

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

VOLUMEN 5, Suplemento 3, 2006

ISSN: 1665-9201

CONSENSO NACIONAL DE CÁNCER DE OVARIO

PRÓLOGO: Consenso Nacional de Cáncer de Ovario

Andrés Poveda

EDITORIAL: Cáncer epitelial de ovario, manejo interdisciplinario

Francisco Javier Ochoa Carrillo

PRESENTACIÓN: Cáncer de ovario: Modelo biológico

Dolores Gallardo Rincón

Consenso Mexicano de Cáncer Epitelial de Ovario. Reto diagnóstico y terapéutico

Carlos M. López Graniel, Dolores Gallardo Rincón, Aarón González Enciso, Gilberto Solorza Luna y Francisco Javier Ochoa Carrillo

Generalidades en el abordaje diagnóstico y conceptos básicos de los procedimientos quirúrgicos en cáncer epitelial de ovario

Daniel Botello H., Rocío Brom V., Daniel Capdeville G., Edgar Recinos M. y Armen Stankov

Cáncer de ovario avanzado. Manejo quirúrgico e índice predictor de reseabilidad

Carlos M. López Graniel, Carlos Aranda Flores, Eduardo Gharzouzi Bassila, Javier Barajas Figueroa, Héctor Martínez Saíd y Seir Cortés

Cáncer epitelial de ovario. Cito-reducción secundaria, laparotomía de segunda vista, cirugía de máximo esfuerzo con o sin histerectomía, cirugía paliativa

David Cantú de León, Aarón González Enciso, Salvador Camacho González, Jorge Bastarrachea Ortiz, Gilberto Morgan Villela, Hugo Moreno Castanedo y Andrés Poveda

Situaciones especiales en cáncer de ovario

Alberto Serrano, David Muñoz, Silvia Vidal, Delia Pérez, Víctor Lira Puerto y Jesús Cárdenas

Cáncer epitelial de ovario. Quimioterapia en enfermedad recidivante

Dolores Gallardo Rincón, Eucario León Rodríguez, Patricia Cortés Esteban, Francisco Alexander Meza, Alejandro Padilla Rosciano, Juan U. Robles Flores, Jaime G. De la Garza Salazar, Patricia Baz Gutiérrez, Aura Erazo Valle, Rocío Brom Valladares, Héctor Martínez Saíd, Flavia Morales Vázquez y Andrés Poveda

Cáncer epitelial de ovario. Quimioterapia intraperitoneal

Jorge Luis Martínez Tlahuel, Dolores Gallardo Rincón, Héctor Martínez Saíd y Francisco Javier Ochoa Carrillo

Cáncer ovárico: ¿hay buenas noticias?

Andrés Poveda

www.smeo.org.mx

<http://www.smeo.org.mx> PERIODICA-UNAM Indizada en IMBIOMED <http://www.imbiomed.com>



SMeO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.



**MESA DIRECTIVA
2006-2007**

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
Presidente

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS
Vicepresidente

DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN
Secretaria

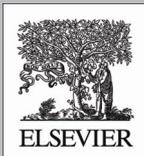
DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS
Tesorera

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO
DRA. ANA MYRYAM SILVA URIBE
DR. ROGELIO MARTÍNEZ MACÍAS
Vocales

DR. ARTURO VALENCIA ORTIZ
Coordinador de capítulos

DR. FRANCISCO JAVIER OCHOA
CARRILLO
DR. EDUARDO ARANA RIVERA
Consejeros

MARISELA MELCHOR MELCHOR
Asistente editorial



Editado por:
MASSON DOYMA
MÉXICO
Santander Núm. 93, Col.
Insurgentes Mixcoac
03920, México, D.F.
Tels. 5563-0036 5598-6713

Director general:
Alejandro González Peña

Coordinador editorial:
Arturo Ledesma Cueto

Ejecutivo de ventas:
José J. Sosa Gutiérrez

Producción:
Martha García Lomelí

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA (GAMO)

Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Vol. 5 Suplemento 3, 2006

EDITOR EN JEFE:

Dra. Ma. Guadalupe Cervantes Sánchez

Jefe de Oncología Clínica, Centro Médico "20 de Noviembre" ISSSTE, México, D.F.

EDITORES ASOCIADOS

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

DR. JUAN RAMÓN AYALA HERNÁNDEZ
Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. EDGAR ROMÁN BASSAURE
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS
Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT
Director General del Instituto Nacional de Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ
Coordinador del departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubiran"

DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA
Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

DR. RAMIRO JESÚS SANDOVAL
Director de la Facultad de Estudios Superiores de Iztacala de la UNAM

DR. RAÚL CASTELLANOS ALEJANDRE
Jefe de Especialidad de Oncología, Hospital Central Norte de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos

DR. FRANCISCO J. OCHOA CARRILLO
Consejero de la Sociedad Mexicana de Oncología

DR. GILBERTO SOLORZA LUNA
Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

COMITÉ EDITORIAL

DR. SALVADOR ALVARADO AGUILAR
Psico-oncología

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ
Sarcomas y partes blandas y óseas

DRA. MA. ELENA CRUZ RAMOS
Prótesis maxilofacial

DR. JOSÉ FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ
Tumores de cabeza y cuello

DR. MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA
Biología molecular

DR. JAVIER KELLY GARCÍA
Tumores de tórax y mediastino

DR. PEDRO LUNA PÉREZ
Tumores de colon, recto y ano

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAÍD
Piel y melanoma

DR. ALFONSO JORGE OJEDA ORTIZ
Colposcopia

DR. MARTHA AGUILAR MARTÍNEZ
Oncología pediátrica

DR. FRANCISCO SANDOVAL GUERRERO
Tumores mamarios

DR. GILBERTO MORGAN VILLELA
Oncología médica

DR. PEDRO SOBREVILLA CALVO
Linfomas

DR. ALFONSO TORRES LOBATÓN
Tumores ginecológicos

DR. SERGIO TORRES VARGAS
Tubo digestivo alto y hepatobiliopancreático

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES
Cuidados Paliativos

DR. HUGO MANZANILLA
Tumores urológicos

Dirigida a:

Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

Suscripción \$ 1,000.00

Registro No. 04-2003-090317145700-102

Periodicidad

Seis números al año

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
TUXPAN 59 PH, COL. ROMA MÉXICO, D.F., C.P. 06760
TEL. 55 74 14 54 / FAX 55 84 12 73 smeo@infosel.net.mx
www.smeo.org.mx

La SMEO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.

Gaceta Mexicana de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUMEN 5, SUPLEMENTO 3, 2006

PRÓLOGO

Consenso Nacional de Cáncer de Ovario.....	1
<i>Andrés Poveda</i>	

EDITORIAL

Cáncer epitelial de ovario, manejo interdisciplinario.....	3
<i>Francisco Javier Ochoa Carrillo</i>	

PRESENTACIÓN

Cáncer de ovario: Un Modelo Biológico.....	4
<i>Dolores Gallardo Rincón</i>	

Consenso Mexicano de Cáncer Epitelial de Ovario. Reto diagnóstico y terapéutico.....	6
<i>Carlos M. López Graniel, Dolores Gallardo Rincón, Aarón González Enciso, Gilberto Solorza Luna y Francisco Javier Ochoa Carrillo</i>	

Generalidades en el abordaje diagnóstico y conceptos básicos de los procedimientos quirúrgicos en cáncer epitelial de ovario.....	8
<i>Daniel Botello H., Rocío Brom V., Daniel Capdeville G., Edgar Recinos M. y Armen Stankov</i>	

Cáncer epitelial de ovario. Cito-reducción secundaria, laparotomía de segunda vista, cirugía de máximo esfuerzo con o sin histerectomía, cirugía paliativa.....	11
<i>David Cantú de León, Aarón González Enciso, Salvador Camacho Gutiérrez, Jorge Bastarrachea Ortiz, Gilberto Morgan Villela, Hugo Moreno Castanedo y Andrés Poveda</i>	

Cáncer de ovario avanzado. Manejo quirúrgico e índice predictor de reseccabilidad.....	14
<i>Carlos M. López Graniel, Carlos Aranda Flores, Eduardo Gharzouzi Bassila, Javier Barajas Figueroa, Héctor Martínez Saíd y Seir Cortés</i>	

Situaciones especiales en cáncer de ovario.....	17
<i>Alberto Serrano, David Muñoz, Silvia Vidal, Delia Pérez, Víctor Lira Puerto y Jesús Cárdenas</i>	

Cáncer epitelial de ovario. Quimioterapia en enfermedad recidivante.....	20
<i>Dolores Gallardo Rincón, Eucario León Rodríguez, Patricia Cortés Esteban, Francisco Alexander Meza, Alejandro Padilla Rosciano, Juan U. Robles Flores, Jaime G. De la Garza Salazar, Patricia Baz Gutiérrez, Aura Erazo Valle, Rocío Brom Valladares, Héctor Martínez Saíd, Flavia Morales Vázquez y Andrés Poveda</i>	

Cáncer epitelial de ovario. Quimioterapia intraperitoneal.....	22
<i>Jorge Luis Martínez Tlahuel, Dolores Gallardo Rincón, Héctor Martínez Saíd y Francisco Javier Ochoa Carrillo</i>	

Cáncer ovárico: ¿Hay buenas noticias?.....	25
<i>Andrés Poveda</i>	

Gaceta Mexicana de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUME 5, SUPPLEMENT 3, 2006

PROLOGUE

Ovarian Cancer Nacional Consensus	1
<i>Andrés Poveda</i>	

EDITORIAL

Ovarian Epithelial Cancer, Interdisciplinary Management	3
<i>Francisco Javier Ochoa Carrillo</i>	

PRESENTATION

Ovarian Cancer: A Biological Model	4
<i>Dolores Gallardo Rincón</i>	

Ovarian Epithelial Cancer. Diagnosis and Therapeutic Challenge	6
<i>Carlos M. López Graniel, Dolores Gallardo Rincón, Aarón González Enciso, Gilberto Solorza Luna and Francisco Javier Ochoa Carrillo</i>	

Diagnosis Approachments and Basic Concepts on Surgical Procedures in Ovarian Epithelial Cancer	8
<i>Daniel Botello H., Rocío Brom V., Daniel Capdeville G., Edgar Recinos M. and Armen Stankov</i>	

Ovarian Epithelial Cancer. Secondary Cito-reductive Surgery, Second Look Laparotomy, Surger of Maximum Possible Effort with or without Histerectomy, Palliative Surgery	11
<i>David Cantú de León, Aarón González Enciso, Salvador Camacho Gutiérrez, Jorge Bastarrachea Ortiz, Gilberto Morgan Villela, Hugo Moreno Castanedo and Andrés Poveda</i>	

Advanced Ovarian Cancer. Surgical Management and Resectability Predictor Index	14
<i>Carlos M. López Graniel, Carlos Aranda Flores, Eduardo Gharzouzi Bassila, Javier Barajas Figueroa, Héctor Martínez Saíd and Seir Cortés</i>	

Special Topics in Ovarian Cancer	17
<i>Alberto Serrano, David Muñoz, Silvia Vidal, Delia Pérez, Víctor Lira Puerto and Jesús Cárdenas</i>	

Ovarian Epithelial Cancer. Chemoterapy for Recurrent Disease	20
<i>Dolores Gallardo Rincón, Eucario León Rodríguez, Patricia Cortés Esteban, Francisco Alexander Meza, Alejandro Padilla Rosciano, Juan U. Robles Flores, Jaime G. De la Garza Salazar, Patricia Baz Gutiérrez, Aura Erazo Valle, Rocío Brom Valladares, Héctor Martínez Saíd, Flavia Morales Vázquez and Andrés Poveda</i>	

Epithelial Ovarian Cancer. Intraperitoneal Chemotherapy	22
<i>Jorge Luis Martínez Tlahuel, Dolores Gallardo Rincón, Héctor Martínez Saíd and Francisco Javier Ochoa Carrillo</i>	

Ovarian Cancer: Are the News Good Enough?	25
<i>Andrés Poveda</i>	

Consenso Nacional de Cáncer de Ovario

Ovarian Cancer National Consensus

*Andrés Poveda

*Servicio de Oncología Médica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

Desde siempre, la suma de esfuerzos ha sido el camino más eficaz para conseguir los resultados más completos y rápidos en cualquier faceta de la vida, como también lo es en el mundo científico.

El diálogo, por otra parte, es el arma más poderosa para poder llegar a acuerdos, enriquecidos por la aportación de todas las mentes. Con el conocimiento de la evidencia científica, la discusión lleva a un consenso, no tanto de las verdades –que suelen ser objetivas– sino de cómo implementarlas o ponerlas en práctica y aplicarlas según las características de cada zona.

Los que hemos tenido la suerte o la oportunidad de acceder a información más avanzada tenemos la obligación de favorecer que ésta llegue a todos los rincones.

Por otro lado, sabemos que la investigación en cáncer va

unida a un modelo matemático (tratamiento estadístico) donde el tamaño de la muestra (número de pacientes) es fundamental para que los objetivos sean aceptables y los resultados de los estudios tengan una repercusión en la comunidad científica, no tanto por la obtención de resultados positivos, que no siempre sucede, como porque al comunicarlos evitamos que se pierda tiempo repitiendo los mismos estudios o las mismas hipótesis. De ahí la importancia de que el método sea impecable y que la interpretación de los resultados no deje dudas.

La frecuencia del cáncer de ovario (menos de 4% de los tumores) realza la importancia de trabajar en equipo, ya que ningún grupo dispone de suficiente patología como para obtener respuestas a todas las preguntas pendientes en un tiempo aceptable.

En 1998, durante la segunda reunión internacional para consensar el tratamiento del cáncer de ovario avanzado¹ se remarcó la necesidad de crear una red de grupos nacionales

Correspondencia: Servicio de Oncología Médica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. C/ Prof. Báguena, 1946009 Valencia, SPAIN
Tel 34-96 111 4128 Fax 34-96 111 4344 correo electrónico: apoveda@fivo.org

Tabla 1. Grupos Miembros del Gynecologic Cancer Intergroup

Abreviatura	Nombre
AGO-AUST	Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppr Austria
AGO-OVAR	Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom
ANZGOG	Australia and New Zealand Gynecological Oncology Group
EORTC-GCG	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Gynecologic Cancer Group
GEICO	Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario
GINECO	Group d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (France)
GOG	Gynecologic Oncology Group
JGOG	Japanese Gynecologic Oncology Group
MITO	Gruppo Italiano Investigazione di cancro di ovario
MRC	Medical Research Council
NCI-US	National Cancer Institute of the US
NCIC-CTG	National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group
NSGO	Nordic Society of Gynecologic Oncology
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SGCTG	Scottish Gynaecological Cancer Trials Group

o internacionales que, al trabajar juntos en la misma dirección, facilitasen la rápida evaluación de nuevas opciones terapéuticas y consiguiesen responder con mayor rapidez cuestiones relevantes; además, evitaría repetir estudios similares, al ahorrar recursos humanos y materiales.

Tras establecer un ensayo intergrupos, desde 1995 se fueron realizando reuniones periódicas con representantes de diversos grupos cooperativos. En los últimos siete años el interés por esta organización ha crecido, y hoy agrupa a 15 grupos cooperativos de diferentes países (AGO-AUST, AGO-OVAR, ANZGOG, EORTC-GCG, GEICO, GINECO, GOG, JGOG, MITO, MRC, NCICCTG, NSGO, RTOG, SGCTG y NCI-US; ver Tabla 1) en lo que se conoce como GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup).²

El GCIG es, por lo tanto, una organización formada por representantes de los grupos que la componen para desarrollar ensayos clínicos en cáncer ginecológico. Los objetivos del GCIG son:

1. promover la colaboración internacional;
2. promover la investigación clínica;
3. desarrollar estudios en mujeres con “tumores raros”;
4. estimular la medicina basada en la evidencia con el desarrollo de ensayos clínicos de calidad; y
5. fomentar actividades educativas, sobre todo en la divulgación de los resultados de estudios del GCIG;² además, en 2004

promovió, desarrolló y publicó la Tercera Reunión del Consenso Internacional sobre Cáncer de Ovario.³ Con base en estas publicaciones, recientemente se ha elaborado una Guía para el Tratamiento del Cáncer de Ovario en español.⁴

Todos los esfuerzos por crecer serán bienvenidos; de ahí el interés porque países como México, de gran tradición médica, con excelentes profesionales, bien formados y con gran criterio, como se pudo comprobar durante el Consenso Nacional que aquí se publica, puedan desarrollar sus grupos cooperativos para poder incorporarse si lo desean a este foro de grupos que conforman el GCIG. Asimismo, México tiene una población muy numerosa, que supone casi el 10% de la población (1 000 millones) hoy representada en el GCIG. Por todo ello es para mí un orgullo y honor haber sido invitado a participar en esta reunión. Mi agradecimiento más sincero.

Bibliografía

1. Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol* 1999;10(Suppl 1):87-92.
2. Vermorken JB, Avall-Lundqvist E, Pfisterer J, et al. The Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG): history and current status. *Ann Oncol* 2005;16(Suppl 8):39-42.
3. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 Consensus statements on the management of ovarian cancer - Final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004) *Ann Oncol* 2005;16(Suppl 8):7-12.
4. Poveda A, Casado A, Cervantes A, Gallardo D, García E, González- Martín A, López G, Mendiola C y Ojeda B. *Guías del Tratamiento del Cáncer de Ovario. Clinical & Translational Oncology*. 2006 (in press).

Cáncer epitelial de ovario, manejo interdisciplinario

Ovarian epithelial cancer, interdisciplinary management

*Francisco Javier Ochoa Carrillo

*Cirujano oncólogo, Subdirección de Cirugía, Instituto Nacional de Cancerología, México; Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. 2004-2005

En Estados Unidos, el cáncer de ovario representa la primera causa de muerte por cáncer ginecológico y es la cuarta por cáncer en las mujeres. En 2004 se reportaron 25 580 casos nuevos y 16 090 decesos.

A este respecto, México ocupa el quinto lugar de las neoplasias en la población femenina, con 2 681 casos nuevos, según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2002 y causó 1 334 fallecimientos.

Entre los factores de riesgo se destaca la nuliparidad o primer parto después de los 35 años de edad; y la genética está relacionada sólo con 5% de los casos. A pesar de que, desde la perspectiva epidemiológica, aparentemente se trata de un tumor poco frecuente, por lo cual el hecho de que en su mayor parte se presente en etapas clínicas avanzadas y que con mayor frecuencia se observen casos en mujeres por debajo de la quinta década de la vida, nos hace preguntarnos en realidad cuánto podemos hacer para mejorar el pronóstico de las pacientes.

Por tratarse de una enfermedad silenciosa, en la que no es fácil emprender acciones de escrutinio, se deben establecer estrategias de información a la población general y estandarizar la metodología de diagnóstico y tratamiento, para tratar de ofrecer, en una perspectiva nacional, las mejores opciones de supervivencia a las mujeres afectadas.

Debido a la problemática de esta neoplasia, es el tumor ginecológico del cual aparecen mayor cantidad de publicaciones anuales en la literatura mundial, puntos de controversia y revolución de las innovaciones sobre el advenimiento de nuevos fármacos, más frecuentes y efectivos, para el control del crecimiento de este cáncer de manera primaria, así como para el tratamiento en la persistencia y recurrencia.

A pesar de los avances en el terreno de una mejor comprensión de la conducta biológica de esta neoplasia, las estrategias de detección, diagnóstico y nuevas alternativas de tratamiento, este tipo de cáncer continúa siendo el de mayor mortalidad entre el cáncer ginecológico.

Su prevención, diagnóstico y manejo deben satisfacer las necesidades de atención de una población abierta y en los tres

niveles de atención en nuestro país.

Con este objetivo, el Comité de Ginecología Oncológica de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. (SMeO), conjuntamente con la Sociedad Médica del Instituto Nacional de Cancerología de México, en colaboración con el Instituto Valenciano de Oncología en España y el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario, convocó a este Primer Consenso Nacional de Cáncer Epitelial de Ovario, en el cual se logró reunir a médicos especialistas (radiólogos, patólogos, cirujanos oncólogos, oncólogos médicos y radioterapeutas), en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de ovario y cuya práctica médica, docente, institucional y académica, estuviera dedicada al cáncer ginecológico.

Este encuentro se llevó a cabo en la ciudad de México, los días 3 y 4 de octubre de 2005, y dio como resultado el presente documento, con recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento en sus diferentes modalidades para las pacientes que llegan a presentar esta patología.

Agradecemos a cada uno de los participantes su colaboración al habernos cedido el tiempo necesario, contribuyendo en forma generosa y entusiasta sus conocimientos y experiencia dentro de un marco estrictamente científico y apegados a niveles de evidencia.

Estamos seguros de que este primer esfuerzo deberá repetirse las veces que sean necesarias y con la oportunidad debida a medida que avancen los conocimientos en este campo.

La SMeO asume el compromiso de ser el terreno neutral, ideal para acrisolar la experiencia de los colegas nacionales y extranjeros, procedentes de diferentes instituciones, las cuales beneficiarán con calidad y calidez a la atención de las pacientes con este grave padecimiento.

Ahora ponemos en sus manos este material actualizado, que será de gran ayuda para nuestras pacientes y para la comunidad oncológica nacional e internacional.

Solicitud de Sobretiros: Av. San Fernando No. 22. Col. Sección XVI, Deleg. Tlalpan, México, D. F. 1408 México. Correo electrónico: gpooncol@prodigy.net.mx

Cáncer de Ovario; modelo biológico

Ovarian Cancer; A Biological Model

*Dolores Gallardo Rincón

**Directora de Docencia, Instituto Nacional de Cancerología de México.*

No obstante el cáncer de ovario constituye el 4% de todas las neoplasias, en México y en el mundo representa un importante problema de salud y un invaluable modelo biológico de cáncer. Este padecimiento se diagnostica principalmente en etapas avanzadas debido a la presencia de síntomas poco específicos, así como a la carencia de un estudio de tamizaje útil.

El marcador tumoral sérico CA 125 ha sido ampliamente empleado, pero con sensibilidad y especificidad limitadas, el estudio de ultrasonido trasvaginal con método Doppler debe seguir siendo evaluado para ser considerado como método de tamizaje, especialmente en una población de mayor riesgo para el desarrollo de esta enfermedad.

El abordaje quirúrgico constituye la piedra angular del manejo, ya que se ha probado que la cirugía cito-reductora óptima tiene un impacto favorable en la supervivencia; sin embargo, los cuestionamientos respecto a los tiempos, tipos y extensiones de la cirugía no han sido hasta el momento agotados.

La cito-reducción óptima ha sido definida de manera muy diversa. En la mayoría de estudios se infiere como aquella enfermedad residual de implantes no mayores o iguales a 2 cm; sin embargo, otros más la describen como la enfermedad menor o igual a 1 cm y, de manera más reciente, como aquella en que el cirujano remueve toda la enfermedad visible.

Si bien es cierto que se puede realizar una cirugía conservadora de ovario en mujeres con deseo de preservar la fertilidad, la pregunta aún por resolver es definir cuánto tiempo después de la cirugía conservadora debe realizarse. Asimismo, independientemente de haber satisfecho o no el deseo de fertilidad, en qué momento debe completarse la cirugía y cuál es la mejor manera de monitorear la enfermedad luego de la realización de la cirugía conservadora.

La mayoría de las pacientes con cáncer de ovario que acuden a un centro oncológico de referencia ha sido intervenida quirúrgicamente de manera previa, demostrándose un mayor beneficio si son reintervenidas en el centro oncológico en etapas tempranas. Por su parte, para las pacientes con enfermedad avanzada, se deberá analizar si existe o no un beneficio adicional de reintervenirlas, en especial si el abordaje quirúrgico inicial no fue realizado por un cirujano oncólogo y/o un ginecólogo-oncólogo.

Es ineludible hacer notar a los quirúrgicos la importancia

de la linfadenectomía pélvica y para-aórtica, sobre todo en la enfermedad temprana, ya que este hecho puede significar una mejor posibilidad de curación.

Por otro lado, no ha sido posible darle un lugar a la laparoscopia, ni tampoco existen suficientes ensayos clínicos en los que haya sido evaluada, pero es indudable que representa un recurso diagnóstico y terapéutico que debe ser evaluado dentro de ensayos clínicos.

Respecto a los criterios de irsecabilidad en la enfermedad avanzada, sólo se han empleado parámetros clínicos como el título de CA 125, la presencia o no de ascitis y si existe o no una tumoración pélvica fija. Se afirma que cuando se tienen dos de estos criterios, la posibilidad de cito-reducción sólo se logra en un tercio de las pacientes; sin embargo, es menester reconocer que nos hace falta desarrollar y validar criterios de imagen que, aunados a los parámetros clínicos nos brinden una mayor capacidad en la selección de las pacientes.

La historia natural de la enfermedad avanzada es la recurrencia y con frecuencia ésta sólo se documenta por marcador tumoral con estudio radiológico de tomografía negativo, siendo un reto para el clínico definir un plan de manejo y una situación angustiante para la paciente.

No existe conocimiento acerca de que el incremento paulatino del CA 125 nos pueda advertir de que tan pronto habrá enfermedad clínica, a su vez, no existe una correlación entre niveles séricos del CA 125 y la posibilidad de enfermedad clínica. Por lo tanto, el estudio de estas correlaciones puede ser motivo de un análisis especial.

Hasta este momento se acepta que las pacientes con enfermedad recurrente y elevación del CA 125 sin síntomas pueden ser sólo observadas. Lo que no está resuelto todavía es definir el beneficio de tratamiento sistémico en pacientes con enfermedad recurrente demostrable por estudio de imagen y asintomáticas, independientemente del título de CA 125, y si esto tiene o no una repercusión en la supervivencia.

No parece importante retirar carga tumoral en pacientes con enfermedad subóptima, ya que el uso de la quimioterapia brinda mejores resultados. Por otro lado, realizar resecciones multi-orgánicas parece una idea un tanto excesiva, dado que se trata de una enfermedad sensible a quimioterapia, sin obviar decir que puede haber un lugar de la cirugía en la enfermedad recurrente.

La peritonectomía puede ser un recurso bajo ciertos criterios clínicos de enfermedad peritoneal acompañada de hipertermia y seguida de quimioterapia intraperitoneal, dentro de estudios clínicos. Asimismo es posible integrar el manejo de quimioterapia intraperitoneal para el subgrupo de pacientes en etapa clínica III, con resección óptima, pero en la mayoría de los centros implica problemas de logística.

Respecto al tratamiento de la enfermedad recurrente, en enfermedad sensible a platino, la decisión terapéutica es sencilla, ya que las pacientes pueden tratarse de nuevo con el mismo esquema estándar de carboplatino/paclitaxel, se tendrá que meditar, dentro de este mismo grupo, si la opción es adecuada en las pacientes en un intervalo libre de enfermedad de 6 a 12 meses, ya que en ellas las respuestas suelen ser más reducidas.

La decisión terapéutica es más difícil cuando se trata de

enfermedad refractaria o recurrente y resistente a platino, ya que estas pacientes presentan menor número de respuestas con un tratamiento de rescate. Para ellas existen cinco o seis drogas que pueden emplearse, todas con porcentajes de respuesta muy similares (20 o 30%), sin haber beneficio demostrado con quimioterapia de combinación. Este grupo de pacientes constituye una prioridad, a la vez que una oportunidad para analizar su perfil genético, de transcripción y de señalización, para el empleo de terapia molecular dirigida y terapia epigenética, con el fin de superar los resultados hasta hoy alcanzados.

Por lo anterior y por las interrogantes aún por venir, representa un honor mostrarles el resultado de nuestro Primer Consenso Mexicano de Cáncer Epitelial de Ovario, sin que todo ello sea definitivo, ya que este es un campo en constante evolución y cambio.

Consenso Mexicano de Cáncer Epitelial de Ovario. Reto diagnóstico y terapéutico

Ovarian epithelial cancer. Diagnosis and therapeutic challenge

*Carlos M. López Graniel, **Dolores Gallardo Rincón,***Aarón González Enciso,
****Gilberto Solorza Luna, *****Francisco Javier Ochoa Carrillo.

Departamento de Gineco-Oncología del Instituto Nacional de Cancerología. **Departamento de Oncología Médica, División Tumores Ginecológicos, INCan. *Subdirección de Cirugía, Instituto Nacional de Cancerología. ****Presidente del Consejo Mexicano de Oncología *****Presidente de SmeO.*

Introducción

En nuestro país, el cáncer epitelial de ovario representa el tercer lugar en frecuencia de cáncer en la mujer, después del cáncer de cérvix y de mama, pero el segundo como causa de muerte (3.4 x 100,000), en cáncer ginecológico. Este padecimiento se presenta principalmente entre mujeres perimenopáusicas y la distribución más frecuente es entre los 45 y 69 años de edad.

A pesar de los avances realizados en el campo de la detección oportuna, diagnóstico y tratamiento, esta neoplasia continúa siendo detectada en etapas avanzadas, entre 65 y 70%, y es responsable de una mortalidad muy elevada, aun con el advenimiento de las estrategias terapéuticas adyuvantes y segundas líneas de tratamiento con quimioterapia, por lo que, en forma global, la tasa de supervivencia a 5 años es de alrededor de 39%.

La incidencia de esta entidad a nivel mundial se encuentra en aumento, y México no es la excepción, ya que el cáncer ginecológico ocupa el segundo sitio, reportándose cada año 2,012 nuevos casos, 68.6% de pacientes menores a los 60 años de edad, lo cual representa una pérdida de 19.7 años de vida por persona.

La cirugía con o sin quimioterapia constituye la piedra angular en el arsenal terapéutico frente a este tipo de cáncer. Por lo tanto, es innegable el papel de la cirugía desde el diagnóstico, estadificación y finalmente como cito-reducción terapéutica, con un impacto en la supervivencia definido, adoptándose diferentes conceptos de acuerdo con el objetivo del procedimiento: cirugía estadificadora, diagnóstica primaria, de intervalo y secundaria, pudiendo estar todas ellas basadas en la enfermedad residual, calificadas como óptimas, subóptimas o mínimas.

Objetivos

El Consenso Mexicano de Cáncer Epitelial de Ovario agrupó a especialistas en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de ovario, y cuya práctica médica, docente, institucional y académica estuviera dedicada particularmente al cáncer ginecológico.

El objetivo central de la reunión fue alcanzar un consenso sobre los aspectos básicos en tamizaje, radiodiagnóstico, perfil genético, nomenclatura quirúrgica y quimioterapéuti-

ca, manejo primario, en enfermedad persistente y recurrente, a través de la revisión disponible en la literatura y de los niveles de evidencia conforme a los estándares de calidad médica y de consenso entre los médicos integrantes de cada mesa redonda.

Lineamientos

A este consenso fueron invitados a participar diversos especialistas en radiodiagnóstico, genética, medicina general e internista, cirugía general y oncológica, laparoscopia, ginecología, oncología y gineco-oncología, para debatir, conforme a su experiencia, niveles de evidencia y dedicación, los principales tópicos sobre escrutinio, diagnóstico, tratamiento, entre otros temas de esta neoplasia y sus asociaciones con otros tipos de cáncer.

Los expertos representaron a nivel nacional a múltiples instituciones y sociedades del sector público y privado; además de contar con la participación de los líderes internacionales del Gynecology Cancer Intergroup (GCIG) y del Grupo Español de Investigaciones en cáncer de ovario.

Los aspectos o rubros a discutir fueron preseleccionados debido a la amplitud y variedad del tema, dando prioridad a los de mayor interés y controversia.

Dinámica

Durante dos días se organizó un panel de médicos expertos distribuidos en seis mesas de discusión, cada una dirigida por un coordinador previamente seleccionado, quien a su vez asignó a su secretario, con cinco o seis integrantes más con ciertos objetivos específicos a cumplir en un tiempo determinado. De cada mesa surgió un documento con los resultados del trabajo, mismo que fue presentado ante toda la audiencia para ser sometido a cualquier discernimiento o quedar asentado para el documento final que habrá de publicarse.

Metodología

Cada mesa de discusión debía dar respuesta a una serie de preguntas conforme al tema asignado y con base en la literatura, niveles de consenso y de evidencia.

Mesa 1

1. ¿Qué pacientes se consideran de riesgo para ser sometidas a estudios de escrutinio?

2. Definir criterios clínicos y recursos de laboratorio y/o gabinete para el abordaje diagnóstico de las pacientes con sospecha de cáncer de ovario.
3. Conceptos básicos de los factores pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario epitelial, para definir:
 - a) Rutina de ovario.
 - b) Enfermedad residual mínima, subóptima y óptima.
 - c) Laparotomía cito-reductora primaria, secundaria y de intervalo.
 - d) Quimioterapia de inducción o neoadyuvante, adyuvante y paliativa.
 - e) Papel de la laparoscopia en la estadificación.

Mesa 2

1. Manera correcta de medición de la enfermedad residual postcito-reducción.
2. ¿Qué pacientes podrían quedarse sin recibir quimioterapia adyuvante además de las EC Ia, grado I?
3. Definir esquema y número de ciclos en pacientes con ECI de alto riesgo.
4. Esquema y número de ciclos en pacientes en EC II y III sin enfermedad residual.
5. Extensión de la linfadenectomía en la cito-reducción primaria: muestreo, selectiva o formal pélvica c/s para-aórticos.

Mesa 3

1. Definir qué pacientes serían candidatas a quimioterapia de inducción más laparotomía cito-reductora primaria de intervalo *versus* laparotomía cito-reductora primaria c/s quimioterapia adyuvante.
2. Identificar posibles predictores de irreseabilidad en enfermedad avanzada.
3. Definir esquema de quimioterapia neoadyuvante y número de ciclos.
4. Evaluación de la respuesta en pacientes con cito-reducción subóptima y CA-125 (negativo).
5. Conducta ante la NO respuesta a la quimioterapia, con descenso subóptimo del CA-125: por persistencia o progresión de la enfermedad, completar hasta seis ciclos de quimioterapia, cambiar a un esquema de segunda línea, laparoscopia para evaluar reseabilidad cito-reductora secundaria o directamente laparotomía para intento cito-reductos quirúrgico máximo, secundario.

Mesa 4

1. Conducta diagnóstica en pacientes asintomáticas por recurrencia con base en el marcador tumoral y TAC negativas: vigilancia, laparoscopia *versus* LAPE, CT-PET o PET exclusivamente.
2. ¿Tiene algún beneficio retirar la “carga tumoral” en pacientes inicialmente operadas fuera de un centro oncológico e intervenidas subóptimamente?
3. Definir criterios para la resección multiorgánica en cáncer de ovario.

4. Magnitud de la cito-reducción secundaria y cirugía de esfuerzo quirúrgico máximo.
5. Quimioterapia intraperitoneal *versus* sistémica, después de cirugía de máximo esfuerzo.
6. Papel de la quimioterapia intraperitoneal con hipertermia después de peritonectomía.

Mesa 5

1. Conducta a seguir con enfermedad residual subóptima después de cirugía cito-reductora de intervalo:
 - a) Continuar con el mismo esquema de quimioterapia.
 - b) Cambiar a esquema de segunda línea.
 - c) Incluir a la paciente en protocolos de investigación con quimioterapia no basada en CDP
 - d) Vigilancia.
2. La enfermedad recurrente sensible a CDDP se trata con: carbo-taxol, carboplatino solo, carboplatino a dosis densas o taxol solo.
3. Actitud terapéutica ante enfermedad recurrente resistente al CDDP: monodroga, terapia combinada, empleo de segundas líneas con doxorubicina liposomal, etopósido oral, gemcitabina, topotecan, etcétera.
4. Tratamiento en pacientes asintomáticos por recurrencia y con base en el marcador tumoral positivo, pero con estudios de imagen negativos:
 - a) Vigilancia *versus* laparoscopia *versus* LAPE.
 - b) QTx sistémica *versus* intraperitoneal.
 - c) QTx intraperitoneal c/s hipertermia.
 - d) Peritonectomía c/s resección multiorgánica c/s QTx IP hipertérmica.
 - e) Protocolos de investigación.

Mesa 6

1. Definición de tumor limítrofe de ovario.
2. Lineamientos de tratamiento en la enfermedad limítrofe: quirúrgicos y con quimioterapia.
3. Tratamiento en otras histologías poco frecuentes no epiteliales.
4. Abordaje diagnóstico y terapéutico en los síndromes de cáncer de mama-ovario, tumores sincrónicos, superficie peritoneal, determinación de BRCA-1,2, consejería genética.

Conclusiones

Se contó con la entusiasta participación de todos los médicos líderes de opinión convocados, comprometidos, dentro de una dinámica de discusión profesional y de experiencia personal, sustentada en los niveles de consenso y evidencia. Por lo tanto, los resultados se emitieron sobre las bases de recomendaciones generales de diagnóstico y tratamiento de la población oncológica del país y sentaron las bases para ulteriores acuerdos en materia de consensos, investigación básica o clínica, creación de grupos cooperativos para esta neoplasia a nivel nacional y con agrupaciones en el extranjero.

Generalidades en el abordaje diagnóstico y conceptos básicos de los procedimientos quirúrgicos en cáncer epitelial de ovario

Diagnostic approachments and basic concepts on surgical procedures in ovarian epithelial cancer

*Daniel Botello H. *Daniel Capdeville G. **Rocío Brom V. **Armen Stankov ***Edgar Recinos M.

*Fundación Padilla, León, Gto; **Departamento de Radiodiagnóstico, Instituto Nacional de Cancerología; ***Fundación Ángeles del Pedregal, México, DF.

Definiciones

El cáncer de ovario se estadia quirúrgicamente, por lo que es posible cuantificar la extensión real de la enfermedad tanto macroscópica como microscópicamente.

Cuando una paciente es sometida a exploración quirúrgica con intento cito-reductora, estadificadora primaria –pero que resulta inútil y en la que se realiza exclusivamente una biopsia diagnóstica–, se denomina a este procedimiento laparotomía exploradora diagnóstica.

Por otra parte, el procedimiento en pacientes en quienes sólo se les realizó una laparotomía exploradora con toma de biopsia inicial –posteriormente se le administra quimioterapia 2-3 ciclos–, y son reexploradas quirúrgicamente, se denomina cito-reducción primaria, con el objetivo de intervalo. Si durante la laparotomía exploradora inicial resultó subóptima, al procedimiento que se realiza después de la quimioterapia se denominará cito-reducción secundaria de intervalo.

En las pacientes en quienes es factible realizar una cito-reducción incompleta (subóptima) u óptima en la primera exploración quirúrgica, el procedimiento será denominado laparotomía citoreductora estadificadora primaria.

A su vez, existen cuatro escenarios en los que a estos procedimientos se les pueden llamar laparotomía cito-reductora secundaria:

a) Al procedimiento que inicialmente se denomina *second look* (exploración quirúrgica indicada en pacientes clínicamente sin evidencia de enfermedad, marcador tumoral negativo y estudios de imagen negativos), pero que al momento de realizarse la laparotomía se encuentra enfermedad y ésta es removida en su totalidad.

b) En los casos donde, después de un primer procedimiento primario subóptimo, se administra quimioterapia de inducción o neoadyuvante (2-3 ciclos), pero que clínicamente o por imagen existe persistencia de la enfermedad. En este panorama, las pacientes son sometidas a una exploración quirúrgica (cito-reducción secundaria), que puede resultar óptima, sub-

óptima o únicamente irresecable con toma de biopsia.

c) En aquellas pacientes que después de haber concluido tratamiento con cito-reducción primaria con/sin quimioterapia adyuvante, pero que al cabo de seis meses se detecta recurrencia tumoral.

d) En los casos donde las pacientes recibieron quimioterapia de inducción, laparotomía de intervalo y quimioterapia adyuvante, que clínicamente, por imagen y marcador tumoral, no mostraban evidencia de enfermedad y ésta es detectada nuevamente a partir de los seis meses, es decir, una recurrencia, y son sometidas a una laparotomía exploradora, la cual puede resultar óptima, subóptima o completamente irresecable con toma de biopsia.

El calificativo de *intervalo* se asigna a cualquier procedimiento quirúrgico que se realiza entre dos series de ciclos de quimioterapia y, por lo tanto, la laparotomía pudo haber sido óptima, subóptima, con tumor irresecable, y primaria o secundaria.

¿Qué pacientes se consideran de riesgo para ser sometidas a estudios de escrutinio? •Seguimiento estrecho en: No historia familiar, pero con antecedente de:

- Menarquia temprana.
- Menopausia tardía.
- Infertilidad.
- Nuliparidad sin uso de hormonales.
- Tratamiento con clomifeno por 12 ciclos o más.
- Posmenopáusicas.
- Reemplazo hormonal no combinado en climaterio.
- Cáncer de mama.

Definición de los criterios clínicos y recursos de laboratorio y/o gabinete para el abordaje diagnóstico de las pacientes con sospecha de cáncer de ovario:

- Criterios clínicos: ascitis, tumor palpable, no movable, bordes mal definidos.
- USG transvaginal + Ca – 125.

–USG

- Tumores sólidos o complejos.

- Posmenopáusicas con tumores quísticos o sólidos.

- Premenopáusicas con tumores quísticos mayores que 8 cm; o menores persistentes después de seis semanas de tratamiento hormonal.

–Complementar con Doppler color para caracterizar mejor las lesiones detectadas.

–Ca – 125: Nivel sérico mayor al límite normal superior. TAC o RMN contrastadas sólo en pacientes con sospecha de cáncer de ovario avanzado.

Tratamiento de cáncer de ovario invasor en etapas I y II

Aproximadamente, alrededor de 25% de las mujeres con este padecimiento se presentan en etapa I. Para 1960, la supervivencia a cinco años para pacientes en las etapas I y II tratadas con histerectomía abdominal total y salpingo-ooforectomía bilateral, era de 70 y 32%, respectivamente. Fue hasta 1970 cuando se descubrió que seis áreas dentro de la cavidad peritoneal portaban metástasis microscópicas no reconocidas en pacientes, que de otra forma parecían tener cáncer ovárico localizado. Estas áreas incluyen: 1) el diafragma; 2) el epiplón mayor (inframesocólico, pero si existe enfermedad en el supramesocólico, se remueven ambas partes); 3) los ganglios linfáticos para-aórticos, con la excepción de que si se encuentra enfermedad masiva que no será extirpada en su totalidad, este tiempo podrá obviarse; 4) los ganglios pélvicos; 5) los lavados peritoneales citológicos malignos; y 6) apendicectomía, en aquellos casos que se identifique con enfermedad, histologías de alto riesgo o mucinoso. Estos nuevos hallazgos condujeron a la estadificación quirúrgica para definir con mayor precisión al cáncer de ovario en etapas I y II.

Respecto a la frecuencia de metástasis microscópicas en sujetos con cáncer de ovario en etapas I a II, el Instituto Roswell Park encontró que en una aparente etapa I, 11% de las pacientes tenían metástasis diafragmáticas; 13%, en ganglios linfáticos para-aórticos; 8%, en ganglios linfáticos pélvicos; 3%, metástasis en epiplón mayor; y 33%, lavados peritoneales con estudio citológico positivo para células malignas. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia reporta resultados similares en mujeres con aparente etapa II. De la misma forma, en otros estudios multiinstitucionales con 100 mujeres reportadas con presunta etapa I o II, 31% fueron estadificadas en una etapa mayor después de la exploración y estadificación quirúrgica. Por lo tanto, se requiere la estadificación quirúrgica completa para todas las pacientes en aparentes etapas I y II, incluso en las operadas previamente de manera incompleta, como lo describimos previamente con base en los hallazgos de la serie del Instituto Nacional de Cancerología con cáncer de ovario, para poder identificar a aquellas mujeres que verdaderamente tienen enfermedad localizada y reestadi-

ficar en una etapa superior a las pacientes que así lo requieran, y permitir de esta forma la terapéutica apropiada.

La mayoría de las mujeres en etapa I deben someterse a histerectomía total abdominal con salpingo-ooforectomía bilateral; sin embargo, algunas jóvenes en etapas Ia e interesadas en mantener su capacidad reproductiva, pueden optar por preservar el anexo contralateral y el útero, y en algunas mujeres en etapa Ib, puede incluso preservarse el útero.

En pacientes en etapa Ia o Ib –grados 1 o 2 de acuerdo con el reporte del Ovarian Cancer Study Group (OCSG) y el Gynecology Oncology Group (GOG), en los protocolos 7601 y 7602–, sometidas a cito-reducción primaria óptima, fueron aleatorizadas a uno de dos brazos de estudio: uno permaneció en observación y el otro recibió quimioterapia adyuvante. A 56 años de seguimiento, el periodo libre de enfermedad fue de 95 y 92%, respectivamente.

Con base en estos hallazgos se pudo concluir que las pacientes en etapas Ia o Ib, grado 1 o 2 cito-reducidas óptimamente en la laparotomía primaria y sin evidencia de metástasis, no requieren manejo adyuvante.

En el mismo Instituto Roswell Park describieron una serie de 32 pacientes en etapa Ic o etapa I grado 3, que recibieron quimioterapia de inducción con base en cisplatino y ciclofosfamida, seguido de quimioterapia postoperatoria. En esta revisión se observaron tres recurrencias (9%); a cinco años, el periodo de supervivencia libre de enfermedad fue de 90.5% y la supervivencia global fue de 93.3%, por lo que se concluye que este grupo de pacientes se beneficia de la quimioterapia adyuvante. En general, todas las pacientes con tumores grado 3 reciben manejo adyuvante.

Los tumores poco diferenciados en etapas Ia, Ib y Ic y en aquellos de células claras, constituyen un grupo de alto riesgo para recurrencia y deberán recibir tratamiento complementario sistémico con quimioterapia. La radioterapia postoperatoria y los radiocoloides intraperitoneales no han mostrado un claro beneficio en la supervivencia.

De las pacientes que presumiblemente se consideran en estadio I y II, al re-estadificarlas mediante la laparotomía, hasta en 11% de ellas se ha identificado enfermedad metastásica diafragmática; en 13%, enfermedad ganglionar para-aórtica; en 8%, enfermedad ganglionar pélvica; en 3%, en el epiplón y hasta en 33% en el lavado peritoneal.

En la serie de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología al dividir a las pacientes por grupos, de acuerdo con el antecedente de cirugía efectuada fuera de la institución previamente, los hallazgos fueron los siguientes: de las pacientes del Grupo A (mujeres a quienes únicamente se les realizó ooforectomía unilateral), al practicarse la relaparotomía, 45% aún tenían enfermedad residual y en 72.5% se logró una cito-reducción óptima. Las pacientes del Grupo B (a quienes se les realizó una cito-reducción incompleta, no rutina subóptima), 61.5% aún tenía evidencia de enfermedad y se logró una cito-reduc-

ción óptima en 76%. Las pacientes del Grupo C (antecedente de haberse realizado exclusivamente biopsia), en 100% obviamente aún tenían enfermedad macroscópica y únicamente se logró una cito-reducción óptima en 40% de ellas. La re-estadificación de estadio I y II, al III fue de 47.5 y 53.8%, respectivamente, y en 90% de las pacientes de estadio III se corroboró el mismo.

De lo anterior se concluyó que en los primeros dos grupos de pacientes se justifica la relaparotomía; sin embargo, en las pacientes del grupo C debe optarse por un manejo sistémico con quimioterapia de primera instancia y evitar una laparotomía, la cual tuvo mayor morbilidad, un incremento en los costos de aproximadamente 30% y un retraso en el inicio del tratamiento sistémico.

Los resultados reportados por el Grupo para el estudio del Cáncer de Ovario (OCSG) mostraron que de 31% de sus pacientes estudiadas que se encontraban presumiblemente en estadio I, 77% fueron re-estadificadas a etapa III.

De acuerdo con los requerimientos de la FIGO, todas las pacientes que serán sometidas a una laparotomía exploradora, diagnóstica, estadificadora, primaria, se les debe realizar preparación intestinal. El procedimiento se lleva a cabo a través de una incisión lo suficientemente amplia (media, supra e infraumbilical), que permita la exploración de las cúpulas diafragmáticas y el retroperitoneo. Cuando se realiza la apertura del peritoneo, si existe ascitis, ésta debe enviarse a estudio citológico, la cantidad de líquido debe fijarse en proporción similar en alcohol; pero si no existe ascitis, el lavado peritoneal debe ser de 250cc, cuando menos.

Los bordes de la incisión se protegen con material plástico o campos, para evitar "siembra de tumor". Si no existe evidencia de actividad tumoral extraovárica, se realiza ooforectomía, con especial cuidado de evitar la ruptura capsular del tumor. Asimismo, se solicita estudio transoperatorio para apoyar la conducta quirúrgica a seguir.

De reportarse un tumor epitelial maligno, se efectúa inspección meticolosa de la cavidad abdominal, omentectomía infracólica y panhisterectomía; además, se toman biopsias de la serosa en los fondos de saco, correderas parietocólicas derecha e izquierda, en cúpulas diafragmáticas derecha e izquierda y de cualquier adherencia y disección formal de los ganglios pélvicos y muestreo de los para-aórticos.

Si la paciente se encuentra en edad reproductiva, es permisible realizar un procedimiento conservador de la fertilidad: preservación del ovario contralateral y el útero. Esto se realiza siempre y cuando, una vez satisfecha la paridad en un lapso de un año, al término del mismo se comprometa a completar la rutina de ovario.

En los casos localmente avanzados se debe realizar un esfuerzo máximo quirúrgico para obtener una cito-reducción primaria, óptima. En la inspección inicial, el cirujano debe

valorar los sitios con afección tumoral de mayor riesgo y posibilidad de irreseccabilidad, es decir, si se encuentra enfermedad en vejiga, pero simultáneamente la enfermedad en el hilio hepático y no se considera factible la cito-reducción, deberá evaluarse si se debe remover únicamente "carga tumoral", sabiendo de antemano que será una cito-reducción subóptima; sin embargo, si al contrario, se considera que con el esfuerzo quirúrgico máximo es factible, se justifica incluso esplenectomía, resección hepática parcial, hasta dos resecciones en intestino delgado (una en intestino grueso) y hasta una resección parcial vesical.

La magnitud de la omentectomía dependerá si existe ascitis masiva. La resección del segmento supramesocólico se justifica con el intento del control de la producción de ascitis, si se advierten implantes en el segmento inframesocólico o si exclusivamente se notan implantes en el supramesocólico, son situaciones para extender la omentectomía a ambos segmentos.

La apendicectomía no es de rutina, pero se justifica en presencia de neoplasias mucinosas, tumores localizados en el ovario derecho o si existe involucramiento de enfermedad en el mesoapéndice o en la propia apéndice.

El esfuerzo máximo quirúrgico de cito-reducción será con el propósito de dejar un residuo macroscópico menor a 2.0 cm (puede existir un remanente en "granos de mijo" diseminado en todo el peritoneo, siempre y cuando ninguno de estos fragmentos mida más de 0.5 cm). Este concepto fue introducido por Münnell, en donde las pacientes son intervenidas quirúrgicamente con la intención de dejar un residual menor a 0.5 mm, aun si son necesarias resecciones orgánicas múltiples, dos anastomosis en intestino delgado (una en colon), resección parcial vesical c/s esplenectomía, linfadenectomía pélvica y para-aórtica formales, peritonectomía parcial en algunos casos, todo ello incluso en la cirugía primaria etapificadora.

Debe tenerse el juicio necesario para tomar en cuenta que, si al inspeccionar la cavidad peritoneal consideramos que nuestra cirugía resultará incompleta –ni siquiera subóptima–, será preferible tomar una biopsia, lo que permitirá un postoperatorio con recuperación rápida, teóricamente, para que la paciente inicie tratamiento con quimioterapia de inducción y posteriormente se le someta a una laparotomía de intervalo.

La laparotomía cito-reductora secundaria es una situación diferente, ya que el esfuerzo máximo quirúrgico es justificable hasta las resecciones multiviscerales e incluso exenteración pélvica, debido a que la mayoría de estas pacientes ya no tendrán otra alternativa de manejo, a excepción de los casos en donde se deseará evaluar segundas o terceras líneas de quimioterapia y con motivo de protocolos de estudio. En dado caso, el procedimiento deberá ser limitado para permitir la rápida recuperación postoperatoria y el inicio de la quimioterapia a la brevedad.

Cáncer epitelial de ovario. Cito-reducción secundaria, laparotomía de segunda vista, cirugía de máximo esfuerzo con o sin histerectomía, cirugía paliativa

Ovarian epithelial cancer. Secondary cyto-reductive surgery, second look laparotomy, surgery of maximum possible effort with or without hysterectomy, palliative surgery

*David Cantú de León; *Aarón González Enciso; **Salvador Camacho Gutiérrez; ***Jorge Bastarrachea Ortiz; ****Gilberto Morgan Villela; *****Hugo Moreno Castanedo; *****Andrés Poveda

*Instituto Nacional de Cancerología; **Guadalajara, Jal.; ***Mérida, Yuc.; ****Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal.; *****Aguascalientes, Ags.; *****Instituto Valenciano de España

Cito-reducción secundaria y de máximo esfuerzo

El manejo aceptado en la actualidad para el cáncer de ovario avanzado es la cito-reducción primaria con el máximo esfuerzo de eliminar la totalidad de la neoplasia, seguida de la administración de quimioterapia con paclitaxel y un derivado del platino; sin embargo, aún con este tipo de tratamiento agresivo, hasta 60% de las pacientes con estadios avanzados de la enfermedad (etapas III y IV) presentarán recurrencia y, no obstante los esfuerzos que se realicen, no existe un tratamiento considerado como estándar para este tipo de pacientes, teniendo a la recurrencia como el factor adverso más importante en el pronóstico de las pacientes (Güngör 2005, Salom 2002).

La posibilidad de una cirugía cito-reductiva secundaria puede ser de beneficio en pacientes en las que la enfermedad recurre después de un periodo libre de enfermedad de más de seis meses (Güngör 2005). Con ello, el papel de la terapia de salvamento es optimizar la calidad de vida de las pacientes, así como prolongar el periodo libre de enfermedad (Salom 2002).

Existen estudios como el de Güngör (2005) en que se muestra claramente que en el grupo de pacientes con enfermedad recurrente que fueron sometidas a cirugía, hubo una supervivencia mayor, en comparación con aquellas que sólo fueron sometidas a quimioterapia, especialmente en pacientes con tumores voluminosos y sin ascitis masiva.

Por su parte, Segna y cols. (1993) reportan los datos de 100 pacientes, con enfermedad recurrente o progresión de la misma, en tratamiento con base en platino y que fueron sometidas a cirugía agresiva, de las cuales 61 tuvieron una mediana de supervivencia de 27.1 meses, aquellas en las que se logró cito-reducción óptima en comparación con los nueve meses en 39 pacientes en que no se logró ($p = 0.0001$).

Un estudio retrospectivo realizado en el MD Anderson Cancer Center concluye que la cirugía no proporciona ningún beneficio (Morris 1989).

El problema más importante de los estudios presentados hasta el momento es que la mayoría compara grupos de pacientes que lograron ser llevadas a cirugía con resección completa del tumor contra aquellas que no lo fueron.

Desde el punto de vista técnico, la resección secundaria es posible, llegando a ser entre 37-83%, dependiendo de la serie que sea evaluada (Eisenkop 1995, Janicke 1992, Vacarello), teniendo importantes tasas de morbilidad (p. ej. fístulas intestinales, rectovaginales o lesiones a la vena cava) tan bajas como 5% (Gronlund 2004) hasta 13% (Gadducci 2000). En la Tabla 1 se muestra el grupo de pacientes ideales para ser llevadas a una nueva cirugía.

Un grupo de pacientes que se pudiera beneficiar de este tipo de procedimientos es aquel en que se logra una cito-reducción óptima y que se agrega quimioterapia intraperitoneal con hipertermia, como lo muestra el estudio de Zanon y cols., quienes evaluaron a 30 pacientes, teniendo como

Tabla 1. Candidatos ideales para cirugía.

- Intervalo libre de enfermedad mayor que 24 meses.
- Respuesta previa al tratamiento con quimioterapia estándar.
- Menos de 3 sitios de recaída.
- Cito-reducción óptima previa.
- Paciente en buen estado general. (ECOG < 2).
- Siempre que en la evaluación sea factible una cito-reducción.
- Ausencia de ascitis.

medida de éxito lesiones menores que 2.5 mm en las que la media de supervivencia libre de enfermedad fue de 24.4 meses y una supervivencia de 37.8 meses, en comparación con el grupo en que la enfermedad residual fue mayor de 2.5 mm y cuya supervivencia libre de enfermedad fue de tan sólo 4.1 meses y una supervivencia de 11 meses (Zanon 2004).

Aún así, el papel real de la cito-reducción secundaria no se encuentra totalmente esclarecido y es controversial, sobre todo porque los estudios actuales sólo son retrospectivos y no sería ético realizar un ensayo clínico controlado (Güngör 2005, Zanon 2004). En la actualidad se están realizando una gran cantidad de estudios con base en diferentes tratamientos (p. ej. altas dosis de quimioterapia, quimioterapia en pacientes resistentes al platino o taxol o ambos, quimioterapia intraperitoneal y terapia biológica o génica) (Salom 2002).

Laparotomía de segunda vista

El primer punto a determinar es en qué consiste la laparotomía de segunda vista. Este procedimiento consiste de una exploración metódica de toda la cavidad peritoneal, de obtención de citología peritoneal, biopsias de todo el abdomen y pelvis, resección de todas las adherencias y una disección selectiva, tanto pélvica como para-aórtica.

Este procedimiento ha sido utilizado para determinar la respuesta patológica en pacientes que han sido tratadas con diferentes esquemas de quimioterapia. Es importante mencionar que de todos los casos tratados con quimioterapia con base en platino, sólo 50% tendrán una respuesta patológica completa al momento de realizarse una cirugía de segunda vista, teniendo como resultado final sólo 12% de pacientes realmente tratadas de su enfermedad (Salom 2002).

La mayoría de los estudios no muestran un beneficio real de este tipo de procedimientos, tanto que se puede decir que en la actualidad no existen estudios prospectivos aleatorizados que evalúen la utilidad terapéutica de este procedimiento, teniendo otras alternativas no invasivas, como lo son los niveles de CA-125 o la TAC, entre otros, debiendo tomar en cuenta que las tasas de falsos negativos de cada uno de los estudios pueden ser altas, como en el caso de la TAC, que sólo puede detectar lesiones mayores que 2 cm.

Cirugía paliativa

Existen estudios que muestran que las pacientes con enfermedad recurrente prefieren continuar con el tratamiento en forma agresiva, contrario a lo que se pudiera haber pensado, y que la calidad de vida puede ser un punto secundario para estas mujeres, sin importarles los efectos secundarios potencialmente devastadores y los pocos beneficios que se puedan obtener (Donovan 2002).

Dentro de las complicaciones más importantes causadas por el cáncer de ovario se encuentra la oclusión intestinal, con una incidencia de hasta 50% en pacientes con esta neoplasia,

y la mayoría de ellas han recibido más de un tratamiento para el tumor, por lo cual será necesario tratarlas en forma conservadora mediante ayuno, sonda nasogástrica y líquidos intravenosos por el mayor tiempo posible.

Cuando se decide realizar una cirugía en estas pacientes, las tasas de morbilidad asociadas con la cirugía alcanzan valores de hasta 50% (Clarke-Pearson 1987) y una mortalidad de hasta 15% (Solomon 1983).

Es importante mencionar que en pacientes a las que se les ha realizado una cirugía en forma paliativa por oclusión intestinal asociada con esta neoplasia, hasta 27% presentará una nueva oclusión. Por lo tanto, es de suma importancia la selección de las pacientes, sobre todo de aquellas en las cuales existe una alta probabilidad de que recobren la función intestinal y puedan tolerar la vía oral nuevamente (Pothuri 2004).

En el grupo de pacientes evaluado por Pothuri y cols. en que se realizó cirugía por oclusión intestinal, sólo en 5 de 10 pacientes (50%) se logró corregir el problema. De este subgrupo se obtuvo una paliación exitosa en 60% (3 de 5 pacientes), que representa sólo 30% de todo el grupo. La tasa de mortalidad fue de 0%; sin embargo, la tasa de morbilidad fue de 40% debido a tres fístulas enterocutáneas y un caso de infección de la herida quirúrgica. Cabe mencionar que el tiempo promedio de estancia hospitalaria fue de 15 días en el grupo de pacientes en las que se logró corrección de la oclusión; mientras que en el grupo que no se logró, el tiempo de estancia promedio fue de 18 días. La supervivencia en el grupo de pacientes paliadas sólo fue de 4 a 6 meses (Pothuri 2004).

En otro estudio retrospectivo realizado por Mangili y cols. con 47 pacientes, se realizó cirugía en 27 y 20 fueron manejados en forma conservadora. Se analizaron diversas variables como edad, estado de actividad, sitio de obstrucción y tratamientos previos, entre otros. La mortalidad y morbilidad perioperatoria fue de 22% en ambos. Si bien los dos tratamientos son efectivos en cuanto a la paliación de los síntomas, la supervivencia es mayor en el grupo de pacientes en que se realizó cirugía, debiéndose tener como opción, en el caso de que el nivel de actividad de las pacientes sea bueno (Mangili 2005).

Conclusiones

En pacientes con enfermedad recurrente, la paliación de los síntomas y la calidad de vida deben ser los puntos más importantes al momento de elegir un plan terapéutico, siendo la paciente misma la que deberá guiarnos en la selección del plan terapéutico, más que basarnos por completo en una serie de guías formales.

En la actualidad no se tiene una guía específica de tratamiento en el caso de las pacientes que han presentado recurrencia de la enfermedad, siendo la cirugía con resec-

ción completa tumoral, seguido de tratamiento con una segunda línea de quimioterapia, la opción con los mejores resultados. Se deben tener en cuenta las altas tasas de complicaciones secundarias a la cirugía y que en pacientes con una sola lesión el pronóstico será favorable en comparación con aquellas pacientes con enfermedad en múltiples sitios.

El método para la identificación de las mejores candidatas no se encuentra completamente establecido, siendo el periodo libre de enfermedad el punto más importante al momento de la selección de las mismas. El procedimiento debe ser efectuado por el cirujano oncólogo o el ginecólogo oncólogo entrenado y con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario.

La cirugía multiorgánica es válida en forma juiciosa, siempre y cuando se lograra una cito-reducción óptima. La quimioterapia no debe sustituir a la cirugía, a menos que en ésta no se logre una cito-reducción óptima.

Bibliografía

1. Clarke-Pearson DL, Chin N, DeLong ER, Rice R, Creasman WT. Surgical management of intestinal obstruction in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1987;26:11-8.
2. Donovan KA, Greene PG, Shuster JL, Patridge EE, Tucker DC. Treatment preferences in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;86:200-11.
3. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Secondary cytoreduction for recurrent ovarian cancer: a prospective study. *Cancer* 1995;76:1606-14.
4. Gadducci A, Iacconi P, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Riccardo Genazzani A. Complete salvage surgical cytoreduction improves further survival of patients with late recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;79:344-9.
5. Gungör M, Ortac F, Arvas M, Kösebay D, Sönmezer M, Köse K. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;97:74-9.
6. Gronlund B, Lundvall L, Christensen IJ, Knudsen JB, Hogdall C. Surgical cytoreduction in recurrent ovarian carcinoma in patients with complete response to paclitaxel-platinum. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:67-73.
7. Janicke F, Holscher M, Kuhn W, Von Hugo R, Pache L, Siewert JR, Graeff H. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer* 1992;70:2129-36.
8. Mangili G, Aletti G, Frigerio L, Franchi M, Panacci N, Vigano R, DE Marzi P, Zanetto F, Ferrari A. Palliative care for intestinal obstruction in recurrent ovarian cancer: a multivariate analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:830-5.
9. Morris M, Gershenson DM, Wharton JT, Copeland LJ, Edwards CL, Stinger CA. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989;34:334-8.
10. Pothuri B, Meyer L, Gerardi M, Barakat RR, Chi DS. Reoperation for palliation of recurrent malignant bowel obstruction in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004;95:193-5.
11. Salom E, Almeida Z, Mirhashemi R. Management of recurrent ovarian cancer evidence-based decisions. *Curr Opin Oncol*. 2001;14:519-27.
12. Segna RA, Dottino PR, Mandeli JP, Konsker K, Cohen CJ. Secondary cytoreduction for ovarian cancer following cisplatin therapy. *J Clin Oncol* 1993;11:434-9.
13. Solomon HJ, Atkinson KH, Coppleson JV, Elliott PM, Houghton CR, Tattersall MH, Green D. Bowel complications in the management of ovarian cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1983;23: 65-8.
14. Vaccarello L, Rubin SC, Vlamis V, Wong G, Jones WB, Lewis JL, Hoskins WJ. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma patients with a documented previously complete surgical response. *Gynecol Oncol* 1995;57:61-5.
15. Zanon C, Clara R, Chiappino I, Bortolini M, Cornaglia S, Simone P, Bruno F, De Riu L, Airolidi M, Pedani F. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg* 2004;28:1040-5.

Cáncer de ovario avanzado. Manejo quirúrgico e índice predictor de resecabilidad

Advanced ovarian cancer. Surgical management and resectability predictor index

*Carlos M. López-Graniel, **Carlos Aranda Flores, ***Eduardo Gharzouzi Bassila, ****Javier Barajas Figueroa, *Héctor Martínez Saíd, *****Seir Cortés

*Instituto Nacional de Cancerología. **Instituto Nacional de Perinatología. ***Instituto del Seguro Social de Guatemala. ****Hospital Civil de Guadalajara, Jal. *****Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE, Méx.

Introducción

Las tasas de cito-reducción óptima (CO) en el manejo del cáncer de ovario se describen entre 25-45% de acuerdo con la bibliografía mundial. En nuestro medio, aun en centros de referencia especializados de cáncer, este porcentaje de manera retrospectiva oscila entre 40-49.6%. Existen pocos estudios retrospectivos que tratan de responder la pregunta de predecir qué pacientes serán poco probables de una CO, de tal suerte que estas pacientes recibieran como tratamiento inicial quimioterapia de inducción y posteriormente realizarse una cirugía de intervalo.

Manejo quirúrgico

La piedra angular en el tratamiento del cáncer de ovario continúa siendo la cito-reducción óptima primaria, seguida c/s quimioterapia adyuvante según se requiera, con base en platinos y taxanos.

Vergote y cols. demostraron que la cantidad de masa tumoral residual, más que el tamaño, era el parámetro pronóstico más importante. Asimismo, concluyeron que la supervivencia era significativamente mejor sólo en mujeres cuya cirugía hubiera dejado una enfermedad residual menor a un gramo de tumor o su equivalente (una lesión de aproximadamente 1x1 cm), circunstancia realmente difícil de medir y homogeneizar entre todos los centros en donde se practique gineco-oncología formal, por lo que esta definición ha sufrido críticas y modificaciones. Incluso en la actualidad, el concepto aceptado es que no debe quedar enfermedad y, de ser así, ésta debió haber sido microscópica para denominarse como mínima.

Una amplia cantidad de estudios, principalmente retrospectivos, han demostrado, sin duda alguna, que la cito-reducción subóptima (CSO) (enfermedad residual mayor que 2 cm), no ofrece beneficio alguno en la supervivencia de estas pacientes; sin embargo, el último metaanálisis retrospectivo publicado por Bristow y cols. quienes revisaron un total de 53 estudios que incluían a 6,885 pacientes tratadas en la era del platino, concluyeron que por cada 10% de incremento de

pacientes cito-reducidas óptimamente, hubo un incremento en la supervivencia media de 5.8-6.9%. A su vez, los resultados varían de acuerdo con el centro donde se practique la cirugía.

En instituciones con menos de 25% de tasas de CO (residual de enfermedad hasta 2 cm y concepto aceptado hasta hace un par de años), la supervivencia es de aproximadamente 23 meses, en comparación con instituciones con tasas superiores a 75% de CO, en las que la supervivencia es de 38.6 meses, lo cual se traduce en un incremento de 60% en la supervivencia global. En nuestro medio, la supervivencia a cinco años en pacientes con CO es de 46%, comparado con 6% en mujeres con CSO.

Infortunadamente, las tasas de CO primaria no son alentadoras: varían entre 25-40% (r= 17-91%). En su metaanálisis, Bristow describió 41.9%, lo cual indica que el abordaje tradicional de laparotomía exploradora con intento de CO no beneficiaría a la mayoría de pacientes con cáncer de ovario avanzado; sin embargo, no ofrecerlo en este intento podría privar a un sustancial número de mujeres de un procedimiento que potencialmente duplicaría su supervivencia.

En nuestro medio, las tasas de CO varían entre 40-49%; además, es un procedimiento que con frecuencia se acompaña de complicaciones graves: entre 33 y 70% de los casos, dependiendo de la experiencia del equipo quirúrgico.

Debido a las bajas tasas de CO y al pobre pronóstico de las pacientes con CSO, se ha introducido el empleo de quimioterapia de inducción, seguida de una cirugía cito-reductora primaria de "intervalo" (cirugía que se realiza entre dos series de ciclos de quimioterapia, con intento de cito-reducción máximo), con intención óptima.

Índice predictor de irreseabilidad

Múltiples estudios retrospectivos han demostrado que la quimioterapia (QT) de inducción es una buena alternativa, ya que disminuye la cantidad de carga tumoral y aumenta las posibilidades de CO de intervalo en hasta 56-89% de los casos, con morbilidad de 15-20% y supervivencias similares

a las obtenidas con el manejo estándar de CO c/s QT adyuvante. En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), la mitad de las pacientes que reciben QT llegan a someterse a una cirugía de intervalo con un éxito de CO de 70.5%. Otro estudio retrospectivo en esta misma institución reportó 78% de CO.

En el INCan se diseñó un índice predictor de irreseccabilidad de CO, basado en parámetros clínicos (tumor abdominal palpable, enfermedad en fondo de saco de Douglas, presencia de ascitis en cualquier cantidad), nivel de CA-125 igual o mayor a 1000 UI, asignándose un valor de un punto a cada variable. Este índice brindó una confiabilidad superior a una sensibilidad de 75%; se estableció en el contexto que aquellas pacientes con menos de dos puntos se lograba un CO de prácticamente 100%; con dos parámetros, la CO era de 62%; y con tres o más, descendía hasta en 32%, incluso con cuatro a menos de 15%.

De manera prospectiva, en este centro se evaluó el índice y los hallazgos fueron los siguientes: en 32/47 pacientes la CO fue en 68%, 1% global; el 89.3% de las pacientes con 0-2 puntos pudieron cito-reducirse óptimamente, en comparación con sólo 36.8% de las pacientes con 3-4 puntos y a expensas de una morbilidad en este mismo grupo de pacientes de 57.1%, y únicamente sin morbi-mortalidad en 15.8%. En pacientes con estadio III y IV y 3-4 puntos, la posibilidad de CO sin morbi-mortalidad es de apenas de 5.9%.

En conclusión, el índice predice una cito-reducción subóptima con una sensibilidad de 84.2%, una especificidad de 89.3%, un valor predictivo positivo de 84.2%, y un valor predictivo negativo de 89.3%. Ninguno de los parámetros tuvo un valor o peso individual superior a otro.

El único estudio prospectivo que compara cirugía con quimioterapia, aunque no en pacientes vírgenes a tratamiento, es el de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés) finalizado en 1993. En él se compararon a pacientes cito-reducidos subóptimamente que recibieron tres ciclos de QT después de la cirugía. Posteriormente fueron aleatorizados a recibir tres ciclos más de QT (un brazo) o cirugía de intervalo + tres ciclos de QT (otro brazo). Encontraron mejor PLE (6 meses), mejor SV (5 meses) y 33% menos muertes por la enfermedad para el brazo de cirugía. La SV a dos años para el brazo de cirugía fue de 56% *versus* 46% para los que no recibieron cirugía, y no reportaron aumento en la morbi-mortalidad.

A partir de los resultados de este estudio y de la evidencia retrospectiva ya mencionada, ha nacido el estudio prospectivo que intentará resolver la controversia de QT neoadyuvante *versus* cito-reducción primaria. El protocolo 55971 de la EORTC-GCCG aleatoriza a pacientes en etapas IIIc y IV a cirugía inicial o a quimioterapia neoadyuvante. Habrá que esperar los resultados de este estudio para resolver esta controversia.

En forma retrospectiva se han analizado varios factores que determinan la posibilidad de CO. Entre ellos se han identificado diversos factores adversos para reseccabilidad óptima con un mayor grado de diferenciación. La presencia de ascitis, un mayor número de metástasis peritoneales (carcinomatosis peritoneal); y para aórticas, mayor tamaño inicial del tumor y mayor edad. Infortunadamente, muchos de estos parámetros son hallazgos trans-operatorios o resultado del estudio patológico del espécimen quirúrgico; sin embargo, ¿cómo saber qué pacientes se encuentran en ese 25-40% que podrán ser cito-reducidos óptimamente? En otras palabras, cómo saber preoperatoriamente, con el arsenal disponible (examen físico, marcadores tumorales, estudios de imagen), qué pacientes no podrán cito-reducirse y quiénes podrían beneficiarse de QT neoadyuvante, evitando una cirugía innecesaria con riesgo de morbilidad hasta de 70%, que además retrasaría la aplicación del tratamiento sistémico. Ya se mencionó que la presencia de ascitis, por ejemplo, que puede ser evaluada por clínica o por imagen, es un factor de riesgo adverso para lograr una CO. Por otro lado, se ha visto que la presencia de derrame pleural maligno, como único sitio de metástasis extraperitoneal, no afecta la reseccabilidad óptima.

El CA 125 se encuentra elevado (>35 U/ml) en 90% de los casos de cáncer de ovario en estadios avanzados. Por lo tanto, parece que una mayor carga tumoral conlleva niveles séricos de CA 125 mayores. Para predecir la probabilidad de CO en pacientes con cáncer de ovario, diversos autores han estudiado el valor de los niveles de CA 125. Geisler y cols. evaluaron niveles de CA 125 en 82 pacientes en varios estadios. El valor promedio de CA 125 en pacientes que se pudieron cito-reducir a una masa residual no mayores de 2 cm fue de 966 U/ml, mientras que aquellos con tumor residual registraron niveles de CA 125 promedio de 3,316 U/ml.

Recientemente se han publicado otros cuatro estudios retrospectivos (Tabla 1) que evalúan el valor predictivo del CA 125 utilizando un corte de 500 U/ml. Concluyen que el CA 125, por sí solo, no es un predictor confiable de CO y que requieren estudios prospectivos. Únicamente Chi y cols. se atrevieron a proponer en pacientes con CA 125 > 500 U/ml. Una alternativa puede ser laparoscopia inicial para obtener biopsias y evaluar la reseccabilidad del tumor. Si se considera que la CO no es posible, entonces se puede administrar quimioterapia neoadyuvante casi en el post-operatorio inmediato. Ya existen estudios que demuestran buenos resultados con la evaluación laparoscópica del cáncer de ovario y el uso de quimioterapia neoadyuvante casi inmediatamente después.

En forma retrospectiva, también se han evaluado los hallazgos tomográficos como predictores de CO (Tabla 2). Según las localizaciones anatómicas de actividad tumoral identificadas por la tomografía axial computarizada (TAC), estos autores han diseñado modelos o índices predictores

con mejores resultados que los estudios con CA 125; sin embargo, no se han podido confirmar prospectivamente estos resultados.

Martínez-Saíd y cols. revisaron la experiencia del (INCan) de cáncer de ovario avanzado. En el análisis univariado y estratificado de 15 parámetros distintos, determinaron que cuatro de estas se relacionaban significativamente con una menor probabilidad de CO. Estas variables son: 1) tumor abdominal palpable; 2) saco de Douglas ocupado por tumor a la exploración vaginal y/o rectal; 3) presencia de ascitis; y 4) CA 125 > 1000 U/ml. Se observó que en el grupo de pacientes con cero a una variable, se lograba un residual tumoral < 2 cm en 62%; mientras que el grupo de pacientes con 2 a 4 variables, se logró con éxito la CO en apenas 32%.

Conclusiones

Anualmente, ingresan al INCan entre 65-75 pacientes con diagnóstico clínico, radiológico y/o bioquímico (a través de marcadores tumorales) presuntivo de cáncer epitelial de ovario en estadio avanzado. Por lo general, estas pacientes son sometidas a laparotomía exploradora diagnóstica con intento de estadificación y cito-reducción primaria; sin embargo, en menos de 50% de ellas se logra la cirugía cito-reductora óptima y aproximadamente 45-50% presenta complicaciones secundarias al procedimiento, con el consecuente retraso en el ciclo de la quimioterapia.

En este instituto se ha observado que la quimioterapia de inducción permite una CO de intervalo en hasta 70% de los casos, con mortalidad menor de 15%; pero no existe ningún método universal que identifique a los pacientes pre-operatoriamente como candidatas a cito-reducción primaria o a quimioterapia de inducción. Hasta la fecha no existe ningún

estudio prospectivo que investigue los diversos factores que pueden influir en la reseccabilidad óptima de un tumor ovárico, únicamente estudios retrospectivos.

Por lo anterior, y basados en los resultados de la serie del INCan, se busca evaluar en forma prospectiva los factores predictores de CO que se han estudiado previamente, y así determinar la mejor estrategia de tratamiento en cada paciente, evitando procedimientos innecesarios que conlleven morbilidad significativa, retraso del tratamiento definitivo y deterioro en la calidad de vida.

Bibliografía

1. Vergote I, et al. Interval debulking Surgery: An alternative for Primary Surgical Debulking? *Semin Surg Oncol* 2000;19:49-53.
2. Vergote I, et al. Neoadjuvant Chemotherapy versus Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer. *Semin Oncol* 2000;27(3)(suppl 7):31-6.
3. Griffiths CT. Surgical Resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975;42:101-4.
4. Hoskins WJ, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:974-9.
5. Bristow RE, et al. Survival effect of Maximal Cytoreductive Surgery for advanced Ovarian Cancer During the Platinum Era: A Meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-59.
6. Montoya MM, López-Graniel CM, et al. Utility of Relaparotomy in Patients with Ovarian Cancer Previously Operated. *Abstracts of 11th Intl Anticancer Treatment*, Paris 2000.
7. Surwit EA, et al. Survival and Morbidity of Neoadjuvant Chemotherapy compared to Primary Cytoreductive Surgery in Advanced Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 1998;68:122-3.
8. Barajas LX, et al. Induction chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Abstracts of 11th Intl Anticancer Treatment*. Paris 2000.
9. Chi DS, et al. The ability of preoperative serum Ca-125 to predict optimal primary tumor cytorreduction in stage III epithelial Ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:227-31.
10. Nelson BE, et al. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytorreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11:166-172.
11. Martínez-Saíd H, et al. Predictive factors for Irresectability in Advanced Ovarian Cancer. *Intl J of Gyn Cancer* 2004;14(3):423-30.
12. Du Bois A, et al. 3rd International Ovarian Cancer Consensus of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg). *Annals of Oncology* 2005;16(Suppl 8).

Situaciones especiales en cáncer de ovario

Specials topics in ovarian cancer

*Alberto Serrano, **David Muñoz, ***Silvia Vidal, ****Delia Pérez, *****Víctor Lira Puerto, *****Jesús Cárdenas

Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología y departamento de Oncología Médica del Centro Médico ABC, México, DF; **Departamento de Gineco-Oncología, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F.; *Departamento de Genética, Instituto Nacional del Cancerología, México DF; ****Departamento de patología, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F.; *****Departamento de Oncología Médica, Centro Médico ABC, México D.F.; *****Departamento de Oncología Médica, Colima, Colima.*

Durante el Primer Consenso Nacional de Cáncer de Ovario, los integrantes abordaron cinco temas centrales: la terapia ante histologías infrecuentes del cáncer de ovario, la actitud del médico ante los tumores sincrónicos ginecológicos, el abordaje de la enfermedad limítrofe, el abordaje diagnóstico en pacientes con síndrome mama-ovario y el acercamiento al estudio de la biología molecular en cáncer de ovario.

Terapia de histologías poco frecuentes en cáncer de ovario.

El carcinoma mucinoso y el de células claras constituyen variedades histológicas poco frecuentes del cáncer epitelial de ovario. Estudios pequeños en dichas estirpes han mostrado un comportamiento específico para cada una. Por un lado, el carcinoma mucinoso representa de 7 a 14% de las neoplasias epiteliales de ovario; comúnmente se considera que esta variedad se relaciona poco con el incremento de los niveles séricos del antígeno CA 125. En un estudio descriptivo se ha mostrado que 77% de los casos incluidos cursó con aumento del nivel sérico de CA 125, con promedio de 290 U/ml, mientras que en un grupo comparativo, no aleatorizado, se detectó la elevación en 85% de los casos con cifra media de 985 UI/ml; además, en el mismo estudio se documentó que la progresión de la enfermedad es más frecuente en el grupo con variedad mucinosa: 63 vs. 263%, el intervalo libre de progresión es menor (5.7 vs. 14.1 meses) al igual que la supervivencia global (12 vs. 36.7 meses).

Por otro lado, el carcinoma ovárico de células claras también ha sido sujeto de estudio independiente. El análisis de un grupo con esta variedad ha mostrado que esta entidad se encuentra con mayor frecuencia en etapa I (48.5% vs. 16.6%) cuando se compara con otras variedades histológicas; sin embargo, muestra alta incidencia de recurrencia en etapa IC (37%) y se relaciona con menor supervivencia.

Entre las neoplasias de los cordones sexuales y del estroma, los tumores de la granulosa son los más frecuentes

(70%). La mayoría de ellos se detecta en etapa I. Aquí, la etapa clínica junto con el tamaño tumoral, ausencia de residual y edad menor a 50 años es un importante factor pronóstico. Se ha estimado que en las etapas tempranas (I-II) la supervivencia a 180 meses es de 85%, y en etapas III-IV, es de 48% a 58 meses.

Aun cuando existen datos claros en relación con el comportamiento de cada variedad histológica, no hay estudios que justifiquen una modificación en el abordaje diagnóstico y terapéutico. La terapia adyuvante se dicta bajo los criterios consensados como entidad única.

Actitud ante los tumores ginecológicos sincrónicos

En un estudio con 3 863 pacientes (958 con cáncer de ovario, 776 con endometrio, 1556 con CACU y 573 con otras neoplasias) se identificó doble primario sincrónico en 0.7%; el binomio cáncer de ovario-endometrio fue el más frecuente.

El doble primario sincrónico se presenta en 10% de los casos con cáncer de ovario y en 5% de las pacientes con cáncer de endometrio. La edad promedio de presentación es a los 50 años; de ellas, 51% son premenopáusicas y 33% nulíparas. Por lo general, cuando coexiste este binomio, la primera manifestación clínica es el sangrado vaginal, mientras que 48% de las neoplasias ováricas se detectan incidentalmente. Es común detectar la neoplasia ovárica en etapa I (69% de los casos). La variedad histológica de tipo endometriode es la más frecuente ante doble primario sincrónico. Cuando la variedad endometriode se identifica en ambas neoplasias, se ha observado mejor pronóstico en comparación con histologías distintas (119 vs. 48 meses).

Frente al doble primario sincrónico de cáncer de ovario y endometrio, la supervivencia a tres años se calcula en 75%; es frecuente observar que ambas neoplasias tienden a ser de bajo grado y se relacionan con endometriosis. En un estudio pequeño (endometrio/ovario) se observó grado histológico I en 63.5% vs. 68.2%; etapa I 63.6% vs. 68.2%; aneuploidia 62.5% vs. 71.4%. Esta entidad se detecta durante la laparotomía estadiadora y cito-reductora para cáncer de ovario.

Hasta el momento no se han definido criterios histopatológicos específicos para discriminar esta entidad; sin

Correspondencia: Servicio de Oncología Médica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. C/ Prof. Báguena, 1946009 Valencia, SPAIN Tel 34-96 111 4128 Fax 34-96 111 4344 correo electrónico: apoveda@fivo.org

embargo, podemos auxiliarnos de algunos criterios histológicos universales para cumplir con este objetivo. En todos los casos se debe evaluar la profundidad de la infiltración miometrial, la cual frecuentemente es menor a 50%, en la mayoría de los casos se observan histologías diferentes y el tumor ovárico generalmente se encuentra confinado.

Ante la presencia de un doble primario sincrónico se debe realizar laparotomía estadificadora y cito-reductora para cáncer de ovario. El estudio histopatológico debe informar el grado histológico, estado capsular, extensión cervical, infiltración miometrial y tipo histológico. El tratamiento adyuvante se considera de acuerdo con las características de la neoplasia de peor pronóstico. La terapia adyuvante, cuando se requiera, deberá ser individualizada.

Abordaje del cáncer limítrofe de ovario

Del cáncer limítrofe de ovario, 30-40% de los casos tienen implantes peritoneales extraováricos; 30% de las pacientes afectadas por esta entidad puede cursar con diseminación y potencialmente fallecer a causa de la enfermedad progresiva. Generalmente, las expectativas de sobrevida son optimistas; en la etapa I, la sobrevida global se ha calculado en 99%; en la etapa II, 98%; en la etapa III, 96%; y en la etapa IV, 77%.

En la actualidad, la cirugía radical continúa siendo el tratamiento convencional. Esta forma de tratamiento consiste en la realización de una histerectomía radical, salpingo-forectomía bilateral, lavado peritoneal, muestreo ganglionar pélvico y para-aórtico, resección tumoral y omentectomía. Al igual que en la fase invasora del cáncer epitelial del ovario, la estadificación de la neoplasia limítrofe es quirúrgico-patológica.

La cito-reducción óptima es un factor pronóstico de supervivencia. La recurrencia se observa entre 0 y 17% en etapas tempranas y entre 20 a 45% en fases avanzadas; generalmente, la recurrencia es tardía, observándose en promedio de cinco años. Un importante factor pronóstico es la presencia de implantes peritoneales invasores, ya que frente a su identificación la incidencia de recurrencia es mayor.

El tratamiento quirúrgico en las pacientes jóvenes con etapa IA puede ser integrado por la cirugía conservadora (preservación de útero y ovario contralateral). Frente a la cirugía conservadora la recurrencia parece ser más alta; no obstante, en múltiples ocasiones, este grupo de pacientes puede ser tratado nuevamente con cirugía.

Hasta el momento, el valor de la quimioterapia adyuvante es controversial. En caso de detectarse implantes invasores extra-ováricos y de la etapa clínica avanzada, las pacientes podrían ser candidatas a quimioterapia adyuvante. El esquema de tratamiento propuesto es con base en taxanos y análogos de platino durante seis ciclos. Al momento no existe evidencia para considerar la participación de la radioterapia ni hormonoterapia en fase adyuvante de esta neoplasia.

Abordaje en pacientes con síndrome de mama-ovario

La mayoría de estos casos se deben a mutaciones de línea germinal de los genes BRCA1 y BRCA2. La mutación del gen BRCA1 implica un riesgo para desarrollar cáncer de mama de 60 a 85%, y para cáncer de ovario, de 15 a 40%. Actualmente, en nuestro país existe gran dificultad para llevar a cabo la determinación del BRCA.

Otros síndromes hereditarios pueden relacionarse con la presencia de cáncer de mama y ovario, entre ellos: síndrome de Cowden, cáncer colorrectal hereditario no polipósico, síndrome de Miur-Torre y síndrome de Peutz Jeghers.

En un estudio que analizó 49 casos de mujeres que desarrollaron las dos neoplasias, en 26 de ellas el primer cáncer fue el de ovario, y en 23, el de mama. En el grupo de pacientes con cáncer de ovario como evento inicial se identificó un intervalo entre la neoplasia de ovario y la de mama de 45 meses, el tiempo libre de progresión fue de 61 meses, y la supervivencia global, de 39 meses; mientras que para las pacientes que inicialmente desarrollaron el cáncer de mama, seguido del de ovario, estas cifras fueron de 86.4, 161 y 132 meses, respectivamente. En este estudio se calculó que 20% de las pacientes tenían mutación potencial del BRCA.

En toda paciente que se sospeche de cáncer de mama u ovario, la historia clínica debe detallar la presencia o ausencia de antecedentes personales de cáncer. En los antecedentes familiares de cáncer, se debe especificar sobre cáncer de mama, ovario, colon, tiroides, páncreas y/o cáncer de endometrio. Se recomienda definir el grado de parentesco de los familiares afectados, considerando como de primer grado a los padres, hermanos e hijos; y los de segundo grado a los abuelos, tíos y primos. Es importante interrogar la presencia de antecedentes familiares al menos en tres generaciones. El examen físico debe ser completo y se deberá ser minucioso al describir los hallazgos en la exploración mamaria y ginecológica. La sospecha de síndromes hereditarios se sustenta cuando:

- a) Se detecta la neoplasia en la paciente y en dos familiares de primero o segundo grado, considerados como premenopáusicas.
- b) La misma paciente tiene más de un cáncer relacionado con el síndrome.
- c) Un varón de la familia fue diagnosticado con cáncer de mama.
- d) El diagnóstico se ha realizado entre mujeres con etnias de alto riesgo.
- e) Se identifican antecedentes de cáncer de ovario en dos familiares de primero o segundo grado.

Entre mujeres sanas con alto riesgo para el desarrollo del síndrome de mama-ovario, sugerimos realizar vigilancia estrecha a través de un ultrasonido transvaginal y determinación sérica de antígeno CA 125 cada seis meses, mastografía y ultrasonido mamario cada año, ultrasonido tiroideo y tomografía computada abdominal o ultrasonido

abdominal anualmente; se sugiere realizar cada dos años la colonoscopia. Dentro de las opciones quirúrgicas para realizar la prevención, se consideró utilizar mastectomía y ooforectomía bilaterales.

En un estudio de 72 familias con síndrome de mama-ovario, 238 mujeres fueron sometidas a ooforectomía profiláctica: 16 tuvieron cáncer de mama localizado y 5 carcinomas peritoneal histología serosa. La mayoría de los casos se relacionaron con mutaciones del gen BRCA1.

Biología molecular

El interés por entender con mayor precisión el comportamiento biológico de la célula neoplásica en cáncer de ovario ha generado el desarrollo de diversas técnicas para llevar a cabo su estudio. Entre dichas técnicas se consideran las de análisis de ADN, ARN, como son southern-blot, western-blot, PCR, FISH, o bien, aquellas encargadas de la identificación de proteínas, como las técnicas empleadas por la inmunohistoquímica y ELISA.

Diversos elementos relacionados con el ambiente biológico del cáncer de ovario han sido sujetos de estudio, entre ellos: HER2 que se encuentra sobreexpresado en 4 a 80% de los casos, p53 en 23 a 80%, receptor del factor de crecimiento epidérmico en 0 a 63%, p21 en 91%, ki67 en 35 a 100%, PCNA, ILGFR-1, etcétera. La detección de sobreexpresión o amplificación de estos elementos ha sido analizada para evaluar su relación con el pronóstico de recurrencia y de vida de las pacientes, la predicción de la respuesta terapéutica a la quimioterapia y para la identificación de nuevos blancos terapéuticos; sin embargo, en la actualidad no se recomienda determinar rutinariamente ningún elemento.

Recientemente, el enfoque genético del cáncer de ovario ha derivado en el estudio de los micro-arreglos, con lo que se han logrado establecer algunas características específicas basadas en la integración de múltiples disfunciones de genes –conocidas como firmas genéticas– algunas de ellas con valor pronóstico respecto a la supervivencia, así como capacidad para predecir la respuesta terapéutica a quimioterapia.

Hemos recomendado que el estudio de la biología molecular y genético del cáncer de ovario únicamente se realice bajo estudios clínicos de investigación. No obstante, en toda paciente con cáncer de ovario se requiere obtener suficiente tejido para formar una base genética-epidemiológica, a través de estudios de inmunohistoquímica, o bien, mediante tejido congelado para estudios genéticos. La finalidad en ese tipo de ensayos deberá ser la de analizar el valor pronóstico, predictivo y/o terapéutico del o de los factores evaluables.

Bibliografía

1. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2000;88:2584-9.

2. Hess V, A'Hern R, Nasiri N, et al. Mucinous epithelial ovarian cancer: a separate entity requiring specific treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22:1040-4.
3. Chan JK, Zhang M, Kaleb V, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary – a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 2005;96:204-9.
4. Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus MM, et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* 2004;94:456-62.
5. Falkenberg SS, Steinhoff MM, Hogan WJ, et al. Synchronous endometrioid tumors of the ovary and endometrium: a clinicopathologic study of 22 cases. *J Reprod Med* 1996;41:713-8.
6. Eisner RF, Neiber RK, Berek JS. Synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract. *Gynecol Oncol* 1989;33:335-9.
7. Trimble CL, Trimble EL. Management of epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1994;55:s52-s61.
8. de Nictolis M, Montironi R, Tommasoni S, et al. Serous borderline tumors of the ovary: a clinicopathologic, immunohistochemical and quantitative study of 44 cases. *Cancer* 1992;70:152-70.
9. Lackman F, Carey MS, Kirk ME, et al. Surgery a sole treatment for serous borderline tumors of the ovary with noninvasive implants. *Gynecol Oncol* 2003;90:407-12.
10. Trimble CL, Kosary C, Trimble EL. Long term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 2002;86:34-7.
11. Zanneta G, Rota S, Chiari S, et al. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001;19:2658-64.
12. Levine DA, Gemignani ML. Prophylactic surgery in hereditary breast / ovarian cancer syndrome. *Oncology (Williston Park)* 2003;17:932-41.
13. Casey MJ, Synder C, Bewtra C, et al. Intra-abdominal carcinomatosis alter prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1, BRCA2 mutations. *Gynecol Oncol* 2005;97:457-67.
14. Srivastava A, McKinnon W, Word ME. Risk of breast and ovarian cancer in women with strong family histories. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:889-902.
15. Wooster R, Weber B. *Breast and Ovarian cancer*. N Engl J Med 2003;348:2339-47.
16. Felip E, Del Campo JM, Rubio D, et al. Overexpression of c-erbB2 in epithelial ovarian cancer. Prognostic value and relationship with response to chemotherapy. *Cancer* 1995;75:2147-52.
17. Eltabbakh GH, Belison JL, Kennedy AW, et al. P53 and HER2 overexpression in ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 1997;65:218-24.
18. Harlozinska A, Bar JK, Goluda M. P53, c-erbB2, and P21-ras expression in tumor effusion cells in patients with histopathologically different ovarian neoplasms. *Anticancer Res* 1997;17:3545-52.
19. Auranen A, Grénman S, Kleni PJ. Immunohistochemically detected p53 and HER2 expression and nuclear DNA content in familial epithelial ovarian carcinomas. *Cancer* 1997;79:2147-53.
20. Nijman HW, Kenemans P, Poort-Keesom RJ, et al. Influence of the chemotherapy in the expression of p53, HER2 and proliferation markers in ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;83:201-6.
21. Anreder MB, Freeman SM, Merogi A, et al. P53, c-erbB2, and PCNA status in benign, proliferative and malignant surface epithelial neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:310-6.
22. Ferrandina G, Ranelli FO, Lauriola L, et al. Cyclooxygenase-2 (Cox-2), epidermal growth factor receptor (EGFR), and HER2 expression in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85:305-10.
23. O'Neill CJ, Deavers MT, Malpica A, Foster H, McCluggage WG. An immunohistochemical comparison between low-grade and high-grade ovarian serous carcinomas: significantly higher expression of p53, MIB1, BCL2, HER-2/neu, and C-KIT in high-grade neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1034-41.
24. Nielsen JS, Jakobsen E, Holound B, Bertelsen K, Jakobsen A. Prognostic significance of P53, Her-2, and EGFR overexpression in borderline and epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:1086-96.
25. Kupryjanczyk J, Madry R, Plisiecka-Hatasa J, Bar J, Kraszewska E, Ziotkowska I, et al. TP53 status determines clinical significance of ERBB2 expression in ovarian cancer. *Br J Cancer* 2004;91:1916-23.
26. Spentzos D, Levine DA, Ramoni MF, et al. Gene expression signature with independent prognostic significance in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4700-10.
27. Spentzos D, Levine DA, Kolia S, et al. Unique gene expression profile based on pathologic response in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7911-18.

Cáncer epitelial de ovario. Quimioterapia en enfermedad recidivante

Ovarian epithelial cancer. Chemotherapy for recurrent disease

*Dolores Gallardo Rincón, **Eucario León Rodríguez, ***Patricia Cortés Esteban, ****Francisco Alexander Meza, *****Alejandro Padilla Rosciano, *****Juan U. Robles Flores, *****Jaime G. De la Garza Salazar, *****Patricia Baz Gutiérrez, ***Aura Erazo Valle, *****Rocío Brom Valladares, *****Héctor Martínez Said, *Flavia Morales Vázquez, *****Andrés Poveda

Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología. **Jefe del Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". *Departamento de Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. ****Oncología Médica, Guadalajara, Jal. *****Departamento de Piel y Partes Blandas, Instituto Nacional de Cancerología. *****Departamento de Ginecología, Instituto Nacional de Cancerología. *****Investigador Clínico del Instituto Nacional de Cancerología. *****Dirección Médica, Instituto Nacional de Cancerología. *****Departamento de Tomografía Axial Computada y Ultrasonido, Instituto Nacional de Cancerología. *****Servicio de Oncología Médica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología.*

Introducción

Dentro del cáncer de ovario epitelial recidivante se distinguen cuatro grupos: el recidivante sensible a platino, que es el que tiene un periodo libre de enfermedad (PLE) entre 6 y 24 meses y representa entre 30-50% de las pacientes; el recidivante tardío el cual, igual que el anterior, se considera sensible a platino y que presenta recidiva en un periodo mayor de 24 meses, constituye entre 10 a 20%; el refractario, que son las pacientes que progresan durante la primera línea de quimioterapia y que representa de 10 a 20%; y el denominado cáncer de ovario resistente, el que tiene un periodo libre de enfermedad menor que 6 meses y representa de 15 a 25%.

¿Cuál es el tratamiento de la paciente con enfermedad recidivante sensible a platino?

Incluye tanto a las pacientes con enfermedad recidivante con un periodo libre de enfermedad de 6 a 24 meses como la recidiva tardía de un PLE mayor que 24 meses. En estas pacientes se recomienda tratarlas con una combinación basada en platino. Los esquemas pueden ser: el empleo del mismo esquema de primera línea: paclitaxel más carboplatino, o bien, el uso de carboplatino más gemcitabina. Las pacientes con comorbilidad pueden ser tratadas con carboplatino como monodroga y aquellas que no puedan recibir a carboplatino, será paclitaxel.

La respuesta esperada con régimen basado en platino en estas pacientes dependerá del PLE. Si éste es de 5 a 12 meses, la respuesta será de 27%; asimismo, si es de 13 a 24 meses, la respuesta se podrá encontrar en 33%; y si ésta se presenta en un periodo mayor que 24 meses, la respuesta se podrá apreciar en 60%.¹

¿Existe un impacto en mejorar la supervivencia con tratamiento combinado de quimioterapia en la recurrencia en este grupo de pacientes?

Sí la hay. Se hace referencia al estudio ICON4/AGO-OVAR-2.2, en el que se compara carboplatino o cisplatino como monodroga contra carboplatino o cisplatino más paclitaxel (AUC 5/75 o 175-185 mg/m² + AUC 5/50) y al estudio AGO-OVAR/NCIC/ORTC, que se enfoca a carboplatino solo contra la combinación de carboplatino más gemcitabina (AUC 4 + 1000 mg/m² d1.8 cada 21 días). En ambos se demostró una mejor supervivencia libre de progresión de tres meses y una mejor supervivencia cuando se emplea la combinación (nivel de evidencia 1b).^{2,3}

Actualmente está en curso un estudio de la EORTC que evalúa el valor de la cirugía de la cito-reducción secundaria en pacientes con intervalo libre de enfermedad mayor que 24 meses y con poco volumen tumoral (1-3 implantes); esto se aprecia como una posibilidad viable.

¿Cuál es el tratamiento de la paciente con enfermedad recidivante refractaria y resistente a platino?

Se recomienda que sean tratadas con monodroga. Debido a que no existe un tratamiento estándar, los medicamentos que se consideran más activos son: topotecan, etoposido oral, doxorubicina liposomal, vinorelbina. La selección del fármaco dependerá de la toxicidad esperada, así como de la accesibilidad y comorbilidad de las pacientes. También cabe destacar que estas pacientes son susceptibles de ser consideradas para estudios clínicos.

Con el topotecan, a una dosis de 1.5 mg/m² por cinco días cada 21 a 28 días, la toxicidad hematológica puede ser una limitante, especialmente en pacientes multitratadas. Actualmente

se ensaya topotecan semanal en donde la dosis puede ser escalada a 3 o 4 mg/m²; y en donde las respuestas podrían ser superiores, la administración semanal hace que la tolerancia hematológica sea mejor, no obstante el uso de una dosis más alta. El etoposido oral: 35 mg/m² diario por 14 a 21 días, (media ampollita de 100 mg en un poco de jugo de naranja); la doxorubicina 45 mg/m² cada 21 días; la vinorelbina 25 mg/m² cada 21 días. Las respuestas con estos fármacos que se consideran activos en COE recidivante son de alrededor de 20%.

Cuando se comparó topotecan 1.5 mg/m² por 5 días contra paclitaxel, 175 mg/m² en un estudio de 226 pacientes, la respuesta encontrada fue de 20% contra 13% de respuesta;^{4,5,6} siendo de peor pronóstico de respuesta las pacientes con COE refractario, documentándose una respuesta en este grupo de 10-15%, mientras que las pacientes resistentes, en ellas se puede esperar una respuesta de 25-40%.

Conducta a seguir en las pacientes con recaída por elevación de marcador

Se recomienda que cuenten con un estudio tomográfico de abdomen y pelvis de tipo helicoidal o de multicortes, procediendo a toma de biopsia. En caso de encontrar enfermedad medible, ya sea uni o bidimensional, se optará por proporcionar quimioterapia.

Respecto al uso de la tomografía con emisión de positrones (PET), éste puede ser útil en aquellas pacientes en que la tomografía computada helicoidal o multicorte sea

negativa, ya que mediante el PET se puede apreciar mejor la enfermedad ganglionar en cualquier sitio, así como enfermedad hepática y pulmonar.

La peritonectomía es un procedimiento que sólo debe realizarse bajo un estudio clínico de investigación. Se indica en pacientes con recaída, cuyas características de enfermedad hacen pensar la posibilidad de dejar a las pacientes con enfermedad mínima menor que 2 mm. Luego de mapear aproximadamente 20 regiones de la cavidad peritoneal, se procede a aplicar hipertemia de 43°C combinada con quimioterapia intraperitoneal y sistémica. El procedimiento no deberá rebasar las 10 horas de intervención y se sugiere no realizar más de una anastomosis intestinal. Asimismo, se realizan las ostomías necesarias y se inicia terapia con uso de concentrados plasmáticos, ya que se puede presentar un cuadro de coagulopatía de consumo. La nutrición deberá ser parenteral en todos los casos.

Bibliografía

1. Markman M, Rothman R, Hakes T. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *JCO* 1991;9(3):389-93.
2. CON and AGO Collaborator's. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in woman with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO OVAR 2.2 trial. *Lancet* 2003;2099-2106.
- 3.- Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine/ carboplatin vs carboplatin in platinum sensitive recurrent ovarian cancer. Results of a Gynaecologic Cancer Intergroup randomized phase III Trial of the AGO OVAR, the NCIC CTG and EORTC GCG. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;449(Abstract 5005).
4. Ten Bokkel. *J Clin Oncol* 1997;15:2183.
5. Gordon. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:380.
6. Piccart. *J Clin Oncol* 2000;18:1143.

Cáncer epitelial de ovario. Quimioterapia intraperitoneal

Ovarian epithelial cancer. Intraperitoneal chemotherapy

*Jorge Luis Martínez Tlahuel; **Dolores Gallardo Rincón; ***Héctor Martínez Said;
***Francisco Javier Ochoa Carrillo

Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología; **Departamento de Oncología Médica, Clínica de Ovario, Instituto Nacional de Cancerología; *Subdirección de Cirugía, Instituto Nacional de Cancerología.*

Introducción

Una de las principales características del cáncer epitelial de ovario es la diseminación, a través de la cavidad peritoneal, de la enfermedad que comúnmente acompaña al diagnóstico. El abordaje convencional del cáncer epitelial de ovario en la etapa clínica III/IV es la cirugía con cito-reducción óptima, seguida de quimioterapia sistémica.

El tratamiento de primera línea con carboplatino/paclitaxel alcanza una tasa de respuesta tan alta como 70-80%, siendo, en la mayoría de los casos, respuestas clínicas completas;¹ sin embargo, aun cuando las laparotomías de segunda vista son negativas en 20-40% de los casos, esto no necesariamente traduce la curación en la mayoría de los pacientes. Cerca de 47% de estos pacientes tendrán recaída en los primeros cinco años, mientras que en la etapa clínica III a/b, la supervivencia libre de enfermedad no excede por lo general los 18 meses y la supervivencia a cinco años es de 48-85%. Por lo tanto, la quimioterapia intraperitoneal (IP) es un abordaje razonable en el tratamiento de esta enfermedad, y ha sido extensamente investigado en escenarios preclínicos y clínicos.

Actualmente existen tres ensayos clínicos fase III que comparan el uso de la quimioterapia sistémica versus quimioterapia intraperitoneal. Aunque todos estos estudios han demostrado un beneficio en la supervivencia con la quimioterapia IP, este abordaje terapéutico no ha sido aceptado como un tratamiento estándar para pacientes seleccionados con cáncer de ovario.

En este apartado se discutirán los problemas actuales y las perspectivas a futuro de la quimioterapia IP.

Definición

La quimioterapia intraperitoneal es la administración directa de agentes citotóxicos a la cavidad peritoneal. Asimismo, es una estrategia diseñada para incrementar la exposición de la droga al tumor que se encuentra confinado en esta cavidad, mientras se disminuye la toxicidad limitante de dosis, asociada normalmente con el uso de la quimioterapia sistémica. Este método permite administrar concentraciones mayores de un agente citotóxico, que pueden ser toleradas en la circulación sistémica.²

Estudios fase III de quimioterapia intraperitoneal versus quimioterapia basada en platino

El primer estudio fue publicado en 1996,³ y fue conducido por el Grupo Oncológico del Suroeste (SGOW) y por el Grupo Oncológico de Ginecología (GOG 104). En este ensayo, los pacientes con enfermedad residual (< 2 cm) fueron aleatorizados a recibir seis ciclos de quimioterapia con ciclofosfamida (600 mg/m²) más quimioterapia IP o sistémica con cisplatino (100 mg/m²); los ciclos de quimioterapia se administraron cada tres semanas. De los 546 pacientes elegibles, el grupo de quimioterapia IP demostró de manera significativa un incremento en la mediana de supervivencia (49 meses; IC 95%, 42-56) comparado con el grupo de tratamiento intravenoso (41 meses; IC 95%, 34-47). Por su parte, la razón de riesgo para el riesgo de muerte fue de 0.76 (IC 95%, 0.61-0.96); p = 0.02) en favor de la quimioterapia IP.

De los principales efectos adversos observados, el dolor abdominal de moderado a severo se presentó exclusivamente en el grupo de quimioterapia IP; además, se observó neutropenia, pérdida auditiva y toxicidad neuromuscular grado II-IV, en el grupo de terapia intravenosa.

En el segundo estudio, también conducido por el GOG y SWOG y publicado en 2001, los pacientes fueron aleatorizados para recibir paclitaxel 135 mg/m² IV en infusión de 24 h, seguido de cisplatino 75 mg/m² cada tres semanas por seis ciclos o carboplatino IV (AUC 9) cada 28 días por dos ciclos, seguido de paclitaxel 135 mg/m² en infusión de 24 h, y cisplatino IP 100 mg/m² cada tres semanas por seis ciclos. La supervivencia libre de progresión (supervivencia media fue de 28 vs 22 meses, con un riesgo relativo de 0.78; log-rank p: 0.01, una cola) y la supervivencia global (media 63 vs 52 meses; con un riesgo relativo de 0.81, p: 0.05, una cola) de los 426 pacientes elegibles fue en favor del grupo de quimioterapia IP. La toxicidad hematológica, gastrointestinal y metabólica grado III, fue significativamente mayor en el grupo de quimioterapia IP. Cerca de 18% de los pacientes asignados al grupo de tratamiento IP recibieron menos de dos ciclos de quimioterapia IP.

El tercer ensayo lo realizó el GOG y está publicado como abstract en el 2002⁵. En este estudio, 417 pacientes en etapa clínica III fueron aleatorizados para recibir paclitaxel IV 135

mg/m²/24h seguido de cisplatino IV (75 mg/m²) o paclitaxel IV 135 mg/m²/24h, seguido de cisplatino IP 100 mg/m² más paclitaxel IP 60 mg/m² en el día 8. El tratamiento fue administrado cada 21 días durante seis ciclos. El riesgo relativo de recurrencia fue de 0.73 en el grupo de quimioterapia IP *versus* el de quimioterapia sistémica; sin embargo, hubo un número significativamente mayor de pacientes que presentaron leucopenia, trombocitopenia, toxicidad renal, neurológica y gastrointestinal grado III/IV, además de dolor abdominal en el grupo de quimioterapia IP *versus* el de quimioterapia sistémica. En la Tabla 1 se muestra un resumen de los tres estudios mencionados.

¿Cuál es la razón de no haber adoptado a la quimioterapia IP como un estándar de manejo en los pacientes con cáncer epitelial de ovario?

En el estudio de Alberts, una simple comparación entre quimioterapia IP y sistémica, hubo un modesto incremento en la supervivencia global; sin embargo, estos resultados llegaron a destiempo, ya que la quimioterapia administrada fue con un agente alquilante y no con el esquema estándar actual de manejo (carboplatino/paclitaxel).

Por otra parte, en los estudios GOG 114 y GOG 172, se administró quimioterapia adicional en el brazo experimental (carboplatino y paclitaxel intravenoso, respectivamente). Esto provoca que los grupos de tratamiento no sean homogéneos y por lo tanto los resultados sean difíciles de comparar. Por otra parte, hubo mayor toxicidad hematológica en el grupo experimental; por ejemplo, en el GOG 114, la administración de carboplatino a un área bajo la curva (AUC) de 9 IV, trajo como consecuencia que sólo una quinta parte de los pacientes en este grupo recibiera dos o menos ciclos de quimioterapia IP, debido a neutropenia y trombocitopenia prolongada; además, en ninguno de estos estudios existió una correlación entre la supervivencia y la carga tumoral. Algunos autores mencionan un índice elevado de complicaciones relacionados con la inserción del catéter que los hace clínicamente imprácticos.¹⁰

Conclusiones

A pesar de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos

fase III de quimioterapia IP con cisplatino que han demostrado un beneficio en la supervivencia global, la interpretación de estos resultados es controvertida; además, existen algunos otros inconvenientes (diferentes esquemas y dosis de tratamiento, problemas asociados con el catéter, toxicidad y entrenamiento explícito en el equipo de manejo) que limitan esta modalidad de tratamiento, por lo que actualmente no se considera un estándar de manejo.

Perspectivas a futuro

El carboplatino es actualmente el estándar de manejo en combinación con paclitaxel, en pacientes con cáncer epitelial de ovario, debido a su menor toxicidad y a su efectividad comparada con el cisplatino. Existen reportes que demuestran tasas de respuestas de 69-74% con el uso de carboplatino IP, en segunda línea de manejo.^{11,12} Será prudente realizar estudios fase III con el uso de carboplatino IP *versus* IV.

Quimioterapia IP más hipertermia

Introducción

La administración local (cavidad peritoneal) de quimioterapia bajo ciertas condiciones (elevación de la temperatura por arriba de los rangos normales) es conocida como quimioterapia intraperitoneal con hipertermia (QIPHT).¹³

Desde hace muchos años se conocen los efectos antitumorales de la hipertermia; sin embargo, fue hasta 1980 cuando Spratt utilizó quimioterapia IP con hipertermia en el manejo del pseudomixoma peritoneal. Los efectos biofísicos de la hipertermia son poco entendidos, aunque han sido propuestos algunos mecanismos como la desnaturalización de las proteínas de membrana, incremento en la permeabilidad vascular, cambios en los mecanismos de reparación y síntesis del ADN; además, la QIPHT favorece la difusión de las drogas en la cavidad peritoneal y tiene efectos mecánicos contra el cáncer, debido a los filtros que se encuentran en los circuitos de purga.^{13,14}

Las principales drogas utilizadas en este contexto son el cisplatino, carboplatino, doxorubicina y mitoxantrona. Existen dos modalidades de manejo para su aplicación clíni-

Tabla 1. Resumen de los tres ensayos clínicos fase III que comparan el uso de quimioterapia IP *versus* quimioterapia sistémica.

Estudio	Mediana SLP (m)	Mediana SLP (m)	Odds Ratio	Mediana SG (m)	Mediana SG (m)	Odds Ratio
	IV	IP				
GOG 104 Alberts	-	-	-	41	49	0.76 P: 0.02
GOG 114 Markman	22	28	0.78 P:0.01	52	63	0.81 P:0.05
GOG 172 Armstrong	19.3	24.3	0.79 P: 0.01	-	-	-

Modificado de la referencia 6.

ca: la técnica abierta y la cerrada. Uno de los principales objetivos de la cirugía es realizar una cito-reducción óptima y lisis completa de todas las adherencias intrabdominales para crear un ambiente óptimo para la exposición de la droga a la cavidad peritoneal. Desafortunadamente, a menudo la extracción completa de la enfermedad macroscópica no es posible.

Sugarbaker desarrolló un procedimiento quirúrgico con el fin de completar una cito-reducción óptima, consistente en seis procedimientos de peritonectomía que pueden llevarse en forma separada o en conjunto, además de formular un método objetivo para obtener una puntuación de la presencia y tamaño del tumor macroscópico en las diferentes regiones del abdomen antes y después de la cirugía, para así no realizar cirugías en pacientes de alto riesgo y disminuir la morbilidad postoperatoria.¹⁵

Cito-reducción secundaria e IPHT en cáncer de ovario

En la bibliografía, respecto a ello existen sólo series de casos reportados. Van der Vange¹⁵ demostró que la QIPHT con cisplatino 50-70 mg/m², a una temperatura de 40°C durante 90 minutos en pacientes con cáncer de ovario recurrente es un procedimiento factible y con un adecuado perfil de toxicidad, debido a la ausencia de complicaciones perioperatorias. Hager y cols.¹⁶ evaluaron de manera prospectiva la QIPHT en la supervivencia y calidad de vida en pacientes con cáncer de ovario avanzado. Treinta y seis pacientes fueron reclutados, todos ellos habían progresado a la quimioterapia sistémica. La temperatura intraperitoneal fue de 42-43°C. La supervivencia media fue de 19 ± 4 meses, con una supervivencia global a cinco años de 16%, mientras que los eventos adversos fueron moderados. Por lo tanto, los autores concluyen que este tratamiento es factible, seguro y puede mejorar los resultados de las pacientes con enfermedad avanzada como terapia de salvamento, en el tratamiento de segunda línea o aun como consolidación o mantenimiento después de la quimioterapia de inducción.

Por su parte, Gori¹⁷ investigó el efecto de la QIPHT como terapia de consolidación en cáncer epitelial de ovario estadio clínico III/IV, posterior a la cirugía cito-reductora y quimioterapia sistémica basada en cisplatino. En este estudio, los autores compararon la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global y los eventos adversos con un grupo control (pacientes que rechazaron la segunda vista y la QIPHT). Se reclutaron 29 pacientes en un periodo de 6 años; la QIPHT se realizó con la técnica de abdomen abierto con cisplatino 100 mg/m² durante 60 minutos a 41-43°C. La supervivencia y el número de recaídas a cinco años fue mejor en el grupo experimental, aunque estas diferencias no fueron significativas; sin embargo, los autores sugieren que esta técnica puede ser factible, tolerable y con futuro en la terapia de consolidación.

Finalmente, Piso¹⁸ reportó los resultados de 19 pacientes con carcinomatosis peritoneal por cáncer epitelial de ovario primario o recurrente, de la cito-reducción completa que incluía un número variable de procedimientos de peritonectomía más quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria con

hipertermia; utilizó la técnica abierta con cisplatino o mitoxantrona. La mediana de supervivencia fue de 33 meses, al tiempo que la supervivencia a cinco años fue de 15%. Los autores concluyen que, en un grupo selecto de pacientes con bajo volumen tumoral, con procedimientos de peritonectomía para producir una cito-reducción completa, se puede mejorar el pronóstico.

Limitaciones

No existen estudios prospectivos que evalúen la superioridad de este tratamiento agresivo; sin embargo, parece ser un procedimiento factible, seguro y con futuro.

Bibliografía

1. Markman M. Intraperitoneal Therapy of Ovarian Cancer. *Seminars in Oncology* 1998;25:356-60.
2. Deraco M, Raspagliesi F, Kusamura S. Management of peritoneal surface component of ovarian cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:561-83.
3. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N England J Med* 1996;335:1950-5.
4. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carosin LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-7.
5. Armstrong DK, Bundy BN, Borgen R, Lele SB, Walker J, Copeland LJ, et al. Randomized phase III study of intravenous (IV) paclitaxel and cisplatin versus IV paclitaxel, intraperitoneal (IP) cisplatin and IP paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): a Gynecologic Oncology Group trial (GOG 172). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 [Abstr # 803].
6. Fujiwara K, Markman M, Morgan M, Coleman R. Intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2005;97:10-5.
7. Matthew H Katz, Robert M Barone. The rationale of perioperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal surface malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:673-88.
8. McGuire WP, Hoskin WJ, Brady MF, Kucera PR, Patridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer. *N Eng J Med*,1996;334:1-6.
9. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken JB. 3th International Ovarian Cancer Consensus of GCIC. *Annals of Oncology* 2005;16(Suppl 8).
10. Makhija S, Leitao M, Bellin N, Almadrone L, Leon L, Spriggs R, Barakat R. Complications Associated with Intraperitoneal Chemotherapy Catheters. *Gynecologic Oncology* 2001;81:77-81.
11. McClay EF, Braly PD, Kirmani S, Plaxe SC, Kim S, McClay ME, et al. A phase II trial of intraperitoneal high-dose carboplatin and etoposide with granulocyte macrophage-colony stimulating factor support in patients with ovarian carcinoma. *J Am Clin Oncol* 1995;13:23-6.
12. Speyer JL, Beller U, Colombo N, Sorich J, Wernz JC, Hochster H, et al. Intraperitoneal carboplatin: favorable results in women with minimal residual ovarian cancer alter cisplatin therapy. *J Clin Oncol* 1990;8:1335-41.
13. Sticca R, Dach B. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:689-701.
14. Sugarbaker P, Stuart A, Yoo D. Strategies for management of the peritoneal surface component of cancer: cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy. *J Oncol Pharm Practice* 2005;11:111-9.
15. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29-42.
16. van der Vange N, van Goethem AR, Zoetmulder FA, Kaag MM, van de Vaart PJ, Bokkel WW. Extensive cytoreductive surgery combined with intraoperative intraperitoneal perfusion with cisplatin under hyperthermic conditions (OVHIPEC) in patients with recurrent ovarian cancer: a feasibility pilot. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:663-8.
17. Hager ED, Dziambor H, Omán D, Muhe N, Strama H. Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy of patients with chemotherapy-resistant peritoneal disseminated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(Suppl 1):57-63.
18. Gori J, Castaño R, Toziano M, Habich D, Staringer J, de Quiros D, Felci N. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:233-9.
19. Piso P, Dahlke MH, Loss M, Schlitt HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World Journal of Surgical Oncology* 2004;2.

Cáncer ovárico: ¿Hay buenas noticias?

Ovarian Cancer: Are the news good enough?

*Andrés Poveda

*Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Palabras clave: Cáncer ovárico; diagnóstico temprano; nuevos objetivos terapéuticos; Simposio de Valencia; tratamiento estándar.

Resumen

El cáncer ovárico se mantiene como la cuarta causa de muerte en mujeres, y como el más letal de los tumores ginecológicos. Se trata de aclarar qué está basado en pruebas y qué no. En el presente artículo se presentan avances actuales para lograr un diagnóstico temprano de los conocimientos adquiridos sobre nuevos marcadores tumorales. También se analizan las controversias acerca de la importancia de la cirugía conservadora y la que tiene la intervención en casos de enfermedad recurrente. Asimismo se presenta una actualización del tratamiento estándar actual, las nuevas tendencias terapéuticas e importantes temas relacionados con la era molecular.

Buscar el consenso internacional es un gran reto, pero brinda la oportunidad de poner a prueba los numerosos regímenes de mayor eficacia en relación con una sola población de estudio, en vez de llevar a cabo muchos estudios pequeños. Si en realidad se quiere obtener más pronto las respuestas a preguntas importantes, el establecimiento de una red de grupos nacionales e internacionales podrá facilitar la tarea.

Introducción

El cáncer ovárico (CO) es el tumor ginecológico que ocupa el segundo lugar en frecuencia, con alrededor de 48,000 nuevos casos al año en Europa y 25,550 en Estados Unidos. El CO tiene un alto índice de mortalidad y esta enfermedad maligna (el más letal de los tumores ginecológicos) ocupa el cuarto lugar en frecuencia como causa de muerte de mujeres, después de las neoplasias pulmonares, mamarias e intestinales. En la revisión anual de muertes por cáncer se encontró que en Europa fallecen aproximadamente 31,000 mujeres al año por esta causa, y en Estados Unidos, el número es de 16,000.

Correspondencia: Servicio de Oncología Médica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. C/ Prof. Báuena, 1946009 Valencia, SPAIN Tel 34-96 111 4128 Fax 34-96 111 4344 correo electrónico: apoveda@fivo.org

En los pasados 20 años, el pronóstico de CO fue mejorando gracias a los progresos de la quimioterapia y la cirugía. Las cifras del reporte anual FIGO indican que la supervivencia general (SG) a cinco años y en la etapa IV se incrementó en forma impresionante de 1980 a 1995, pasando de 30.9 y 4%, respectivamente en 1980, a 35 y 8.0% entre 1982 y 1986, hasta 48.8 y 16.8% de 1993 a 1995.¹ Se aprecia que la mejoría en las tasas de supervivencia coincidió con la introducción de quimioterapia basada en el platino, al principio de la década de 1980, y de los taxanos, en el decenio de 1990.

En opinión de este autor, las recomendaciones que se han dado para lograr una mayor especialización quirúrgica constituyen la otra causa de que mejorase la supervivencia;² sin embargo, ha sido lento el avance hacia un “tratamiento óptimo”, tanto en las primeras etapas como en las avanzadas de cáncer ovárico. A pesar de los progresos alcanzados con la introducción de los compuestos de platino y los taxanos a la terapéutica de primera línea y la mayor especialización quirúrgica, la tasa de mortalidad continúa en niveles altos.

Son dos las razones fundamentales de esta elevada mortalidad, por lo que el pronóstico de la enfermedad aún es malo. En primer lugar, debido a la ineficacia (y poca redituabilidad) de los programas de detección para diagnóstico temprano, éste sigue siendo tardío: más de 66% de los casos son diagnosticados cuando el tumor ya está en etapas avanzadas. La segunda causa tiene que ver con la técnica: sólo en 35% de los casos se practica una cirugía óptima de reducción de la masa tumoral. En esto influyen la extensión de la enfermedad y la experiencia del cirujano.^{3,4}

¿En realidad son importantes estos avances para la supervivencia? Lo que es de mayor importancia, ¿se pueden aplicar en todo el planeta? En septiembre de 2004 se realizó en Alemania la Conferencia de Consenso sobre Cáncer Ovárico (CCCO), organizada por el Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG, Grupo Internacional de CO). En esta conferencia se demostró que la población beneficiada por estos progresos aumenta cada vez más: mientras más grupos trabajan en colaboración, mayor la cantidad de personas beneficiadas por los avances. La GCIC (Organización

Internacional de Grupos que Colaboran en Investigaciones Clínicas sobre Cáncer Ginecológico) incluye a 15 grupos nacionales e internacionales, así como cuatro organizaciones gubernamentales de cuatro continentes y en 2005 atendió a una población de alrededor de 800 millones de personas.⁵ Ahora se comentarán las noticias más importantes respecto al diagnóstico y tratamiento de CO desde 2003.⁴

DetECCIÓN

Para esta edición del simposio no se recibieron noticias sobre detección de CO. El fundamento para la detección de estas neoplasias es que los resultados mejorarán si la enfermedad es diagnosticada y tratada en sus primeras etapas. Como se indicó hace dos años,⁴ es posible descubrir el CO en mujeres asintomáticas mediante diversas pruebas de detección.⁶ El CA125 sérico es el marcador tumoral más estudiado para detección de CO. La concentración de CA125 en mujeres que no tienen estos tumores es constante o disminuye con el tiempo, mientras que en quienes padecen la enfermedad, ésta generalmente aumenta. Esto se ha integrado a un algoritmo en el que se manejan edad, rapidez de variación de CA125 y su concentración absoluta, para calcular un factor individual de riesgo de desarrollar cáncer ovárico (RCO).⁷ Esta técnica fue integrada al actual Estudio en Colaboración sobre Detección de Cáncer Ovárico, que se realiza en el Reino Unido (UKCTOCS).

La ecografía transvaginal es otro elemento de todas las estrategias de detección actuales, como prueba única o examen secundario, después de los estudios de detección por CA125 sérico (detección multimodal). En las mujeres asintomáticas con alta concentración de CA125 sérico y morfología ovárica anormal en la ecografía, el riesgo de cáncer ovárico se multiplica por 327 (IC 95%, con límites de 156 y 638), en comparación con las que tienen altos niveles de CA125, pero morfología ovárica normal.⁸

De esto han surgido dos estrategias de detección distintas: una se basa en detección por ecografía, como prueba primaria; la otra incluye la medición del marcador tumoral CA125 como examen inicial y la ecografía como segundo estudio (detección multimodal). Los datos generales de estudios prospectivos para la detección de cáncer ovárico indican que la detección multimodal tiene mayor especificidad y valor pronóstico positivo, mientras que la detección basada en ecografía parece tener mayor sensibilidad, aunque es menos útil para decidir la intervención quirúrgica, debido a que a veces da resultados falsos positivos.⁹

Con los datos obtenidos, se diseñó el estudio UKCTOCS con tres grupos, con testigos y distribución al azar, en el que participaron 200,000 pacientes posmenopáusicas en el Reino Unido. También se realiza una segunda investigación (UKFOCSS) para valorar el impacto de la detección en la población de alto riesgo de mujeres con amplios antecedentes familiares de cáncer ovárico.

Para esta edición del simposio no se recibieron novedades al respecto. En la próxima década, cuando se disponga de la información obtenida en esos estudios, se definirá el lugar que ocupa la detección de CO en estas dos poblaciones.

DIAGNÓSTICO TEMPRANO

En más de 66% de los casos de cáncer ovárico, se establece el diagnóstico de cáncer ovárico en etapas avanzadas de la enfermedad. Uno de los temas más imperativos en cáncer ovárico es la detección temprana. El descubrimiento de biomarcadores que permitan detectar el cáncer durante la etapa I, cuando es posible curar a más de 90% de las pacientes por cirugía o quimioterapia, cambiaría en forma impresionante las perspectivas para las mujeres que padecen esta enfermedad. Se necesitan biomarcadores específicos de cáncer ovárico para diagnóstico, establecer el grado de avance del mal y vigilancia de la paciente.

En esta era proteómica, se sabe que el CO, al igual que todos los cánceres, es causado por productos proteínicos anormales producidos por genes anómalos. La desregulación genética, por mutación, reordenamiento, pérdida, amplificación o amortiguamiento genera proteínas modificadas que alteran la capacidad del proteoma para cumplir su función con normalidad. Es posible que las proteínas que circulan en la sangre se repitan en determinadas secuencias que brinden información diagnóstica. La proteómica registra las consecuencias funcionales de los cambios genéticos.¹⁰

En 2003, Kohn y cols.¹¹ informaron sobre resultados que concuerdan con los obtenidos por muchos otros grupos de investigadores en la aplicación preliminar de esta tecnología y demuestran que esta nueva tecnología de biomarcadores resulta muy promisorio. La demostración de sensibilidad y especificidad de 99 a 100% indica que estas técnicas tienen la potencia necesaria para detectar las señales de cáncer ovárico que se requieren de un biomarcador realmente eficaz. Es necesario realizar estudios prospectivos y ciegos a gran escala para determinar la solidez de estos primeros resultados y establecer las bases para aplicarlos en investigaciones prospectivas de detección.

El problema es definir qué técnica es reproducible y confiable, por lo que se deberán aplicar normas apropiadas.

Las cuestiones que habrán de resolverse en los estudios actuales son:

- ¿Cómo distinguir las masas pélvicas malignas de las que no lo son, en un estudio de detección secundaria prequirúrgica?
- ¿Cómo identificar a las mujeres con la enfermedad en sus primeras etapas de las que padecen etapas avanzadas del trastorno?
- ¿Cómo identificar en muestras séricas tomadas antes de la cirugía a las pacientes con CO en etapa I que sufrirán recaídas y si este perfil persistirá después de cirugía y quimioterapia?

- ¿Cómo distinguir el progreso de enfermedad maligna en mujeres con CO avanzado que lograron una primera remisión de la enfermedad?

Los autores concluyen que las tecnologías proteómicas tienen la capacidad para desarrollar los conocimientos y la comprensión clínica de cáncer ovárico al desplazar el punto de atención hacia el tumor y su microambiente. Será de gran ayuda para los clínicos que puedan tomar decisiones racionales en el diagnóstico y tratamiento de mujeres con este cáncer.¹⁰

El único biomarcador aprobado para cáncer ovárico es CA125, pero se requieren de nuevos marcadores. El ya aprobado no tiene la sensibilidad ni la especificidad necesarias para cáncer ovárico, ya que la sensibilidad sólo se eleva a 50% en mujeres con la enfermedad en etapa I; este factor aumenta a más de 80% en las que padecen CO en etapa avanzada.

El CA125 también carece de la especificidad adecuada, lo que se demuestra por el aumento de este factor en relación con enfermedad benigna y maligna en mamas y de colon, irritaciones peritoneales y enfermedades ginecológicas benignas, entre otras. A pesar de ello, algunos autores concluyen que CA125 constituye un factor pronóstico independiente en mujeres con CO en etapa I,¹² pero sólo está aprobado para monitoreo de la remisión; se podría utilizar como marcador de respuesta en investigaciones de fase II. Así, en 19 estudios de fase II, se ha observado una reducción de 50 a 75% en la concentración de CA125 que se correlaciona con las tasas de respuesta a diversos fármacos citotóxicos en más de 1,000 pacientes.¹³ Únicamente 50% de las mujeres con cáncer ovárico satisfacen los criterios RECIST, ya que la mayoría de ellas tiene elevados niveles séricos de CA125. Por lo tanto, es posible utilizar este marcador como criterio de referencia primario, ya que puede duplicar su acumulación.⁵

Distintos investigadores han evaluado más de 30 marcadores séricos, solos y en combinación con CA125. Algunos de los más destacados son: HE4 (de sensibilidad similar a la ce CA125, pero mayor especificidad), mesotelina, M-CSF, osteopontina, calicreína(s) y receptor de EGF soluble.¹⁴ Varios grupos de investigadores trabajan en colaboración para realizar un estudio simultáneo con múltiples marcadores séricos en pequeños volúmenes de suero.

Cirugía

La intervención quirúrgica es crucial en el tratamiento de CO y deben practicarla especialistas. El tratamiento primario de esta enfermedad se basa principalmente en estudios en los que se ha demostrado que una operación óptima puede incrementar significativamente las tasas de supervivencia (de 17 a 37 meses) y la respuesta total a la quimioterapia (de 20 a 50%).¹⁵

Junor también informó que la supervivencia depende de la preparación y el grado de especialización del cirujano, ya que la supervivencia a tres años es 25% mayor en las pacientes a quienes un ginecólogo especializado les extirpó un tumor ovárico.¹⁶ No obstante, a menudo la cirugía y la clasificación por etapas dificulta la interpretación de algunos estudios respecto a resultados óptimos.¹⁷

Actualmente se administra quimioterapia después de la resección quirúrgica y no se recomienda sustituir la cirugía con quimioterapia; sin embargo, están en proceso varias investigaciones clínicas basadas en las nuevas estrategias terapéuticas y es muy probable que encuentren un buen tratamiento alternativo en el futuro.

El diseño de estudios clínicos con nuevas combinaciones de fármacos contra CO resulta complicado por la gran heterogeneidad de las pacientes que sufren esta enfermedad. En 2004, el tercer CCCO internacional realizó una serie de recomendaciones acerca de la extensión de la cirugía en pacientes que participaban en las investigaciones sobre quimioterapia de primera línea. De acuerdo con los lineamientos de FIGO, primero se debía establecer la etapa de la enfermedad; por ejemplo, esto incluye la toma de al menos una muestra de ganglio linfático y la clasificación por etapas enafección peritoneal durante las primeras etapas de enfermedad invasora (FIGO–IIA), es decir, se requiere por adelantado el máximo esfuerzo quirúrgico de cito-reducción con la finalidad de no dejar enfermedad residual.⁵

De acuerdo con los artículos presentados en este tema de cirugía conservadora, sólo se deberían considerar casos específicos, como los de etapa Ia (grado 1) bien diferenciados, en pacientes de poca paridad a las que sea posible vigilar de cerca.^{18,19}

Aún no se ha definido con claridad la importancia de la cirugía de cito-reducción (CC) en caso de cáncer ovárico recurrente (COR). El grupo AGO llevó a cabo un estudio retrospectivo destinado a evaluar los criterios para COR. De 2000 a 2003, 25 instituciones registraron intervenciones de CC realizadas en mujeres con COR epitelial recurrente. Se logró la resección total del tumor en 133 casos (50%) y la eliminación total se relacionó con mayor supervivencia que la de pacientes en quienes quedó tumor residual. La mediana de supervivencia en las que tuvieron resección total fue de 43.5 meses, y en las demás, sin importar el tamaño del tumor residual, fue de 19.0 meses (HR 4.33, IC de 95%, de 2.53 a 7.43; $p = 0.0001$). Mediante un análisis de diversas variables se demostró que los siguientes factores influyen en forma significativa en la probabilidad de lograr tumor residual posoperatorio de 0 mm: no tener ascitis (< 500 ml contra > 500 ml: HR 4.63; IC de 1.81-11.76: $p = 0.0001$, buen estado general (ECOG 0 vs >0: HR: 2.41; IC de 95%, de 1.41-4.08; $p = 0.001$) y baja calificación FIGO en el primer diagnóstico (FIGO I/II vs III/IV: HR 1.87; IC de 95%, de 1.04-3.37; $p = 0.036$).

En otro estudio de diversas variables, se observó que los factores significativos para la supervivencia después de la cirugía fueron: resección completa (tumor residual al momento de cirugía por recurrencia de $vs > 0$ mm: HR 2.86; IC de 95%, de 1.66-4.93; $p < 0.001$), no tener ascitis (< 500 $vs \geq 500$ ml: HR 2.09; IC de 95%, de 1.18-3.71; $p = 0.012$) y administración de quimioterapia con platino (quimioterapia con platino vs otras: HR 1.83; IC de 95%, de 1.16-2.88; $p = 0.009$). Sólo las pacientes en las que se logró la resección completa se beneficiaron de la CC. Este nuevo conjunto de criterios de selección será en un estudio prospectivo AGO-OVAR. Se concluye que, con enfermedad recurrente, la cirugía sólo representa una opción para pacientes seleccionadas.²⁰

Tratamiento médico

Quimioterapia de primera línea

En 2005, la quimioterapia estándar para CO incluye un compuesto de platino (casi siempre carboplatino) y un taxano (por lo regular paclitaxel).^{4,5,21} Aunque la mayoría de experiencias y estudios clínicos se han llevado a cabo con paclitaxel, los resultados de un estudio de primera línea de fase III, publicado en 2004, establecieron que la integración de docetaxel era una alternativa aceptable, en vez de paclitaxel, con un perfil de toxicidad distinto.²² En casi todos los regímenes terapéuticos se administran a la vez estos dos compuestos, pero están en curso investigaciones para determinar el beneficio de usarlos en secuencia.^{4,5,21}

En cada estudio hay que estandarizar el régimen terapéutico, que debe ser uniforme en cuanto a fármacos, dosis y programa. El régimen de carboplatino-paclitaxel es el modelo de comparación recomendado como estándar para investigaciones sobre tratamiento de cáncer ovárico avanzado (FIGO IIB-IV). El régimen recomendado es una dosis de carboplatino ABC (área bajo la curva) de 5 a 7.5 y 175 mg/m²/3 h de paclitaxel, cada tres semanas, hasta completar seis ciclos. El estándar recomendado para pacientes con CO en etapa temprana (FIGO I-IIA) en quienes está indicada la quimioterapia coadyuvante debe contener, por lo menos, carboplatino con ABC de 5 a 7.^{5,21}

No obstante las recomendaciones anteriores, la quimioterapia estándar con platino y un taxano sólo cura alrededor de 25% de los casos de CO avanzado. Resulta obvia la necesidad de contar con regímenes farmacológicos más eficaces contra este agresivo tumor invasor y actualmente se realizan varios estudios clínicos de fases II y III para investigar si es benéfico incorporar un tercer medicamento (gemcitabina, topotecan, doxorubicina PEG liposómica, epirubicina y otros) a los regímenes terapéuticos.

Hasta ahora, sólo se han presentado los resultados finales de dos de dichos estudios,^{23,24} en los cuales se agregó epirubicina en diferentes dosis (60 mg/m² y 75 mg/m²).^{23,24} En

ambas investigaciones se llegó a las mismas conclusiones: la adición de epirubicina no mejora la supervivencia sin progresión del trastorno^{23,24} ni la supervivencia general,²³ pero sí eleva la toxicidad o los costos.

En fecha reciente culminó el estudio de fase III GOG0182-ICON5 del Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG), en el cual se formaron cuatro grupos para evaluar la adición de tres nuevos fármacos (topotecan, gemcitabina y doxorubicina PEG liposómica) y se aplicaron dos estrategias distintas para la administración de las sustancias (combinaciones secuenciales de dobletes y tripletes).^{21,25}

Se realizó un análisis provisional de supervivencia sin progresión de la enfermedad en efectos inducidos; estuvo basado en un total de 3,836 pacientes escogidos al azar. Al cerrarse el banco de datos, habían ocurrido 272 efectos (progresión o muerte) en el grupo testigo y un total de 1,345 en los cinco grupos. De acuerdo con los lineamientos preestablecidos para los análisis, no se justificó ampliar la acumulación en ninguno de los grupos y el estudio se cerró para mayor acumulación efectiva el 1° de septiembre de 2004. Se calculaba que la acumulación final fue de 4,312 pacientes y que el primer análisis de supervivencia se tendría para enero de 2006.²¹

También se contará con los resultados del estudio GOG0182-ICON5, junto con los de otras investigaciones internacionales GCIG con distribución al azar en las que se han evaluado otras combinaciones nuevas, como cisplatino-topotecan (NCIC-EORTC-GEICO) y gemcitabina (AGO-GINECO-NSGO).²⁶

Hasta la fecha no se tiene suficiente información para recomendar alguno de los nuevos regímenes con dos o tres fármacos, por arriba de la combinación de carboplatino y paclitaxel como tratamiento de primera línea.

De nuevo conviene destacar la importancia del trabajo de GCIG entre grupos, que constituye la vía más rápida para obtener los datos y mejorar los resultados: mientras más pronto se acumule la información, más rápido se tendrá la respuesta, mayor será el número de pacientes beneficiados y más grande la posibilidad de desarrollar estudios.²⁷

Persiste la controversia sobre el tratamiento intraperitoneal. Para ello se han publicado tres grandes estudios prospectivos con distribución al azar (con más de 1,500 pacientes) acerca de los beneficios de la quimioterapia intraperitoneal (i.p.) en casos de máxima cito-reducción de cáncer ovárico.^{28,29,30} En el grupo con quimioterapia i.p. de estas investigaciones se observaron índices significativamente mayores de supervivencia sin progresión de la enfermedad (SSP) y de supervivencia general (SG).

En el estudio de Alberts se demostró que el régimen considerado estándar (cisplatino + ciclofosfamida) dio resultados inferiores a la combinación cisplatino + paclitaxel, pero en las otras dos investigaciones se utilizó esta última combinación. El autor explicó que, según el nivel estándar

de pruebas, se debería considerar que los resultados de los tres estudios de fase III fueron positivos para tomar a la quimioterapia i.p. como tratamiento estándar para mujeres con cito-reducción óptima de CO en etapa III;³¹ sin embargo, aún persisten dificultades técnicas por las que algunos autores consideran que este tratamiento todavía se halla en investigación y no se debe practicar de manera rutinaria fuera del contexto de estudios;³² además, aunque los estudios con administración i.p. de cisplatino han demostrado un modesto aumento en la mediana de supervivencia, esto ha sido a costas de mayor toxicidad no hemática y complejidad terapéutica, lo cual limita su aceptación en la comunidad de oncólogos. Más importante aún, con la gran aceptación del régimen de carboplatino y paclitaxel, ninguno de los estudios de fase III ha evaluado la administración i.p. de carboplatino, en comparación con su aplicación por vía IV.²¹

Según las conclusiones del CCCO, aun cuando hay estudios clínicos de fase III que avalan la ruta i.p. para el tratamiento con cisplatino en pacientes con enfermedad mínima, la interpretación de los resultados es discutible y, en consecuencia, no tiene amplia aceptación.⁵ En casos en que tanto el clínico como el paciente tienen el interés suficiente, la quimioterapia con administración intraperitoneal de platino es una opción aceptable.

En algunos estudios de fase II se han observado interesantes respuestas al tratamiento con dosis densas: la dosificación densa semanal de paclitaxel/carboplatino resulta eficaz y es tolerada por pacientes tanto en tratamientos con platino como en los que no se utiliza éste; en la mayoría de los casos se han obtenido resultados en ocho semanas;³³ sin embargo, algunos estudios sobre carcinoma ovárico, con distribución al azar, han comparado “dosis densas” semanales con los programas más convencionales de dosificación, aunque hay muchas investigaciones de fase II. En éstas, la dosificación de un solo agente —al menos de algunos fármacos— ha resultado relativamente bien tolerada, con estimulantes niveles de actividad en algunos sujetos con supuesta resistencia a las mismas sustancias cuando son administradas de manera estándar.

En diversos estudios se hace aparente evaluación de la “densidad de dosis”, pero en realidad sólo dividen la dosis estándar de tres semanas en fragmentos semanales y mantienen las mismas cantidades de administración.¹⁴ Es necesario realizar un estudio con distribución al azar para resolver la cuestión de si un régimen semanal de paclitaxel/carboplatino es más eficaz que el esquema de tres semanas con los mismos fármacos.

En el CCCO se concluyó que no se puede considerar la administración de dosis intensivas como tratamiento de primera línea, pero el pleno de la conferencia pensó que se justifican más investigaciones sobre la importancia de las “dosis densas”. Se debe mejorar el diseño de estudio para

evaluar los tratamientos intensivos y los de administración i.p.⁵ Asimismo, no se debe recomendar quimioterapia de sostén/consolidación porque ninguno de los estudios al respecto ha demostrado que generen ventajas de supervivencia. Los aumentos de supervivencia a corto plazo sin progresión de la enfermedad no constituyen motivo suficiente para recomendar modificaciones al tratamiento estándar.⁵

Quimioterapia para recaída de CO o enfermedad recurrente

En las pacientes con CO es relativamente común la recaída o la enfermedad recurrente (COR) después de la quimioterapia de primera línea: más de 80% de ellas padecerá recurrencia después del tratamiento inicial. El intervalo sin administración de platino se mantiene como la variable de mayor importancia para el pronóstico sobre la reacción a la quimioterapia de segunda línea.

En pacientes que antes reaccionaron bien al carboplatino o al cisplatino, la meta del tratamiento de segunda línea es prolongar la supervivencia. No obstante, en mujeres resistentes al platino, la quimioterapia de segunda línea sólo podrá producir efectos paliativos.

Hace poco se investigó la importancia del tratamiento de recurrencia/progresión en los criterios de referencia de la quimioterapia de primera línea y se demostró que la quimioterapia después de la recurrencia influye en el estado general de salud. En muchas investigaciones clínicas para valorar la quimioterapia de primera línea, el criterio de referencia preferido fue la supervivencia sin progresión de la enfermedad (PFS), debido a los confusos efectos del tratamiento después de la recurrencia sobre la salud general.

Para esto debe definirse con claridad la PFS: cuando es elegida como criterio de referencia principal, es necesario proteger su validez en los análisis de estado general de salud; sin embargo, por ahora no es posible estandarizar el tratamiento de recurrencia/progresión.⁵ Se consideró que la eficacia de la quimioterapia combinada en el tratamiento de COR era comparable con la de agentes únicos, hasta que se dispuso de los resultados de los estudios ICON-4/AGO-OVAR-2.5, GEICO-0199 y AGO-OVAR-2.5/NCIG-CTG/EORTC-GCG;^{35,36,37} sin embargo, en esas tres investigaciones se observaron diferencias significativas en la salud general y la PFS que favorecían el tratamiento combinado con paclitaxel-platino en mujeres no resistentes al platino.³⁸

Las cuestiones actuales en el tratamiento de COR se relacionan tanto con la práctica clínica como con la investigación clínica, esta última con el problema principal de cuándo y dónde hacer estudios de identificación de enfermas, por la falla de los actuales procedimientos de detección. Las dudas de hoy en la práctica clínica están relacionadas con los criterios para seleccionar pacientes, medicamentos y criterios de referencia para el tratamiento.

Hasta ahora se ha demostrado que los nuevos fármacos

tienen ventajas en cuanto a efecto en el tumor y, en casos seleccionados, en la supervivencia general del grupo de mujeres definidas como sensibles o no resistentes al platino. De esta observación se derivan los criterios de selección de fármacos para terapéutica de salvamento y elegir a las que se puede proponer para que participen en estudios de fase II y fase III.

Por último, los datos de algunos estudios de fase III en segunda línea confirman que los análisis de supervivencia a largo plazo también son importantes para la evaluación de tratamientos de segunda línea, lo que en sí es de importancia, pero que asimismo sólo es posible en mujeres no resistentes al Pt.³⁹

Actualmente se investigan agentes contra nuevos blancos biológicos en recaídas de pacientes sensibles al platino. Como no tienen toxicidad hematológica, es posible combinar estas nuevas moléculas (erlotinib, gefitinib) o anticuerpos monoclonales (bevacizumab) con la quimioterapia estándar empleada. Los grandes estudios con distribución aleatoria, como ICON-6, son importantes para definir el valor de estos nuevos agentes.

La era de las moléculas

El desarrollo de la biología molecular también ha generado información, no sólo sobre los mecanismos de resistencia a los fármacos usados con regularidad en el tratamiento del cáncer ovárico, sino también para ampliar los conocimientos sobre el inicio y la progresión de estos tumores.⁴

Marcadores moleculares pronósticos en CO

El panorama se ve enriquecido con fármacos quimioterapéuticos convencionales, pero ha quedado claro que las tasas de supervivencia de cáncer ovárico no aumentarán al administrar a todos los pacientes por igual, según los lineamientos estándares. Lo que se necesita es adaptar el tratamiento a cada paciente y combatir cada tumor específico con un fármaco igualmente específico.

Hasta hace poco, la mayoría de las investigaciones en que se trataba de identificar blancos moleculares resultaron estudios en busca de marcadores simples. Así, se ha estudiado a fondo el valor pronóstico de los componentes clave de las vías apoptótica y de supervivencia, como p53, EGFR y HER2, ya que la resistencia a la quimioterapia con frecuencia se debe a que las células tumorales no entran al proceso apoptótico; sin embargo, son distintos subtipos de cáncer ovárico de muy amplia heterogeneidad molecular. Por lo tanto, resultará de interés la exploración del potencial de tratamientos específicos dirigidos contra el tumor, basados en la expresión de un perfil pronóstico tumoral. En fecha reciente el desarrollo de nuevas técnicas de perfil de tumores, como las de ADN y microestructuras proteínicas, han permitido la detección de tumores con gran eficacia,

pero ninguno de los agentes dirigidos a moléculas que hoy actualmente tiene importancia clínica demostrada para cáncer ovárico.⁴⁰

Nuevos tratamientos dirigidos

Recientemente ha surgido un creciente interés en la evaluación de agentes dirigidos a receptores de factores de crecimiento, angiogénesis, receptores de tirosina cinasa, cinasas sin receptor, moléculas de adhesión y otros factores que participan en la progresión del CO. Varios estudios de fase III están en proceso, pero se ha obtenido información que fundamenta estas técnicas. Parece que alcanzar el dominio extracelular HER-2/neu con trastuzumab resulta relativamente ineficaz contra el cáncer ovárico;⁴¹ sin embargo, resulta más promisorio el empleo de anticuerpos, como pertuzumab, que evita la dimerización de HER-2/neu con otros receptores.⁴² Es más probable que haya respuesta a moléculas pequeñas que llegan a la tirosina cinasa de ECF-R, como gefitinib, en mujeres con CO que portan mutaciones activadoras en el dominio de tirosina cinasa. Esto es similar a lo observado en pacientes con cáncer pulmonar. En breve se dispondrá de información sobre inhibidores duales de cinasas, como lapatinib. Ya se cuenta con datos demostrativos de que el alcance de VEGF con bevacizumab se relaciona con respuestas tumorales mensurables y retardo en la progresión del tumor, en casos de enfermedad recurrente.

Se han informado resultados recientes de un estudio con 62 mujeres a las que se administró bevacizumab en dosis de 15 mg/kg, cada tres semanas; la tasa general de respuesta fue de 18%, con mediana de duración de la respuesta mayor que 10 meses y ningún signo de progresión de la enfermedad en 36% de las pacientes, a los seis meses.⁴³ Esta observación, aunada a los alentadores datos acerca de bevacizumab en otros sitios tumorales, ha estimulado la realización de investigaciones de fase III sobre tratamientos de primera línea, para evaluar la quimioterapia y compararla con tratamientos generalizados y concurrentes, dirigidos contra VEGF en GOG y los otros grupos GCIG que trabajan en colaboración.²¹ Por lo tanto, actualmente se realiza investigación clínica de fármacos dirigidos contra algunas de las alteraciones neoplásicas más frecuentes que se han observado en CO (EGF-R, HER-2, VEGF-R). No se cuenta con agentes de eficacia clínica que estén dirigidos contra otros blancos comunes, como telomerasa, AKT y p53. Los tumores de CO tienen algunos blancos comunes con muy diversos tumores, mientras que otros son exclusivos de este cáncer.⁴⁴

Diseño de estudios para evaluar nuevos tratamientos dirigidos a un blanco en CO

En el pasado se observó un creciente interés en los posibles efectos de nuevos agentes dirigidos a un blanco (también lla-

mados “no citotóxicos”, “citostáticos” o, con cierto error, “biológicos”). El objetivo de estos fármacos es modificar los cambios moleculares que inducen o mantienen el fenotipo maligno. Como tales, estos agentes pueden incluir receptores de superficie celulares, componentes moleculares de la señalización celular y moléculas que participan en ciclos de control celular o apoptosis; están dirigidos a blancos en el compartimiento extracelular, incluso elementos de las vías de angiogénesis. De hecho, una de las principales dificultades, debido a la multitud de nuevos agentes que se introducen a la clínica, consiste en seleccionar los que influyan en los blancos más importantes para la enfermedad tratada.⁴⁵

El procedimiento tradicional del desarrollo de medicamentos incluye tres etapas: estudios de fase I, para definir la dosis recomendable; estudios de fase II, para detectar si hay actividad biológica antitumoral; y estudios de fase III, para comparar el nuevo agente (o régimen) terapéutico con los estándares de atención, para valorar su impacto o resultados significativos en aspectos como supervivencia, supervivencia sin recaídas o calidad de vida. Las propiedades de algunos fármacos dirigidos han generado preocupación porque se ha visto que tal vez haya necesidad de modificar los paradigmas y criterios de referencia estándar para la investigación clínica.⁴⁵

El desarrollo clínico de nuevas terapéuticas para cáncer ovárico deberá resolver varias cuestiones específicas como: ¿Es el fármaco eficaz o no para mejorar en forma significativa los resultados (supervivencia, supervivencia sin recaídas, calidad de vida)? ¿Para qué pacientes se debería seleccionar el tratamiento y qué eventos adversos serían de esperar cuando se administren dosis eficaces del fármaco en un esquema adecuado?

Se requieren respuestas claras a tales preguntas, ya que la finalidad del desarrollo de medicamentos es encontrar procesos que sean eficaces (que aprovechen al máximo los recursos), confiables (den respuestas verdaderamente válidas) y sean rápidos.

En la próxima década se culminarán varias investigaciones sobre tratamientos de vanguardia e iniciarán otras para definir qué nuevos agentes dirigidos a blancos específicos serán importantes para mejorar los resultados terapéuticos en cáncer ovárico. La eficiencia de los diseños de estudios, la colaboración internacional entre colegas y la consistencia en la definición de criterios de referencia facilitarán la evaluación rápida de los agentes antes mencionados y de nuevos fármacos que actualmente se encuentran en estudios clínicos iniciales.⁴⁵

Lo último, pero no lo menos importante, es subrayar que la Tercera Conferencia para el Consenso en Cáncer Ovárico (Gynecological Cancer Intergroup, en Baden-Baden, Alemania, del 5 al 9 de septiembre de 2004) generó el primer consenso mundial en doce importantes cuestiones sobre los estándares de atención e investigación futura de cáncer

ovárico. Fue el primer intento de integrar una incontable diversidad de grupos de estudio en cuatro continentes y representar el punto de vista de cada grupo mediante un proceso de consenso estructurado, el cual resultó tan eficaz que hubo alto nivel de aceptación y se lograron decisiones unánimes en la mayoría de los preceptos.⁵

Se espera que ese alto nivel de aceptación coadyuve al establecimiento de un consenso mundial. En la siguiente CCCO se evaluará el impacto del consenso de esta conferencia en estudios futuros.

Bibliografía

1. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the Ovary 25th FIGO Annual Report. *Int J Gyn and Obstetr* 2003;83 (suppl 1) 135-166.
2. Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH et al. Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930-1998. *Cancer* 2003;97(Suppl 12):3133-275.
3. Carney ME, Lancaster JM, Ford C et al. A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: Who is seen by a gynecologic oncologist and who is not?. *Gynecol Oncol* 2002;84:36-42.
4. Poveda A. Ovarian Cancer Treatment: what is new. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(Suppl 2):241-25.
5. Du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, et al. 2004 Consensus Statements on the Management of Ovarian Cancer - Final Document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCC 2004) *Ann Oncol* 2005; (submitted to).
6. Menon U, Jacobs IJ. Tumour markers and Screening. In: Berek J, Hacker N eds. *Practical Gynecologic Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:39-58.
7. Skates S, Jacobs I, Knapp R. Quantifying risk of ovarian cancer using longitudinal CA125 levels. In: Sharp F, ed. *Ovarian Cancer 5*. Oxford: Isis Medical Media, 1998:187-97.
8. Menon U, Talaat A, Jeyerajah AR, et al. Ultrasound assessment of ovarian cancer risk in postmenopausal women with CA125 elevation. *Br J Cancer* 1999;80(10):1644-7.
9. Menon U, Jacobs IJ. Ovarian cancer screening in the general population *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:350-3.
10. Boyce EA, Kohn EC. Ovarian Cancer In The Proteomics Era: Diagnosis, Prognosis and Therapeutic Targets. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 6).
11. Stevens E, Liotta LA, Kohn EC. Proteomic analysis for early detection of ovarian cancer: A realistic approach? *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(suppl 2):133-139.
12. Paramasivam S, Tripcony L, Crandon A, Quinn M, Hammond I, et al. Prognostic importance of preoperative CA-125 in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage I Epithelial Ovarian Cancer: An Australian Multicenter study. *J Clin Oncol* 2005;23.
13. Rustin GJS, Bast RC Jr, Kelloff G, Barrett C, Carter S, Nisen P, Parkinson D, Rudson R. Recommendations for the use of CA 125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:3119-326.
14. Bast JR, Badgwell D, Lu Z, Marquez R, Rosen D, et al. New Tumor Markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 6).
15. McGuire WP, Ozols RF. Chemotherapy of Advanced Ovarian Cancer. *Semin Oncol* 1998;25:340-8.
16. Junor EJ. The impact of specialist training for surgery in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10(Suppl 1):16-18.
17. McGuire WP. CA-125 and Early Ovarian Cancer: Does This Help the Clinician or Further Muddy the Water? *J Clin Oncol* 2005;23.
18. Monk BJ and DiSaia PhJ. Is There a Role for Less Than Radical Primary Surgical Management of Epithelial Ovarian Cancer: The United States Experience and Debate. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 6).
19. Colombo N, Parma G, Lapresa MT, Maggi F, Piantanida P, Maggioni A. Role of conservative surgery in ovarian cancer: The European Experience. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 6).
20. Pfisterer J, Harter P, Canzler U, Richter B, Jackisch C et al. The role of surgery in recurrent ovarian cancer *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 6).
21. Bookman MA. Standard Treatment in Advanced Ovarian Cancer in 2005: The State of the Art. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 6).
22. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, Parkin D, Paul J, Hay A, Kaye SB. Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1682-91.
23. Pujade-Lauraine E, du Bois A, Goupil A, Rochon J, Möbus V, et al. Epirubicin/paclitaxel/carboplatin (TEC) versus paclitaxel/carboplatin (TC) in first-

- line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIB-IV. Mature results of a randomized AGO-GINECO GCIG Intergroup phase III trial. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 6).
24. Kristensen GB, Vergote I, Stuart G, del Campo JM, Kærn J, Baekelandt M, Lopez AB, Hirte H, Aavall-Lundqvist E, Lorenz E, Cerar O. First Line Treatment Of Ovarian/Tubal/Peritoneal Cancer Figo Stage Iib-iv With Paclitaxel/Carboplatin with or without Epirubicin (TEC vs TC). A Gynecologic Cancer Intergroup Study of The NSGO, EORTCGCG, and NCICCTGg. Results On Progression Free Survival. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 6).
25. Bookman MA. Developmental chemotherapy and management of recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:149s-167s.
26. du Bois A, Sehouli J, Lund B, Jolly F, Huober J, Jensen TS, Levy E, Heilmann V, Boman K, Hardy-Bessard AC, Burges A, Mäenpää J, Pujade-Lauraine E, Pfisterer J, Gropp M, Staehle A, Wimberger P, Jackisch C, Schmalfeldt B, Belau A, Loibl S, Wollschlaeger K, Canzler U, Rochon J. Paclitaxel-carboplatin-gemcitabine (TCG) as first line treatment of ovarian cancer: A prospective multicentre phase II study (AGO-OVAR 8) followed by a prospectively randomized phase III GCIG Intergroup study (AGO-OVAR 9, GINECO-TCG, NSGO-OC-0102) comparing TCG with standard TC. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 6).
27. Vermorken JB. Intergroup collaboration in ovarian cancer: the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG). *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(Suppl 1):73-76.
28. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-5.
29. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: An intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-7.
30. Armstrong DK, Bundy BN, Baergen R, et al. Randomized phase III study of intravenous (IV) paclitaxel and cisplatin versus IV paclitaxel, intraperitoneal (IP) cisplatin and IP paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): A Gynecologic Oncology Group trial (GOG 172) *Proc An Meet Am Soc Clin Oncol* 2002;21:[Abstract #803].
31. Alberts D, Markman M, Armstrong D, et al. Intraperitoneal Therapy for stage III Ovarian Cancer: a therapy whose time has come. *J Clin Oncol* 2002;20(19):3944-6.
32. Vasey P Ovarian and fallopian tube cancers. In *Evidence-Based Oncology* Ed Chris Williams. BMJ Books. London 2003, 377-393.
33. Van der Burg MEL, van der Gaast A, Vergote I, Burger CW, van Doorn HS, et al. What is the Role of dose-dense Therapy? PRO: Dose-dense weekly platinum combined with paclitaxel or etoposide is effective in platinum-refractory and platinum-sensitive ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 6).
34. Vasey P. "Dose Dense" chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 6).
35. The ICON and AGO collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361:2099-106.
36. Gonzalez-Martin AJ, Calvo E, Bover I, et al. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario) study. *Ann Oncol* 2005;16:749-55.
37. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine/carboplatin (GC) vs. carboplatin (C) in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (OVCA). Results of a Gynecologic Cancer Intergroup randomized phase III trial of the AGO OVAR, the NCIC CTG and the EORTC GCG. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:[Abstract #5005].
38. Gonzalez A. Treatment of Recurrent disease: Randomized trials of mono versus combination chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 6).
39. Sessa C, Marsoni S. Randomized single agents trials in recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 6).
40. Crijns APG, Duiker DW, de Jong S, Willemse PHB, van der Zee AGJ, de Vries EGE. Molecular prognostic markers in ovarian cancer; towards patient-tailored therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 6).
41. Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, Boothby RA, Horowitz IR. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003;21:283-90.
42. Agus DB, Gordon MS, Taylor C, et al. Phase I clinical study of pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2534-43.
43. Burger RA, Sill M, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;24(abstract #5009).
44. Dupont J, Aghajanian C, Sabbatini P, Spriggs DR. New Agents for the Treatment of Ovarian Cancer: The Next Generation. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 6).
45. Eisenhauer EA. Trial Design for Testing New Therapies in Ovarian Cancer *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 6).