatino 75 mg./m² + Paclitaxel 135 mg./m² (24h), o 175 mg./m² (3h)

– Carboplatino AUC 4 a 7,5 + Paclitaxel 135 mg./m² (24h), o 175 mg./m² (3h), y el intervalo entre ciclos es de 3 semanas.

De acuerdo con el GOG el esquema propuesto sería:

Carboplatino AUC 6 + Paclitaxel 175 mg./m² (3h).

Las pacientes en las que la cirugía primaria no fue posible, se reevalúan tras el tercer ciclo de quimioterapia, observándose que aquellas que han respondido y permiten una cirugía de citorreducción secundaria presentan una mejora en la supervivencia a 2 años (56% frente a 46% en las que no respondieron al 3º ciclo).

Tratamiento de la enfermedad recurrente

Los resultados del tratamiento inicial son los que nos guiarán en la elección del tratamiento de la recidiva. Las pacientes que inicialmente respondieron al tratamiento con derivados del platino y han tenido un intervalo libre de enfermedad > 6 meses se consideran clínicamente sensibles al platino y generalmente suelen tener buena respuesta (tasas de hasta el 60%) a re-tratamientos con derivados del platino y paclitaxel. Por el contrario las pacientes que recidivan antes de 6 meses del final de la quimioterapia con platinos o que progresan durante la misma se consideran platino-refractarias; son pacientes de mal pronóstico con una tasa de respuestas a los re-tratamientos con derivados del platino inferior al 10%. En estas pacientes los taxanos como agentes únicos producen tasas globales de respuesta del 14-30%.

Otros tratamientos para la enfermedad recurrente refractaria al platino son:

- Hexametilmelamina: tasa de respuesta 15%.
- Ifosfamida: excelente pero muy tóxica.
- Topotecan: 1,5 mg./m²/día x 5 días. Inhibidor de la Topoisomerasa I. Importante toxicidad hematológica. Tasa de respuesta: 20%.
- Gemcitabina: 800 mg./m² x 3 cada 4 semanas. Nuevo antimetabolito. Tasa de respuesta 10-40%.

– Etopósido: 50 mg/día, oral x 20 días cada 4 semanas. Tasa de respuesta 10%.

– Tamoxifen: 30-40 mg/día, oral, hasta progresión. Tasa de respuesta 17%.

A pesar de la respuesta a tratamientos de 2ª línea estas tienden a ser breves y las supervivencias de larga duración son raras. A pesar del desarrollo de nuevos y promisorios productos como la quimioterapia vehiculizada mediante anticuerpos monoclonales, los moduladores de la respuesta biológica, los agentes antiangiogénesis, nuevos radioisótopos, la terapia génica, etc., las expectativas para la mayoría de pacientes que recidivan continúan siendo sombrías. Por este motivo el desarrollo de tratamientos paliativos que mejoren la calidad de vida y el retraso en la aparición de síntomas debe ser un objetivo prioritario en la atención a estas pacientes.

Otra opción que se ha planteado es la administración del cisplatino por vía intraperitoneal junto con ciclofosfamida la cual se asocia con una mejora en la supervivencia frente al cisplatino + ciclofosfamida por vía intravenosa. El estudio del intergrupo (INT 0051) (4) en el que participan el SWOG, GOG el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG), aleatorizaron 546 pacientes elegibles a cisplatino intraperitoneal (100 mg/m²) más ciclofosfamida intravenosa (600 mg/m²) frente a cisplatino (100 mg/m²) intravenoso más ciclofosfamida (600 mg/m²). Los ciclos se repitieron cada 3 semanas hasta 6 ciclos. Se requiere cirugía de second look en las pacientes que no tienen evidencia de enfermedad al término de la quimioterapia. Las pacientes fueron estadificadas antes de la distribución para el tratamiento por el tamaño del tumor residual (0 a <0,5 cm de enfermedad residual

frente a 0,5 a <2 cm de tumor residual). Las pacientes elegibles sin evidencia clínica de enfermedad al término de la quimioterapia, a las que se les practica un adecuado second look, tienen respuesta completa patológica el 36% en el brazo del cisplatino intravenoso frente al 47% en el brazo del cisplatino intraperitoneal (P = 0.06). La supervivencia de las pacientes elegibles en el brazo intraperitoneal (mediana estimada = 49 meses, 95% de IC 42-56 meses) era significativamente más prolongada (P = 0.02) que en el brazo de intravenosa (mediana estimada = 41 meses, 95% de IC 34-47 meses). La tasa estimada de muerte de la vía intraperitoneal frente a la intravenosa es de 0.76 (95% de IC 0.61-0.96). De considerable interés resulta que la oto, neuro y mielotoxicidad es significativamente más frecuente en el brazo intravenosa. Este simple cambio de vía de administración de intravenoso a intraperitoneal del cisplatino, resulta para las pacientes un aumento de supervivencia y significativamente menos toxicidad para la enfermedad en estadio III con citorreducción óptima.

TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN DESPUES DE RESPUESTA:

Las pacientes con cáncer avanzado de ovario que tienen respuesta patológica completa demostrada en la cirugía de second look tienen una probabilidad de recidiva del 50% en un periodo de 5 años. Los grupos GOG, SWOG y EORTC tienen estudios en fase III para valorar el P32 intraperitoneal, altas dosis de interferón-alfa o cisplatino intraperitoneal. Los resultados de estos estudios no estarán disponibles hasta dentro de muchos años.

Seguimiento

El seguimiento de la enferma tratada por cáncer de ovario se hace mediante la clínica, pruebas de imagen, marcadores tumorales y en ocasiones mediante la cirugía de second look.

El interrogatorio a la paciente nos informa de los síntomas como dolor, aumento del volumen abdominal, hemorragia genital. Además la exploración ginecológica mediante la inspección de vagina con espéculo, toma de citología y el tacto bimanual, detecta si la pelvis está libre u ocupada por alguna tumoración.

Las pruebas de análisis, biometría hemática y química sanguínea se hacen para detectar la posibilidad de los tumores inducidos por la quimioterapia como por ejemplo casos de leucemia.

Mediante las pruebas de imagen (ultrasonido, TC, RM) de las que cada médico debe elegir a la cual esté mejor habituado

Las determinaciones seriadas del marcador tumoral CA-125 en el seguimiento de las pacientes es de gran utilidad. El panel de expertos de la Conferencia de Consenso Europeo (Allen, 1993) se recomendó que hoy en día el marcador CA-125 es el único válido en el seguimiento del cáncer epitelial de ovario y añade que la elevación del marcador como único dato de enfermedad no es suficiente para el diagnóstico de la recidiva. La elevación de las determinaciones del CA-125 suele preceder a la aparición de la recidiva de la enfermedad, incluso meses antes de hacerse clínicamente evidente y

se estima que puede adelantarse el diagnóstico en 4-6 meses, por lo cual resulta excepcional que la paciente esté asintomática más de un año con el marcador elevado.

Otros autores consideran que la elevación del CA-125 es criterio suficiente para empezar el tratamiento de la recidiva, aunque no está demostrado que iniciar el tratamiento antes de que aparezcan otros datos clínicos o pruebas de imagen positivas, mejoren los resultados. Si se considera seguir este criterio, se recomienda confirmar la elevación con dos determinaciones con al menos un intervalo de un mes, y que la segunda tenga una cuantificación de al menos 100U/ml.

La vigilancia para estas pacientes se realiza cada 3 meses durante los dos primeros años que siguen al tratamiento primario. posteriormente hasta los 5 años cada 6 meses y finalmente cada año.

Objetivos

Evaluar el beneficio de la linfadenectomía pélvica y paraórtica en las pacientes con cáncer de ovario a 5 años

Hipótesis

La linfadenectomía pélvica y paraórtica aumentan la supervivencia global en pacientes con cáncer de ovario.

Justificación

Demostrar de que la linfadenectomía pélvica y paraórtica es útil en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario ya que aumentan el período libre de enfermedad y la supervivencia global por lo que debe de realizarse como parte del tratamiento quirúrgico en todas las pacientes con este diagnóstico en el CMN "20 de Noviembre" ya que hasta este momento no es una práctica regular.

Material y Métodos

Se revisaron 80 expedientes de pacientes femeninos con un rango de edad de los 34 a 85 años, con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario en un período comprendido de enero del 2000 a Marzo del 2007 realizando un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional, comparativo y abierto en el Servicio de Cirugía Oncológica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario estadio clínico IIB, tratadas quirúrgicamente con rutina de ovario, con y sin linfadenectomía pélvica y paraaórtica, además de tratamiento oncológico médico a base de platino y taxanos, un expediente completo y con seguimiento a 5 años.

Se excluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial que no contaban con un expediente completo o pacientes tratadas previamente en otras instituciones o con otras líneas de quimioterapia y pacientes con no tolerancia a tratamiento establecido.

Se tomaron dos brazos control aquellas pacientes a las cuales se les realizó linfadenectomía pélvica y paraaórtica y a las que no se les realizó, posteriormente se efectuó una evaluación a los 5 años comparando la sobre vida en ambos grupos de pacientes.

El análisis estadístico se realizó utilizando medidas de tendencia central y dispersión correspondiente, así como porcentajes en los casos necesarios a través del paquete estadístico excel 2003 y SPSS 15.

Resultados

Se revisaron un total de 80 expedientes en el servicio de Oncología Quirúrgica del CMN "20 de Noviembre con diagnóstico de Cáncer epitelial de Ovario.

La edad de las pacientes estudiadas al momento del diagnóstico se encontró entre los 34 a 85 años con una media de 53.3 años. (Tabla 1)

Rango de Edad	Media
34 a 85 años	53.3 años

Tabla 1

De las 80 pacientes 38 (47.5%) presentaron el diagnóstico de Cistoadenocarcinoma papilar, 15 pacientes (18.7%) con diagnóstico de Carcinoma de células claras y 27 pacientes (33.7%) con estirpe histológica de carcinoma endometriode. (Grafico 1)

Histología

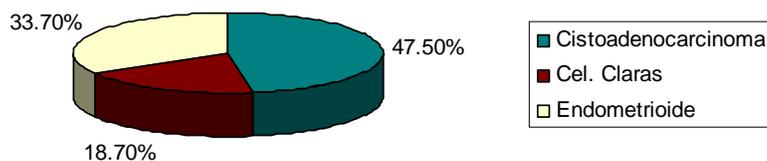


Grafico 1

La linfadenectomía pélvica y paraortica se realizó en 27 pacientes (33%) y 53 pacientes (67%) no se les realizó linfadenectomía completa pélvica y paraortica. (Grafico 2)

Porcentaje de pacientes con y sin Linfadenectomia

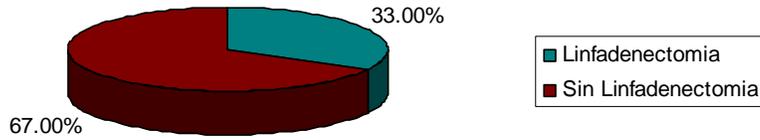


Gráfico 2

La sobrevivida a 5 años en las pacientes que se realizó linfadenectomia fue de 59.25% a diferencia de un 37.73% de las pacientes que no se les realizó linfadenectomia. (Gráfico 3)

Sobrevida a 5 años en pacientes con Cáncer de Ovario

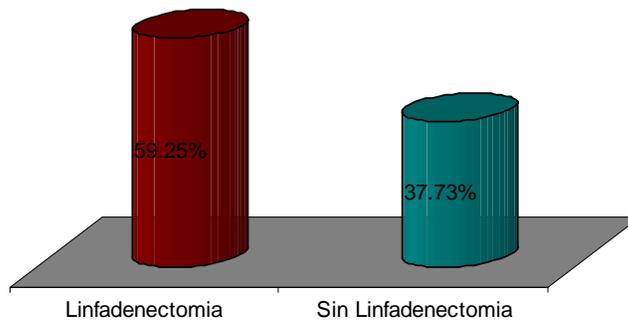


Gráfico 3

La sobrevivida a 5 años según estirpe histopatológica con y sin linfadenectomia fue: (Tabla 2)
 Cistoadenocarcinoma 61% y 44% respectivamente.
 Células Claras 71% Y 37.5% respectivamente.
 Endometriode 42% y 25% respectivamente.

Estirpe Histopatológica	Con Linfadenectomia	Sin Linfadenectomia
Cistoadenocarcinoma	61%	44%
Células Claras	71%	37.5%
Endometriode	42%	25%

Tabla 2

Sobrevida a 5 años por estirpe Histopatológica

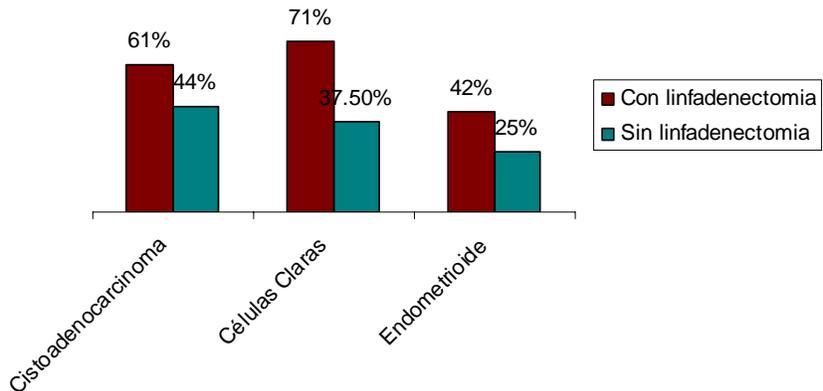


Grafico 4

Discusión.

En relación a la serie de casos revisados en este estudio encontramos una semejanza en lo que respecta a la edad de presentación del cáncer de ovario y la literatura mundial, así como también una similitud en frecuencia relacionada a las estirpes histopatológicas donde el cistoadenocarcinoma sigue siendo la de mayor frecuencia seguida de el tipo endometrioides y células claras.

Los resultados obtenidos en lo que respecta a la linfadenectomia, observamos una mayor sobrevida en aquellas pacientes que se les realizó este tipo de procedimiento, no interfiriendo en el resultado la edad o la estirpe histopatológica y, que a compararlo que la literatura mundial encontramos el mismo beneficio en aquellas pacientes que reportan haberle realizado este procedimiento, motivo por el cual se sugiere una realización cotidiana de la linfadenectomia pélvica y paraortica en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ya que como hemos observado en este estudio la linfadenectomia marca la pauta para la valoración integral y valorar un mejor pronóstico de los pacientes con el diagnóstico de Cáncer de ovario.

Conclusiones

La edad y las estirpes histopatológicas encontradas el presente trabajo van a la par con la literatura internacional.

La Linfadenectomia pélvica y Paraortica en pacientes con Cáncer de Ovario aumenta la sobrevida a cinco años, e un 20% aproximadamente, esto en manos de cirujanos expertos y posterior a una curva de aprendizaje.

La terapéutica quirúrgica implementada de primera instancia así como la realización de linfadenectomias pélvicas y paraorticas, complementando con tratamiento adyuvante a base de cisplatino y taxano aumenta la sobrevida en pacientes con cáncer de ovario y por lo tanto se debería de llevar a cabo en este Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

Bibliografía

1. Griffiths, C.T, Silverstone. A, Tobias J. Benjamin E. Gynecologic Oncology. Edit. Mosby-Wolfe. Londres. 1997.
2. Whittemore A. S, Harris R, Iltis J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 US case-control studies. Am J. Epidemiol 1992; 136: 1184-1203.
3. Negri E, Francheschi S, Tzonou A. Pooled analysis of 3 European case-control studies: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian Cancer. Int. J Cancer 1991; 49:50-56.
4. Fathalla M.F. Incessant ovulation. A factor in ovarian neoplasia?. Lancet 1971; 2: 163.

Clasificación y Anatomía Patológica

- Clasificación de la O. M. S. de los tumores del Ovario 1994,. citada por Talerman A. Ovarian Pathology. Current Op. Obst Gyn 1992; 4:608815(1992)
- Hart WR. : Pathology of malignant and borderline (low malignant potential) epithelial tumors of Ovary. En Coppleson et al (eds) "Gynecologic Oncology." pp863-888. Churchill Livingstone. Edinburgh 1992
- Tornos C., Silva EG: Pathology of Epithelial Ovarian Cancer :Obst Gyn Clin N. A. 1994; 21:63-78.
 - Russel P. : Surface Epithelial-Stromal Tumors of the Ovary. En
 - Kurman JR. (ed)"Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract ". pp705-782. Springer-Verlag New York 1994
- Lawrence WD, Papas P. : Histopathology of Ovarian Neoplasia en Shingleton HM et al (eds) : " Gynecologic Oncology :Current Diagnosis and Treatment ". pp 25-42. WB Saunders. London 1996
- Gershenson DM, Tortolero-Luna G., Malpica A. et al. : Ovarian intraepithelial Neoplasia and ovarian Cancer. Obst Gynec Clin N. A. 1996; 23:475-543.

- Ozols RF., Rubin SC., Thomas G., Robboy S. : Epithelial Ovarian Cancer. En Hoskins WJ., Perez CA., Young RC. : "Principles and Practice of Gynecologic Oncology". 2 d Edition. pp 919-986.. Lippincott-Raven. Philadelphia. 1997.
- Scully RE., Silva E. : Pathology of Ovarian Cancer. en Gershenson DM, Mc Guire WP. (eds) " Ovarian Cancer: Controversies in Management" pp 425-444. Churchill Livingstone New York 1998.

Diagnóstico Precoz

- Rosenthal A, Jacobs I . Ovarian cancer screening. Semin Oncol 1998 Jun;25(3):315-325
- Westhoff C Current status of screening for ovarian cancer. Gynecol Oncol 1994 Dec;55(3 Pt 2):S34-S37.
- Hicks ML, Parham G .Can you screen for ovarian cancer?. J Natl Med Assoc 1995 Feb;87(2):109-112 .
- van Nagell JR Jr, DePriest PD, Gallion HH, Pavlik EJ. Ovarian cancer screening. Cancer 1993 Feb 15;71(4 Suppl):1523-1528.
- Westhoff C, Randall MC. Ovarian cancer screening: potential effect on mortality. Am J Obstet Gynecol 1991 Sep;165(3):502-505 .
- Hata K, Akiba S, Hata T, Miyazaki K. A multivariate logistic regression analysis in predicting malignancy for patients with ovarian tumors. Gynecol Oncol 1998 Mar;68(3):256-262.

Patrones de Diseminación

- Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, et al: Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. Gynecology Oncology 1991; 40(2): 103-106.
- Disaia PJ, Creasman WT. Oncología ginecológica . 4ª edición Ed Mosby/Doyma: 341-344.1994.

Estadios

- Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer (FIGO). Edited by F. Pettersson, Vol 21: Int J Gynecol and Obstet 1991; 36; suppl 1:(238-255).
- Walton LA, Yadusky A, Rubinstein L., et al: Stage II carcinoma of the ovary: An analysis of survival after comprehensive surgical staging adjuvant therapy. Gynecol Oncol 1992; 44:55.
- Hoskins WJ, Bndy BN, Thigpen JT, Omura GA: The influence of initial surgery on progression-free interval (PFI) and survival (S) in optimal (<1cm). Stage III epithelial ovarian cancer (EOC). Gynecol Oncol 1992; 47:159-166.
- Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, et al: Prognostic factors in patients with Stage I epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 1990; 75(2): 263.

Cirugía

- Balagueró L: Laparoscopia y cáncer ginecológico. Linfadenectomía pélvica y paraórtica, en Endoscopia operatoria en ginecología (R. Comino, L. Balagueró, X. Del Pozo, eds.). Prous Science. Barcelona, 1998.
- Childers JM, Lang J, Surwit EA, Hatch KD: Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. Gynecol Oncol 1995; 59: 25-53.
- Hoskins WJ, McGuire WP, Brandy MF: The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 974-980.
- Hunter RW, Alexander DNE, Soutter WP: Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: Is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 504-511.
- NHC Consensus Conference: Ovarian Cancer. Screening, Treatment and Follow-up. JAMA 1995; 273: 491-497.
- Society of Gynecologic Oncologists: Clinical Practice Guidelines. Ovarian Cancer 1996; 1: 12-18.

– Soper JT, Johnson P, Johnson V, Berchuck A, Clarke-Pearson DL: Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 949-953.

Factores Pronósticos

– Omura GA, Brady MF, Homesley HD, et al.: Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *Journal of Clinical Oncology* 1991; 9(7): 1138-1150.

– Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, et al.: The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 1992; 47(2): 159-166.

– Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE: Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology* 1990; 75(2): 263-273.

– Schueler JA, Cornelisse CJ, Hermans J, et al.: Prognostic factors in well-differentiated early-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71(3): 787-795.

– Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, et al.: Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group study. *Annals of Oncology* 1996; 7(4): 361-364.

– Averette H., Hoskins W., Nguyen H., et al. National survey of ovarian carcinoma. *Cancer* 1993; 73: 1629-1638.

– Bertelsen K., Holund B., Andersen JE., Nielsen K. et al: Prognostic factors and adjuvant treatment in early epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol Cancer* 1993; 3:211.

– Bertelsen K., Holund B., Andersen JE., Nielsen K. et al: Reproducibility and Prognostic value of histologic type and grade in early epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 72.

– Vergote IB., Kaern J. Abeler VM., Petersen OE.: Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian cancer. Importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploidy in predicting relapse. *Am J Obst Gynecol* 1993; 169: 40.

– Gershenson M.D., Mcguire MD. Ovarian Cancer; controversies in management. Ed. Churchill Livingstone Inc. 1998.

Quimioterapia

– Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomised clinical trials. *BMJ* 1991; 303: 884-93.

– Ovarian Cancer Meta-analysis Project. Cyclophosphamide plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1668-74.

– 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 Eng J Med* 1996; 334: 1-6.

– Ozols RF and Vermorken JB. Chemotherapy of advanced ovarian cancer: Current status and future directions. *Semin Oncol* 1997; 1(Suppl 2): S2 1-9.

– Vermorken JB, ten Bokkel Huinink WW, Eisenhauer E, et al. Carboplatin versus cisplatin. *Ann Oncol* 1993; 4: 41-8.

– Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: High-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2654-66.

– Markman M, Iseminger K, Hatch K, Creasman W, et al. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer. Report of the GOG. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 4-6.

– Harper P. ICON 2 and ICON 3 Data in previously untreated ovarian cancer: results to date. *Semin Oncol* 1997; 24 (5) Suppl 15: S15 23-5.

– Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, and Belinson J. Carboplatin plus paclitaxel in the treatment of gynecological malignancies: the Cleveland Clinic Experience. *Semin Oncol* 1997; 24 (5) Suppl 15: S15 26-9.

Pautas de Tratamiento y Seguimiento

1. Alberts DS, García DJ. Adjuvant therapy of ovarian cancer. Is there reason for optimism? En: Salmon SE (de). Adjuvant therapy of cancer VIII. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia 1997, pag: 207-16
2. Young RC, Walton LA, Ellemberg SS y cols. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trial. N Engl J Med 1990, 322: 1021-27
3. Walton LA, Yabusky A, Rubenstein L y cols. Stage II carcinoma of the ovary: An analysis of survival after comprehensive surgical staging and adjuvant therapy. Gynecol Oncol 1992, 44: 55-60
4. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV y cols. Phase III study of intraperitoneal cisplatin / intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin / intravenous cyclophosphamide in patients with optimal disease stage III ovarian cancer: A SWOG-GOG-ECOG Intergroup study (INT 0051). Proc Am Soc Clin Oncol 1995, 14: 273 (Abstrac 760)
5. Rubin S, Hoskins WJ, Hakes T y cols. Serum CA125 levels for surgical findings in patients undergoing secondary operations for epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1989, 160: 667-71
6. Pettersson F. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Editorial Office Radiumhemmet. Stockholm, vol 22, 1994