SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO DE LA UNIDAD DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER. ESTUDIO DE COHORTE

FACUNDO COBOS MANTILLA

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD -ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
BUCARAMANGA
2005

SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO DE LA UNIDAD DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER. ESTUDIO DE COHORTE

INVESTIGADOR
DR. FACUNDO COBOS MANTILLA

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al titulo de Especialista en Ginecología y Obstetricia.

Directores del proyecto y coinvestigadores:

Dr. JAIRO CORSO SALAMANCA
Médico Ginecologo-Oncologo
Profesor departamento de Ginecología y Obstetricia

Dr. JESUS INSUASTI SOLIER
Médico Internista-Oncologo
Profesor departamento de Medicina Interna

Asesor Epidemiológico
DR. MIGUEL ÁNGEL ALARCÓN NIVIA

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD -ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
BUCARAMANGA
2005

AGRADECIMIENTOS :

A las pacientes objeto de este estudio por su aporte indispensable para la realización de esta investigación.

A mi madre y mis hermanos, por su colaboración y cariño sin límites y por su incondicional apoyo en los momentos difíciles.

Al Dr. Jesús Insuasty Solier, a quien admiro y aprecio por su dedicación, disciplina y entrega a sus pacientes, sin su valiosa colaboración no hubiese sido posible este logro.

Al Dr. Jairo Corso Salamanca por su trabajo incansable, por darse a sus pacientes y por haber sido un ejemplo a seguir durante mi formación profesional

Dr. Miguel Ángel Alarcón por impulsarme con su apoyo, concejo y por sus aportes académicos.
Profesores del Departamento de Ginecología y Obstetricia por su apoyo constante.

A mis compañeros de residencia en Ginecología y Obstetricia por su continuo apoyo y colaboración.

A Ana María, por su apoyo incondicional, su dedicación y entrega.

Al personal médico, paramédico de la unidad de oncología y el personal de estadística por su ayuda.

En memoria de mi padre,

agradecimientos a mi madre, hermanos

y a mi ANY con amor.

CONTENIDO

Página

Introducción **14**

1. Justificación **16**

2. Tipo de estudio **17**

3. Marco teórico. **18**

3.1 Factores predictores de pronostico: 18

3.2 Manejo quirúrgico de los tumores de ovario según protocolo 19

3.2.1 Cirugía estadificatoria 19

3.2.2 Segunda mirada (second look) 20

3.2.3 Cirugía de intervalo 20

3.2.4 Citorreducción secundaria 20

3.2.5 Cirugía conservadora 20

3.2.6 Cirugía paliativa 21

3.3 Quimioterapia

3.3.1 Manejo de la quimioterapia en cáncer temprano de ovario 21

3.3.2 Tratamiento de la enfermedad avanzada 21

3.3.3 Quimioterapia intraperitoneal 22

3.3.4 Intensidad de dosis 22

3.3.5 Terapia de salvamento 23

3.4 Las modalidades de quimioterapia en cáncer epitelial de ovario son 23

3.4.1 Quimioterapia neoadyuvante 23

3.4.2 Quimioterapia adyuvante 23

3.4.3 Quimioterapia de alta dosis 23

3.4.4 Medicamentos de segunda y tercera línea 23

3.5 Radioterapia: 24
3.6 Algoritmo de manejo del instituto nacional de cancerología y la unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander 24
3.6.1 Cáncer de ovario temprano 24
3.6.1.1 Grupo de bajo riesgo 24
3.6.1.2 Grupo de alto riesgo 25
3.6.2 Cáncer de ovario avanzado 25
3.6.2.1 Citorreducción optima 25
3.6.2.2 Citorreducción subóptima 26
3.6.3 Enfermedad recurrente 26
3.7 Complicaciones de la cirugía ginecológica radical 27
3.7.1 Infecciones 27
3.7.2 Hemorragias intraoperatorias 27
3.7.3 Fístulas del tracto urinario 27
3.7.4 Fístulas gastrointestinales 27

4. Objetivos: 28
4.1 Generales. 28
4.2 Especificos 28
5. Materiales y métodos 29
5.1 Tipo de estudio 29
5.2 Criterios de Inclusión 29
5.3 Criterios de Exclusión 30
6. Definición de variables 31
7. Análisis Estadístico 33
8. **Estándares éticos y regulatorios** 34
9. **Resultados esperados y potenciales beneficiarios** 35
10. **Resultados** 36

11. Discusión 43
12. Conclusiones 46
13. Recomendaciones 47

Bibliografía 48
ANEXO 1 51
ANEXO 2 55
ANEXO 3 56
ANEXO 4 58
ANEXO 5 59

LISTA DE TABLAS

Página

Tabla 1. Características clínicas, histológicas y de laboratorio de las pacientes con tumor de ovario. 37

Tabla 2. Características peri-operatorias de las pacientes con tumor de ovario. 41

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1. Grupos de edad de las pacientes con tumor de ovario de la unidad de oncología del HUS 38

Figura 2. Valores prequirúrgicos del marcador Ca125 de las pacientes con tumor de ovario 38

Figura 3. Valores posquirúrgicos del marcador Ca125 de las pacientes con tumor de ovario. 39

Figura 4. Gráfico de cajas y bigotes que muestra la diferencia de los valores prequirúrgicos y posquirúrgicos del marcador Ca125 de las pacientes con tumor de ovario. 39

Figura 5. Cirugía estadificatoria de las pacientes con tumor de ovario. 42

LISTA DE ANEXOS

Página

ANEXO 1: Clasificación histopatológica 50

ANEXO 2: marcadores tumorales 54

ANEXO 3: Estado Clínico 55

ANEXO 4: Formato de Recolección de Datos 57

ANEXO 5: Formato de Seguimiento 58

RESUMEN:

TITULO: Supervivencia en pacientes con cáncer de ovario de la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander.

AUTOR: FACUNDO COBOS MANTILLA

PALABRAS CLAVE: Supervivencia
Cáncer
Quimioterapia
Cirugía Estadificatoria

DESCRIPCIÓN:

Objetivo: Determinar si existen diferencias significativas en el tiempo de sobrevida en pacientes con Cáncer de ovario tratadas con solo cirugía o cirugía más quimioterapia en la unidad de oncología del HUS y su relación con el tipo histológico.

DISEÑO: Estudio de cohorte.

LUGAR: Realizado en el Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia.

METODOS: Se incluyeron todas las pacientes con reporte histopatológico de cáncer de ovario entre julio del 2001 a diciembre de 2004, se excluyeron las pacientes que no cumplieron con los criterios de elegibilidad.

RESULTADOS: Se incluyeron 27 pacientes dentro del estudio. El tiempo mediano de seguimiento ha sido de 6 meses y la supervivencia del 100% en el periodo de estudio. La edad mediana fue de 50 años. El 70% de las pacientes cursaban con estados clínicos avanzados. La histología predominante correspondió a cistadenocarcinoma seroso papilar. El grado de diferenciación tumoral lastimosamente no fue especificado por los reportes de patología en el 35.3% de las pacientes. Al comparar los valores medianos prequirúrgicos y posquirúrgicos del marcador tumoral CA-125 se observó una disminución significativa (p:0.0017). El 63% de las pacientes reportó un excelente estado funcional mejor o igual a 2. La cirugía fue óptima en 92.6% pacientes y sub-óptima en el 7.4% de las pacientes. No hubo complicaciones quirúrgicas tempranas ni tardías en el 85.2% y 81.5% de las pacientes, respectivamente. El 21.43% de las pacientes recibieron los regímenes de quimioterapia en forma completa con el esquema ciclofosfamida-cisplatino. El 32.14% no requirió tratamiento con quimioterapia por estadio temprano. El 10.71% de las pacientes recibió el régimen Carboplatino-Ciclofosfamida. Una de las pacientes recibió quimioterapia intraperitoneal por Pseudomixoma peritonii. A los 6 meses de seguimiento el 85,19% de las pacientes se encontraban libres de enfermedad.

SUMMARY

TITLE: Survival in patient with cancer of ovary of the Unit of Oncology of the "University Hospital of Santander"

AUTHOR: FACUNDO COBOS MANTILLA

KEY WORDS: Survival. Cancer. Chemotherapy. Estadificatory Surgery.

DESCRIPTION:
Objective: To determine if exist a significant difference in the time of overlife (sobrevida) in patient with ovary Cancer tried with single surgery or surgery and chemotherapy in the unit of oncology of the HUS, and their relationship with the histologic type.

DESIGN: Cohort study.

PLACE: Carried out in the University Hospital of Santander, Bucaramanga, Colombia.

METHODS: All the patients were included with histopathologic report of ovary cancer since July of 2001 to December of 2004, the patients were excluded if didn't complete with the approaches of eligibility.

RESULTS: 27 patients were included inside the study. The medium time of pursuit has been of 6 months and the survival of 100% in the period of study. The medium age was 50 years. The 70% of the patients studied had advanced clinical states. The predominant histology corresponded to serous papillary cistadenocarcinoma. The grade of tumoral differentiation pitifully was not specified by the pathology reports in 35.3% of the patients. When comparing the medium preoperative and postoperative values of the tumoral marker CA-125 a significant decrease was observed (p:0.0017). The 63% of the patients reported an excellent functional state or similar or better than 2. The surgery was optimal in 92.6% of patients and sub-optimal in the 7.4% of the patients. There were not early neither late surgical complications in 85.2% and the81.5% patients', respectively. 21.43% of the patients received the chemotherapy regimens in complete form with the scheme cyclophosphamide-cisplatin. 32.14% didn't require treatment with chemotherapy for early stadium. 10.71% of the patients received the scheme Carboplatin-cyclophosphamide. One of the patients received intraperitoneal chemotherapy for Pseudomixoma peritonii. To the 6 months of pursuit 85.19% of the patients was free of illness.

INTRODUCCIÓN

En los países desarrollados el cáncer de ovario es la principal causa de muerte de las presentaciones malignas del tracto genital femenino. Existen más muertes por cáncer de ovario que de la suma de cáncer de cérvix y de endometrio.[1,2,3]

La sociedad Americana de cáncer considera 23.000 nuevos casos / año de cáncer de ovario en los Estados Unidos en el año 2000 de los cuales 14.000 murieron en el mismo año.[1,3,8,15]

El cáncer de ovario puede presentarse de la superficie del epitelio del ovario, células germinales o el estroma. Aproximadamente el 90% del cáncer de ovario son de origen epitelial.

La incidencia del carcinoma de ovario es de 15 casos x100.000 mujeres/ año de todas los carcinomas de ovario epiteliales en los Estados Unidos. Con una tasa de incidencia baja antes de los 40 años que se incrementa exponencialmente después de los 65 años.[1,2,3,9,13,15]

En Colombia es el segundo tumor ginecológico, después del cáncer de cuello uterino, el inicio es insidioso pero con alta letalidad. La edad promedio al diagnóstico es de 59 años y el 80% aparece en la postmenopausia.[3]

Según datos del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia durante el 2001 se atendieron 102 nuevos casos con predominio entre la cuarta y quinta décadas de la vida y correspondiendo al 3,8% de los tumores por sexo y el 2,3% del total de los tumores. La variedad histológica más frecuente fue el cistadenocarcinoma seroso papilar seguido del carcinoma endometroide, y del cistadenocarcinoma mucinoso.[5]

En el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, hoy HUS, se encontró que durante los años 1990 a 1995 el cáncer de ovario fue el cuarto tumor más frecuente (3,6%) precedido por los tumores malignos de cuello

uterino (38,8%), mama (19,7%) y piel (7,6%)[6] y en otro estudio realizado en la misma institución para el período de 1996 a 1999 se informó que fue la quinta causa (2,3%) siendo más frecuente en pacientes entre 50 y 59 años (9 casos) de 40 a 49años (8 casos) y de 60-69 años (7 casos).[7]

El cáncer de ovario sigue siendo un peligroso enemigo potencial de la salud y de la vida de cualquier mujer. Lamentablemente muchos de los cánceres de ovario se diagnostican tardíamente y los tratamientos en estadios avanzados curan muy pocos pacientes. No se sabe el origen del cáncer de ovario, sin embargo hay hechos que deben tomarse en cuenta como son las mujeres que ovulan regularmente, la menopausia tardía, la nuliparidad, la falta de la lactancia, y el embarazo en mujeres mayor de 30 años, historia personal de cáncer endometrial, de colon, o de seno[2],los anteriores como factores de riesgo.

1. JUSTIFICACIÓN

Si bien es cierto que en nuestro medio se cuenta con un equipo interdisciplinario para el tratamiento del cáncer de ovario, también es cierto que desconocemos los resultados de los tratamientos realizados. Este estudio de cohorte concurrente pretende conocer la supervivencia en nuestro medio, de las pacientes tratadas en la unidad de oncología del antes llamado HURGV, actualmente Hospital Universitario de Santander (HUS), los tipos histológicamente más frecuentes, los niveles de marcadores tumorales prequirúrgicos y post quirúrgicos, el estado clínico de la enfermedad, el tipo de cirugía realizada en cuanto a la obtención de la citorreducción óptima o suboptima, el tipo de quimioterapia más frecuentemente utilizada con las respectivas complicaciones y el correspondiente conocimiento para nuestro medio en cuanto hace referencia a sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total.

2. TIPO DE ESTUDIO

Este es un estudio cohorte concurrente en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario que consultan a la Unidad de Oncología del HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER y que son sometidas a tratamiento en el periodo correspondiente entre septiembre del 2001 y diciembre del 2004.

3. MARCO TEORICO

3.1 FACTORES PREDICTORES DE PRONÓSTICO:

Se han relacionado directamente con:

1. Estado de la enfermedad
2. Tipo de tumor y grado histológico. (Ver anexo 1)
3. Volumen tumoral residual al final de la cirugía: definiéndose como óptimo el menor de un centímetros de diámetro.
4. Edad de la paciente
5. Aspectos genéticos
6. Historia de linfadenectomía pélvica y paraórticos: algunos estudios insinúan sus beneficios en el pronóstico final.

La supervivencia a cinco años con base en el estado clínico es el siguiente[1,3,4] :

ESTADO	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS (%)
Ia	70-100
Ib	70-100
Ic	60-90
Iia	75
Iib	50
Iic	40
IIIa	30-40
IIIb	20
IIIc	5-10
Iva	5

Otros estudios de factor pronóstico son:

1. El mejoramiento del manejo quirúrgico.[23]
2. Remisión a un centro especializado y realización de citorreducción optima por el subespecialista. [24]
3. Edad (mayor o menor de 45 años)

3.2 MANEJO QUIRÚRGICO DE LOS TUMORES DE OVARIO SEGÚN PROTOCOLO HUS

3.2.1 CIRUGÍA ESTADIFICATORIA (citorreducción primaria):

Comprende:

- Incisión vertical infra y supraumbilical.
- Lavados peritoneales para citología.
- Inspección y palpación de las superficies peritoneales, mesentéricas e inspección de la cúpula diafragmática.
- Histerectomía total más salpingooforectomia bilateral (HAT + SOB)
- Biopsia de cualquier lesión o adherencia visualizadas.
- Omentectomía infracólica.
- Biopsias peritoneales (vejiga, fondo de saco, peritoneo pélvico, goteras parietocólicas, hemidiafragma).
- Muestreo ganglionar. En caso de estados tempranos se realiza linfadenectomía pélvica ipsilateral y biopsia paraortica.
- La linfadectomía completa pélvica y paraortica, algunos estudios sugieren una mejor supervivencia en las pacientes sometidas a este procedimiento.

- Apendicetomía: en estados tempranos como parte de la cirugía clasificatoria; en estados avanzados como parte de la citorreducción si hay compromiso del apéndice y en caso de tumores mucinosos para cualquier estado.[1,2]

3.2.2 SEGUNDA MIRADA (Second Look)

Es la laparotomía que se realiza en pacientes asintomáticas que tuvieron cirugía inicial optima, completaron la quimioterapia planeada y en quienes el Ca 125 y el estudio imagenológico son negativos. Así, el objetivo es definir la respuesta al tratamiento.

Su implementación no se encuentra estandarizada.

3.2.3 CIRUGÍA DE INTERVALO:

Se realiza en pacientes después de dos o tres ciclos de quimioterapia, para lograr remover la mayoría de tumor y/o enfermedad metastásica, residual después de la cirugía inicial. La cirugía de intervalo nos permitirá en muchos casos una citorreducción optima antes de continuar la quimioterapia para lograr mejores respuestas.[1,3,11]

3.2.4 CITORREDUCCIÓN SECUNDARIA:

Realizada en pacientes en quienes hay persistencia de enfermedad luego de completar la quimioterapia planeada o en aquellas pacientes que presentan recaída de la enfermedad. Estudios reportan mayor sobrevida en pacientes que tenían previamente citorreducción óptima. No es una practica clínica de rutina.

3.2.5 CIRUGÍA CONSERVADORA

Se considera en pacientes con deseo de tener hijos en el futuro, solo debe considerarse la paciente con enfermedad en estado I, tumores bien o moderadamente diferenciados (grado 1 o 2) sin ruptura capsular, sin excrecencias y lavados peritoneales negativos.[1,3,8]

3.2.6 CIRUGÍA PALIATIVA:

Se realiza en pacientes que muestran síntomas de progresión de la enfermedad, como obstrucción gastrointestinal, y en quienes se busca mejorar la calidad de vida.[1,3]

3.3 QUIMIOTERAPIA

3.3.1 MANEJO DE LA QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER TEMPRANO DE OVARIO

Pacientes con tumor bien y moderadamente diferenciados confinados al ovario (con una apropiada estadificación) podrán ser manejados con seguimiento sin adicionar alguna terapia, al igual como lo sugiere el instituto nacional de cancerología en Colombia.

Pacientes con tumores mal diferenciados, ascitis o evidencia de enfermedad extra-ovárica son tratadas frecuentemente con quimioterapia sistémica.[3,10]

3.3.2 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA:

El estándar inicial de tratamiento fue la combinación de compuestos de platino (cisplatino y carboplatino) con agentes alquilantes. Posteriormente un gran metanálisis demostró que cuando se combinan platinos con Ciclofosfamida el resultado es superior.

Actualmente, ensayos aleatorios presentaron resultados con ventajas significativas en pacientes con citorreducción suboptima cuando combinaron cisplatino y Paclitaxel, en comparación a los resultados obtenidos con estándares de tratamiento anteriores.

En cuanto a los efectos secundarios como la neurotoxicidad entre el carboplatino y el cisplatino en efectos neurotóxicos fueron iguales.[1,3,10,13]

En la última revisión sistemática de COCHRANE realizada en el 2003, sobre quimioterapia para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado el objetivo fue determinar la intensidad y el tipo de quimioterapia usada rutinariamente para la

mujer con cáncer de ovario avanzado que es variado y no esta claro a cerca de la efectividad de los diferentes regimenes.

El objetivo de esta reunión fue comparar drogas únicas Vs combinada, platino Vs no platino y carboplatino Vs cisplatino, basado en la quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario avanzado. Hay evidencia disponible, sin embargo no es concluyente, se sugiere quimioterapia basada con platino que es mejor que terapia sin platino.

La evidencia muestra que la quimioterapia combinada mejora la sobreviva comparada con platinos solos. No hay diferencia en el efecto presentado por cisplatino y carboplatino.

3.3.3 QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

Se ha utilizado para pacientes con medicamentos sensibles a la enfermedad, (inicialmente con el uso de cisplatino), bajos volúmenes de persistencia o recurrencia tumoral (nódulos no mayores de 5 cm.). En un estudio aleatorizado, usando la quimioterapia intraperitoneal con cisplatino, como parte de la terapia inicial en pacientes con enfermedad residual intra-abdominal no mayor a 2 cm., se observaron ventajas en la sobreviva y una menor toxicidad que cuando se compara con el uso intravenoso.[1,3]

3.3.4 INTENSIDAD DE DOSIS.

Consiste en utilizar terapia con dosis altas de drogas con toxicidad hematológica primaria, dentro del rango que casi causa efectos adversos y rescatando de la toxicidad hematológica con la obtención de células madres en la sangre periférica y crió-preservadas antes de la terapia de altas dosis. Al menos 10 estudios examinando tratamientos con doble dosis no demostraron un claro y reproducible beneficio al final y con toxicidad significativa[1,3]

3.3.5 TERAPIA DE SALVAMENTO:

Múltiples agentes han demostrado actividad de salvamento en el cáncer de ovario, solamente 3 están aprobados por la FDA para terapia de salvamento y son:

1. **Hexalen (hexametilmelanina)** Solamente tiene tasas de respuesta de 10-12% a pacientes resistentes al platino y toxicidad gastrointestinal significativa.
2. **Hycamtin (topotecam)** : Inhibidor de la topoisomerasa, menos efectos hematológicos.
3. **Doxil (Doxorrubicina Liposomal**): tasas de respuesta del 26% en la población drogo-resistente con duración de respuesta prolongada y perfil de toxicidad diferente de la Doxorrubicina.
4. Etoposido y gemcitabine: no autorizados por la FDA[1,3]

3.4 LAS MODALIDADES DE QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO SON:

3.4.1 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE. Es la administración de dos o tres ciclos de quimioterapia antes de llevar a laparotomía a una paciente con cáncer de ovario avanzado que se considera inicialmente inoperable.

3.4.2 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE: Es la administración de quimioterapia posteriormente de haber realizado un manejo quirúrgico.

3.4.3 QUIMIOTERAPIA DE ALTA DOSIS. Se trata de utilizar fármacos a dosis 3 a 5 veces mayores de las comúnmente empleadas, según lo permite la toxicidad.

3.4.4 MEDICAMENTOS DE SEGUNDA Y TERCERA LÍNEA: es la utilización de medicamentos oncológicos diferentes a los previamente iniciados en el protocolo, múltiples agentes han demostrado actividad

de salvamento en el cáncer de ovario, solamente 3 están aprobados por la FDA para terapia de salvamento.

3.5 RADIOTERAPIA:

Es un alternativa, como parte del tratamiento o adyuvante en casos de cáncer de ovario temprano que requieran tratamiento complementario y en los cuales estuviese contraindicada la quimioterapia, por condiciones clínicas de la paciente o en caso de no aceptación expresa por parte de la paciente.[3,1,13.]

3.6 ALGORITMO DE MANEJO DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA Y LA UNIDAD DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER

3.6.1 CANCER DE OVARIO TEMPRANO:

3.6.1.1 GRUPO DE BAJO RIESGO:

1. Enfermedad confinada a un ovario (estado Ia)
2. Histología: bien diferenciada (Grados 1)
3. Cápsula intacta
4. Sin adherencias ni tumor extraquístico
5. Sin ascitis
6. Citología negativas

En este grupo no se emplea quimioterapia adyuvante ya que su supervivencia es mayor del 90%, por tanto el manejo con citorreducción óptima solo es adecuado.

Si hay deseo de fertilidad, se puede considerar ooforectomía unilateral, con preservación de útero, el resto de la cirugía debe ser completa.

3.6.1.2 GRUPO DE ALTO RIESGO:

1. Diseminación extra ovárica
2. Grado histológico 3
3. Cápsula rota
4. Adherencias densas
5. Tumor extraquístico
6. Histología adversa (células claras, de Brenner y tumor indiferenciado)

Además de la citorreducción óptima, el tratamiento óptimo de quimioterapia no esta establecido. Se pueden utilizar esquemas con cisplatino Paclitaxel por 3 a 4 ciclos, Paclitaxel/carboplatino por 3 ciclos o cisplatino/Paclitaxel por 6 ciclos.[3] ASÍ:

Ciclofosfamida 750 mg/m2/día, IV día 1

Cisplatino 75 mg/m2/día, IV día 1

Repetir cada 21-28 días, por cuatro ciclos.

Paclitaxel 175 mg/m2/día, IV, en infusión de tres horas, día 1

Cisplatino 75 mg/m2/día, IV, día 1

Repetir cada 21-28 días, por seis ciclos.

3.6.2 CANCER DE OVARIO AVANZADO (estado II, III, IV)

Se pueden presentar 2 situaciones:

3.6.2.1 CITORREDUCCIÓN OPTIMA (Volumen residual menor de 1 cm.)

El esquema de quimioterapia adyuvante es Paclitaxel/platino, por 6 ciclos.

Si no hay evidencia de enfermedad, la paciente puede considerarse para laparotomía de segunda mirada u observación con seguimiento de CA 125.

Las tres opciones después de la segunda mirada, ya fueron descritas. Si hay "Second Look" negativo se considera observar vs. tratamiento de consolidación. Si la segunda mirada muestra enfermedad microscópica se puede considerar quimioterapia de alta dosis vs. quimioterapia intraperitoneal. Si se evidenció enfermedad microscópica mayor de 5mm, la paciente pasa a terapia de investigación o cuidados paliativos.[3]

3.6.2.2 CITORREDUCCIÓN SUBOPTIMA (volumen residual mayor de 1 cm)

a. Enfermedad "no voluminosa" enfermedad tumoral residual no resecable pero sin grandes volúmenes tumorales.

Quimioterapia adyuvante: Paclitaxel/platino 6 ciclos. Si, al terminar los seis ciclos se reevalúa y no hay evidencia de enfermedad, pasa a segunda mirada e igual que en caso anterior.

b. Enfermedad "voluminosa" (enfermedad tumoral irresecable, con grandes volúmenes tumorales) .

Recibe Paclitaxel/platino, 3 ciclos. Pasa a cirugía de intervalo, recibe 3 ciclos adicionales de Paclitaxel/cisplatino y luego existen dos alternativas:

Si no se evidencia enfermedad se practicaría una segunda mirada.

Si se considera que después de la laparotomía de intervalo y 3 ciclos adicionales de quimioterapia hay progresión de la enfermedad, entraría en protocolos de investigación o cuidados paliativos.[3]

3.6.3 ENFERMEDAD RECURRENTE:

Si esta ocurre dentro de los seis meses de haber terminado el tratamiento con platino, es señal de mal pronóstico y se considera refractaria a los derivados del platino. Si no ha recibido Paclitaxel en el tratamiento inicial, se le puede

administrar como tratamiento de segunda línea al igual que etopósido oral, adriamicina liposomal, gemcitabina o topotecan.

Si la actividad tumoral se manifiesta después de seis meses de haber terminado el tratamiento, la quimioterapia se debe reiniciar con uno de los medicamentos a los que respondió inicialmente.

Si solo se documenta una actividad bioquímica sin demostrar masa alguna se podrá tratar la paciente con tamoxifeno.[3]

3.7 COMPLICACIONES DE LA CIRUGIA GINECOLOGICA RADICAL

3.7.1 INFECCIONES:

Las principales causas son atribuidos a las originadas al tracto urinario, de la herida (cúpula vaginal incluida) o la celulitis pélvica.

3.7.2 HEMORRAGIAS INTRAOPERATORIAS:

El sangrado de los vasos puede ser claramente identificado y controlado. El promedio de las perdidas sanguíneas es de 2000cc por cada histerectomía radical.

3.7.3 FISTULAS DEL TRACTO URINARIO:

Las fístulas de la uretra o la vejiga o ambas ocurren después de una cirugía radical ginecológica en menos del 1%, pueden ser localizadas por cistoscopia, pielograma intravenoso, y estudios retrógrados de los uréteres. La reparación podría ser realizada en ausencia de infección y tejido de granulación excesiva.

3.7.4 FISTULAS GASTROINTESTINALES:

Aparecen después de una cirugía ginecológica entre los 10-14 días postoperatorio, son raras y podrían ser sospechadas por la frecuencia de picos de temperatura, sin fuente clara y sin respuesta al tratamiento antibiótico.

4. OBJETIVOS:

4.1 GENERALES:

1. Determinar si existen diferencias significativas en el tiempo de sobrevida en pacientes con Cáncer de ovario tratadas con solo cirugía o cirugía más quimioterapia en la unidad de oncología del HUS y su relación con el tipo histológico.

4.2 ESPECÍFICOS:

1. Evaluar el comportamiento de los marcadores tumorales prequirúrgicoy post intervención.
2. Describir el Tipo de respuesta (óptima o suboptima) a la cirugía y sus complicaciones.
3. Describir el tipo de respuesta a la quimioterapia y la toxicidad (neutropenia febril y neuropatía periférica).
4. Evaluar la necesidad de citorreducción secundaria, cirugía de intervalo o cirugía paliativa.
5. Evaluar la respuesta de acuerdo al esquema de quimioterapia.
6. Evaluar la necesidad de aquellos manejos no procolizados(quimioterapia neoadyuvante y radioterapia).
7. Evaluar la necesidad de quimioterapia de rescate y tiempo de rescate.
8. Identificar los tipos y grados histológicos mas frecuentes del cáncer de ovario que se diagnostica en la unidad de oncología del HUS.
9. Conocer el estado funcional de las pacientes postquirúrgicas que inician tratamiento con quimioterapia.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Tipo de estudio:

Este es un estudio de cohorte concurrente en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario que consultan a la Unidad de Oncología del HUS y son sometidas a tratamiento en el periodo correspondiente entre septiembre del 2001 y diciembre del 2004.

Población de estudio: Son las pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor maligno y borderline de ovario que consultaron a la Unidad de Oncología del Hospital Universitario Ramón González Valencia de la ciudad de Bucaramanga a partir de septiembre de 2001. La evaluación de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad solo a aquellas pacientes que recibieron como mínimo 4 ciclos de quimioterapia adyuvante o por su estado clínico necesitaba manejo con cirugía.

5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Paciente mayor o igual a 12 años de edad con diagnóstico histopatológico por primera vez de Cáncer primario de ovario establecido, sin metástasis cerebral, tratada en la Unidad de Oncología del HUS.
2. Pacientes operadas por ginecólogo oncólogo.
3. Pacientes quien pese a ser operadas en otra institución son sometidas a cirugía citorreductora por Ginecólogo Oncólogo, sin tratamiento previo con Quimioterapia y/o Radioterapia.
4. Pacientes con Cáncer de Ovario temprano sometidas a tratamiento únicamente con cirugía.
5. Pacientes posquirúrgicas que hayan recibido Cisplatino o Carboplatino según criterios de función renal.

6. Pacientes con Bilirrubinas Séricas < 2 mg/dL; recuento absoluto de Neutrofilos > 2.000 x dL; recuento de plaquetas > 100.000 / dL; Hemoglobina ≥ 10 g / dL.
7. Pacientes sin neuropatía periférica o antecedentes del mismo.
8. Paciente sin tratamiento antitumoral concomitante.
9. Paciente sin enfermedad cardiaca inestable, infarto agudo de miocardio en los últimos 6 meses, embarazo o lactancia, o trastornos neurológicos o psiquiátricos significativos.

5.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con neoplasias concomitantes.
2. Pacientes que por alguna razón no pueden recibir el tratamiento con las dos modalidades terapéuticas (Cirugía y Quimioterapia).
3. Metástasis cerebral no descubierta al ingreso.

6. DEFINICIÓN DE VARIABLES:

VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CARACTERÍSTICAS
Tiempo mediano de supervivencia global	Cuantitativa, continua y de razón	Determinada por las fechas de diagnóstico y la fecha de muerte o la de pérdida del seguimiento
Tiempo mediano de supervivencia libre de enfermedad	Cuantitativa, continua y de razón	Determinada por las fechas de diagnóstico y la fecha de recaída
Edad al diagnóstico	Cuantitativa, continua y de razón	Edad en años cumplidos al momento del diagnóstico de la enfermedad
Diagnóstico histopatológico	Cualitativa, discreta y nominal	Nombre histológico y grado de diferenciación celular del tumor según reporte de patología
Realización de marcadores tumorales	Cualitativa, discreta y nominal	Clasifica si a una paciente se le han realizado los siguientes marcadores tumorales: CA125, α̃-fetoproteína, β-hCG,
Estadio clínico al ingreso	Cualitativa, discreta, ordinal	Clasifica a la paciente según la extensión de la enfermedad
Paracentesis terapéutica	Cualitativa, discreta, nominal	Necesidad de extracción de líquido ascítico como parte del tratamiento
Clasificación de la cito-reducción posquirúrgica	Cualitativa, discreta, ordinal	Clasifica la cirugía en óptima/subóptima según volumen de tumor residual
Realización de cirugía de intervalo	Cualitativa, discreta, nominal	Necesidad de realizar cirugía para remover la mayoría del tumor luego de cirugía inicial y más de un ciclo de quimioterapia
Citoreducción secundaria	Cualitativa, discreta, nominal	Cirugía realizada en pacientes con persistencia de enfermedad después de completar toda la quimioterapia planeada o que presentan recaída
Cirugía paliativa	Cualitativa, discreta, nominal	Cirugía que busca mejorar calidad de vida en pacientes con progresión de la enfermedad

VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CARACTERÍSTICAS
Quimioterapia adyuvante	Cualitativa, discreta, nominal	Uso o no de medicamentos antineoplásicos luego de cirugía citoreductora: esquema placlitaxel/cisplatino, si hay toxicidad se cambia a placlitaxel/carboplatino (completo, incompleto, no realizado)
Uso de medicamentos de segunda línea para rescate	Cualitativa, discreta, nominal	Uso o no de medicamentos como tratamientos de rescate y nombre específico
Presencia de neutropenia febril	Cualitativa, discreta, nominal	Presencia de conteo menor a 500 neutrófilos absolutos/mm^3 y temperatura oral igual o mayor a 30^oC
Presencia de neuropatía periférica	Cualitativa, discreta, nominal	Diagnóstico de afección neural con incapacidad funcional
Radioterapia	Cualitativa, discreta, nominal	Uso de rayos según decisión de junta médica
Tiempo de rescate (categorizado)	Cuantitativa, discreta, interválica	Tiempo de uso (<6 meses y 6 meses o más) de nuevos citotóxicos luego de finalizar el esquema convencional
Estado funcional prequirúrgico	Cualitativa, discreta, ordinal	Clasificación del paciente según su condición al momento del diagnóstico
Tipo de complicaciones quirúrgicas tempranas	Cualitativa, discreta, nominal	Nombre de los efectos indeseados o iatrogénicos ocurridos en las primeras 72 horas posquirúrgicas
Tipo de complicaciones posquirúrgicas tardías	Cualitativa, discreta, nominal	Nombre de los efectos indeseados o iatrogénicos ocurridos después de las 72 horas posquirúrgicas

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para variables continuas se determinarán medidas de tendencia central según el caso (medias o medianas) con sus medidas de dispersión. Para variables categóricas se utilizarán proporciones. Se determinará la mediana del tiempo de seguimiento medida desde las fechas de diagnóstico y fecha de terminación del tratamiento hasta el último control o muerte, según el caso. Las proporciones se compararán con la chi cuadrado, las medias con pruebas de t student o análisis de variancia y las medianas con las pruebas no paramétricas que serán usadas según la necesidad del estudio.

Se realizó la prueba de suma de rangos de wilcoxon que compara las medianas de edad de dos grupos que son independientes)

8. ESTANDARES ETICOS Y REGULATORIOS:

Este protocolo se creo de conformidad con los principios fijados en la declaración de Helsinki y siguió las regulaciones éticas del país. Conforme a la resolución 008430 del Ministerio de Salud Colombiano del 4 de octubre de 1993, por el cual se establece las normas científicas, técnicas, y administrativas para la investigación en salud, esta investigación es sin riesgo, puesto que no agrega ninguna intervención a las pacientes estudiadas. No requiere consentimiento verbal puesto que los autores solo analizan datos de las historias clínicas, y en todos los casos se mantendrá la reserva de la identidad y las demás normas que rigen la investigación clínica, además será analizado por los comités de investigación y de ética de las facultades de salud y del HUS.

9. ESULTADOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS

- ✓ Evaluar la respuesta a los diferentes tipos de intervención.
- ✓ Evaluar la eficacia de los esquemas aplicados.

BENEFICIARIOS POTENCIALES

- ✓ Las pacientes con cáncer de ovario que se realizaron tratamiento médico quirúrgico.
- ✓ El grupo humano que interviene en el tratamiento puesto que podrá dirigir los esfuerzos hacia la mejor opción.
- ✓ Aportar conocimiento científico a la literatura nacional e internacional sobre el manejo del cáncer de ovario.

PRODUCTOS DE LA INVESTIGACION

- ✓ La tesis de grado.
- ✓ Documento de consulta para la unidad de oncología.
- ✓ Artículo para una revista nacional; se intentará la publicación en una revista Internacional.
- ✓ Realizar una ponencia en los seminarios regionales y en el Congreso Nacional de Ginecología y Obstetricia.

10. RESULTADOS

De un total de 34 mujeres que ingresaron con diagnóstico de cáncer de ovario, 27 (79,4%) cumplieron los criterios de elegibilidad. Siete pacientes se excluyeron por: tratamiento previo en otra institución (5), falta de adherencia al tratamiento (2). El tiempo mediano de seguimiento ha sido de 6 meses (rango: 0-37 meses) y la supervivencia del 100% en el periodo de estudio.

CARACTERÍSTICAS AL INGRESO:

La edad mediana de las mujeres incluidas fue de 50 años (rango: 24-70 años). Ver figura 1.

La tabla 1 define las características básales de las pacientes antes de la cirugía. Es importante destacar que 15 de 27 (70%) cursaban con estados clínicos avanzados. La histología predominante correspondió a cistadenocarcinoma seroso papilar. El grado de diferenciación tumoral lastimosamente no fue especificado por los reportes de patología en 13 de 27 (35.3%) pacientes, fue pobremente diferenciado en 5, moderadamente diferenciado en 5 y bien diferenciado en 4 de las 27 pacientes, respectivamente. La mayoría de marcadores solicitados siempre involucraron al CA -125.

El valor mediano del marcador CA-125 prequirúrgico fue de 80,5 U. por mililitro (n=24 88,9%). La mediana del CA-125 pos quirúrgico se reporto en 10.75 U. por mililitro. ver figuras 2 y 3. Al comparar los valores medianos de CA-125 de las pacientes con valores prequirúrgicos y posquirúrgicos (n=13) se observa que la mediana disminuyó significativamente luego de la cirugía (p=0,0017). En la figura 4 se observa la distribución de la diferencia de las 12 pacientes en la cual se obtuvo sustancial disminución del marcador. La β-HCG y la α-feto proteína fueron

realizadas en 4 (14.8%) y 3 (11.1%) pacientes, respectivamente. Tres pacientes no obtuvieron marcadores tumorales prequirúrgicos.

Tabla 1. Características clínicas, histológicas y de laboratorio de las pacientes con tumor de ovario al ingreso a la unidad de oncología del Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia, 2001-2004.

Características	**Frecuencia**	***frecuencia relativa (%)***
GRUPOS DE EDAD EN AÑOS		
Menor a 40 años	6	22.2
40 a 49 años	7	25.9
50 a 59 años	6	22.2
60 y más	8	29.9
ESTADIO CLINICO		
IA	8	29,6
IC	4	14.8
IIB	1	3,7
IIIA	1	3,7
IIIC	11	40.8
IV	2	7,4
HISTOLOGIA		
Serosos malignos	14	51,9
Mucinosos malignos	7	25,9
Mucinosos de malignidad límite	2	7,4
Endometrioides	2	7,4
De células de la granulosa	2	7,4
DIFERENCIACION		
Bien	4	23,5
Moderado	5	17,7
Pobre	5	23,5
Sin especificar	13	35,3
MARCADORES TUMORALES PREQUIRÚRGICO		
Un marcador	19	70,4
Dos marcadores	3	11,1
Tres marcadores	2	7,4
No se han realizado	3	11,1

Figura 1. Grupos de edad de las pacientes con tumor de ovario de la unidad de oncología del HUS, Bucaramanga, Colombia, 2001-2004.

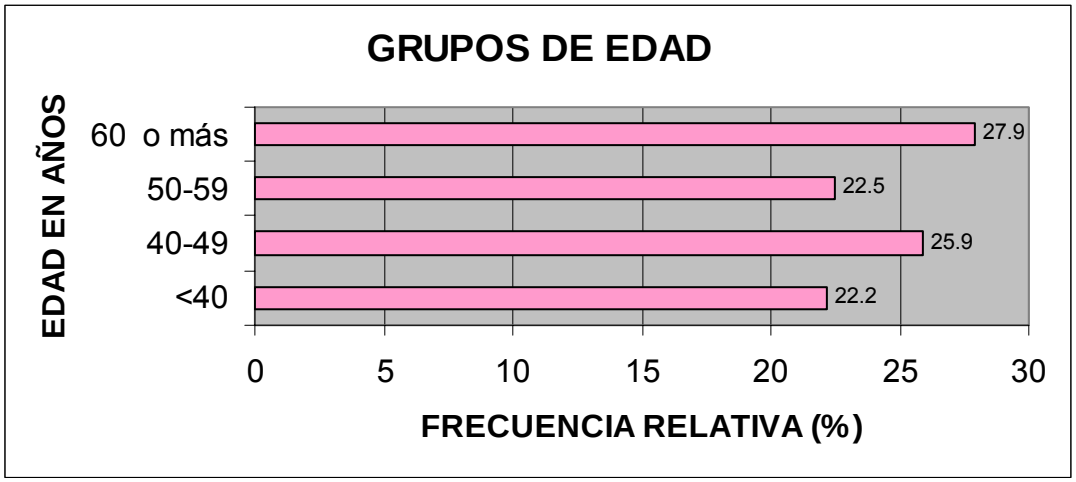


Figura 2. Gráfico de cajas y bigotes que muestra los valores prequirúrgicos del marcador Ca125 de las pacientes con tumor de ovario de la unidad de oncología del HUS, Bucaramanga, Colombia, 2001-2004. (n=24)

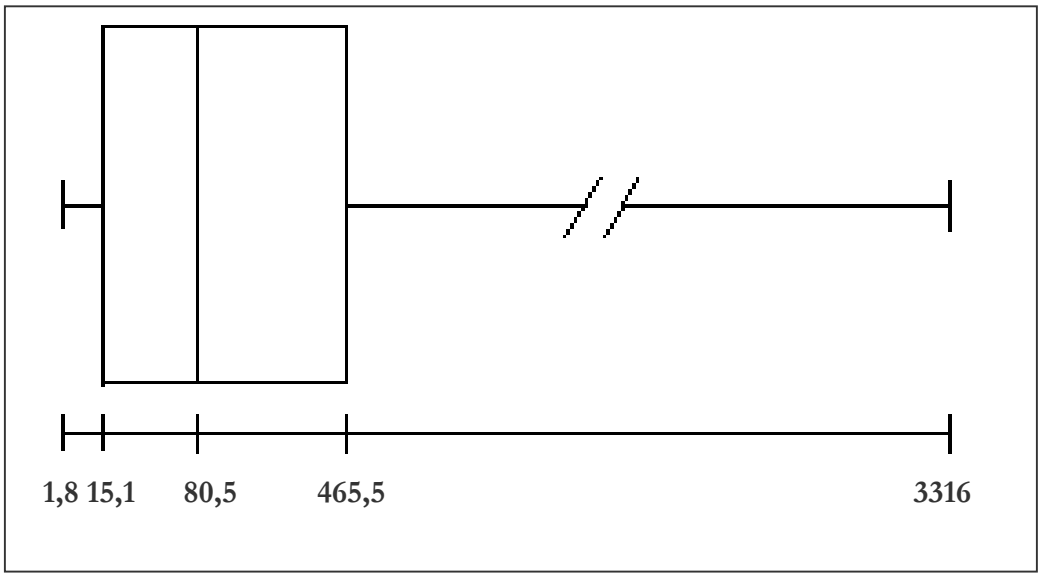


Figura 3. Gráfico de cajas y bigotes que muestra los valores posquirúrgicos del marcador Ca125 de las pacientes con tumor de ovario de la unidad de oncología del HUS, Bucaramanga, Colombia, 2001-2004. (n=14)

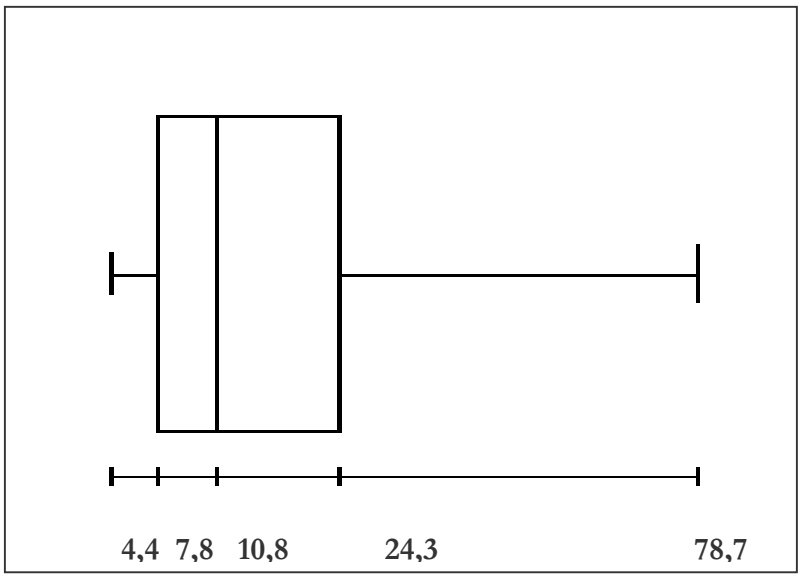
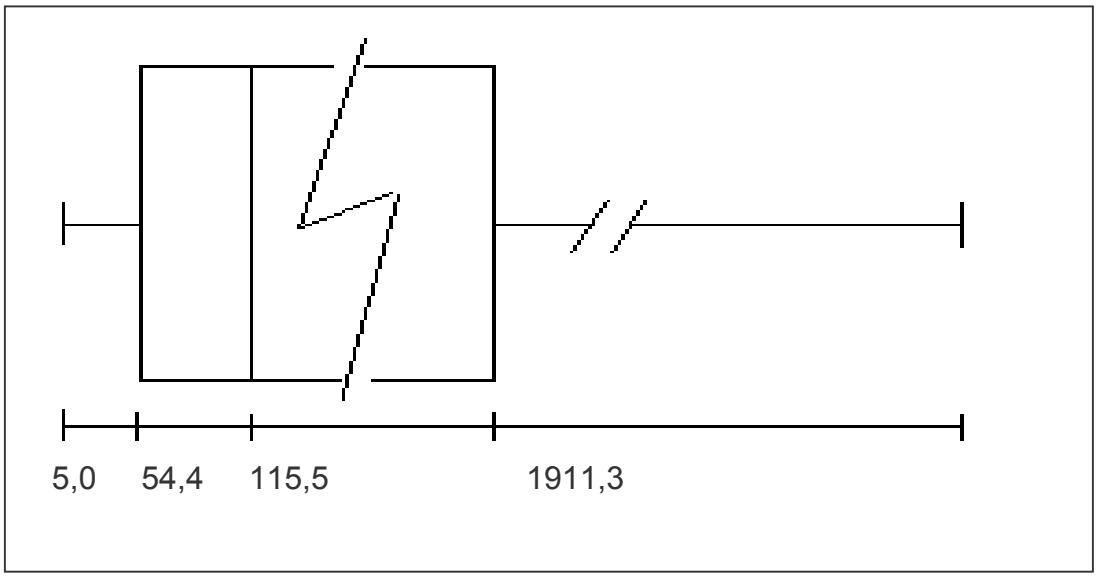


Figura 4. Gráfico de cajas y bigotes que muestra la diferencia de los valores prequirúrgicos y posquirúrgicos del marcador Ca125 de las pacientes con tumor de ovario de la unidad de oncología del HUS, Bucaramanga, Colombia, 2001-2004. (n=12)



INTERVENCIONES Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

La tabla 2 muestra las variables peri-operatorias de las pacientes del estudio. En 17 de 27 (63%) pacientes se reportó un excelente estado funcional menor o igual a 2, lastimosamente no fue evaluado en 10 de 27 (37%) de las pacientes. Estos últimos corresponden a pacientes que fueron llevados directamente a cirugía, con "buenos estados funcionales" y no ameritaron discusión previa en junta multidisciplinaria. La cirugía fue óptima en 25 de 27 (92.6%) pacientes y sub-óptima únicamente en 2 de 27 (7.4%) pacientes. Ver figura No. 5.

No hubo complicaciones quirúrgicas tempranas (primeras 72 horas postoperatorias) en 23 de 27 (85.2%) pacientes, salvo una con infección de la herida quirúrgica y otras comorbilidades infecciosas sin importancia. Las complicaciones quirúrgicas tardías estuvieron ausentes en 22 de 27 (81.5%) pacientes. Una paciente presentó linfoquiste (3.7%), 2 eventración (7.4%) y 2 presentaron pseudo obstrucción intestinal (14.8%).

No se requirió en el presente estudio de cirugías de intervalo ni paliativas. Únicamente fueron sometidas a paracentesis terapéutica 5 de 27 (11.8%) pacientes.

Seis de 27(21.43%) pacientes recibieron los regímenes de quimioterapia en forma completa con el esquema cisplatino-ciclofosfamida (CP). Debido al estadio temprano y ante la ausencia de factores de riesgo para recaída 9 de 27 (32.14%) pacientes no requirieron tratamiento con quimioterapia. Uno para cada una de las siguientes condiciones de las 27 pacientes recibieron: el régimen CP incompleto, no se realizo pese a estar indicado, o recibió el protocolo Paclitaxel cisplatino incompleto, respectivamente. El régimen Carboplatino- Ciclofosfamida fue aplicado en forma completa en 3 de 27 (10.71%) pacientes y en forma incompleta en dos. Dos de 27 (7.14%) pacientes fueron sometidos a Monoterapia Hormonal Paliativa. Una de 27 pacientes recibió quimioterapia intraperitoneal por

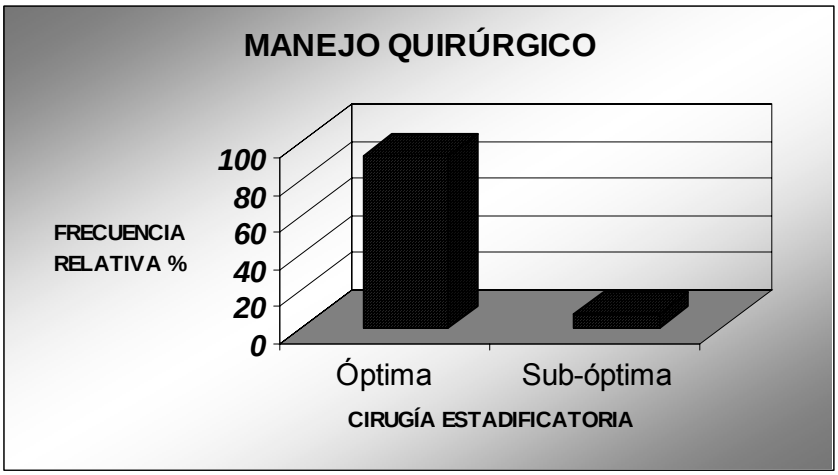
Pseudomixoma peritonii y otra fue tratada con Ciclofosfamida, Doxorrubicina y platino (CAP) para tratar un tumor Mulleriano mixto.

A los 6 meses de seguimiento 23 de 27 (85,19%) de las pacientes se encontraban libres de enfermedad, 3 de 27 (11,11%) pacientes, dos de estas no sometidas a ningún tipo de citorreducción durante la exploración quirúrgica, permanecieron estables y recibiendo los mejores cuidados sintomáticos y la paciente restante persiste con la enfermedad pero no ha completado aún el esquema de quimioterapia.

Tabla 2. Características peri-operatorias de las pacientes con tumor de ovario al ingreso a la unidad de oncología del HUS, Bucaramanga, Colombia, 2001-2004.

CARACTERÍSTICAS	**FRECUENCIA**	*FRECUENCIA RELATIVA %)*
ESTADO FUNCIONAL PREQUIRÚRGICO		
Grado 0	12	44,5
Grado 1	4	14,8
Grado 2	1	3,7
No evaluado	10	37,0
CLASIFICACIÓN DE LA CIRUGÍA		
Óptima	25	92,6
Sub-Óptima	2	7,4
COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS TEMPRANAS		
Infección de la herida quirúrgica	1	3,7
Diferentes a IVU, fístula o infección de herida	2	7,4
Ninguna	23	85,2
Sin información	1	3,7
COMPLICACIONESQUIRÚRGICAS TARDIAS		
Linfoquiste	1	3,7
Diferentes a linfoquiste, linfedema y fístulas	4	14,8
Ninguna	22	81,5

Figura 5. Cirugía estadificatoria de las pacientes con tumor de ovario en la unidad de oncología del HUS, Bucaramanga, Colombia, 2001-2004.



11. DISCUSIÓN

En el presente estudio se incluyeron 27 pacientes consecutivos evaluables La mediana de edad fue de 50 años, destacándose que la enfermedad compromete a población más joven que la descrita en la literatura que es alrededor de los 60 años. [1,7,26]

Con respecto al CA-125 en nuestro estudio se encontraron valores prequirúrgico de 80.5 U por mililitro en 24 pacientes, posterior a la cirugía óptima los valores se encontraron disminuidos en una forma estadísticamente significativa a 10.5 U por mililitro (p:0.0017), condición esta que nos habla de la calidad óptima alcanzada por la cirugía citorreductora alcanzada por experto, beneficio que redundará como factor favorable en la sobrevida al alcanzar un nadir de CA-125 menor de 20 U por mililitro solo con la cirugía citorreductora óptima incluso mucho antes de completar el tratamiento con un régimen de quimioterapia de primera línea.[26] Como se menciona en la mayoría de reportes también la histología de nuestros pacientes correspondió a Cistadenocarcinoma en un 93%. Igualmente el 70% de los casos se presentaron con estadios clínicos avanzados y a la vez reunían criterios de alto riesgo. Pese a que el grado de diferenciación tumoral en los diferentes reportes, [1,4,26] se consideran como factor de riesgo y pronóstico, aun las descripciones de patología de nuestro medio no precisan en reportaje incluso hasta en 13 de 27 (35.3%) de nuestras pacientes; condición esta que en un momento dado puede dificultar la toma de conducta de tratamiento de una paciente.

El excelente estado funcional de las pacientes, y el contar con personal entrenado facilitó la realización de la máxima citorreducción quirúrgica óptima en 25 de 27 (92.6%) de los pacientes, con complicaciones escasas, quirúrgicas tempranas 3 de 27 (11.1%) de las pacientes y tardías en 5 de 27 (18.5%) de los pacientes susceptibles de fácil manejo médico. [21,23,24,26]

El régimen de quimioterapia más frecuentemente utilizado fue Cisplatina-Ciclofosfamida (CP) el cual se repitió en una totalidad de 6 ciclos (correspondiendo al 100% de los ciclos programados) en 6 de 27 (21.43%) de las pacientes. Tres de 27 (10.71%) de las pacientes recibieron el régimen Carboplatino-Ciclofosfamida, el cual se repitió en una totalidad de 6 ciclos (correspondiendo al 100% de los ciclos programados). Dos pacientes recibieron Monoquimioterapia oral con criterio netamente paliativo, 1 fue tratada para tumor Mulleriano y otra recibió quimioterapia intraperitoneal para pseudo mixoma peritoneii.

Estos regímenes fueron bien tolerados, con escasa toxicidad, que no amerito hospitalizaciones por neutropenia febril u otro tipo de toxicidades.

Las pacientes con buena función renal recibieron los esquemas con base a Cisplatino y con disminución de la función renal (depuración de creatinina menor o igual a 60mL/minuto con base a Carboplatino).

Como es muy fácil deducir un buen número de pacientes realizan su tratamiento con quimioterapia en forma incompleta, o simplemente no acuden al tratamiento por falta de recursos económicos, condición esta que es muy tenida en cuenta por nuestro grupo de trabajo de tal forma que se busca dar al paciente los regímenes más económicos pero a la vez efectivos como ocurre con las combinaciones con base a cisplatino o sus derivados.

Sigue nuestra lucha diaria para intentar tratar las pacientes con base a taxanes y cisplatino para casos de cáncer de ovario avanzado. Determinación esta, que esta sujeta a las condiciones socioeconómicas de las pacientes y a la superación de las trabas administrativas interpuestas por las entidades aseguradoras. [1, 26,]

Es importante destacar que como centro de referencia oncológico, la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander, ha liderado siendo una de las pioneras en la aplicación de quimioterapia intraperitoneal.
La paciente que hace parte del estudio presentó tolerancia y evolución favorable durante la aplicación de la quimioterapia regional. Se sigue incluyendo más pacientes con el fin de ofrecerles la oportunidad de esta alternativa terapéutica.

Se reconocen las limitantes del presente estudio y se hace importante continuar el reclutamiento de pacientes y el diseño de estudios apropiados para estimar otro tipo de variables entre ellas sobrevida libre de enfermedad, sobrevida total y efectos colaterales de la quimioterapia. Sin embargo es importante destacar que a 6 meses de seguimiento 23 de 27 **(85.19%)** pacientes se encuentran libres de enfermedad y 2 pacientes que no pudieron recibir ningún tipo de citorreducción persistieron con enfermedad estable recibiendo los mejores cuidados sintomáticos.

12. CONCLUSIONES

La falta del reporte sistemático del grado de diferenciación tumoral en la histopatología puede llevar a tomar conductas erróneas en el manejo de las pacientes con cáncer de ovario.

Lograr niveles de CA- 125 por debajo de 20 U por mililitro con respecto a valores prequirúrgicos elevados por encimas de 80 U por mililitro, mostró en forma estadísticamente significativa la calidad de la cirugía citorreductora en los tumores epiteliales.

La realización de la máxima citorreducción quirúrgica por personal entrenado en el área logra cirugías óptimas con muy escasas complicaciones redundando en beneficio para el paciente.

Si bien es cierto que el tiempo de seguimiento es corto, la tolerancia y respuesta a la quimioterapia en nuestra población de pacientes que tienen oportunidad de acceder a esta fue buena.

13. RECOMENDACIONES

Velar por el reporte sistemático y completo de los estudios de histopatológica.

Dar continuidad al seguimiento del presente estudio.

Promover a nuestra población de pacientes en general a buscar la incorporación a algún tipo de seguridad social o crear fundaciones de ayuda a la consecución de medicamentos para el cáncer.

Realizar un estudio Posterior teniendo en cuenta cada uno de los tipos histológicos por separado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dwight D. Im Md, William P. McGuire Md, et al, Contemporary magnament of ovarian cancer. Obstetric and Gynecology Clinics.2001;28: 4.
2. Fernández del Castillo Carlos. Cáncer de ovario. Cáncer genital femenino. Programa de actualización continua para ginecoobstetra. PAC-GO-1.1998; 45-54.
3. Cáncer epitelial de ovario. Ginecología. Protocolo de manejo del Instituto Nacional de Cancerología 2001; 439-449.
4. Ignace Vergote , Jos De Brabanter.et al. Prognostic importance of degree of differentation and cyst rupture in stage I invasive ephitelial ovarian carcinoma. Lancet 2001; 357: 176-82.
5. Marion Piñeros Peterson, Constanza Pardo, et al. Registro institucional de cáncer del Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E. Principales resultados año 2001, , Revista Colombiana de Cancerología. Octubre 2002. Volumen 6 Número 3. Páginas 4-50.
6. Castro M.A, Cobos F, et al. Registro y análisis del comportamiento del cáncer en la unidad de oncología de Hospital Ramón González Valencia de Bucaramanga durante los años 1990 a 1995. MEDICAS UIS. 2000; 14: 92-97.
7. Mantilla Reinaul A. Registro del cáncer en la unidad de oncología del Hospital Ramón González Valencia de Bucaramanga. E.S.E en el periodo compredido entre enero 01 1996 a 31 de diciembre 1999. Tesis de grado. Departamento de Medicina Interna.
8. Inbal M. Barnes-Kedar, Sharon E. P, Counseling the at risk patient in the *BRCA1* and *BRCA2,* Obstetrics and Gynecology Clinics,2001;29: 2.

9. Randall T.C, Rubin S.C, Cytoreductive surgery for ovarian cancer. Surgical Clinics of North America, 2001;81: 4: 876-789.

10. Piccart M, Bertelsen K, et al, Cisplatin-paclitaxel improves progression-free survival compared with cisplatin-cyclophosphamide in advanced epithelial ovarian cancer, Evidence-based Oncology,2001;2:1:1765-98.

11. Spirtos N.M, Eisenkop S.M, Second-look laparotomy after modified posterior exenteration: Patterns of persistence and recurrence in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2000;182:1233-43. 2000

12. Inbal M. Barnes-Kedar, Sharon E. Plon, Counseling the at risk patient in the *BRCA1* and *BRCA2* Era. Obstetrics and Gynecology Clinics,2002;2 :256-76.

13. Nadeem R. Abu-Rustum, Dennis S. Chi, Et al. Epithelial ovarian cancer. Current Problems in Surgery.1999; 36:199-34.

14. Van Nagell, J. R; DePriest. P.D. et al. The Efficacy of Transvaginal sonographic screening in asymptmatic woman at risk for ovarian cancer. Obstetrical & Gynecological Survey. 2000; 55: 617-619.

15. G. Pichert, B. Bolliger, et al. Evidence-based management options for woman at increased breast/ovarian cancer risk. Annual of Oncology, 2003; 14: 9-19.

16. Huang S. Gloria, Einstein H. Mark. Et al. Serum biomarkers for epithelial ovarian carcinoma. Women`s Oncology Review. 2003 ; 3; 2; 117-26.

17. Fishman A. David, Cohen Leeber, et al. The scientific basic for the accurate detection of early stage epithelial ovarian carcinoma. OB/GYN .2002; 27, 6:11-15.

18. Banderas A. Christina, Bin Ye, et al. New technologies for the identification of markers for early detection of ovarian cancer. Current opinión in Obstetric and gynecology. 2003. 15:51-55.

19. Usha Menon and Lan J Jacobs. Ovarian cancer screnning in the general population. Current Opinión in Obstetric and Gynecology 2001; 13:61-64.

20. COCHANE 2003 REVIEW, Contemporary magnament of advanced epithelial ovarian cancer on chemotherapy.

21. UP TO DATE: Complication of radical gynecological. 2002.

22. Schildkraut J.M, Halaba S, Bastos E, et al, Prognostic Factors in Early-Onset Epithelial Ovarian Cancer: A Population-based Study, Obstetrics and Gynecology. 2000;95:119-27.

23. Tingulstad s, Skjeldestad F.E, Halvorsen T:B, Survival and prornostic factor in patients with ovarian cáncer, Obstetrics and Gynecology, 2003;101: 885-91.

24. Tingulstad S, Skjeldestad F.E, Hagen Bjorn, The effect of centralization of primary surgery on survival in ovarian cancer patients, Obstetrics and Gynecology, 2003;102:499-505.

25. Chan J.K, Loizzi V, Lin Y.G; Stages III and IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: What prognostic factor are important?, Obstetrics and Gynecology, 2003;102:156-61.

26. Cannistra S.A, Cancer of the Ovary; The New England Journal of Medicine,2004;351:2519-29.

ANEXO No. 1

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA Y CODIGOS ADAPTADOS PARA ESTE ESTUDIO

1-TUMORES DE SUPERFICIE EPITELIAL ESTROMAL

1.1.Tumores serosos:

1.1.1 de malignidad límite (bajo potencial de malignidad)

1.1.2 malignos.

1.2 Tumores mucinosos.

1.2.1 de malignidad limite (bajo potencial de malignidad)

1.2.2 malignos.

1.3 Tumores endometrioide.

1.3.1 de malignidad limite (bajo potencial de malignidad)

1.3.2 malignos.

1.3.3 Concomitante con carcinoma de endometrio.

1.4 Tumores de células claras.

1.4.1 de malignidad limite (bajo potencial de malignidad)

1.4.2 malignos.

1.5 Tumores de células transicionales.

1.5.1 de malignidad limite

1.5.2 Brenner maligno

1.5.3 carcinoma de células transicionales (no Brenner).

1.6 Tumores de células escamosas: todos son malignos

1.6.1 bien diferenciado.

1.6.2 moderadamente diferenciado.

1.6.3 Mal diferenciado.

1.7 Tumores mixtos epiteliales

1.7.1 de malignidad limite (bajo potencial de malignidad)

1.7.2 malignos (carcinosarcomas)

1.8 Carcinoma indiferenciado.

2-TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES

2.1 Tumores de las células de la granulosa.

2.1.1 adulto.

2.1.2 juvenil.

2.2 Tecoma-fibroma

2.2.1 Fibrosarcoma.

2.2.1.1 bien diferenciado

2.2.1.2 moderadamente diferenciado

2.2.1.3 mal diferenciado.

2.2.1.4 sin especificación

2.2.2 tumores estromal esclerosante

2.2.2.1 bien diferenciado

2.2.2.2 moderadamente diferenciado

2.2.2.3 mal diferenciado.

2.2.2.4 sin especificación

2.3 Tumores de células de Sertoli y/o Leidig

2.3.1 bien diferenciado.

2.3.2 moderadamente diferenciado.

2.3.3 alto grado.

2.3.4 con componente heterólogo.

2.3.5 retiforme

3-TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES CON TÚBULOS ANULARES.

3.1 Ginandroblastomas.

3.2 Tumores de células esteroideas (lipídicas)

3.2.1 bien diferenciado

3.2.2 moderadamente diferenciado

3.2.3 mal diferenciado.

3.2.4 sin especificación.

4-TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

4.1 Disgerminoma.

4.1.1 bien diferenciado

4.1.2 moderadamente diferenciado

4.1.3 mal diferenciado.

4.1.4 sin especificación.

4.2 Tumores del seno endodérmico.

4.2.1 bien diferenciado

4.2.2 moderadamente diferenciado

4.2.3 mal diferenciado.

4.2.4 sin especificación.

4.3 Carcinoma embrionario.

4.3.1 bien diferenciado

4.3.2 moderadamente diferenciado

4.3.3 mal diferenciado.

4.3.4 sin especificación

4.4 Coriocarcinoma.

4.4.1 bien diferenciado

4.4.2 moderadamente diferenciado

4.4.3 mal diferenciado.

4.4.4 sin especificación.

4.5 Teratoma.

4.5.1 Maduro.

4.5.2 Inmaduro.

4.5.3 Monodérmico.

4.5.4 Struma Ovari.

4.5.5 Carcinoide.

4.6 mixtos

4.6 Gonadoblastomas

4.6.1 bien diferenciado

4.6.2 moderadamente diferenciado

4.6.3 mal diferenciado.

4.6.4 sin especificación.

ANEXO No. 2

MARCADORES TUMORALES:

Hace referencia a la determinación sérica de marcadores tumorales en el prequirúrgico y el posquirúrgico, se tendrán en cuenta los siguientes: Ca 125, AFP, Beta hCG, según cada condición clínica. Se codificará así:

1.9 Ca 125:

1.9.1: valor pre-quirúrgico.

1.9.2: no se realizó pre-quirúrgico.

1.9.3: valor post-quirúrgico.

1.9.4: no se realizó post-quirúrgico.

4.7 ALFA-FETOPROTEINAS

4.7.1 Valor pre-quirúrgico

4.7.2 No se realizó pre-quirúrgico.

4.7.3 Valor post-quirúrgico.

4.7.4 No se realizó post-quirúrgico.

4.8 SUBUNIDAD BETA GONADOTROFINA CORIONICA HUMANA:

4.8.1 Valor pre-quirúrgico

4.8.2 No se realizó pre-quirúrgico.

4.8.3 Valor post-quirúrgico.

4.8.4 No se realizó post-quirúrgico.

4.9 No se realizó.

ANEXO No. 3

ESTADO CLINICO

Hace referencia a la extensión de la enfermedad y se adoptará la clasificación de la FIGO de 1987 (Protocolo de manejo del cáncer epitelial de ovario por el instituto nacional de cancerología paginas 439-450) y se codificará así:

9.1 ESTADIO I : Limitado a los ovarios.

9.1.1 ESTADIO IA: Crecimiento limitado a un ovario; sin ascitis. No hay tumor en las superficies externas y la cápsula está intacta.

9.1.2 ESTADIO IB: tumor limitado a los dos ovarios. No ascitis. No tumor en la superficie del ovario. cápsula intacta.

9.1.3 ESTADIO IC: tumor en ESTADIO IA o ESTADIO IB con tumor en la superficie de uno o los dos ovarios, o con la cápsula rota. Ascitis con células malignas presentes en el liquido del lavado peritoneal.

9.2 ESTADIO II: tumor en uno o los dos ovarios con invasión pélvica.

9.2.1 ESTADIO II A: invasión o metástasis al útero, y/o a las trompas de Falopio.

9.2.2 ESTADIO II B: invasión a otros tejidos de la pelvis.

9.2.3 ESTADIO II C: tumor en ESTADIO II A o ESTADIO II B pero con tumor en la superficie de uno o los dos ovarios. Cápsula o cápsulas rotas o con ascitis con células malignas presentes en el liquido del lavado peritoneal.

9.3 ESTADIO III. Tumor en uno o los dos ovarios con implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o metástasis a ganglios linfático retroperitoneales, inguinales, o metástasis hepáticas superficiales. El tumor puede estar limitado a la pelvis pero hay invasión al intestino delgado o al epiplón mayor.

9.3.1 ESTADIO III A: el tumor esta limitado a la pelvis con ganglios linfáticos negativos pero hay confirmación histológica en el peritoneo.

9.3.2 ESTADIO III B: hay tumor en uno o los dos ovarios y confirmación histopatológica de implante en el peritoneo abdominal, ninguno mayor de dos centímetros de diámetro. Ganglios linfáticos negativos.

9.3.3 ESTADIO III C: implantes en peritoneo abdominal de más de dos centímetros de diámetro y/o ganglios linfáticos retroperitoneales o inguinales positivos.

9.4 ESTADIO IV: tumor en uno o los dos ovarios con metástasis a distancia. Si hubiera liquido pleural este debe tener células neoplásicas.

ANEXO 4
FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NÚMERO
PACIENTE:_____.
EDAD:_____ Años.

DIANOSTICO HISTOPATOLÓGICO: Código

FECHA DIAGNOSTICO :

Día Mes Año Código Valor

GRADO HISTOPATOLÓGICO MARCADORES TUMORALES

PARACENTESIS TERAPEUTICA:

ESTADO CLINICO

VOLUMEN TUMORAL RESIDUAL: CIRUGÍA DE INTERVALO

CITORREDUCCIÓN SECUNDARIA: CIRUGÍA PALIATIVA:

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE: TIPO DE QUIMIOTERAPIAADYUVANTE:

USO MEDICAMENTOS SEGUNDA LINEA PARA RESCATE:

NEUTROPENIA FEBRIL: PRESENCIA DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA:

RADIOTERAPIA TIEMPO DE RESCATE:

ESTADO FUNCIONAL POSTQUIRÚRGICO:

COMPLICACIONES TEMPRANAS: COMPLICACIONES TARDÍAS:

ANEXO No. 5

FORMATO DE SEGUIMIENTO

Código de paciente

Edad

Terminacion del tratamiento QT y/o Cx dado en junta oncología DD MM AA

Esquema de QT recibido

No. de ciclos aplicados

Fecha último control tomado de H.C. o telefónico DD MM AA

Tipo de respuesta en ultimo control

Marcadores Tumoralres postquirúrgicos y/o control CODIGO VALOR

Fecha de recaida DD MM AA

Fecha de progresion DD MM AA

Cirugía de intervalo CODIGO

Fecha de muerte DD MM AA

Meses libres de Enfermedad MM

Tiempo total de sobrevida en meses MM

Citorreducción secundaria CODIGO

Cirugía paliativa CODIGO

QT Neoabyuvante CODIGO

QT Abyuvante CODIGO

Medicamentos de segunda línea CODIGO

Neutropenia febril CODIGO

Presencia de neuropatia periferica CODIGO

grado de toxicidad

Radioterapia CODIGO

Tiempo en meses de rescate CODIGO

Estado Funcional Postquirúrgico CODIGO

Complicaciones Qx. tempranas CODIGO

Complicaciones Qx. tardías CODIGO