

DR. LUIS F. USCANGA DOMINGUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA INCMNSZ

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ
ASESOR DE TESIS



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HIPERGLUCEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO
DE SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE OVARIO AVANZADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

EVA MARÍA GÓMEZ GARCÍA

ASESOR: DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ



MEXICO, D.F.

2009

DEDICTORIAS

A mis hijos Rody y Evita, a mi Rodolfo mi esposo...por su espera, comprensión, amor
y apoyo. Los amo.

A mis pacientes, las que no fueron mis pacientes y a sus familiares que hicieron posible
este trabajo.

A mi.

AGRADECIMIENTOS:

A mi mamá y mis hermanos por confiar en mi y alentarme.

A la familia Trujillo García por todo su apoyo incondicional.

Al Dr David F. Huitzil M. por su colaboración en este trabajo.

Al Dr Eucario León por su apoyo.

INDICE

Introducción.....	5
Factores pronósticos de supervivencia	11
Diabetes y cáncer.....	12
Justificación.....	13
Material y métodos.....	14
Resultados	16
Discusión.....	27
Conclusiones.....	28
7	
Bibliografía	29

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es la quinta causa de muerte por cáncer en las mujeres a nivel mundial y la primera causa de muerte por cáncer ginecológico (1).

El cáncer de ovario en Europa y Estados Unidos tiene una incidencia de 18/100,000 mujeres/año, con mortalidad de 12/100,000 mujeres/año. Esta incidencia aumenta con la edad siendo su pico máximo en la octava década de la vida cuando alcanza incidencias de hasta 57 casos por 100,000 mujeres/año. La mediana de edad al diagnóstico es de 63 años.

En México, el cáncer de ovario es la tercera causa de cáncer entre las mujeres, después del cáncer cervicouterino y cáncer de mama, y es la segunda causa de muerte por cáncer ginecológico.

En nuestro país en el año 2000 se diagnosticaron 2000 casos nuevos de cáncer de ovario, y se presentaron 1,300 muertes por dicha enfermedad. Globalmente representa el 4.5% de todos los casos de cáncer en nuestro país,

Al momento del diagnóstico solo 20% de las pacientes tienen etapas tempranas de la enfermedad, mientras que el resto se encuentra en etapas avanzadas, logrando curación en menos del 40% de los casos. (2), (3).

FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE OVARIO

Los datos acerca de los factores de riesgo para desarrollo de cáncer de ovario son muy inconsistentes, ya que aunque se han asociado factores ambientales, nutricionales y ocupacionales, hasta el momento solo los factores hormonales han sido constantemente asociados al cáncer de ovario.

Existen factores que se consideran protectores contra el cáncer de ovario como son los ciclos anovulatorios, ya sea por paridad o el uso de anticonceptivos orales. (4-7)

Datos menos sólidos existen acerca de la relación de cáncer de ovario y lactancia, edad del primer parto y estado menopáusico. En algunos estudios se ha demostrado una reducción en el riesgo de cáncer de ovario del 30-60% con el embarazo antes de los 25 años, lactancia y uso de anticonceptivos orales. (8)

Por otro lado, la ovulación ininterrumpida por ejemplo por nuliparidad, o la ovulación prolongada por menarca temprana y menopausia tardía se han asociado a mayor riesgo de cáncer de ovario. De igual manera, tener su primer embarazo después de los 35 años, confiere un incremento en el riesgo de cáncer de ovario. Otro factor que incrementa el riesgo es la historia de 2 o más familiares de primer grado con cáncer de ovario, esto incluye a las pacientes que se sabe tiene mutaciones en BRCA1/2, aunque este subgrupo solo explica el 5% de los casos de cáncer de ovario. (9)

La terapia de inducción de ovulación durante mucho tiempo ha sido motivo de controversia acerca de su papel como factor de riesgo para cáncer, específicamente cánceres ginecológicos. En un estudio de cohorte conducido por Calderón –Margalit con mas de 15 mil mujeres sanas y 567 usuarias de terapia de inducción de ovulación, el uso de terapia mostró un incremento del riesgo de cáncer en cualquier sitio de 1.36, para cáncer de endometrio el RR fue 3.36 y hasta 4.43 con clomifeno específicamente . Para cáncer de mama el riesgo fue RR 1.42, mientras que para cáncer de ovario el riesgo no se incrementó RR0.61. (10)

DIAGNÓSTICO

El cáncer de ovario habitualmente se diagnostica en etapas avanzadas, debido a que el volumen tumoral puede alcanzar dimensiones muy importantes antes de dar síntomas por la localización del los ovarios en la cavidad pélvica en donde pueden desplazarse otros órganos antes de producir síntomas locales.

Los síntomas más frecuentes son distensión y dolor abdominal , sensación de plenitud temprana, intolerancia a la vía oral, aumento del perimetro abdominal y síntomas urinarios, estos síntomas se presentan casi siempre secundarios a una enfermedad avanzada.

Ante la presencia de una tumoración abdominal o pélvica, se debe realizar USG pélvico/abdominal o tomografía abdomino-pélvica para tratar de discernir el origen de la tumoración. Se debe excluir un origen gastrointestinal mediante estudios de colonoscopia, principalmente cuando el reporte histopatológico sea de una histología mucinosa.

Los marcadores tumorales como Ca-125, inhibina, alfa-feto proteina y gonadotropina corionica humana, son métodos de apoyo para el diagnóstico de cáncer de ovario. Una evaluación de la extensión a tórax u otros órganos mediante una radiografía simple de tórax y estudios de laboratorio que incluyen biometria hemática, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático deben realizarse antes de iniciar cualquier tratamiento.

El diagnóstico de cáncer de ovario requiere del análisis histológico del espécimen bipsiado o resecado, además del estudio citológico del liquido pleural o ascitis, en caso de que exista. Este diagnostico debe basarse en la clasificación de la OMS para establecer el subtipo histológico, ya que el tratamiento depende de esta clasificación.

El cáncer de ovario epitelial comprende el 90% los cánceres de ovario, aunque existen otras histologías menos comunes que deben tenerse en cuenta, entre ellas están los tumores de células germinales, carcinosarcomas (tumor maligno mixto Mulleriano) y tumores del estroma ovárico.

CLASIFICACIÓN HISTOLOGICA DE TUMORES EPITELIALES DE OVARIO OMS

Subtipo histológico	Frecuencia
Cistadenocarcinoma seroso-papilar	40%
Cistadenocarcinoma mucinoso	10%
Células claras	6%
Carcinoma endometroide	20%
Carcinoma indiferenciado	10%
Epitelial mixto	1%
Tumor de brener	Benigno.

DETERMINACIÓN DEL ESTADIO DE LA ENFERMEDAD

La etapificación debe ser quirúrgica mediante una laparotomía media, con exploración de toda la cavidad abdominal de acuerdo a los criterios de la FIGO. Si la enfermedad parece confinada al ovario se deben tomar biopsias del peritoneo diafragmático, correderas parietocólicas, peritoneo pélvico, omento infracólico y muestras o disección de ganglio paraaórticos y pélvicos, así como lavado peritoneal.

Se deben tomar biopsias o reseca cualquier ganglio crecido o con aspecto sospechoso.

En etapas más avanzadas debe valorarse la resecabilidad inicial o no del volumen tumoral con intento de no dejar enfermedad residual, y las resecciones que implicaría dejar a la paciente libre de enfermedad macroscópica.

La cirugía debe ser realizada por un cirujano gineco-oncólogo entrenado en el manejo de cáncer de ovario.

La etapificación de acuerdo a reporte de patología se realiza mediante la siguiente guía de la FIGO.

ETAPA	DESCRIPCIÓN
ESTADIO I Ia Ib Ic	Tumor limitado a los ovarios (cápsulas intactas) Limitado a un ovario Limitado a ambos ovarios Cápsula rota, ruptura de la cápsula durante la cirugía, tumor en la superficie ovárica o lavado peritoneal positivo.
ESTADIO II IIa IIb IIc	Tumor con extensión pélvica Tumor que se extiende a útero , trompas uterinas. Tumor que se extiende a otros órganos pélvicos. Ascitis o lavado peritoneal positivos.
ESTADIO III IIIa IIIb IIIc	Tumor con extensión abdominal y/o ganglios regionales Metastasis microscópicas peritoneales. Metástasis macroscópicas menores de 2 cm en peritoneo. Metástasis macroscópicas mayores de 2 cm en peritoneo.
ESTADIO IV	Metástasis a distancia, fuera de la cavidad peritoneal

TRATAMIENTO

Para los estadios I y IIA la cirugía es la piedra angular del tratamiento curativo, esta debe incluir histerosalpingo-ooforectomía bilateral (HSOFB), omentectomía y biopsias al azar de peritoneo, correderas parietocólicas y al menos biopsias de ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos.

En mujeres jóvenes que desean preservar la fertilidad y con estadio I la HSOF unilateral se puede realizar si el tumor está limitado al ovario y el subtipo histológico es de buen pronóstico, sin tener riesgo aumentado de recurrencia con esta conducta.

Para el estadio I existen factores pronósticos, que forman grupos de alto y bajo riesgo de recurrencia, lo cual dicta el tratamiento postquirúrgico de la paciente. Estos factores de buen pronóstico son bajo grado histológico, subtipo celular diferente a células claras, ascitis mínima, no adherencia densas, volumen tumoral pre y postquirúrgico mínimo, buen ECOG y pacientes jóvenes.

Los tumores con estadio I con adherencias densas en órganos pélvicos se deben tratar como estadio II, porque la tasa de recurrencia es similar en ambos escenarios.

Para estadios Ia/b con histología diferente a células claras y bien diferenciados la cirugía como única modalidad de tratamiento es el estándar de manejo. Mientras que para estadios Ia/b poco diferenciados, con adherencias densas, histología de células claras y estadio Ic y Iia el tratamiento estándar es la cirugía diagnóstica completa, citoreducción óptima y quimioterapia adyuvante.

La quimioterapia adyuvante con 3 ciclos de carboplatino AUC 5-7 y paclitaxel 175 mg/m² IV para 3 h o 6 ciclos de carboplatino +- paclitaxel a las mismas dosis es una conducta apropiada.

Para los estadios IIb a IIIc el estándar de tratamiento es citoreducción con el máximo esfuerzo para que sea óptima con los mismos lineamientos que para estadios tempranos así como quimioterapia adyuvante con carboplatino AUC 5-7 +- paclitaxel 175 mg/m² IV cada 3 semanas por 6 ciclos.

Si la citoreducción realizada no fue óptima se recomienda realizar cirugía de intervalo en los pacientes que respondan a la quimioterapia o presenten enfermedad estable. Esta debe realizarse preferentemente una vez que se han administrado 3 ciclos de quimioterapia y dar 3 ciclos más después de la cirugía.

La respuesta patológica completa después de quimioterapia adyuvante para el cáncer de ovario epitelial no significa necesariamente curación, ya que se ha reportado recurrencia de 37% y una mediana de tiempo de recurrencia de 16 meses con supervivencia a 5 años del 87%, identificando en el análisis multivariado únicamente a el volumen residual después de la citoreducción primaria como factor de riesgo de recurrencia (P=0.049).(12)

No hay evidencia de ventaja en la supervivencia al realizar cirugía de segunda vista, después de terminados los 6 ciclos de quimioterapia en pacientes que parecen estar en remisión completa. De igual manera tampoco hay evidencia que apoye la citoreducción secundaria en estos pacientes.

En adyuvancia la quimioterapia intraperitoneal mas quimioterapia IV comparada con quimioterapia intravenosa sola ha demostrado aumentar la supervivencia global de las pacientes. Aunque Yens MS y cols encontraron que para obtener este beneficio de la QT intraperitoneal es necesario al menos recibir 5 ciclos, y crearon un nomograma para determinar el grupo de mujeres que tienen altas posibilidades de suspender la quimioterapia IP antes de este numero por morbilidad del tratamiento, ayudando a seleccionar a las pacientes que no se benefician de iniciar la terapia. Estos factores asociados son enfermedad metastásica en abdomen superior y resección de colon durante la citoreducción (P=0.001 y 0.02 respectivamente).(13)

En pacientes que desde la cirugía diagnóstica no parece que se pueda llevar a cabo una citoreducción óptima por factores relacionados al tumor o al paciente, la quimioterapia neoadyuvante es una buena alternativa terapéutica.

Estadios avanzados o IV de la FIGO

Para pacientes jóvenes, con buen estado funcional, derrame pleural, bajo volumen de enfermedad y solo un sitio metastático extraabdominal la cirugía con intento máximo de citoreducción óptima puede ofrecerles una ventaja en supervivencia, aunque no hay estudios aleatorizados que hayan demostrado esto.

Para las pacientes no resecables la quimioterapia paliativa con el mismo esquema que para estadio IIb/IIIc es el de tratamiento estándar.

La terapia de mantenimiento mas alla de 6 ciclos no esta indicada. El uso de paclitaxel por 12 ciclos aumenta la supervivencia libre de progresión pero no la supervivencia global, especialmente en pacientes con niveles bajos de Ca 125 y esta opción debe discutirse con el paciente. Por otro lado la quimioterapia en estadio avanzado que después del sexto ciclo continua ofreciendo respuesta tumoral puede prolongarse por 3 ciclos mas.

EVALUACION DE LA RESPUESTA.

En pacientes que reciben neoadyuvancia, quimioterapia paliativa o adyuvante el marcador tumoral Ca 125 debe tomarse antes del siguiente ciclo para excluir progresión de la enfermedad. Si el marcador se normaliza a los 3 ciclos podrá tomarse una tomografía para valorar la posibilidad de cirugía de intervalo.

En pacientes con adyuvancia cuya tomografía después de la cirugía es negativa y la citoreducción fue óptima, no esta indicado nueva tomografía. la tomografía no esta indicada si el marcador tumoral o los datos clinicos no indican progresión o recurrencia de la enfermedad.

SEGUIIMIENTO

La vigilancia en un paciente con tratamiento con intento curativo se debe realizar cada 3 meses, durante los 2 primeros años de seguimiento, cada 4 meses durante el tercer año y cada 6 meses el 4to y 5to año o hasta la progresión del tumor. Esta vigilancia consta de examen físico incluyendo exploración pélvica, historia clínica y Ca 125. La tomografía está indicada si hay sospecha clínica de recurrencia o elevación del marcador tumoral.

RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD

Los pacientes con intervalos libres de enfermedad mayores a un año pueden recibir tratamiento quirúrgico con intento de citoreducción óptima. Los pacientes con intervalos mayores de 6 meses desde terminada la quimioterapia se consideran sensibles a platino y deben recibir combinación de quimioterapia basada en platino, ya sea con paclitaxel o gemcitabina. Los pacientes con intervalos libres de enfermedad menor a 6 meses se consideran refractarios a platino y debe tratarse con monodrogas con doxorubicina liposomal, topotecan o gemcitabina.

FACTORES PRONÓSTICOS PARA SUPERVIVENCIA

Además de la edad al diagnóstico y la etapa de la enfermedad es relativamente poco lo que se sabe acerca de los factores pronósticos de supervivencia después del diagnóstico de cáncer de ovario

Entre los factores reproductivos se encontró que la menarca a edad temprana (<12 años) confiere un mayor riesgo de mortalidad después del diagnóstico de cáncer de ovario con RR de 1.51 cuando se compara con aquellas mujeres que tienen la menarca a los 14 años o más. Otro factor de riesgo de mortalidad es el número de ciclos ovulatorios a lo largo de la vida, ya que las mujeres con mayor número de ciclos tienen un RR de 1.67, lo que se traduce en una supervivencia a 15 años de 33% comparada con 56% en aquellas con menor número de ciclos ovulatorios. (14)

En un estudio prospectivo de la American Society Cancer de 1511 mujeres que murieron por cáncer de ovario, se encontró que la mortalidad fue mayor en aquellas que tenían IMC >25 con RR de 1.1 (IC 1.04-1.30) y entre obesas con IMC >30 RR 1.26 (IC 1.07-1.48) comparada con la mortalidad en mujeres con IMC <25. Cuando se cruzaron las variables IMC con uso de terapia de reemplazo hormonal la mortalidad permaneció alta en las mujeres con IMC <25 que nunca usaron TRH RR 1.36 mientras que en las que si usaron TRH la mortalidad fue similar a diferentes IMC. (15)

Los estudios acerca del efecto pronóstico de la lactancia, edad de la menarca y número de bajo de ciclos ovulatorios son inconsistentes.

En un estudio de casos y controles de CASH se analizó la relación de uso de anticonceptivos orales y estado menopáusico con la supervivencia en mujeres con diagnóstico de cáncer de ovario, sin encontrar asociación entre estas dos variables (17).

DIABETES Y CÁNCER

La diabetes es una de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con cáncer se encuentra hasta en el 16% de los pacientes, (18) aunque al momento del diagnóstico de cáncer solo 9% de los pacientes tienen diabetes. Esta prevalencia de diabetes mellitus es mayor entre pacientes con cáncer de páncreas (19%), útero (14%) y riñon (8%). (19) Y parece asociarse de manera negativa con cáncer de próstata. (20)

La presencia de diabetes en pacientes con cáncer se ha relacionado con variaciones en las características de presentación del cáncer, como etapa clínica, mediana de edad mayor, así como a menor intensidad del tratamiento oncológico (19).

Por otro lado, Yancik encontró en un estudio poblacional del SEER , que la presencia de diabetes en pacientes con cáncer de mama aumenta el riesgo de muerte por cáncer 76%(21) así como en cáncer de colon 37% comparativamente con los pacientes sin diabetes.

Solo existen un estudio aleatorizado de adyuvancia en cáncer de colon que demostró en un análisis de subgrupo que había un incremento en la mortalidad del 42% entre los pacientes con diabetes.

Otro hallazgo relacionado con la presencia de DM y cáncer es el encontrado por Meyerhardt et.al quienes documentaron una asociación positiva entre DM y riesgo de recurrencia entre pacientes con cáncer de colon (22).

No solo la DM se ha correlacionado con estos hallazgos, también la intolerancia a los carbohidratos se asocia con hallazgos en supervivencia y recurrencia del cáncer similares. (23)

El mecanismo propuesto es que la hiperglucemia produce hiperinsulinemia, lo que estimula factores de crecimiento, además de introducir la glucosa a la célula y favorecer la síntesis de macromoléculas y proliferación celular, que también se aplica a las células tumorales.

Van de Poll-Franse y cols encontraron que la mediana de edad de las pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de ovario y diabetes es mayor que las pacientes con cáncer de ovario sin diabetes, además de que se diagnostican en etapas más tardías las pacientes con diabetes.(24)

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de ovario es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico a nivel mundial y desafortunadamente se diagnostica en estadios avanzados en más del 70% de los casos y a pesar de los avances en el tratamiento quirúrgico y médico más del 50% recurre, esto determina que a 5 años solo estén vivas el 30% de los casos.

La mejoría de la supervivencia de las pacientes no ha mejorado significativamente a lo largo de varias décadas, esto se deriva de una serie de factores que influyen en el pronóstico de supervivencia y recurrencia, que son inherentes al tumor, a las pacientes o al tratamiento.

Entre los factores pronósticos de supervivencia y recurrencia asociados al tumor se sabe que los de mayor importancia son la etapa clínica, la histología y para algunos autores el grado histológico. Además de los múltiples marcadores genéticos que se han encontrado en algunos tumores y que se asocian al pronóstico.

En cuanto al tratamiento, una citoreducción óptima y la quimioterapia se ha visto que son los factores pronósticos más importantes.

Por otro lado, existen factores no modificables asociados a las pacientes, como lo son la edad, historia familiar, factores hormonales y comorbilidades, entre otros. Factores modificables como el índice de masa corporal, síndrome metabólico, dislipidemia, etc que se han vinculado con diferentes tasas de supervivencia así como de recurrencia del cáncer de ovario.

Se sabe que aproximadamente el cinco por ciento de la población mundial vive con 2 o más enfermedades crónicas (8) y entre ellas una de las más frecuentes es la diabetes mellitus, simultáneamente sabemos que esta enfermedad es una de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con cáncer.

La diabetes así como la intolerancia a carbohidratos son estados que cursan con hiperinsulinismo que a su vez condiciona la sobreexpresión de factores mitógenos que afectan tanto a células normales como a células transformadas, promoviendo la proliferación celular y con ello probablemente la progresión o recurrencia de la neoplasia, modificando de esta manera la supervivencia global.

En virtud de lo anterior, se consideró necesario investigar si en nuestra población de mujeres con cáncer de ovario el estado hiperglucémico, llámese diabetes o intolerancia a carbohidratos, influye en la supervivencia cáncer específica y supervivencia libre de progresión en estadios avanzados del cáncer de ovario. De corroborarse este hecho podría plantearse en un futuro la modificación de estados hiperglucémicos para incidir en el pronósticos de las pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revizó el archivo de patología, así como el archivo clínico y reporte electrónico de neoplasias del hospital en busca de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario epitelial hecho entre Enero del año 2000 hasta Diciembre del 2007.

Se excluyeron pacientes con diagnóstico patológico de cáncer de ovario estromal, tumores germinales, carcinosarcomas, tumores benignos o tumores de potencial maligno limítrofe.

También se excluyeron expedientes clínicos incompletos, pacientes que no terminaron su tratamiento en el hospital, y pacientes de quienes no se contaba con los datos necesarios para el presente análisis.

Se encontraron 63 expedientes clínicos de pacientes en las que se contaba con la información completa acerca del diagnóstico, tratamiento quirúrgico, tratamiento médico oncológico, así como estudios de laboratorio al momento del diagnóstico e historia clínica completa al momento del diagnóstico.

Se determinaron las frecuencias de las variables descriptivas, así como las medianas de las variables continuas en el grupo global de acuerdo a las características de las pacientes, características del tumor y tipo de tratamiento recibido. (Tab 1)

Para efecto de análisis de supervivencia, se consideró el periodo de seguimiento desde el momento del diagnóstico hasta la fecha de muerte o fecha del análisis fue el 31 de Julio 2009.

Se determinó la supervivencia del grupo global, así como la supervivencia por estadios mediante una curva de Kaplan-Meier. Debido a que los estadios I y II tenían solo 1 evento de mortalidad, y que en las pacientes con estos estadios la supervivencia está determinada por el tratamiento quirúrgico se eliminaron estos estadios para el análisis subsecuente de factores pronósticos de mortalidad y de supervivencia libre de progresión.

La supervivencia global por cualquier causa y la supervivencia cáncer específica a partir de la eliminación de los estadios tempranos fueron idénticas, ya que solo había un evento de muerte por otra causa en el grupo global, pero este caso era estadio II y no fue incluido en el análisis posterior.

En el análisis exploratorio de variables que pudieran influir en la supervivencia, se utilizaron curvas de Kaplan-Meier, siendo útil para tal fin una $P < 0.1$. Las variables a considerar en el análisis univariado fueron aquellas reportadas en la literatura como

factores pronósticos independientes de supervivencia (edad, estadio, histología, grado, citoreducción, tipo de citoreducción, nivel de Ca- 125, índice de masa corporal (IMC). Además se incluyó en este análisis la hiperglucemia para evaluar su efecto en la supervivencia en cáncer de ovario avanzado.

Para respaldar el análisis del efecto de la hiperglucemia en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario avanzado (estadios III y IV), se dividió la población en brazo A: pacientes con diagnóstico de hiperglucemia y brazo B: pacientes sin diagnóstico de hiperglucemia, y mediante Chi 2 se verificó la homogeneidad entre los grupos. (Tab 2)

Los factores pronósticos que en el análisis univariado fueron significativos se ajustaron al estado de hiperglucemia, y se reportó la significancia estadística de estos en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

RESULTADOS

Se encontraron 63 pacientes con cáncer de ovario epitelial estadio I a IV con una mediana de edad de 55 años, un tercio de ellas tenía antecedentes heredofamiliares positivos de cáncer en al menos 1 familiar de primer grado. El familiar más frecuentemente afectado fue la madre en 6.3% de los casos y los sitios primarios de cáncer más frecuentes fueron mama, cérvix, ovario y colon.

Cuatro pacientes contaban con el antecedente personal de cáncer de mama, siendo tratadas con quimioterapia, hormonoterapia y/o radioterapia adyuvantes.

Entre los antecedentes ginecológicos se encontró una mediana de edad de menarca de 13 años (rango 9 a 15 años), mediana de gestas 2.5, distribuidas de la siguiente manera: nuligestas 19 pacientes (30.2%), con 1 a 2 hijos 17 pacientes (27%) y 3 o más hijos 27 pacientes (42%).

Al momento del diagnóstico 69.8% de las pacientes eran menopáusicas, con una mediana de edad a la menopausia de 48 años. Acerca del uso de terapias hormonales 5 (7.9%) pacientes tenían el antecedente de uso de inductores de ovulación, 2 de ellas por infertilidad y 3 como hormonoterapia para adyuvancia de cáncer de mama. Otras 6 pacientes (9.5%) habían usado terapia de reemplazo hormonal posterior a la menopausia y 7 más (11%) usaron anticonceptivos orales por al menos 3 meses en algún momento de su vida.

De las características clínicas de las pacientes se encontró que más del 60% de las pacientes tenían sobrepeso (IMC >25) u obesidad (IMC mayor de 30), por otro lado 38% tenían diagnóstico de dislipidemia por HDL menor de 50 y/o triglicéridos mayor de 150 mg/dl, el diagnóstico de hiperglucemia (glucosa mayor de 100 mg/dl en más de una determinación en ayuno, en los tres meses previos al diagnóstico, diabetes mellitus (DM) previamente diagnosticada o tratamiento para DM) se encontró en más de la mitad de las pacientes (58.7%).

En cuanto a las características de la neoplasia el 100% de las pacientes fue sintomática al diagnóstico, siendo la distensión abdominal y el dolor los síntomas más frecuentes. Todos los casos biopsiados u operados fuera del instituto fueron revisados en el departamento de patología.

La distribución por estadios fue EI 19 pacientes (30%), EII 2 pacientes (12.6%), EIII 31 (49.2%) y EIV 11 (17.5%).

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma seroso-papilar con 32 casos (50.8%) y el grado histológico fue alto en 36 pacientes (57.1%), mientras que se desconoce el grado de 12 casos (19%).

El tamaño del tumor se conocía en más del 90% de los casos con una mediana de tamaño de 8.5 cm.

Como parte del tratamiento se logró citoreducir a 58 pacientes (92%), siendo óptima en 70% y subóptima en 30%. El cirujano de la intervención fue en la mayoría de los casos cirujano-oncólogo (91%)

En 71% de los casos tratados con quimioterapia el esquema fue basado en platino distribuidos de la siguiente manera: paclitaxel/carboplatino en 28.6%, ciclofosfamida/cisplatino 28.6%, carboplatino monodroga 7.9%, paclitaxel /cisplatino 6.3% .

En 13 pacientes (20.6%) no se administró QT por ser etapas tempranas, muerte dentro de los siguientes 30 días de la cirugía, ECOG 3-4 o por progresión de la enfermedad.

La modalidad de la quimioterapia fue adyuvante en casi la mitad de las pacientes 47.6%, neoadyuvante 5 pacientes (7.9%) y 15 quimioterapia paliativa(23.8) .

SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA POS ESTADIOS

A 5 años la supervivencia global para todos los estadios fue de 55.6% con una mediana de 63.4 meses. **Fig 1**, cuando se analizó la supervivencia por estadios, a 5 años se encontró 95, 42 y 18% de supervivencia para estadios I y II, III y IV respectivamente. La mediana de supervivencia fue de 49 y 9 meses para etapas III y IV, mientras que los estadios tempranos a 5 años aun no había alcanzado la supervivencia.. (P=0.0001) **Fig 2**

SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA Y LIBRE DE PROGRESIÓN EN ESTADIOS AVANZADOS

En conjunto estadios III y IV la supervivencia a 5 años fue de 33.3% con una mediana de 29 meses. **Fig 3** La SLP fue de 28.6% con mediana de tiempo libre de progresión de 8 meses. **Fig 4**

FACTORES PRONÓSTICOS EN ESTADIOS AVANZADOS

ANÁLISIS UNIVARIADO (AUV) PARA SVCE Y SLP

En el análisis univariado se exploraron edad (menor de 60 y mayor de 60 años), presencia de dislipidemia, grado tumoral, niveles de Ca 125, tamaño tumoral (mayor o menor de 10 cm), citoreducción, tipo de citoreducción, histología y esquema de quimioterapia recibida, en búsqueda de factores pronósticos de supervivencia cáncer específica y SLP

Los factores pronósticos significativos para supervivencia cáncer específica fueron haber recibido citoreducción, citoreducción óptima y estadio clínico III vs IV.

Para la supervivencia libre de progresión los factores pronósticos estadísticamente significativos fueron la hiperglucemia, haber recibido citoreducción y que esta fuera óptima, pero el estadio no fue significativo. **Tabla 3** ,

SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA Y SLP CON HIPERGLUCEMIA AJUSTADA A TRATAMIENTO Y ESTADIO.

La hiperglucemia ajustada al estadio fue de mal pronóstico, solo en estadios III para supervivencia libre de progresión (mediana de 6 meses vs 17 meses $P=0.022$) y supervivencia cáncer específica (mediana de 29 vs 62 meses $P=0.034$), no así para estadios IV. **Figs 5 y 6** respectivamente.

También, la hiperglucemia fue de peor pronóstico en las pacientes que se citoredujeron en cuanto a SLP (mediana de 6 vs 13 meses $P=0.035$), pero no en cuanto a SVCE en donde solo se encontró una tendencia a ser significativa la diferencia (mediana de 20 versus 60 meses $P=0.06$). **Figs 7 y 8**, respectivamente

De igual forma, la hiperglucemia redujo la SLP entre las pacientes citoreducidas óptimamente (mediana de SLP 10 vs 17 meses $P=0.047$), pero no modificó la SVCE (mediana de 55 vs 62 meses $P=0.15$) **Figs 9 y 10**, respectivamente

TABLA 1
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO(%) <i>n</i> = 63	CARACTERÍSTICAS	NÚMERO (%)
<u>DE LAS PACIENTES</u>		<u>DEL TRATAMIENTO</u>	
EDAD mediana	55 Rango 34-87 años	CITOREDUCCIÓN PRIMARIA	
		si	58 (92)
		no	5 (8)
AHF de cáncer en familiar de primer grado		TIPO DE CITOREDUCCIÓN	
Si	22 (34)	Citoreducción óptima	40 (70)
no	41 (65.1)	Subóptima	18 (30)
IMC		CIRUJANO DE LA INTEVENCIÓN	
Normal	23 (36.5)	Cirujano- oncólogo	53 (91.3)
Sobrepeso	24 (38)	Ginecólogo	2 (3.4)
Obesidad	16 (25.4)	Cirujano general	3 (5.1)
DISLIPIDEMIA		ESQUEMA DE QT	
Si	24 (38)	Platino	45 (71)
No	39 (61.9)	No platino	5 (7.9)
		No recibió	13 (20.6)
HIPERGLUCEMIA			
si	37 (58.7)		
no	26 (41.3)		
<u>DEL TUMOR</u>			
ESTADIO			
I y II	21 (33.3)		
III	31 (49.2)		
IV	11 (17.5)		
GRADO			
Bien diferenciado.	9 (14.3)		
Moderadamente	6 (5)		
Poco	48 (76.2)		
HISTOLOGIA			
Seroso	32 (50.8)		
Mucinoso	5 (7.9)		
Endometroide	15 (23)		
Otro	11 (17.5)		
TAMAÑO			
Mediana cm	8.5 cm (rango 0-35 cm)		
CA- 125			
Menor de 1000 UI	35 (55.5)		
Mas de 1001 UI	28 (44.5)		

TABLA 2.
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN HIPERGLUCEMICAS Y NO
HIPERGLUCEMICAS.

Variable	Brazo A n= 28	Brazo B n= 14	Valor de P
Edad			
<60	57%	57%	0.63
>60	43%	43%	
Tamaño tumoral			
<10 cm	76%	60%	0.44
>10 cm	24%	40%	
Histología			
Seroso	46.4%	71.4%	0.113
No seroso	53.6%	28.6%	
Grado			
II	10.7%	7.1%	0.59
II y IV	89.3%	92.9%	
Estadio			
III	75%	71.4%	0.54
IV	25%	28.6%	
Ca 125			
<1000 UI	57.1%	57.1%	0.63
>1000 UI	42.9%	42.9%	
Citoreducción			
Si	85.7%	92.2%	0.45
No	14.3%	7.1%	
Tipo de citoreducción			
Óptima	39.3%	57.1%	0.58
Subóptima	46.4%	35.7%	
No recibió	14.3%	7.1%	

TABLA 3.

ANÁLISIS UNIVARIADO PARA SVCE Y SLP

<i>Variable</i>	<i>MEDIANA DE SVCE</i>	<i>Valor de P</i>	<i>MEDIANA DE SLP</i>	<i>VALOR DE P</i>
Hiperglucemia				
Si	12 meses	P= 0.10	6 meses	P=0.05
no	60 meses		13 meses	
Citoreducción				
Si	38 meses	P=<0.000	8 meses	P=0.05
no	1 mes		1 mes	
Tipo de citoreducción				
Óptima	55 meses	P=<0.000	14 meses	P=0.001
Subóptima	16 meses		6 meses	
Estadio clínico				
III	39 meses	P=0.009	8 meses	P=0.10
IV	9 meses		7 meses	

SUPERVIVENCIA GLOBAL

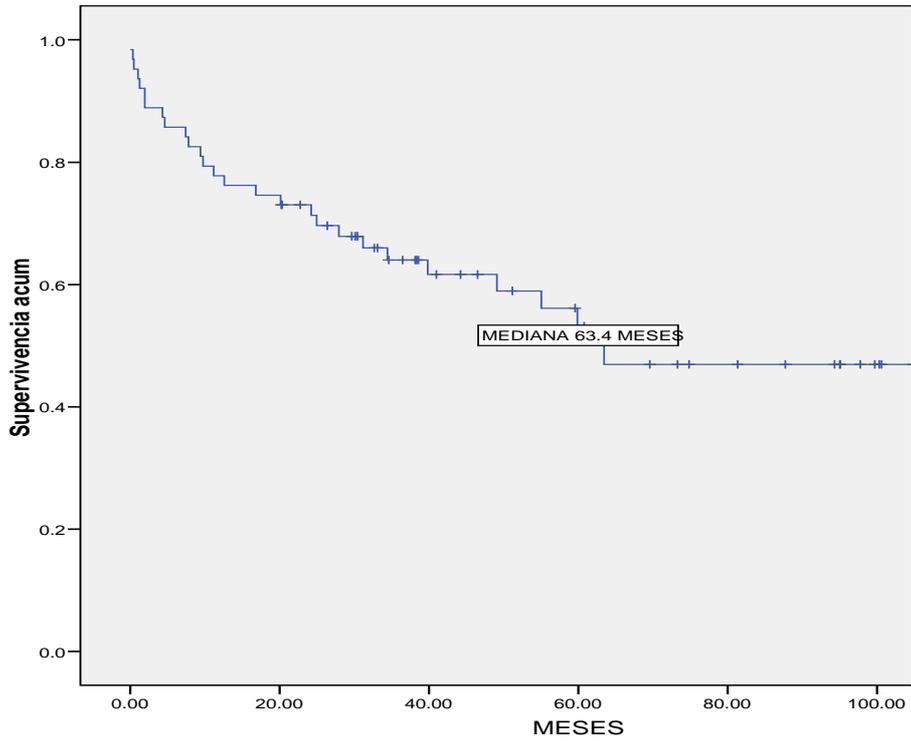


Fig 1. Supervivencia global del grupo global.

SUPERVIVENCIA GLOBAL POR ESTADIOS

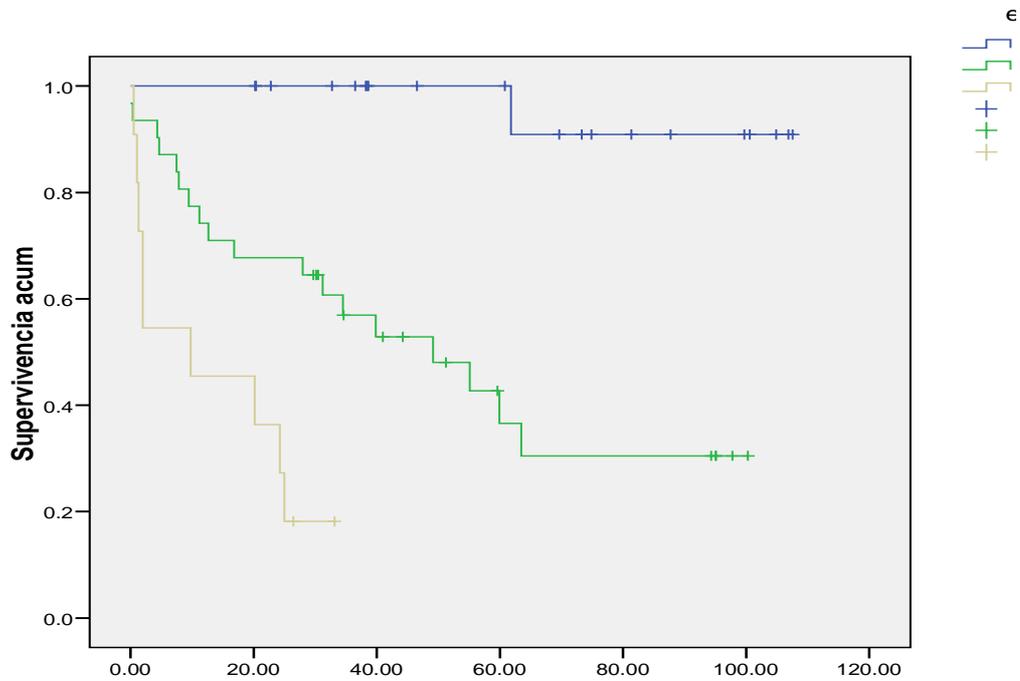


Fig 2. Supervivencia global por estadios

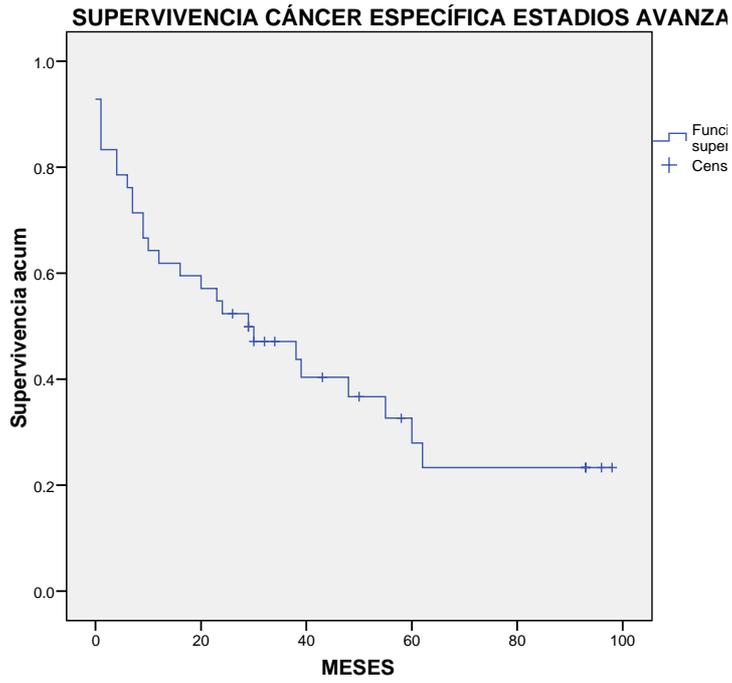


Fig 3. Supervivencia cáncer específica en estadios avanzados

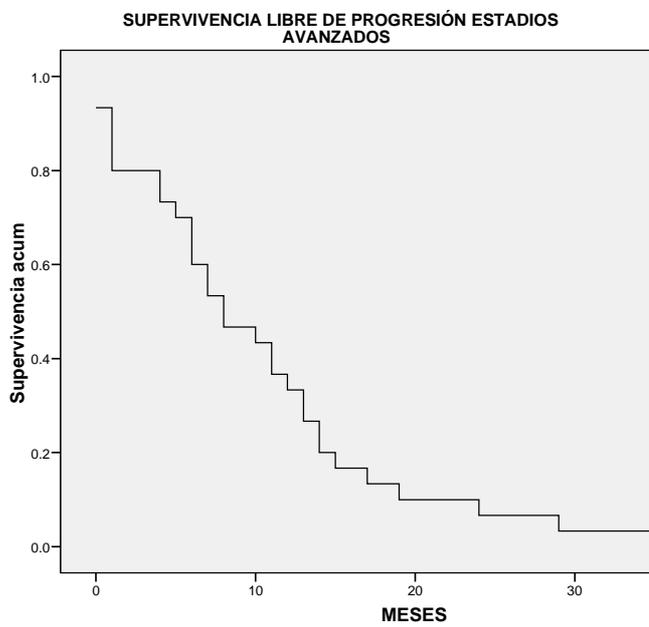


Fig 4. Supervivencia libre de progresión en estadios avanzados

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN ESTADIO III

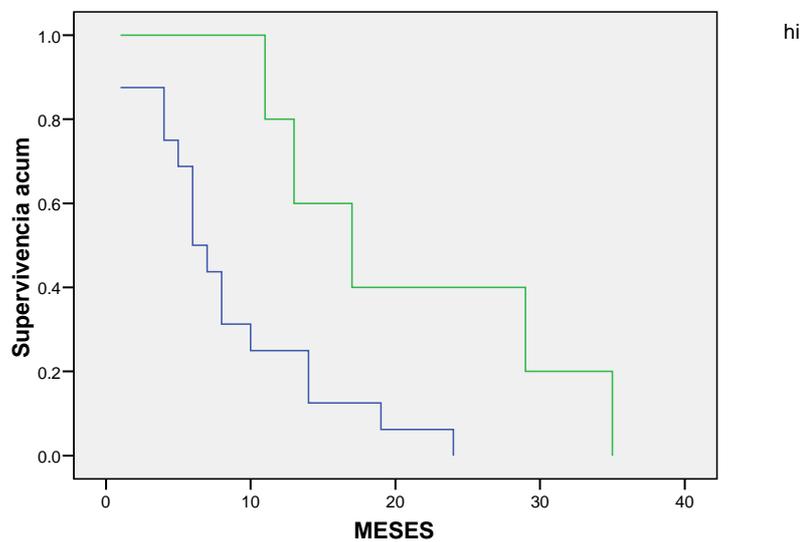


Fig 5. Supervivencia libre de progresión por estado hiperglucemico ajustado al estadio.

SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA ESTADIO III

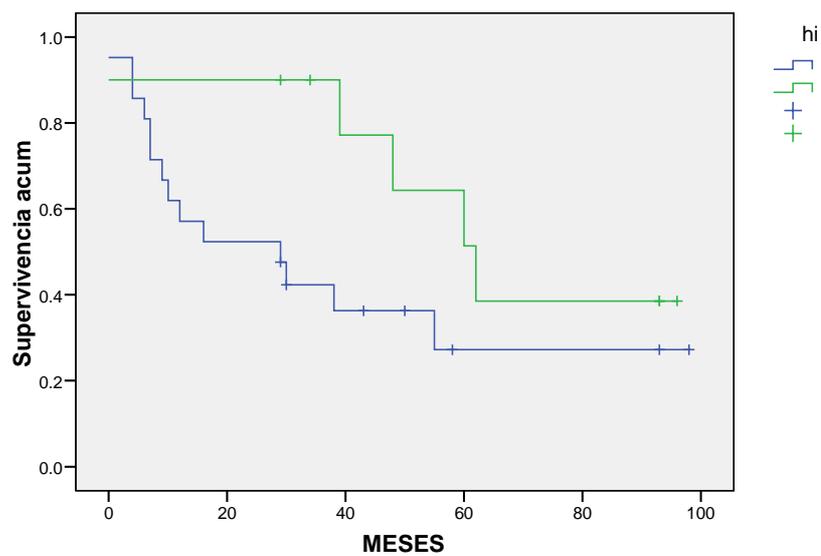


Fig 6. Supervivencia cáncer específica por estado hiperglucemico ajustado al estadio

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTE CITOREDUCIDAS

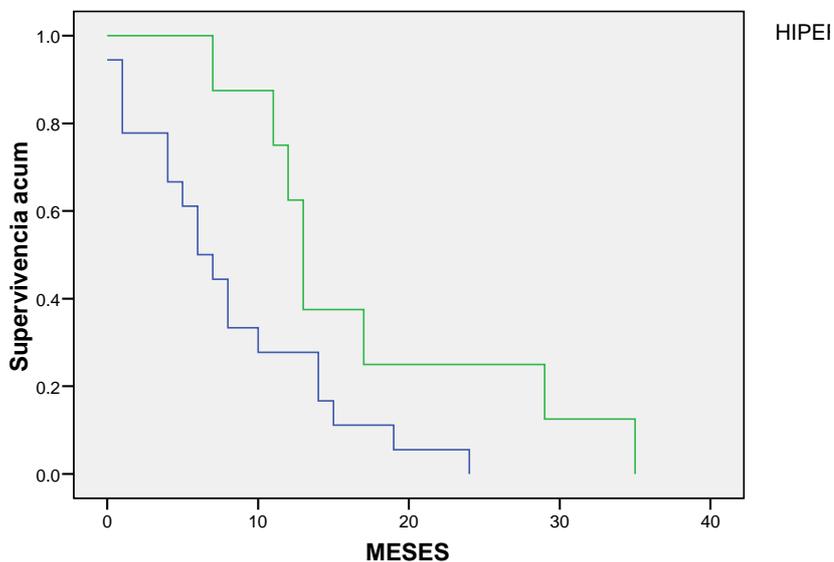


Fig 7. Supervivencia libre de progresión por estado hiperglucemico ajustado a tratamiento quirúrgico realizado (citoreducción)

SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA EN PACIENTES CITOREDUCIDAS

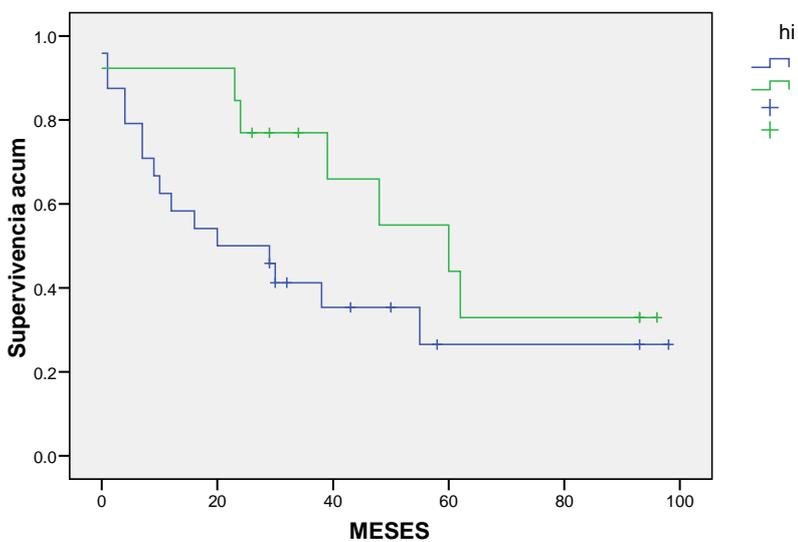


Fig 8 . supervivencia cáncer específica por estado hiperglucemico ajustado a tratamiento quirúrgico realizado (citoreducción)

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN CITOREDUCCIÓN ÓPTIMA

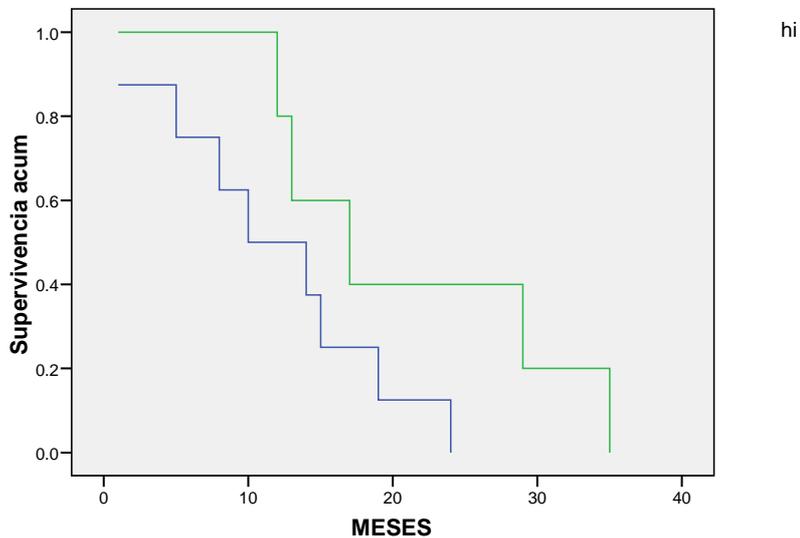


Fig 9. Supervivencia libre de progresión por estado hiperglucémico ajustado al tipo de citoreducción

SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA EN PACIENTES CITOREDUCIDAS DE MANERA ÓPTIMA

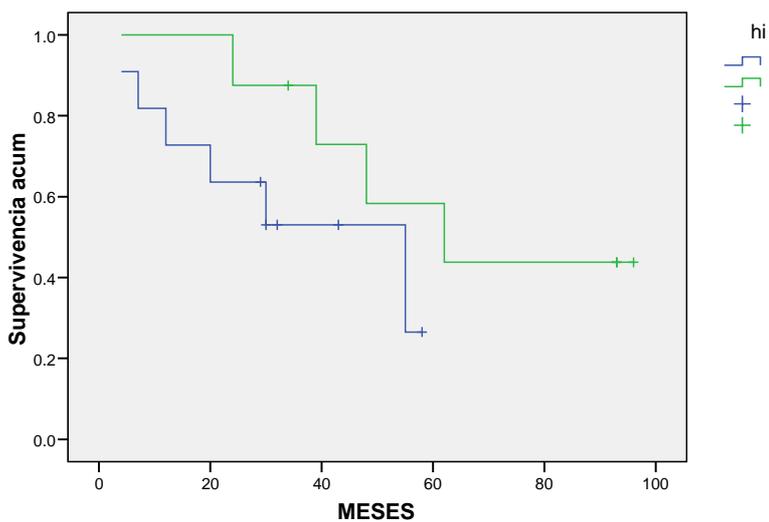


Fig 10. Supervivencia cáncer específica por estado hiperglucémico ajustado en citoreducción óptima.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se analizaron 63 pacientes con una mediana de edad de 55 años, casi una década menor que lo reportado en la literatura mundial que es de 63 años, pero similar a lo encontrado en los reportes nacionales (54 años).

La distribución por estadios fue: 30% estadio I, 12.5% estadio II, 49.2% estadio III y 17.5% estadio IV que es similar a las series internacionales. El diagnóstico combinado de estadios I y II considerados como enfermedad temprana es de 42.5%, cifra que supera lo encontrado en esta misma institución en la década pasada que fue del 28%.

El tipo histológico más frecuente en nuestra serie fue el seroso papilar que representó el 50.8% comparado con 40% en la serie del Instituto Nacional de Cancerología de nuestro país, siendo el resto de la distribución de otras histologías similar entre los 2 estudios.

Se logró citoreducir óptimamente al 70% de las pacientes, porcentaje que varía de acuerdo al centro hospitalario, al tipo de cirujano y a lo agresivo que se intente ser durante la cirugía, estando entre el 20% al 70%.

La supervivencia proyectada a 5 años para las 63 pacientes fue de 55.6%, similar a lo reportado a nivel mundial (53%).

Para los estadios avanzados, la supervivencia cáncer específica en nuestra serie fue de 33.3% a 5 años, mayor al 5 al 15 de lo esperado para estos estadios, aunque la mortalidad referida en otros estudios es cáncer inespecífica y la nuestra cáncer específica lo que podría explicar esta diferencia.(14)

Es universalmente aceptado que en las pacientes en estadios III y IV la progresión o recurrencia ocurre en la mayoría de ellas. En nuestras pacientes la supervivencia libre de progresión fue de solo 28.% a 1 año, con una mediana de tiempo a la progresión de 8 meses, menor a lo encontrado en otras series ya que se mencionan medianas de progresión de 12-14 meses.(15)

En nuestro análisis univariado, encontramos como en los reportes más consistentes de grupos internacionales que las variables pronósticas más importantes para supervivencia y progresión son la citoreducción, el volumen residual postcirugía y la etapa de la enfermedad.

Cuando se ajustó la hiperglucemia a las variables pronósticas de significado estadístico, encontramos que la hiperglucemia tiene efecto adverso sobre la supervivencia cáncer específica y supervivencia libre de progresión sólo en estadios III ($P=0.034$), pero no en estadios IV. Cuando se ajustó la hiperglicemia a la citorreducción, se observó que esta tuvo un efecto negativo en la supervivencia libre de progresión ($P=0.035$) y existió una tendencia a ser significativa en la supervivencia cáncer específica ($P=0.06$).

Cuando la hiperglicemia se ajustó al volumen residual de la enfermedad después de la cirugía, se observó un efecto negativo en la supervivencia libre de progresión en los pacientes con citorreducción óptima ($P=0.035$), pero no así en la Supervivencia Cáncer específica ($P=0.11$).

Estos hallazgos apoyan las teorías propuestas por Yancik en cáncer de mama y Meyerhardt en cáncer de colon sobre el efecto mitogénico y antiapoptótico de los estados de hiperinsulinismo como la diabetes mellitus.

CONCLUSIONES

1. En nuestra experiencia la mediana de edad de las pacientes con cáncer de ovario es de 55 años, menor a lo reportado en series extranjeras.
2. Nuestros resultados apoyan que la hiperglicemia es un factor de pobre pronóstico en cáncer de ovario avanzado.
3. Aunque nuestro estudio muestra un efecto adverso de la hiperglucemia sólo en la supervivencia libre de progresión y no en la Supervivencia cáncer específica, esto probablemente este condicionado por el tamaño reducido de nuestra serie de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

Kumpulainen S, Sankila R, Leminen A, Kuoppala T, Komulainen M, Puistola U, Hurme S, Hiekkänen H, Mäkinen J, Grénman S. The effect of hospital operative volume, residual tumor and first-line chemotherapy on survival of ovarian cancer - A prospective nation-wide study in Finland. [Gynecol Oncol](#). 2009 Aug 18.

Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. [Gynecol Oncol](#). 1999 Mar;72(3):278-87

van der Burg ME. Advanced ovarian cancer. [Curr Treat Options Oncol](#). 2001 Apr;2(2):109-18.

Albain KS, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Hershman DL. Racial disparities in cancer survival among randomized clinical trials patients of the Southwest Oncology Group. [J Natl Cancer Inst](#). 2009 Jul 15;101(14):984-92

Zheng QQ, Wang P, Hui R, Yao AM. Prognostic analysis of ovarian cancer patients using the Cox regression model [□] 1: [Chin J Cancer](#). 2009 Feb;28(2):170-2.

Boudou-Rouquette P, Pautier P, Morice P, Lhommé C. [Prognostic and predictive factors in epithelial ovarian cancer. [Bull Cancer](#). 2009 Apr;96(4):425-37

Div. of Cancer Prevention and Control, National Cancer Institute, Bethesda, MD 20892. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina [Semin Surg Oncol](#). 1994 Jan-Feb;10(1):31-46

Ryu SY, Park SI, Nam BH, Kim I, Yoo CW, Nam JH, Lee KH, Cho CH, Kim JH, Park SY, Kim BG, Kang SB Prognostic significance of histological grade in clear-cell carcinoma of the ovary: a retrospective study of Korean Gynecologic Oncology Group. [Ann Oncol](#). 2009 Jun;20(6):1032-6

Tang L, Zheng M, Xiong Y, Ding H, Liu FY. Clinical characteristics and prognosis of epithelial ovarian cancer in young women. [Ai Zheng](#). 2008 Sep;27(9):951-5

Ai Zheng. 2008 Sep;27(9):951-5 Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study [Cancer](#). 2008 May 15;112(10):2202-10

Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, Rubin SC, Muggia F, McGuire WP; Gynecologic Oncology Group. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study [J Clin Oncol](#). 2008 Jan 1;26(1):83-9. Epub 2007 Nov 19

Chi DS, Palayekar MJ, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Awtrey CS, Huh J, Eisenhauer EL, Barakat RR, Kattan MW Nomogram for survival after primary

surgery for bulky stage IIIC ovarian carcinoma [Gynecol Oncol](#). 2008 Jan;108(1):191-4.
Epub 2007 Oct 24

Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, Markman M, Armstrong DK, Muggia F, McGuire WP; Gynecologic Oncology Group Study
Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology
Group Study [J Clin Oncol](#). 2007 Aug 20;25(24):3621-7

Teramukai S, Ochiai K, Tada H, Fukushima M; Japan Multinational Trial Organization
OC01-01 PIEPOC: a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer--
Japan Multinational Trial Organization OC01-01 **1**: [J Clin Oncol](#). 2007 Aug
1;25(22):3302-6

Augustin LS, Polesel J, Bosetti C, Kendall CW, La Vecchia C, Parpinel M, Conti E, Montella M, Franceschi S, Jenkins DJ, Dal Maso L Dietary glycemic index,
glycemic load and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy [Ann Oncol](#). 2003
Jan;14(1):78-84

Petri AL, Høgdall E, Christensen IJ, Kjaer SK, Blaakaer J, Høgdall CK. Preoperative
CA125 as a prognostic factor in stage I epithelial ovarian cancer [APMIS](#). 2006
May;114(5):359-63

Penson RT [Cancer](#). 2009 Mar 1;115(5):918-21 Sugar fuels cancer

Lamkin DM, Spitz DR, Shahzad MM, Zimmerman B, Lenihan DJ, Degeest K, Lubaroff DM, Shinn EH, Sood AK, Lutgendorf SK Glucose as a prognostic factor in
ovarian carcinoma [Cancer](#). 2009 Mar 1;115(5):1021-7