

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

FACTORES PRONOSTICOS, TRATAMIENTO QUIRURGICO Y
CIRUGIA DE REVISION EN EL CANCER DE OVARIO

Antonio J. Hernández Sánchez

Trabajo presentado

para optar al

Grado de Doctor

DIRECTORES: PROF. M. ESCUDERO FERNÁNDEZ

PROF. J.A. VIDART ARAGON

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

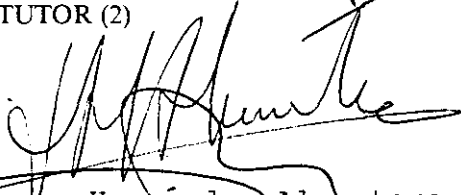
D.MANUEL ESCUDERO FERNANDEZ, CATEDRATICO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE Y D.JOSE ANTONIO VIDART ARAGON, PROFESOR TITULAR DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE,

HACEN CONSTAR: Que el trabajo titulado "Factores Pronostico. Tratamiento Quirúrgico y Cirugía de Revisión en el Cancer de Ovario realizado por D.ANTONIO JESUS HERNANDEZ SANCHEZ para optar al Grado de doctor, reúne a nuestro juicio las condiciones necesarias para optar al mencionado grado.

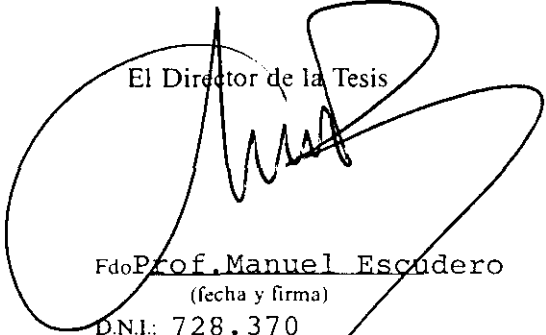
EL COODIRECTOR TESIS

Fdo. Prof. T. José A. Vidart Aragón
D.N.I. 1.062.768

V.º B.º
EL TUTOR (2)


Fdo. Antonio Hernández Alcantara
(fecha y firma)
D.N.I.: 7575824

El Director de la Tesis

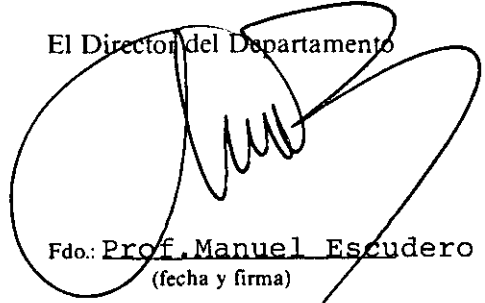

Fdo. Prof. Manuel Escudero
(fecha y firma)
D.N.I.: 728.370

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

REUNIDA LA COMISION PERMANENTE DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA, ACUERDA INFORMAR FAVORABLEMENTE LA PRESENTACION DEL TRABAJO TITULADO "FACTORES PRONOSTICO, TRATAMIENTO QUIRURGICO Y CIRUGIA DE REVISION EN EL CANCER DE OVARIO".

Fecha reunión
Consejo Departamento
13/12/94

El Director del Departamento


Fdo. Prof. Manuel Escudero
(fecha y firma)

A Rosa, mi mujer, y a mi futura hija.

AGRADECIMIENTOS.

Mi más profundo agradecimiento a mi padre, que ha sabido trasmitirme, como alumno suyo, un conocimiento básico e integral de la Obstetricia y Ginecología, y como colega, la vocación y estímulo para dedicarme a este campo tan apasionante de la Medicina.

Mi más sincero agradecimiento al Prof. Escudero, sin cuyo constante estímulo no hubiera podido realizar este proyecto de Tesis Doctoral.

A todo el Servicio de Oncología Ginecológica, en especial al Prof. Vidart y al Dr. Herraiz, por su apoyo incondicional, y por las enseñanzas que de ellos he recibido.

A todos mis compañeros de Cátedra, por haberme apoyado en todos aquellos momentos en los que precisé de tiempo para la elaboración de este trabajo.

Quiero agradecer al Dr. Cristóbal su profunda amistad y su inestimable ayuda en la elaboración de la iconografía.

Mi más sincero agradecimiento a la Dra. Fernández, de Medicina Preventiva, por su ayuda en la realización del estudio estadístico.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	2.
PUESTA AL DIA DEL TEMA	8.
INTRODUCCION	9.
EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA DEL CANCER DE OVARIO	13.
Factores hereditarios	14.
Factores étnicos y raciales	16.
Factores personales	17.
Factores etiológicos	20.
BIOLOGIA DEL CANCER DE OVARIO	22.
Epitelio de superficie del ovario	23.
Estudios citogenéticos	24.
Oncogenes	26.
Genes supresores tumorales	28.
Factores de crecimiento	29.
Hormonas esteroideas	32.
Patogénesis del cáncer de ovario	33.

HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE OVARIO	35.
Invasión local	36.
Diseminación hemática	36.
Intraperitoneal	37.
Retroperitoneal linfática	38.
CLINICA Y DIAGNOSTICO DEL CANCER DE OVARIO	39.
Síntomas clínicos	40.
Hallazgos físicos	42.
Diagnóstico precoz	43.
Valor de la exploración física	45.
Valor de los marcadores tumorales	45.
Valor de la ultrasonografía	50.
Diagnóstico de extensión de la enfermedad	54.
Diagnóstico histopatológico	57.
FACTORES PRONOSTICOS DEL CANCER DE OVARIO	61.
Edad	62.
Estadio	62.
Enfermedad residual	64.
Tipo histológico	66.
Grado histológico	66.

Valor pronóstico del "second-look"	67.
Factores pronósticos en estadios precoces	68.
Factores pronósticos en estadio avanzado	69.
Factores pronósticos en investigación	71.
Análisis múltiple	74.
 TRATAMIENTO QUIRURGICO DEL CANCER DE OVARIO	 78.
Factores que determinan el tratamiento quirúrgico	79.
Estudio preoperatorio	79.
Cirugía primaria	81.
Incisión	82.
Examen de la cavidad abdominopelviana	82.
Técnicas quirúrgicas	83.
Ovariectomía profiláctica	84.
Tratamiento conservador	84.
Tratamiento quirúrgico completo	86.
 QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE OVARIO	 100.
Tratamiento en estadios iniciales	101.
Tratamiento en estadios avanzados	103.
Generalidades	103.
Quimioterapia inicial (de inducción)	105.

Tratamiento tras la quimioterapia de inducción	106.
Quimioterapia intraperitoneal	110.
Futuro de la quimioterapia	113.
Carboplatino	113.
Hexametilmelamina	114.
Ifosfamida	114.
Taxol	115.
Topotecán	115.
Tetraplatín	116.
Otros intentos terapéuticos	116.
Quimioterapia intensiva con transplante autólogo de médula ósea	118.
 RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE OVARIO	120.
 CIRUGIA DE SEGUNDA MIRADA ("SECOND-LOOK")	125.
Generalidades	126.
Técnica	132.
Resultados	134.
Globales	134.
Estadio de la F.I.G.O.	135.
Enfermedad residual	138.
Supervivencia tras el "second-look"	140.

Recurrencia 142.

Citorreducción secundaria 147.

OBJETIVOS 152.

MATERIAL Y METODOS 155.

RESULTADOS 176.

DISCUSION Y COMENTARIOS 215.

CONCLUSIONES 258.

BIBLIOGRAFIA 262.

PUESTA AL DIA DEL TEMA

INTRODUCCION.

La importancia del cáncer de ovario viene dada por su frecuencia y por su agresividad. Según Piver¹ (1991), en Estados Unidos, éste es el sexto cáncer femenino por su frecuencia (4 %), es la cuarta causa de muerte por cáncer femenino (5 %), constituye la causa más frecuente de muerte por cáncer ginecológico (52 %) y es el que con más frecuencia se observa en estadios avanzados (67 %).

En 1980 se diagnosticaron 17.000 nuevos casos y murieron 11.200 mujeres por esta enfermedad (American Cancer Society Publication, 1980)², mientras que en 1990, según la S.E.E.R. (National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology and End Results), se habían diagnosticado 20.000 nuevos casos y 12.500 pacientes murieron de la enfermedad³.

Aunque se había observado una disminución de su incidencia en un 10 % (desde el 14,7 por cien mil en 1947 a un 13,5 por cien mil en 1969), vuelve a observarse un aumento en las cifras absolutas, y la mortalidad se ha incrementado desde un 7,6 por cien mil en 1950 a un 11 por cien mil en 1979.⁴

El manejo terapéutico de esta enfermedad ha cambiado muchísimo. Desde 1940 a 1949, el 38 % de los casos se trataba con cirugía tan sólo, el 21 % con cirugía más radioterapia, el 13 % mediante radioterapia sólo y el 27 % no recibía tratamiento alguno. De 1965 a

1969, el 13 % eran tratadas con cirugía, con cirugía y radioterapia el 15 %, otro 18 % con cirugía y quimioterapia, el 23 % con las tres modalidades, el 18 % mediante quimio y radioterapia y sólo el 8 % se quedaban sin tratamiento. En este periodo, la cirugía aumentó del 54 al 71 %, la quimioterapia desde 0 al 55 % y la radioterapia desde el 34 al 50 %. Los casos no tratados se redujeron del 27 al 8 %.

La tasa de supervivencia no ha mejorado, a pesar de los grandes esfuerzos llevados a cabo por investigadores clínicos y terapeutas. Buena prueba de ello es que esta tasa era del 25 % a los 5 años para todos los estadios en 1950, mientras que en 1991, alcanza el 30 %^s aunque si se ha conseguido que las pacientes presenten un mayor periodo libre de enfermedad, gracias a que en los últimos años, la cirugía se ha hecho mucho más agresiva para conseguir la máxima citorreducción posible, con las repercusiones que ello tiene sobre el pronóstico de la enfermedad y sobre la administración de agentes quimioterápicos.

La complejidad del manejo y del tratamiento de esta enfermedad hace imprescindible la cooperación de un equipo de especialistas en el que el ginecólogo debe coordinar la conducta a seguir en cada caso.

Otro de los hechos llamativos es el intento de unificación de criterios para establecer el diagnóstico preciso de la enfermedad (clasificación de la F.I.G.O.), para la elaboración de protocolos

comunes, etc. Todo ello debe contribuir de manera notable a mejorar los resultados finales en un periodo de tiempo más corto.⁶

EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA DEL
CANCER DE OVARIO

FACTORES EPIDEMIOLOGICOS

Factores hereditarios.

En los últimos años se ha discutido mucho acerca del carácter hereditario de algunos cánceres de ovario. En los años 70, se describieron 26 familias con un cáncer de este tipo. En 1979, se describió una familia con cinco miembros, a través de tres generaciones, que desarrollaron un tumor epitelial maligno de ovario. En 1981, se creó en el Rosswel Park Cancer Institute un registro especial de este tipo de tumores, para el estudio del modo de transmisión hereditaria. En 1984, se registraron 201 casos en 94 familias, mientras que entre 1982 y 1988 sólo se detectaron 17 casos por año⁷; en los últimos 6 meses de 1989, y como consecuencia de un artículo publicado en el Washington Post en el que se hacía referencia al registro de tumores y al carácter familiar y hereditario de alguno de ellos, llegaron a éste 114 nuevos casos¹.

Lynch⁸ describió dos síndromes hereditarios, uno específico para tumores de ovario, y otro en el que hallaron, además, tumores de mama. También hay varios síndromes genéticos asociados al cáncer de ovario, como la disgenesia gonadal (disgerminoma), el síndrome de Peutz-Jeghers (cistoadenoma y tumor de células de la granulosa) y el síndrome del nevus de las células basales.

Se cree que se hereda con caracter autosómico dominante, con penetración variable. Las hermanas e hijas con historia de este cáncer tienen una posibilidad del 50 % de padecerlo, en comparación con el 1,4 % (1 de cada 70) de la población general. También se han detectado casos en familiares más lejanos, siendo el riesgo menor del 50 %, pero, en todo caso, el riesgo existe y es por ello por lo que se ha recomendado, en estos casos, el control cuidadoso y la realización de una ooforectomía bilateral profiláctica superados los 35 años, o cuando se ha alcanzado la descendencia deseada. También se ha propuesto esta misma medida en el caso de realizar una histerectomía por otros motivos, en menores de 50 años. Según Petru⁹, esta medida podría ser útil en mujeres de alto riesgo, pero no debe ser adoptada en la población general. Sin embargo, se ha podido comprobar, tal y como ha publicado Tobachman¹⁰, carcinomatosis peritoneal en 3 de 28 pacientes a las que se practicó una anexectomía profiláctica, en familias de alto riesgo. Ello quiere decir que la predisposición genética puede no ser del ovario propiamente dicho, sino posiblemente del epitelio celómico primitivo, origen en última instancia del peritoneo.

No se conoce la anomalía genética causante. Las alteraciones de los protooncogenes, genes celulares que se asemejan a los oncogenes retrovirales, por amplificación o por alteración estructural de sus secuencias de códigos, pueden asociarse con la inducción de una gran variedad de neoplasias, entre ellas del ovario. Estos protooncogenes

son, sobre todo, h-ras, c-myc y Her-2/neu^{11, 12}. Hay estudios que demuestran la activación de éstos en el cáncer de ovario, pero se desconoce el papel que juega esta activación. Igualmente, se sabe que la sobreexpresión del gen Her-2/neu en estos casos, les confiere peor pronóstico. También se ha observado en algunas pacientes niveles bajos de alfa-L-fucosidasa¹³, lo que puede suponer un mayor riesgo en la población portadora de este defecto. También se han descrito anomalías citogenéticas en los cromosomas 1, 3, 6 y 11 y pérdidas de loci en los cromosomas inhibidores de la tumorigénesis^{14, 15}. Todo ello lo ampliaremos al referirnos a la biología del cáncer de ovario, pero, en todo caso, pone en evidencia el papel de estos factores en la génesis de estas neoplasias, aún cuando, hoy por hoy, no conocemos con precisión sus mecanismos de actuación.

Factores étnicos y raciales.

También han sido implicados como factores de riesgo. Es de sobra conocida la mayor incidencia de estas neoplasias en los países más desarrollados del norte y oeste de Europa y en los Estados Unidos (con la excepción de Japón, país industrializado en el que es baja), frente a la que presentan países menos desarrollados. Mientras algunos han relacionado este hecho con factores étnicos, la mayoría opina que se debe a factores ambientales por tratarse de países industrializados.

 INCIDENCIA DEL CANCER DE OVARIO¹

PAIS	INDICE (%)
Canada	1,58
Finlandia	1,44
Francia	0,75
España	0,63
Japón	0,43
Senegal	0,38
USA (Iowa)	0,63

Factores personales.

Edad.

Puede presentarse a cualquier edad, pero se observa, sobre todo, por encima de los 50 años. Blanc¹⁶ observó un aumento de la incidencia con la edad hasta los 59 años, para producirse después un rápido descenso.

Es importante señalar la relación existente entre la edad y la gravedad de la enfermedad. Yancik¹⁷ afirma que es particularmente grave en la mujer mayor. Después de los 65 años tienen más posibilidades de presentar estadios más avanzados y, además, sus índices de

supervivencia son peores que los de pacientes más jóvenes en el mismo estadio. Hay numerosas publicaciones que confirman el mejor pronóstico de la mujer joven, quizá porque es mayor el número de tumores "borderline" y el de estadios más precoces.

Historia menstrual.

Se han considerado como factores de riesgo la menarquia precoz y la menopausia tardía. Sin embargo, en un estudio multicéntrico, Franceschi¹⁸ no encontró diferencias significativas en el riesgo relativo de padecer cáncer de ovario en función de la edad de la menarquia, aunque apreció una mayor tendencia a presentarlo conforme aumentaba la edad de la menopausia, pero sin significación estadística.

Historia reproductiva.

Parece ser que el embarazo tiene un efecto protector. El riesgo está aumentado en nulíparas y disminuye con el número de hijos, reduciéndose en un 30 % después del primero y hasta un 70 % si son más de dos. Según Cramer¹⁹, el riesgo se reduce a la mitad en mujeres que tienen uno o dos hijos, en 2/3 en mujeres con tres hijos y en 3/4 si tienen cuatro o más. El efecto protector vendría dado por la ausencia de ovulación durante los meses de gestación. También hay autores que afirman que algo similar ocurriría con la lactancia²⁰. Sin embargo,

Averette²¹, en un estudio sobre 12.316 casos, sólo el 8,2 % eran nulíparas, y el 85 % tenían entre uno y cinco hijos.

Contraceptivos orales.

Su uso tiene un cierto efecto protector. En un estudio realizado en Estados Unidos por los C.D.C. (Centers for Disease Control) en 1987²², se comparó un grupo de 546 mujeres con cáncer de ovario frente a 4.228 controles; los autores afirman que los contraceptivos orales disminuyen el riesgo en un 40 % en mujeres de 20 a 54 años, e incluso demostraron que éste disminuía aún más al prolongar su uso, también en cortos periodos de tiempo. Stanford²³ publica una reducción del riesgo en un 50 % en mujeres que los tomaron cinco o más años, persistiendo el efecto protector diez años después de abandonar su uso. De la misma opinión es el trabajo de Franceschi²⁴.

Antecedentes patológicos.

Entre la mujeres que padecen la enfermedad es más frecuente la presencia de enfermedades hereditarias (disgenesia gonadal y otras, como ya hemos dicho), quistes de ovario, cáncer de endometrio y/o de mama o antecedentes de cirugía abdominal previa. También se ha discutido el papel del virus de la parotiditis, de la rubeola y del sarampión, pero no está confirmado.

Grupo sanguíneo A.

Bjorkholm²⁵ ha publicado un aumento significativo de padecer este tipo de neoplasias en mujeres con este grupo.

FACTORES ETIOLOGICOS.

Factores ambientales y dietéticos.

La alta incidencia del cáncer de ovario en países industrializados del norte y del oeste de Europa y de Norteamérica, ha hecho pensar en la influencia de factores ambientales que pudieran favorecer la aparición del mismo. Además, las japonesas nacidas en Estados Unidos presentan una incidencia similar a la media americana, cuando en Japón, país industrializado, la incidencia es de las más bajas.

Partiendo del hecho de que en estos países el consumo de carne y grasas es mayor, se ha pensado en ello como factor etiológico. En 1989, Cramer²⁶ comunicó que el aumento de la galactosa en la dieta y la coincidencia con niveles séricos bajos de galactosa-1-fosfato-uridil-transferasa, puede estar asociada a un aumento del riesgo. Además, este autor comprobó que las mujeres que consumían una mayor cantidad de leche y yogur presentaban una incidencia tres veces mayor que las del grupo control. Sin embargo, estos hechos están sin comprobar.

En estos mismos países, también es mayor el consumo de grasa animal, y por eso, Piver y Metlin²⁷ valoraron la asociación entre la aparición de esta enfermedad y el consumo de leche en función del nivel de grasas que contenía. Llegaron a la conclusión de que existía un riesgo relativo de 3 a 1 para las que solían beber más de un litro de leche entera al día al compararlas con las que nunca la bebían.

Asbestos y talco.

El talco induce cáncer en modelos animales. Es una de las causas de la asbestosis, proceso capaz de inducir la aparición de tumores peritoneales. Por tanto, el uso del talco en la higiene íntima femenina puede elevar el riesgo de cáncer ya que puede alcanzar el ovario a través de la vagina y el cérvix. Sin embargo, no se ha podido demostrar su papel de una forma clara²⁸.

Otros.

El factor más destacado entre los menos frecuentes son las radiaciones ionizantes, que pueden elevar la incidencia de estas neoplasias en mujeres así tratadas por procesos pélvicos de origen no oncológico²⁹. También se apreció este efecto en mujeres japonesas tras los bombardeos de Hiroshima y Nagasaki. Es evidente que la exposición a dosis altas eleva la incidencia, aunque no de forma considerable³⁰.

BIOLOGIA DEL CANCER DE OVARIO.

Su origen es desconocido, pero hay investigaciones que están abriendo nuevos caminos para el conocimiento de los hechos relacionados con la proliferación celular y con la transformación maligna de las células que lo originan.

EPITELIO DE SUPERFICIE DEL OVARIO.

Los tumores epiteliales malignos, que son los más frecuentes, derivan del epitelio de superficie del ovario (ESO). Este epitelio adulto es citológica e histologicamente similar a las células mesoteliales peritoneales, que también derivan del mesotelio celómico. El ESO deriva de invaginaciones del mesotelio celómico que aparecen en el esbozo gonadal. Gondos³¹ estudió el desarrollo del ovario fetal y comprobó que entre las semanas 16 y 20 el ESO presenta una marcada proliferación, que coincide con la aparición de las células responsables de la esteroidogénesis, adoptando un aspecto similar al de un tumor maligno. Dicha proliferación cesa a las 24 semanas. Por ello, nada tiene de extraño que el autor haya relacionado este fenómeno proliferativo del ESO con la producción de esteroides ováricos. Sin embargo, los factores específicos reguladores de esta proliferación son desconocidos.

El estudio del ESO y su transformación maligna se encuentra muy limitado por la inexistencia de modelos animales y por la dificultad

de su crecimiento en cultivos primarios.

ESTUDIOS CITOGENETICOS.

Aún cuando se desconocen las secuencias de la transformación maligna del ESO, la citometría de flujo y los análisis citogenéticos de las células malignas ováricas revelan anomalías del DNA genómico. Estas anomalías pueden correlacionarse con la actividad de determinados oncogenes celulares y de la señal de transducción del factor de crecimiento. También se sabe que la carcinogénesis ovárica puede estar influenciada por hormonas esteroideas.

Cuando se estudian especímenes celulares de pacientes con tumores de ovario en estadios avanzados (III y IV) mediante citometría de flujo, se comprueba que tienen una fase "S" elevada y que presentan aneuploidía la mayoría. Igualmente se ha podido comprobar que la ploidía y la proliferación celulares se relacionan directamente con el estadio del tumor e indirectamente con el pronóstico. Por el contrario, los tumores "borderline" son mayoritariamente diploides. Sin embargo, no hay claras diferencias en el flujo citométrico entre los tumores no invasivos y los malignos. Lage³², en un estudio prospectivo en el que analizó el contenido de DNA por este método en 70 casos, apreció que la aneuploidía era muy frecuente (64 %) y se asociaba con el estadio de la FIGO (más avanzado), y con el grado de diferenciación (menor

diferenciación). Este autor afirma que la ploidía se relaciona directamente con el potencial maligno del cáncer de ovario, pudiendo ser empleado incluso, como factor pronóstico.

También se han obtenido resultados muy interesantes de los estudios citogenéticos. En los tumores "borderline", se han encontrado alteraciones cromosómicas, como trisomía 10³³, y trisomía 2, 7 y 10³⁴, mientras que en los tumores benignos los cariotipos eran normales. Estos trabajos parecen demostrar que existen graves alteraciones cromosómicas, caso de los tumores "borderline", antes de que aparezca la transformación maligna. En los tumores invasivos, estos estudios demuestran la presencia de cariotipos aneuploides, con muchas anomalías numéricas y estructurales de los cromosomas. El cromosoma 1 es el más frecuentemente implicado en dichas anomalías³⁵, pero el más reproducible y específico cambio estructural es la delección del brazo corto del cromosoma 3 y la delección del brazo largo del cromosoma 6³⁶. También se han descrito pérdidas de alelos de los cromosomas 3, 11 y 17^{37, 38}, lo que puede representar la pérdida de genes supresores tumorales, que parecen inhibir la expresión celular del fenotipo transformado. Estas observaciones indican que la inactivación de los genes supresores podría contribuir al desarrollo y progresión del cáncer de ovario.

Hemos de concluir, de todas formas, que no hay anomalías cromosómicas patognomónicas³⁶.

ONCOGENES.

Se sabe que el cáncer se debe a anomalías de la expresión de genes que codifican las proteínas normalmente implicadas en los procesos reguladores del crecimiento, entre las que se incluyen los factores de crecimiento y sus receptores, los receptores citoplasmáticos implicados en la señal de transducción y los factores reguladores de la transcripción nuclear. Se han descrito dos tipos de genes: los proto-oncogenes (codifican proteínas que normalmente forman parte de las vías estimuladoras del crecimiento) y los genes supresores tumorales o antioncogenes (codifican proteínas que inhiben la proliferación). Ya que la alteración de un solo alelo de un proto-oncogén puede inducir la transformación maligna cuando dichos genes son activados por mutación, delección, sobreexpresión o translocación (dando lugar a un oncogen), éstos son considerados como genes dominantes. El segundo tipo requiere la inactivación de ambos alelos para inducir el fenotipo transformado, por lo que se consideran genes recesivos.

Los oncogenes se descubrieron por primera vez en los retrovirus, y son muy parecidos a los genes que están implicados en la regulación del crecimiento en vertebrados; por ello, se piensa que los oncogenes virales se adquieren desde huéspedes animales, activándose a formas que poseen capacidad transformadora.

Se han descrito varios tipos:

Tirosina-quinasas.

Constituyen la familia más amplia, pero el papel de la inmensa mayoría de ellos se desconoce. Los más estudiados son el receptor del factor de crecimiento epidérmico (FCE) y el Her-2/neu (se ha postulado que es un receptor de factor de crecimiento por ser muy similar al del FCE). El gen del receptor del FCE se denomina *erbB* y se localiza en el cromosoma 7p. El gen del Her-2/neu se denomina *erbB-2* y se localiza en el cromosoma 17q. La amplificación o la sobreexpresión del gen del Her-2/neu puede detectarse en el cáncer de ovario, presentando estos casos peor pronóstico^{39, 40}. También se ha descrito la pérdida de alelos⁴¹.

Proteínas G.

Suponen un importante mecanismo por el que los receptores de superficie se unen a los efectores intracelulares. Se han encontrado diferentes tipos de proteínas G activadas en cánceres humanos, como consecuencia de mutaciones, siendo los más frecuentes los pertenecientes a la familia de oncogenes *ras* (N-*ras*, Ki-*ras* y H-*ras*). Rara vez se encuentran mutaciones de estos genes en el cáncer de ovario, pero sí se ha descrito amplificación del Ki-*ras* y del H-*ras* (mucho más raro).

Factores de transcripción nuclear.

Los oncogenes que codifican las proteínas de membrana y las citoplasmáticas (como los factores de crecimiento y las proteínas G), transmiten estímulos mitogénicos extracelulares al núcleo, pero, si va a haber proliferación, estas señales periféricas deben impactar en la expresión de genes que ocasionen la síntesis de DNA. Entre estos genes se han descrito las familias *myc* y *fos*. La activación oncogénica observada más a menudo implica a la familia *myc* (*c-myc*, *N-myc* y *L-myc*), aunque en el cáncer de ovario sólo se ha descrito amplificación del *c-myc*, y no por todos los autores.

GENES SUPRESORES TUMORALES.

Gen del retinoblastoma.

También se denomina **gen Rb**. Su ausencia guarda relación con diversas neoplasias, pero no parece estar en relación con la oncogénesis del cáncer de ovario.

Gen p53.

Berchuck⁴² ha estudiado la aparición de este gen en el cáncer de ovario, encontrando que puede aparecer como mutación o como

sobreexpresión. También estudió la relación entre este gen y diversos factores pronósticos, encontrando que su sobreexpresión era mucho más frecuente en cánceres aneuploides.

<u>ONCOGENES Y GENES SUPRESORES ACTIVADOS EN EL CANCER DE OVARIO</u>			
<u>GEN</u>	<u>CLASE</u>	<u>ACTIVACION</u>	<u>%</u>
Her-2/neu	Tiroxina-kinasa	Amplificación/sobreexpresión	32
Ki-ras	Proteína G	Mutación	raro
		Amplificación	5-10
c-myc	Transcripción nuclear		
		Amplificación	33
p53	Supresión tumoral	Mutación/sobreexpresión	50

Berchuck y Bast Jr., 1993 (42).

FACTORES DE CRECIMIENTO.

Son hormonas glicoproteicas muy diversas que estimulan la proliferación o la diferenciación celular al interaccionar con receptores específicos de membrana. Suelen actuar por mecanismo autocrino, paracrino o yuxtacrino. La mayor parte de los que están implicados en el cáncer están mediados por reacciones intracelulares tipo tirosina-quinasa, que se cree que son de gran importancia en el mecanismo de propagación del estímulo mitogénico⁴³.

De todas formas, se desconocen los mecanismos íntimos a través de los cuales actúan estos factores en el cáncer de ovario.

Familia del factor de crecimiento epidérmico (FCE).

Es quizá el mejor caracterizado. Estimula el crecimiento celular normal y patológico in vitro, incluyendo el del ESO, pudiendo estimular la expresión de los protooncogenes, dando lugar a alguna de las características del fenotipo transformado (alteraciones transitorias de la morfología celular y pérdida parcial de la inhibición del crecimiento por contacto). Sin embargo, el papel del FCE no está bien definido, aunque se sabe que participa de forma importante en el crecimiento celular normal y en la respuesta proliferativa a las lesiones. El FCE-alfa es similar, pero parece una forma embrionaria. Ambos influyen in vitro en el crecimiento de muchas neoplasias, incluido el cáncer de ovario.

Berchuck⁴⁴, estudió la expresión del receptor del FCE en muestras ováricas benignas y malignas y apreció que conforme avanzaba el estadio, éste era detectado por técnicas inmunohistoquímicas en el 77 % de los casos. Parece ser que los tumores ováricos con receptor negativo, tienen mejor pronóstico.

Factores de crecimiento insulina-like (FCI).

Se llaman así por su similar estructura. Su papel en el cáncer de ovario está poco claro, pero hay algunos tumores que segregan FCI-1, por lo que se cree que puede actuar como un factor de crecimiento autocrino en estos casos⁴⁵.

Familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FCF).

Juegan un importante papel en el desarrollo tisular normal, en la regeneración tisular y en la cicatrización. Se cree que las células epiteliales no responden a estos factores, pero dado que pueden ser detectados en el cáncer de ovario, se piensa que pueden estimular la neovascularización, fundamental en el crecimiento tumoral⁴².

Factor de crecimiento plaquetario (FCP).

Juega un importante papel en muchos sarcomas pero no en el cáncer epitelial de ovario.

Factor estimulador de colonias de macrófagos.

Es producido por el epitelio ovárico normal y maligno, y puede ser detectado en el suero de pacientes con carcinoma ovárico. Por ello, diversos autores han estudiado su utilidad como marcador complementario al CA-125^{46, 47}.

Familia del factor de crecimiento transformado beta (FCT-beta).

Inhibe la proliferación de las células epiteliales normales. Existen diversas formas, entre las que se encuentran la activina, la inhibina y el factor inhibidor muleriano. Su papel en el cáncer de ovario no está claro.

HORMONAS ESTEROIDEAS.

Hoy por hoy, no hay evidencias de la acción de éstas sobre el ESO normal, pero ya hemos señalado el trabajo de Gondos³¹ en el que parece que la proliferación de éste en el ovario fetal en desarrollo, coincide con la aparición de hormonas esteroideas en la corteza ovárica. Además, se aprecia hiperplasia y metaplasia del ESO en la mayoría de las mujeres con cáncer de endometrio u ovario poliquístico. También se han detectado receptores estrogénicos en los carcinomas ováricos. En estudios experimentales, se ha demostrado su efecto proliferativo en células ováricas malignas y, así mismo, la inhibición del crecimiento con sus antagonistas⁴⁸.

Los datos in vivo también son escasos. Pérez⁷ ha identificado una línea celular ovárica neoplásica que crece intraperitonealmente y contiene receptores estrogénicos y androgénicos. Lo que parece claro es que los efectos de estas hormonas son variables y dependen de las

líneas celulares que se investiguen. Por ello, no pueden sacarse conclusiones definitivas sobre las acciones de estas hormonas en los tumores ováricos.

PATOGENESIS DEL CANCER DE OVARIO.

Cramer y Welch⁴⁹ han propuesto una teoría sobre su origen. Según ellos, con el trauma de la ovulación se produce una cicatrización imperfecta en forma de quistes de inclusión (invaginaciones) epiteliales. La irritación crónica de estos quistes, junto con la acción estimulante de las hormonas (gonadotropinas, estrógenos endógenos y exógenos, etc) como consecuencia de la disrupción del tejido conectivo que separa el ESO de la corteza ovárica (lo que hace que esté muy cerca de las células productoras de esteroides), puede dar lugar a hiperplasia del mismo y, posteriormente, a un cáncer. Al mismo tiempo, se sumarían otros factores, como la existencia de un hipergonadotropismo más o menos manifiesto, dando lugar a una alteración del ambiente hormonal ovárico, lo que potenciaría aún más la proliferación celular. En los quistes de inclusión observados en ovarios benignos hay antígenos en la superficie celular que también se detectan en tumores malignos, lo que apoya esta teoría. Además, las lesiones repetitivas y la reparación del ESO pueden proporcionar un estímulo proliferativo adicional, al que podría contribuir también la acción de factores de crecimiento del líquido folicular u otros

segregados por las plaquetas. Sin embargo, se desconocen los mecanismos de la transformación maligna y de la progresión tumoral.

HISTORIA NATURAL DEL CANCER
DE OVARIO.

El cáncer de ovario se disemina a través de cuatro vías:

- 1.- Invasión local, con afectación de órganos vecinos.
- 2.- Diseminación hemática, aunque es muy poco frecuente.
- 3.- Intraperitoneal.
- 4.- Retroperitoneal linfática.

INVASION LOCAL.

Más del 50 % de los tumores malignos del ovario en estadio I y II tienen excrecencias microscópicas en la cápsula capaces de originar siembra local y peritoneal⁵⁰. Este es el mecanismo por el que se extiende a órganos vecinos como el útero o las trompas, más por extensión directa que por penetración linfática, aunque la extensión metastásica al ovario contralateral, que se da en casi dos terceras partes de los casos, puede producirse por extensión linfática retrógrada.

También hay casos con metástasis en cervix, vagina o vulva⁵¹.

DISEMINACION HEMATICA.

Los órganos distantes que pueden verse afectados son, por orden decreciente de frecuencia, hígado, pulmón, pleura, riñón, huesos,

suprarrenales, vejiga y bazo².

INTRAPERITONEAL.

Es una enfermedad intraabdominal, preferentemente, y su propagación es el resultado de la implantación de células tumorales procedentes del tumor primario³. Estas células malignas transportadas por el líquido peritoneal siguen diversos caminos y se implantan en las serosas visceral o parietal de los órganos intraabdominales. Este hecho parece demostrado experimentalmente cuando se inyecta una suspensión de hematíes o contraste radiográfico en la cavidad peritoneal de animales de experimentación o de humanos, comprobándose que se elimina exclusivamente por los capilares linfáticos del peritoneo diafragmático⁴. Esta migración se ve favorecida por la presión negativa del espacio subdiafragmático.

Estos hechos justificarían la elevada frecuencia de metastásis en la serosa intestinal, hepática, esplénica (con menor frecuencia), en epiplon y gotieras parietocólicas, sobre todo, la derecha.

En condiciones normales, la mayor parte del líquido peritoneal drena a través de los linfáticos diafragmáticos hasta el canal dorsal y los ganglios del mediastino anterior, que comunican con los ganglios supraclaviculares del lado izquierdo. Desde un punto de vista

cuantitativo, esta es la vía más importante de drenaje de la cavidad peritoneal. Una fracción del líquido peritoneal penetra a través de capilares linfáticos diafragmáticos en la cisterna de Pecquet y de aquí, al conducto torácico. Las células malignas pueden obstruir estos capilares aferentes que pasan desde el diafragma a la circulación venosa a través del mediastino impidiendo la diseminación extraabdominal rápida de la enfermedad, pero produciendo ascitis⁵⁵. Esto explicaría que el cáncer de ovario se extienda con tan poca frecuencia por vía sanguínea al hígado o al cerebro, permaneciendo largo tiempo confinado en el abdomen, y justifica los casos con ascitis y las metastásis diafragmáticas, pleurales (con y sin derrame) y supraclaviculares que a veces se observan.

La implantación puede no ser la única vía de diseminación por la superficie peritoneal. El tumor puede ser multifocal (carcinomatosis peritoneal), en forma de nódulos pequeños en contraste con los más voluminosos típicos del cáncer primitivo del ovario. Esta hipótesis es defendida por algunos autores, que consideran este cáncer como una enfermedad peritoneal, no exclusiva del ovario⁵⁶.

RETROPERITONEAL LINFÁTICA.

El cáncer de ovario puede diseminarse a los ganglios pélvicos, a los paraaórticos o a ambos.

CLINICA Y DIAGNOSTICO DEL
CANCER DE OVARIO.

SINTOMAS CLINICOS.

La mayor parte de los tumores malignos del ovario son asintomáticos, y en los casos que presentan sintomatología, ésta lo hace de forma tardía e inespecífica. Esta es una de las razones que hacen que el diagnóstico precoz sea muy difícil. De hecho, el 55 % de todos los casos se diagnostican en estadio III. De forma ocasional, puede diagnosticarse de forma precoz algún caso en el curso de una exploración ginecológica, de una ecografía o de una laparoscopia o laparotomía practicadas por otros motivos.

La sintomatología clínica, cuando la hay, depende en gran parte de la compresión que ejerce la masa tumoral sobre estructuras vecinas (vejiga o recto), ocasionando polaquiuria y/o incontinencia, estreñimiento o tenesmo rectal. También puede ocasionar sensación de plenitud y, de forma tardía, aumento progresivo del diámetro abdominal, al sobrepasar la tumoración la cavidad pelviana. En tumores de gran volumen, puede dificultar el retorno venoso, lo que ocasiona edemas y varices en las extremidades inferiores y circulación abdominal colateral, e incluso tromboflebitis de venas ilíacas y femorales.

El dolor también puede acompañar a estos tumores, aunque la mayoría de los casos son indoloros en sus estadios iniciales. Es un síntoma permanente cuando se presenta alguna de sus complicaciones

(torsión, rotura), que no son frecuentes en casos de cáncer, ya que pronto establece adherencias con epiplon y órganos vecinos, lo que dificulta estos procesos complicativos.

No es raro que estas pacientes portadoras de un cáncer de ovario presenten síntomas gastrointestinales inespecíficos. A veces, la presencia de ascitis, asociada a esta sintomatología, hace que la paciente consulte antes a otros especialistas distintos del ginecólogo, planteando problemas de diagnóstico diferencial con enfermedades hepáticas o digestivas.

En ocasiones, la sintomatología inicial es la de un abdomen agudo que requiere cirugía de urgencia, siendo en ese momento cuando se comprueba su existencia.

Raras veces se producen metrorragias como síntoma acompañante o inicial, y cuando las hay, suelen deberse a la coexistencia con un adenocarcinoma, una hiperplasia o mucho más raramente, a la presencia de metastásis endometriales. Además, los tumores de ovario pueden tener estroma funcionante productor de estrógenos, lo que también puede justificar esta sintomatología.

La siguiente tabla nos muestra la frecuencia de diversos síntomas iniciales, en función del autor que la describe.

SINTOMAS INICIALES EN PACIENTES CON CANCER DE OVARIO

<u>SINTOMA</u>	<u>MEIGS</u>	<u>ILISTNER</u>	<u>PARKER</u>	<u>DiSAIA</u>
Inflamación	50 %	50,7 %	46 %	70 %
Molestias abdominales	68 %	56,7 %	56 %	50 %
Clínica intestinal	--	16,3 %	--	20 %
Clínica urinaria	25-41 %	16,9 %	18 %	15 %
Metrorragia	25-30 %	34,4 %	22 %	15 %
Pérdida de peso	33-40 %	--	31 %	15 %
<u>Asintomáticas</u>	--	--	32 %	--

Nelson y Dolan, 1986 (4).

HALLAZGOS FISICOS.

La sospecha clínica obliga a la realización de una exploración para descubrir distensión abdominal, si es que existe. La palpación puede detectar una tumoración abdominopelviana, sobrenadando, a veces, en líquido ascítico, con signo de ténpano manifiesto. La percusión del abdomen puede detectar zonas de matidez correspondientes al tumor, y de oleada ascítica con los cambios de posición de la paciente.

Es la palpación bimanual de la pelvis la que proporciona los datos más precisos para sospechar la presencia de un tumor ovárico. Las características de los tumores ováricos detectables por exploración

según DiSaia y Creasman⁶ aparecen en la siguiente tabla.

	BENIGNO	MALIGNO
Unilateral	+++	+
Bilateral	+	+++
Sólido	+	+++
Quístico	+++	+
Móvil	+++	+
Fijo	+	+++
Liso	+++	+
Irregular	+	+++
Ascitis	+	+++
Nódulos en fondos de saco	+	+++
Índice de crecimiento rápido	+	+++

Según éstos, la comprobación de las características descritas en la segunda columna en una tumoración obliga a realizar un estudio global de la paciente y a una exploración quirúrgica rápida.

DIAGNOSTICO PRECOZ.

En la actualidad no hay pruebas precisas para identificar la presencia de un cáncer de ovario que puedan emplearse de forma regular

en estudios de detección⁵⁷. Incluso el capítulo dedicado a esta enfermedad en la Guía de Actividades Preventivas en la Práctica Médica (Report of the U.S. Preventive Services Task Force) de 1992⁵⁸, no recomienda el empleo de sistemas de "screening" para la población asintomática.

Ya que no podemos llevar a cabo un despistaje global del proceso en toda la población femenina, podemos intentar, al menos, un diagnóstico temprano de la enfermedad⁵⁹. En este sentido van dirigidas diversas publicaciones de los últimos años, que tratan de enfatizar la utilidad de la ecografía y de los marcadores tumorales, junto con la exploración física (tacto bimanual) en el diagnóstico temprano de esta enfermedad, ya que, hoy por hoy, son las únicas armas de las que disponemos.

Según Creasman⁵⁹, no está justificado el uso de la ultrasonografía y del CA-125 de forma rutinaria y anual en toda la población femenina. La limitación de este tipo de campañas no viene dada sólo por el elevado número de sujetos, sino también por el elevado número de pruebas que sería necesario realizar. Por esta razón, estamos obligados a emplear todas las armas a nuestra disposición en la población de riesgo. La población con alto riesgo de padecer esta enfermedad es⁶⁰:

- a) Con antecedentes familiares de primer grado.

- b) Menarquia precoz y menopausia tardía.
- c) Nulíparas mayores de 45 años.
- d) Con historia de quistes ováricos extirpados.
- e) Portadora de endometriosis.
- f) Con cáncer de endometrio o mama.

Valor de la exploración física.

Es evidente que el significado de la palpación de una masa anexial varía con la edad. Así, antes de la menarquia, cualquier masa palpable debe ser explorada quirúrgicamente, aunque el tumor más frecuente a estas edades es el teratoma maduro. Después de la menopausia, los ovarios no suelen ser palpables, por lo que cualquier masa anexial que lo sea debería ser explorada quirúrgicamente.

En la etapa fértil se plantea el mayor problema, ya que la patología anexial puede ser muy diversa, tanto benigna como maligna.

Valor de los marcadores tumorales.

Son sustancias cuantificables en el suero de pacientes portadores de enfermedades malignas. Estructuralmente, se trata de determinantes antigénicos producidos en estadios precoces del desarrollo celular, que son liberados a la circulación general. Por ello, se han empleado en

el diagnóstico precoz de las enfermedades malignas.

La sensibilidad y especificidad de un marcador concreto depende de la extirpe histológica del tumor, de su grado de diferenciación, del estado de salud del paciente y de factores inespecíficos. De forma ideal, debe ser producido de forma selectiva y exclusiva por las células malignas y no por las sanas, debe tener una estructura diferente para cada tumor y debe ser fácilmente detectable⁶¹. Sin embargo, este marcador no existe. En la práctica, son determinantes antigénicos que presentan en suero los pacientes con enfermedades malignas en mayor proporción que las personas sanas. Por ello, se emplean en el diagnóstico precoz y en el seguimiento y control de las neoplasias, durante y después del tratamiento.

Marcadores muy eficaces en las neoplasias ováricas son la beta-hCG en los tumores trofoblásticos y la alfa-fetoproteína en los del seno endodérmico. Sin embargo, los tumores epiteliales comunes malignos, que además son los más frecuentes, no son productores de marcadores tan sensibles y específicos.

El más empleado es el CA-125, aunque hay otros, como el ácido siálico asociado a lípidos plasmáticos (LSA) y fragmentos de gonadotropina urinaria (UFG). Todos ellos pueden elevarse en muchas enfermedades benignas, por lo que es imprescindible asociar su estudio

a los hallazgos clínicos y a los ultrasonográficos para conseguir el diagnóstico temprano de la enfermedad.

CA-125.

Se trata de un determinante antigénico encontrado en una glicoproteína de alto peso molecular presente en el suero de casi el 80 % de las pacientes con tumores epiteliales del ovario.

Los niveles de éste, medidos por radioinmunoanálisis, se encuentran por encima de 35 U/ml en un 80 % de los cánceres de ovario y, en menor proporción, en el de recto, mama, pulmón y pancreas. También puede haber niveles séricos elevados en otras patologías, como en la enfermedad inflamatoria pélvica, pancreatitis, cirrosis, endometriosis y primer trimestre del embarazo.

En cuanto a su sensibilidad, se encuentra elevado en un 40 % de los estadios I, aumentando su expresión al progresar la enfermedad, siendo ésta máxima en tumores no mucinosos. Schwartz³⁷ señala, al referirse a su sensibilidad y especificidad, su relación con procesos benignos en mujeres con edades comprendidas entre 35 y 50 años, sobre todo, en la endometriosis, lo que puede provocar una menor utilidad diagnóstica. Por encima de los 50 años, la probabilidad de que un nivel sérico elevado de este marcador se deba a un proceso maligno es mayor,

lo que eleva su eficacia diagnóstica a estas edades.

Vasilev⁶² estudió de forma prospectiva 182 pacientes con masa anexial. De ellas, 50 tenían un CA-125 superior a 35 U/ml y en 36 (72 %) se descubrió un proceso benigno, mientras que en 14 (28 %) era maligno. Con el uso de niveles séricos límite de 35 U/ml, la sensibilidad fué del 78 %. Cuando se usó un valor límite más alto, la sensibilidad disminuye, pero la especificidad se elevó al 88 %.

Finkler⁶³ comunicó un valor predictivo positivo del CA-125 en premenopaúsicas del 36 % y del 87 % en postmenopaúsicas. Sin embargo, éste no debe ser empleado por sí sólo en la evaluación preoperatoria de las masas anexiales, sino asociado a otras técnicas diagnósticas. Este autor afirma que en postmenopaúsicas, la elevación de este marcador junto con otra prueba positiva, tiene un valor predictivo cercano al 100 %.

De la misma opinión es Van der Burg⁶⁴, que afirma que un valor elevado aislado no sirve para el diagnóstico diferencial de los tumores primarios y metastásicos del ovario ni de las masas pélvicas.

Indraccolo⁶⁵, en un estudio sobre el uso conjunto de CA-125 y TPA (antígeno polipeptídico tisular), afirma que esta asociación permite el diagnóstico de cáncer de ovario en un elevado número de casos,

aunque el estudio tiene el inconveniente de estar realizado en pacientes con cánceres ya conocidos.

Gargano⁶⁶ también confirma la utilidad del CA-125 en el seguimiento y el pronóstico de la enfermedad, pero reconoce su poca eficacia en el diagnóstico como método aislado.

Otros marcadores.

Se ha propuesto el estudio del LSA, del UGF, del NB/70K, del CA-15.3 y del TAG 72, pero todos ellos tienen en su aplicación limitaciones similares o mayores que las observadas con el CA-125. Por esta razón, muchos autores han propuesto el empleo de paneles con múltiples marcadores, con el fin de aumentar las probabilidades de evaluación de las masas anexiales sospechosas.

Así, Iwanari⁶⁷ estudió la combinación de CA-125 con SLX (antígeno siálico SSEA-1), demostrando que era un método prometedor para el diagnóstico diferencial entre los tumores benignos y malignos definiendo como valor sérico límite del SLX, 50 U/ml.

El grupo de Fioretti⁶⁸ empleó la combinación CA-19.9, CA-15.3, CA-72.4 y TATI, demostrando que la elevación del primero era muy sugestiva de recidiva tras la quimioterapia, mientras que los otros marcadores

eran eficaces cuando el CA-125 era normal, en concreto, el CA-19.9 y el 72.4 en las formas mucinosas.

Schwartz³⁷ ha llegado a afirmar que si todos los marcadores son normales, la paciente es portadora de un proceso benigno.

Xu⁶⁹ ha descrito la determinación de una proteína de alto peso molecular por medio de anticuerpos monoclonales. La denomina OVX1. El autor afirma que la elevación de sus niveles tras un "second-look" negativo se correlaciona con la persistencia de enfermedad, a pesar de la normalización del CA-125.

También se han descrito otros métodos de diagnóstico diferencial, como el de Jacobs⁷⁰, aunque su estudio parte de lesiones benignas y malignas ya diagnosticadas.

Valor de la ultrasonografía.

La ecografía transabdominal y transvaginal permiten identificar el ovario en pacientes pre y postmenopáusicas, si bien en estas últimas, puede ser difícil conseguirlo transabdominalmente.

La vía transvaginal proporciona imágenes detalladas del ovario dentro de la pelvis; sin embargo, las masas mayores se estudian mejor

con la ecografía transabdominal convencional. Es una técnica que puede permitir descubrir tumoraciones de pequeño tamaño, diferenciando las sólidas de las quísticas, precisando su tamaño y localización.

Goswamy⁷¹ publicó un estudio realizado mediante ecografía sistemática en 2.097 mujeres mayores de 45 años, en las que se medían los tres diámetros del ovario. Si la exploración eran normal, se repetía al año. Si era anómala, se realizaba una reexploración a las dos o tres semanas para descartar una patología funcional. Cuando persistía la anomalía, aconsejaban practicar una laparoscopia o una laparotomía. Con este método, detectaron 67 casos (3,2 %) con exploración anómala. De ellas, sólo se diagnosticó un cáncer de ovario en estadio I.

El trabajo de Campbell⁷² ha sido básico, ya que comunicó el valor potencial de la ecografía en el diagnóstico del cáncer de ovario en estadios tempranos. Estudiaron 5.479 mujeres entre 18 y 78 años mediante tres exámenes ecográficos anuales de selección, para detectar ovarios macroscópicamente anormales o masas que no sufriesen regresión. Los casos positivos fueron derivados para laparoscopia o laparotomía. De los 14.594 exámenes practicados, fueron positivos 338 (2,3 %). En cinco casos (0,03 %), se detectó un cáncer y en otros cuatro (0,02 %), éste fué metastásico. El índice de falsos positivos fué del 3,5 % en el primer examen, del 1,8 % en el segundo y del 1,2 % en el tercero.

El índice global de falsos positivos fué del 2,3 % y la especificidad del 97,7 %. Concluyen que la ecografía puede emplearse para el estudio de mujeres asintomáticas, con el objeto de detectar masas ováricas persistentes, incluyendo el cáncer en estadios iniciales, pero habría que reducir los falsos positivos.

Con la misma finalidad, Van Nagell⁷³ ha empleado la ecografía transvaginal en 1.000 mujeres de 40 años o más. Cada ovario fué medido en tres planos y luego calcularon su volumen según la fórmula del elipsoide polar. En 31 casos (3,1 %) se apreciaron ovarios anómalos, de los cuales fueron explorados quirúrgicamente 24. En todos ellos encontraron masas anexiales (ováricas o tubáricas) de las mismas dimensiones que las determinadas ecograficamente, pero sólo encontraron 1 cáncer de ovario y 2 teratomas. Según este autor, la ecografía con sonda transvaginal es eficaz para el diagnóstico de masa ováricas en mujeres asintomáticas, pero no hace referencia alguna al diagnóstico del cáncer de ovario en concreto.

No todos los autores piensan igual. Así, Andolf⁷⁴ opina, basándose en su estudio sobre 801 casos de alto riesgo (pacientes entre 40 y 70 años, nulíparas, con historia familiar de cáncer de ovario, mama o endometrio, cáncer previo o clínica abdominal inespecífica), que la ecografía no juega un papel tan clave en el "screening" del cáncer de ovario, como método aislado.

También es de la misma opinión el grupo de Bourne⁷⁵, que describe una "Odds ratio" de 1 de 67, con un índice de falsos positivos de 2,3 % para la ecografía transabdominal y de 1 de 14 para la transvaginal, no dando excesiva importancia al uso de sondas con doppler color transvaginal.

Sin embargo, Kawai⁷⁶ sí concede valor a esta última técnica en el diagnóstico, aunque no hace referencia a su uso en tests de "screening".

También se han empleado otras técnicas de diagnóstico por la imagen, como la tomografía axial computerizada⁷⁷, aunque este método no es imprescindible en el seguimiento de la enfermedad, sin que el autor haga referencia a su uso en campañas de detección.

Con respecto al empleo de la resonancia magnética nuclear⁷⁸, ha comunicado una sensibilidad del 95 % y una especificidad del 88 % de esta técnica en la diferenciación entre las lesiones benignas y malignas, aunque tampoco hace referencia a su empleo como método de "screening".

Como resumen del diagnóstico temprano, podemos considerar los siguientes datos:

- a) Exploración pélvica de masa anexial.
- b) CA-125 mayor de 35 U/ml.
- c) Ecografía con cambios morfológicos sospechosos.

En estos casos, se debe proceder a laparoscopia o laparotomía⁷⁹.

DIAGNOSTICO DE EXTENSION DE LA ENFERMEDAD.

Una vez que se ha realizado el diagnóstico de sospecha de cáncer de ovario, la paciente debe ser sometida a una batería de pruebas complementarias, con la finalidad de determinar en lo posible, la extensión de la enfermedad.

Según Herraiz⁷⁹, el estudio de extensión puede permitir el diagnóstico morfológico de la lesión, puede definir la presencia de ascitis o de nódulos peritoneales o en epiplon, de ganglios paraaórticos, e incluso del estadio IV, que en muchas ocasiones se efectúa tras el estudio citológico de un derrame pleural.

Según este autor, se pueden dividir los exámenes complementarios en dos tipos:

A) Pruebas obligatorias:

- Historia clínica completa.
- Exploración general y ginecológica.
- Citología y colposcopia.
- Analítica completa.
- Marcadores tumorales, en especial el CA-125.
- Ecografía pélvica y abdominal, con fluxometría Doppler.
- Rx simple de torax y abdomen.
- T.A.C. o resonancia magnética nuclear.
- Citología pleural y ascítica, si es posible.

B) Pruebas opcionales:

- Serie gastrointestinal y enema opaco (sospecha de estadio III o IV).
- Cistoscopia y rectoscopia (sospecha de estadio III o IV).
- Laparoscopia.
- Gastroscopia: si se sospecha un tumor de Krukenberg.
- P.A.A.F.: en tumores avanzados, en los que pueda interesar la administración de quimioterapia prequirúrgica.

Sin embargo, autores como Guidozi⁸⁰ afirman que las pruebas complementarias preoperatorias tienen un valor marginal, ya que no son eficaces para diagnosticar la extensión de la enfermedad, ni para detectar la presencia de metastásis gastrointestinales, ni para

predecir la extensión de la resección intestinal que pudiera llegar a ser necesaria.

A pesar de todo, creemos que la realización de un adecuado estudio de extensión es imprescindible.

El procedimiento definitivo es la laparotomía exploradora. Permite la observación directa y detallada de la cavidad abdominopelviana, así como el examen detenido de todos los órganos allí contenidos, permitiendo alcanzar lugares de difícil acceso por otros medios, como las cúpulas diafragmáticas.

Tras la realización de la laparotomía, hay que clasificar la enfermedad de acuerdo con los criterios establecidos por la F.I.G.O. en 1987⁸¹ (ver tabla de la página 60). Esta clasificación está basada en la extensión de la enfermedad en el momento de la laparotomía. El establecimiento de subgrupos dentro del mismo estadio proporciona una información pronóstica útil e identifica mejor el estado de la paciente, aunque debe quedar claro que en estadio III, el tamaño de los implantes corresponden al que presentan en el momento de la intervención y no al tamaño de los que puedan quedar sin extirpar tras la misma.

Los problemas de esta clasificación son reconocidos por el grupo

de estudio del cáncer de ovario, que estudió su impacto en pacientes inicialmente diagnosticadas como estadios I y II. En diversas investigaciones, se ha comprobado que el 33 % de estos casos se encuentran realmente en estadio III, porque pudo haber lugares en los que no se realizó una adecuada exploración (cúpulas diafragmáticas, ganglios paraaórticos, linfáticos pelvianos, epiplon, etc). Realmente, se trata de defectos de la técnica quirúrgica más que de la clasificación en sí. Además, ha permitido comparar datos y estudios entre diversas escuelas y contribuye a establecer las bases de una terapéutica planificada.

DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO.

Como es evidente, debe ser realizado por un patólogo experto. La clasificación histológica de los tumores ováricos empleada en la actualidad es la de la W.H.O., que corresponde, en principio con la propuesta por la FIGO. Nos limitamos a exponer la clasificación de los tumores epiteliales comunes:

A) Cistomas serosos:

- 1) Cistoadenoma seroso benigno.
- 2) Cistoadenoma seroso con actividad proliferativa de células epiteliales y anomalías nucleares, pero sin crecimiento

infiltrativo y destructivo (borderline o bajo potencial maligno).

3) Cistoadenomacarcinoma seroso.

B) Cistomas mucinosos:

1) Cistoadenoma mucinoso benigno.

2) Cistoadenoma mucinoso borderline.

3) Cistoadenocarcinoma mucinoso.

C) Tumor endometriode (similar al adenocarcinoma de endometrio).

1) Quiste endometriode benigno.

2) Tumor endometriode borderline.

3) Adenocarcinoma endometriode.

D) Tumor de células claras, tumor mesonefroide.

1) Tumor mesonefroide benigno.

2) Tumor mesonefroide borderline.

3) Cistoadenocarcinomamesonefroide, tumores mesodermales malignos.

- E) Carcinoma indiferenciado: tumor de estructura epitelial tan poco diferenciada que no se puede incluir en ningún grupo.
- F) Tumores epiteliales mixtos: mezcla de dos o más de los grupos malignos A3, B3, C3 o D3, sin que haya uno predominante, aunque el patólogo debe intentar encontrarlo, clasificándolo de acuerdo con él.
- G) No histología o inclasificable: casos en los que se demuestra un tumor epitelial maligno pero en el que no se hizo biopsia o cuando la pieza es inclasificable por necrosis.

Como ya hemos visto, hay un grupo de tumores que tienen características histológicas y biológicas intermedias entre los evidentemente benignos y los claramente malignos. Estos tumores "borderline" representan entre el 10 y el 20 % de todos los tumores epiteliales. Tienen un índice de supervivencia a los 10 años del 95 %, para los casos en estadio I. Son lesiones consideradas de bajo potencial maligno.

ESTADIO I - TUMOR LIMITADO A LOS OVARIOS

ESTADIO Ia - limitado a un ovario, sin ascitis, sin tumor en la superficie externa y con cápsula íntegra

ESTADIO Ib - igual que Ia pero limitado a ambos ovarios

ESTADIO Ic - "a" o "b" con citología del lavado o la ascitis (+)

ESTADIO II - TUMOR CON EXTENSION A LA PELVIS

ESTADIO IIa - con afectación de trompa y/o útero

ESTADIO IIb - con afectación de otras estructuras de la pelvis

ESTADIO IIc - "a" o "b" con las características del Ic

ESTADIO III - EXTENSION EXTRAPELVICA INTRAABDOMINAL O GANGLIONAR

ESTADIO IIIa - implantes peritoneales microscópicos/ganglios (-)

ESTADIO IIIb - implantes < 2 cm

ESTADIO IIIc - implantes > 2 cm y/o ganglios positivos

ESTADIO IV - METASTASIS A DISTANCIA (HIGADO/DERRAME PLEURAL (+))

FACTORES PRONOSTICOS DEL
CANCER DE OVARIO.

Una de las características de las neoplasias malignas del ovario es la heterogeneidad de su evolución biológica, que va desde la benignidad de los tumores "borderline" (o bajo potencial maligno), a la gran agresividad de alguno de los malignos. Esta característica hace que sea muy importante valorar todos aquellos factores que pueden influir en su pronóstico.

EDAD.

Las pacientes más ancianas suelen presentar tumores más avanzados, con una supervivencia menor que pacientes más jóvenes^{82, 83, 84}. Incluso, las ancianas son tratadas con menor agresividad, lo que empeora su pronóstico⁸⁵.

ESTADIO.

La clasificación por estadios de la FIGO es quizás uno de los criterios más útiles para establecer el pronóstico de este tipo de tumores⁸⁶, incluyendo los nuevos subestadios⁸⁷.

Su valor pronóstico está bien establecido⁸⁸ (ver página siguiente):

Los datos con respecto a la supervivencia recogidos por el Annual Report de 1991⁸⁹ aparecen en la siguiente página.

 PRONOSTICO/SUPERVIVENCIA (a los 5 años)

I	80 - 90 %
II	40 - 50 %
III	10 - 15 %
IV	< 5 %

Friedlander y Dembo (88).

AÑO	Nº DE CASOS	ESTADIO							TOTAL
		Ia	Ib	Ic	IIa	IIb+c	III	IV	
58-62	2.320	--	60,7	42	(Ib+IIa)	31,6	6,9	2,6	26,8
63-68	4.588	--	66,7	51,9	49,7	38	8,6	5	27,3
69-72	4.892	72	62,5	57,4	52,2	37,5	10,8	4,6	30,1
73-75	5.268	69,7	63,9	50,3	51,8	42,4	13,3	4,1	30,5
76-78	6.724	72,3	56,1	58,1	47,7	42,1	13,5	4,5	29,8
79-81	8.082	76	67,7	59,6	51,1	43,5	17,4	4,7	30,9
82-86	10.912	82,3	74,9	67,7	60,6	53,8	22,7	8	31,9*

(*) Supervivencia actuarial a los 5 años.

Annual Report (89).

Como puede verse en esta tabla, la supervivencia para todos los estadios sólo ha subido 5 puntos en los últimos 30 años, a pesar que la valoración se ha hecho de forma actuarial en el último periodo, todo

ello pese a los esfuerzos realizados en el diagnóstico y del empleo de las novedades terapéuticas introducidas en los últimos años.

De todas formas, las variaciones son mayores si se analizan los datos por estadios. Así, la supervivencia a los 5 años para el estadio Ia ha pasado del 60,7 % entre 1958 - 1962 al 82,3 % entre 1982-86. El estadio III, que tenía una supervivencia del 6,9 % en 1958-62, ha pasado al 22,7 % en el periodo 1982-86. Rakar^x es de la misma opinión.

Con respecto al cáncer que surge en mujeres previamente histerectomizadas por otros motivos, el estudio de Fine⁹¹ parece demostrar que este factor no implica un peor pronóstico. La misma opinión muestra Bruhwiler⁹² (1991).

Sevela⁹³ hizo un estudio de los factores pronósticos más relevantes en pacientes en estadio I, apreciando que éstos eran el grado histológico y la práctica de cirugía completa, frente al tratamiento quirúrgico conservador. La edad, la uni/bilateralidad y la histología no presentaron relación significativa con el pronóstico.

ENFERMEDAD RESIDUAL.

El volumen de los nódulos tumorales que persisten tras el tratamiento quirúrgico inicial es lo que se denomina enfermedad

residual, y es considerado como un factor pronóstico fundamental, siendo evidente que hay una relación inversa entre su tamaño y el número de nódulos, y la supervivencia^{90,94}.

En 1975, Griffiths⁹⁵ comunicó los resultados de un estudio en el que aplicó cirugía citorreductora agresiva y tratamiento quimioterápico. Clasificó a las pacientes según el volumen de la enfermedad residual, y lo correlacionó con la supervivencia. Cuando no hubo enfermedad residual, sobrevivieron 39 meses; las pacientes con un volumen menor de 0,5 centímetros, alcanzaron 29 meses de supervivencia; si la masa residual oscilaba entre 0,6-1,6 centímetros, ésta descendía a 18 meses, siendo aún menor si superaba 1,6 centímetros.

<u>SUPERVIVENCIA MEDIA (en meses) SEGUN LA ENFERMEDAD RESIDUAL</u>		
<u>AUTOR</u>	<u>OPTIMA</u>	<u>SUBOPTIMA</u>
Hacker, 1983	18	6
Delgado, 1984	45	16
Conte, 1985	25	14
Posado, 1985	30	18
Louie, 1986	24	15
Redman, 1986	37	26
<u>Hainsworth, 1988</u>	<u>72</u>	<u>13</u>

Friedlander y Dembo (88).

En esta tabla⁸⁸, los autores definen como cirugía óptima la que consigue que no haya enfermedad residual, pero no hace referencia al tamaño del tumor residual que define la cirugía subóptima. Se ha sugerido que es su tamaño y no el número de nódulos, el factor crítico⁸⁶, pero es posible que dicho número también lo sea. Según Friedlander⁹⁷, en los casos con un sólo nódulo, las posibilidades de que la laparotomía de segunda mirada sea negativa son mayores. De aquí el gran interés de la cirugía citorreductora de máximo esfuerzo, para intentar mejorar la supervivencia.

TIPO HISTOLOGICO.

Hay autores como Friedlander⁹⁷, que afirman que no hay relación entre el tipo histológico y la supervivencia. Sin embargo, otros⁸⁶, si la encuentran, en especial para los de extirpe serosa o endometrioides, aunque probablemente sea porque se asocian a estadios más avanzados y a grados de diferenciación más escasos; por ello, el valor pronóstico absoluto de este factor está poco aclarado.

GRADO HISTOLOGICO.

Aunque hay numerosos estudios acerca del valor pronóstico de este factor⁹⁰, hay que considerarlo como una variable independiente que no ha sido bien definida⁹⁷. Otros autores^{86, 98}, opinan que sí lo es,

empeorado el pronóstico al disminuir la diferenciación del tumor, sobre todo en estadios precoces, reduciéndose su valor considerablemente en estadios avanzados.

De todas formas, las diferencias en la valoración del mismo según diferentes autores hacen que la interpretación del papel pronóstico de este factor este poco clara.

VALOR PRONOSTICO DEL "SECOND-LOOK".

Con el tratamiento quirúrgico y con la modalidad de terapia coadyuvante empleada, se consiguen un 50 % de respuestas clínicas completas, pero sólo un 25 % de respuestas patológicas completas". El único modo para valorar de una forma correcta esta respuesta es el "second-look". Si se obtiene, es posible interrumpir la quimioterapia, con lo que se reduce el riesgo de toxicidad de un tratamiento prolongado. Sin embargo, el valor pronóstico de esta intervención está muy discutido y no completamente definido en la mayor parte de la bibliografía al respecto, lo que refleja importantes diferencias en el tipo de pacientes, en las características de las modalidades terapéuticas y en las definiciones y técnicas de la laparotomía de segunda mirada.

Se acepta que un 20-30 % de los casos con respuesta histológica

completa en el "second-look", recidivan. Varios autores^{99, 100, 101, 102}, están intentando definir los factores predictivos asociados con la supervivencia tras esta técnica quirúrgica, y los que parecen incidir son el estadio inicial, el tipo histológico, el grado histológico, la edad y la presencia de enfermedad residual óptima tras la cirugía inicial. Las pacientes con alto riesgo de recurrencia tras una segunda laparotomía negativa son las que presentan tumores escasamente diferenciados (grados III y IV de Broders) y/o con enfermedad residual voluminosa, aunque el principal problema reside en saber si el tratamiento adicional tendrá algún impacto sobre el resultado final en estas pacientes^{100, 102}.

Por todo ello, parece claro que la laparotomía de segunda mirada puede aportar información pronóstica y terapéutica, aunque su influencia real como factor independiente está muy discutida.

FACTORES PRONOSTICOS EN ESTADIOS PRECOCES.

Un 15-25 % de los casos presentan tumores limitados al ovario, pero incluso en éstos, hay diferencias en la supervivencia dependiendo de determinadas características. La subclasificación más reciente de la FIGO del estadio I distingue el Ia, que es unilateral, del Ib, bilateral, e identifica separadamente el crecimiento papilar, la penetración capsular y la citología peritoneal positiva. Todas estas

características empeoran el pronóstico.

Dembo¹⁰³ analizó un grupo de factores clínicos y patológicos que favorecen la recidiva en estadio I y II, confirmando que las adherencias del tumor son signos de mal pronóstico, independientemente de otros factores. Por otro lado, consideró al grado histológico como el factor pronóstico más importante en estos casos, con un riesgo relativo de recidiva seis veces mayor para los grados 2 y 3 con respecto al 1. Por último, la ascitis también tenía importancia. Cuando estos factores se asocian, los demás (bilateralidad, tamaño, subtipos histológicos, edad, tiempo de diagnóstico y tratamiento postoperatorio) no tienen valor.

Sin embargo, Salzer¹⁰⁴ afirma que en estadio I, los factores pronósticos más importantes en su casuística (220 casos) fueron el grado histológico y la práctica de un tratamiento quirúrgico completo, siendo otras variables (edad, ascitis, cápsula infiltrada, etc) independientes del pronóstico.

Para llegar a definir de forma más exacta estos factores, es posible que las nuevas tecnologías, como la valoración del DNA y la citometría de flujo, puedan aportar datos más precisos¹⁰⁵.

FACTORES PRONOSTICOS EN ESTADIOS AVANZADOS.

El grupo de Voest¹⁰⁶, ha revisado 38 artículos con 63 grupos de tratamiento y un total de 3.000 pacientes, y hacen una evaluación de los factores pronósticos. Los principales factores para evaluar la supervivencia son la quimioterapia que incluye cisplatino dentro del tratamiento inicial, una enfermedad residual menor de 2 cm, estadio II-III de la FIGO y un buen estado general. Sin embargo, el análisis múltiple demostró que los dos primeros son los únicos de relevancia pronóstica.

Van Houwelingen¹⁰⁷ ideó un índice pronóstico con considerable valor predictivo de la supervivencia a largo plazo en pacientes tratadas con poliquimioterapia que incluye cisplatino. Tras analizar una gran cantidad de factores, los más importantes fueron el índice de Karnofsky, el estadio de la FIGO, el tamaño de la enfermedad residual, el grado histológico y la presencia de ascitis. Las pacientes se dividieron en seis subgrupos, que oscilan desde las de mejor pronóstico (10 %), con una supervivencia a los 4 años del 75 %, hasta el de peor (10 %), de las que han fallecido todas en los 4 años. La limitación del método es que no ha sido empleado en otros grupos de pacientes.

Según Frigerio¹⁰⁸, los factores más importantes para la supervivencia en estos casos son el tamaño de la enfermedad residual y la presencia/ausencia de un "second-look" negativo.

Como vemos, hay gran variedad de factores pronósticos y la importancia de cada uno depende del autor consultado, aunque hay múltiples coincidencias. Todo ello ratifica la importancia y la necesidad de disponer de estudios prospectivos randomizados para poder comprobar todos estos datos.

FACTORES PRONOSTICOS EN INVESTIGACION.

1) Ploidía tumoral:

Con el empleo de la citometría de flujo, Friedlander¹⁰⁹ publicó que los carcinomas invasivos solían ser aneuploides, y que había asociación estadística entre el estadio y la ploidía. El mismo autor en 1984 y 1988^{110, 111}, encontró en estadios III y IV un 73 % de tumores aneuploides y un 27 % de diploides, con una supervivencia mayor (260 vs. 54 semanas, respectivamente) de estos últimos. El análisis múltiple demostró también que la ploidía era el determinante más importante de la supervivencia. El autor, en un estudio retrospectivo de los estadios precoces (I y II), encontró resultados similares.

Brescia¹¹² estudió el contenido de DNA en un grupo de pacientes, observando que los tumores diploides presentaron una supervivencia a los 5 años del 50 % frente al 22 % de los aneuploides.

Hoy día, debe incluirse el estudio de la ploidía en ensayos clínicos prospectivos randomizados.

No está bien establecido, sin embargo, la relación entre este factor y la respuesta a la quimioterapia, aunque parece ser que los diploides responden bien, incluso sin tratamiento agresivo inicial, mientras que los aneuploides responden mejor con regímenes agresivos. Todo ello requiere investigaciones más profundas antes de basar el tratamiento quimioterápico sólo en la ploidía celular.

2) Cinética celular:

La fracción celular en fase "S" determinada por citometría de flujo se correlaciona bien con la actividad proliferativa, pero no hay acuerdo en la literatura en cuanto a su influencia en el pronóstico, lo que demuestra diferencias en cuanto a la interpretación de dicha actividad, con lo que será necesario elaborar sistemas más precisos para valorar la influencia pronóstica de este factor en la supervivencia.

3) Receptores hormonales:

Hay mucho interés investigador en este tema, pero su valor pronóstico está poco claro. Rose¹³ afirma que la presencia de receptores

estrogénicos o de progesterona positivos no son predictivos de la respuesta a la quimioterapia, ni de mayor posibilidad de un "second-look" negativo ni de mayor supervivencia.

4) CA-125:

Es el primer antígeno asociado al cáncer de ovario definido con anticuerpo monoclonal, y se eleva en más del 75 % de los casos. Su nivel sérico se correlaciona bien con la respuesta al tratamiento, aunque hay datos que indican que puede emplearse como predictor de la supervivencia.

Rustin¹⁴ publicó un estudio basado en la medida de sus niveles séricos desde antes de la quimioterapia hasta un mes más tarde; afirmaba que tras dos años desde el diagnóstico, la posibilidad de progresión era del 89 % en las pacientes en las que la caída de los niveles de CA-125 era inferior a siete puntos, en comparación con un riesgo del 29 % para los casos en los que el descenso sí era superior, tras un curso de quimioterapia.

Sevelda¹⁵ afirma que aquellos casos en los que no se hayan normalizado los niveles hacia el tercer mes de quimioterapia, tienen una posibilidad 3,1 veces mayor de morir que las pacientes en las que sí se hayan normalizado.

Van der Zee¹⁶ afirma que no es útil, sin embargo, en el postoperatorio inmediato porque sus cifras se elevan significativamente.

Como puede apreciarse, proporciona información clínica útil y parece que puede emplearse como predictor de la supervivencia, aunque en determinadas circunstancias no es tan útil.

5) Receptor del factor de crecimiento epidérmico:

El estudio de Banknecht¹⁷ mostró que los especímenes de neoplasias ováricas con este receptor positivo respondían mejor a la quimioterapia y presentaban un índice de supervivencia mayor. Este y otros estudios posteriores sugieren que la determinación de este receptor puede ser útil como factor pronóstico.

ANALISIS MULTIPLE.

Es fundamental a la hora de valorar factores pronósticos independientes, ya que muchos de ellos pueden estar interrelacionados, sin que sepamos la influencia real de cada uno por separado. Para Hogberg¹⁸ éstos son la edad, el estadio, el grado de diferenciación y el volumen de la enfermedad residual. Hakes¹⁹ resume diversos estudios de este tipo (ver páginas 76 y 77). Como se desprende de estas tablas,

el factor más importante en estadio I es el grado de diferenciación. En estadio III y IV, lo más destacado es la importancia que han ganado la ploidía y el contenido de DNA, por lo que ambos deben incluirse en futuros estudios.

VALOR DE LOS FACTORES PRONOSTICOS EN EL ESTADIO I					
	WEBB	SWENERTON	SEVELDA	DEMBO	FIGO
Nº CASOS	271	123	204	489	1175
Ia, Ib	---	ns	ns	ns	ns
Ascitis, Ic	---	ns	ns	3	2
Ruptura	1	--	ns	ns	2
Penetración	1	--	--	ns	2
Adherencias	1	--	--	2	--
Histología	ns	ns	ns	ns	ns
Grado	---	1	1	1	1
Edad	---	ns	ns	ns	ns
Estado general	---	2	--	--	--
RT/quimioterapia	---	ns	ns	ns	ns
AU vs. AB	---	ns	2	--	--

AU: anexectomía unilateral; AB: anexectomía bilateral.

VALOR DE LOS FACTORES PRONOSTICOS EN LOS ESTADIOS III Y IV

	<u>MARSONI</u>	<u>SWENERTON</u>	<u>CREASMAN</u>	<u>MANGIONI V.</u>	<u>HOUWELINGEN</u>
Nº casos	825	256	406	167	268
Estadio	ns	2	ns	3	2
E. residual	1	1	1	2	3
Ascitis	--	ns	--	ns	6
Histología	2	ns	ns	ns	ns
Grado	ns	ns	ns	ns	5
Edad	ns	ns	2	ns	ns
Estado gral.	3	ns	ns	1	1
	<u>FRIEDLANDER</u>	<u>RODENBERG</u>	<u>BLUMENFELD</u>	<u>KALLIONIEMI</u>	
Nº casos	128	74	84	80	
Estadio	2	ns	1	2	
E. residual	ns	ns	ns	--	
Masa tumoral					
inicial	--	ns	ns	--	
Carcinomatosis	--	ns	--	--	
Ascitis	--	2	--	--	
Histología	ns	ns	ns	3	
Grado	ns	ns	ns	ns	
Ploidía/DNA	1	1	2	1	
Edad	ns	ns	3	ns	
Estado gral.	--	ns	--	--	
Cisplatino	ns	--	--	ns	

TRATAMIENTO QUIRURGICO DEL
CANCER DE OVARIO.

El tratamiento del cáncer de ovario debe ser llevado a cabo por un equipo integrado por diversos especialistas en el que el ginecólogo debe ejercer un papel coordinador, decidiendo en cada caso, la modalidad terapéutica más adecuada¹²⁰.

FACTORES QUE DETERMINAN EL TRATAMIENTO QUIRURGICO.

Este depende de los siguientes factores:

- Estadio.
- Tipo histológico.
- Grado histológico.
- Edad, paridad y deseos de descendencia.

Estas últimas circunstancias sólo pueden tenerse en cuenta en los estadios más precoces de la enfermedad y en determinadas condiciones, como tendremos ocasión de ver más adelante.

ESTUDIO PREOPERATORIO.

La cirugía del cáncer de ovario debe programarse perfectamente y, por ello, es imprescindible un examen exhaustivo de la paciente. Este estudio debe permitir comprobar la extensión del proceso tumoral fuera de la pelvis (hígado) o fuera del abdomen (pulmón y/o pleura).

El estudio preoperatorio abarca los siguientes apartados:

- * Historia clínica.
- * Exploración ginecológica convencional.
- * Exploración mamaria bilateral.
- * Estudio radiológico del torax.
- * Ecografía abdominal.
- * Ecografía ginecológica, con fluxometría Doppler.
- * T.A.C. o resonancia magnética nuclear.
- * Rectoscopia en estadios avanzados.
- * Punción/citología del líquido ascítico y/o pleural.
- * Marcadores tumorales.

Hay autores que recomiendan además, realizar biopsia de endometrio, para determinar la extensión del proceso tumoral al útero. Sin embargo, no es práctica habitual. Algo similar puede decirse de la linfografía, que no se practica con asiduidad, aunque el 78 % de las pacientes que mueren por la enfermedad presentan metástasis en los ganglios linfáticos.

El estudio conlleva los exámenes generales que se realizan en cualquier paciente quirúrgico (ECG, analítica de sangre y orina, estudios de coagulación, etc). En todos los casos de sospecha de esta enfermedad hay que determinar los marcadores tumorales de los que se

disponga; ello servirá no sólo como ayuda diagnóstica en determinados tumores ováricos, sino que su determinación será de gran utilidad en el seguimiento de las pacientes.

Sin embargo, no siempre se cumple con rigor el estudio completo. Piver¹²¹ publicó los resultados obtenidos en una revisión de 100 casos operados en el Institut Roswell Park Memorial entre 1971 y 1972 y comprobó que el 35 % de las pacientes sólo fué estudiada mediante examen físico, radiografía de torax, ECG y análisis de orina, pruebas bioquímicas en suero y análisis de sangre, antes de practicar la laparotomía exploradora. Hubo 11 pacientes a las que ni siquiera se les practicó examen físico. Es evidente que este hecho constatado universalmente, no justifica en modo alguno el estudio minucioso de cada paciente para conseguir la mayor información posible; de ello, se desprenderá la obtención de mejores resultados. Todo esto hace necesario la realización de un protocolo específico para cada centro, donde se incluyan todas y cada una de las pacientes en curso de diagnóstico y tratamiento de un cáncer de ovario.

CIRUGIA PRIMARIA.

Para Hacker¹²² el 70 % de las pacientes se encuentran en estadio III al realizar el tratamiento quirúrgico inicial.

Incisión.

Hay acuerdo general en que no suele ser suficiente la laparotomía media infraumbilical. Todavía son menos aconsejables las incisiones transversales. Ello es así porque es necesario realizar una exploración cuidadosa de toda la cavidad abdominopelviana y de ambas cúpulas diafragmáticas. Por ello, se aconseja prolongar la incisión por encima del ombligo hasta unos dos traveses de dedo por debajo de la apófisis xifoides.

Si hay ascitis, debe recogerse una muestra para su estudio citológico. Si no la hay, es necesario practicar un lavado sistemático, recogiendo el líquido de las siguientes zonas:

- Fondo de saco de Douglas.
- Gotieras paracólicas derecha e izquierda.
- Espacios subdiafragmáticos.

Las muestras obtenidas por separado, deben ser enviadas para su estudio citológico intraoperatorio, aunque es muy difícil.

Examen de la cavidad abdominopelviana.

De él dependerá la correcta evaluación del caso al establecer con

precisión la extensión o estadio de la enfermedad. Debe constar de:

- Examen de la cavidad pelviana.
- Examen de la cavidad abdominal. Observación de las superficies peritoneales.
- Visualización de las superficies subdiafragmáticas, con toma de biopsias de estas zonas, si fuese necesario.
- Palpación y extirpación de los ganglios linfáticos retroperitoneales.
- Examen del epiplon.

Todos los datos deben ser registrados cuidadosamente. La técnica quirúrgica a realizar dependerá de:

- 1.- La extensión de la enfermedad.
- 2.- La capacidad del cirujano.

Los gestos quirúrgicos varían desde la realización de una simple biopsia superficial, a la evisceración pelviana con resección intestinal, como se hace en las técnicas más complejas de la citorreducción.

Técnicas quirúrgicas

- 1.- Ovariectomía profiláctica.
- 2.- Tratamiento quirúrgico conservador.
- 3.- Tratamiento quirúrgico completo:
 - * Histerectomía total con anexectomía bilateral.
 - * Omentectomía.
 - * Toma de implantes sospechosos.
 - * Extirpación de ganglios retroperitoneales.
- 4.- Cirugía citorreductora.

Ovariectomía profiláctica.

Cuando se realiza una histerectomía abdominal, se tiende a extirpar los ovarios. Cuando se relaciona la frecuencia de histerectomía por enfermedad benigna con la incidencia de cáncer de ovario, se estima que esta práctica hace disminuir la aparición de un cáncer en un 20 %¹²³.

Tratamiento conservador.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario debe ser completo, como veremos más adelante. Sin embargo, en estadios precoces puede realizarse una cirugía más restringida en determinadas circunstancias. La resección del ovario tumoral es la técnica a emplear. El 7 % de las neoplasias ováricas aparecen en mujeres menores de 35 años. Munnell¹²⁴

comprobó que en 190 mujeres con cáncer limitado a un sólo ovario, no existió diferencia significativa en la supervivencia entre las tratadas con anexectomía unilateral y bilateral. La supervivencia global a los 5 años fué del 75 % y del 79 %, respectivamente.

Sin embargo, cuando se lleva a cabo un examen exhaustivo de la cavidad abdominopelviana en casos diagnosticados en principio como estadio I, podemos encontrarnos con resultados tan llamativos como los publicados por Piver¹²⁵:

METASTASIS OCULTAS EN EL ESTADIO I DEL CANCER DE OVARIO		
LOCALIZACION	PIVER	YOUNG (I Y II)
Diafragma	11 %	3 %
Epiplon	3 %	11 %
Ganglios preaórticos	10 %	12 %
Ganglios pélvicos	8 %	12 %
Citología positiva	33 %	--

Como puede observarse en la tabla, no se trataba de estadios I en sentido estricto, sino de estadios III, que son de pronóstico mucho más desfavorable, como es lógico. Esto hace que, en estos casos, el tratamiento quirúrgico no pueda limitarse a la extirpación del ovario

afectado.

Las condiciones necesarias para poder efectuar tratamiento conservador son¹²⁶:

- Cáncer de ovario estadio Ia.
- Tumor de ovario "borderline" o grado 1.
- Mujeres jóvenes que deseen tener hijos.
- Tumor encapsulado y sin adherencias.
- Sin invasión de la cápsula y del mesoovario.
- Con citología del lavado o de la ascitis negativa.
- Con biopsia intraoperatoria del ovario contralateral negativa.
- Garantía de vigilancia y seguimiento extremos.
- Completar la cirugía una vez cumplidos los deseos genésicos.

Decker¹²³ comprobó que en 271 pacientes en estadio I, cuando el tumor era totalmente intraquístico, la supervivencia a los 5 años era del 90 %; si había excrecencias en su superficie, la supervivencia bajaba al 68 %; si el tumor se rompía durante la intervención, se reducía al 56 % y si estaba adherido, al 51 %. Por ello, concluye que, en casos de tumores intraquísticos, es aconsejable algún tipo de tratamiento complementario.

Tratamiento quirúrgico completo.

Debe realizarse en todos los casos, si descartamos los descritos antes. La intervención consta de:

* HISTERECTOMÍA TOTAL CON ANEXECTOMÍA BILATERAL.

* OMENTECTOMÍA PARCIAL O TOTAL: la extirpación del epiplon se justifica porque es uno de los primeros sitios de aparición de metastásis peritoneales. El que no se vean nódulos sospechosos no significa que este órgano esté libre de enfermedad. La existencia de metastásis epiploicas cambia radicalmente el pronóstico de la enfermedad, y su extirpación hace que la ascitis recidivante sea menos frecuente. A veces, no se hace diferencia entre la omentectomía total y la subcólica. Esta última es suficiente cuando no hay metastásis visibles.

* RESECCIÓN DE IMPLANTES SOSPECHOSOS: para ello se requiere una exploración exhaustiva de la cavidad peritoneal, prestando especial atención al suelo pélvico, vejiga, intestino delgado y grueso, peritoneo parietal, raíz del mesenterio, ángulos hepático y esplénico del colon, cápsulas hepática y esplénica y cúpulas diafragmáticas. A veces, es difícil hacer biopsia o resecaer implantes en lugares de difícil acceso. Algunos autores han preconizado la resección electroquirúrgica con el coagulador de Argón¹²⁷ y otros, el aspirador quirúrgico Cavitron^{128, 129, 130} con buenos

resultados. Con respecto a la apendicectomía, el grupo de Rose¹³¹ afirma que, como la incidencia de metástasis a este nivel es similar al de otras estructuras, ésta debe practicarse en la cirugía de estadiaje y en la de segunda mirada cuando contribuya a la citorreducción. Hay autores que preconizan la esplenectomía, si permite reducir la masa tumoral por debajo de 1-2 centímetros¹³².

* TOMA Y RESECCIÓN DE GANGLIOS RETROPERITONEALES SOSPECHOSOS: debería hacerse sistemáticamente y siempre que fuese posible, ya que lo exige la clasificación de la F.I.G.O. Con esta finalidad, algunos autores¹³³ aconsejan practicar una apertura del peritoneo de los ligamentos infundibulopélvicos a partir de la incisión de los redondos.

Este tipo de cirugía es eficaz en tumores bien delimitados, siempre y cuando el estadiaje quirúrgico se haga correctamente¹³⁴. Cuando el tumor está ocupando toda la pelvis, o incluso se ha hecho extrapélvico, es necesaria una cirugía más agresiva.

* CIRUGÍA CITORREDUCTORA:

Generalidades.

Esta modalidad de tratamiento quirúrgico es necesario en aquellas

pacientes en las que el tumor es voluminoso y ocupa toda la pelvis, cavidad abdominal e invade el epiplon y está implantado en otras superficies peritoneales. La finalidad es extirpar la mayor cantidad de tejido tumoral. Es un hecho que el 70 % de los cánceres de ovario se encuentran en estadio III al inicio del tratamiento quirúrgico. La cirugía debe cumplir los siguientes objetivos²⁰:

- Diagnóstico:

- * Establece el diagnóstico histológico y el grado de diferenciación tumoral.
- * Define la extensión de la enfermedad (estadio).
- * Evalúa el éxito de tratamientos anteriores ("second-look").

- Tratamiento:

- * Citorreducción primaria.
- * Citorreducción secundaria.

- Tratamiento paliativo:

- * Resolución de procesos obstructivos intestinales.
- * Aliviar el derrame pleural o la ascitis.

Las pacientes que pueden beneficiarse de la citorreducción son aquellas cuyo tumor es sensible a la quimioterapia y el gran volumen del mismo hace inoperantes a los citostáticos. El objetivo último de

este tipo de cirugía es disminuir al máximo la masa total de células tumorales.

El ginecólogo siempre ha intentado extirpar la mayor cantidad posible de tejido tumoral cuando interviene a una paciente. También se sabe que las pacientes con mínima enfermedad residual sobreviven más tiempo que las mujeres portadoras de tumores residuales voluminosos. Tummarello¹³⁵ afirma que en casos avanzados, no hay diferencias en el pronóstico entre pacientes sometidas a cirugía citorreductora incompleta con enfermedad residual grosera y las sometidas, tan sólo, a una laparotomía exploradora. Sin embargo, Bertelsen¹³⁶ opina que siempre es mejor la citorreducción, aunque aunque esta sea incompleta. Griffiths¹³⁷ ha estimado que en estadio III, el tumor sólido sobrepasa el kilo de peso, lo que constituye más de 10^{12} células y representa que a partir de de la célula neoplásica inicial, el tumor se ha duplicado 40 veces. La extirpación del 50 % de la neoplasia sólo reduce el crecimiento tumoral en un 2,5 %. Por tanto, una reducción así tiene poco valor.

Meigs, en 1935, fué el primero en sugerir una cirugía agresiva para aumentar la eficacia de la radioterapia. Munnell¹²⁴ comunicó un aumento de la supervivencia del 28 al 40 % cuando se reducía totalmente la masa tumoral, pero fué Griffiths⁹⁵ el primero en cuantificar el objetivo quirúrgico, que es reducir los nódulos tumorales residuales

a 1,5 cm o menos.

Hacker¹³⁸ expone las siguientes razones para justificar la cirugía citorreductora:

- 1.- Permite extirpar los grandes nódulos mal perfundidos a los que no llegan los fármacos
- 2.- Las masas tumorales pequeñas requieren menos ciclos.
- 3.- Pueden eliminarse clones de células fenotípicamente resistentes a la acción terapéutica.

Abundando en estos criterios, Heintz¹³⁹ publicó las razones que aconsejan alcanzar la citorreducción óptima:

- 1.- Beneficios fisiológicos de la reducción del tumor: se manifiestan en el cese de los efectos perniciosos de la masa tumoral sobre el intestino.
- 2.- Perfusión del tumor y cinética celular: las masas tumorales pequeñas no tienen zonas de mala perfusión, con lo que el efecto de los citotóxicos es más intenso y eficaz.
- 3.- Razones inmunológicas: cuando la masa tumoral es pequeña, el sistema inmune puede tener una respuesta adecuada sobre el

material extraño, cosa que no ocurre, o lo hace con mayor dificultad, si ésta es grande.

La citorreducción es posible en el 85 % de los casos^{140, 141, 142}. Sin embargo, otros como el estudio australiano realizado en 1986¹⁴³, sólo consiguió la citorreducción adecuada en el 45 % de 284 pacientes, el italiano¹⁴⁴ en el 31 % de 531 pacientes y el holandés¹⁴⁵ en el 48 % de 191 casos.

En resumen, la tasa de éxitos de la citorreducción primaria en varias de las series estudiadas oscila entre el 24 y el 66 % de los casos. Hoskins⁹⁴, revisando 7 series publicadas en la literatura, ha encontrado una tasa de citorreducción óptima en el 33 %. Monaghan¹⁴⁶ es de la misma opinión y afirma que rara vez se consigue una extirpación total del tumor, alegando las siguientes razones: este tipo de cáncer se desarrolla en un órgano libre con acceso inmediato a un amplio espacio, la cavidad peritoneal; se diagnostica en estadio avanzado en un 70-75 % de los casos; y, por último, se extiende por vía linfática en la pelvis y hacia los ganglios paraórticos y más allá, desde los estadios más precoces.

Parece un criterio uniforme considerar como óptima aquella cirugía que consiga reducir la masa tumoral al menor número posible de nódulos residuales inferiores a 2 cm de diámetro, aunque hay autores que no son

tan optimistas^{147, 148}.

Técnica de la citorreducción.

Ya hemos señalado que se trata de una cirugía agresiva que requiere un equipo capacitado para llevarlo a cabo, con los menores riesgos para la paciente. Es evidente que no hay criterios universales que permitan seleccionar las pacientes susceptibles de someterse a este tipo de cirugía.

La preparación de estas pacientes debe ser cuidadosa, pues se trata de intervenciones quirúrgicas mayores. Si la paciente tiene un balance de nitrógeno negativo, habrá que planear alimentación enteral o parenteral. Vidart¹³³ afirma que hay que prestar una atención especial a la preparación intestinal, mediante la administración preoperatoria de antibióticos y enemas, por si fuera necesario practicar resecciones intestinales; también ha propuesto la cateterización ureteral bilateral, si es posible, para evitar lesiones innecesarias. Durante el acto quirúrgico debe procederse al sondaje nasogástrico, manteniéndolo en el postoperatorio hasta que la motilidad intestinal se restablezca.

Refiriéndonos de forma concreta a la técnica, muchos autores están de acuerdo en que la vía más cómoda es la retroperitoneal. El cáncer

de ovario es una enfermedad que se desarrolla preferentemente en la pelvis, con adherencias e invasión de las superficies peritoneales, sobre todo en la cara posterior del útero, paredes pélvicas y cara anterior del rectosigma. Es difícil conseguir la separación del tumor de estas estructuras por disección roma. En estas condiciones, el resultado sería la presencia de enfermedad residual, con posible daño ureteral. El uso de esta vía, puede conseguir la extirpación del tumor junto con el peritoneo; además, permite la disección y aislamiento de los uréteres y de la bifurcación ilíaca, y separar el recto, aún cuando, a veces, sea necesario extirparlo parcial o totalmente. Monaghan¹⁴⁶ describe pormenorizadamente los pasos para conseguir la citorreducción óptima, aconsejándola para extirpar el tumor, el peritoneo pelviano y los ganglios retroperitoneales. La extirpación de otras estructuras, como el epiplon, se lleva a cabo por medio de suturas mecánicas, si puede ser, con el colon transversal si fuese necesario, aunque hay autores, como Paganelli¹⁴⁹, que aconsejan las resecciones intestinales sólo cuando hay tramos cortos de intestino afectados.

Barnes¹⁵⁰ aconseja el empleo de la histerocolposigmoidectomía inversa para la resección de tumores panpélvicos. Para ello, el autor, tras la incisión laparotómica, inicia la intervención con la disección de la plica vesicouterina hasta alcanzar y abrir, por su cara anterior, la vagina. Posteriormente, secciona la cara posterior vaginal para

después efectuar la disección del espacio rectovaginal y de los espacios paravaginales, hasta alcanzar y diseccionar los parametrios. El paso siguiente es la exposición del tramo de rectosigma que esté libre de enfermedad, extirpando entonces en masa tanto el tumor como el rectosigma.

Bridges¹⁵¹ preconiza el empleo de la resección tumoral en bloque con colectomía rectosigmoidea, ya que permite la citorreducción óptima en la mayoría de los casos, con baja morbimortalidad.

Hay autores que defienden la extirpación de los pequeños implantes peritoneales¹⁵² por medio de la electrocauterización, del láser CO₂, del coagulador de Argón o del aspirador quirúrgico ultrasónico Cavitron. En su estudio demuestra una mayor supervivencia en las pacientes sometidas a esta minuciosa cirugía.

Con la finalidad de disponer de una nomenclatura más universal, algunos autores denominan como cirugía óptima aquella en la que los restos tumorales son inferiores o iguales a 2 cm., y subóptima cuando éstos son superiores a 2 cm¹⁵³.

Resultados.

En 1975, Griffiths⁹⁵ publicó los resultados obtenidos en un estudio

en el que relacionó el tamaño de la enfermedad residual con la supervivencia:

Enfermedad residual (*)	0	0-0,5	0,6-1	1,1-1,5
Supervivencia (**)	39	29	18	11

* en cm. ** en meses. Todos los casos recibieron sólo melfalán.

En 1978, Young¹⁵⁴ publicó el primer trabajo randomizado, consistente en la comparación entre pacientes tratadas con poliquimioterapia y agente único, demostrando una considerable diferencia en la supervivencia, basándose en el tamaño de la enfermedad residual. Hacker¹⁵⁵ obtuvo los siguientes resultados, basándose también en el tamaño de la enfermedad residual:

TAMAÑO	Nº DE CASOS	SUPERVIVENCIA MEDIA
> 15 mm.	16	6 meses
5 - 15 mm.	24	18 meses
< 15 mm.	7	40 meses

Hoskins⁹⁴ publicó los resultados de varios autores que valoraron

la influencia de la enfermedad residual tras la citorreducción en la supervivencia:

SUPERVIVENCIA MEDIA			
AUTOR	AÑO	OPTIMA	SUBOPTIMA
Hacker	1983	18	6
Delgado	1984	45	16
Conte	1985	25	14
Posado	1985	30	18
Sutton	1986	45	23
Louie	1986	24	15
Redman	1986	37	26
Hainsworth	1988	72	13
MEDIA		37	16

Los resultados de Bertelsen¹³⁶ sobre un total de 361 casos en estadio III y IV, en función del grado de citorreducción son:

OPTIMA		SUBOPTIMA	
Riesgo de recidiva	Supervivencia a los 5 años	riesgo de recidiva	Supervivencia a los 5 años
10 %	46 %	40 %	10 %

Hoskins y Rubin¹²⁰, recogen nuevos datos:

<u>AUTOR</u>	<u>RESIDUAL</u>	<u>Nº</u>	<u>I.L.P MEDIO*</u>	<u>MEDIA DE SUPERVIVENCIA</u>
Neijt (87)	< 1 cm	88	---	40
	> 1 cm	219	---	21
Piver (88)	2 cm	35	25	48
	> 2 cm	5	13	21
Omura (89)	0	99	48	--
	1 cm	250	21	--

* I.L.P.: Intervalo libre de progresión.

Como se puede comprobar, la citorreducción óptima proporciona resultados indudablemente más favorables que otros tipos de cirugía, en los que la enfermedad residual es de mayor volumen. Sin embargo, se han hecho críticas a este tipo de cirugía. Hacker¹²², señala los siguientes inconvenientes:

- La morbilidad es inaceptablemente alta.
- La calidad de vida es mala tras la cirugía radical.
- Se retrasa la aplicación de la quimioterapia.
- La poliquimioterapia elimina la necesidad de citorreducción.
- No hay estudios prospectivos randomizados.

En UCLA¹⁴¹ tuvieron hasta 1986 un 26 % de morbilidad grave. En los

primeros cuatro años tuvieron un 38 % de complicaciones graves, que después se redujo al 4 %. Sin embargo, Vidart¹³³, defiende la citorreducción en unidades de oncología ginecológica, en las que se reduce la morbilidad gracias a terapias de apoyo (cardiovascular, alimentación parenteral, etc) y porque no todos los casos presentan una peor calidad de vida.

QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO
DEL CANCER DE OVARIO.

El tratamiento primario del cáncer de ovario es la cirugía, pero, tras éste, es imperativa la aplicación de un tratamiento coadyuvante, que puede ser quimio o radioterápico.

TRATAMIENTO EN ESTADIOS INICIALES.

Si tenemos en cuenta que las pacientes clasificadas correctamente como portadoras de un cáncer de ovario en estadio Ia tienen una supervivencia a los cinco años del 90 %¹⁵⁶, puede afirmarse que estas pacientes no requieren ningún tipo de tratamiento coadyuvante. Bastaría con llevar a cabo una estricta vigilancia de las mismas. Decker¹²³ comprobó estos mismos hechos en tumores intraquísticos, pero recomienda en los casos con alguna circunstancia desfavorable (tumor en la superficie capsular, cápsula rota o presencia de adherencias) el empleo de alguna modalidad de tratamiento coadyuvante.

El trabajo realizado por el Ovarian Cancer Study Group y por el Gynecology Oncology Group (GOG) en pacientes en estadios precoces¹⁵⁷, comparó dos grupos de pacientes, uno tratado con melfalán tras la cirugía y otro simplemente vigilado mediante revisiones periódicas. El seguimiento medio fué de 26 meses, y al final, se pudo comprobar que no había diferencias entre ambos grupos, ni en la supervivencia media, ni en el intervalo libre de enfermedad. Es evidente, por tanto, que las revisiones son la norma en estos casos.

Estos datos se han visto corroborados por publicaciones más recientes, procedentes de estudios randomizados en los que se comparan diferentes tipos de tratamientos basados en el estudio de factores pronósticos concretos, en pacientes con enfermedad localizada¹⁸. Estos trabajos se iniciaron en 1976 por el Ovarian Cancer Study Group, y a partir de 1978, asociados al GOG. Esta metodología de trabajo se basa en un estudio de Dembo¹⁰³, sobre observaciones previas, en el que se recomendaba que las pacientes con estadios iniciales deberían dividirse en grupos con diferentes factores pronósticos. Se estudiaron dos grupos, catalogadas como favorables (estadios Ia y Ib, con tumores bien y moderadamente diferenciados) y desfavorables (Iaii, Ibii, Ic, IIa, IIb y IIc y los casos mal diferenciados en estadio Ia y Ib). Hubo 81 casos del primer grupo, en el que se comparó no aplicar tratamiento alguno frente a la administración de 12 ciclos de melfalán, con un seguimiento medio de más de seis años. No se apreciaron diferencias significativas a los cinco años entre ambas conductas. En el segundo grupo, se comparó el empleo de melfalán con la administración intraparitoneal de P³², no encontrándose, igualmente, diferencias.

Según estos datos, las pacientes con factores pronósticos favorables, en estadios precoces, no requieren tratamiento alguno. Deben ser sometidas a revisiones periódicas estrictas. Por contra, los casos más desfavorables tienen una tasa de recidiva del 20 %. En estos casos puede ser eficaz la administración de melfalán, de P³²

intraperitoneal o de radioterapia abdominal total (aunque la toxicidad de estas dos últimas opciones no las hace recomendables). En la actualidad, el GOG está llevando a cabo un estudio comparativos entre el empleo de P³² y de quimioterapia con ciclofosfamida-cisplatino (tres ciclos), pero aún no se han publicado los resultados¹⁵⁹. Gadducci¹⁶⁰ ha realizado un estudio en este sentido, y en su experiencia de 11 casos (muy escasa y, por lo tanto, poco válida), no ha registrado ninguna recidiva tras un seguimiento medio de 54 meses (entre 24 y 72 meses).

TRATAMIENTO EN ESTADIOS AVANZADOS.

Generalidades.

El inicio del tratamiento quimioterápico se produjo hacia los años 60, con el empleo de agentes alquilantes únicos, como el melfalán, clorambucil, ciclofosfamida y thiotepa. Con estos fármacos se conseguía una reducción objetiva de la enfermedad (reducción del 50 % o más) en el 20-50 % de los casos¹⁶¹, con una supervivencia media global de 1 año, y con un intervalo libre de enfermedad a los 5 años del 0-9 %¹⁶². El melfalán ha sido el fármaco más empleado como agente único por su fácil manejo y escasa toxicidad, con un número de respuestas objetivas del 33 %, con una duración media de la respuesta entre 5 y 7 meses y con una supervivencia media de 10 a 12 meses¹⁶³. En los años 70 se emplearon otros, como la adriamicina y la hexametilmelamina, con los que se

conseguían remisiones en el 30-40 % de los casos^{164, 165}.

En esta década, comienzan a publicarse los primeros resultados obtenidos con el empleo de cisplatino^{166, 167}, con un índice de remisiones del 40 % en pacientes no tratadas y del 29 %¹⁶⁸, al 52 %¹⁶⁹ en mujeres ya tratadas.

El empleo de la poliquimioterapia comenzó a finales de los 60 por Greenspan¹⁷⁰, que empleó methotrexate y thiotepa, con resultados parecidos a los tratados con agente único. En 1972¹⁷¹ se realizó el primer estudio randomizado comparando la combinación ciclofosfamida, 5-F-uracilo y actinomicina-D, con melfalán, obteniendo mejores resultados con la combinación. Así ha ocurrido con otras muchas combinaciones, que han demostrado ser más eficaces que la quimioterapia con agente único^{163, 167, 172}.

A finales de los 70 comienzan a publicarse los primeros trabajos que demuestran que el cisplatino, fármaco de acción parecida a los alquilantes clásicos, era eficaz en el cáncer de ovario¹⁶⁶, empleándolo tanto en mujeres tratadas como no tratadas. El ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)¹⁷³ realizó un estudio randomizado comparando la combinación CHAP (cisplatino, hexametilmelamina, adriamicina y ciclofosfamida) con el melfalán, demostrando que esta combinación era más eficaz. El estudio del GOG¹⁷⁴ demostró mayor eficacia al añadir

cisplatino a la combinación adriamicina y ciclofosfamida. Hay muchos estudios que demuestran la ventaja de asociar cisplatino^{145, 175}.

Todos estos datos explican que la asociación con cisplatino se haya convertido en el tratamiento de elección del cáncer de ovario avanzado, alcanzando un 70 % de remisiones globales, la mitad de ellas completas. Además, también parece que su uso se asocia a una mayor supervivencia¹⁷⁵.

Muchos autores^{176, 177, 178, 179} han demostrado que la adriamicina no aportaba ventajas, al comparar el esquema PAC (cisplatino, adriamicina y ciclofosfamida) con la más sencilla PC, aunque las dosis empleadas en dichos estudios eran diferentes. En 1991, Ozols¹⁸⁰, al analizar estos estudios concluye que la adriamicina no aporta ventajas, hasta que no se comparen dosis equivalentes de PAC y PC.

En la actualidad, en la mayor parte de los trabajos se afirma que la supervivencia media de las pacientes tratadas con cisplatino oscila entre 21 y 30 meses. Sin embargo, hay autores^{181, 182, 183, 184, 185, 186} que publican cifras más altas, aunque con esquemas y dosis diferentes. Esto puede indicar que podrían obtenerse mejores resultados con regímenes agresivos de cuatro drogas¹⁸⁰.

Quimioterapia inicial (de inducción).

Consiste en la administración de quimioterapia con cisplatino más ciclofosfamida tras el tratamiento quirúrgico inicial. Ozols¹⁸⁰ tiende a recomendar el empleo de carboplatino, igualmente eficaz y menos neuro y nefrotóxico, pero con importante efecto mielosupresor, sobre todo en la serie plaquetaria. Estos datos se desprenden también de los estudios de Alberts¹⁸⁷ y del Instituto del Cáncer de Canadá¹⁸⁸.

Con respecto a la duración de éste, la mayor parte de los estudios consultados parecen demostrar que no se obtiene beneficio al administrar más de seis ciclos de inducción.

El efecto citotóxico del platino es dosis-dependiente, pero sus efectos secundarios también lo son. Por ello, se han empleado protectores para poder elevar la dosis, como la interleukina-2 o el trasplante autólogo de médula ósea, sin que se eviten las complicaciones, a pesar de todo. Además, hay autores que no han encontrado ventajas significativas al elevar las dosis^{189, 190}.

Tratamiento tras la quimioterapia de inducción.

Pueden diferenciarse varios tipos:

Terapias de consolidación o mantenimiento.

El concepto surgió en función del elevado número de recidivas que se producen tras una remisión completa, como veremos más adelante. Algunos autores¹⁹¹ plantean la prolongación del tratamiento estándar con cisplatino, aunque una segunda alternativa es la administración de un nuevo tipo de terapéutica.

Se han ensayado muchas (radioterapia abdominal total, nuevos fármacos como la ifosfamida, hexametilmelamina, terapia intraperitoneal, etc), pero no parece que sean suficientemente eficaces^{192, 193, 194, 195}.

Terapias de rescate o de segunda línea.

Las posibilidades son:

- * Quimioterapia intraperitoneal¹⁹⁶.
- * Radioterapia abdominal total.
- * P³² intraperitoneal.
- * Quimioterapia sin resistencia cruzada.
- * Quimioterapia intensiva con trasplante autólogo de médula ósea: hablaremos de esta modalidad más adelante.

Las pacientes que no responden a la quimioterapia de inducción o que recurren tras la misma, tienen un pronóstico muy desfavorable.

Estas pacientes, sobre todo las primeras, según Ozols¹⁸⁰, deben entrar en programas de investigación con regímenes sin cisplatino (taxol, ifosfamida, etc).

En los casos en remisión completa tras el cisplatino, e intervalos libres de enfermedad superiores a 6 meses, el empleo de carboplatino como terapia de segunda línea puede proporcionar una tasa de respuesta del 30 %, aunque hay autores, como Van der Burg¹⁹⁷, que opinan que sólo es útil como tratamiento paliativo de los síntomas de recurrencia. También se han observado respuestas con el cisplatino, sobre todo en casos en los que se utilizó el carboplatino como terapia de inducción. En la actualidad se están llevando a cabo estudios experimentales con drogas relativamente nuevas como el taxol, ifosfamida, etc. Estos estudios son, entre otros¹⁸⁰:

DROGAS	REFERENCIA
Cisplatino + taxol	G.O.G.
Carboplatino + ciclofosfamida + hexametilmelamina	HOOSIER ONCOLOGY GROUP
Carboplatino + cisplatino + ifosfamida	FINSSEN INSTITUTE

Resistencia a la quimioterapia.

Una tercera parte de las pacientes presenta resistencia intrínseca, sin que se sepa claramente si su mecanismo es parecido al de la resistencia adquirida tras el tratamiento. Con respecto al mecanismo intrínseco, Fojo¹⁹⁸ confirmó que depende de la expresión del gen denominado *mdr-1* o gen de la glicoproteína-p, que codifica una proteína de membrana (P170), que liga sustancias citotóxicas naturales, creando resistencia a varias drogas. Parece ser que el fenotipo *mdr-1* puede inducirse in vitro mediante la exposición de células ováricas neoplásicas a la adriamicina¹⁹⁹.

La resistencia adquirida parece ser que depende de la elevación de los niveles celulares de glutatión^{200, 201} y de un aumento de la reparación del DNA dañado en las células neoplásicas^{201, 202}. Por ello, podría limitarse esta resistencia actuando sobre dichos mecanismos.

Como resumen, comentamos un artículo del BMJ de Agosto de 1991²⁰³, en el que se efectúa una revisión de 53 artículos publicados en 11 países, constituido por 8.193 pacientes con 6.408 muertes. Todos se dedican a investigaciones randomizadas sobre el tratamiento quimioterápico del cáncer de ovario avanzado. Tras un análisis exhaustivo y detallado de los pros y contras de cada artículo, los autores llegan a tres conclusiones básicas:

- 1) Las combinaciones con platino son más eficaces como tratamiento de primera línea que las que carecen de él.
- 2) Estas combinaciones son más eficaces que éste sólo, cuando se comparan pautas con las mismas dosis.
- 3) El cisplatino y el carboplatino tienen una eficacia muy similar.

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL.

En 1955, Weissberger²⁰⁴ publicó los resultados obtenidos empleando mostaza nitrogenada intraperitoneal en siete pacientes, demostrando tan sólo un extraordinario control de la ascitis maligna, pero tanto éste como otros estudios iniciales, no pudieron demostrar eficacia terapéutica.

Los beneficios y limitaciones de la administración de drogas citotóxicas por esta vía son:

- 1) Adecuada distribución de la droga: el fármaco se distribuye por el peritoneo, pudiendo alcanzar los nódulos tumorales. Hay que emplear la mayor dosis posible para obtener esta finalidad.

2) Limitación de la penetración de la droga en el tejido tumoral: oscila entre varias capas de células a 1-3 milímetros.

3) Grado de exposición sistémica a la droga: a veces, también se producen efectos tóxicos sistémicos, en función de la cantidad de droga que alcanza la circulación capilar vía peritoneal. esto hay que tenerlo en cuenta a la hora de elegir la droga a emplear.

4) Capacidad limitada de la droga intraperitoneal para superar la resistencia: si un tumor es resistente a una droga, tiene poco sentido emplearla por vía intraperitoneal.

5) Ensayos clínicos de quimioterapia intraperitoneal: el más analizado ha sido el cisplatino, ya que pueden administrarse dosis 10-20 veces más altas con poca toxicidad local. Esta droga ha sido empleada sola o en combinación (5-F-uracilo, etopósido, melfalán, citarabina-doxorrubicina, citarabina-bleomicina, alfa-interferón recombinante, etc), siendo bastante eficaz en casos con enfermedad residual de pequeño volumen, más que la radioterapia abdominal total²⁰⁵. También se están estudiando otras drogas como el carboplatino (con alfa-interferón²⁰⁶), 5-F-uracilo, mitomicina-C, sola²⁰⁷, o con interleukina-2²⁰⁸, y mitoxantrona²⁰⁹, siendo esta la que más esperanzadora se muestra, aunque aún con múltiples efectos tóxicos locales (dolor, obstrucción intestinal).

En cuanto a los agentes biológicos, muestran la ventaja de tener una vida media en cavidad peritoneal superior a 24 horas. Entre los que han demostrado actividad frente a la enfermedad de pequeño volumen se encuentran el alfa y gamma-interferón recombinantes y la interleukina-2.

Podemos resumir las situaciones clínicas apropiadas para considerar el uso de la quimioterapia intraperitoneal en el cáncer de ovario avanzado como sigue:

- Casos con enfermedad residual mínima tras el tratamiento sistémico²¹⁰, con/sin citorreducción secundaria previa al tratamiento intraperitoneal, aunque hay autores que no han apreciado ventajas en estos casos^{211, 212}.
- Tumores de alto grado con respuesta quirúrgica completa.
- Tratamiento inicial de los estadios I y II de alto grado.
- Tratamiento inicial en casos avanzados con todas o alguna droga por vía intraperitoneal.
- Los mismos del apartado anterior, como parte de programas que incluyan un número limitado de ciclos por vía sistémica (con/sin

citorreducción adicional), seguido de tratamiento intraperitoneal.

La mayor limitación sigue siendo la ausencia de estudios prospectivos randomizados. Hasta que no los haya, el uso de la quimioterapia intraperitoneal seguirá siendo experimental.

FUTURO DE LA QUIMIOTERAPIA.

Las drogas relativamente nuevas de las que disponemos son:

Carboplatino.

El uso de cisplatino en regímenes combinados, se queda corto. Las pacientes responden mucho al principio, pero acaban falleciendo. Además, induce neurotoxicidad directamente en relación con la dosis.

Se intentó probar con derivados, de los cuales el más aceptado es el carboplatino, que es menos emetizante, neuro y nefrotóxico y puede administrarse en régimen ambulatorio. Su dosis se ve limitada por su toxicidad hematológica, sobre todo plaquetaria. Muestra resistencia cruzada con el cisplatino, por lo que no se puede emplear como alternativa o poco después de un tratamiento completo (menos de 5 meses), pero sí es muy eficaz tras una respuesta inicial al cisplatino y tras un intervalo mayor de cinco meses antes de la recidiva, con

tasas de respuesta del 27 al 59 %. Si se asocia a otras drogas, su dosis debe reducirse si el/los fármacos acompañantes tienen toxicidad hematológica. Otros intentos se basan en la asociación de ambos, al no compartir toxicidad, junto con citokinas o con trasplante autólogo de médula ósea, o bien, asociado/s a factores de crecimiento hematopoyéticos²¹³, aunque hay autores²¹⁴ que han comprobado una importante reducción de la toxicidad hematológica del platino, pero con un excesivo incremento de la neurotoxicidad, que muchas veces limita su empleo.

Hexametilmelamina.

Es más eficaz en casos no tratados, con resistencia a los alquilantes clásicos. También los es junto al cisplatino, en casos con enfermedad residual mínima. Hoy día, parece que el papel principal lo juega en el tratamiento de primera línea en grupos de enfermedad avanzada con bajo riesgo, pero también puede ser eficaz en pacientes previamente tratadas con cisplatino²¹⁵. Los principales efectos secundarios afectan al tracto gastrointestinal y a la médula ósea, pero también provoca neurotoxicidad periférica reversible con el uso prolongado.

Ifosfamida.

Presenta una gran toxicidad urotelial, por lo que debe asociarse a un agente uroprotector como el mesna. Se emplea, sobre todo, en tumores de células germinales refractarios, y en el cáncer epitelial, se ha probado en casos de enfermedad diseminada. El grupo de Araujo²¹⁶ lo ha empleado a altas dosis junto con cisplatino, con resultados aceptables.

Taxol.

Su efecto terapéutico se basa en el efecto antimicrotubular, siendo su actividad más prometedora sobre neoplasias ováricas avanzadas, sobre todo, casos tratados y refractarios a tratamientos convencionales, en especial, en regímenes de quimioterapia intensiva asociado a trasplante autólogo de médula ósea²¹⁷. Kohn²¹⁸ observó una tasa de respuestas del 48 % con el empleo de dosis altas junto con G-CSF, en pacientes con enfermedad recurrente, resistente al platino y en estadio avanzado. De todas formas, aún no se ha determinado el empleo óptimo de este fármaco, ni las dosis óptimas, ni los regímenes más adecuados, ni su empleo en combinación²¹⁹, aunque hoy en día es considerado el fármaco de primera línea de elección en el tratamiento del cáncer de ovario resistente al platino²²⁰.

Topotecán.

Parece ser más activo en tumores con división lenta²¹⁷. Hay un estudio del John Hopkins²²¹ en el que se comprobó la respuesta parcial de una paciente con un tumor ovárico refractario al cisplatino, respuesta que se ha mantenido más de 18 meses. De todas formas, el autor reconoce que este tipo de respuestas es raro.

Tetraplatín.

Los datos preclínicos sugieren que puede tener una actividad mayor que el cisplatino o el carboplatino, y sin resistencia cruzada en las líneas celulares ováricas que se hacen resistentes a éstos dos²¹⁷.

Otros intentos terapéuticos.

Se pueden resumir en:

A) Quimioterapia intensiva con trasplante autólogo de médula ósea^{222, 223, 224, 225, 226, 227, 228}.

B) Intentos para reducir la toxicidad dosis-dependiente del platino:

- Elevar la dosis de carboplatino²²⁹, asociando factor estimulador de colonias granulocíticas-macrofágicas

recombinante (GM-CSF).

- Duplicar el carboplatino asociando citokinas.
- Quintuplicar el carboplatino con trasplante autólogo de médula ósea.
- Intensificar la dosis de taxol, asociando G-CSF²⁰.
- Aumentar el cisplatino intraperitoneal y asociar tiosulfato sódico (reduce su toxicidad).
- Asociación con DDTC (dietiltiocarbamato), aunque es muy experimental (reduce la toxicidad, pero tiene sus propios efectos tóxicos).
- Asociación con etiofos (WR-2721), que también reduce los efectos secundarios.
- Asociación con el neuropéptido ORG-2766.
- Asociación con glutathione²¹.

C) Intentos para reducir la resistencia intrínseca a la

quimioterapia: se dirigen, sobre todo, a la deplección del glutatión intracelular mediante ácido etacrínico y butionina sulfoximina (BSO)²².

Quimioterapia intensiva con trasplante autólogo de médula ósea.

La experiencia es muy preliminar y no existen estudios randomizados que demuestren el verdadero valor que esta terapia pueda tener en el manejo de la enfermedad. Aún no se ha definido la combinación o combinaciones más eficaces de altas dosis de citostáticos, ni la mejor estrategia posible. Para Shpall²³ debe realizarse con alquilantes, sin resistencia cruzada y sin toxicidad hematológica común. Uno de los más prometedores en este sentido es el taxol. Según McGuire²⁴, se pueden obtener un 30 % de respuestas en pacientes con enfermedad residual tras la quimioterapia convencional con cisplatino. Sin embargo, y a pesar de las limitaciones de los estudios hasta ahora realizados, pueden sacarse varias conclusiones²⁵:

1) Las pacientes con tumores voluminosos refractarios a las dosis convencionales de quimioterapia, obtienen importantes regresiones con esta modalidad terapéutica, pero éstas son, en su mayoría, de corta duración. Por ello, estos casos no parece que sean susceptibles de este tipo de tratamientos.

2) Los tumores quimiosensibles con enfermedad residual pequeña tras la quimioterapia convencional, pueden obtener remisiones completas mantenidas. Aquí es donde juega un importante papel este tipo de tratamientos²⁶.

Como vemos, parece que disponemos de un arma potencialmente muy eficaz como terapia de rescate o de segunda línea para las pacientes en las que persiste la enfermedad tras completar las posibilidades terapéuticas de las que disponemos en la actualidad. Este hecho debe ser confirmado en estudios prospectivos randomizados, de los que apenas se dispone, pero apoya a los que defendemos la cirugía de revisión en el cáncer de ovario, ya que el principal argumento en contra de ésta (la ausencia de terapias de rescate eficaces), parece haber desaparecido, al menos, en algunos casos.

RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO
DEL CANCER DE OVARIO.

La radioterapia tiene un papel terapéutico limitado en el cáncer de ovario, pero hay que definir bien su utilidad y eficacia en función de los casos. Debemos distinguir, a la hora de valorar su uso, dos grupos de pacientes: en estadio precoz y en estadio avanzado.

En estadios precoces (I y II), cabe destacar el estudio del GOG¹⁵⁸, según el cual, éstas formas, con factores pronósticos favorables, no precisan tratamiento coadyuvante, siendo suficiente la vigilancia estrecha. En los casos más desfavorables, comparó los resultados obtenidos con el empleo de P³² intraperitoneal en un grupo y melfalán en otro. No hubo diferencias significativas en la supervivencia global, ni en el intervalo libre de enfermedad. Por ello, concluye que los riesgos del melfalán justifican el empleo del fósforo radiactivo intraperitoneal en los estadios precoces con riesgo de recidiva, aunque otros autores no piensan así.

El primer isótopo empleado como terapia intraperitoneal fué el Au¹⁹⁸. Hoy se emplea el P³² porque emite más radiación beta, con lo que penetra más, y tiene menos radiación gamma, lo que provoca menos complicaciones. Tras su administración, la paciente debe ser colocada en diferentes posiciones (Trendelenburg, Trendelenburg inverso, decúbitos prono y supino, etc), para asegurar una distribución lo más homogénea posible. El efecto depende de su absorción por el peritoneo (alcanzando ganglios locales), por el epiplon y por los macrófagos. Los

ganglios pélvicos y paraaórticos suelen recibir dosis bajas no terapéuticas, y penetra tan sólo unas pocas capas celulares. También se están ensayando otros isótopos, como el Pb^{212} , que emite radiación alfa, sobre todo, pero hay pocos estudios al respecto.

En cuanto a la radioterapia abdominal total en estadios precoces con alto riesgo de recidiva, tiene la ventaja de tener una distribución más homogénea, puede tratar ganglios pélvicos y paraaórticos, cubre mejor las superficies peritoneales y no tiene las limitaciones ocasionadas por las adherencias postoperatorias, pero las dosis están limitadas por el intestino, hígado y riñones, y puede ocasionar importantes complicaciones²³⁷. Hay trabajos importantes, como el del M. D. Anderson²³⁸, el del Princess Margaret Hospital²³⁹, y el de Klaasen²⁴⁰, que aseguran un papel curativo a esta modalidad, pero el problema fundamental es que no hay trabajos randomizados que comparen este tipo de terapéutica con la quimioterapia combinada con cisplatino o con P^{32} . Por ello, no está muy difundido el empleo de la radioterapia abdominal total como opción terapéutica en estadios precoces con alto riesgo de recidiva, ya que la toxicidad medular limita mucho su empleo con regímenes con cisplatino, que son muy eficaces en estos casos.

En estadios avanzados (III y IV, junto con IIb y IIc), debe emplearse la radioterapia abdominal total y no sólo la pélvica, por dos razones; primero, las recidivas pueden producirse en toda la cavidad

peritoneal, y segundo, pueden crearse nichos tumorales intactos (cúpulas diafragmáticas, ganglios paraaórticos).

Hay muchos estudios al respecto no randomizados que comparan esta modalidad con regímenes con cisplatino (el trabajo de Bruzzone²⁴¹ demuestra una clara superioridad de la quimioterapia, pero la casuística es escasa).

En cuanto a su empleo como terapia de rescate o de consolidación (tras la quimioterapia y la laparotomía de segunda mirada), hay que diferenciar dos grupos:

- 1) Casos con "second-look" negativo o enfermedad microscópica: una posibilidad^{242, 243} es el empleo de P³², aunque hay autores que dudan de su eficacia en la enfermedad microscópica^{244, 245}.
- 2) Casos positivos o con enfermedad grosera: debe emplearse la radioterapia abdominal total^{246, 247}.

De todas formas, y dado el elevado número de recidivas observado por la mayoría de los autores, las líneas generales de investigación se dirigen hacia el uso combinado de todas las armas terapéuticas a nuestra disposición. En este sentido, se investiga sobre el empleo de:

- a) Cirugía reglada más radioterapia más quimioterapia²⁴⁸.

- b) Quimioterapia más radioterapia intraperitoneal más radioterapia abdominal total.

- c) Radioterapia local más quimioterapia.

- d) Quimioterapia combinada más reevaluación quirúrgica seguida de radioterapia abdominal total²⁴⁹.

CIRUGIA DE SEGUNDA MIRADA
("SECOND-LOOK").

GENERALIDADES.

Dado que estas neoplasias tienen un desarrollo intraabdominal, el seguimiento de la enfermedad requiere disponer de un método preciso para comprobar la evolución de la misma tras el tratamiento coadyuvante, sobre todo si, como sucede con este tratamiento, puede tener efectos tóxicos a largo plazo. Los mayores esfuerzos citorreductores y la eficacia de los regímenes con platino hacen que se eleve el porcentaje de pacientes libres de enfermedad al final de la quimioterapia. Pero, como consecuencia de la insidiosa diseminación de las células tumorales por el peritoneo, pueden formarse múltiples nichos cancerosos microscópicos o de pequeño volumen muy difíciles de detectar sin la visualización directa de la cavidad abdominal²⁵⁰.

Por ello, la laparotomía de segunda mirada, a pesar de ser un método cruento y con evidentes riesgos para la paciente, es el método más adecuado para los fines propuestos. Permite valorar el desarrollo de la enfermedad y, por lo tanto, permite determinar el momento adecuado para interrumpir la quimioterapia, valorando al mismo tiempo, una serie de parámetros útiles sobre el pronóstico de la paciente en el futuro.

Se han propuesto otros métodos con la misma finalidad:

A) **T.A.C.:** puede ser eficaz para detectar enfermedad residual grosera, pero no para la enfermedad mínima y la carcinomatosis²⁵¹. Tiene una exactitud diagnóstica del 75 %, aproximadamente^{252, 253, 254}. Frasci²⁵⁵ la emplea junto con la administración de contraste soluble y afirma que puede ser eficaz en la monitorización de la respuesta al tratamiento, pudiendo reducir el número de laparotomías de segunda mirada, aunque otros autores²⁵⁶ creen que no es un método seguro.

B) **Ecografía:** no puede sustituir el valor de la laparotomía de segunda mirada como método diagnóstico, con un valor predictivo positivo del 50 %, aproximadamente²⁵³.

C) **Marcadores tumorales:** el más estudiado es el CA-125, siendo el que más dudas plantea sobre su eficacia como método diagnóstico. Cuando sus valores están elevados, siempre suele haber hallazgos positivos en el "second-look"²⁵⁷. Algunos autores han llegado a afirmar que se puede sustituir la laparotomía de segunda mirada mediante una combinación de marcadores^{258, 259}, mientras que otros, combinando sus niveles con los hallazgos de la tomografía axial computerizada²⁶⁰, llegan a las mismas conclusiones. El problema que no acaba de resolverse es el elevado número de falsos negativos, es decir, casos con niveles séricos normales pero con hallazgos positivos. Esto indica que no es tan eficaz en el diagnóstico de

los casos negativos.

D) **Laparoscopia:** podría ser un método eficaz y menos cruento, pero sean cual sean los hallazgos, la laparotomía es mandatoria, si son negativos, porque hasta un 55 % puede luego tenerlos positivos, y si son positivos, por el posible beneficio de la citorreducción secundaria^{250, 261}.

Este método de reevaluación quirúrgica fué empleado por primera vez por Rutledge y Burns en 1966²⁶², fundándose en los principios sentados por Wagesteen en 1949²⁶³ para el cáncer de recto-sigma. Desde entonces, su empleo se ha extendido a la práctica totalidad de los servicios de oncología ginecológica del mundo, aunque es una intervención no suficientemente bien definida y establecida. La tabla de la página siguiente²⁵⁰, nos muestra el incremento del empleo de este procedimiento en los últimos 20 años.

Hay que señalar que el concepto de laparotomía de segunda mirada o de reevaluación, no está suficientemente bien establecido y, mientras hay autores^{120, 250, 264} que consideran que debe reservarse esta denominación para los casos en los que se repite la laparotomía en una paciente en la que se ha comprobado la ausencia clínica de enfermedad tras el tratamiento coadyuvante, hay otros²⁶⁵ que también emplean el término para definir intervenciones con otra finalidad.

AÑO	AUTOR	S.L./TOTAL	%
1962-71	Smith	103/800	13
1972-78	Wharton	20/104	19
1975-79	Jones	36/234	15
1975-81	Creasman	84/186	45
1970-80	Curry	27/160	17
1975-82	Omura	86/227	38
1974-82	Smirz	88/445	20
1977-	Greco	45/59	76
1981-83	Kirwan	24/68	35
1979-87	Menczer	24/37	65
1974-82	Cohen	72/132	54
1980-84	Shelley	197/342	58
1981-84	Bertelsen	157/267	59

Barter y Barnes, 1993.²⁵⁰

Janisch²⁶⁵, aunque está de acuerdo con las ideas de Schwartz, reconoce que emplea este procedimiento quirúrgico tanto en pacientes con ausencia clínica de enfermedad, como en las que presentan signos evidentes de progresión, con la finalidad de reseca la mayor cantidad posible de tumor recurrente. Por ello, creó los conceptos de "second-look diagnóstico" y "terapéutico". Vidart²⁶⁶ también emplea los mismos

criterios y, en un intento de simplificar conceptos, afirma que es la denominación más sencilla. Barter²⁵⁰ defiende que el término "second-look" debe aplicarse sólo a los casos en remisión clínica, mientras que las intervenciones practicadas con otras finalidades deben denominarse de forma diferente (cirugía de estadiaje, citorreducción, citorreducción quimioquirúrgica, citorreducción secundaria, etc). Creemos que toda esta terminología no hace más que crear confusión y dificulta la unificación de criterios entre unos y otros centros. Por todo ello, pensamos que la laparotomía de segunda mirada puede aplicarse en:

- a) Pacientes sin evidencia clínica de enfermedad, como método puramente diagnóstico.
- b) Pacientes mal estadiadas en la cirugía inicial o con evidentes signos de recurrencia o progresión tras el tratamiento inicial, como método diagnóstico y terapéutico.
- c) Pacientes con cuadros complicativos, como método quirúrgico paliativo.

Con respecto al tratamiento coadyuvante previo a la realización del "second-look", Schwartz²⁶⁴ comunicó la experiencia del M.D. Anderson, en la que demostró que la administración de un mayor número de ciclos

(melfalán), aumentaba proporcionalmente el de segundas laparotomías negativas (desde el 14,6 % con 10 ciclos, al 40 % con 12). Con el uso de regímenes combinados con cisplatino, muchos autores han intentado evaluar el posible beneficio de elevar el número de ciclos, pero no ha sido así²⁵⁰. De todas formas, la duración de ésta es variable, y para una paciente en concreto, es desconocida²⁶⁷.

Otro tema conflictivo, y que varía de un centro a otro, es el momento de practicar la intervención. Con el empleo de las combinaciones con platino, que requieren un tiempo más corto para su administración y actuación, creemos que el momento ideal para su realización debe ser entre cuatro y seis semanas tras la finalización de la quimioterapia, tiempo suficiente, en general, para que se recuperen los parámetros hematológicos de la paciente²⁶⁶.

Antes de llevar a cabo la intervención es necesaria la realización de los estudios preoperatorios habituales. Además, debe completarse adecuadamente un estudio de extensión, con exploración general y ginecológica, ecografía abdominal y ginecológica, marcadores y TAC, para conocer con la mayor exactitud posible, el estado de la enfermedad, ya que, como afirma Barter²⁵⁰, la escasa eficacia de estas técnicas para detectar lesiones menores de 1 centímetro, no justifica la no realización de las mismas. Vidart²⁶⁶ propone la administración de antibioterapia profiláctica, la preparación y limpieza intestinales y

la cateterización ureteral bilateral previas a la intervención, para llevar a cabo una extirpación tumoral amplia, si fuera necesario, evitando complicaciones innecesarias.

TECNICA.

El principio fundamental es la exploración exhaustiva de la cavidad peritoneal. Para ello, es imprescindible la realización de una laparotomía amplia, con incisión vertical que supere ampliamente el ombligo. De esta forma, es posible visualizar el tercio superior del abdomen y, sobre todo, las cúpulas diafragmáticas.

Antes de proceder a la exploración sistemática de la cavidad abdominopelviana, hay que aspirar cualquier líquido existente para su estudio citológico. Si no hay ascitis, hay que practicar un lavado con suero salino, para su posterior aspiración de la misma forma que se realiza en la cirugía inicial, enviando cada muestra por separado al laboratorio de citología.

A continuación, hay que explorar toda la cavidad peritoneal, epiplon, superficies peritoneales viscerales y parietales, intestino delgado y grueso, cúpulas diafragmáticas, superficies hepática y esplénica, etc. Requieren especial atención las zonas cicatriciales y adherenciales. Es fundamental contar con la descripción exacta del

tumor y de la técnica quirúrgica empleada en la cirugía inicial, para buscar con más hincapié aquellas zonas en las que quedó masa tumoral residual. Sería deseable, a este respecto, que el equipo quirúrgico de ambas intervenciones fuese el mismo²⁵⁰.

El paso siguiente consiste en practicar múltiples biopsias de las zonas sospechosas, habiendo autores²⁶⁴, que recomiendan hacer de 20 a 30, con un muestreo adecuado de la cavidad abdominal, sobre todo, del peritoneo pelviano, en especial de los pedículos de los ligamnetos redondos e infundibulopélvicos y del peritoneo del fondo de saco de Douglas. Un punto importante es la disección de los ganglios retroperitoneales para su estudio histológico, en concreto, los ilíacos, obturadores y preaórticos.

De acuerdo con los resultados de la intervención, pueden establecerse tres situaciones:

1) Persistencia del tumor, identificado por el cirujano y confirmado por el patólogo, sin que sea posible su extirpación total. Se trata de un "second-look macroscópico positivo" o respuesta parcial.

2) Persistencia del tumor, no identificado por el cirujano pero sí por el patólogo o el citólogo²⁶⁸, sin persistencia posterior de

enfermedad visible, o bien, si el cirujano la extirpa por completo, se trata de un "second-look microscópicamente positivo" o respuesta quirúrgica completa.

3) Si el cirujano no identifica enfermedad residual y el examen del patólogo y del citólogo son negativos, se trata de un "second-look macro y microscópico negativo" o respuesta histológica o patológica completa. De todas formas, hay autores, como Friedman²⁹ que dudan del diagnóstico de negatividad obtenido con esta intervención, por la alta tasa de recidivas que se producen, como veremos más adelante.

RESULTADOS.

Globales.

Al revisar la literatura al respecto, es sorprendente la gran cantidad de variables clínicas que los autores analizan. Aunque no es fácil comparar estudios por múltiples razones (casuísticas muy variables, conceptos y técnicas quirúrgicas diferentes, diferentes pautas y tipos de tratamiento coadyuvante, etc), hemos escogido, por su interés, una tabla del trabajo de Barter y Barnes²⁰, que llevan a cabo una recopilación de la literatura, con 5.190 pacientes de 71 series. Los resultados son:

<u>TOTAL</u>	<u>SECOND-LOOK NEGATIVO</u>	<u>SECOND-LOOK POSITIVO</u>
5.190	2.417 (47 %)	2.773 (53 %)

Hay múltiples factores que pueden influir en los resultados:

Estadio de la F.I.G.O.:

El resultado será tanto mejor cuanto menor es la extensión inicial del tumor. La siguiente tabla así lo prueba²⁶⁴:

<u>AUTOR</u>	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>	<u>III + IV</u>
Schwartz	*14/27**	14/31	17/105	9/23	26/128
(1980)	66,7 %	45,2 %	16,2 %	39,1 %	20,3 %
Curry	4/4	5/6	6/12	0/2	6/14
(1981)	100 %	83,6 %	50 %	---	42,9 %
Wharton	---	---	---	---	15/38
(1981)	---	---	---	---	39,5 %
Greco	---	---	---	---	45/59
(1981)	---	---	---	---	76,3 %
Roberts	19/22	9/12	---	---	8/27
(1982)	86,4 %	73 %	---	---	29,6 %

* nº de "second-look" negativos. ** nº total de "second-look".

Como vemos, los resultados son sensiblemente mejores en los estadios iniciales (60/102, es decir, el 63,7 % en los estadios I y II, frente al 37,6 % en los estadios III y IV). Chambers²⁷⁰ también obtiene resultados similares.

Rutledge²⁷¹ publica los siguientes:

AUTOR	TOTAL	NEGATIVA
Webb (1982)	30	22 (73 %)
Barnhill (1984)	41	30 (73 %)
Podratz (1985)	57	47 (82 %)
Cain (1986)	60	45 (75 %)
Podczaski (1987)	28	24 (86 %)

En estadio I y II.

Webb (1982)	29	10 (34 %)
Gershenson (1985)	246	85 (35 %)
Podratz (1985)	77	29 (38 %)
Cain (1986)	103	49 (48 %)
Podczaski (1987)	66	25 (38 %)
Ho (1987)	39	17 (44 %)
Podratz (1988)	134	50 (27 %)

En estadio III y IV.

La diferencia también es importante, con un 78 % total de segundas laparotomías negativas para los estadios I Y II, frente a un 38,2 % en los estadios III y IV.

Sin embargo, el inconveniente de este trabajo es que no consta el número total de pacientes tratadas. Creasman⁹⁹ si hace constar este dato, y reconoce que sólo el 7 % del total de enfermas tratadas presentó una segunda laparotomía negativa:

<u>I M P A C T O D E L " S E C O N D - L O O K "</u>	
<u>PACIENTES SELECCIONABLES (en remisión clínica)</u>	<u>15/440 (35 %)</u>
" SECOND-LOOK " NEGATIVO	34/152*(22 %)
<u>TOTAL</u>	<u>34/440 (7 %)</u>

* N° total de "second-look" hechos.

Esta cifra aportada por Creasman⁹⁹ coincide con la publicada por Schwartz²⁶⁴, con un 5 % de pacientes en su casuística con "second-look" negativo.

Finalmente, Barter²⁵⁰, en su recopilación de 71 series, publica los siguientes resultados (ver página siguiente):

Como vemos, podemos considerar el estadio de extensión de la FIGO

como un importante factor para pronosticar del resultado de la laparotomía de segunda mirada.

<u>PORCENTAJE DE "SECOND-LOOK" NEGATIVO SEGUN EL ESTADIO DE LA FIGO</u>				
<u>Nº TOTAL DE CASOS</u>	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>
2.355	268/331	190/276	441/1120	59/177
	(81 %)	(69 %)	(39 %)	(33 %)
	<u>PUBLICADOS COMO I+II</u>		<u>PUBLICADOS COMO III+IV</u>	
	32/38 (84 %)		152/413 (37 %)	

Enfermedad residual:

Es también otro de los factores conocidos de vital importancia para pronosticar el resultado. Creasman⁹⁹ publica los siguientes resultados:

	<u>SECOND-LOOK TOTALES</u>	<u>SECOND-LOOK NEGATIVOS</u>
Múltiples nódulos	36/107 (34 %)	98/107 (8 %)
Nódulo único o sin nódulos	47/78 (60 %)	31/78 (40 %)

La diferencia es muy importante. No obstante, no hace distinción

respecto al tamaño de la enfermedad residual. Schwartz²⁶⁴, publica los resultados obtenidos por diversos autores, en función del diámetro máximo de los nódulos tumorales residuales:

AUTOR	0	< 2 cm	> 2 cm	< 3 cm	> 3 cm
Schwartz (1980)	65,9 %	31,5 %	16,7 %	---	---
Curry (1981)	76,5 %	---	---	66,7 %	33,3 %
Wharton (1981)	---	72,7 %	75 %	---	---
Greco (1981)	---	---	---	87,5 %	10,3 %

(%) de "second-look" negativos.

La probabilidad de obtener resultados desfavorables es tanto mayor cuando hay enfermedad residual²⁷², y ésta es grande^{98, 101, 273, 274, 275}. La dificultad reside en el diámetro límite, que varía de unos autores a otros; hoy por hoy, la mayoría acepta como límite, dos centímetros. La recopilación de Barter y Barnes²⁶⁰ también es muy significativa:

SECOND-LOOK: PROPORCION DE NEGATIVIDAD EN FUNCION DE LA E. RESIDUAL			
Nº CASOS	SIN E. RESIDUAL	OPTIMA*	SUBOPTIMA*
1.797	331/460 (72 %)	330/665 (50 %)	150/682 (23 %)

*Definición muy variable; la mayoría define óptima como menor de dos centímetros y subóptima como mayor de dos.

Otros factores estudiados han sido el grado de diferenciación, el tipo histológico, la edad de la paciente²⁷⁶, el estado de la paciente (índice de Karnofsky), etc, con resultados muy dispares de unos autores a otros.

SUPERVIVENCIA TRAS EL "SECOND-LOOK".

Se han propuesto métodos de análisis único y múltiple para estudiar la influencia de diversos factores de forma simultánea, sobre la supervivencia y el pronóstico del cáncer de ovario tras la segunda laparotomía.

Swenerton²⁷⁷ estudió los factores pronósticos en 556 pacientes y su significación por análisis único o múltiple. Los que estudió en estadio I fueron: el grado de diferenciación y el índice de Karnofsky; en estadio II, la enfermedad residual y el grado y en estadio III, la enfermedad residual. Tras el análisis, divide a las pacientes en seis grupos de riesgo según el pronóstico, variando la supervivencia a los cinco años desde el 95 % para el estadio I grupo 1, al 5 % para los estadios III.

Gall²⁷⁸ comunicó los resultados de un estudio prospectivo randomizado, en un grupo de pacientes en estadio III óptimo, es decir, casos con enfermedad residual igual o menor a tres centímetros. Todas

las pacientes habían sido sometidas a cirugía citorreductora de máximo esfuerzo y, en todas ellas, se valoraron el tipo histológico, el grado de diferenciación, la enfermedad residual y el estado general. Tras el análisis, el autor distingue cuatro grupos de riesgo. El de mejor pronóstico (grupo A) tenía una supervivencia a los tres años del 80 %, mientras que el grupo D (de peor pronóstico) ésta alcanzó el sólo el 14 %. Como parte del protocolo, se practicó "second-look" tan sólo a 84 de 187 pacientes (en 88 casos hubo una recurrencia antes de practicarlo y 14 rehusaron), de las cuales, sólo 41 fueron negativas, lo que supone el 24 % del total de pacientes, y en 43 hubo enfermedad persistente (un caso con citología positiva, cuatro con enfermedad microscópica y en 38 fué macroscópica). La laparotomía de segunda mirada fué negativa sólo en nueve (8 %) de las pacientes con enfermedad grosera tras la cirugía inicial, frente a 31 (40 %) segundas laparotomías negativas en el grupo que quedó sin enfermedad residual o con un sólo nódulo. El análisis múltiple demostró que el grado, la edad y la enfermedad residual eran predictivos de la supervivencia.

Creasman⁹⁹ dividió a las pacientes en tres grupos de riesgo. Del grupo I, a los cuatro años viven 32 y 4 han muerto; del grupo II, 17 viven y 7 han muerto; del grupo III, sólo sobreviven 5 casos de un total de 22. El autor concluye que la enfermedad residual tras la cirugía inicial es el factor más importante, aún cuando también influye el número de nódulos residuales.

Es importante señalar que estos factores pronósticos lo son por sí mismos, independientemente de la terapéutica empleada⁹⁹. Las pacientes con factores favorables, tienen una supervivencia a los cuatro años del 90 %, frente al 8 % cuando son desfavorables.

RECURRENCIA.

En las pacientes con resultados negativos en la laparotomía de segunda mirada, puede suspenderse la quimioterapia. Sin embargo, esto no quiere decir que la curación sea definitiva²⁶⁷. Existe una elevada posibilidad de recurrencia tras una laparotomía de "second-look" con respuesta histológica completa. Podratz²⁷⁹ publicó una tasa de recurrencia del 30 %, y Luesley²⁸⁰ del 43 %. Schneider²⁸¹ publica una tasa de recurrencias en estadio I del 7,3 %, mientras que para Rubin²⁸², en este mismo estadio (pero en tumores escasamente diferenciados), esta tasa alcanza el 50 %

A continuación, mostramos un resumen de las tasas publicadas por diversos autores, algunos de los cuales, diferencian estadios, y otros, que hacen el recuento sin tener en cuenta este factor (ver página siguiente).

A partir de los datos que aparecen en dicha tabla, nos damos cuenta de que las cifras de recurrencia pueden variar según el año de

publicación y el autor que publica el dato, pero lo que sí es muy evidente es que es mucho más frecuente en pacientes con estadio avanzado.

AUTOR	Nº	%		
Schwartz (1981)	58	7 (12 %) entre 6-28 meses		
Currie (1981)	17	3 (17 %) entre 12-24 meses		
Greco (1981)	1	17 (6 %)		
Roberts (1982)	61	6 (10 %) entre 9-60 meses		

	ESTADIO I-II		ESTADIO III-IV	
	Nº	%	Nº	%
Roberts (1982)	28	2 (7)	8	4 (50)
Barnhill (1984)	30	1 (3)	18	5 (28)
Gershenson (1985)	--	--	85	20 (24)
Podratz (1985)	47	4 (9)	29	8 (28)
Cain (1986)	45	4 (9)	49	13 (27)
Carmichael (1987)	--	--	53	30 (57)
Rubin (1988)	41	6 (15)	32	15 (47)
Rome (1988)	26	6 (23)	16	4 (25)
Sonnendecker (1988)	14	1 (7)	14	4 (29)
Creasman (1989)	34 casos con 16 recurrencias (47 %)			
Podczaski (1990)	24	4 (0)	25	7 (28)
Schneider (1991)	34	1 (3)	18	0 (0)
Rubin (1991)	28	6 (21)	63	34 (54)

Barter²⁵⁰ publica la siguiente recopilación de series:

TOTAL PACIENTES	RECURRENCIA
1.511	354/1.511 (23 %)

Parece que el cáncer de ovario no puede considerarse curado a partir de un "second-look" negativo. Quizás, lo más importante sería llegar a conocer los factores que pueden llegar a condicionar con más probabilidad una recurrencia. Entre los que se barajan podemos destacar:

- 1) Edad: las pacientes más ancianas tienen mayor riesgo^{194, 250, 276, 283}.
- 2) Estadio de la FIGO: el riesgo es mayor cuanto más extendido estuviese el tumor en la cirugía inicial^{100, 284, 285}.
- 3) Grado de diferenciación: el mayor riesgo de recidiva corresponde a los menos diferenciados^{194, 284, 285}.
- 4) Enfermedad residual: el riesgo es mayor si la hubo y era de mayor volumen^{100, 194, 283, 284, 285, 286, 287}.

5) Régimen de quimioterapia y número de ciclos: no todos los autores están de acuerdo, pero la tendencia actual es que, siempre con platino, el número de ciclos no influye²⁸⁵.

6) Número de biopsias en el "second-look": podría ocurrir que a mayor número de éstas, hay mayor posibilidad de erradicar la enfermedad persistente en la segunda laparotomía^{250, 288}, aunque hay quién no opina igual²⁸⁵.

Dado el elevado número de recidivas, muchos autores se han planteado la posibilidad de administrar tratamientos de consolidación en casos de alto riesgo de recurrencia. Estas modalidades son múltiples (ver capítulo de tratamiento quimioterápico), pero todavía no han concluido los estudios prospectivos randomizados puestos en marcha para evaluarlos.

Con respecto a las pacientes que presentan una laparotomía de segunda mirada positiva, su supervivencia es muy baja, siendo algo menor para los casos microscópicos positivos. Esta situación, presenta serios problemas de manejo debido a la gran diversidad de alternativas terapéuticas que existen, pero el gran problema sigue siendo la ausencia de terapias de segunda línea eficaces, excepto la quimioterapia intensiva con trasplante autólogo de médula ósea, aunque no en todos los casos.

Como conclusión, citamos los argumentos de Barter²⁵⁰ en pro y en contra de la laparotomía de segunda mirada, en su amplia revisión bibliográfica al respecto:

1) En pro:

A) Si el "second-look" es negativo:

- El tratamiento quimioterápico puede ser interrumpido.
- La paciente puede entrar en un programa terapéutico de consolidación.
- El pronóstico a largo plazo, se valora mucho mejor que con otros medios.

B) Si es positivo:

- Puede intentarse citorreducción secundaria.
- Pueden intentarse líneas terapéuticas de segunda línea, entre ellas, la quimioterapia intensiva.
- Si sólo hay enfermedad microscópica, la prolongación del tratamiento puede mejorar la supervivencia.

2) En contra:

A) Coste.

B) Morbilidad quirúrgica.

C) Supervivencia: hay pocos datos que confirmen su aumento con este procedimiento.

D) Recurrencia: aunque sea negativa, muchos casos recidivan.

Williams²⁸⁹, defiende la laparotomía de segunda mirada por:

A) Permite identificar los casos con enfermedad de pequeño volumen, que se pueden beneficiar de la instauración precoz y más eficaz, de modalidades terapéuticas de segunda línea.

B) Puede interrumpirse la quimioterapia en casos negativos.

C) En estos casos, podrían identificarse las situaciones de alto riesgo de recurrencia, que podrían beneficiarse de terapias de consolidación.

D) Los casos con enfermedad macroscópica podrían beneficiarse de la citorreducción secundaria.

CITORREDUCCION SECUNDARIA.

A partir de los datos previos, está claro que las pacientes en las que se consigue una citorreducción óptima en la cirugía inicial, presentan un pronóstico mucho mejor. Por ello, muchos investigadores se han planteado la posibilidad de llevar a cabo una citorreducción adicional, si ésta no fué posible en la cirugía inicial, por lo que la denominan secundaria. En 1993, Burke¹⁵³ hizo una definición de las pacientes subsidiarias de estas técnicas:

- 1) Enfermedad macroscópica en el "second-look" (algunos autores han propuesto la resección guiada con anticuerpos monoclonales contra el CA-125, como Jager²⁹⁰).
- 2) Evidencias de recurrencia después del tratamiento inicial (algunos autores ponen como límite 12 meses después, como Meier²⁹¹).
- 3) Sin respuesta a la cirugía y/o quimioterapia iniciales.
- 4) Con tumores inicialmente irresecables que son sometidas a cirugía tras quimioterapia de corta duración.

Aunque es difícil comparar resultados y que muchos autores están en contra^{269, 283, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298}, se pueden sacar varias conclusiones a favor de la citorreducción secundaria^{100, 136, 153, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309}:

- 1) Es técnicamente posible, con baja morbi-mortalidad.
- 2) Debería limitarse a los casos en los que se espera obtener una citorreducción óptima:
 - a) Respuestas completas con enfermedad en el "second-look".
 - b) Recurrencias tras largos periodos de tiempo (en general, más de dos años), porque suelen responder al cisplatino.

3) No debería intentarse en:

- a) Enfermedad progresiva durante el tratamiento primario.
- b) Evidencia clínica de enfermedad persistente al concluir el tratamiento coadyuvante.
- c) Recidivas poco después del tratamiento primario.

4) El factor de fracaso más importante es la ausencia de terapias de segunda línea eficaces, aunque disponemos de la quimioterapia intensiva en algunos casos.

La mayor dificultad que se encuentra al intentar comparar los estudios publicados en la literatura al respecto, es que hay una gran disparidad de criterios entre los diversos autores al definir los diferentes grupos de pacientes, las modalidades quirúrgicas y quimioterapéuticas empleadas y, sobre todo, la mayoría son estudios retrospectivos y no randomizados.

Como resumen, se incluyen a continuación, dos tablas del trabajo de Burke y Morris¹⁵³.

MORBIMORTALIDAD DE LA CITORREDUCCION SECUNDARIA				
AUTOR	Nº	RESECCION OPTIMA	MORBILIDAD	MORTALIDAD
Schwartz (80)	112	75 (67 %)	33 %	--
Berek (83)	32	12 (38 %)	34 %	--
Vogl (84)	12	9 (75 %)	no consta	--
Wesley (84)	26	15 (58 %)	70 %	--
Wils (86)	24	18 (75 %)	no consta	--
Dauplat (86)	27	13 (48 %)	no consta	--
Neijt (87)	47	30 (63 %)	no consta	no consta
Podratz (88)	43	9 (21 %)	35 %	no consta
Lippman (88)	27	14 (52 %)	no consta	--
Morris (88)	30	17 (57 %)	37 %	--
Morris (89)	33	18 (55 %)	24 %	--
Hoskins (89)	43	16 (37 %)	no consta	no consta
Michel (89)	109	57 (52 %)	no consta	no consta
Lawton (89)	28	25 (89 %)	50 %	--
Ng (90)	18	12 (67 %)	33 %	1 paciente
Jacob (90)	22	17 (77 %)	23 %	--

IMPACTO DE LA CITORREDUCCION SECUNDARIA OPTIMA EN LA SUPERVIVENCIA

<u>AUTOR</u>	<u>E. RESIDUAL</u>	<u>SUPERVIVENCIA</u>	<u>SIGNIFICACION</u>
Schwartz (1980)	Micro.	47,5 % (2 años)	
	< 2 cm.	29,5 % (2 años)	No consta
	> 2 cm.	9 % (2 años)	
Raju (1982)	Micro.	20 % (3 años)	No
	Macro.	0 % (3 años)	consta
Berek (1983)	< 1,5 cm.	20 meses.	p < 0.01
	> 1,5 cm.	5 meses.	p < 0.01
Luesley (1984)	Micro.	50 % (20 meses)	no
	< 2 cm.	28 % (20 meses)	significativo
	> 2 cm.	0 % "	
Lippman (1988)	< 2 cm.	40 % (4 años)	p = 0.01
	> 2 cm.	0 % "	p = 0.01
Morris (1988)	< 2 cm.	18,8 meses.	no
	> 2 cm.	13,3 meses.	significativo
Podratz (1988)	< 0,5 cm.	21 % (4 meses)	p < 0.01
	> 0,5 cm.	14 % "	p < 0.01
Hoskins (1989)	Micro.	51 % (5 años)	p = 0.013
	Macro.	< 10 % "	p = 0.013
Michel (1989)	< 2 cm.	18 meses.	no
	> 2 cm.	13 meses.	significativo
Morris (1989)	< 2 cm.	12 meses	p < 0.03
	> 2 cm.	8 meses	p > 0.03

OBJETIVOS.

El cáncer de ovario es una de las neoplasias que más muertes por cáncer ocasiona en la mujer. En los últimos 30 años, ha habido importantes avances en el conocimiento de la biología y la conducta de estos tumores, al igual que en el campo del manejo quirúrgico y de las terapias coadyuvantes. Sin embargo, la supervivencia ha variado muy poco. Esto es debido, probablemente, a la enorme variedad de factores que pueden influir en su comportamiento, algunos de los cuales son conocidos, pero muchos se desconocen. Uno de nuestros objetivos es analizar la evolución de las pacientes, con la finalidad de determinar aquellos factores que pueden haber influido de forma significativa en la supervivencia.

Ya hemos comentado que los avances registrados en el arsenal terapéutico, a pesar de ser espectaculares, apenas han mejorado las cifras de supervivencia. Nos proponemos evaluar los procedimientos terapéuticos empleados, para conocer su eficacia e influencia en la supervivencia.

Uno de los temas más conflictivos en el manejo de esta enfermedad lo constituyen las intervenciones de revisión o reevaluación ("second-look", "third-look"). El papel de este tipo de cirugía está muy discutido en la literatura, como ya hemos visto, sobre todo, su posible influencia en la supervivencia, con importantes detractores, pero con predominio de sus defensores, entre los que nos incluimos. Por

ello, otro de los objetivos principales es el análisis de estas intervenciones quirúrgicas, tanto diagnósticas como terapéuticas, con el fin de evaluar sus indicaciones y posibles beneficios.

Quizá las dos posibilidades terapéuticas con más futuro sean la citorreducción secundaria, tema muy debatido en la literatura, y la terapia neoadyuvante, también denominada citorreducción quimioquirúrgica. Nos proponemos analizar la influencia de estas dos armas terapéutica sobre la supervivencia, delimitando sus indicaciones y beneficios.

Con el análisis de la evolución, de los factores pronósticos y de las modalidades terapéuticas, nos proponemos, finalmente, diseñar un protocolo de conducta diagnóstica y terapéutica para las pacientes diagnosticadas de un carcinoma epitelial de ovario.

MATERIAL Y METODOS.

El trabajo objeto de la tesis está constituido por un total de 126 casos de carcinoma epitelial común de ovario diagnosticados y tratados en la Cátedra de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario San Carlos de Madrid, desde el año 1984 a 1992.

Se ha estudiado la evolución y la supervivencia de las pacientes hasta el 30 de Junio de 1993. Esto significa que el seguimiento de cada paciente puede oscilar desde los 114 meses de las diagnosticadas en Enero de 1984, a los 6 meses de aquellas diagnosticadas en Diciembre de 1992.

Todas las pacientes fueron diagnosticadas en nuestras policlínicas de Ginecología u Oncología Ginecológica, en coordinación con las consultas especializadas de los ambulatorios del área sanitaria 7 de Madrid, o en el Servicio de Urgencias de la especialidad, excepto 14 casos, que fueron diagnosticados e intervenidos inicialmente en otros servicios de Madrid o provincias, y remitidas a nuestro Departamento posteriormente para completar el tratamiento y el seguimiento.

De las 14 pacientes, 8 fueron intervenidas de forma programada por indicación ginecológica en otros centros de provincias, y 2 casos, en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Profesor Balibrea del Hospital Universitario San Carlos de Madrid, una de ellas por una hernia umbilical y otra por una colecistectomía.

Las 4 restantes, se diagnosticaron por cirugía urgente, dos en el mismo servicio ya citado (abdomen agudo y obstrucción intestinal) y otras 2 en centros fuera de Madrid (apendicitis y obstrucción intestinal).

En nuestro Departamento, fueron operadas de urgencia 5 casos (1 rotura de un quiste de ovario, 2 quistes de ovario torsionados y 2 casos de abdomen agudo). El resto (106 casos), fueron intervenidos de forma programada, 19 de las cuales sin sospecha de malignidad:

- Utero miomatoso: 3 casos.
- Quiste de ovario: 12 casos.
- Endometrioma: 3 casos.
- Colporrafia anterior (1 caso), que en el postoperatorio debutó como una E.I.P. Al ser operada por dicho motivo, fué diagnosticada.

Las características generales de las pacientes que constituyen la casuística del trabajo, aparecen en la tabla de la página siguiente.

La mayor parte de las pacientes (90 casos), fueron diagnosticadas por encima de los 50 años, lo que supone el 71,4 %, frente a 36 (28,6 %) menores de esta edad. La paridad media fué 3,02 embarazos, con un mínimo de 1 y un máximo de 10.

EDAD MEDIA: 56,46 años

mínima: 17 años máxima: 88 años

NULIPARAS: 33 (26,19 %)

MULTIPARAS: 93 (73,81 %)

MENOPAUSIA: 86 (68,25 %)

FERTILES: 40 (31,75 %)

A. PERSONALES DE CANCER: 1 (0,79 %)

A. FAMILIARES DE CANCER: 20 (15,87 %)

Los antecedentes familiares de cáncer tuvieron la siguiente distribución:

CANCER DE MAMA.....	1
CANCER DIGESTIVO.....	7
OTROS.....	12

Sólo hubo un caso con antecedente personal de cáncer, en este caso de endometrio, diagnosticado con anterioridad. Sin embargo, hubo varios casos en los que coincidió el diagnóstico de cáncer de ovario con el de otra localización:

Ca DE MAMA.....	1
Ca DE ENDOMETRIO.....	5
Ca DE COLON.....	1

La gran mayoría de las pacientes no había sido intervenida previamente por indicación ginecológica, excepto 7 casos en los que se había practicado:

HISTERECTOMIA SIMPLE.....	2
HISTERECTOMIA + ANEXECTOMIA UNILATERAL.....	2
ANEXECTOMIA UNILATERAL.....	3

La indicación de las hysterectomías simples fué la presencia de un útero miomatoso. Los casos de hysterectomía con anexectomía unilateral fueron practicados, uno por indicación obstétrica y otro por útero miomatoso. Los casos con anexectomía previa se practicaron por endometrioma (dos casos) y por un quiste simple benigno.

Todas las pacientes fueron incluídas en un protocolo de diagnóstico y tratamiento, que incluye los siguientes apartados:

1.- Historia clínica: en ella, se reflejan los datos de filiación de la paciente, la edad, los antecedentes familiares, los antecedentes personales, en especial, los oncológicos y todas aquellas enfermedades médicas o quirúrgicas con posible relación con el cáncer de ovario, antecedentes obstétricos y ginecológicos, etc.

2.- Exploración general y ginecológica: haciendo hincapié en la detección de masas uterinas o anexiales, en la movilidad del útero o los ovarios, presencia/ausencia de nódulos en otras localizaciones, ascitis, exploración ganglionar inguinal y supraclavicular, y exploración mamaria.

3.- Exámenes complementarios:

a) Citología de triple toma.

b) Ecografía ginecológica: tamaño y localización del útero y ambos anejos. En caso de visualizar una masa anexial, las características que se evalúan son:

* Tamaño y ecoestructura.

* Quística/no quística.

* Sólida/líquida.

* Presencia/ausencia de tabiques, especificando en lo

posible su grosor.

* Presencia/ausencia de áreas papilares o sólidas en su interior o superficie, su número, y estructura.

* Ascitis.

* Fluxometría Doppler: las formas malignas suelen mostrar índices de resistencia más bajos.

Si se sospecha una tumoración ovárica maligna, la paciente es incluida en un protocolo de extensión, que consta de:

1.- Preoperatorio completo: analítica completa de sangre y orina, perfil bioquímico, tiempos quirúrgicos, radiografía de torax, ECG e informe cardiopulmonar.

2.- Marcadores tumorales, en especial el CA-125.

3.- Protocolo de extensión, propiamente dicho:

a) Ecografía abdominal.

b) T.A.C. y/o resonancia magnética nuclear.

c) Rectoscopia (si se sospecha estadio III o IV).

d) Cistoscopia (ver más adelante).

e) Gastroscopia: si se sospecha un tumor de Krukenberg.

f) Mamografía bilateral.

g) Punción y citología (P.A.A.F.): en tumores avanzados en los que puede interesar la administración de quimioterapia prequirúrgica.

h) Toma de líquido ascítico o pleural para estudio citológico.

Practicamente todas las pacientes fueron sometidas a este protocolo, excepto 48. La causa que motivó la no realización del mismo fué el diagnóstico:

UTERO MIOMATOSO.....	3
QUISTE OVARICO SIMPLE.....	12
COLECISTECTOMIA.....	1
ENDOMETRIOMA.....	3
HERNIA UMBILICAL.....	1
COLPORRAFIA ANTERIOR.....	1
URGENTES.....	9
EXTRACLINICAS.....	7
INCOMPLETAS.....	12

Una vez que la paciente es programada para la intervención quirúrgica inicial, se lleva a cabo una limpieza intestinal, que nos

permitiera realizar resecciones amplias con seguridad, si fuese necesario. El esquema es el siguiente:

- 1.- Desde 48 horas antes o más, dieta sin residuos.
- 2.- Un día antes de la intervención, dieta líquida.
- 3.- 18 horas antes de la intervención, un envase de senósidos A y B (X-Prep) por vía oral.
- 4.- A las 0,00 horas del día de la intervención, medio envase de X-Prep por vía oral.
- 5.- A las 7,30 horas del día de la cirugía, 4 gramos por vía intravenosa de piperacilina.

Asimismo, la misma mañana de la intervención, se practica una cateterización ureteral bilateral, que evitará lesiones innecesarias, a la vez que se practica la cistoscopia, que forma parte del protocolo de diagnóstico y extensión.

La técnica quirúrgica empleada en la cirugía inicial consta de:

- 1.- Incisión: laparotomía amplia, desde el pubis a 2-3 traveses de dedo por debajo de la apófisis xifoides del esternón.
- 2.- Recogida del líquido ascítico.

3.- Si no hay ascitis, se procede al lavado sistemático de la cavidad abdominal con suero fisiológico templado, aspirándolo después de las siguientes zonas:

- a) Fondo de saco de Douglas.
- b) Gotieras parietocólicas derecha e izquierda.
- c) Espacios subdiafragmáticos.

Las muestras obtenidas por separado, se envían para su estudio citológico.

4.- Exploración exhaustiva de la cavidad abdominopelviana, superficies peritoneales, cúpulas diafragmáticas, palpación y biopsia de los ganglios retroperitoneales ilíacos y preaórticos, examen del eplon, hígado, bazo y estómago.

5.- Cirugía:

- * Histerectomía total con doble anexectomía.
- * Omentectomía.
- * Apendicectomía.
- * Resección de todo implante sospechoso.
- * Palpación y extirpación de ganglios retroperitoneales.

En aquellos casos en los que se objetiva un bloqueo pélvico, empleamos el acceso retroperitoneal. Cuando el tumor es móvil y dificulta el acceso y la visibilidad, puede ser aconsejable su extirpación previa, para facilitar la extirpación posterior de toda la masa tumoral. El resto de la pieza se extirpa mediante la técnica retroperitoneal. Para ello, se identifican los ligamentos redondos, se seccionan después de ligarlos y se practican ambas incisiones disecando la plica vesicouterina, de forma que se incluya el peritoneo vesical suficiente para la extirpación de todo el tumor posible.

A partir de la incisión de los ligamentos redondos, se extiende dicha incisión peritoneal hacia arriba y atrás, identificando el ligamento infundibulopélvico. Se localiza arriba el ureter una vez seccionado dicho ligamento. A continuación, se abre ampliamente el espacio retroperitoneal, ligando la arteria uterina a nivel de su salida de la arteria hipogástrica. Se disecciona la vejiga de forma completa y se extirpa la pieza en su conjunto. Esta técnica facilita la linfadenectomía, ya que los grandes vasos retroperitoneales quedan muy visibles.

No siempre puede realizarse la peritonización, aunque tampoco es imprescindible. Si el colon sigmoide es móvil, puede ser empleado para cubrir el defecto peritoneal.

Toda la técnica quirúrgica queda reflejada en el parte de quirófano, detallando la presencia/ausencia de ascitis y su cuantía, tamaño tumoral, bilateralidad, cápsula íntegra o rota, rotura intraoperatoria de la cápsula tumoral, técnica quirúrgica efectuada y presencia de nódulos residuales (número, tamaño y localización). En nuestro servicio, el diámetro crítico de los nódulos tumorales residuales es de 2 centímetros.

En el trabajo, hemos definido las siguientes modalidades quirúrgicas:

- a) Cirugía completa: el protocolo quirúrgico se completó.
- b) Cirugía incompleta: alguno de los gestos quirúrgicos, o no se practicó o no pudo hacerse.
- c) Cirugía conservadora: consistente en anexectomía del ovario tumoral con cuña del ovario contralateral (y biopsia intraoperatoria de la misma) y aspiración de la ascitis o del lavado peritoneal.
- d) Biopsia: casos inoperables con pelvis bloqueada, para conocer el tipo histológico y el grado de diferenciación tumoral, en los que también se aspira la ascitis o se practica un lavado

peritoneal.

e) No cirugía.

CIRUGIA COMPLETA.....	88
CIRUGIA INCOMPLETA.....	21
CIRUGIA CONSERVADORA.....	4
BIOPSIA.....	12
NO CIRUGIA.....	1

La causa que motivó que la cirugía fuese catalogada como incompleta fué la no realización de alguno de los gestos quirúrgicos:

NO OMENTECTOMIA	extraclínica.....	5
	benignidad.....	7
	ovario y epiplon libre.....	2
	imposibilidad.....	1
	urgente.....	1
NO HISTERECTOMIA	imposibilidad.....	5

La paciente que no fué operada se encontraba en estadio IV en el momento del diagnóstico y estaba en estado terminal.

Los casos en los que sólo se practicó biopsia, ésta se tomó de:

EPIPLON.....	5
OVARIO/ANEJO TUMORAL.....	5
PARACENTESIS (+).....	1
CERVIX (estadio IV).....	1

Las características de las pacientes sometidas a cirugía conservadora son:

EDAD	ESTADIO	TECNICA	COMPLETADA	ESTADO (30/6/1993)
19	Ia	AI + CD	NO	VIVA
22	Ia	AD + CI	NO	VIVA
17	Ia	AI + CD	NO	VIVA
26	Ic	AI + CD	NO	VIVA

A: anexectomía; C: cuña ovárica.

La clasificación de cada caso según su extensión, se basó en los

criterios de la F.I.G.O. establecidos en 1987, al igual que los tipos y variedades histológicas, según la clasificación de la O.M.S. Con respecto al grado de diferenciación tumoral, se empleó el mismo criterio en todos los casos, etiquetándose como bien, moderadamente y escasamente diferenciados.

Aquellos casos incluidos como extraclínicos, es decir, diagnosticados y tratados inicialmente en otros centros, cumplen los criterios de inclusión en lo referente a su estadio y diagnóstico anatomopatológico, aunque, como ya hemos visto, pueden no cumplir todos y cada uno de los aspectos de diagnóstico y tratamiento quirúrgico empleados por nosotros.

Una vez que la paciente es diagnosticada e intervenida, que se establece su anatomía patológica definitiva, y que se clasifica de acuerdo con los criterios de la FIGO, es remitida al Servicio de Oncología Médica, para decidir la modalidad de tratamiento coadyuvante que va a recibir, en general, quimioterapia sistémica.

Los regímenes empleados aparecen descritos en la tabla de la página siguiente. Una vez que la paciente ha recibido la quimioterapia, es remitida de nuevo a nuestro servicio, para valorar la realización de la laparotomía de segunda mirada o "second-look". En general, ésta se realiza entre 4 y 6 semanas después de finalizado el tratamiento

quimioterápico.

	ESTADIO			
	I	II	III	IV
Poliquimioterapia con cisPt	20	14	43	3
Poliquimioterapia con carboPt	1	3	19	1
Agente único (melfalán)	1	0	4	0
Sin quimioterapia	7	2	5	3

Los exámenes practicados a toda paciente susceptible de ser sometida a una segunda laparotomía incluyen:

- 1.- Exploración general y ginecológica detalladas.
- 2.- Analítica completa de sangre y orina con tiempos quirúrgicos.
- 3.- Marcadores tumorales, en especial el CA-125.
- 4.- Preoperatorio completo: radiografía de torax, ECG e informe cardiopulmonar.
- 5.- Estudio de extensión:

* Ecografía ginecológica.

* Ecografía abdominal.

* T.A.C.

6.- Preparación y limpieza intestinales: la pauta empleada es la misma que en la cirugía inicial.

7.- Cistoscopia y cateterización ureteral bilateral.

La técnica quirúrgica empleada es la siguiente:

1.- Incisión: amplia, desde pubis a dos traveses de dedo por debajo de la apófisis xifoides del esternón, siguiendo la cicatriz anterior.

2.- Aspiración de la ascitis.

3.- Si no hay ascitis, se procede a un lavado, igual que en la cirugía inicial.

4.- Exploración sistemática y detallada de toda la cavidad abdominopélvica, extirpando todos los nódulos visibles y accesibles:

- * Superficies peritoneales parietales y viscerales.
- * Epiplon o sus restos.
- * Intestino delgado y grueso.
- * Cúpulas subdiafragmáticas.
- * Hígado y bazo.

* Ganglios retroperitoneales.

5.- Toma de biopsias:

* Epiplon o apéndices epiploicos.

* Zonas adherenciales.

* Peritoneo del fondo de saco de Douglas y plica vesicouterina.

* Pedículos de ligamentos redondos e infundibulopélvicos.

Con la descripción detallada del acto quirúrgico, con el informe definitivo de la anatomía patológica y de la citología de la ascitis o del lavado peritoneal, se clasifica la modalidad de laparotomía como:

- a) "Second-look" macroscópico positivo.
- b) "Second-look" microscópico positivo.
- c) "Second-look" negativo.

Con esta definición y las citadas (patología, citología, parte quirúrgico, etc), se establece el tipo de respuesta del tumor. Esta puede ser:

- 1.- Respuesta histológica o patológica completa: casos con "second-look" negativo.

2.- Respuesta quirúrgica completa: casos en los que la cirugía de segunda mirada extirpó por completo toda la masa tumoral presente.

3.- Respuesta parcial: quedó masa tumoral sin extirpar.

Una vez definida la situación de la paciente, es de nuevo remitida al Servicio de Oncología Médica para valorar la posibilidad de administrar algún tipo de tratamiento de segunda línea.

Las pacientes sometidas a este tipo de tratamiento, bien de mantenimiento, o bien de rescate, fueron de nuevo remitidas a nuestro servicio para valorar la realización de una nueva laparotomía, denominada de tercera mirada o "third-look". Los gestos quirúrgicos realizados, son los mismos que los que se llevan a cabo en la laparotomía de "second-look", siendo el informe definitivo de anatomía patológica y la citología de la ascitis o del lavado peritoneal lo que clasifica los casos como positivos y negativos.

Las pacientes en las que se suspende el tratamiento, son revisadas periódicamente en nuestras policlínicas de Oncología Ginecológica, cada seis meses los cinco primeros años, y cada año después. En cada visita, se realizan:

* Exploración general y ginecológica.

- * Analítica completa de sangre y orina.
- * Marcadores tumorales, en especial, el CA-125.
- * Citología.
- * Ecografía ginecológica y abdominal.
- * Radiografía de torax.

Hay dos aspectos importantes a tener en cuenta:

1.- Se practicó citorreducción secundaria en todos los casos en los que fué posible. En nuestro Departamento, estas intervenciones son denominadas "second-look terapéuticos", frente a las laparotomías de segunda mirada efectuadas en pacientes sin evidencia clínica de enfermedad, que denominamos "second-look diagnósticos".

2.- Quimioterapia neoadyuvante: se administró en aquellas pacientes en las que el estudio de extensión hizo pensar en tumores inoperables inicialmente. Para poder administrar la quimioterapia, el oncólogo necesitó siempre un estudio citológico o histológico que confirmase la malignidad de la tumoración.

Todos los datos clínicos, quirúrgicos, etc, han sido recogidos de las historias clínicas del archivo de Oncología Ginecológica y han sido recopilados en el formato que se expone a continuación (ver las dos

páginas siguientes).

Para el manejo estadístico, hemos empleado un ordenador personal, Victor 400n, por medio de la base de datos RSIGMA. Posteriormente, ésta fué trasformada al programa DBASE III, para poder adaptar los datos al programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), que nos ha permitido el análisis estadístico. Los test empleados han sido:

- 1.- ANOVA I: para la comparación de caracteres cuantitativos.
- 2.- "CHI²": para la comparación de caracteres cualitativos.
- 3.- MANN-WHITNEY: para caracteres cualitativos que no se ajustan a una distribución normal.
- 4.- Curvas de supervivencia actuarial de KAPLAN-MEIER.
- 5.- Test de COX: Análisis multivariante.

NOMBRE _____ Nº HISTORIA _____
EDAD _____ GESTA _____ PARA _____ A. FAMILIARES _____

A. PERSONALES

RH TORAX _____
ECO. GINECOLOGICA _____
ECO. ABDOMINAL _____
UROGRAFIAS _____
CISTOSCOPIA _____
COLONOSCOPIA _____
T.A.C. _____
OTRAS _____

FECHA 1ª INTERVENCION ____/____/____
INTERVENCION PRACTICADA : TECNICA _____

ASCITIS _____
LAVADO _____
RESTOS: _____

LUGARES Y TAMAÑO:

ESTADIO POSTQUIRURGICO : _____
A. PATOLOGICA: _____

GRADO DE DIFERENCIACION: _____
TRATAMIENTO: _____

SECOND-LOOK:
FECHA: ____/____/____
TECNICA: _____

BIOPSIAS: _____ ASCITIS: _____

LAVADO: _____
RESTOS Y TAMAÑO: _____

A. PATOLOGICA: _____

GRADO: _____

TRATAMIENTO: _____

THIRD-LOOK:

FECHA: ___/___/___

TECNICA: _____

CATETER INTRAPERITONEAL: SI/NO.

BIOPSIAS: _____ ASCITIS _____

LAVADO _____
RESTOS Y TAMAÑO: _____

A. PATOLOGICA: _____

GRADO: _____

TRATAMIENTO: _____

ULTIMA REVISION: ___/___/___

ESTADO GENERAL: _____

SUPERVIVENCIA GLOBAL: _____

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD: _____

RESULTADOS.

La incidencia media es de 14 casos por año. La distribución de los pacientes en función del año del diagnóstico es como sigue:

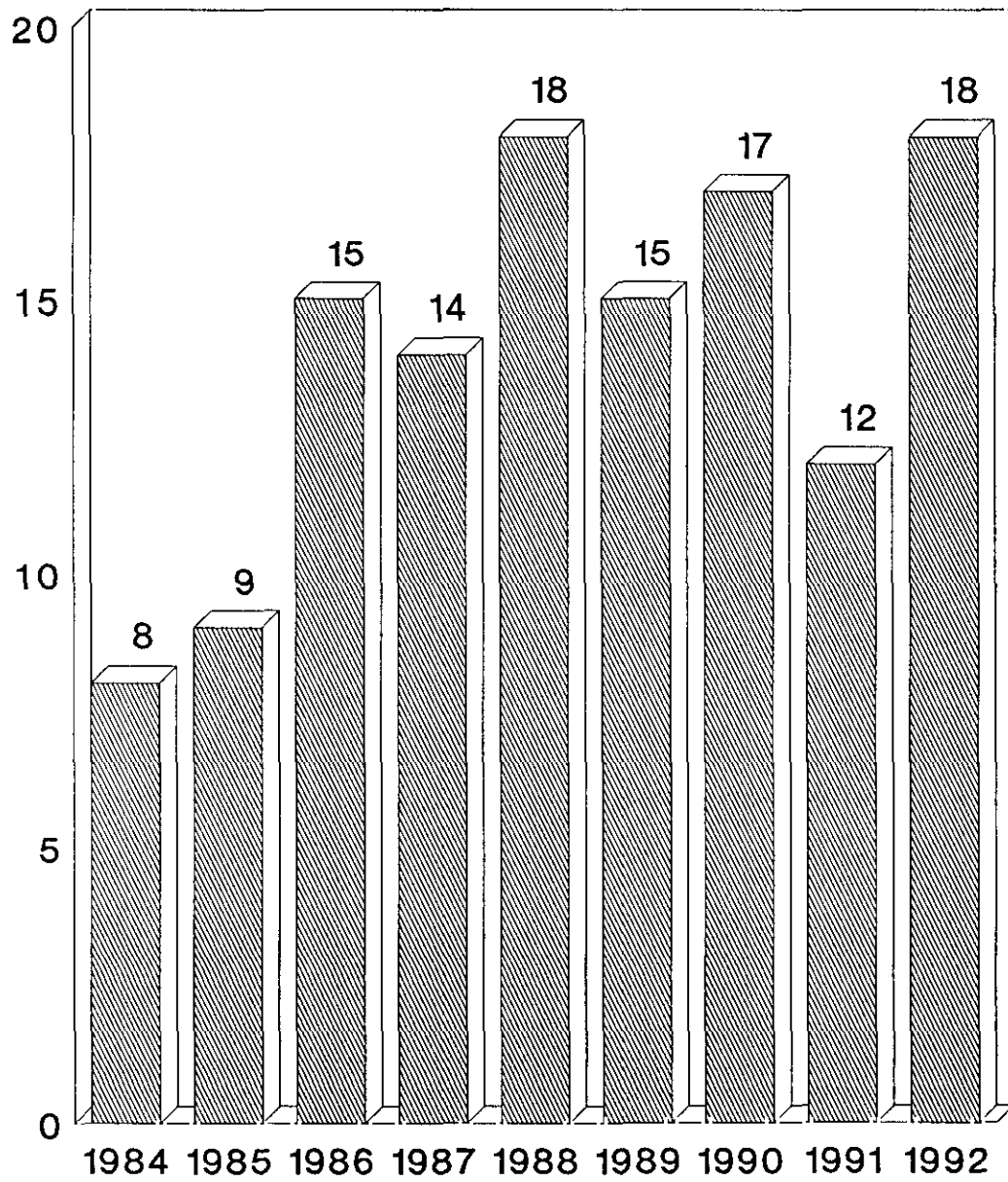
1984	8
1985	9
1986	14
1987	14
1988	18
1989	15
1990	17
1991	13
1992	18

EDAD.

La distribución por edades aparece en la tabla de la página siguiente. Como ya habíamos indicado, 36 pacientes (28,6 %) tenían menos de 50 años en el momento del diagnóstico, frente a 90 (71,4 %) mayores de esta edad.

La edad media de toda la casuística fué de 56,58 años, con un rango de 17 a 88 años.

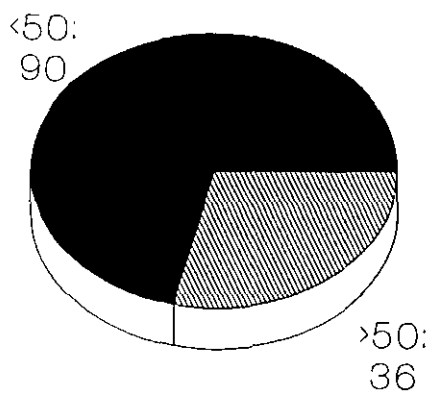
DISTRIBUCION POR AÑO DE DIAGNOSTICO.
1984 - 1992.



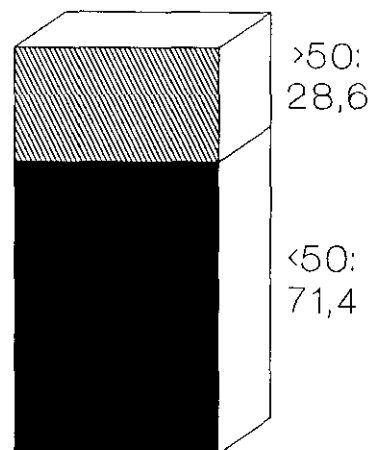
AÑO

DISTRIBUCION POR EDADES.

Edad límite 50 años.



Valor absoluto.



Porcentaje.

< 20 años	2
21 - 30	4
31 - 40	11
41 - 50	23
51 - 60	35
61 - 70	29
71 - 80	19
> 80 años	3

HALLAZGOS QUIRURGICOS.

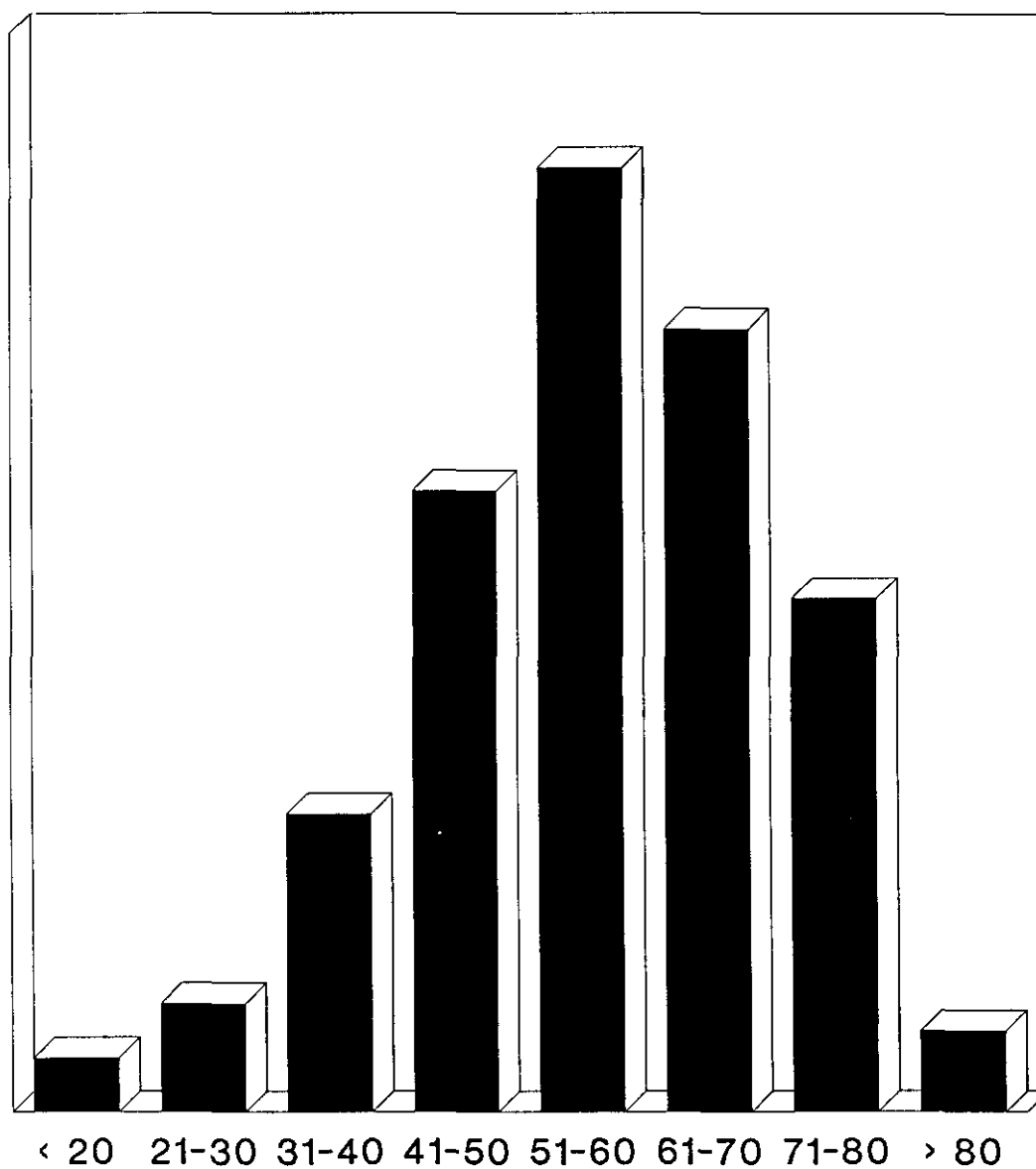
Los hemos dividido de la forma siguiente:

ASCITIS.

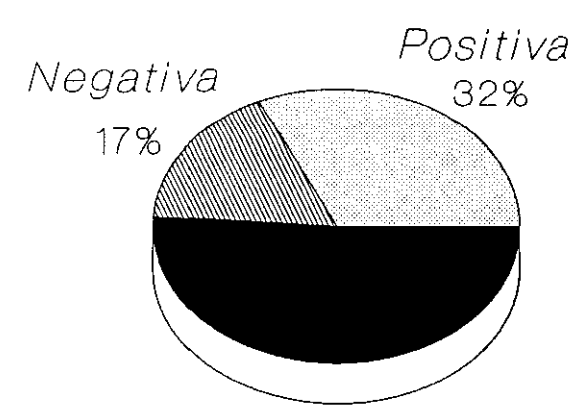
POSITIVA	40
NEGATIVA	21
SIN ASCITIS	64

LAVADO PERITONEAL.

DISTRIBUCION POR EDADES.

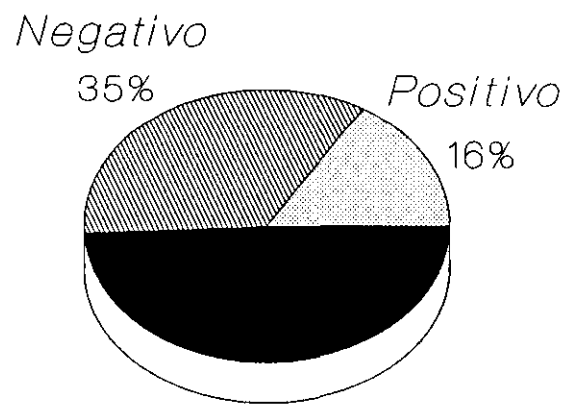


■ EDAD.



Sin ascitis 51%

ASCITIS.



Sin lavado 49%

LAVADO PERITONEAL.

POSITIVO	20
NEGATIVO	43
NO PRACTICADO	61

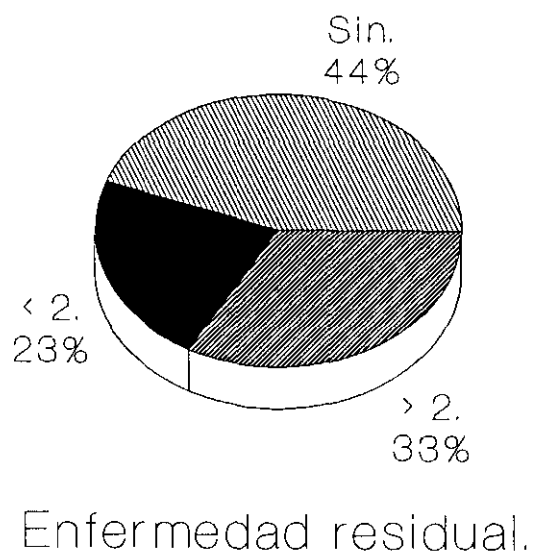
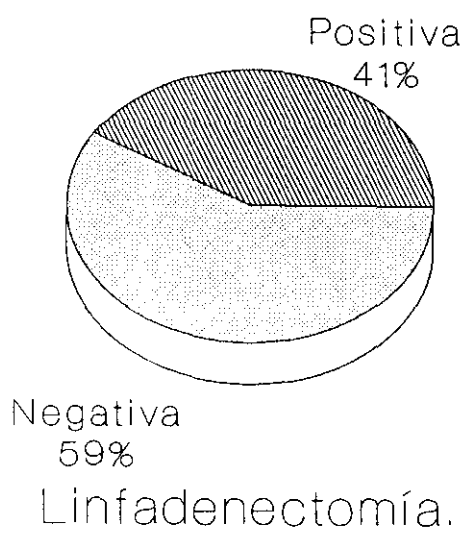
LINFADENECTOMIA.

POSITIVA	7
NEGATIVA	10

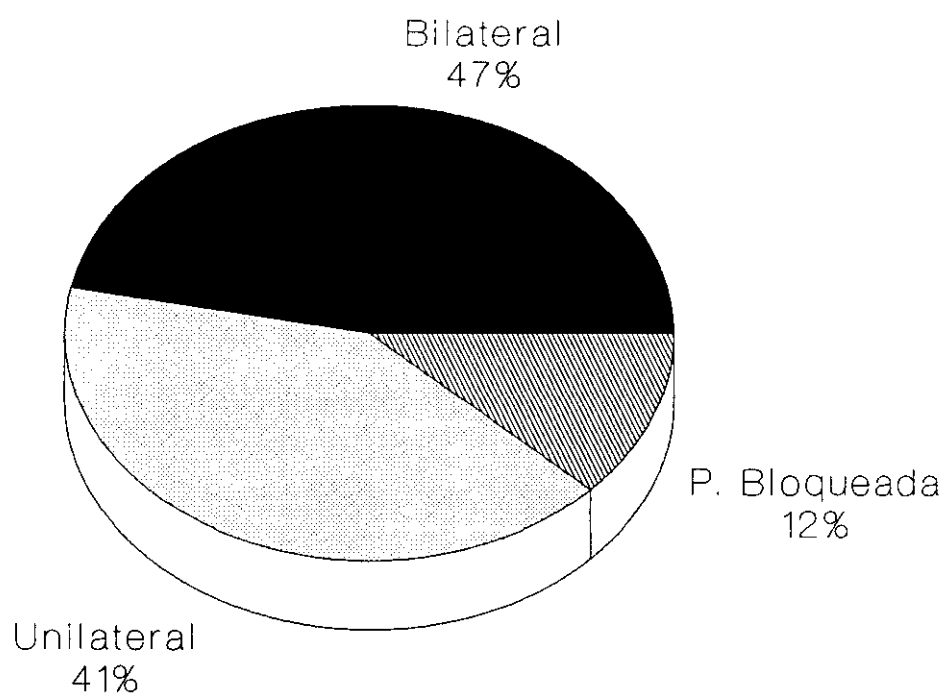
ENFERMEDAD RESIDUAL.

LIBRES DE ENFERMEDAD	55
MENOR DE 2 CM	28
MAYOR O IGUAL A 2 CM	41

LOCALIZACION TUMORAL.



LOCALIZACION TUMORAL.



UNILATERAL	51
BILATERAL	58
PELVIS BLOQUEADA	15

ESTADIO DE LA F.I.G.O.

La distribución de las pacientes de acuerdo con la extensión del tumor en la cirugía inicial, aparece en la tabla siguiente:

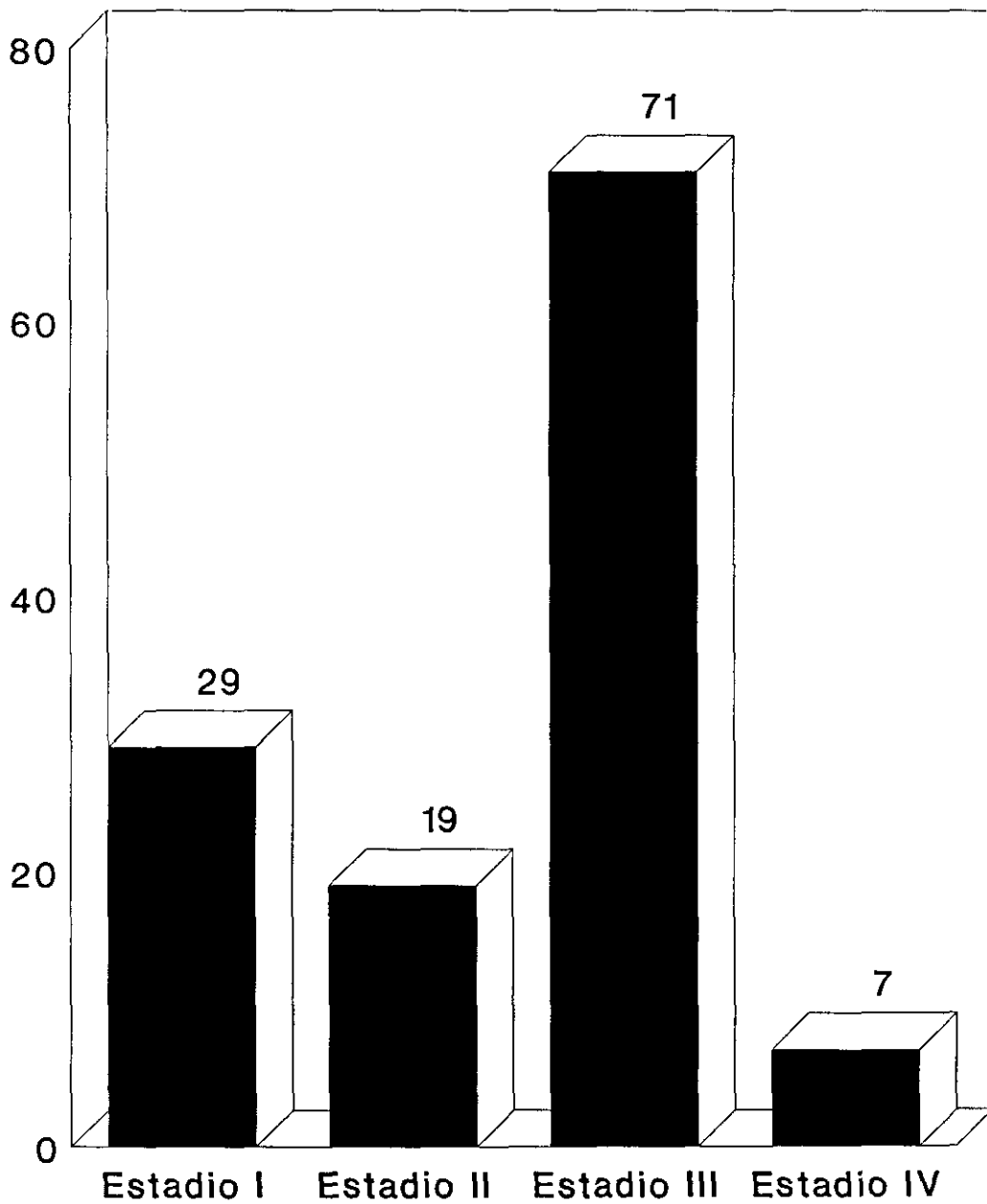
	Ia	14	
I	Ib	6	29
	Ic	9	

	IIa	10	
II	IIb	4	19
	IIc	5	

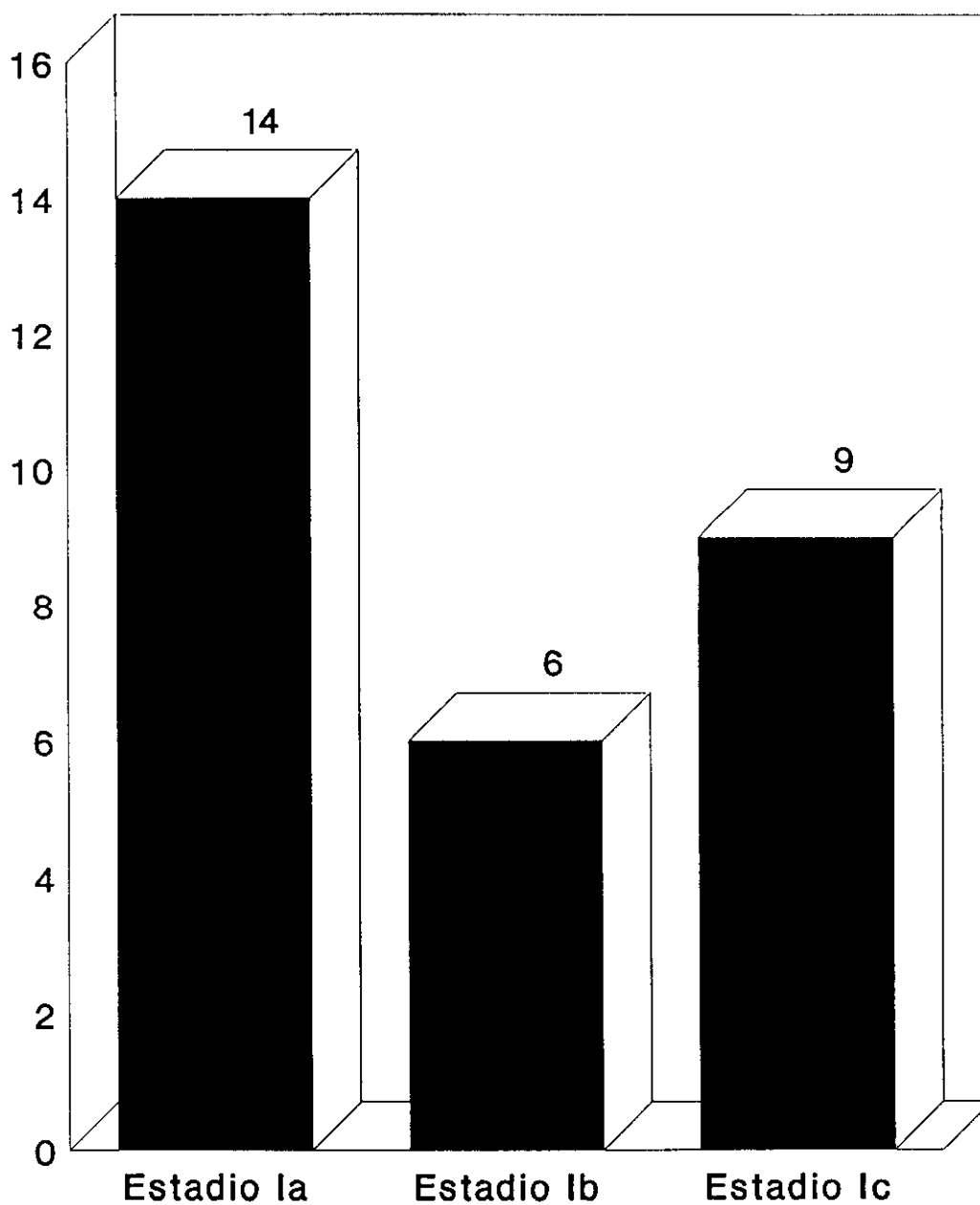
	IIIa	9	
III	IIIb	15	71
	IIIc	47	

IV			7
----	--	--	---

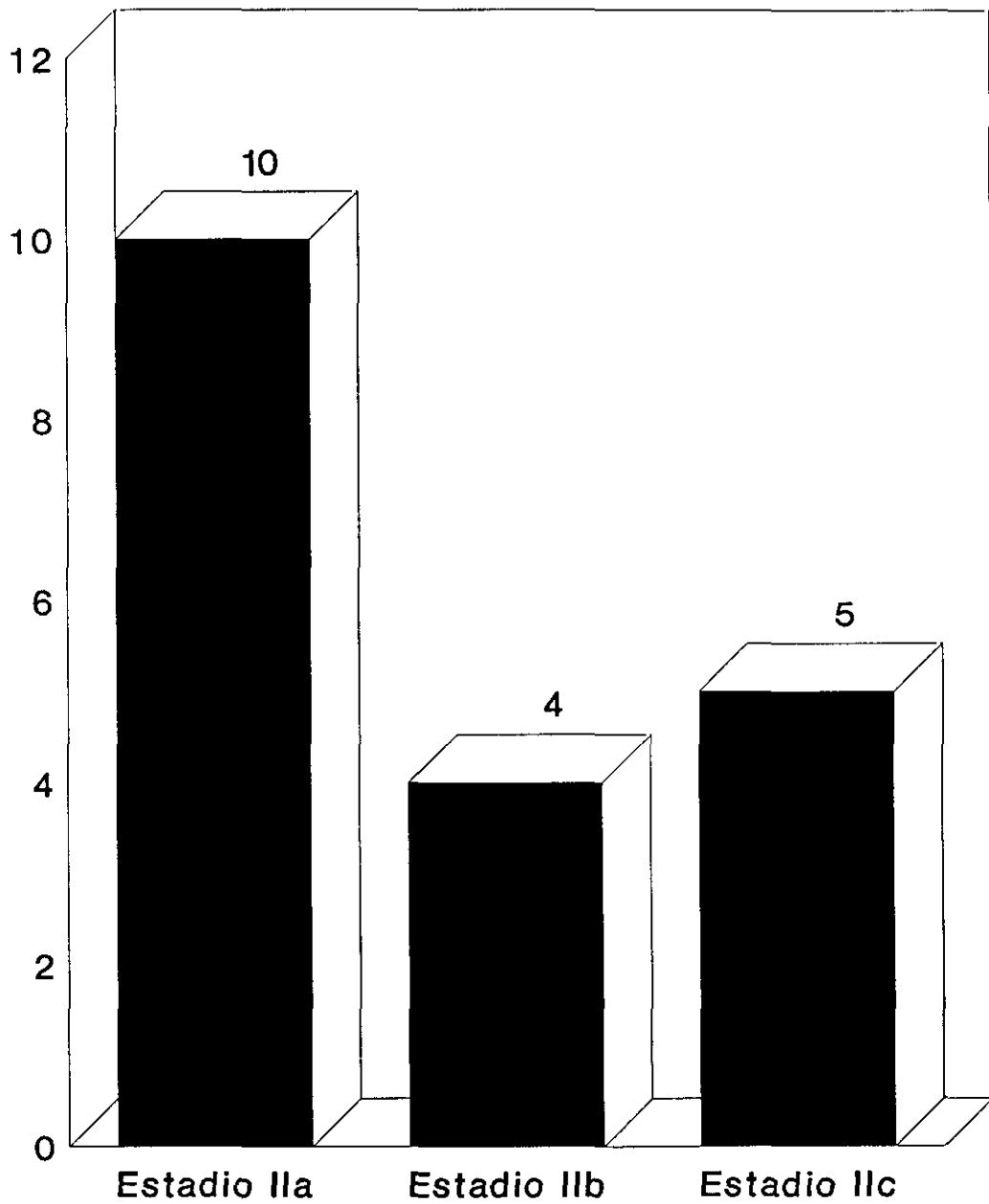
**DISTRIBUCION POR ESTADIO DE EXTENSION.
Clasificación de la F.I.G.O.**



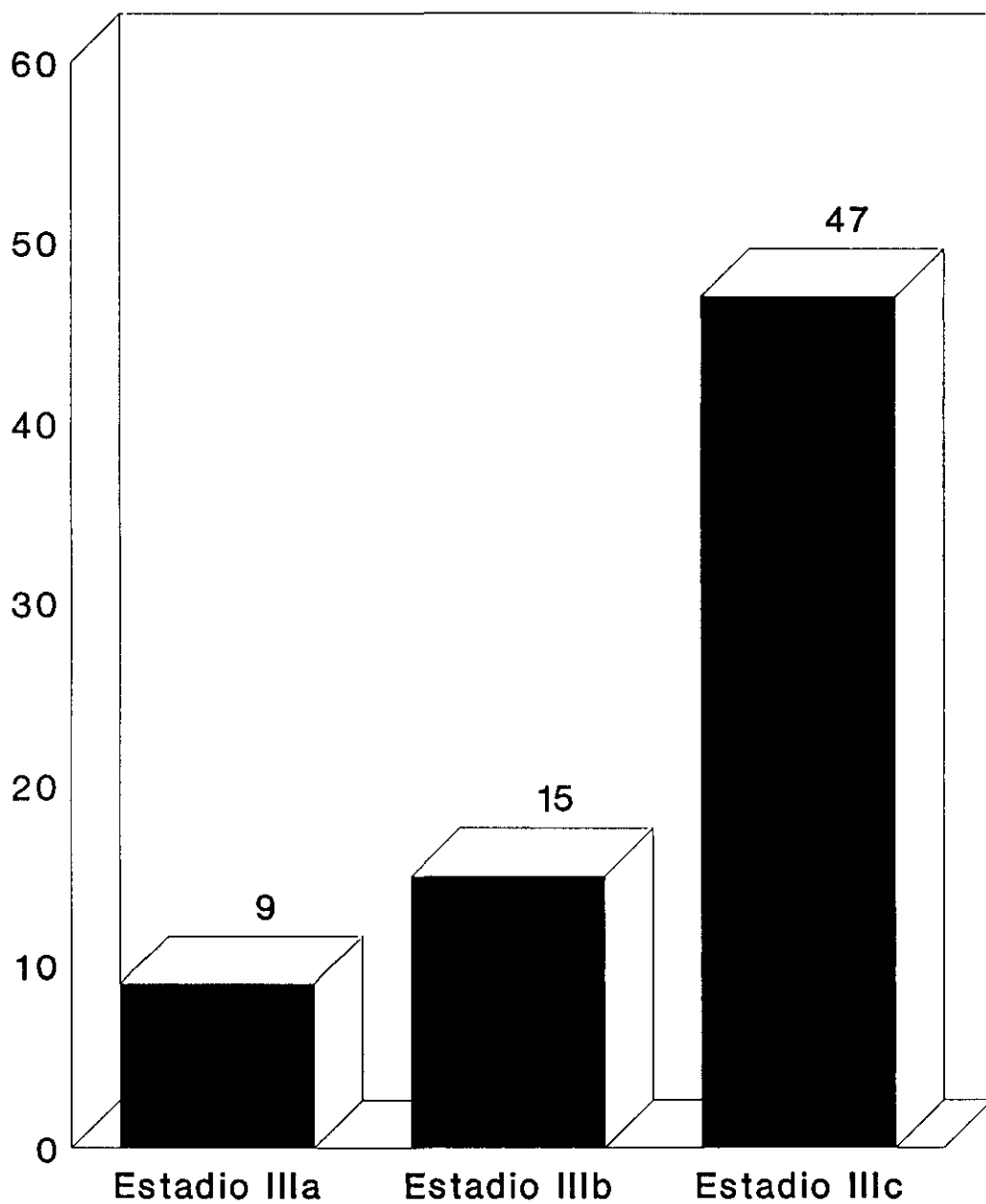
DISTRIBUCION POR ESTADIO DE EXTENSION.
Estadio I.



DISTRIBUCION POR ESTADIO DE EXTENSION.
Estadio II.



DISTRIBUCION POR ESTADIO DE EXTENSION.
Estadio III.



Si reagrupamos todos los estadios, diferenciando aquellas pacientes que fueron diagnosticadas en estadios precoces (I y II), o en estadios avanzados (III y IV), encontramos 48 casos del primer grupo (38,1 %), frente a 78 casos (61,9 %) del segundo.

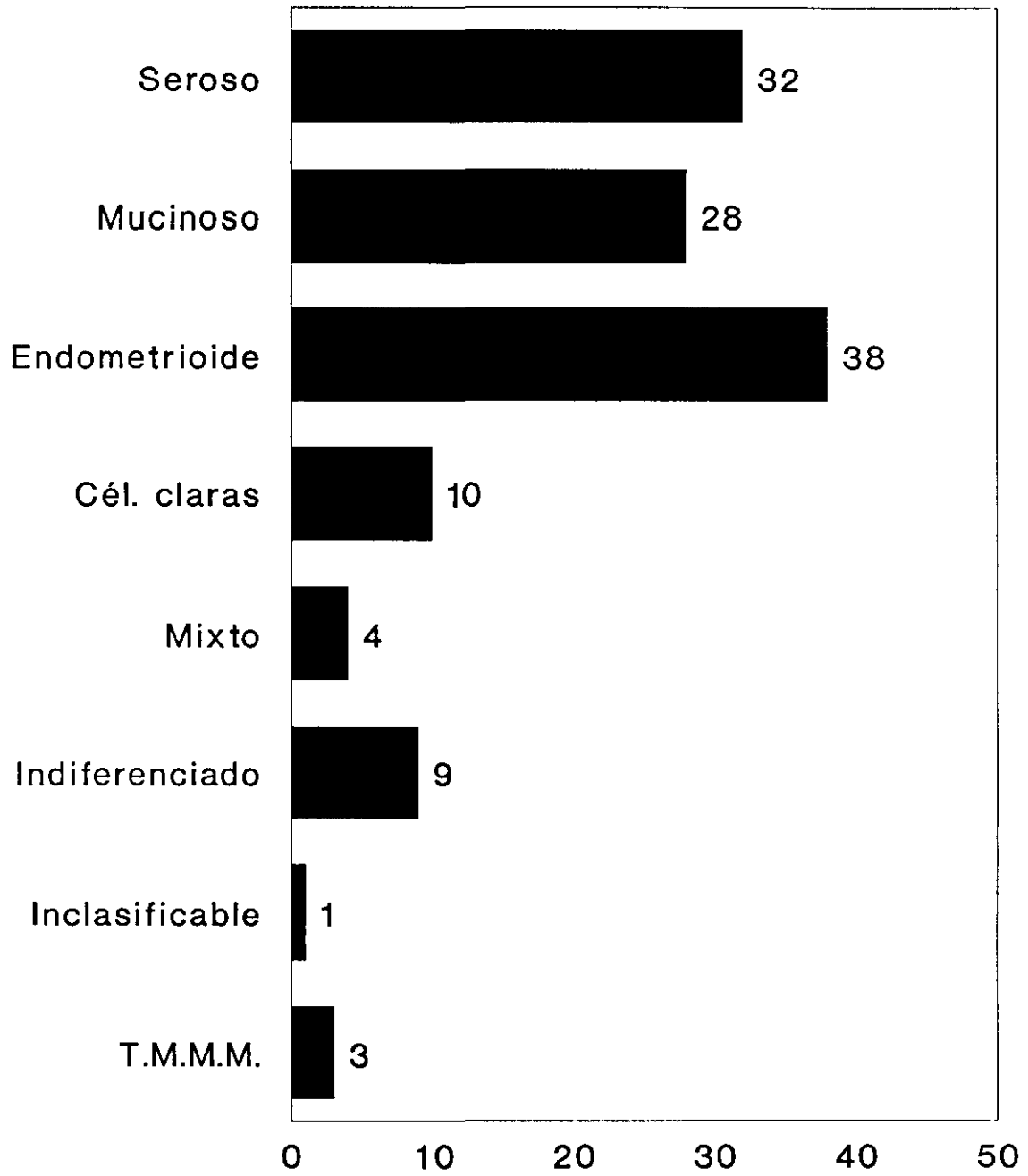
ANATOMIA PATOLOGICA.

La distribución de las pacientes de acuerdo con la variedad o tipo histológico es la siguiente:

SEROSOS.....	32
MUCINOSOS.....	28
ENDOMETRIOIDES.....	38
DE CELULAS CLARAS.....	10
MIXTOS.....	4
INDIFERENCIADOS.....	9
INCLASIFICABLES.....	1
T. MESODERMALES MIXTOS MALIGNOS.....	3
TOTAL.....	125

Hay un caso que carece de anatomía patológica. Se trata de una paciente no operada, con una citología de líquido ascítico

DISTRIBUCION POR TIPO HISTOLOGICO.



(paracentesis) compatible con carcinoma de origen ovárico.

GRADO DE DIFERENCIACION.

Esta variable presenta la siguiente distribución:

BIEN DIFERENCIADO.....	25
MODERADAMENTE DIF.	36
ESCASAMENTE DIF.	64

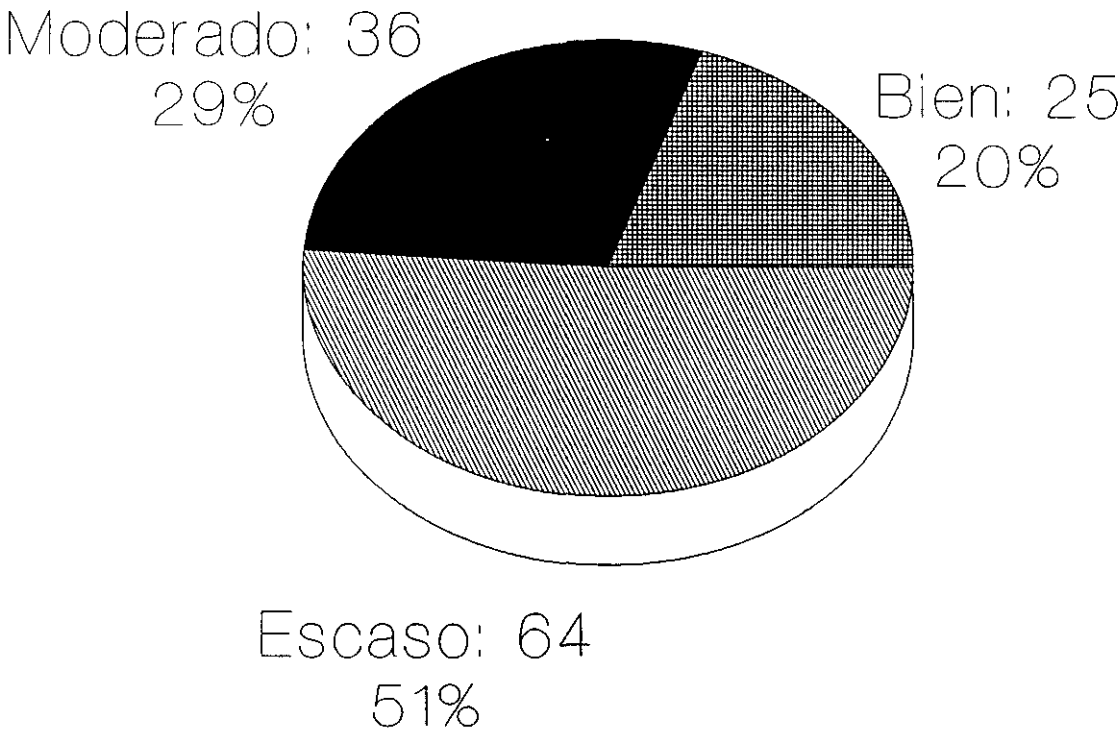
Al igual que ocurre con la anatomía patológica, hay un caso que carece de este dato porque no fué operada.

TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO.

Las modalidades empleadas han sido:

Poliquimioterapia con cisplatino.....	80
Poliquimioterapia con carboplatino.....	24
Agente único (melfalán).....	5
Sin tratamiento.....	17

DISTRIBUCION POR GRADO DE DIFERENCIACION.



La distribución de cada modalidad terapéutica en función del estadio de extensión tumoral, aparece en material y métodos, en la tabla de la página 170.

RESULTADO DEL "SECOND-LOOK".

Han sido los siguientes:

MACROSCOPICO POSITIVO	29
MICROSCOPICO POSITIVO	7
<u>NEGATIVO</u>	<u>55</u>

En relación a la respuesta tumoral, los resultados son los siguientes:

RESPUESTA HISTOLOGICA O PATOLOGICA COMPLETA	55
RESPUESTA QUIRURGICA COMPLETA	13
<u>RESPUESTA PARCIAL</u>	<u>23</u>

En 35 pacientes, no se practicó laparotomía de segunda mirada, de las cuales, 27 presentaban tumores muy avanzados y 8 se encontraban en

estadios precoces.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA.

Las modalidades empleadas y su distribución según la respuesta, han sido:

CISPLATINO	12
CARBOPLATINO	13
Q.T. INTRAPERITONEAL	7
RADIOTERAPIA	1
<u>OTRA</u>	<u>1</u>
<hr/>	
CASOS CON R.H.C.	SUSPENDIDO 48
	QUIMIOTERAPIA I.V. 4
	<u>QUIMIOTERAPIA I.P. 3</u>
<hr/>	
CASOS CON R.Q.C.	SIN TRATAMIENTO 2
	QUIMIOTERAPIA I.V. 8
	<u>QUIMIOTERAPIA I.P. 3</u>
<hr/>	
CASOS CON R.P.	QUIMIOTERAPIA I.V. 13
	QUIMIOTERAPIA I.P. 1
	RADIOTERAPIA 1
	OTRA MODALIDAD 1
	<u>SIN TRATAMIENTO 7</u>

LAPAROTOMIA DE "THIRD-LOOK".

Los resultados son:

"THIRD-LOOK" POSITIVOS	20
"THIRD-LOOK" NEGATIVOS	2

Con respecto al resultado en función de la laparotomía de "second-look", los hallazgos son los siguientes:

"Second-look" (+) con "Third-look" (+)	15
"Second-look" (+) con "Third-look" (-)	2
"Second-look" (-) con "Third-look" (+)	5

Los casos con tercera laparotomía positiva tras un "second-look" negativo, son recidivas o recurrencias, aunque hay 3 casos más en los que la recurrencia no fué diagnosticada por este sistema, como veremos más adelante.

Algunas pacientes fueron sometidas a tratamiento tras esta

intervención. Las modalidades empleadas han sido:

"THIRD-LOOK" POSITIVO	QUIMIOTERAPIA I.V.	7
	QUIMIOTERAPIA I.P.	5
	RADIOTERAPIA	3
	OTRO	1
	SIN TRATAMIENTO	3

"THIRD-LOOK" NEGATIVO	QUIMIOTERAPIA I.P.	1
	SIN TRATAMIENTO	1

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.

Fué administrado en 8 pacientes. Sus características son:

<u>EDAD</u>	<u>A. PATOLOGICA</u>	<u>GRADO</u>	<u>ESTADIO</u>
67	Endometrioide	Escaso	IV
64	C. claras	Escaso	III
58	Endometrioide	Escaso	III
72	Indiferenciado	Escaso	III
68	Seroso	Escaso	III
58	C. claras	Moderado	III
65	Mucinoso	Bien	III
65	Seroso	Escaso	III

CITORREDUCCION SECUNDARIA.

Fué efectuada en 17 pacientes. La técnica quirúrgica empleada ha sido:

Histerectomía total + doble anexectomía + omentectomía	5
Histerectomía total + omentectomía	1
Amputación abdominoperineal	1
Resección de nódulos grandes	7
Resección de nódulos pequeños	3

MORTALIDAD Y RECURRENCIA.

La situación clínica de las pacientes, a 30 de Junio de 1993 era la siguiente:

SANAS	60
VIVAS CON ENFERMEDAD	9
FALLECIDAS	55

Han fallecido, hasta el 30 de Junio de 1993, un total de 55

pacientes (43,65 %). Las causas de muerte aparecen en la tabla siguiente. Una de las pacientes se trasladó a Santander, y es controlada en el Hospital de Valdecilla. Otra paciente se trasladó a Córdoba. No hemos podido conseguir datos de ninguna de ellas. Por esta razón, aparecen como "perdidas".

TOXICA	1
A.C.V.A.	2
NEUMONIA ASPIRATIVA	1
PROGRESION	51
PERDIDAS	2

Con respecto a las recidivas, se han producido en 8 casos, lo que supone una tasa de recurrencia del 6,3 % para toda la casuística. Sin embargo, si calculamos el porcentaje a partir de las pacientes que presentaron una respuesta histológica o patológica completa en la laparotomía de segunda mirada, la tasa se eleva al 14,5 %. Las características de estas aparecen en la tabla de la página siguiente.

El periodo medio libre de enfermedad en estas pacientes ha sido de 36,25 meses, con un mínimo de 15 y un máximo de 74 meses.

<u>ESTADIO</u>	<u>E. RESIDUAL</u>	<u>TIPO</u>	<u>GRADO</u>	<u>LUGAR</u>	<u>DIAGNOSTICO</u>	<u>ESTADO ACTUAL</u>
IIIb	< 2 cm.	INDIFERENCIADO	ESC.	VAGINA	CLINICO	EN TIO. QT
IIIb	< 2 cm.	SEROSO	ESC.	VAGINA	"THIRD-LOOK"	QT. INTENSIVA
Ib	NO	SEROSO	ESC.	GANGLIOS	"THIRD-LOOK"	BIEN (QT)
IIa	NO	ENDOMETRIOIDE	ESC.	PELVIS	"THIRD-LOOK"	BIEN (QTIP)
IIIc	> 2 cm.	MIXTO	MOD.	GANGLIOS	"THIRD-LOOK"	FALLECIDA
IIa	NO	C. CLARAS	MOD.	GANGLIOS	"THIRD-LOOK"	FALLECIDA
IIa	NO	SEROSO	MOD.	PARED	CLINICO	Dx: 30/6/93
IIIc	> 2 cm.	ENDOMETRIOIDE	ESC.	HIGADO	CLINICO	FALLECIDA

ANALISIS ESTADISTICO.

EDAD.

Si analizamos la distribución de la edad en función del estadio de extensión de la F.I.G.O.:

<u>ESTADIO</u>	<u>EDAD MEDIA</u>	<u>INTERVALO DE CONFIANZA DE LA MEDIA</u>
I	47,86 años	40,01 - 54,70 años
II	52,57 años	46,06 - 59,08 años
III	60,08 años	57,49 - 62,67 años
IV	66 años	54,18 - 77,81 años

$p < 0,05.$

La distribución de la edad en función de las variedades o tipos histológicos es la siguiente:

<u>TIPO</u>	<u>EDAD MEDIA</u>	<u>INTERVALO DE CONFIANZA</u>
SEROSOS	56,78 años	51,62 - 61,93 años
MUCINOSOS	49,71 años	42,34 - 57,08 años
ENDOMETRIOIDES	58,78 años	55,01 - 62,56 años
CEL. CLARAS	59,80 años	49,99 - 69,60 años
MIXTOS	56,5 años	44,20 - 68 años
INDIFERENCIADOS	57,22 años	50,41 - 64,03 años
INCLASIFICABLES	50 años	1 caso
T.M.M.M.	68,33 años	55,58 - 58,90 años

N.S.

Con respecto al grado de diferenciación tumoral, la distribución de la edad aparece en la tabla siguiente:

<u>GRADO</u>	<u>EDAD MEDIA</u>	<u>INTERVALO DE CONFIANZA</u>
BIEN	46,36 años	38,58 - 54,14 años
MODERADO	55,77 años	56,52 - 61,12 años
ESCASO	60,14 años	57,53 - 62,84 años

$p < 0,05$.

De acuerdo con el volumen del tumor residual que persistió tras la cirugía inicial, la edad tiene la siguiente distribución:

	EDAD MEDIA	INTERVALO DE CONFIANZA
SIN ENFERMEDAD	51,07 años	46,80 - 55,33 años
MENOR DE 2 cm.	60,21 años	55,63 - 64,79 años
MAYOR DE 2 cm.	60,07 años	56,60 - 63,53 años

$p < 0,05$.

La distribución de la edad en función de la citología de la ascitis ha sido la siguiente:

	EDAD MEDIA	INTERVALO DE CONFIANZA
ASCITIS (+)	59,37 años	55,49 - 63,25 años
ASCITIS (-)	50,42 años	43,80 - 57,05 años
SIN ASCITIS	56,14 años	52,46 - 59,81 años

$p < 0,05$.

No hemos encontrado diferencias significativas entre la edad y el resultado de la citología del lavado peritoneal.

Con respecto a la respuesta tumoral:

	EDAD MEDIA	INTERVALO DE CONFIANZA
R. HISTOLOGICA C.	49,61 años	45,67 - 53,56 años
R. QUIRURGICA C.	54,92 años	47,88 - 61,95 años
R. PARCIAL	60,69 años	57,50 - 63,88 años
SIN SECOND-LOOK	65,02 años	60,53 - 69,51 años

$p < 0,05$.

Hemos estudiado la posible relación entre la edad y el resultado de la laparotomía de "second-look":

	EDAD MEDIA	INTERVALO DE CONFIANZA
SECOND-LOOK POSITIVO	58,61 años	55,42 - 61,79 años
SECOND-LOOK NEGATIVO	49,61 años	45,67 - 53,56 años
NO HECHO	65,02 años	60,53 - 69,51 años

$p < 0,05$.

No hemos encontrado diferencias significativas entre la edad y el resultado de la laparotomía de "third-look".

ESTADIO DE LA F.I.G.O..

La distribución del estadio de extensión y las variedades histológicas es la siguiente:

	I	II	III	IV
SEROSO	5	7	19	1
MUCINOSO	16	5	7	--
ENDOMETRIOIDE	6	7	22	3
CEL. CLARAS	1	--	8	1
MIXTO	--	--	3	1
INDIFERENCIADO	1	--	8	--
INCLASIFICABLE	--	--	1	--
T.M.M.M.	--	--	3	--

N.S.

La distribución del estadio de extensión según el grado de diferenciación tumoral es la siguiente:

GRADO DE DIFERENCIACION	I	II	III	IV
BIEN	15	6	4	--
MODERADO	7	7	21	1
ESCASO	7	6	46	5

$p < 0,05$.

Otro factor importante es la presencia de enfermedad residual tras la cirugía inicial y su volumen. Su distribución de acuerdo con el

estadio de extensión es la siguiente:

	I	II	III	IV
SIN ENFERMEDAD	29	16	9	1
MENOR DE 2 cm.	--	3	24	1
MAYOR DE 2 cm.	--	--	38	3

$p < 0,001.$

Según la respuesta al tratamiento inicial:

	I	II	III	IV
R. HISTOLOGICA C.	22	15	18	--
R. QUIRURGICA C.	1	1	11	--
R. PARCIAL	1	--	21	1

$p = 0,00000.$

La distribución según el resultado de las laparotomías de segunda y tercera miradas aparecen en las dos tablas siguientes:

	I	II	III	IV
SECOND-LOOK POSITIVO	2	1	32	1
SECOND-LOOK NEGATIVO	22	15	18	--

$p = 0,00000.$

THIRD-LOOK POSITIVO	2	2	16	--
THIRD-LOOK NEGATIVO	1	--	1	--

N.S.

TIPO O VARIEDAD HISTOLOGICA.

Hemos estudiado la relación entre éste y otros factores. Las distribuciones son las siguientes:

	BIEN	MODERADO	ESCASO
SEROSO	7	9	16
MUCINOSO	16	11	1
ENDOMETRIOIDE	--	12	26
C. CLARAS	1	3	6
MIXTO	1	1	2
INDIFERENCIADO	--	--	9
INCLASIFICABLE	--	--	1
T.M.M.M.	--	--	3

	UNILATERAL	BILATERAL	PELVIS BLOQUEADA
SEROSO	5	20	7
MUCINOSO	24	4	-
ENDOMETRIOIDE	15	17	5
C. CLARAS	4	4	2
MIXTO	3	1	-
INDIFERENCIADO	-	9	-
INCLASIFICABLE	-	-	1
T.M.M.M.	-	3	-

	ASCITIS			LAVADO	
	(+)	(-)	NO	(+)	(-)
SEROSO	10	5	17	9	8
MUCINOSO	7	5	16	5	10
ENDOMETRIOIDE	12	6	19	3	16
C. CLARAS	4	-	6	2	4
MIXTO	2	1	1	-	1
INDIFERENCIADO	3	2	4	1	3
INCLASIFICABLE	-	1	-	-	-
T.M.M.M.	1	1	1	-	1

	SIN E.R.	MENOR 2 cm.	MAYOR O IGUAL A 2 cm.
SEROSO	14	6	12
MUCINOSO	22	2	4
ENDOMETRIOIDE	13	11	13
C. CLARAS	1	3	6
MIXTO	2	1	1
INDIFERENCIADO	2	3	4
INCLASIFICABLE	-	-	1
T.M.M.M.	1	2	-

	R.H.C.	R.O.C.	R.P.
SEROSO	14	7	6
MUCINOSO	16	1	3
ENDOMETRIOIDE	16	1	8
C. CLARAS	4	1	2
MIXTO	1	1	1
INDIFERENCIADO	4	2	1
INCLASIFICABLE	--	--	1
T.M.M.M.	--	--	1

	SECOND-LOOK (+)	SECOND-LOOK (-)
SEROSO	13	14
MUCINOSO	4	16
ENDOMETRIOIDE	9	16
C. CLARAS	3	4
MIXTO	2	1
INDIFERENCIADO	3	4
INCLASIFICABLE	1	--
T.M.M.M.	1	--

	THIRD-LOOK (+)	THIRD-LOOK (-)
SEROSO	7	1
MUCINOSO	1	-
ENDOMETRIOIDE	7	-
C. CLARAS	2	1
MIXTO	1	-
INDIFERENCIADO	-	1
INCLASIFICABLE	1	-
T.M.M.M.	-	-

En el estudio estadístico del tipo o variedad histológica, no hemos encontrado ninguna diferencia con significación estadística.

GRADO DE DIFERENCIACION.

Su distribución de acuerdo con la citología de la ascitis y del lavado peritoneal es como sigue a continuación:

	ASCITIS			LAVADO	
	(+)	(-)	NO	(+)	(-)
BIEN	5	3	17	6	11
MODERADO	9	6	21	6	14
ESCASO	25	12	26	8	18

N.S.

De acuerdo con la localización del tumor:

	UNILATERAL	BILATERAL	PELVIS BLOQUEADA
BIEN	18	7	---
MODERADO	18	15	3
ESCASO	15	36	12

p < 0,001.

En función del volumen de la enfermedad residual que persiste tras la cirugía inicial:

	SIN ENFERMEDAD	< 2 cm.	> 2 cm.
BIEN	23	1	1
MODERADO	17	10	9
ESCASO	15	17	31

$p < 0,001.$

En función de la respuesta al tratamiento inicial:

	HISTOLOGICA	QUIRURGICA	PARCIAL
BIEN	18	1	4
MODERADO	16	6	6
ESCASO	21	5	14

N.S.

Con respecto al resultado de las laparotomías de segunda y tercera mirada:

	SECOND-LOOK		THIRD-LOOK	
	(+)	(-)	(+)	(-)
BIEN	5	18	2	-
MODERADO	12	16	7	1
ESCASO	19	21	11	1

N.S.

N.S.

VOLUMEN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL.

Hemos analizado la relación entre este factor, la respuesta al tratamiento inicial y el resultado de la laparotomía de "second-look". Los resultados son los siguientes:

	SIN ENFERMEDAD	< 2 cm.	> 2 cm.
SECOND-LOOK (+)	8	8	20
SECOND-LOOK (-)	37	12	6
SIN SECOND-LOOK	10	8	15

$p < 0,001.$

El estudio de la respuesta, muestra una $p < 0,01.$

FACTORES PRONOSTICOS EN ESTADIOS PRECOCES Y AVANZADOS.

El comportamiento del cáncer de ovario es muy diferente según el grado de extensión tumoral objetivada con el tratamiento quirúrgico inicial. Por ello, hemos estudiado los siguientes factores que pueden influir en el pronóstico:

EDAD.

	EDAD MEDIA	INTERVALO DE CONFIANZA (95 %)
PRECOZ	49,72 años	44,97 - 54,48 años
AVANZADO	60,61 años	58,09 - 63,13 años

$p = 0,003.$

ANATOMIA PATOLOGICA.

Para evitar la dispersión de datos, hemos reagrupado las variedades histológicas en serosos, mucinosos, endometrioides (entre los que se incluyen éstos mismos, los de células claras y los mesodermales mixtos malignos) y otros (que abarcan los mixtos, indiferenciados e inclasificables). Los resultados obtenidos son los siguientes:

	SEROSO	MUCINOSO	ENDOMETRIOIDE	OTRO
PRECOZ	12	20	15	1
AVANZADO	20	8	36	13

$p = 0,00014.$

GRADO DE DIFERENCIACION.

	BIEN	MODERADO	ESCASO
PRECOZ	21	14	13
AVANZADO	4	22	51

p = 0,00000.

ASCITIS.

	POSITIVA	NEGATIVA	NO
PRECOZ	7	7	34
AVANZADO	33	14	30

p = 0,00118.

LAVADO PERITONEAL.

	POSITIVO	NEGATIVO	NO
PRECOZ	7	26	15
AVANZADO	13	17	46

p = 0,001.

ENFERMEDAD RESIDUAL.

	SIN	MENOR 2 cm.	MAYOR 2 cm.
PRECOZ	44	4	0
AVANZADO	11	24	41

$p = 0,00000.$

LAPAROTOMIA DE SEGUNDA MIRADA.

	POSITIVA	NEGATIVA	NO REALIZADA
PRECOZ	3	37	8
AVANZADO	33	18	27

$p = 0,00000.$

RESPUESTA.

	R.H.C.	R.Q.C.	R.P.	SIN "SECOND-LOOK"
PRECOZ	37	2	1	8
AVANZADO	18	11	22	27

$p = 0,00000.$

LAPAROTOMIA DE "THIRD-LOOK".

	POSITIVO	NEGATIVO	NO
PRECOZ	4	1	42
AVANZADO	16	1	62

p = 0,164.

ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA.

Lo hemos efectuado por medio del test ANOVA I y las curvas de supervivencia actuarial de Kaplan-Meier. La significación estadística del primer test es para $p < 0,05$. Las curvas tienen su propia "p". Hemos analizado tanto la supervivencia global, como la libre de enfermedad, para varios factores, que consideramos importantes.

S. G. MEDIA 38,016 meses. RANGO 1 - 113 meses.

S.L.E. MEDIA 20,984 meses. RANGO 0 - 105 meses.

ANATOMIA PATOLOGICA.

	S.G. MEDIA	INTERVALO 95 %	S.L.E. MEDIA	INTERVALO 95 %
SEROSO	42,81	31,5 - 54,11	25,06	13,02 - 37,10
MUCINOSO	52,25	38,72 - 65,77	33,64	19,65 - 47,62
ENDOMET.	28,63	19,93 - 37,32	14,13	5,85 - 22,40
C. CLARAS	32,60	11,27 - 53,92	15,20	-5,78 - 38,18
MIXTO	38,25	-5,00 - 81,50	6,00	-13,09 - 25,09
INDIF.	29,55	10,66 - 48,44	20,77	2,10 - 39,45
INCLAS.	1 caso	---	0	---
T.M.M.M.	30,66	-33,98 - 95,31	0	---

p < 0,05.

p < 0,05.

GRADO DE DIFERENCIACION.

	S.G. MEDIA	INTERVALO 95 %	S.L.E. MEDIA	INTERVALO 95 %
BIEN	60,56	47,06 - 74,05	44,68	29,22 - 60,13
MODERADO	34,86	27,10 - 42,61	16,33	8,40 - 24,26
ESCASO	31,50	24,00 - 38,99	14,67	7,25 - 21,39

p < 0,05.

p < 0,05.

ENFERMEDAD RESIDUAL.

	S.G. MEDIA	INTERVALO 95 %	S.L.E. MEDIA	INTERVALO 95 %
SIN ENF.	54,45	45,86 - 63,42	37,72	28,15 - 47,30
< 2 cm.	34,25	25,63 - 42,86	15,50	6,63 - 24,36
> 2 cm.	20,17	14,19 - 26,15	3,29	-0,03 - 6,61

p < 0,05. p < 0,05.

ASCITIS (Citología).

	S.G. MEDIA	INTERVALO 95 %	S.L.E. MEDIA	INTERVALO 95 %
POSITIVA	23,60	16,63 - 30,56	9,02	3,32 - 14,72
NEGATIVA	36,52	25,38 - 47,66	18,80	7,74 - 28,87
NO	48,04	39,64 - 56,44	29,50	20,53 - 38,46

p < 0,05. p < 0,05.

LAVADO PERITONEAL (Citología).

	S.G. MEDIA	INTERVALO 95 %	S.L.E. MEDIA	INTERVALO 95 %
POSITIVO	37,50	23,84 - 51,15	15,35	0,92 - 29,77
NEGATIVO	53,37	42,61 - 64,12	36,41	25,09 - 47,73
NO HECHO	28,45	22,52 - 34,39	12,63	7,37 - 17,90

p < 0,05.

p < 0,05.

ESTADIO DE LA F.I.G.O.

	S.G. MEDIA	INTERVALO 95 %	S.L.E MEDIA	INTERVALO 95 %
I	56,96	43,77 - 70,15	46,65	32,62 - 60,68
II	56,89	42,58 - 71,20	36,21	21,31 - 51,10
III	28,29	22,83 - 33,75	8,49	4,17 - 12,81
IV	6,85	1,98 - 11,73	0	---

p < 0,05.

p < 0,05.

	S.G. MEDIA	INTERVALO 95 %	S.L.E. MEDIA	INTERVALO 95 %
PRECOZ	56,93	47,51 - 66,36	42,52	32,45 - 52,59
AVANZADO	26,37	21,20 - 31,53	7,73	3,76 - 11,69

$p = 0,007$

$p = 0,00000.$

TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA.

	S.G. MEDIA	INTERVALO 95 %	S.L.E. MEDIA	INTERVALO 95 %
CISPLAT.	46,64	39,71 - 53,58	29,10	21,68 - 36,51
CARBOPLAT.	25,12	17,46 - 32,79	6,54	0,46 - 12,67
MELFALAN	15,40	3,37 - 27,42	0	---
SIN TTO.	24,41	6,88 - 41,94	11,05	-2,69 - 24,81

$p < 0,05.$

$p < 0,05.$

LAPATOMIA DE SEGUNDA MIRADA.

	S.G. MEDIA	INTERVALO 95 %
POSITIVA	33,33	25,72 - 40,94
NEGATIVA	56,10	48,02 - 64,19
NO HECHA	14,40	7,59 - 21,20

$p < 0,05.$

RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

	S.G. MEDIA	INTERVALO 95 %
R. Histológica	56,10	48,02 - 64,19
R. Quirúrgica	49,38	33,66 - 65,10
R. Parcial	24,26	18,17 - 30,34
No	14,40	7,59 - 21,20

$p < 0,05.$

Al analizar la supervivencia en relación con el tratamiento de segunda línea y con la laparotomía de "third-look", no hemos encontrado diferencias significativas.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.

	S.G. MEDIA	INTERVALO 95 %	S.L.E. MEDIA	INTERVALO 95 %
SI	29,5	14,39 - 44,60	8,5	-7,15 - 24,15
NO	38,6	32,88 - 44,30	21,8	16,17 - 27,48

$p = 0,094.$

CITORREDUCCION SECUNDARIA.

	S.G. MEDIA	INTERVALO 95 %
SI	43,47	30,53 - 56,40
NO	37,16	31,18 - 43,14

$p = 0,268.$

SUPERVIVENCIA ACTUARIAL.

Hemos efectuado su estudio por medio de las curvas de Kaplan-Meier. Los factores pronósticos que hemos analizado son:

1.- GLOBAL.

2.- EDAD.

3.- ANATOMIA PATOLOGICA.

Hemos reagrupado los tipos histológicos:

a) Serosos.

b) Mucinosos.

c) Endometrioides: endometrioides, de células claras y mesodermales mixtos malignos.

d) Otros: mixtos, indiferenciados e inclasificables.

4.- GRADO DE DIFERENCIACION.

5.- ASCITIS (Citología).

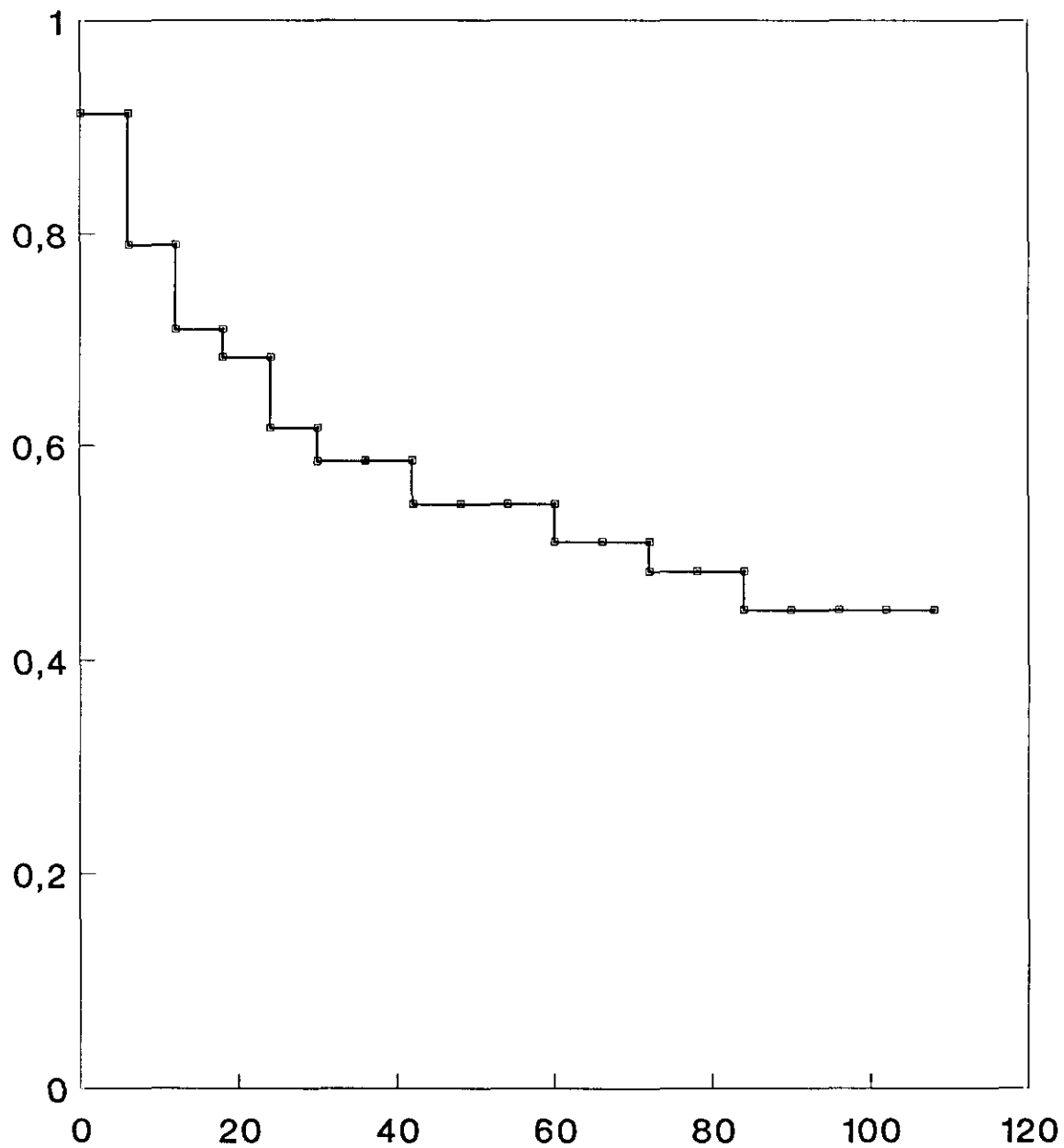
6.- LAVADO PERITONEAL (Citología).

7.- ESTADIO DE LA F.I.G.O.

8.- ENFERMEDAD RESIDUAL.

SUPERVIVENCIA ACTUARIAL.

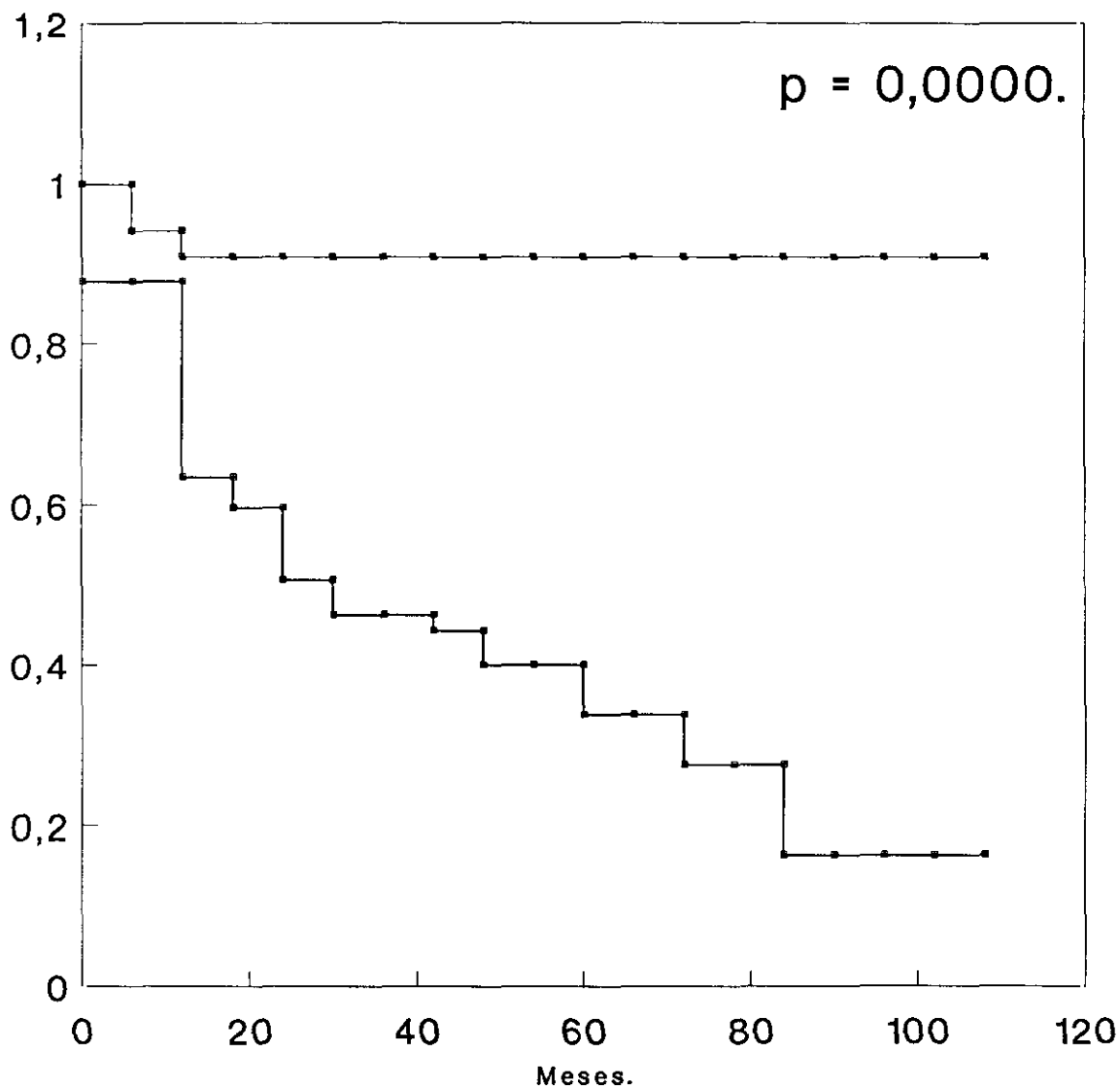
Supervivencia global.



MEDIANA DE SUPERVIVENCIA: 74,25 meses.

SUPERVIVENCIA ACTUARIAL.

Edad.



MEDIANA DE SUPERVIVENCIA:

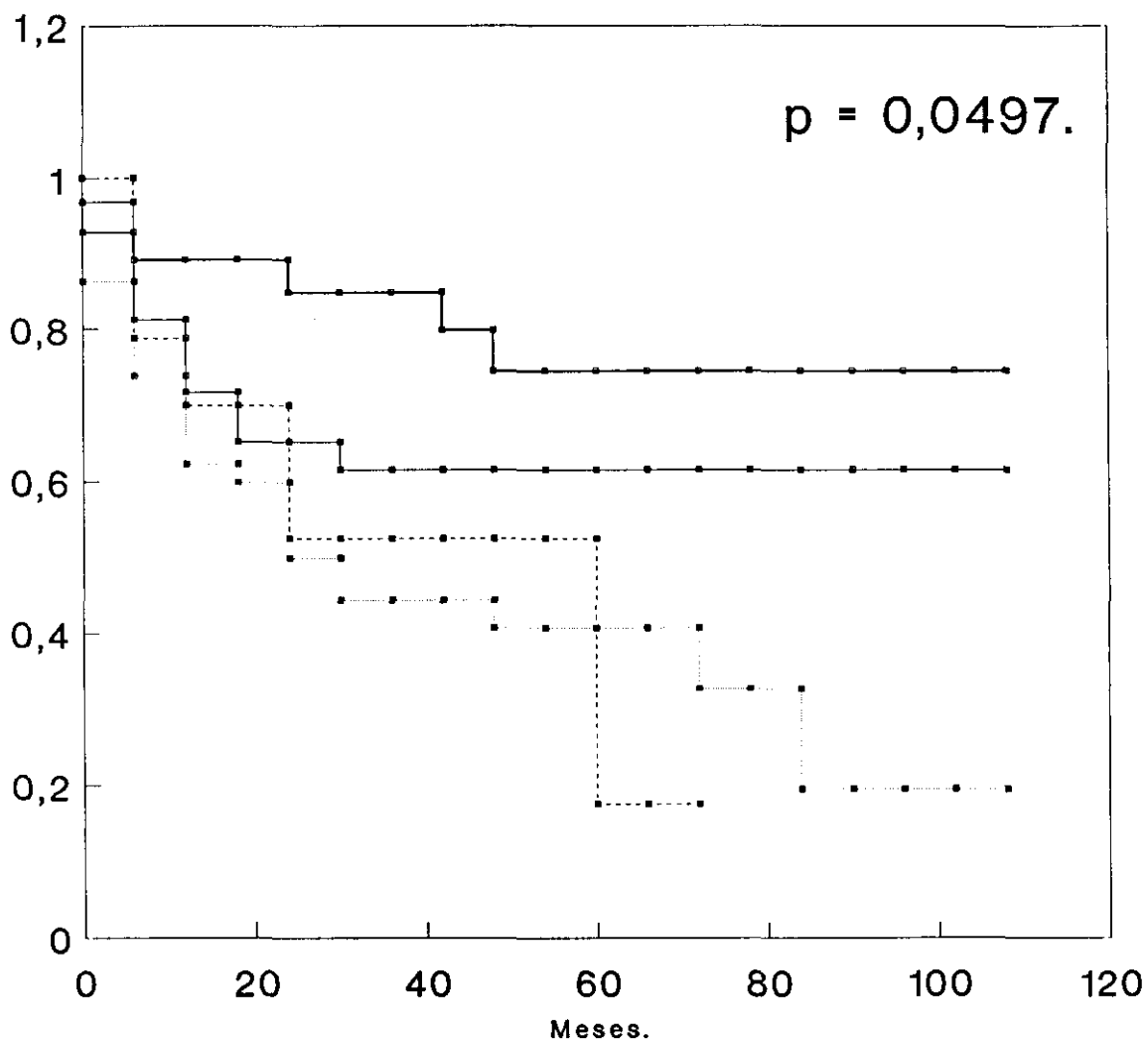
—•— < 50 años. —•— > 50 años.

108 meses.

30.81 meses.

SUPERVIVENCIA ACTUARIAL.

Anatomía patológica.

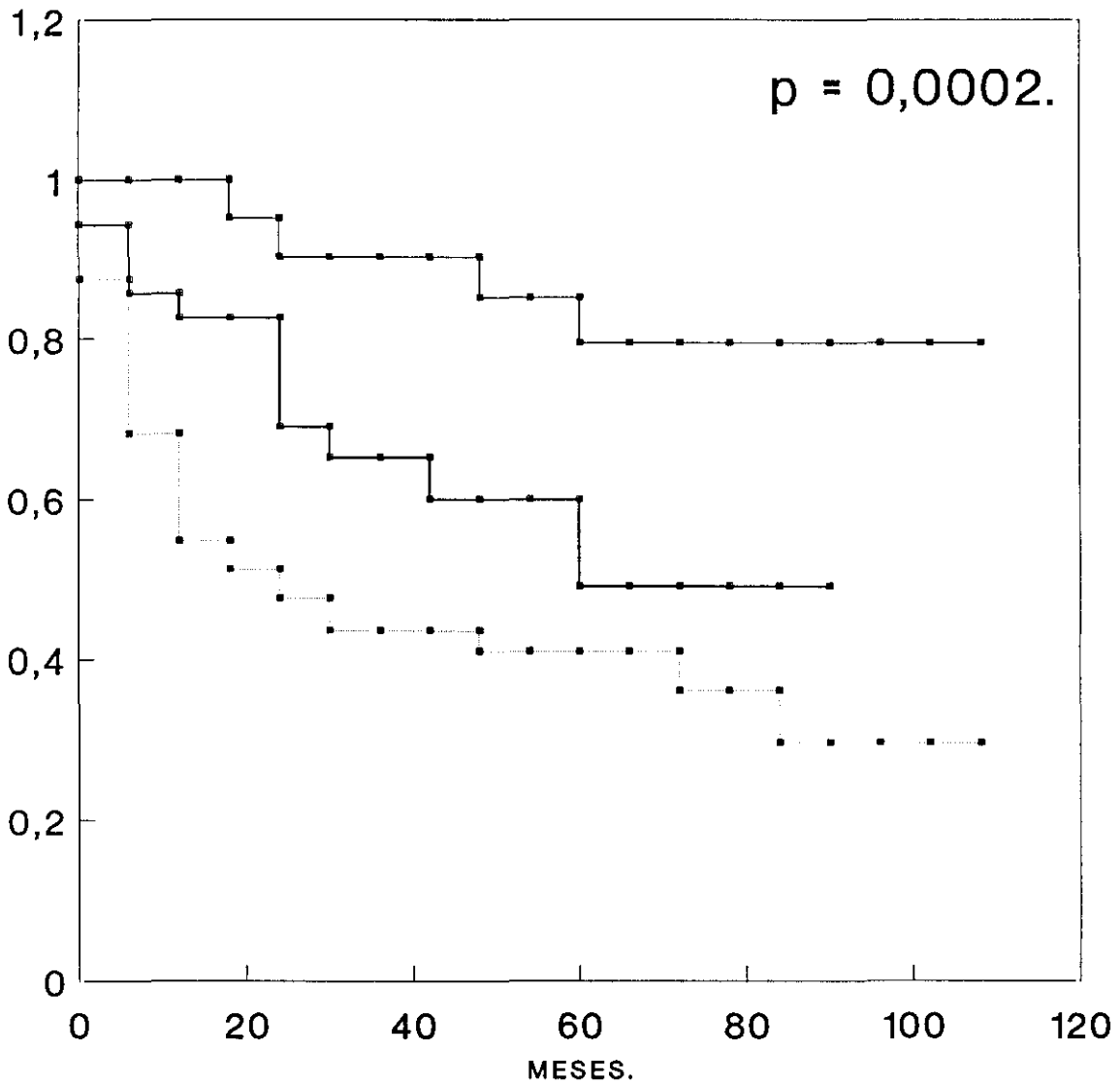


MEDIANA DE SUPERVIVENCIA EN MESES:

—●— Seroso.	<u>102.</u>	—■— Mucinoso.	<u>108.</u>
...○... Endometr.	<u>29,94.</u>	...■... Otro.	<u>60,43.</u>

SUPERVIVENCIA ACTUARIAL.

Grado de diferenciación.



MEDIANA DE SUPERVIVENCIA.

—•— BIEN. —•— MODERADO. —•— ESCASO.

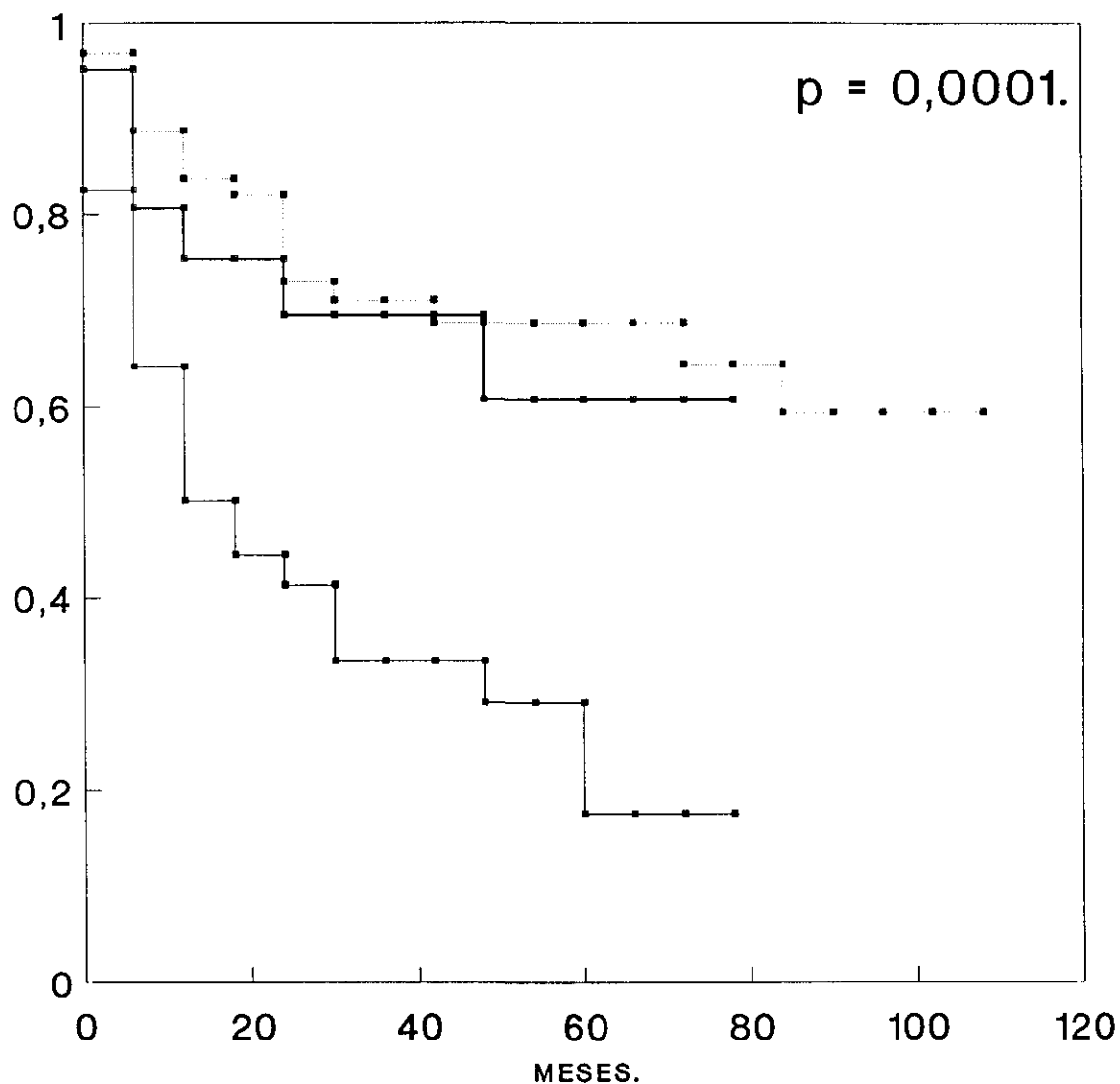
108 meses.

65,53 meses.

26,1 meses.

SUPERVIVENCIA ACTUARIAL.

Citología de la ascitis.

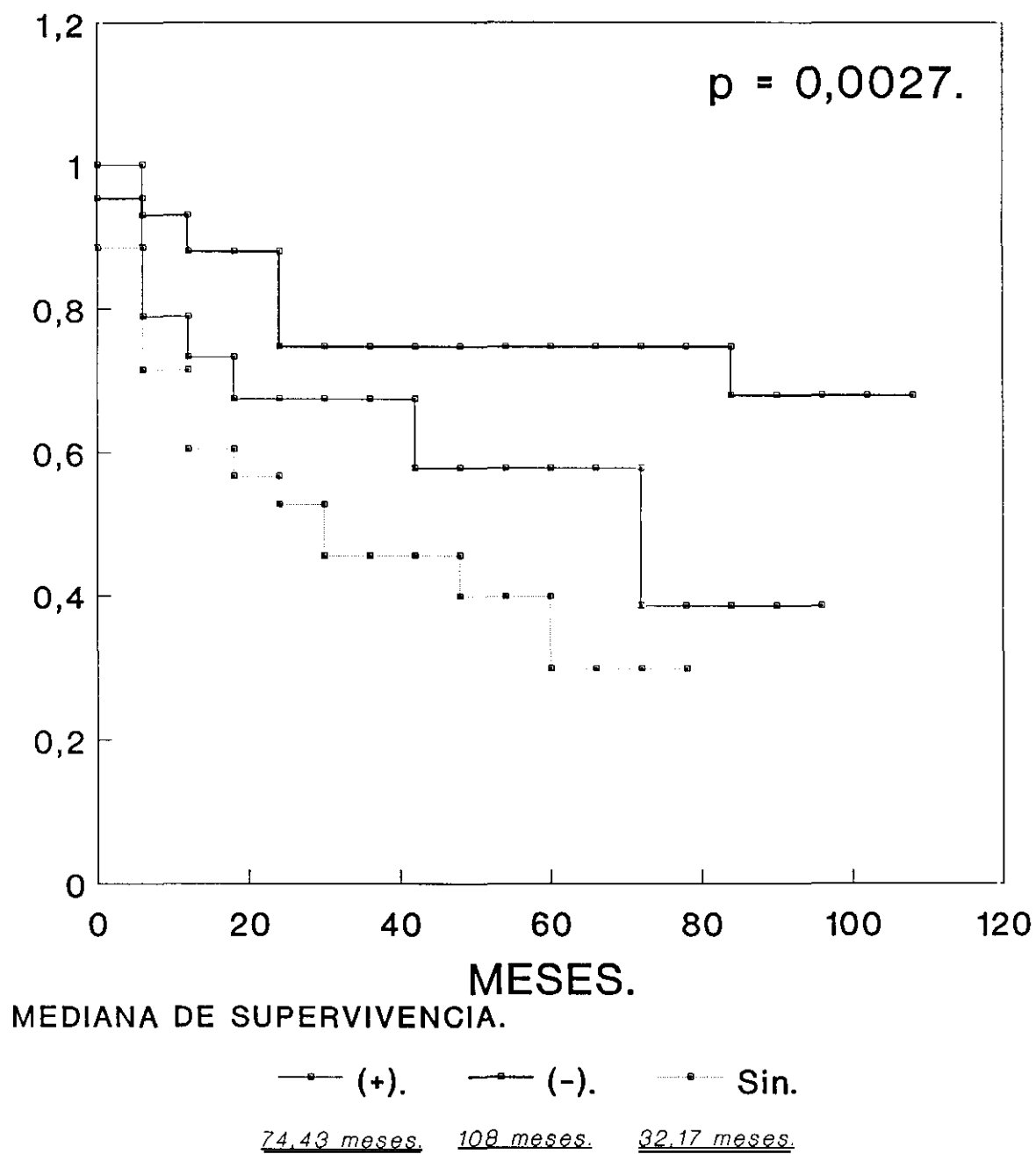


MEDIANA DE SUPERVIVENCIA.

—•— (+).	—•— (-).	—•— Sin.
<u>18,23 meses.</u>	<u>78 meses.</u>	<u>108 meses.</u>

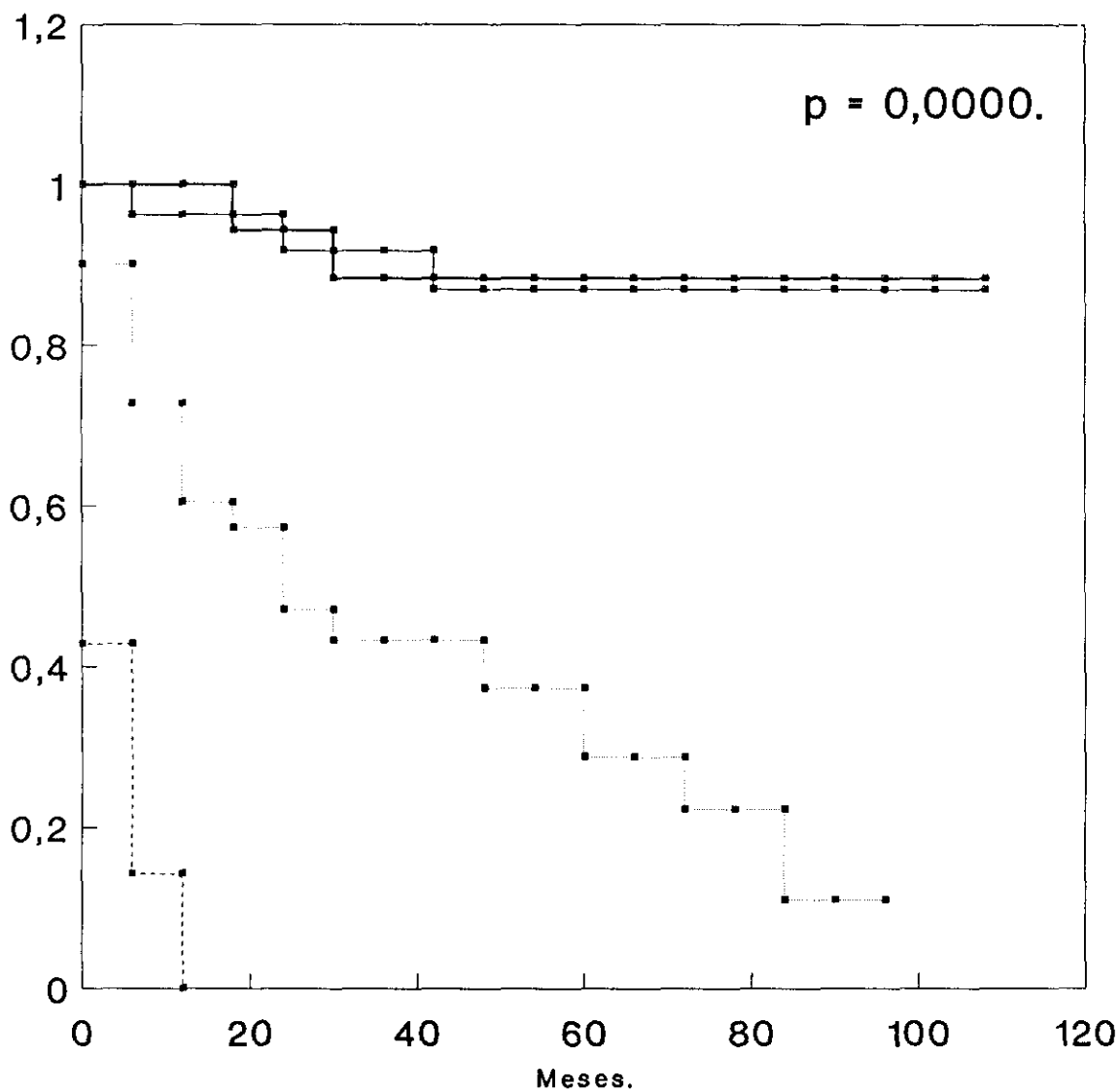
SUPERVIVENCIA ACTUARIAL.

Citología del lavado peritoneal.



SUPERVIVENCIA ACTUARIAL.

Estadio de la F.I.G.O.

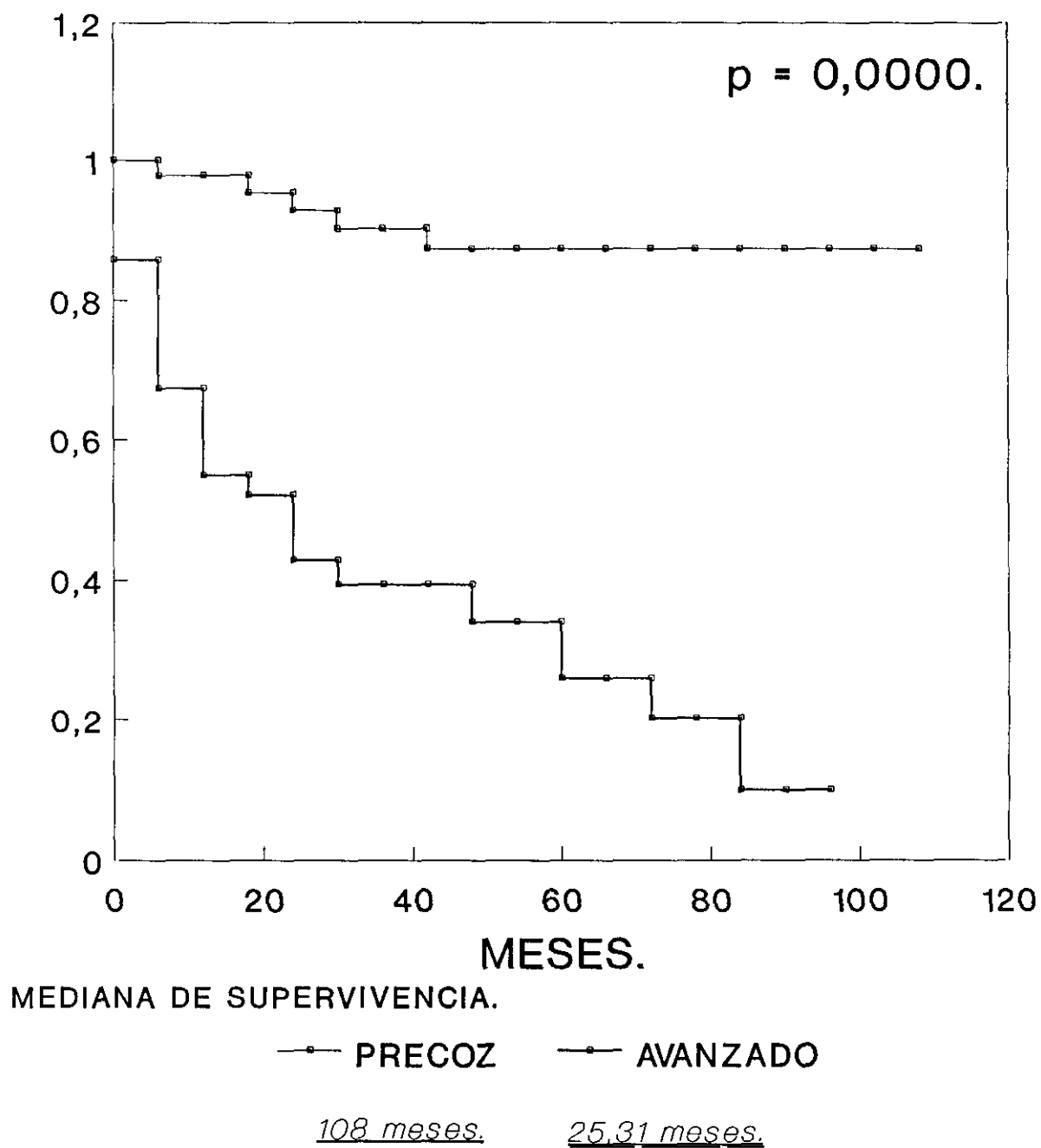


MEDIANA DE SUPERVIVENCIA.

—•— I	—•— II	—•— III	—•— IV
<u>108 meses.</u>	<u>108 meses.</u>	<u>28,32 meses.</u>	<u>5,25 meses.</u>

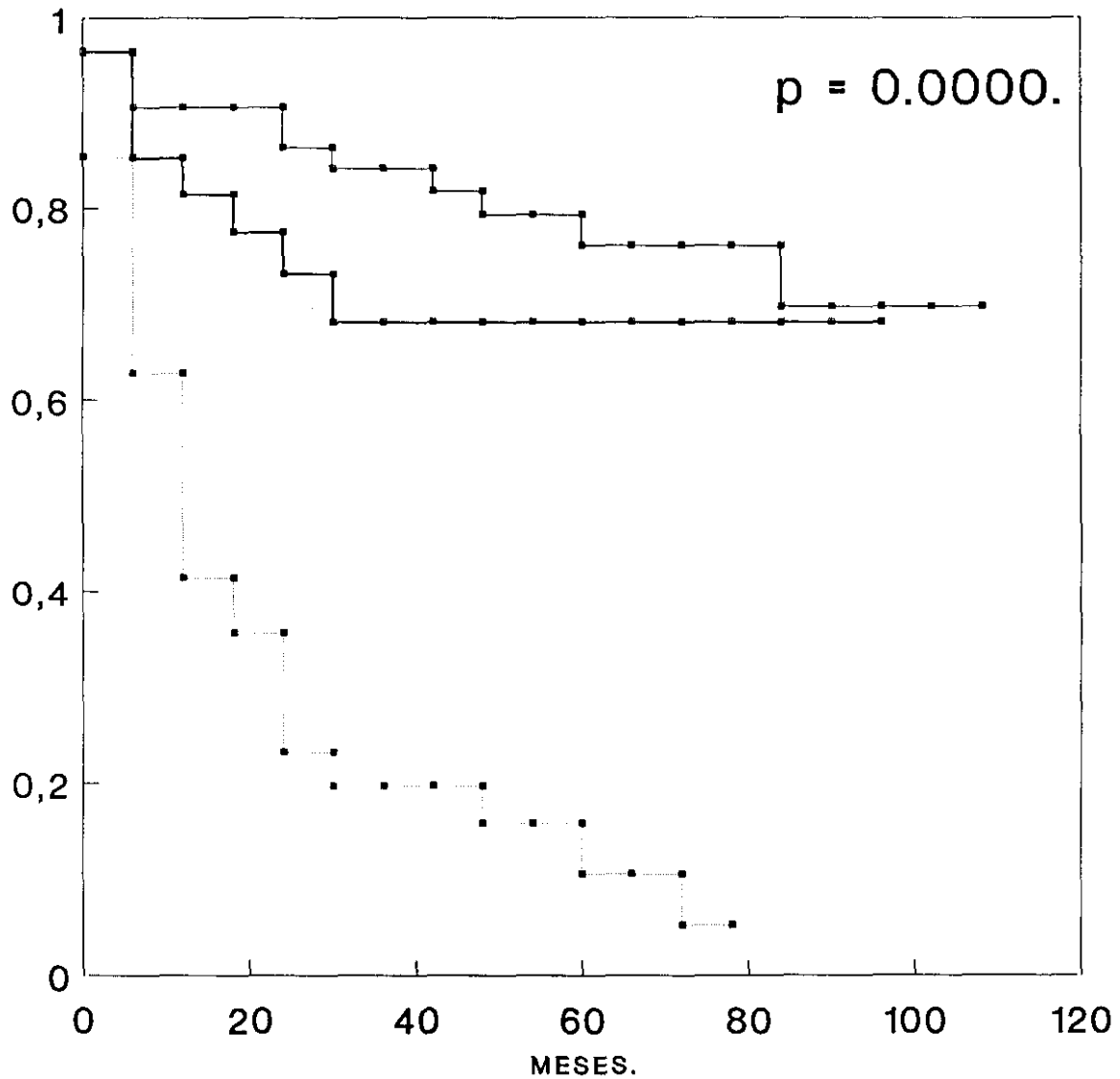
SUPERVIVENCIA ACTUARIAL.

Estadios precoces y avanzados.



SUPERVIVENCIA ACTUARIAL.

Enfermedad residual.



MEDIANA DE SUPERVIVENCIA.

—•— Sin.
—•— < 2 cm.
—•— > 2 cm.

108 meses.

96 meses.

15,59 meses.

9.- TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA.

10.- "SECOND-LOOK".

11.- RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL.

12.- TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.

13.- CITORREDUCCION SECUNDARIA.

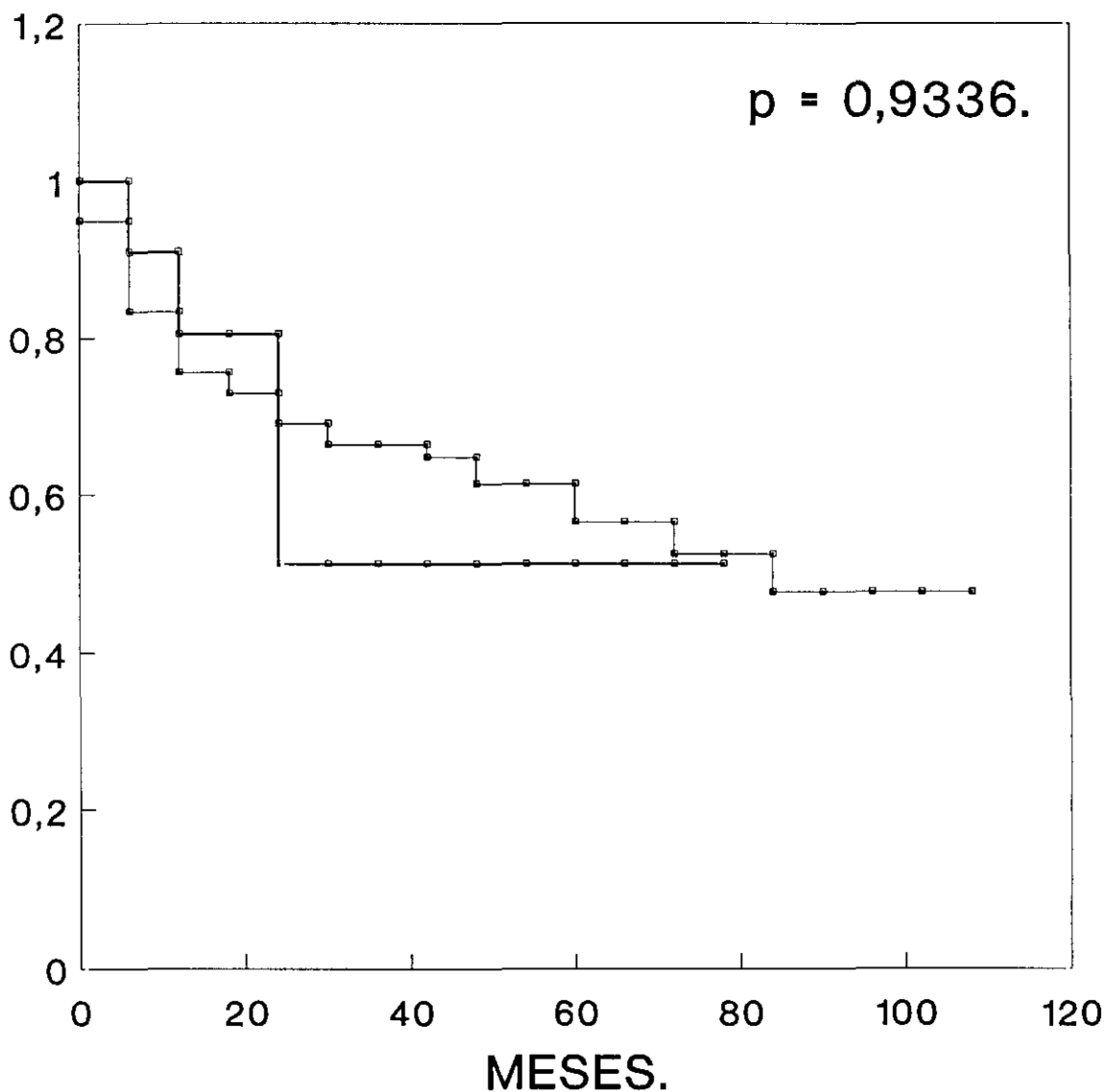
ANALISIS MULTIVARIANTE.

Hemos llevado a cabo dicho estudio por medio de la regresión de Cox. Los resultados obtenidos aparecen en la página siguiente. Los dos únicos factores pronósticos independientes son el grado de diferenciación moderado, y la presencia de una respuesta parcial. También exponemos las gráficas correspondientes al riesgo relativo de muerte.

VARIABLE	RIESGO RELATIVO	VALOR DE LA "p"
> 50 años	3,90698	0,234
ESTADIO II	1,92388	0,664
ESTADIO III	5,29099	0,247
ESTADIO IV	9,70890	0,223
MODERADO	11,55101	<u>0,032</u>
ESCASO	5,11137	0,126
MENOR 2 cm.	0,15272	0,125
MAYOR 2 cm.	2,03177	0,528
R.Q.C.	1,39812	0,741
R.P.	41,95758	<u>0,00024</u>
ASCITIS (-)	1,02829	0,966
SIN ASCITIS	1,53728	0,529

SUPERVIVENCIA ACTUARIAL.

Tratamiento de primera línea.



MEDIANA DE SUPERVIVENCIA.

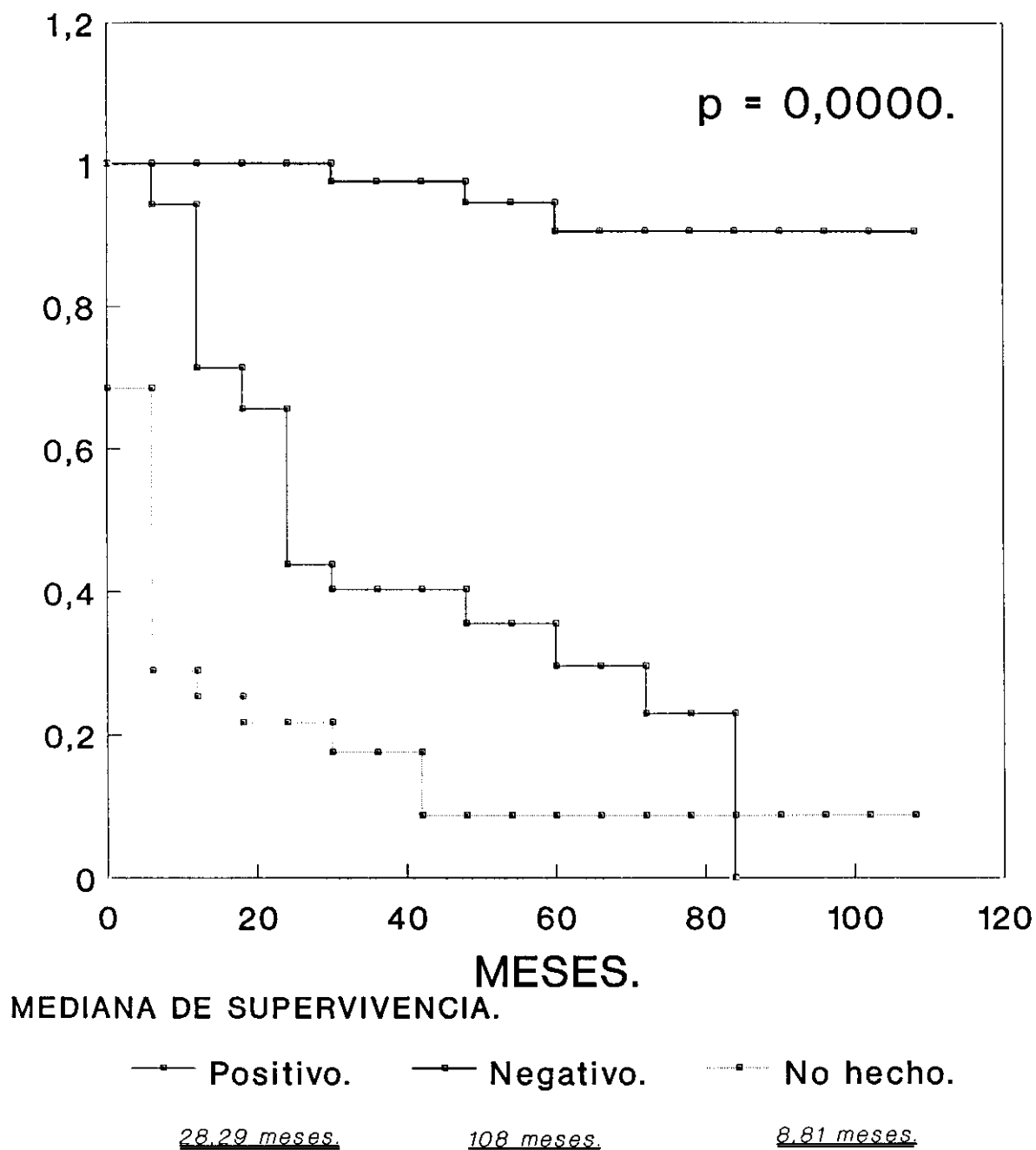
—■— Cisplatino.

—●— Carboplatino.

87,11 meses.

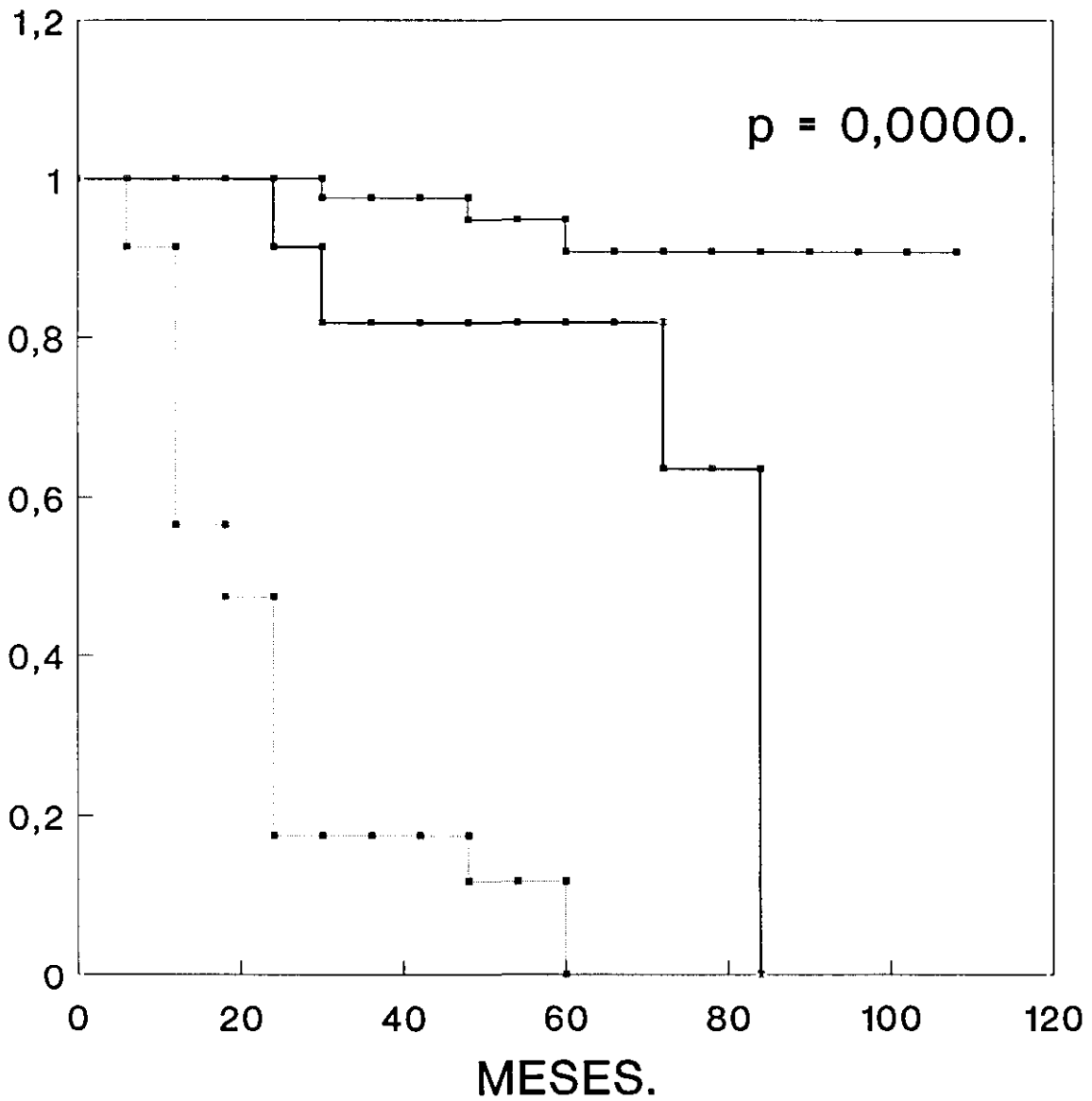
78,00 meses.

SUPERVIVENCIA ACTUARIAL. "Second-look".



SUPERVIVENCIA ACTUARIAL.

Respuesta al tratamiento inicial.

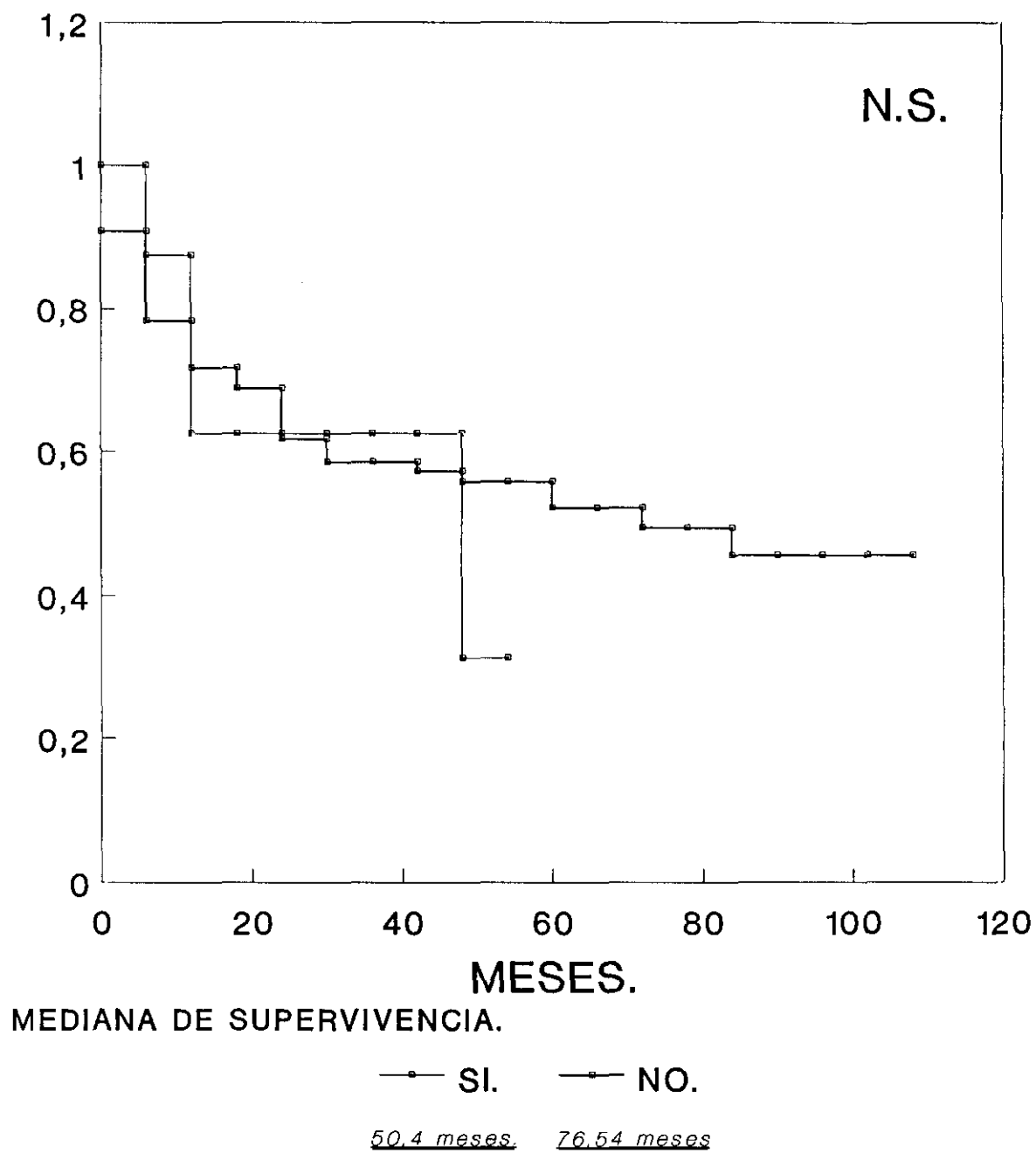


—•— Histológica. - - - Quirúrgica. ···· Parcial.

108 meses. 85.28 meses. 22.33 meses.

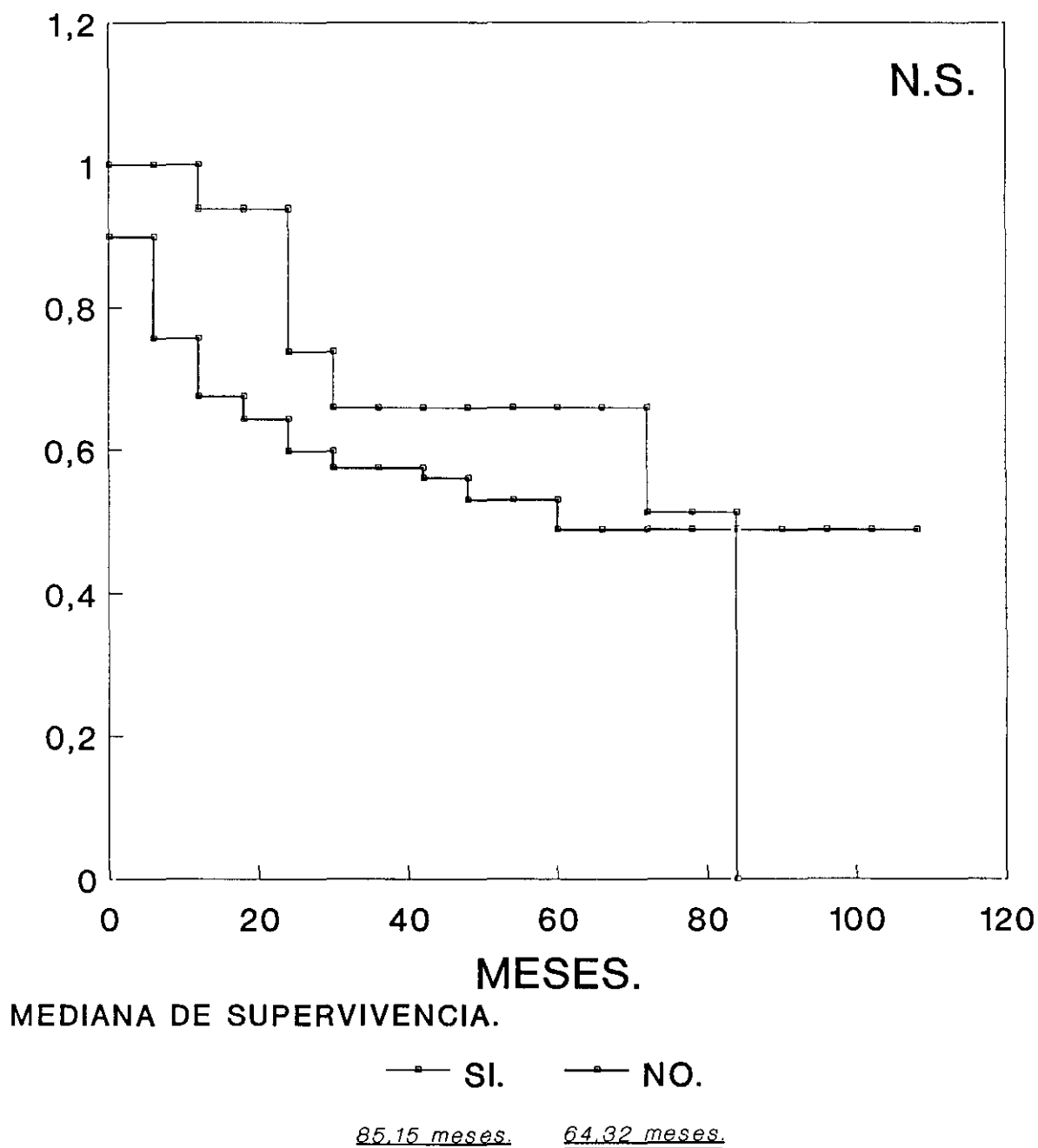
SUPERVIVENCIA ACTUARIAL.

Tratamiento neoadyuvante.



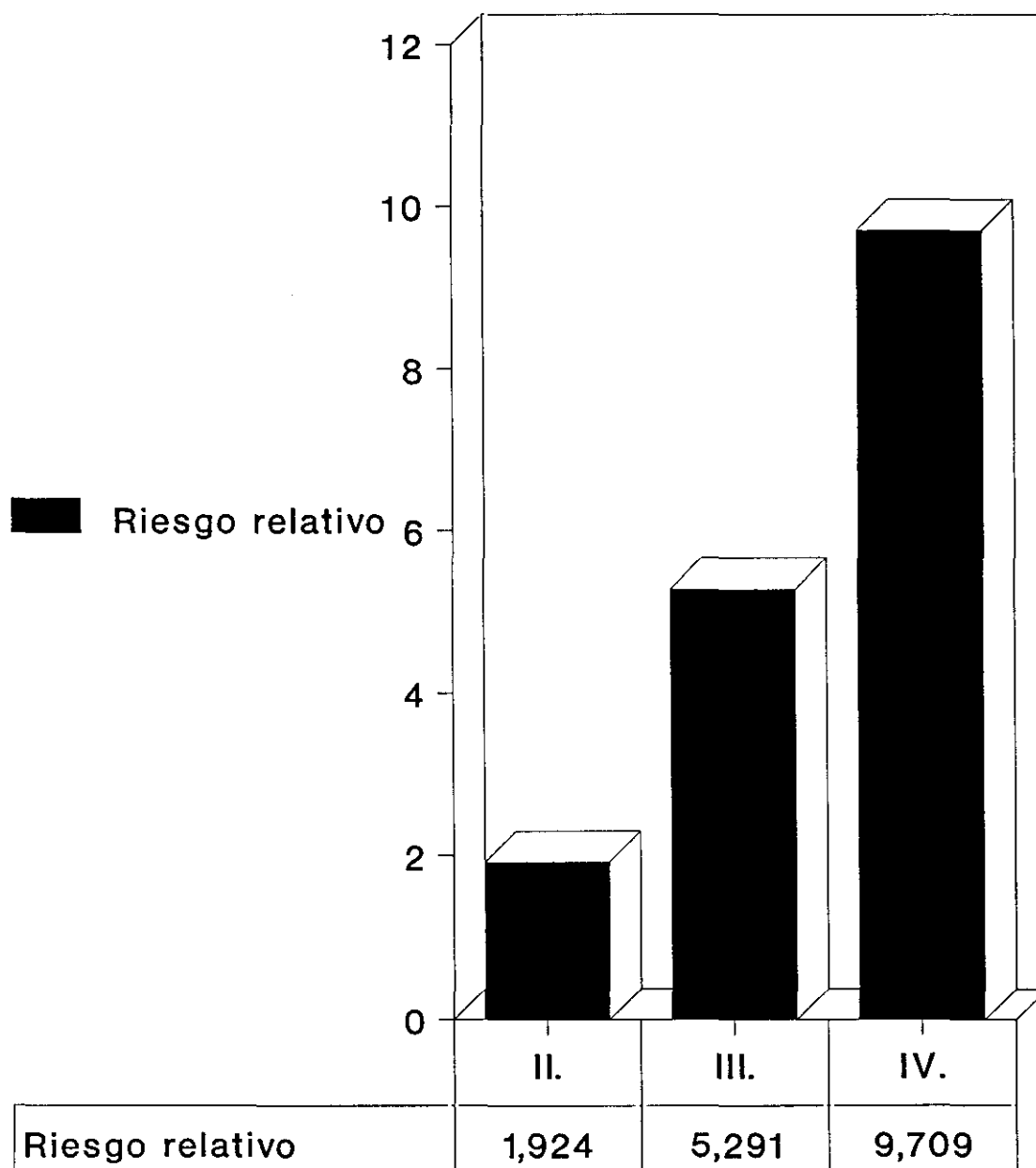
SUPERVIVENCIA ACTUARIAL.

Citorreducción secundaria.

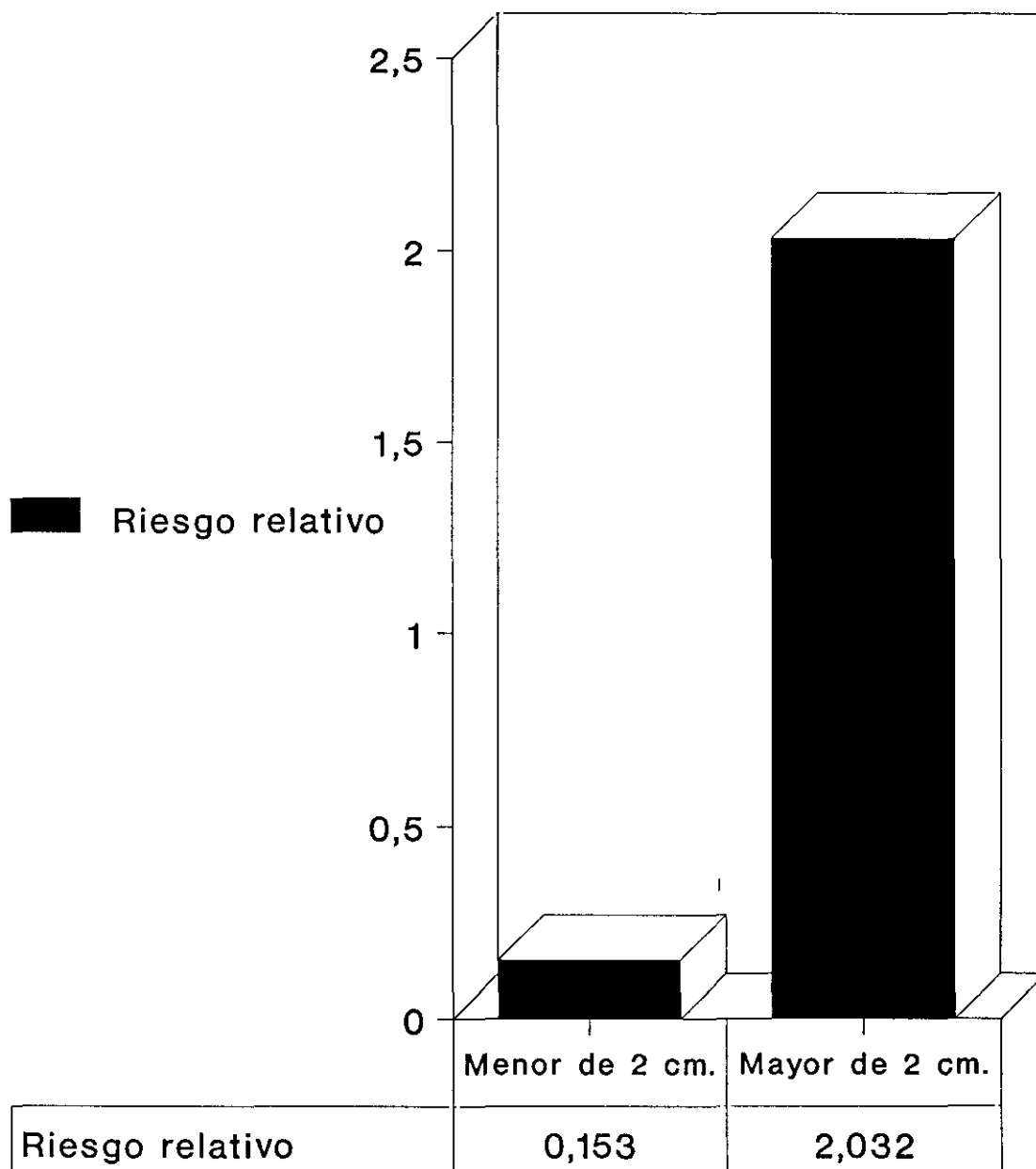


RIESGO RELATIVO DE MUERTE.

Estadio de la F.I.G.O.

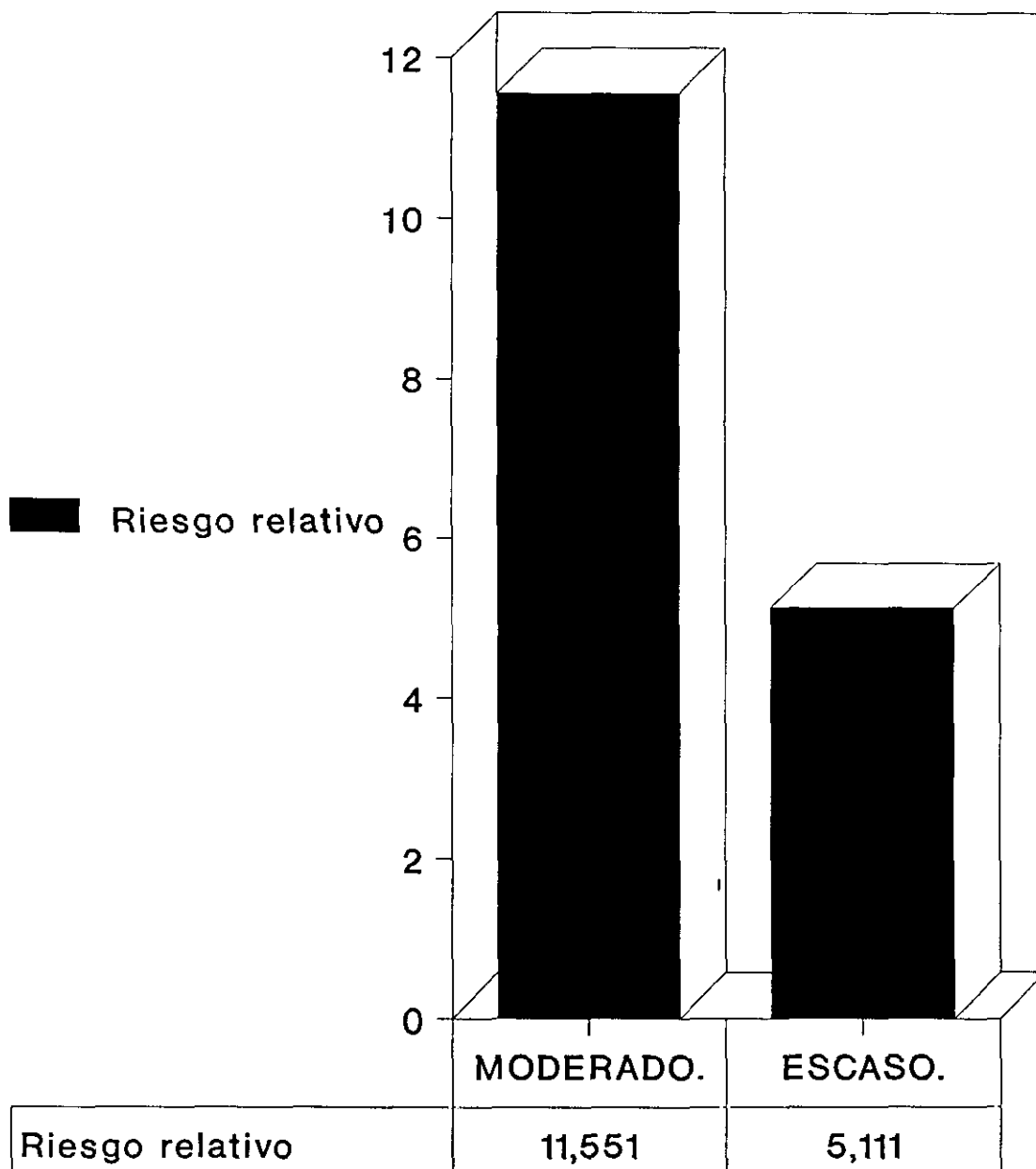


RIESGO RELATIVO DE MUERTE. Enfermedad residual.



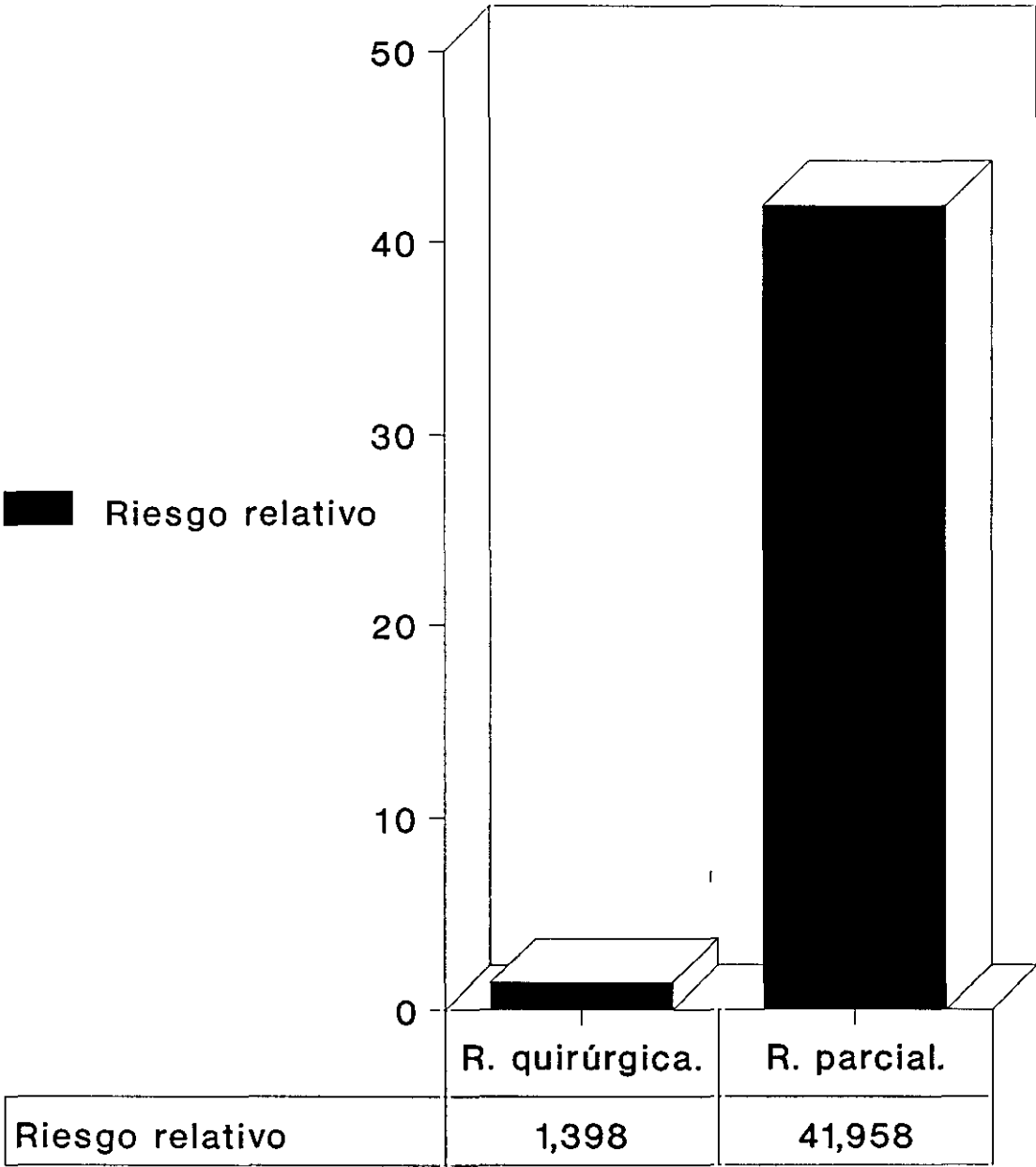
RIESGO RELATIVO DE MUERTE.

Grado de diferenciación.



RIESGO RELATIVO DE MUERTE.

Respuesta.



DISCUSION Y COMENTARIOS.

Hemos analizado un grupo de factores que pueden influir en la supervivencia de las pacientes sometidas a tratamiento.

METODO DIAGNOSTICO.

En nuestro Departamento, las pacientes son diagnosticadas por medio de la sospecha clínica en la exploración ginecológica, por sospecha ecográfica, y por valores del CA-125 superiores a 35 U/ml. Todas las pacientes en las que se sospecha la presencia de un cáncer de ovario, son sometidas a un protocolo de extensión, que ya hemos descrito.

Pues bien, a pesar de todo, el 38,09 % carecía de dicho protocolo en el momento de la intervención quirúrgica inicial. Las causas aparecen detalladas en Material y Métodos, siendo el diagnóstico de benignidad el responsable del 16,6 %, la urgencia del 7,14 %, y la cirugía efectuada fuera de nuestro centro, del 5,5 % de los casos. Sólo en 12 pacientes (9,52 %), no se completó el protocolo de extensión por diversos motivos. La realización de un protocolo como el que hemos descrito, requiere un tiempo del que no podemos disponer en pacientes urgentes. Por ello, en estos casos no se realiza, como es lógico. Las pacientes diagnosticadas en principio como quistes simples y endometriomas, en total 15, pueden considerarse como errores en el diagnóstico de sospecha. Quizá, si el protocolo se hubiese realizado

por completo, se hubiese sospechado una tumoración maligna. El resto de los casos están justificados porque el hallazgo de un tumor maligno fué una casualidad en el curso de intervenciones indicadas por enfermedades benignas.

No hemos podido disponer de las historias clínicas de las pacientes catalogadas como "extraclínicas", aunque es evidente que los centros de donde nos fueron remitidas, realizaron algún tipo de estudio similar al nuestro.

Las 12 pacientes etiquetadas como "incompletas", presentaron ecografías sugerentes de malignidad y, a pesar de todo, no se efectuó el protocolo completo. Pertenecen a los primeros años del estudio (1984 y 1985), cuando aún no estaba generalizado ni el empleo de la T.A.C., ni de los protocolos de extensión.

A este respecto, hay autores que opinan que estos estudios tienen un valor limitado⁸⁰, e incluso otros¹²¹ confirman la escasa realización de los mismos.

Sin embargo, pensamos que es imprescindible llevarlo a cabo porque la cirugía del cáncer de ovario debe programarse perfectamente, y puede demostrar la extensión de la enfermedad en cavidad abdomino-pelvica, al hígado o fuera del abdomen (pulmón y/o pleura).

CARACTERISTICAS GENERALES.

La edad media de nuestra casuística es de 56,46 años, con un mínimo de 17 y un máximo de 88 años. El 71,4 % eran mayores de 50 años, y el 28,6 % tenían menos de 50 años. Este dato coincide con los publicados por otros autores^{16,17}.

El 68,25 % eran mujeres menopaúsicas, dato que coincide con la distribución por edades, como es lógico¹⁸.

Un dato curioso es la presencia de un 73,81 % de multíparas, frente al 26,19 % de nulíparas. Este hecho es contradictorio con el publicado por otros autores^{19,20}. Sin embargo, un artículo de 1993, sobre un total de 12.316 casos²¹, también refleja una tasa de multíparas muy superior al de nulíparas (91,8 % frente al 8,2 %).

No hemos encontrado pacientes con antecedentes familiares de cáncer de ovario, aunque sí las hay en las que coincidió con el diagnóstico de cáncer en otra localización.

En el 3,17 % de los casos, el cáncer apareció en pacientes previamente hysterectomizadas por otros motivos, y en el 2,38 %, en pacientes sometidas a una anexectomía unilateral.

TRATAMIENTO QUIRURGICO.

De acuerdo con la definición de cada modalidad quirúrgica empleada, hemos realizado:

CIRUGIA COMPLETA	88 (69,84 %)
CIRUGIA INCOMPLETA	21 (16,66 %)
CIRUGIA CONSERVADORA	4 (3,17 %)
BIOPSIA	12 (9,52 %)
SIN CIRUGIA	1 (0,79 %)

Dentro del grupo de pacientes en las que no pudo efectuarse el protocolo quirúrgico completo, la causa que más casos ocasionó fué la no realización de omentectomía (16 casos, 12,69 %), seguido por la histerectomía (5 casos, 3,96 %).

La imposibilidad de realizar la extirpación uterina debida al bloqueo pélvico ocasionado por el tumor, justifica estos casos.

Con respecto al primero de los motivos, desconocemos las causas que justificaron la no realización de la omentectomía en las pacientes intervenidas inicialmente en otros centros ("extraclínicas"). En los

dos casos en los que el epiplon estaba libre, la omentectomía debería haber sido realizada, si la intención inicial no era la práctica de cirugía conservadora. Es lógico que en las pacientes operadas inicialmente por enfermedades benignas, o por motivos urgentes, no se practicase, al igual que en aquellas en las que fué técnicamente imposible.

En 12 casos, sólo pudo practicarse biopsia, 10 de ellos por el hallazgo de un bloqueo pélvico que impedía otro tipo de intervenciones. En 2 casos en estadio IV, se efectuó biopsia de cervix y de cúpula vaginal, con el fin de obtener el diagnóstico anatomopatológico, imprescindible para iniciar un tratamiento quimioterápico. Este tipo de metástasis está descrito en la literatura⁵¹.

TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO.

Las modalidades empleadas ya han sido descritas. Las pacientes que no recibieron tratamiento en estadio III tenían edad avanzada y su estado general era malo, falleciendo a los pocos meses. Cuando la situación clínica no era tan crítica, se administró melfalán (4 casos). El resto, recibió entre 4 y 6 ciclos de poliquimioterapia con cisplatino o carboplatino, junto con ciclofosfamida y adriamicina (ésta se retiró en pacientes con cardiopatía o alteraciones de ECG).

Algo parecido ha ocurrido con las pacientes en estadio IV. Tres no recibieron tratamiento por su situación clínica (una falleció al mes del diagnóstico y otra, a los 4 meses).

RESULTADOS.

INCIDENCIA.

Hemos observado una incidencia media de 14 casos por año. Ya hemos detallado el número de casos por año.

HALLAZGOS QUIRURGICOS.

Entre ellos, quizá lo más destacable para aclarar los datos es que el número de pacientes en las que no se practicó lavado peritoneal (en total 61), coincide con el de aquellas en las que se objetivó ascitis, tanto positiva, como negativa. Es lógico, ya que si se objetivó la presencia de ascitis en el tratamiento quirúrgico inicial, y se tomaron muestras para su estudio citológico, no tenía sentido practicar también lavado peritoneal. Como veremos más adelante, este hecho tiene influencia al evaluar la supervivencia.

Sólo hemos practicado linfadenectomía en 17 casos, lo que supone el 13,49 %.

En cuanto al volumen de la enfermedad residual que persistió tras la cirugía inicial, el 44,35 % de las pacientes quedaron libres de enfermedad (55 casos), en el 22,58 % ésta fué menor de 2 centímetros (28 casos), y en el 33,06 %, fué igual o superior a este diámetro (41 casos).

LIBRES DE ENFERMEDAD	55 (44,36 %)	OPTIMA
MENOR DE 2 cm.	28 (22,58 %)	
		} SUBOPTIMA 69 (55,64 %)
MAYOR DE 2 cm.	41 (33,06 %)	

Otros autores han obtenido las siguientes cifras:

Chen ¹⁴⁰	85 %
Heintz ¹⁴¹	85 %
Griffiths ¹⁴²	85 %
Estudio australiano ¹⁴³	45 %
Estudio italiano ¹⁴⁴	31 %
Neijt ¹⁴⁵	48 %

En 51 pacientes (41,12 %), el tumor era unilateral, bilateral en 58 (46,77 %), y ocasionaba bloqueo pélvico en 15 (12,09 %).

ESTADIO DE LA F.I.G.O.

La incidencia de estadios precoces alcanza casi el 38 %.

AUTOR	% (I)	% (II)
Burns, 1966	19	12
Munnell, 1969	33	9
Aure, 1971	27	29
Julian, 1974	39	21
Obel, 1976	35	15
Shepherd, 1985	12	8

Moore, 1993³¹⁰.

En nuestro estudio, hay un 23,01 % de estadios I y un 15,07 % de estadios II.

Casi el 62 % de las pacientes presentaban tumores en estadio avanzado en el momento del diagnóstico. La mayor parte de los autores publican una incidencia del 60-75 %¹²².

ANATOMIA PATOLOGICA.

La distribución de las variedades histológicas es muy peculiar, ya que, como podemos apreciar, la estirpe endometriode es la que predomina, algo que no concuerda con la mayor parte de los autores.

SEROSO	25,6 %
MUCINOSO	22,4 %
ENDOMETRIOIDE	40,8 %
OTRO	11,2 %

RESULTADO DE LA LAPAROTOMIA DE "SECOND-LOOK".

Hemos efectuado un total de 91 laparotomías de segunda mirada, lo que supone el 72,22 % de toda la casuística.

Hemos obtenido un 60,43 % de laparotomías negativas, con respecto al total de "second-look" practicados. En relación a la casuística completa, suponen un 43,65 %. Este porcentaje coincide con el de respuestas histológicas completas.

En la tabla de la página 129 dedicada a esta intervención, la incidencia oscila desde el 13 al 76 %.

El trabajo de Barter y Barnes²⁰, en una revisión bibliográfica, con 5.190 pacientes, las cifras que publica al respecto son (ver página siguiente).

Las cifras, como vemos, son equiparables, salvo en el número de laparotomías negativas, en el que obtenemos cifras sensiblemente

mejores.

	MICROSCOPICO (+)	MACROSCOPICO (+)	(-)
Barter y Barnes	361/1455 (25 %)	1094/1455 (75 %)	2417/5190 (47 %)
Nosotros	7/36 (19,44 %)	29/36 (80,55 %)	55/91 (60,43 %)

RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

También es importante analizar este factor. Hemos obtenido:

R. Histológica completa	55 (44,35 %)
R. Quirúrgica completa	13 (10,48 %)
R. Parcial	23 (18,54 %)
Sin "second-look"	35 (26,63 %)

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA.

Dentro de este apartado, se administraron entre 4 y 6 ciclos de poliquimioterapia combinada con cisplatino o carboplatino. Los casos en los que se administró quimioterapia intraperitoneal, ésta se llevó

a cabo con cisplatino, siendo la experiencia insatisfactoria.

Sólo empleamos radioterapia en una paciente en la que se objetivó enfermedad en el "second-look" a partir del componente mesenquimal de un tumor mesodermal mixto maligno.

La paciente en la que este tratamiento está etiquetado como "otro", recibió un progestágeno (Maygace^R), por coincidir con un adenocarcinoma de endometrio.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.

Las características de las pacientes sometidas a este tipo de terapéutica ya han sido descritas.

En cuanto al fármaco empleado:

CISPLATINO	6
CARBOPLATINO	2

En todas las pacientes persistió enfermedad residual superior a 2 centímetros. Hubo 5 casos con laparotomía de segunda mirada positiva, 1 en el que no se practicó y 2 en las que fué negativa. Una de ellas tenía 72 años, con tumor indiferenciado, estadio IIIc, que recibió 6

ciclos prequirúrgicos de carboplatino más ciclofosfamida; presenta una supervivencia global de 21 meses y una supervivencia libre de enfermedad de 15 meses. La segunda tenía 65 años, con tumor seroso, escasamente diferenciado, estadio IIIc, que recibió dos ciclos prequirúrgicos de PAC, con una supervivencia global y libre de enfermedad de 59 y 53 meses, respectivamente.

CITORREDUCCION SECUNDARIA.

Las técnicas quirúrgicas empleadas ya han sido descritas. En 6 pacientes, se completó la cirugía que no pudo efectuarse en la intervención inicial, por tratarse de pacientes con pelvis bloqueada. En estos casos, se efectuó histerectomía total con doble anexectomía y omentectomía, excepto en 1 caso en el que ya se habían extirpado ambos anejos en la cirugía inicial. Todos estos casos se encontraban en estadio IIIc de la F.I.G.O.

En otra paciente, se efectuó una amputación abdominoperineal urgente, por obstrucción intestinal, tras recidiva pélvica masiva. El protocolo quirúrgico se completó en la cirugía inicial, tratándose de un estadio IIIa, de tipo histológico mixto, bien diferenciado.

En 7 casos más, se efectuó la resección de nódulos macroscópicos por su accesibilidad. Los 3 restantes, son similares a los anteriores,

aunque el tamaño de los nódulos era menor.

Tras su realización, se obtuvo:

	R. QUIRURGICA	R. PARCIAL
CIRUGIA REGLADA	2	5
GRANDES NODULOS	3	4
PEQUEÑOS NODULOS	1	2

LAPAROTOMIA DE "THIRD-LOOK".

Hemos efectuado 22 intervenciones de este tipo. De ellas, 20 han sido positivas (90,9 %) y sólo 2 han sido negativas (9,1 %). Quizá estos datos no tengan demasiado valor, pero la siguiente tabla es más expresiva:

Second-look (+) con third-look (+)	15/22 (68,18 %)
Second-look (+) con third-look (-)	2/22 (9,09 %)
<u>Second-look (-) con third-look (+)</u>	<u>5/22 (22,72 %)</u>

Esta tabla viene a decir que el 68,18 % de las pacientes con una

segunda laparotomía positiva, también tendrán una tercera con hallazgos positivos, a pesar del tratamiento de segunda línea, y no sólo eso, sino que en un 22,72 % adicional, habrá enfermedad objetivada en el "third-look" en pacientes con "second-look" negativo.

Sólo ha habido dos casos en los que esta intervención no objetivase enfermedad, a pesar de tratarse de pacientes con hallazgos positivos en el "second-look". Sus características son:

<u>EDAD</u>	<u>ESTADIO</u>	<u>TIPO</u>	<u>"SECOND-LOOK"</u>	<u>ESTADO ACTUAL</u>
46	IIIc	seroso	R. quirúrgica	sana, sin recidiva
51	Ib	indiferenc.	R. quirúrgica	sana, sin recidiva

MORTALIDAD.

Ya hemos comentado que la tasa de mortalidad alcanza el 43,65 %. Dentro del total de pacientes no fallecidas, 9 están vivas, pero presentan enfermedad.

RECURRENCIA.

Hemos considerado como tal el hallazgo de enfermedad en pacientes en las que la laparotomía de segunda mirada demostró su ausencia. Este

hecho se ha producido en un total de 8 pacientes. El diagnóstico se efectuó por métodos quirúrgicos en 5 pacientes (laparotomía de "third-look"), y en las otras 3, por métodos clínicos.

La tasa alcanza el 6,3 %, pero calculándolo en base al total de segundas laparotomías negativas, se eleva al 14,5 %. Las cifras publicadas por otros autores aparecen en las dos tablas que se exponen a continuación.

Como vemos, las tasas de recidiva para estadios precoces son muy similares. Sin embargo, para estadios avanzados, obtenemos tasas entre 3 y 7 veces más bajas.

Las características de las pacientes que han recidivado aparecen en la página 189 de los resultados.

Schwartz, 1981	12 %
Currie, 1981	17 %
Greco, 1981	6 %
Roberts, 1982	10 %
Podratz, 1988 ⁷⁹	30 %
Luesley, 1989 ⁸⁰	43 %
<u>Creasman, 1989⁹⁹</u>	<u>47 %</u>

AUTOR	ESTADIO PRECOZ	ESTADIO AVANZADO
Roberts, 1982	7 %	50 %
Barnhill, 1984	3 %	28 %
Gershenson, 1985	---	24 %
Cain, 1986	9 %	27 %
Carmichael, 1987	---	57 %
Rubin, 1988	15 %	47 %
Podczaski, 1990	---	28 %
Schneider, 1991	3 %	---
Nosotros	4/55 7,27 %	4/55 7,27 %

El lugar más frecuente de recidiva son los ganglios retroperitoneales (37,5 %), vagina (25 %), pelvis, pared abdominal e hígado (12,5 %, cada uno).

En cuanto al grado de diferenciación:

BIEN	0 %
MODERADO	62,5 %
<u>ESCASO</u>	<u>37,5 %</u>

En 4 pacientes, no hubo enfermedad residual tras la cirugía

inicial (50 %). Se trata de las pacientes que recidivaron, en estadio precoz (1 caso en estadio Ib y 3 en estadio IIa), en otras 2 fué menor de 2 centímetros (25 %) y en otras 2 (25 %), fué mayor o igual a 2 centímetros.

Tres eran tumores serosos (37,5 %), 3 endometrioides (37,5 %), 1 mixto (12,5 %) y 1 indiferenciado (12,5 %).

Como podemos ver, las características de las pacientes en las que se produjo una recidiva son muy heterogéneas. Este hecho, unido al escaso número de eventos, hace que nos haya sido imposible efectuar un análisis adecuado de los factores que pueden haber condicionado este fenómeno.

ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA.

Hay que aclarar que el estudio actuarial de la supervivencia se ha efectuado tan sólo para la global, ya que valora el momento del fallecimiento; sin embargo, para el estudio de la supervivencia libre de enfermedad, el hecho que se valora es la recidiva, y ya hemos dicho que sólo hay 8 casos, lo que nos ha impedido efectuar un estudio adecuado.

Vamos a analizar la supervivencia en función de los diversos

factores que hemos estado estudiando.

GLOBAL.

La mediana de supervivencia alcanza los 74,25 meses, con una supervivencia global a 5 años del 51,04 %. La supervivencia global es un dato que siempre es citado en la literatura. Creemos que debe ser reflejado, pero su interpretación precisa de múltiples matizaciones.

EDAD.

La supervivencia es significativamente mayor ($p = 0.0000$) en pacientes menores de 50 años, como demuestran las curvas de supervivencia actuarial, con una mediana de supervivencia de 108 meses, frente a los 30,81 meses de aquellas con más de 50 años.

La supervivencia a 5 años alcanza los siguientes valores:

MAYORES DE 50 AÑOS	33,57 %
MENORES DE 50 AÑOS	90,87 %

Hay autores^{177, 273, 311, 312} que no encuentran relación entre la edad y la supervivencia, aunque la mayoría confirma nuestros resultados^{82, 83, 84, 85, 313, 314,}

Con respecto al estadio de extensión de la F.I.G.O., hemos comprobado que la edad media de las pacientes en estadio III y IV es significativamente mayor, que la de aquellas en estadio I ($p < 0,05$). No hemos observado más diferencias con significación estadística, a pesar que la edad media del estadio II es de 52,57 años, frente a los 60,08 años del estadio III o los 66 del estadio IV. Este hecho se debe al escaso número de pacientes en estadio II.

Al reagrupar la casuística en estadios precoces y avanzados, comprobamos que, efectivamente, los estadios precoces presentan una edad media significativamente más baja, que los avanzados ($p = 0,003$).

No hemos encontrado relación entre la edad media y la extirpe anatomopatológica, aunque los tumores mucinosos son los que presentan una edad media más baja (49,71 años).

Sin embargo, las pacientes que presentan tumores con escaso o moderado grado de diferenciación, son las más ancianas ($p < 0,05$), con una edad media de 60,14 y 55,77 años, respectivamente, frente a una media de 46,36 años para los tumores bien diferenciados. La diferencia que se aprecia entre los moderada y escasamente diferenciados, no es significativa.

Con respecto al volumen de la enfermedad que persistió tras el

tratamiento quirúrgico inicial, quedaron libres con más frecuencia las más jóvenes ($p < 0,05$), con una edad media de 51,07 años. Sin embargo, no parece que la edad influya en que el volumen de la enfermedad residual sea mayor o menor de 2 centímetros.

Las pacientes más ancianas presentan citología positiva de la ascitis con más frecuencia ($p < 0,05$). Las diferencias observadas en la edad media de aquellas con citología negativa o sin ascitis, carecen de significación estadística. Por contra, no hemos observado relación entre la edad y la citología del lavado peritoneal.

La respuesta histológica completa aparece con más frecuencia en pacientes más jóvenes ($p < 0,05$). Esto concuerda con el análisis de la relación entre la edad y los hallazgos de la laparotomía de "second-look", ya que las enfermas mayores de 50 años tienen hallazgos positivos con más frecuencia ($p < 0,05$), aunque también en estas, es más frecuente no practicar este tipo de intervenciones ($p < 0,05$).

Debido al escaso número de casos, no hay relación entre la edad y el resultado de la laparotomía de "third-look".

De acuerdo con estos resultados, creemos que la edad es un factor pronóstico de gran importancia.

ESTADIO DE LA F.I.G.O.

El estudio de las supervivencias global y libre de enfermedad medias, demuestra que ambas son mayores en estadio I y II que en III y IV ($p < 0,05$). Al reagrupar los estadios, también son mayores en estadios precoces ($p = 0,007$, para la supervivencia global media y $p = 0,00000$, para la libre de enfermedad media).

Al analizar las curvas de supervivencia actuarial, apreciamos que las correspondientes a los estadios I y II, son prácticamente iguales, con una mediana de supervivencia de 108 meses, mientras que para los estadios III y IV, éste índice es mucho menor, con 28,32 y 5,25 meses, respectivamente ($p = 0,0000$).

La mediana de supervivencia para estadios precoces alcanza 108 meses, mientras que en estadios avanzados sólo es de 25,31 meses ($p = 0,0000$).

Estos datos coinciden en líneas generales, con los publicados por otros autores, aunque hacen poca distinción entre la supervivencia global y la libre de enfermedad^{86, 87}; además, el único estudio de los consultados en el que se valora la supervivencia actuarial es el correspondiente al Annual Report de 1989⁸⁹.

Las tasas de supervivencia a los 5 años son las siguientes:

ESTADIO I	87,05 %
ESTADIO II	88,35 %
ESTADIO III	28,55 %
ESTADIO IV	0 %
ESTADIOS PRECOCES	87,40 %
ESTADIOS AVANZADOS	25,93 %

La supervivencia del estadio II es discretamente mayor. Esto se debe al escaso número de pacientes.

AUTOR	I	II	III	IV
Annual Report, 1988	75 %	55 %	22,7 %	8 %
<u>Friedlander, 1991</u>	<u>80-90 %</u>	<u>40-50 %</u>	<u>10-15 %</u>	<u>< 5 %</u>

Casi todos los autores encuentran que el estadio es un factor pronóstico importante^{86, 93, 124, 157, 273, 311, 313, 316, 317, 318, 319}.

No hemos encontrado relación con la variedad histológica, aunque parece que la mayoría de los tumores mucinosos aparecen en estadio I

y II. La razón es la gran dispersión de datos. Al reagrupar los estadios, y las variedades histológicas en sólo 4 grupos, como ya hemos dicho, si que queda demostrado que los tumores mucinosos se diagnostican con más frecuencia en estadios precoces ($p = 0,00014$).

Algo similar ocurre con el grado de diferenciación, tanto si el análisis es global ($p < 0,05$), como al reagrupar los estadios ($p = 0,00000$). Podemos afirmar que los estadios precoces aparecen con más frecuencia en tumores bien diferenciados.

Las pacientes que son diagnosticadas en estadios avanzados, presentan citología positiva de la ascitis ($p = 0,0018$), o del lavado peritoneal ($p = 0,001$), con más frecuencia.

Como es lógico, en las pacientes con tumores avanzados, suele persistir enfermedad residual con más frecuencia, sin que influya de forma marcada su volumen ($p = 0,00000$).

También hemos encontrado relación entre la extensión tumoral, la respuesta al tratamiento inicial y el resultado de la laparotomía de segunda mirada. Los estadios avanzados presentan con más frecuencia, hallazgos positivos en el "second-look" ($p = 0,00000$), y menor número de respuestas histológicas completas ($p = 0,00000$).

No hemos encontrado relación significativa entre el estadio de la F.I.G.O. y el resultado de la laparotomía de "third-look".

No hemos podido llevar a cabo un estudio adecuado de los subestadios derivados de la clasificación de la F.I.G.O., ya que la dispersión de datos ocasionada, condicionaría la imposibilidad de llegar a conclusiones válidas. Probablemente este hecho tenga importancia, porque, como ya hemos visto, la recurrencia y la supervivencia, varían mucho, incluso dentro de un mismo estadio. De todas formas, esto también puede ser debido a la influencia de otros factores que modifican la conducta de un tumor en un determinado estadio.

Consideramos al estadio de extensión de la F.I.G.O. como un factor pronóstico fundamental, sobre todo al reagruparlo como precoz o avanzado.

ANATOMIA PATOLOGICA.

La supervivencia global media de los tumores mucinosos es significativamente mayor que la de los de estirpe endometriode (p < 0,005). Aunque hay otras diferencias, éstas no son significativas.

Sin embargo, el estudio de la supervivencia libre de enfermedad

media, no demuestra diferencias significativas, aunque para los tumores mucinosos alcanza 33,64 meses, 25,06 para los serosos y 14,13 meses en los de estirpe endometriode.

Estos resultados se deben a la gran dispersión de datos que ocasionan la diversidad de variedades histológicas que hemos estudiado.

Al analizar las curvas de supervivencia actuarial, en las que se han reagrupado las variedades histológicas en 4 grupos, las diferencias que se aprecian si que son significativas ($p = 0,0497$), aunque están próximas a no serlo. Las medianas de supervivencia son:

SEROSOS	102 meses.
MUCINOSOS	108 meses.
ENDOMETRIOIDES	29,94 meses.
OTROS	60,43 meses.

La supervivencia a 5 años, es:

SEROSOS	61,55 %
MUCINOSOS	74,49 %
ENDOMETRIOIDES	40,66 %
OTROS	17,50 %

Al analizar la relación entre las variedades histológicas y los diversos factores que estamos estudiando, no hemos encontrado diferencias significativas. Como ya hemos comentado, esto se debe a la gran dispersión de datos. Sin embargo, limitándonos a los 3 grupos principales (serosos, mucinosos y endometrioides):

	BIEN	MODERADO	ESCASO
SEROSO	7	9	16
MUCINOSO	16	11	1
ENDOMETRIOIDE	1	15	35

$p < 0,05$.

Los tumores de estirpe endometrioide tienen escaso grado de diferenciación con más frecuencia, siendo mucinosos la mayoría de los bien diferenciados. Con respecto a la localización tumoral:

	UNILATERAL	BILATERAL	PELVIS BLOQUEADA
SEROSO	5	20	7
MUCINOSO	24	4	---
ENDOMETRIOIDE	19	24	7

$p < 0,05$.

La mayor parte de los tumores serosos son bilaterales, mientras que la mayoría de los mucinosos suelen presentarse como neoplasias

unilaterales. Como vemos, sólo ocasiona bloqueo pélvico los serosos y los endometrioides.

Con respecto al volumen de la enfermedad residual:

	SIN ENFERMEDAD	< 2 cm.	> 2 cm.
SEROSO	14	6	12
MUCINOSO	22	2	4
ENDOMETRIOIDE	15	16	15

$p < 0,01$.

La mayoría de los tumores mucinosos quedan libres de enfermedad tras el tratamiento quirúrgico inicial, ocurriendo lo contrario en los endometrioides. Esto se explica por la mayor incidencia de estadios avanzados, como ya habíamos comentado.

No hemos encontrado diferencias significativas con respecto a las citologías de la ascitis o del lavado peritoneal, ni con los hallazgos de la laparotomía de segunda mirada, ni con la respuesta al tratamiento inicial.

Este factor está muy discutido. Hay autores que le confieren importancia pronóstica,^{98, 320, 321, 322} mientras que otros, opinan lo

contrario.^{90, 93, 97}. Por nuestra experiencia, pensamos que la estirpe anatomopatológica es un factor pronóstico, pero su importancia o influencia sobre la supervivencia viene dada, sobre todo, por otras características que se asocian.

GRADO DE DIFERENCIACION.

Las supervivencias global y libre de enfermedad medias de los tumores bien diferenciados es significativamente mayor que la de los moderada y escasamente diferenciados ($p < 0,05$). Las diferencias observadas entre estos dos últimos tipos, no son significativas.

También ocurre lo mismo al analizar las curvas de supervivencia actuarial, con diferencias significativas ($p = 0,0002$). Como es lógico, la mejor evolución corresponde a los bien diferenciados, con una mediana de supervivencia de 108 meses. Las correspondientes a los tumores con moderado y escaso grado de diferenciación son 65,53 y 26,1 meses, respectivamente.

La supervivencia a 5 años es:

BIEN DIFERENCIADO	79,51 %
MODERADAMENTE DIFERENCIADO	49,14 %
ESCASAMENTE DIFERENCIADO	40,84 %

No hemos encontrado asociación entre el grado de diferenciación y las citologías de la ascitis o del lavado peritoneal.

La mayoría de los tumores bien diferenciados son unilaterales ($p < 0,001$), probablemente porque casi todos son de estirpe mucinosa, mientras que los de escaso grado, suelen presentarse como tumores bilaterales o en forma de bloqueo pélvico (son, sobre todo, endometrioides).

En los tumores bien diferenciados, no suele persistir enfermedad residual tras el tratamiento quirúrgico inicial, mientras que aquellos con escaso grado de diferenciación ésta es frecuente, y suele ser voluminosa ($p < 0,01$).

No hemos encontrado diferencias significativas al analizar la relación entre el grado, la respuesta al tratamiento inicial y los hallazgos de las laparotomías de segunda y tercera miradas.

La mayor parte de los autores concuerdan en señalar al grado de diferenciación una gran importancia.^{86, 90, 98, 158, 180, 323, 324}

Creemos que el grado de diferenciación es uno de los factores pronósticos más importantes, y, de hecho, tiene influencia independiente en nuestro estudio, como veremos más adelante.

ENFERMEDAD RESIDUAL.

Las supervivencias global y libre de enfermedad medias de las pacientes en las que no persistió enfermedad tras el tratamiento quirúrgico inicial, son significativamente mayores ($p < 0,05$) que las de aquellas en las que si persistieron nódulos tumorales, aunque no parece que su volumen influya mucho.

En el estudio actuarial, apreciamos que la curva de las pacientes libres de enfermedad, es similar a la de aquellas en las que el tumor remanente era menor de 2 centímetros, aunque sus medianas de supervivencia no sean iguales, como es lógico (108 y 96 meses, respectivamente). La conducta de los casos con nódulos tumorales mayores a 2 centímetros es sensiblemente peor, con una supervivencia mediana de 15,59 meses. Estas diferencias son significativas ($p = 0,0000$).

La supervivencia a 5 años es:

LIBRES DE ENFERMEDAD	76,08 %
MENOR DE 2 cm.	68,11 %
MAYOR DE 2 cm.	10,50 %

Este factor es quizás uno de los más importantes, y así es

considerado por la mayoría de autores.^{86, 93, 95, 99, 103, 124, 155, 173, 175, 177, 248, 273, 311, 312, 313, 314, 316, 325,}

326, 327

Otro dato de gran importancia es la influencia de este factor sobre la respuesta al tratamiento inicial, ya que, los casos que quedaron libres de enfermedad, presentan con más frecuencia, respuestas completas, en especial, histológicas ($p < 0,01$). Lo mismo podemos decir del resultado de la laparotomía de "second-look", de tal forma que la cirugía "óptima", es la que proporciona mayor probabilidad de obtener una segunda laparotomía con hallazgos negativos ($p < 0,001$).

En nuestra experiencia, por lo tanto, la enfermedad residual mayor o igual a 2 centímetros es un factor que ensombrece el pronóstico, mientras que apenas hay diferencia en la supervivencia de las pacientes que quedaron libres de enfermedad o ésta fué menor de 2 centímetros.

CITOLOGIAS DE LA ASCITIS Y DEL LAVADO PERITONEAL.

Las supervivencias global y libre de enfermedad medias de las pacientes en las que no se objetivó ascitis en la cirugía inicial, son significativamente mayores ($p < 0,05$) que la de aquellas en las que fué positiva. Parece que la presencia de ascitis por sí sola, hace descender la supervivencia, aunque en nuestra casuística no hay diferencias significativas entre las pacientes en las que no se

objetivó y en las que ésta fué negativa. De todas formas, las supervivencias son mayores en pacientes sin ascitis:

	S. GLOBAL MEDIA	S. L. ENFERMEDAD MEDIA
ASCITIS (+)	23,60 meses	9,02 meses
ASCITIS (-)	36,52 meses	18,80 meses
SIN ASCITIS	48,04 meses	29,50 meses

En el caso del lavado peritoneal, la supervivencia global media de las pacientes en las que la citología fué negativa es significativamente mayor ($p < 0,05$) que la de aquellas en las que no se practicó lavado (son, precisamente, las que presentaron ascitis). Aunque la supervivencia de los casos con lavado negativo es mayor que la de aquellas cuya citología fué positiva (53,37 frente a 37,5 meses, respectivamente), la diferencia carece de significación estadística.

La supervivencia libre de enfermedad media de las pacientes con citología del lavado negativa es significativamente mayor ($p < 0,05$) que la de aquellas en las que, o no se practicó lavado (por presentar ascitis), o fué positiva. Entre estos dos últimos grupos (12,63 y 15,35 meses, respectivamente), casi no hay diferencias.

El estudio de las curvas de supervivencia actuarial para la citología de la ascitis, ratifica los hechos ($p = 0,0000$). Como se

puede apreciar, las curvas de las pacientes con ascitis negativa o sin ascitis, son similares, aunque las medianas de supervivencia son de 78 y 108 meses, respectivamente. La conducta más agresiva corresponde a los casos con citología positiva, con una mediana de supervivencia de 18,23 meses.

La supervivencia a 5 años es:

ASCITIS (+)	17,50 %
ASCITIS (-)	60,75 %
SIN ASCITIS	68,67 %

Las curvas son diferentes al analizar la citología del lavado peritoneal ($p = 0,0027$), con medianas de supervivencia:

LAVADO (+)	74,43 meses
LAVADO (-)	108 meses
SIN LAVADO	32,17 meses

La más baja corresponde a los casos en los que no se efectuó lavado, precisamente, las pacientes en las que se objetivó ascitis.

La supervivencia a 5 años es la siguiente:

LAVADO (+)	57,81 %
LAVADO (-)	74,81 %
SIN LAVADO	29,88 %

Para algunos autores, como Dembo,¹⁰³ la ascitis es un factor pronóstico importante sólo en estadios precoces, mientras que otros,^{86, 93, 273, 311} opinan que no es un factor relevante.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA.

La supervivencia global media es significativamente más alta ($p < 0,05$) en pacientes que recibieron cisplatino como tratamiento quimioterápico inicial, que las que recibieron carboplatino, o no fueron tratadas, mientras que la supervivencia libre de enfermedad media sólo es significativamente más alta en pacientes tratadas con cisplatino frente a las que recibieron carboplatino ($p < 0,05$).

De todas formas, los resultados son engañosos, ya que al comparar la supervivencia actuarial de ambas modalidades terapéuticas, las diferencias no son significativas ($p = 0,9336$), con una mediana de supervivencia:

CISPLATINO	87,11 meses
CARBOPLATINO	78 meses

La razón que justifica estos resultados es que el test aplicado (ANOVA I), lleva a cabo una comparación global de todas las supervivencias medias sin valorar las características de cada grupo, es decir, sin tener en cuenta, por ejemplo, que dentro del grupo de pacientes que no recibieron tratamiento, hay estadios precoces, con supervivencias altas, como ya hemos visto, y avanzadas, en las que el pronóstico es muy malo. Esto supone que el propio método incurre, sin remedio, en un error de sesgo. Por ello, hemos llevado a cabo el estudio actuarial de la supervivencia contando sólo con los casos tratados con cisplatino y carboplatino, descartando los casos tratados con melfalán (empleado tanto en estadios precoces como avanzados), como los no tratados. Creemos que es la mejor forma de analizar su influencia. Otros autores también opinan de la misma forma^{180, 203, 328}. La supervivencia a 5 años es:

CISPLATINO	56,51 %
CARBOPLATINO	51,24 %

LAPAROTOMIA DE SEGUNDA MIRADA.

No hemos efectuado el estudio de la supervivencia "libre de enfermedad", porque es el resultado de esta intervención el que define dicho estado. Por ello, en todas las pacientes con hallazgos positivos, ésta es igual a cero, y el estudio estadístico no lo permite.

Hecha esta premisa, podemos afirmar que la supervivencia global media de las pacientes con hallazgos negativos, es significativamente mayor que la de aquellas en las que no se practicó, o presentaron hallazgos positivos ($p < 0,05$), sin que entre estos dos últimos grupos haya diferencias significativas.

Como vemos, la supervivencia global media de las pacientes con hallazgos positivos en el "second-look", alcanza 33,33 meses, llegando sólo a 14,40 meses aquellas en las que no se llevó a cabo. Esto es así porque la mayor parte de las enfermas del segundo grupo, presentaron estadios muy avanzados, con mal estado general y pronóstico quirúrgico muy malo.

El estudio actuarial también muestra diferencias significativas ($p = 0,0000$). Las medianas de supervivencia son:

"SECOND-LOOK" (+)	28,29 meses
"SECOND-LOOK" (-)	108 meses
NO HECHO	8,81 meses

A pesar de tener una mediana baja, hay pacientes sin laparotomía de "second-look" que siguen vivas al final del estudio, aunque son minoría. Este hallazgo se debe, como ya habíamos explicado, a que en este grupo, muchas pacientes presentan estadios avanzados, con mal

pronóstico, lo que hace que la caída sea muy brusca al principio, para después presentar una meseta prolongada, que corresponde a las pacientes más jóvenes, en estadio precoz, en las que tampoco se efectuó "second-look", y que permanecen vivas al final del estudio. Por contra, todas las pacientes con hallazgos positivos, han fallecido.

La supervivencia a 5 años es la siguiente:

"SECOND-LOOK" (+)	29,61 %
"SECOND-LOOK" (-)	90,63 %
SIN "SECOND-LOOK"	8,69 %

RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL

El mismo comentario podemos aplicar al estudiar la supervivencia, ya que la respuesta histológica completa determina el estado "libre de enfermedad". Por ello, tampoco hemos efectuado el estudio de la supervivencia libre de enfermedad.

El análisis de la supervivencia global media demuestra que es significativamente mayor ($p < 0,05$) en pacientes con respuesta completa, ya sea histológica o quirúrgica, que en las que se obtuvo una respuesta parcial o no fueron sometidas a "second-look".

El estudio actuarial es muy demostrativo, con diferencias también significativas ($p = 0,0000$). Las medianas de supervivencia son:

R. HISTOLOGICA COMPLETA	108 meses
R. QUIRURGICA COMPLETA	85,22 meses
R. PARCIAL	22,33 meses

Puede parecer que la respuesta completa tiene una buena supervivencia, sin diferencias entre las histológicas y las quirúrgicas. Pero si analizamos su evolución, observamos que todas las pacientes con respuesta quirúrgica, han fallecido, al igual que ocurre con las respuestas parciales, mientras que las respuestas histológicas permanecen vivas, con una mortalidad muy baja (a los 84 meses de seguimiento ya han fallecido todas las respuestas quirúrgicas, y a los 60 todas las respuestas parciales).

La supervivencia a 5 años es:

R. HISTOLOGICA COMPLETA	90,63 %
R. QUIRURGICA COMPLETA	81,69 %
R. PARCIAL (a 5 años)	0
(a 4 años)	11,66 %

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA.

Las modalidades terapéuticas ya las hemos descrito.

El análisis de la supervivencia global media no demuestra diferencias significativas, aunque también hay que precisar que el número de pacientes sometidas a esta terapéutica, es muy bajo (34 frente a 92), dispersándose aún más en cada una de las modalidades empleadas.

Esto justifica la no realización de curvas de supervivencia actuarial.

Todas las pacientes sometidas a estas modalidades terapéuticas, o han fallecido, o están vivas pero con persistencia de enfermedad al final del estudio, excepto 2 casos, que ya hemos descrito (aquellas con laparotomía de "third-look" negativa).

LAPAROTOMIA DE "THIRD-LOOK".

Tampoco hemos encontrado diferencias significativas, aunque también es necesario hacer las mismas matizaciones que las realizadas para el tratamiento de segunda línea (22 laparotomías hechas).

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.

El estudio de la supervivencia, tanto global como libre de enfermedad medias, no demuestra diferencias significativas, siendo las cifras mayores para las pacientes que no recibieron dicho tratamiento, como es lógico, ya que estas presentaban unas características que hacían pensar en una conducta más favorable.

El estudio actuarial tampoco muestra diferencias significativas, con medianas de supervivencia:

TRATAMIENTO ADMINISTRADO	50,4 meses
NO ADMINISTRADO	76,54 meses

La supervivencia a 5 años:

TRATAMIENTO ADMINISTRADO	31,25 %
NO ADMINISTRADO	52,13 %

Algunos autores,^{145, 303, 329} opinan que puede ser un arma eficaz, pero que, por el momento, no se dispone de líneas de tratamiento sin resistencia cruzada que nos permitan emplear, una previamente a la cirugía, y la otra, después.

CITORREDUCCION SECUNDARIA.

El estudio de la supervivencia global media no demuestra diferencias significativas ($p = 0,268$), aunque ésta es mayor en las pacientes en las que se llevó a cabo. Probablemente, si la casuística y el número de pacientes sometidas a esta técnica, fuese mayor, las diferencias hubiesen sido significativas.

El estudio actuarial de la supervivencia tampoco muestra significación estadística, con medianas de supervivencia:

CITORREDUCCION SECUNDARIA	85,15 meses
NO REALIZADA	64,32 meses

La supervivencia a 5 años:

CITORREDUCCION SECUNDARIA	65,91 %
NO REALIZADA	48,84 %

Puede parecer que las pacientes sometidas a este tipo de técnicas, tienen una supervivencia más alta. Sin embargo, ninguna ha superado 84 meses de seguimiento, mientras que el 48,84 % de aquellas no sometidas a citorreducción, siguen vivas a los 108 meses de control.

ANALISIS MULTIVARIANTE.

La regresión de Cox, al introducir la mayor parte de los factores pronósticos que hemos venido analizando, nos permite conocer como se van a comportar aquellas pacientes cuyas neoplasias tengan las características que delimitan el mayor riesgo de muerte.

En nuestra casuística son la presencia de una respuesta parcial ($p = 0,00024$), y el grado de diferenciación moderado ($p = 0,032$). En las páginas 76 y 77 del capítulo dedicado a los factores pronósticos, se describen los estudios multivariantes publicados por diversos autores consultados, a partir de los cuales elaboran índices pronósticos.

Resulta chocante que el grado de diferenciación moderado suponga un riesgo relativo de muerte mayor que el escaso. No encontramos razones de peso que puedan justificarlo, aunque, probablemente haya sido debido a la imposibilidad de efectuar estudios separados para estadios precoces y avanzados, como consecuencia del bajo número de casos del primer grupo. Sin embargo, es lógico que la presencia de una respuesta parcial suponga un riesgo relativo de muerte tan elevado.

CONCLUSIONES.

1.- Los trabajos de investigación en este campo son muy difíciles y complejos por varias razones: primero, se requiere un elevado número de pacientes; segundo, la recopilación de datos es muy lenta; tercero, el periodo de seguimiento debe ser lo suficientemente prolongado; cuarto, existe una gran variabilidad de criterios según los centros; y quinto, también varían las pautas terapéuticas.

2.- En el tratamiento del cáncer de ovario es imprescindible la intervención de un equipo multidisciplinario de especialistas, que debe estar perfectamente coordinado.

3.- Consideramos que la realización de un protocolo de extensión completo y exhaustivo es fundamental.

4.- El tratamiento quirúrgico inicial de esta enfermedad debe intentar siempre la máxima citorreducción, si está indicado y es técnicamente posible, salvo si se plantea cirugía conservadora.

5.- La tasa de recidiva que hemos obtenido en estadios precoces es similar a la publicada por otros autores; sin embargo, en estadios avanzados, obtenemos cifras entre tres y siete veces más bajas.

6.- Los factores pronósticos que implican una disminución significativa de la supervivencia son: edad superior a 50 años, estadio de la F.I.G.O. avanzado, grado de diferenciación moderado o escaso, presencia de enfermedad residual mayor a 2 centímetros, presencia de ascitis por sí sola (aunque con peor pronóstico si es citológicamente positiva) o de lavado peritoneal con citología positiva y presencia de una respuesta parcial.

7.- En nuestra casuística, los tumores de estirpe endometriode no sólo son los más frecuentes, sino que, además, son los que presentan una conducta más agresiva

8.- No hemos encontrado, en nuestro trabajo, diferencias en la eficacia de los regímenes de poliquimioterapia que incluyan, bien cisplatino, o carboplatino.

9.- De acuerdo con nuestros resultados, la laparotomía de "second-look" es fundamental para conocer con precisión el pronóstico, la supervivencia y las posibilidades terapéuticas futuras de una paciente; por ello, debería realizarse de forma sistemática.

10.- Nuestro estudio no ha mostrado eficacia en ninguna de las terapias de segunda línea empleadas.

- 11.- La laparotomía de "third-look" tiene pocas indicaciones, mientras no existan terapias de segunda línea eficaces.
- 12.- El tratamiento neoadyuvante, o citorreducción quimioquirúrgica, es una de las posibilidades terapéuticas con más futuro en tumores avanzados, inoperables en primera instancia.
- 13.- Conforme a nuestros resultados, la citorreducción secundaria debe ser practicada siempre que se consiga, al menos, una respuesta quirúrgica completa, ya que mejora la supervivencia y la calidad de vida.
- 14.- El estudio multivariante de los factores pronósticos nos permite conocer el grado objetivo de riesgo de una paciente, pero tiene una utilidad clínica relativa.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Piver MS, Baker TR, Piedmonte M, Sandecki AM. Epidemiology and etiology of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1991; 18 (3): 177-85.
- 2.- Cancer facts and figures, 1980. American Cancer Society Publication, New York, 1980.
- 3.- Silberberg E, Boring C, Squires T. Cancer Statistic 1990. *CA* 1990; 40: 9-26.
- 4.- Nelson JH Jr, Dolan TE. Lesiones malignas del ovario. En: Danforth DN. *Tratado de Obstetricia y Ginecología*. Madrid: Emalsa S.A., 1986; 1.111-1.140.
- 5.- Perez RP, Godwin AK, Hamilton TC, Ozols RF. Ovarian cancer biology. *Semin Oncol* 1991; 18 (3): 186-204.
- 6.- Averette HE, Donato DM. Ovarian carcinoma: advances in diagnosis, staging and treatment. *Cancer* 1990; 65: 703.
- 7.- Piver MS, Metlin CJ, Tsukada Y, et al. Familial ovarian cancer registry. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 195-99.
- 8.- Lynch HT, Harris RE, Guirgis HA, et al. Familial association of breast/ovarian carcinoma. *Cancer* 1978; 41: 1543.

9.- Petru E, Woltsche M, Lahousen M, Pickel H, Heydarfadai N, Stettner H. Bedeutung der prophylastischen Ovarektomie anlässlich einer Uterus-exstirpation zur Vermeidung eines Ovarialkarzinoms. Wien Med Wochenschr 1991; 141 (8): 153-6.

10.- Tobachman JK, Tucker MA, Kane R, et al. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian cancer-prone families. Lancet 1982; 2: 795.

11.- Watson JV, Curling OM, Munn CF, et al. Oncogene expression in ovarian cancer: a pilot study of c-myc oncoprotein in serous papillary ovarian cancer. Gynecol Oncol 1987; 28: 137-50.

12.- O'Brien TJ, Bannon GA, Bard DS, et al. Expression of the ras oncogene in gynecologic tumors. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 344-52.

13.- Barlow JJ, Di Cioccio RA, Dillard PH, et al. Frequency of an allele for low activity of alpha-L-fucosidase in sera: possible increase in epithelial ovarian cancer patients. J Natl Cancer Inst 1981; 67: 1005.

- 14.- Atkin NB, Pickthall VJ. Chromosomes 1 in 14 ovarian cancers. Heterochromatin variants and structural changes. *Human Genet* 1977; 38: 25-33.
- 15.- Wake N, Hreshchyshyn M, Piver MS, et al. Specific cytogenetic changes in ovarian cancer involving chromosomes 6 and 14. *Cancer Res* 1980; 40: 4512-18.
- 16.- Blanc B, Gamerre M, Mantin PM, et al. Tumeurs non endocrines de l'ovaire. *Epidemiologie. Encycl Med Chir Paris, Gynecol* 1985; 680B10: 5.
- 17.- Yancik L, Ries LG, Yates JW. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 156: 639.
- 18.- Franceschi S, La Vecchia C, Booth M, et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies of ovarian cancer: II. Age at menarche and at menopause. *Int J Cancer* 1991; 49 (1): 57-60.
- 19.- Cramer DW, Hutchinson GB, Welch WR, et al. Determinants of ovarian cancer risks: I. Reproductive experiences and family history. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 711.

20.- Schneider AP. Risk factors for ovarian cancer. N Eng J Med 1987; 317: 508.

21.- Averette HE, Hoskins W, Nguyen HN, et al. National survey of ovarian carcinoma. I. A patient care evaluation study of the American College of Surgeons. Cancer 1993; 71 (4 Suppl): 1629-38.

22.- The cancer and steroid hormone study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: the reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. N Engl J Med 1987; 316:650.

23.- Standford JL. Contraceptives and neoplasia of the ovary. Contracepcion 1991; 43 (6): 543-56.

24.- Franceschi S, Parazzini F, Negri E, et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies of epithelial ovarian cancer: III. Oral contraceptive use. Int J Cancer 1991; 49 (1): 61-5.

25.- Bjorkholm E. Blood group distribution women with ovarian cancer. Int J Epidemiol 1984; 13: 15.

26.- Cramer DW, Willett WC, Bell DA, et al. Galactose consumption and metabolism in relation to the risk of ovarian cancer. Lancet 1989; 2: 66.

27.- Piver MS, Mettlin C. A case-control study of milk drinking and ovarian cancer risk. Am J Epidemiol 1990; 132: 871-6.

28.- Whittemore AS, Wu ML, Paffenbarger RS, et al. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer: II. Exposures to talcum powder, tobacco, alcohol and coffee. Am J Epidemiol 1988; 128: 1228.

29.- Weiss NS. Ovary. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr Eds. Cancer Epidemiology and Prevention. Philadelphia: WB Saunders, 1982; 871-880.

30.- Palmeiro Troitiño R. Epidemiología y etiología del cáncer de ovario. En : Avances en Oncología. Cáncer de ovario. Madrid: Editorial Libro del Año (E.L.A.), 1992; 13-31.

31.- Gondos B. Surface epithelium of the developing ovary. Am J Pathol 1975; 81: 303-20.

32.- Lage JM, Weinberg DS, Huettnner PC, Mark SD. Flow cytometric analysis of nuclear DNA content in ovarian tumors. Association of ploidy with tumor type, histologic grade and clinical stage. Cancer 1992; 69 (11): 2668-75.

33.- Knoerr-Gartner H, Schuhmann R, Krauss H, et al. Comparative cytogenetic and histologic studies on early malignant transformation in mesothelial tumors of the ovary. Hum Genet 1977; 35: 281-97.

34.- Crickard K, Marinello M, Crickard U, et al. Borderline malignant serous tumours of the ovary maintained on extracellular matrix: evidence for clonal evolution and invasive potential. Cancer Genet Cytogenet 1986; 23: 135-43.

35.- Atkin NB. Chromosome 1 aberrations in cancer. Cancer Genet Cytogenet 1986; 21: 279-85.

36.- Trent J, Kaneko Y, Mitelman F. Report of the committee on structural chromosome changes in neoplasia. Cytogenet Cell Genet 1989; 51: 533-62.

37.- Lee J, Kavanaugh J, Wildrick D, et al. Frequent loss of heterozygosity on chromosomes 6q, 11 and 17 in human ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1990; 50: 2.724-8.

38.- Ehlen T, Dubean L. Loss of heterozygosity on chromosomal segments 3p, 6q and 11p in human ovarian carcinoma. *Oncogene* 1990; 5: 219-23.

39.- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.

40.- Berchuck A, Kamel A, Whitaker R, et al. Overexpression of Her-2/neu is associated with a poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 4.087-91.

41.- Lee J, Kavanaugh J, Wharton J, et al. Allele loss at the c-Ha-ras locus on human ovarian cancer. *Cancer Res* 1989; 49: 1.220-2.

42.- Berchuck A, Bast RC Jr. Growth factors, oncogenes and tumor-suppressor genes. En: Markman M, Hoskins WJ Eds. *Cancer of the ovary*. New York: Raven Press Ltd., 1993; 61-78.

43.- Czech M, Clairmont K, Yagaloff K, Corvera S. Properties and regulation of receptors for growth factors. En: Sporn MB, Roberts AB Eds. Peptide growth factors and their receptors I. Berlin: Springer-Verlag, 1990; 37-65.

44.- Berchuck A, Rodriguez GC, Kamel A, et al. Epidermal growth factor receptor expression in normal ovarian epithelium and ovarian cancer: I. Correlation of receptor expression with prognostic factors in patients with ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 669-74.

45.- Yee D, Morales FR, Hamilton TC, Von Hoff DD. Expression of insuline-like growth factor I, its binding proteins and its receptor in ovarian cancer. Cancer Res 1991; 51: 5.107-12.

46.- Ramakrishnan S, Xu FJ, Brandt SJ, Niedel JE, Bast RC Jr, Brown EL. Constitutive production of macrophage colony-stimulating factor by human ovarian and breast cancer cell lines. J Clin Invest 1989; 83: 921-6.

47.- Kacinski BM, Stanley ER, Carter D, et al. Circulating levels of CSF-1 (M-CSF) lymphohematopoietic cytokine may be a useful marker of disease status in patients with malignant ovarian neoplasms. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17: 159-64.

48.- Nash J, Ozols R, Smyth J, et al. Estrogen and anti-estrogen effects on the growth of human epithelial ovarian cancer in vitro. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 1009-16.

49.- Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk: II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 717.

50.- Escudero M, Vidart JA, Herraiz MA, Cristóbal I. Historia natural del cáncer de ovario. En: *Avances en Oncología. Cáncer de ovario*. Madrid: Editorial Libro del Año (E.L.A.), 1992; 57-63.

51.- Guidozi F, Sonnendecker EW, Wright C. Ovarian cancer with metastatic deposits in the cervix, vagina or vulva preceding cytoreductive surgery. *Gynecol Oncol* 1993; 49 (2): 225-8.

52.- Plentl AA, Friedman EA. Lymphatic system of the female genitalia. En Friedman EA Ed. *Major problems in Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: Saunders WB, 1973; 168-180.

53.- Pickel H, Lahousen M, Stettner H, Girardi F. The spread of ovarian cancer. *Bailliére's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3 (1): 3-12.

54.- Feldman GB, Knapp RC. Lymphatic drainage of the peritoneal cavity and its significance in ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1974; 119: 991-4.

55.- Coates G, Bush RS, Aspin N. A study of ascites using lymphoscintigraphy with ^{99m}Tc-sulfur colloid. Radiology 1973; 107: 577-83.

56.- DiSaia PJ, Creasman WT. Ginecología Oncológica. 3ª ed. Buenos Aires: Ed. Med. Panamericana, 1991; 240.

57.- Schwartz PE. Masas ováricas: marcadores serológicos. Clin Obstet Ginecol 1991; 2: 413-22.

58.- *Screening* del cáncer de ovario. En: Guía de Actividades Preventivas en la Práctica Médica. Informe del "U.S. Preventive Services Task Force. Madrid: Ediciones Díaz de Santos S.A., 1992; 115-132.

59.- Creasman WT, DiSaia PJ. Screening in ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1991; 165 (1): 7-10.

60.- Herraiz MA, Vidart JA, Cristóbal I, Escudero M. Diagnóstico de extensión y estadiaje del cáncer de ovario. En: Avances en Oncología. Cáncer de ovario. Madrid: Editorial Libro del Año (E.L.A.), 1992; 93-104.

61.- Welander CE. What do CA-125 and other antigens tell us about cancer biology? Acta Obstet Gynecol Scand 1992; 71 (Suppl): 85-93.

61.- Vasilev SA, Schlaerth JB, Camplean J, Morrow CP. Serum CA-125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses. Obstet Gynecol 1988; 71: 751.

63.- Finkler NJ, Benacerraf B, Lavin PT, Wojciechowski C, Knapp RC. Comparison of serum CA-125, clinical impression and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. Obstet Gynecol 1988; 72: 659.

64.- Van der Burg ME, Lammes FB, Verweij J. CA-125 in ovarian cancer. Neth J Med 1992; 40 (1-2): 36-51.

65.- Indraccolo SR, Cecchi A, Thodos A, Brandi S, Carta G. Nuove prospettive nell'utilizzo combinato dei marcatori tumorali nelle neoplasie epiteliali dell'ovaio. Ann Ostet Ginecol Med Perinat 1991; 112 (2): 36-40.

66.- Gargano G, Correale M, Abbate I, et al. The role of tumor markers in ovarian cancer. Clin Exp Obstet Gynecol 1990; 17 (1): 23-9.

67.- Iwanari O, Miyako J, Date Y, et al. Differential diagnosis of ovarian cancer, benign ovarian tumor and endometriosis by a combination assay of serum sialyl SSEA-1 antigen (SLX) and CA-125 levels. Gynecol Obstet Invest 1990; 29 (1): 71-4.

68.- Fioretti P, Gadolucci A, Ferdeghin M, et al. The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer: relevance for monitoring the response to chemotherapy and follow-up of patients. Gynecol Oncol 1992; 44 (2): 155-60.

69.- Xu FJ, Yu YH, Daly L, et al. OVX1 radioimmunoassay complements CA-125 for predicting the presence of residual ovarian carcinoma at second-look surgical surveillance procedures. J Clin Oncol 1993; 11 (8): 1506-10.

70.- Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Grudzinskas JG. A risk of malignance index incorporating CA-125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative prognosis of ovarian cancer. Br J Obstet Gynecol 1990; 97 (10): 922-9.

71.- Goswamy RK, Campbell S, Whitehead MI. Screening for ovarian cancer. Clin Obstet Gynecol 1983; 10: 621.

72.- Campbell S, Bhan V, Royston P, Whitehead MI, Collins WP. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. Br Med J 1989; 299: 1.363.

73.- van Nagell JR Jr, Higgins RV, Donaldson ES, et al. Ecografía transvaginal como método de selección para el cáncer de ovario: comunicación de los 1.000 primeros casos examinados. Cancer 1990; 65: 573-7.

74.- Andolf E, Jorgensen C, Asledt B. Ultrasound examination for detection of ovarian carcinoma in risk groups. Obstet Gynecol 1990; 75 (1): 106.

75.- Bourne T, Reynolds K, Campbell S. Ovarian cancer screening. Eur J Cancer 1991; 27 (5): 655-9.

76.- Kawai M, Kano T, Kikkawa F, Maeda O, Oguchi H, Tomoda Y. Transvaginal Doppler ultrasound with color flow imaging in the diagnosis of ovarian cancer. Obstet Gynecol 1992; 79 (2): 163-7.

77.- Gore ME, Cooke JC, Wiltshaw E, Cosgrove DO, Parsons CA. Impacto de la tomografía computerizada y la ecografía sobre el tratamiento de las pacientes con carcinoma de ovario. Br J Cancer 1989; 60: 751-4.

78.- Scoutt L, McCarthy SM, Lange R, Bourque A, Schwartz P. Evaluation of ovarian masses on MRI with ultrasound correlation. Radiology 1990; 177: 242.

79.- Herraiz MA, Martín M, Hernández A, Cristóbal I, Gómez ML, Vidart JA. Resultados obtenidos en el tratamiento del cáncer de ovario. Actualidad Obstétrico Ginecológica 1990; 2 (3): 161-8.

80.- Guidozi F, Sonnendecker EWW. Evaluation of preoperative investigations in patients admitted for ovarian primary cytoreductive surgery. Gynecol Oncol 1991; 40: 244-7.

81.- International Federation of Gynecology and Obstetrics: changes in determinations of clinical staging for carcinoma of the cervix and ovary. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 236.

82.- Gershenson DM, Mitchell MF, Atkinson N, et al. Age contrast in patients with advanced epithelial ovarian cancer. The M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 1993; 71 (2 Suppl): 638.

83.- Markman M, Lewis JR Jr, Saigo P, et al. Epithelial ovarian cancer in the elderly. The memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer* 1993; 71 (2 Suppl): 634-7.

84.- Thigpen T, Brady MF, Omura GA, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 1993; 71 (2 Suppl): 606-14.

85.- Ries LA. Ovarian cancer. Survival and treatment differences by age. *Cancer* 1993; 71 (2 Suppl): 524-9.

86.- Krag KJ, Canellos GP, Griffiths CT, et al. Predictive factors for long-term survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34 (1): 88-93.

87.- Partridge EE, Gunter BC, Gelder MS, et al. The validity and significance of substages of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 48 (2): 236-41.

88.- Friedlander ML, Dembo JA. Prognostic factors in ovarian cancer 1991; 18 (3): 205-12.

89.- Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer (23). Off Radiumhemmet Eds. Stockholm: Panorama Press; 1991.

90.- Rakar S, Kovacic J, Cavic M, Lukanovic A, Mozinn A. Prognostic factors in advanced epithelial ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol 1990; 11 (3): 171-3.

91.- Fine BA, Yazigi R, Risser R. Prognosis of ovarian cancer developing in the residual ovary. Gynecol Oncol 1991; 43 (2): 164-6.

92.- Bruhwiler H, Luscher KP. Ovarialkarzinom bei ovarian remnant syndrome. Geburtshilfe Frauenheilkd 1991; 51 (1): 70-1.

93.- Sevelde P, Vavra N, Schemper M, Salzer H. Prognostic factors for survival in stage I epithelial ovarian carcinoma. Cancer 1990; 65 (3): 2.349-52.

94.- Hoskins WJ. The influence of cytoreductive surgery on progression-free interval and survival in epithelial ovarian cancer. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3 (1): 59-71.

95.- Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. Symposium on ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 101-4.

96.- Escudero M, Diaz-Rubio E, Vidart JA, Martín M, Herraiz MA, Hernández A. Tratamiento del cáncer de ovario en estadios avanzados (III y IV). *Revista Clínica Española* 1990; 183 (3): 54-60.

97.- Friedlander ML. Prognostic variables in ovarian cancer. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1984; 24: 256-60.

98.- Hernández A, Herraiz MA, Vidart JA, Cristóbal I, Escudero M. Prognostic factors in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991; 12 (Suppl): 75.

99.- Creasman WT, Eddy GL. Prognostic factors in relation to second-look laparotomy in ovarian cancer. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 183-90.

100.- Lippman SM, Alberts DS, Slymen DJ, et al. Second look laparotomy in epithelial ovarian carcinoma. Prognostic factors associated with survival duration. Cancer 1988; 61 (12): 2.571-7.

101.- Bertelsen K, Hausen MK, Pedersen PH, et al. The prognostic and therapeutic value of second-look laparotomy in advanced ovarian cancer. Br J Obstet Gynecol 1988; 95: 1231-6.

102.- Luesley D, Blackledge G, Kelly K, et al. Failure of second-look laparotomy to influence survival in epithelial ovarian cancer. Lancet 1988; 2: 599-603.

103.- Dembo AJ, Davy M, Estenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 1990; 75: 263-73.

104.- Salzer H, Sevelde P, Genger H, et al. Die bedeutung der staging-operation beiden Fruhstadien des ovarialkarcinoms. Wien Klin Wochenschr 1990; 102 (15): 437-40.

105.- Punnonen R, Kallioniemi OP, Mattila J, et al. Prognostic assessment in stage I ovarian cancer using a discriminant analysis with clinicopathological and DNA flow cytometric data. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 27: 213-16.

106.- Voest EE, van Houwelingen JC, Neijt JP. A metaanalysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median survival and overall survival measured with log (relative risk) as main objectives. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 27: 711-20.

107.- van Houwelingen JC, Bokkel Huinink W, Van der Burg ME, et al. Predictability of the survival of patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 769-73.

108.- Frigerio L, Ferrari A, Busci L, et al. Fattori di prognosi nei tumori epiteliali dell'ovaio. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat* 1989; 110 (6): 283-9.

109.- Friedlander ML, Taylor IW, Russell P, et al. Ploidy as a prognostic factor in ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 1983; 1: 55-62.

110.- Friedlander ML, Hedley DH, Taylor I, et al. Influence of cellular DNA content on survival in advanced ovarian cancer. *Cancer Res* 1984; 44: 397-400.

111.- Friedlander ML, Hedley DW, Swanson C, et al. Prediction of long term survivals by flow cytometric analysis of cellular DNA content in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 282-90.

112.- Brescia RJ, Barakat RA, Beller U, et al. The prognostic significance of nuclear DNA content in malignant epithelial tumors of the ovary. *Cancer* 1990; 65: 141.

113.- Rose PG, Reale FR, Longcope C, Hunter RE. Prognostic significance of estrogen and progesterone receptors in epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 76 (2): 258-63.

114.- Rustin GJS, Gennings JN, Nelstrop A, Covarrubias H, Lambert H, Bagshawe K, for the North Thames Cooperative Group. Use of CA-125 to predict survival of patients with ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1667-71.

115.-Sevelde P, Schemper M, Spona J. CA-125 as an independent prognostic factor for survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1213-16.

116.- Van der Zee AG, Duk JM, Aalders JG, Boontje AH, ten Hoor KA, de Bruijn HW. The effect of abdominal surgery on the serum concentration of the tumor-associated antigen CA-125. Br J Obstet Gynecol 1990; 97 (10): 934-8.

117.- Banknecht T, Runge M, Schwall M, et al. Occurrence of epidermal growth factors receptors in human adnexal tumors and their prognostic value in advanced ovarian carcinomas. Gynecol Oncol 1988; 29: 147-57.

118.- Hogberg T, Carstensen J, Simonsen E. Treatment results and prognostic factors in a population-based study of epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1993; 48 (1): 38-49.

119.- Hakes TB. Prognostic factors. En: Markman M, Hoskins WJ Eds. Cancer of the ovary. New York: Raven Press Ltd., 1993; 115-26.

120.- Hoskins WJ, Rubin SC. Surgery in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. Semin Oncol 1991; 18 (3): 213-21.

121.- Piver MS, Lele SB, Barlow JJ. Preoperative and intraoperative evaluation in ovarian malignancy. Obstet Gynecol 1976; 48: 312-5.

122.- Hacker NF. Controversial aspects of cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3 (1): 49-57.

123.- Decker DG. Experiencia en la Clínica Mayo con el cáncer epitelial de ovario. *Obstetricia y Ginecología. Temas Actuales* 1983; 2: 347-66.

124.- Munnell EW. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100: 790.

125.- Piver MS, Barlow JJ, Lele SB. Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 100-4.

126.- Hernández Alcántara A. Tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario. En: González Barón M. *Tumores gonadales: aspectos clínicos y terapéuticos*. Barcelona: Ed. MCR, 1985; 91-9.

127.- Brand E, Pearlman N. Electrosurgical debulking of ovarian cancer: a new technique using the Argon beam coagulator. *Gynecol Oncol* 1990; 39 (2): 115-8.

128.- Adelson MD, Baggish MS, Seifer DB, Cassell SL, Thompson MA. Cytoreduction of ovarian cancer with the Cavitron ultrasonic surgical aspirator. *Obstet Gynecol* 1988; 72 (1): 140-3.

129.-Deppe G, Malviya VK, Malone JM. Debulking surgery for ovarian cancer with the Cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA): a preliminary report. *Gynecol Oncol* 1988; 31: 223-6.

130.- Deppe G, Malviya VK, Boike G, Malone JM. Use of Cavitron surgical aspirator for debulking of diaphragmatic metastases in patients with advanced carcinoma of the ovaries. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 455-6.

131.- Rose PG, Reale FR, Fisher A, Hunter RE. Appendectomy in primary and secondary staging operations for ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77 (1): 116-8.

132.- Scarabelli C, Campagnutta E, Zarelli A, DePiero G, Volpe R, Coran F. La splenectomia nella chirurgia citoreducente del carcinoma ovarico. *Minerva Ginecol* 1993; 45 (1-2): 19-25.

133.- Vidart JA, Herraiz MA, Hernández A, Escudero M. Cirugía de primera mirada. En: Díaz-Rubio E, Escudero M Eds. Avances en Oncología. Cáncer de ovario. Madrid: Ed. Libro del Año (E.L.A.), 1992; 133-145.

134.- Trimpos JB, Schueler JA, van der Burg M, et al. Watch and wait after careful surgical treatment and staging in well differentiated early ovarian cancer. Cancer 1991; 67 (3): 597-602.

135.- Tummarello D, Menichetti ET, Miseria S, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: no difference in survival rate between exploratory laparotomy and inadequate debulking surgery as treatment approach before chemotherapy. J Chemoter 1990; 2 (4): 260-3.

136.- Bertelsen K. Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study. Gynecol Oncol 1990; 38 (2): 203-9.

137.- Griffitths CT, Parker LM, Fuller AF Jr. Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer. Cancer Treat Rep 1979; 63: 235-40.

138.- Hacker NF, Berek JS. Cytoreductive surgery for ovarian cancer. En: Albert DS, Surwit EA, Eds. Ovarian cancer. The Hague: Martinus Nijhoff, 1985; 53-67.

139.- Heintz APM, Berek JS. Cytoreductive surgery for ovarian carcinoma. En: Piver S, Ed. Ovarian malignancies: diagnostic and therapeutic advances. London: Churchill Livingstone, 1987.

140.- Chen SS, Bochner R. Assessment of morbidity and mortality in primary cytoreductive surgery for advanced carcinoma. Gynecol Oncol 1985; 20: 190.

141.- Heintz APM, Hacker NF, Berek JS, et al. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma: feasibility and morbidity. Obstet Gynecol 1986; 67: 783.

142.- Griffiths CT. Carcinoma of the ovary: surgical objectives. En: Sharp F & Soutter WP Eds. Ovarian cancer - The way ahead. London: Chameleon Press Ltd, 1987; 235-244.

143.- Clinical Oncology Society of Australia. Chemotherapy of advanced ovarian adenocarcinoma: a randomized comparison of combination versus sequential therapy using chlorambucil and cisplatin. Gynecol Oncol 1986; 23: 1.

144.- Gruppo Interegionale Cooperativo Oncologico Ginecologia. Randomized comparison of cisplatin with cyclophosphamide/cisplatin and with cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin in advanced ovarian cancer. Lancet 1987; 2: 353.

145.- Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg MFL, et al. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP-5 v CP) in advanced ovarian carcinoma. J Clin Oncol 1987; 5: 1157.

146.- Monaghan JM. Surgical techniques used in achieving optimal resection of stage III cancer of the ovaries. Bailliere's Clin Obstet Gynecol 1989; 3 (1): 39-48.

147.- Heintz APM. Surgery in advanced ovarian carcinoma. Is There proof to show the benefit?. Eur J Surg Oncol 1988; 14 (2): 91-9.

148.- Piana L. Traitement chirurgical des cystadenocarcinomes de l'ovaire. Rev Prat 1989; 39 (26): 2321-24.

149.- Paganelli AM, Leone V, Malagutti V, Vescovo M, Sallusto A. Intestinal surgery in patients with ovarian carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol 1990; 11 (2): 157-60.

- 150.- Barnes W, Johnson J, Waggoner S, Barter J, Potkul R, Delgado G. Reverse hysterocolposigmoidectomy (RHCS) for resection of panpelvic tumors. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 151-55.
- 151.- Bridges JE, Leung Y, Hammond IG, McCartney AJ. En bloc resection of epithelial ovarian tumors with concomitant rectosigmoid colectomy: the KEMH experience. *Int J Gynecol cancer* 1993; 3 (4): 199-202.
- 152.- Eisenkop SM, Nalick RH, Wang HJ, Teng NN. Peritoneal implant elimination during cytoreductive surgery for ovarian cancer: impact on survival. *Gynecol Oncol* 1993; 51 (2): 224-9.
- 153.- Burke TW, Morris M. Secondary cytoreductive operations. En: Rubin Sc, Sutton GP, Eds. *Ovarian cancer*. McGraw-Hill Inc., 1993; 301-312.
- 154.- Young RC, Chabner BA, Hubbard SP, et al. Advanced ovarian adenocarcinoma: a prospective clinical trial of melphalan (L-PAM) versus combination chemotherapy. *N Engl J Med* 1978; 299: 1261-6.
- 155.- Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 413-20.

156.- Webb M, Decker DG, Mussey E. Factors influencing survival in stage I ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 222-5.

157.- Young RC, Decker DG, Wharton JT. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250: 3072-6.

158.- Young RC, Walton LA, Ellenburg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer: results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990; 322: 1021-7.

159.- Young RC. Management of early stage ovarian cancer. En: Markman M, Hoskins WJ, Eds. *Cancer of the ovary*. New York: Raven Press Ltd., 1993; 359-373.

160.- Gadducci A, Del Bravo B, Cardosi-Carrara A, D'Amico M, Fioretti P. Adjuvant treatment of early stage ovarian carcinoma. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1990; 17 (3-4): 13-9.

161.- Piver MS, Barlow J, Yazigi R. Melphalan chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1978; 51: 342-4.

162.- Piver MS. Ovarian carcinoma, a decade of progress. *Cancer* 1984; 54: 2706-15.

163.- Omura GA, Morrow CP, Blessing JA, et al. A randomized comparison of melphalan versus melphalan plus hexamethylmelamine versus adriamycin plus cyclophosphamide in ovarian carcinoma. *Cancer* 1983; 51: 783-9.

164.- De Palo GM, De Lena M, Di Re F. Melphalan versus adriamycin in the treatment of advanced carcinoma of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 141: 899-902.

165.- Wharton JT, Rutledge F, Smith JP. Hexamethylmelamine: an evaluation of its role in the treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 833-43.

166.- Wiltshaw E, Subramarian S, Alexopoulos C, Barker GH. Cancer of the ovary: a summary of experience with cis-dichloro-diammine-platinum II at the Royal Marsden Hospital. *Cancer Treat Rep* 1976; 60: 55-7.

167.- Bruckner HW, Pagano M, Falkson G, et al. Controlled prospective trial of combination chemotherapy with cyclophosphamide, adriamycin and 5-fluorouracil for the treatment of advanced ovarian cancer. A preliminary report. Cancer Treat Rep 1979; 63: 297-9.

168.- Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, Lagasse L, Blessing J. Cis-dichloro-diammine-platinum (II) in the treatment of gynecologic malignancies: phase II trials by the Gynecologic Oncology Group. Cancer Treat Rep 1979; 63: 1545-7.

169.- Wiltshaw E, Kroner T. Phase II study of cis-chloro-diammine-platinum (II) in advanced adenocarcinoma of the ovary. Cancer Treat Rep 1979; 60: 55-57.

170.- Greenspan EM. Thio-tepa and methotrexate chemotherapy of advanced ovarian carcinoma. Mont Sinai J Med 1968; 35: 51.

171.- Smith JP, Rutledge F, Wharton JT. Chemotherapy of ovarian cancer: new approaches to treatment. Cancer 1972; 30: 1565-71.

172.- Barlow JJ, Piver MS. Single agent versus combination chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. Obstet Gynecol 1977; 49: 609-11.

173.- Vogl SL, Pagano M, Kaplan BH, Greenwald E, Arsenean J, Bennett B. Cisplatin based combination chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Cancer* 1983; 51: 2024-30.

174.- Omura G, Ehrlich C, Blessing J. A randomized trial of cyclophosphamide plus adriamycin with or without cisplatin in ovarian carcinoma. *Proc ASCO* 1982; 1: 104.

175.- Neijt JP, Ten Bokkel Huinink WW, Van der Burg MEL, et al. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (Hexa-CAF versus CHAP-5) in advanced ovarian carcinoma. *Lancet* 1984; 2: 594-600.

176.- Omura G, Bundy BA, Berek JS, et al. Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1989; 7 (4): 457-65.

177.- Conte PF, Bruzzone M, Chiara S, et al. A randomized trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 965-71.

178.- Pickel H, Petru E, Lahousen M, Stettner H, Lehnert M. Efficacy of adjuvant carboplatin-epirubicin chemotherapy in advanced ovarian cancer after radical surgery. *Oncology* 1989; 46 (4): 222-5.

179.- Bruzzone M, Repetto L, Chiara S, et al. A randomized trial comparing PC vs PAC chemotherapy in epithelial ovarian cancer: 7 years follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9 (Abstr): 157.

180.- Ozols RF, Young RC. Chemotherapy of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1991; 18 (3): 222-32.

181.- Greco FA, Julian CG, Richardson RL. Advanced ovarian cancer: brief intensive combination chemotherapy and second-look laparotomy. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 202-5.

182.- Hainsworth JD, Grosh WW, Burnett LS, et al. Advanced ovarian cancer: long-term results of treatment with intensive cisplatin-based chemotherapy of brief duration. *Ann Int Med* 1988; 108: 165-70.

183.- Hainsworth JD, Jones HW, Burnett LS, Johnson DH, Greco FA. The role of hexamethylmelamine in the combination chemotherapy of advanced ovarian cancer: a comparison of hexamethylmelamine, cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin (H-CAP) versus cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin (CAP). *Am J Clin Oncol* 1990; 13 (5): 410-5.

184.- Edmonson JH, Wieand HS, McCormiack GW, et al. Role of hexamethylmelamine in the treatment of ovarian cancer: where is the needle in the haystack?. *J Natl Ca Inst* 1988; 80: 1172-3.

185.- Bruckner HW, Cohen CJ, Feuer E, et al. Modulation and intensification of cyclophosphamide, hexamethylmelamine, doxorubicin and cisplatin ovarian cancer regimen. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 349-56.

186.- Maloysel F, Dufour P, Bergerat JP, et al. Resultats d'une polychimiotherapie a base de cisplatine et analyse des facteurs pronostiques dans les cancers de l'ovaire. A propos de 106 cas. *Bull Cancer* 1989; 76 (10): 1083-93.

187.- Alberts D, Green S, Hannigan E, O'Toole R, Mason N, Surwitt E, Nahhas W, for the South West Oncology Group. Improved efficacy of carboplatin/cyclophosphamide versus cisplatin/CPA: preliminary report of a phase III randomized trial in stages III-IV suboptimal ovarian cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1989; 8 (Abstr): 588.

188.- Pater J. Cyclophosphamide (C)/cisplatin (CDDP) versus cyclophosphamide/carboplatin (CBDCA) in macroscopic residual ovarian cancer. Initial results of a National Cancer Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials Group trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1990; 9 (Abstr): 155.

189.- Ngan HY, Choo YC, Cheung M, et al. A randomized study of high-dose versus low-dose cisplatin combined with cyclophosphamide in the treatment of advanced ovarian cancer. Hong Kong Ovarian Cancer Study Group. Chemotherapy 1989; 35 (3): 221-7.

190.- Bertelsen K, Bastholt L. High-dose chemotherapy in advanced ovarian cancer: a phase II study. Gynecol Oncol 1989; 44 (1): 79-82.

191.- Gershenson DM, Mitchel MF, Atkinson N, et al. The effect of prolonged cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in patients with optimal epithelial ovarian cancer: "manteinance" therapy considered. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 7-13.

192.- Ozols RF. Role of chemotherapy in the future treatment of ovarian cancer. *Acta Gynecol Scand* 1992; 71 (Suppl): 55-60.

193.- Berek JS. Second-look versus second-nature. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 1-2.

194.- Podratz KC, Kinney WK. Second-look operation in ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71 (4 Suppl): 1551-8.

195.- McGuire WP. Experimental agents (nonbiological) in ovarian cancer. En: Markman M, Hoskins WJ Eds. *Cancer of the ovary*. New York: Raven Press Ltd., 1993; 287.

196.- Guastalla JP, Lhomme C, Kerbrat P, et al. Phase II trial of intraperitoneal carboplatin in ovarian carcinoma patients with macroscopic residual disease at second-look laparotomy. A multicentric study of the French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *Ann Oncol* 1994; 5 (2): 127-32.

197.- Van der Burg ME, Hoff AM, Van Lent M, Rodenburg CJ, Van Putten WL, Stoter G. Carboplatin and cyclophosphamide salvage therapy for ovarian cancer patients relapsing after cisplatin combination chemotherapy. *Eur J Cancer* 1991; 27 (3): 248-50.

198.- Fojo A, Hamilton TC, Young RC, et al. Multidrug resistance in ovarian cancer. *Cancer* 1987; 60: 2075-80.

199.- Onhshi Y, Handel LM, Hall L, et al. Multidrug resistance amplification and overexpression in human ovarian cancer cell lines from untreated patients and patients refractory to combination chemotherapy. *Proc Amer Assoc Ca Res* 1989; 30 (Abstr): 2280.

200.- Ozols RF, Louie KG, Plowman J, et al. Enhanced melphalan cytotoxicity in human ovarian cancer in vitro and in tumor-bearing nude mice by buthionine sulfoximine depletion of glutathione. *Biochem Pharmacol* 1987; 36: 147-53.

201.- Perez RP, Hamilton TC, Ozols RF, Young RC. Mechanism and modulation of resistance to chemotherapy in ovarian cancer. *Cancer* 1993; 17 (4 Suppl): 1571-80.

202.- Lai GM, Ozols RF, Young RC, et al. Effect of glutathione on DNA repair in cisplatin-resistant human ovarian cancer cell lines. J Natl Ca Inst 1989; 81: 535-9.

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

204.- Weisberger AS, Levine B, Storaasli JP. Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin. JAMA 1955; 159: 1.704-7.

205.- Menczer J, Ben-Barnch G, Modan M, Brenner H. Intraperitoneal cisplatin chemotherapy versus abdominopelvic irradiation in ovarian carcinoma patients after second look laparotomy. Cancer 1984; 68 (3): 1509-13.

206.- Repetto L, Chiara S, Guido T, et al. Intraperitoneal chemotherapy with carboplatin and interferon alpha in the treatment of relapsed ovarian cancer: a pilot study. Anticancer Res 1991; 11 (4): 1641-3.

207.- Monk BJ, Surwit EA, Alberts DS, Graham V. Intraperitoneal mitomycin C in the treatment of peritoneal carcinomatosis following second-look surgery. *Semin Oncol* 1988; 15 (3 Suppl 4): 27-31.

208.- Benedetti Panici P, Scambia G, Greggi S, et al. Recombinant interleukin-2 continuous infusion in ovarian cancer patients with minimal residual disease at second look. *Cancer Treat Rev* 1989; 16 (1 Suppl): 123-7.

209.- Gitsch E, Sevelda P, Schmild S, Salzer H. First experiences with intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1990; 11 (1): 1.922.

210.- Markman M, Reichman B, Hakes T, et al. Intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71 (4 Suppl): 1.565-70.

211.- de Gramont A, Demuynck B, Louvet C, et al. Survival with intraperitoneal cisplatin in advanced ovarian cancer after second-look laparotomy. *Am J Clin Oncol* 1992; 15 (1): 7-11.

212.- Tarraza HM Jr, Boyce CR, Smith WG, Jones MA. Consolidation intraperitoneal chemotherapy in epithelial ovarian cancer patients following negative second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 1993; 50 (3): 287-90.

213.- Galvez CA, Bonamassa M, Yaria S, Ares S, Pire R. Carboplatin, ifosfamide and hexamethylmelamine in combination for the treatment in refractory ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 1992; 3 (5 Suppl): 108.

214.- Fanning J, Hilgers RD. High-dose cisplatin carboplatin chemotherapy in primary advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 51 (2): 182-6.

215.- Moore DH, Fowler WC Jr, Jones CP, Crumpler LS. Hexamethylmelamine chemotherapy for persistent or recurrent epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165 (3): 573-6.

216.- Araujo CE, Cervellino JC, Pirisi C, Pannunzio O, Callegari J. Chemotherapy with high-dose ifosfamide/mesna plus cisplatin for the treatment of ovarian cancer: a study of the Grupo de Estudio y Tratamiento Latino-Americano del Cancer. *J Surg Oncol* 1991; 46 (3): 198-202.

217.- McGuire WP. Primary treatment of epithelial ovarian malignancies. *Cancer* 1993; 71 (Suppl): 1.541-50.

218.- Bookman MA, Ozols RF. Future directions for paclitaxel (taxol) in the treatment of ovarian cancer. *Semin Oncol Nurs* 1993; 9 (4 Suppl 2): 21-9.

219.- Kohn EC, Sarosy G, Bicher A, et al. Dose-intense taxol: high response rate in patients with platinum resistant recurrent ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86 (1): 18-24.

220.- Caldas C, McGuire WP. Paclitaxel (TAXOL registered trade mark) therapy in ovarian carcinoma. *Semin Oncol* 1993; 4 (3 Suppl): 50-5.

221.- Rowinsky E, Grochow L, Hendricks C, et al. Phase I and pharmacologic study of topotecan: a novel topoisomerase I inhibitor. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10: 240.

222.- Dauplat J, Legros M, Coudat P, et al. High-dose melphalan and autologous bone marrow support for treatment of ovarian carcinoma with positive second look operation. *Gynecol Oncol* 1989; 34 (3): 294-8.

223.- Pierelli L, Menichella G, Foddai Ml, et al. High dose chemotherapy with cisplatin, VP16 and carboplatin with stem cell support in patients with advanced ovarian cancer. *Haematologica* 1991; 76 (Suppl): 63-5.

224.- Viens P, Blaise D, Stoppa AM, et al. High dose chemotherapy followed by autologous marrow rescue in 31 patients with epithelial ovarian carcinoma. *Annals Oncol* 1992; 3 (Suppl 5): 115.

225.- Viens P, Maraninchi D. High-dose chemotherapy and autologous marrow transplantation for common epithelial ovarian carcinoma. En: Armitage JO, Antman KH Eds. *High-dose Cancer Therapy. Pharmacology. Hematopoiesis. Stem Cells.* Baltimore: William and Wilkins Ed., 1992; 729.

226.- Legros M, Fleury J, Cure H, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplant in 31 advanced ovarian cancers: long-term results. *Proc ASCO* 1992; 11: 222.

227.- De Vries EGE, Hamilton TC, Lind M, Dauplat J, Neijt JP, Ozols RF. Drug resistance, supportive care and dose intensity. *Ann Oncol* 1993; 4 (4 Suppl): 57-62.

228.- Extra JM, Cure H, Viens P, Maraninchi D, Legros M, Marty M. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for epithelial ovarian cancer. Bull Cancer 1993; 80 (2): 156-62.

229.- Reed E, Janik J, Bookman MA, et al. High-dose carboplatin and recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced-stage recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 1993; 11 (11): 2118-26.

230.- Bicher A, Kohn E, Sarosy G, et al. The absence of cumulative bone marrow toxicity in patients with recurrent adenocarcinoma of the ovary receiving dose-intense taxol and granulocyte colony stimulating factor. Anticancer Drugs 1993; 4 (2): 141-8.

231.- Di Re F, Bohm S, Oriana S, et al. High-dose cisplatin and cyclophosphamide with glutathione in the treatment of advanced ovarian cancer. Ann Oncol 1993; 41 (1): 55-61.

232.- Johnson SW, Ozols RF, Hamilton TC. Mechanisms of drug resistance in ovarian cancer. Cancer 1993; 71 (2 Suppl): 644-9.

233.- Shpall EJ, Stemmer SM, Bearman SI, Bast RC Jr, Peters WP, Ross M, Jones RB. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow support for the treatment of epithelial ovarian cancer. En: Markman M, Hoskins WJ Eds. Cancer of the ovary. New York: Raven Press Ltd., 1993; 327.

234.- McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenstein NB, et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. Ann Intern Med 1989; 111: 273-9.

235.- Martín M, Díaz-Rubio E, López-Martín JA. Quimioterapia del carcinoma de ovario. En: Libro del Año. Obstetricia y Ginecología. Madrid: SANED Ed., 1993; 51.

236.- Ozols RF, Thigpen JT, Dauplat J. Dose intensity. Ann Oncol 1993; 4 (4 Suppl): 49-56.

237.- Franchin G, Tumolo S, Scarabelli, et al. Whole abdomen radiation therapy after a short chemotherapy course and second-look laparotomy in advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 1991; 41 (3): 206-11.

238.- Smith JP, Rutledge FN, Delclos L. Postoperative treatment of early cancer of the ovary: A random trial between postoperative irradiation and chemotherapy. Natl Cancer Inst Monogr 1975; 42: 149-53.

239.- Dembo AJ, Bush RS, Beale FA, et al. The Princess Margaret Hospital study of ovarian cancer: Stage I, II and asymptomatic III presentations. Cancer Treat Rep 1979; 63: 249-54.

240.- Klaasen D, Shelley W, Starreveld A, et al. Early stage ovarian cancer: A randomized clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, melphalan and intraperitoneal chronic phosphate: A National Cancer Institute of Canada clinical trials group report. J Clin Oncol 1988; 6: 1.254-63.

241.- Bruzzone M, Repetto L, Chiara S, et al. Chemotherapy versus radiotherapy in the management of ovarian cancer patients with pathological complete response or minimal residual disease at second-look. Gynecol Oncol 1990; 38 (3): 392-5.

242.- Varia M, Rosenman J, Venkatraman S, et al. Intraperitoneal chronic phosphate therapy after second look laparotomy for ovarian cancer. Cancer 1988; 61 (5): 919-27.

243.- Rogers L, Varia M, Halle J, et al. ^{32}P following negative second-look laparotomy for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 50 (2): 141-6.

244.- Potter ME, Partridge EE, Shingleton HM, et al. Intraperitoneal chromic phosphate in ovarian cancer: risks and benefits. *Gynecol Oncol* 1989; 32 (3): 314-8.

245.- Thomas GM. Is there a role for consolidation or salvage radiotherapy after chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer?. *Gynecol Oncol* 1993; 51 (1): 97-103.

246.- Schray MF, Martinez A, Howes AE, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: salvage whole abdominal irradiation for patients with recurrent or persistent disease after combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6 (9): 1.433-9.

247.- Lanzós E, Pérez MA, Cabeza MA, et al. Radioterapia. Alternativa terapéutica en el cáncer epitelial de ovario. *Actualidad Obstétrico Ginecológica* 1990; 2 (3): 169-75.

248.- Arian-Schad KS, Kapp DS, Hackl A, et al. Radiation therapy in stage III ovarian cancer following surgery and chemotherapy: prognostic factors, patterns of relapse and toxicity: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 1990; 39 (1): 47-55.

249.- Bolis G, Zanaboni F, Vanoli P, et al. The impact of whole-abdomen radiotherapy on survival in advanced ovarian cancer patients with minimal residual disease after chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1990; 39 (2): 150-4.

250.- Barter JF, Barnes WA. Second-look laparotomy. En: Rubin SC, Sutton GP Eds. *Ovarian Cancer*. McGraw Hill Inc., 1993; 269-300.

251.- Silverman PM, Osborne M, Dunnick NR, Bandy LC. CT prior to second-look operation in ovarian cancer. *AJR* 1988; 150 (4): 829-32.

252.- Toretta L, Balestreri D, Fasola M, Schinko E, Scorbati E, Tateo S. Diagnostic alternatives to second-look in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1990; 11 (2): 145-8.

253.- Meden H, Rath W, Ohlmeyer D. Die Wertigkeit der praoperativen Diagnostik vor der Second-look-laparotomie beim ovarialkarzinom. *Geburtshilfe-Frauenheilkd* 1990; 50 (2): 101-5.

254.- Pectasides D, Kayianni H, Facou A, et al. Correlation of abdominal computed tomography scanning and second-look operation findings in ovarian cancer patients. *Am J Clin Oncol* 1991; 14 (6): 457-62.

255.- Frasci G, Contino A, Iaffaioli RV, Mastrantonio P, Conforti S, Persico G. Computerized tomography of the abdomen and pelvis with peritoneal administration of soluble contrast (IPC-CT) in detection of residual disease for patients with ovarian cancer *Gynecol Oncol* 1994; 52 (2): 154-60.

256.- Patsner B. Is there a role for CT scanning to monitor therapy of optimally debulked patients with advanced ovarian epithelial cancer?. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4 (1): 19-21.

257.- Meden H, Rath M, Teichmann A, Kuhn W. Serumpiegel des tumormarkers CA 125 vor der second-look laparotomie beim primären epithelialen ovarialkarzinom in relation zu intraoperativen befunden. *Onkologie* 1989; 12 (5): 217-20.

258.- Lahousen M, Stettner H, Pürstner P. A tumor marker combination versus second-look surgery in ovarian cancer. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3 (1): 201-8.

259.- Lahousen M, Stettner H, Pürstner P, Pickel H. Tumormarkerkombination versus Second-look-Operation beim Ovarialkarzinom. Zentralbl Gynakol 1990; 112 (9): 561-6.

260.- Aravantinos D, Michalas S, Papazefkos V, et al. Predictive values of CA-125 antigen levels and CT scan in second-look procedures for ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990; 37 (3): 265-70.

261.- Krafft W, König EM, Schirmer A, Müller U. Second-look-operation oder second-look-laparoskopie zur Sicherung der kompletten remission beim ovarialkarzinom. Zentralbl Gynakol 1990; 112 (12): 767-71.

262.- Rutledge FN, Burns BC. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1966; 96: 761.

263.- Wangensteen OH. Cancer of the colon and rectum. Wisc Med J 1949; 48: 591-7.

264.- Schwartz PE. Estado actual de la operación "second-look" en el cáncer de ovario. Ginecología y Obstetricia. Temas actuales 1983; 2: 253-67.

265.- Janisch H, Schieder K, Koelbl H. Diagnostic versus therapeutic second-look surgery in patients with ovarian cancer. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3 (1): 191-200.

266.- Vidart JA, Herraiz MA, Hernández A, Escudero M. Cirugía de segunda mirada. Secondlook. En: Díaz-Rubio E, Escudero M. Avances en Oncología. Cáncer de ovario. Madrid: Ed. Libro del Año (E.L.A.), 1992; 147-60.

267.- Copeland LJ, Gershenson DM, Wharton JT, et al. Microscopic disease at second-look laparotomy in advance ovarian cancer. *Cancer* 1985; 55: 472-8.

268.- Kudo R, Takashina T, Ito E, et al. Peritoneal washing cytology at second-look laparotomy in cisplatin-treated ovarian cancer patients. *Acta Cytol* 1990; 34 (4): 545-8.

269.- Friedman JB, Weiss NS. Second thoughts about second-look laparotomy in advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990; 322 (15): 1.079-82.

270.- Chambers SK, Chambers JT, Kohorn EI, et al. Evaluation of the role of second-look surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1988; 72 (3): 404-8.

- 271.- Rutledge FM. The second-look operation for ovarian cancer. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3 (1): 175-82.
- 272.- Ayhan A, Yarali H, Develioglu O, Uren A, Ozyilmaz F. Prognosticators of second-look laparotomy findings in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 1991; 46 (4): 222-5.
- 273.- Lund B, Williamson P. Prognostic factors for outcome of and survival after second-look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 617-22.
- 274.- Petru E, Pickel H, Lahousen M, Bike G, Heydarfadai M. Combination chemotherapy in radically operated advanced ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1990; 17: 329-34.
- 275.- Vidart JA, Hernández A, Cristobal I, Herraiz MA. Surgical re-exploration in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991; 12 Suppl: 75.
- 276.- Marchetti DL, Lele SB, Priore RL, McPhee ME, Hreshchyshyn MM. Treatment of advanced ovarian carcinoma in the elderly. *Gynecol Oncol* 1993; 49 (1): 86-91.

277.- Swenerton KD, Hislop TE, Spinelli J, et al. Ovarian carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 264.

278.- Gall S, Bundy B, Beechum J, et al. Therapy of stage III (optimal) epithelial carcinoma of the ovary with melphalan or melphalan plus *Corynebacterium parvum*. *Gynecol Oncol* 1986; 25: 26.

279.- Podratz KC, Malkasian GD Jr, Wieand HS, et al. Recurrent disease after negative second-look laparotomy in stages III and IV ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988; 29 (3): 274-82.

280.- Luesley DM, Chan KK, Lawton FG, et al. Survival after second-look laparotomy. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15 (3): 205-10.

281.- Rubin SC, Jones WB, Curtin JP, Barakat RR, Hakes TB, Hoskins WJ. Second-look laparotomy in stage I ovarian cancer following comprehensive surgical staging. *Obstet Gynecol* 1993; 82 (1): 139-42.

282.- Schneider J, Centeno MM, Montoya F, Rodriguez-Escudero FJ. Negative second-look laparotomy does not preclude recurrence in stage I ovarian carcinoma of any histological variety. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993; 14 (1): 36-9.

283.- Beltrán FM. Papel actual de la laparotomía de Second-look en el carcinoma de ovario. *Oncología* 1991; 14 (231): 37-47.

284.- Ayhan A, Urman B, Yarali H, Yuce K. Predictors of recurrent disease after negative second-look laparotomy for epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 1990; 44 (2): 119-21.

285.- Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, et al. Prognostic factors for recurrence following negative second-look laparotomy in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1991; 42 (2): 137-41.

286.- De Gramont A, Drolet Y, Varette C, et al. Survival after second-look laparotomy in advanced ovarian epithelial cancer. Study of 86 patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25 (3): 451-7.

287.- Podczaski E, Manetta A, Kaminski P, et al. Survival of patients with epithelial carcinoma after second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 1990; 36 (1): 43-7.

288.- Bertelsen K, Jakobsen A, Stroyer J, et al. A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Cancer Study Group (DACOVA). *Gynecol Oncol* 1993; 49 (1): 30-6.

289.- Williams LL. Secondary cytoreduction of ovarian malignancies. En: Markman M, Hoskins WJ Eds. *Cancer of the ovary*. New York: Raven Press Ltd., 1993; 187.

290.- Jager W, Feistel H, Paterok EM, et al. Resection guided by antibodies (REGAJ): a diagnostic procedure during second-look operation in ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 1990; 10 (Suppl): 18-20.

291.- Meier W, Romisch M, Hepp H. Stellenwert der Recidivchirurgie in der Behandlung des Ovarialkarzinoms. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1993; 53 (1): 30-4.

292.- Michel G, Zarca D, Castaigne D, Prade M. Secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15 (3): 201-4.

293.- van Lith JM, Bouma J, Aalders JG, Boonstra H, Sleijsfer DT, Willemse PH. Role of an early second look laparotomy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 35 (2): 255-8.

294.- Sevelde P, Barrada M, Vavra N, et al. Die Wertigkeit der zytoreduktiven Second-look-operation beim vorgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinom. *Wien Klin Wochenschr* 1990; 102 (15): 441.

295.- Wils JA. Long-term follow-up of patients with advanced ovarian carcinoma treated with debulking surgery and chemotherapy consisting of cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide. *Gynecologic Oncology Group of the Comprehensive Cancer Center. Oncology* 1990; 47 (2): 115-20.

296.- Jacob JH, Gershenson DM, Morris M, Copeland LJ, Burke TW, Wharton JT. Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 42 (2): 146-50.

297.- Bar Am A, Kovner F, Lessing JB, et al. A second thought on second-look laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72 (5): 386-90.

298.- Tuxen MK, Lund B, Hansen OP, Hansen M. Second-look laparotomy in the management of patients after redical surgery for ovarian cancer. *Ann Oncol* 1993; 4 (2): 169-71.

299.- Piura B, Glezerman M. Optimal debulking following chemotherapy of advanced-stage epithelial ovarian carcinoma. *J Surg Oncol* 1989; 40 (4): 237-40.

300.- Ojeda MB, Alvarez IL, Alonso MC, et al. Chemotherapy (CAP) for the treatment of advanced ovarian cancer and second-effort surgery in the second-look. *Oncology* 1991; 48 (1): 7-12.

301.- Varette C, de Gramont A, Louvet C, Gonzalez-Canali G, Krulik M. Pronostic des cancers de l'ovaire en fonction des resultatas du second-look. *Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1989; 18 (2): 222-7.

302.- Vardi JR, Raffa SD, Malhotra C, et al. The feasibility of early administration of combination chemotherapy following cytorreductive surgery and second look in patients with stage III ovarian carcinoma: a pilot study. *Gynecol Oncol* 1989; 34 (1): 12-5.

303.- Lawton FG, Redman WE, Luesley DM, Chan KK, Blackledge G. Neoadjuvant (cytoreductive) chemotherapy combined with intervention debulking surgery in advanced, unresected epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 73 (1): 61-5.

304.- Lawton FG, Luesley DM, Redman C, Chan KK, Varma R, Blackledge G. Feasibility and outcome of complete secondary tumor resection for patients with advanced ovarian cancer. *J Surg Oncol* 1990; 45 (1): 14-9.

305.- Davidson NG, Khanna S, Kirwan P, Bircumshaw D. Advanced ovarian cancer: long-term results following chemotherapy and second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 1990; 39 (3): 295-9.

306.- Guidozi F, Sonnendecker EW. Three cycles of chemotherapy followed by primary cytoreductive surgery for unresectable ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 43 (3): 313-6.

307.- Carson LF, Rubin SC. Secondary cytoreduction-thoughts on the "pro" side. *Gynecol Oncol* 1993; 51 (1): 127-30.

308.- Hoskins WJ. Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71 (4 Suppl): 1534-40.

309.- Hacker NF, van der Burg MEL. Debulking and intervention surgery. *Ann Oncol* 1993; 4 (4 Suppl): 17-22.

310.- Moore DH. Primary surgical management of early epithelial ovarian carcinoma. En: Rubin SC, Sutton GP Eds. *Ovarian cancer*. McGraw-Hill Inc 1993, 219.

311.- Klein B, Falkson G, Smith CF. Advanced ovarian carcinoma. Factors influencing survival. *Cancer* 1985; 55: 1.829-34.

312.- Redman JR, Petroni GR, Saigo PE, et al. Prognostic factors in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 515-23.

313.- Mizuno K, Ohta M, Sakakibara K, et al. Three-year prospect of patients with common epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 70-4.

314.- Klemi PJ, Joensuu H, Maenpaa J, Kiilholma P. Influence of cellular DNA content on survival in ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1989; 74 (2): 200-4.

315.- Usandizaga Elío R, Calero F, Usandizaga JA. Epidemiología del cáncer de ovario. *Actualidad Obstétrica Ginecológica* 1990; 2 (3): 152-60.

316.- Decker DG, Webb MJ, Holbrook MA. Radiogold treatment of epithelial cancer of ovary: late results. Am J Obstet Gynecol 1973; 115: 751-7.

317.- Williams TJ, Symmonds RE, Litwak O. Management of unilateral and encapsulated ovarian cancer in young women. Gynecol Oncol 1973; 1: 143-7.

318.- Parker RT, Parker CH, Wilbanks GD. Cancer of the ovary: survival studies based upon operative therapy, chemotherapy and radiotherapy. Am J Obstet Gynecol 1970; 108 (Abstr): 878-85.

319.- Sevelde P, Dittrich C, Salzer H. Prognostic value of the rupture of the capsule in stage I epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1989; 35 (3): 321-2.

320.- Marsoni S, Torri V, Valsecchi G, Belloni C, Bianchi U, Bolis G. Prognostic factors in advanced epithelial ovarian cancer. Br J Cancer 1990; 62 (3): 444-50.

321.- Barnabei VM, Miller DS, Baner KD. Flow cytometric evaluation of epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1990; 162 (6): 1.584-90.

322.- Klaasen D, Shellay W, Starreveld A. Prognostic factors in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Clin Oncol* 1988; 6 (8): 1.254-63.

323.- Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E, Dawson T. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 207-11.

324.- Markman M. Intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol* 1991; 18 (3): 248-54.

325.- Delgado G, Oram DH, Petrelli EG. Stage III epithelial ovarian cancer: the role of maximal surgical reduction. *Gynecol Oncol* 1984; 18: 290-297.

326.- Pohl R, Dallembach-Hellweg G, Plugge T, Czernobilsky B. Prognostic parameters in patients with advanced ovarian malignant tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 1984; 5: 160-8.

327.- Petru E, Lahousen M, Tamussino K, Pickel H, Stettner H. Prognostic implications of residual volume in stage III ovarian cancer patients undergoing adjuvant cytotoxic chemotherapy. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3 (1): 109-17.

328.- Díaz-Rubio E, Escudero M, Martín-Jimenez M, et al. Treatment of advanced ovarian cancer with cisplatin, adriamycin and cyclophosphamide (PAC). Eur J Gynaecol Oncol 1989; 10 (6): 224-32.

329.- Hoskins WJ. Primary surgical management of advanced epithelial ovarian cancer. En: Rubin SC, Sutton GP Eds. Ovarian cancer. McGraw-Hill, 1993; 241.