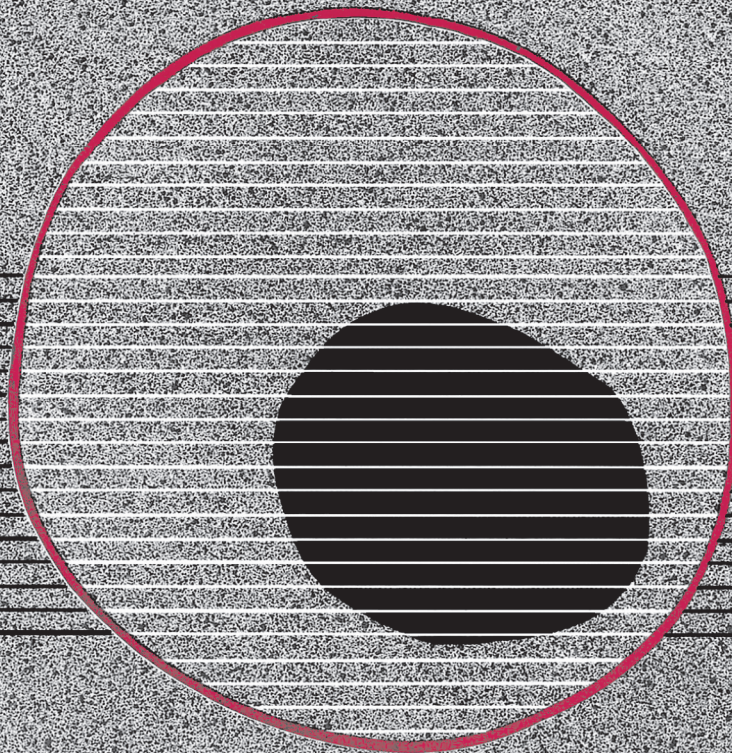


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE OVARIO

VOL. 18, NÚM. 1, 2004



ARAN

revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 18

NÚM. 1

Cáncer de recto: papel e indicaciones de la neoadyuvancia M. Navarro García	1
Estudio de Extensión y papel de la Ccirugía en el cáncer de ovario J. A. Vidart Aragón, P. J. Coronado Martín	7
Factores pronósticos del cáncer de ovario A. Sánchez Muñoz, A. González Martín, C. Mendiola Fernández	22
Marcadores Tumorales y cáncer de ovario M. L. Maestro de las Casas, M. T. Sanz-Casla, M. Vidaurreta Lázaro, M. Arroyo Fernández	35
La Radioterapia en el cáncer de ovario A. de la Torre Tomás	44
Quimioterapia del cáncer de ovario en estadios I y II de la FIGO A. Casado Herráez	55
Quimioterapia del cáncer de ovario avanzado A. Poveda, M. J. Safont	63

Cáncer de recto: papel e indicaciones de la neoadyuvancia

M. NAVARRO GARCÍA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Duran i Reinalts (ICO). Barcelona

El cáncer de recto es una de las enfermedades oncológicas en las que el tratamiento multidisciplinario ha conseguido una mejoría tanto del control local como sistémico. Para definir la estrategia de tratamiento adyuvante, deben tenerse en cuenta todos los factores pronósticos predictivos de recidiva, bien local o a distancia. El más importante y que condiciona el tratamiento a realizar es el estadio de la enfermedad. Mientras que en el I, el pronóstico es excelente con supervivencia a 5 años superior al 90%, disminuye de forma progresiva a medida que avanza el estadio. La práctica sistemática de la excisión total del mesorrecto en la última década, ha conseguido una disminución importante de la recidiva local de la enfermedad.

Actualmente, se acepta de forma generalizada, el uso de tratamiento adyuvante para los estadios II y III con quimioterapia (QT) combinada con irradiación pélvica (RDT) (1-3). La administración de 5-fluorouracilo (5-FU) en infusión continua (IC) durante toda la RDT, es superior a la administración en bolus (4).

Aunque el uso de RDT preoperatoria es controvertido, la combinación con esquemas de 5-FU, ha ido progresivamente ganando aceptación como tratamiento estándar de la enfermedad local. Las ventajas teóricas son (5,6):

—Reducción del tamaño tumoral y, por tanto, disminución del estadio facilitando la resección.

—Mejorar la posibilidad de preservación del esfínter anal.

—Mejor rendimiento de la RDT al utilizarse sobre tejidos no dañados por la cirugía.

—Disminución de las enteritis raras tardías al estar excluidas del campo de irradiación asas de intestino delgado.

La crítica fundamental a la RDT preoperatoria es la posibilidad de sobretreatmento en la enfermedad precoz o con metástasis a distancia clínicamente indetectadas. La mejoría de las técnicas de imagen en el estadiaje, permite una selección más adecuada de los pacientes candidatos a tratamiento preoperatorio.

De los estudios publicados que comparan RDT preoperatoria frente a cirugía sola (7-11), podemos destacar la toxicidad baja con disminución del estadio en un elevado porcentaje de pacientes, así como ausencia de progresión durante el tratamiento. Las recidivas locales son estadísticamente inferiores a la cirugía sola y en alguno de ellos, la supervivencia es mejor en el grupo de pacientes que reciben RDT preoperatoria.

Glimelius y cols. (12) analizan los estudios randomizados que comparan RDT pre o postoperatoria frente a cirugía. El control local es mayor en el tratamiento preoperatorio pese a que las dosis biológicas empleadas eran inferiores a las de los trabajos con RDT postoperatoria.

Los datos recientemente comunicados (13) del estudio europeo que comparan el tratamiento pre y postoperatorio, indican un mejor control local de la enfermedad con mayor posibilidad de preservación de esfínter sin influencia en la supervivencia de los pacientes tratados con QT y RDT preoperatoria.

El impacto sobre la supervivencia de los pacientes que consiguen una respuesta al tratamiento preoperatorio, ha sido evaluado en varios estudios con tendencia a la disminución de las recidivas (14,15). Nuestros datos así lo avalan con una supervivencia a 5 años del 93% en aquellos pacientes que consiguen respuesta completa patológica.

Sin embargo, existe un porcentaje no despreciable de pacientes que mostrarán una resistencia al tratamiento neoadyuvante, manifestado por escasa o nula respuesta al mismo con independencia de que la técnica quirúrgica haya seguido escrupulosamente los parámetros mínimos que se exigen hoy en día. Por desgracia, hasta la fecha, no se disponen de parámetros biológicos capaces de determinar *a priori* y de forma concluyente la capacidad de respuesta al tratamiento preoperatorio que permita identificar a ese grupo de pacientes a los que poder aplicar una estrategia terapéutica diferente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer. Results from NSABP protocol R-01. J
2. Metzger U. Adjuvant therapy for colon and rectum cancer. NIH consensus development conference. Eur J Cancer 1990; 26: 753-5.

3. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy and Fluorouracil with or without semustine for treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *J Clin Oncol* 1992; 10: 549-57.
4. O'Connell M, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502-7.
5. Minsky BD. Adjuvant therapy of rectal cancer. *Sem Oncol* 1999; 26 (5): 540-4.
6. Wheeler JM, Warren BF, Jones AC, Mortensen NJ. Preoperative radiotherapy for rectal cancer: implications for surgeons, pathologist and radiologists. *Brit J Surgery* 1999; 86: 1108-20.
7. Cedermak B, Johansson H, Rutquest Le, et al. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. The Stockholm I trial of preoperative short-term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomised trial. *Cancer* 1995; 75: 2269-75.
8. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 423-30.
9. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the EORTC *Ann Surg* 1988; 208: 606-14.
10. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-7.
11. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomized trial of surgery alone vs radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal carcinoma. *Lancet* 1996; 348:1605-10.
12. Glimelius B, Isacson U, Jung B, Pahlman L. Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: evidence for a dose-response effect favoring preoperative treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 281-7.
13. Sauer R for the German Rectal Cancer Group. Adjuvant versus neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced rectal cancer: first results of the German Rectal Cancer Study. *I J Rad Oncol Biol Phys* 2003; 57: S124.
14. García-Aguilar J, et al. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 298-304.
15. Theodoropoulos G, et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 895-903.

Estudio de extensión y papel de la cirugía en el cáncer de ovario

J. A. VIDART ARAGÓN, P. J. CORONADO MARTÍN

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El carcinoma de ovario es el cáncer ginecológico que más mortalidad produce, siendo frecuente su diagnóstico en etapas avanzadas de la enfermedad. La cirugía tiene una misión importante en el manejo de este tipo de neoplasias, ya que permite la estadificación del tumor y contribuye al tratamiento. Es necesario realizar una estadificación preoperatoria para plantear el tratamiento quirúrgico, así como una preparación preoperatoria de la paciente. El tratamiento quirúrgico inicial debe intentar ser lo más citorreductor posible y al mismo tiempo estadificador, por lo que se deberá realizar una omentectomía, toma de biopsias al azar, resección de cualquier lesión sospechosa y proceder a la linfadenectomía pélvica y paraaórtica bilateral. Una enfermedad residual menor de 1 cm se considera cirugía óptima en el cáncer de ovario. En estadios precoces la cirugía es el tratamiento primario de elección. La cirugía citorreductora de intervalo, tras la aplicación de quimioterapia neoadyuvante, se considerará en los estadios avanzados.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de ovario. Cirugía. Citorreducción. Estadificación.

ABSTRACT

The ovarian carcinoma is the gynecological cancer which more mortality rate, being frequent its diagnosis in advanced stage. The surgery has an important role in the management of this type of neoplasias, since permits the tumor staging and contributes to the treatment. It is necessary to carry out a preoperative staging to orient the surgical processing. It is necessary a patient preoperative preparation. The initial surgical processing should try to be debulking and permit the tumor staging; because of it should be carried out an omentectomy, takes chance biopsies, remove any suspicious lesions and to proceed to the bilateral pelvic and paraaortic lymphadenectomy. A residual tumor less than 1 cm is considered optimal debulking in ovarian cancer. In early stages, surgery is the primary election processing. Interval debulking surgery, after a short course induction chemotherapy, will be considered in the advanced stage.

KEY WORDS: Ovarian cancer. Surgery. Debulking. Staging.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de ovario constituye una enfermedad de interés general. Por una parte es la principal causa de muerte por cáncer del aparato genital femenino en los países desarrollados. Por otro lado, a pesar de los avances en el tratamiento quirúrgico y quimioterápico, la supervivencia de estas pacientes apenas se ha mejorado en las dos últimas décadas (1). Esto explica por qué la lucha contra el cáncer de ovario se ha convertido en objetivo prioritario de la Oncología Ginecológica. Numerosas publicaciones

avalan el hecho de que el tratamiento quirúrgico óptimo es la forma más adecuada de enfrentarse al carcinoma de ovario (2-4); sin embargo, no siempre puede hacerse esta acción, debido a que el 70% de los casos se diagnostican en estadios avanzados (5). En aras de conseguir una cirugía lo más óptima y curativa posible es necesario entender bien cómo se disemina el carcinoma de ovario, cómo se puede prever el estadio tumoral preoperatoriamente, para valorar el uso de terapias complementarias, y cómo y cuándo se debe realizar la cirugía basándose en las premisas anteriores.

DISEMINACIÓN O EXTENSIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO

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

—Invasión local, con afectación de órganos pélvicos vecinos, ya que como tumor maligno, se comporta como un proceso expansivo y destructivo.

—Intraperitoneal, con afectación rápida y progresiva de toda la cavidad celómica.

—Linfática o retroperitoneal, con afectación de las cadenas linfáticas pélvicas y paraaórticas.

—Diseminación hemática, que puede incluso producirse en tumores de pequeño volumen, lo que explica las metástasis extra-abdominales precoces de algunos casos. Sin embargo, puede considerarse cuanto menos infrecuente y propia de tumores en estadios ya muy avanzados.

Las vías intra y retro-peritoneales de diseminación, tienen una especial relevancia y a ellas se hará especial referencia.

INVASIÓN LOCAL O EXTENSIÓN DIRECTA

El conocimiento de los patrones de diseminación local, son producto de las observaciones obtenidas en las intervenciones quirúrgicas y en estudios necrópsicos. Una vez las células malignas afectan a la cápsula ovárica, el tumor puede extenderse a los tejidos vecinos, tales como el útero, trompas, vejiga, peritoneo del Douglas, o recto-colon. La relativa escasa frecuencia de los estadios II de la enfermedad, implica que la extensión directa no sucede necesariamente de forma previa, sino simultáneamente con los otros patrones de diseminación.

DISEMINACIÓN INTRAPERITONEAL

Esta es la forma de diseminación tumoral más frecuente y reconocida. Los implantes tumorales pueden encontrarse en la superficie de cualquier órgano de la cavidad celómica. Esto puede suceder incluso en ausencia de rotura capsular. Se han referido hasta un 10% de citologías de lavado peritoneal positivas en casos sin rotura ni afectación capsular (6).

La situación intraperitoneal de los ovarios y la tendencia de los tumores peritoneales malignos a formar papilas, tanto intratumorales, como superficiales, hace que por un fenómeno de descamación, rotura del tumor e incluso de permeación, las células desprendidas sean vehiculadas por el líquido peritoneal. Siguiendo determinadas vías, estas células se diseminan e implantan por toda la superficie celómica o peritoneal, tanto parietal como visceral (uterina, visceral intestinal, peritoneal parietal, pélvico y epiplon mayor) tal y como ya fue descrito en 1989 (7).

Más del 50% de los tumores epiteliales del ovario en estadios I y II tienen excrescencias microscópicas en la cápsula capaces de originar una siembra peritoneal. Se ha llegado, incluso, a comprobar la liberación de células

malignas al líquido peritoneal en tumores con cápsula intacta. Por todo ello, las dos terceras partes de las pacientes afectadas de carcinoma epitelial del ovario, tienen afectación visible de la serosa subdiafragmática. Esta diseminación intraperitoneal, se encuentra ayudada o facilitada por la presión negativa que se produce desde el espacio subdiafragmático como consecuencia de los movimientos respiratorios, que ejercen un efecto aspirativo o de succión. El resultado es la diseminación precoz por el abdomen superior y, en concreto, la afectación del espacio subfrénico. No se ha podido establecer hasta el momento actual el tamaño que tiene que alcanzar el tumor, ni el grado de diferenciación que tiene que tener, para que se produzca la metastatización.

Como ya se ha mencionado, las células malignas descamadas, son transportadas por el líquido peritoneal, siguiendo determinados caminos:

1. Por la gotiera parietocólica derecha, hacia arriba, hasta alcanzar el espacio subfrénico del mismo lado, lugar habitual de implantes, incluso precoces.

2. Por la gotiera parietocólica izquierda, si bien, esta ascensión se ve interrumpida por el ligamento frenocólico, por lo que los implantes subdiafragmáticos izquierdos, son menos frecuentes que en el lado derecho.

En condiciones normales, el líquido peritoneal, corre por los abundantes linfáticos diafragmáticos, hasta llegar a los ganglios mediastínicos. Parte del líquido peritoneal entra a través de los escasos linfáticos diafragmáticos que penetran en la cisterna linfática y llegan al conducto linfático. Las células tumorales, pueden producir la obstrucción de los linfáticos eferentes descritos, que van del diafragma al mediastino y a la circulación venosa. Esta dificultad de drenaje del líquido peritoneal puede explicar la ascitis, aunque también contribuyen las células de la serosa peritoneal libre de tumor. El 75% del total del contenido corporal de albúmina circula diariamente por la cavidad abdominal. Se ha comprobado una obstrucción completa de los linfáticos diafragmáticos en el 91% de las mujeres con ascitis maligna. Por otro lado, la presencia de ascitis en tumores benignos (síndrome de Meigs) y la ausencia de ascitis en tumores avanzados, ponen de manifiesto la dificultad de encontrar una explicación satisfactoria del problema.

Es necesario señalar que el cáncer peritoneal del ovario, debe ser considerado a todos los efectos, como una enfermedad celómica y no solamente como un tumor pélvico. Esto no sólo por su forma y rapidez de la diseminación peritoneal, sino también porque esta diseminación, puede no ser la única explicación de aparición del cáncer sobre la superficie peritoneal. Así, el tumor puede aparecer de forma multifocal en cualquier zona de la cavidad del celoma; si bien, especialmente en la superficie peritoneal de la pelvis menor. Este posible origen multicéntrico, ajeno en su relación con el tumor primitivo, puede ser causante de diseminaciones finas y difusas que algunos autores han distinguido de los nódulos más grandes y groseros producidos por diseminación del tumor primitivo. De esta manera, después de una ooforectomía profiláctica se puede encontrar un síndrome clínico indistinguible del cáncer de ovario con metástasis peritoneales y mesentéricas (8,9). Esta pro-

pensión a la malignización del peritoneo establece el interrogante sobre si el cáncer de ovario es un auténtico cáncer *per se* o es una enfermedad del celoma.

Conforme crece el tumor, las metástasis del abdomen superior son más frecuentes que las pélvicas. En los estadios avanzados del cáncer de ovario se observan variaciones en cuanto a la diseminación intraperitoneal, de manera que estos tumores crecen y se diseminan de forma heterogénea.

DISEMINACIÓN LINFÁTICA

La incidencia y significación de la diseminación retroperitoneal, con afectación linfática, incluso en estadios aparentemente precoces de cáncer de ovario, ha sido suficientemente estudiada y valorada, pudiendo ser causa de fracaso del tratamiento quirúrgico. Sin embargo, hace ya muchos años que se reconoció la posibilidad de la diseminación linfática. La importancia de esta vía de diseminación fue recogida por la FIGO en su última clasificación en 1986, incluyendo como estadios III los casos con ganglios linfáticos afectados.

En la actualidad se conoce bien el drenaje linfático del ovario. Los linfáticos convergen desde el parénquima, en el hilio del ovario, formando un plexo subovárico y desde aquí pueden seguir 3 vías diferentes:

1. La *vía principal* discurre por el ligamento infundibulopélvico, acompañando a los vasos ováricos a los ganglios paraaórticos, en el lado derecho a nivel del polo inferior renal y a nivel del hilio renal en el lado izquierdo.

2. Una segunda vía, que está presente en el 50% de las mujeres, se dirige entre las hojas del ligamento ancho hasta los ganglios inter-ilíacos y obturadores. Desde aquí, se comunican con los ganglios ilíacos externos y siguiendo esta vía alcanzan los ganglios para-aórticos.

3. A lo largo del ligamento redondo, esta vía drena hacia los ganglios ilíacos externos e inguinales. Existen canales linfáticos accesorios en el ligamento útero-ovárico, que podrían también ser responsables de la afectación de útero y trompas.

El conocimiento de esta disposición anatómica de los linfáticos, explica la frecuente afectación pélvica y para-aórtica, incluso en estadios aparentemente precoces del carcinoma del ovario y obliga a la linfadenectomía sistemática, no sólo para la correcta estadificación de la enfermedad, sino también para el establecimiento del pronóstico, e incluso, evitar el fracaso del tratamiento.

METÁSTASIS A DISTANCIA POR VÍA HEMÁTICA

Ocurre en situaciones tardías de la enfermedad y sólo raramente en ausencia de enfermedad peritoneal avanzada. Se ha referido que el 8% de los casos presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (10). Los órganos más frecuentemente afectados son los pulmones-pleura y el hígado. Otros órganos menos frecuentemente afectados son huesos, piel y cerebro (11).

PAPEL DE LA CIRUGÍA EN EL CÁNCER DE OVARIO

La comprensión de la historia natural de la enfermedad y patrones de diseminación del cáncer de ovario, constituyen la base del sistema racional de su estadificación y tratamiento. El estadio, definido como la extensión de la enfermedad, sólo puede ser determinado mediante laparotomía exploradora; por ello, la estadificación del cáncer de ovario es exclusivamente quirúrgica. Cuando nos enfrentamos con una masa ovárica y/o anexial sospechosa o no definida, el ginecólogo debe estar preparado para realizar una cirugía adecuada de estadificación. El esquema terapéutico más corrientemente empleado en el cáncer de ovario y considerado como indiscutible en la década de los 80 e inicios de los 90 comprendía una cirugía inicial de estadificación y citorreducción tumoral con el mayor esfuerzo posible, el tratamiento adyuvante en la mayoría de los casos, predominantemente en forma de quimioterapia combinada con platino, la laparotomía de segunda mirada (*"second look"*) en los casos en los que se lograba una remisión clínica completa y el uso de tratamientos de segunda línea con o sin nuevo esfuerzo quirúrgico en caso de persistencias o recidivas tumorales y para los casos de segunda mirada positiva. Sin embargo, los trabajos publicados posteriormente y el análisis de los resultados obtenidos, ha suscitado diversas controversias sobre algunos puntos. Actualmente, la cirugía sigue siendo el tratamiento inicial más importante en el cáncer de ovario, a pesar de que por sí sola, es curativa en muy pocos casos. Además no puede hacerse una correcta estadificación, si no es durante el acto quirúrgico y después del informe histopatológico adecuado. La primera cirugía debe ser, pues, una cirugía de diagnóstico correcto, y de estadificación. Estos son principios quirúrgicos básicos, independientes del tipo de cirugía que pueda o deba realizarse a continuación. Aunque es incuestionable que la estadificación correcta de la paciente con cáncer de ovario es postquirúrgica (12), se deben realizar una serie protocolizada de exploraciones previas a la intervención para valorar lo más certeramente posible el grado de extensión de la enfermedad.

ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL CARCINOMA DE OVARIO

La estadificación prequirúrgica consiste en determinar la extensión del tumor mediante una serie técnicas no quirúrgicas, es decir, pretender establecer el estadio tumoral sin mediar la cirugía. En el carcinoma de ovario, estas técnicas tienen como fin establecer el grado de afectación de la cavidad abdominal incluyendo los órganos que allí se encuentran, así como de averiguar si existe afectación extraabdominal y a distancia explorando, sobre todo, los órganos en donde se hace más frecuente la metastatización del tumor: hígado y pulmón. Hay que tener en cuenta que con el avance de los conocimientos científicos estas técnicas son cada vez más precisas y fiables, siendo el grado de correlación entre ellas y el verdadero estadio tumoral tras la cirugía bastante bueno.

La estadificación prequirúrgica se realizará inicialmente mediante la elaboración de una correcta historia clínica en la que se recojan los síntomas y signos aportados por la paciente. En el carcinoma de ovario con frecuencia escasean, siendo común su aparición en etapas avanzadas de la enfermedad. Los más comunes son: la distensión abdominal y los trastornos. Se deberá hacer un examen completo pélvico y abdominal con valoración de masas y ascitis, un examen torácico en busca de derrame pleural y nódulos pulmonares. Sólo el 71% de los tumores identificados por ecografía serán detectados por la exploración ginecológica (13).

Los marcadores de utilidad clínica reconocida en el diagnóstico de extensión del carcinoma de ovario son el CA-125, el CA 19.9 y el CEA. De ellos el más usado por sus mejores resultados es el CA-125. El antígeno CA-125 se encuentra elevado en cerca de un 80% de los cánceres epiteliales ováricos no mucinosos (14). Los niveles séricos preoperatorios de este marcador están por encima de 35 UI/ml en el 50% de los tumores en estadio I y en el 90% de estadios II (15). Su concentración en suero se incrementa progresivamente con el aumento y diseminación del tumor, siendo casi una constante en casos de diseminación tumoral y existiendo una buena correlación con el estadio de la FIGO (16). Estos resultados lo sitúan como un buen marcador de enfermedad progresiva y de respuesta al tratamiento. Un aspecto importante del CA-125 es su utilidad como marcador de pronóstico y respuesta, ya que sus niveles elevados están asociados a un pronóstico más adverso de la enfermedad (17). Se ha descrito que un valor sérico alto del marcador informaría sobre una probabilidad pequeña de conseguir una citorreducción óptima en mujeres con carcinoma de ovario avanzado (18) y que la elevación en el momento de una segunda mirada es un potente predictor de persistencia de enfermedad (19). El CA 19.9 muestra cifras elevadas hasta en un 50% de mujeres con cáncer epitelial de ovario. Es más frecuente su elevación (> 37 UI/ml) en los tumores mucinosos del ovario (80%) y menos común en los no mucinosos (25%) (20). El CEA es útil en carcinoma ovario en estadio avanzado y con afectación de vísceras pélvicas y abdominales. Su elevación (> 5 UI/ml) puede indicar afectación intestinal y metástasis hepáticas (21).

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Todos los métodos de diagnóstico por imagen irán dirigidos hacia el estudio estructural del tumor, valorando tamaño, configuración interna, relaciones con las estructuras vecinas, así como la existencia o no de propagación del tumor a cavidad peritoneal, ganglios linfáticos o metástasis a distancia. Se puede realizar preoperatoriamente una radiografía simple de tórax en busca de metástasis pulmonares y el derrame pleural, ambos indicativos de enfermedad avanzada.

La tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN) son los métodos que pro-

porcionan las mayores posibilidades de diagnóstico en el cáncer de ovario (22). Permite la valoración de masas pélvicas y relación con los órganos vecinos. Detectan precozmente la ascitis así como los implantes peritoneales y la existencia de ganglios retroperitoneales mayores de 1cm. Estas técnicas pueden superar incluso a la laparotomía en la detección de metástasis intrahepáticas o intrauterinas. Sin embargo no permite detectar la existencia de enfermedad peritoneal menor de 1cm de diámetro, y con frecuencia sobre-estima la afectación linfática retroperitoneal.

La ecografía con los nuevos ecógrafos de alta resolución y la exploración transvaginal posee un valor importantísimo en el diagnóstico del cáncer de ovario. Permite el diagnóstico morfológico de la tumoración. La sensibilidad para la detección del carcinoma oárico es del 96,8% y la especificidad del 77%, con un valor predictivo negativo del 99,6%, aunque con un valor predictivo positivo bajo (29,4%), lo que comporta numerosos falsos positivos (23). El estudio de los tumores ováricos ha sido potenciado en estos últimos años al incluir el Doppler pulsado color. Índices de resistencia bajos (menores de 0,4) corresponderían más a patología maligna (24).

PREPARACIÓN PREOPERATORIA

Una vez diagnosticado y realizado el estudio preoperatorio de extensión, se debe preparar a la paciente para la cirugía. En términos generales las pautas recomendadas son: preparación intestinal (limpieza), antibioterapia profiláctica y profilaxis antitrombótica. Se recomienda una limpieza intestinal con soluciones orales y enemas el día previo a la intervención. De esta manera se prepara a la paciente ante una eventual lesión intestinal o ante la necesidad de realizar una resección intestinal. El uso de antibioterapia previene una posible infección de la herida quirúrgica. Se pueden usar varios tipos de antibióticos, siendo los más usados el grupo de las penicilinas y cefalosporinas. Por lo general, se usará una cobertura de 24 h iniciándose el tratamiento 1 hora antes de la intervención. En caso de lesión intestinal estaría recomendado aumentar el tiempo de tratamiento a 7 días y asociar fármacos activos frente a anaerobios como es el metronidazol. La profilaxis tromboembólica se realizará con heparina de bajo peso molecular a dosis de 40 mg o 5.000 UI según el preparado. El inicio del tratamiento se realizará 12 h antes de la intervención y se mantendrá al menos 7 días. Estudios recientes recomiendan el uso de este tratamiento durante un total de 30 días para hacerlo más eficaz (25). En casos en los que el estudio de extensión refleje una posibilidad de diseminación pélvica o abdominal que sugieran un acto quirúrgico dificultoso estaría aconsejado el uso de cistoscopia seguido de cateterización ureteral previo a la cirugía. Con esta medida se puede reconocer correctamente el trayecto del uréter y así prevenir sus posibles lesiones.

CIRUGÍA INICIAL DE ESTADIFICACIÓN

Los gestos quirúrgicos adecuados para proceder a una correcta estadificación, están bien descritos y estandarizados por el grupo Oncológico Ginecológico de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (Tabla I); sin embargo, existen diferencias sustanciales en la práctica clínica. La cirugía más adecuada es la cirugía radical que incluye la histerectomía total abdominal con anexectomía bilateral y extirpación de todas las masas anexas presentes; sin embargo existen criterios para realizar una técnica más conservadora (anexectomía unilateral), aunque no exenta de estadificación completa.

TABLA I

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS EN LA ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA DE OVARIO

<i>Estadificación Carcinoma de ovario</i>
1. Cuatro lavados peritoneales (subdiafragmático, abdomen derecho e izquierdo y pelvis)
2. Inspección y palpación metódica de todas las superficies peritoneales
3. Biopsia o frotis de la superficie inferior del hemidiafragma derecho
4. Biopsia de todas las lesiones sospechosas
5. Omentectomía infracólica
6. Biopsia o resección de cualquier adherencia
7. Biopsias al azar, en ausencia de implantes evidentes, del peritoneo normal de la plica vesico-uterina, recesos parietocólicos derecho e izquierdo, ambas paredes laterales de la pelvis y fondo de Douglas
8. Linfadenectomía selectiva de los ganglios pélvicos y paraaórticos

La cirugía de estadificación debe hacerse de manera completa, ya que hay afectaciones que no pueden diagnosticarse si no se hace un repaso de todos los puntos consensuados. La cirugía inicial de estadificación debe ser realizada por cirujanos expertos en oncología ginecológica, ya que si se realiza por cirujanos generales sólo es correcta en un 35% de los casos, asciende a un 55% si se realiza por ginecólogos generales y hasta un 95% si la realizan ginecólogos oncólogos. Analizando los puntos para la estadificación estandarizada no se llega a un consenso total, ya que existen puntos que actualmente están en debate. De esta manera, en un estudio Noruego realizado en centros europeos oncológicos y supervisado por la EORTC, se pone de manifiesto que solamente los centros estaban de acuerdo en 4 de los puntos que se admiten como estandarizados para la estadificación (26); estos puntos fueron: la omentectomía, la inspección y palpación peritoneal, las biopsias de lesiones sospechosas y las biopsias de adherencias tumorales. En este estudio había centros que daban

como opcional realizar ciertos procedimientos o gestos quirúrgicos, como la citología diafragmática o las biopsias o muestreos linfáticos, y además, entre 2 y 4 grupos de los 15, establecen que algunos de los gestos eran superfluos e incluso que no eran realizables.

CIRUGÍA CONSERVADORA

El concepto de cirugía conservadora es el de extirpar el ovario tumoral dejando el útero y al menos parénquima ovárico intacto. De este modo se consiguen grandes objetivos como son la preservación de la fertilidad y la función estrogénica. Recientemente se incluye también en este concepto a la extirpación de ambos ovarios preservando el útero, debido a los avances en las técnicas reproductivas. De este modo la paciente puede quedar gestante con donación de ovocitos y transferencia embrionaria. Sin embargo, este concepto no es aceptado por otros autores que opinan que al menos debe quedar algo de parénquima sano en el otro ovario (27). Las candidatas a someterse a esta cirugía conservadora son mujeres jóvenes en edad reproductiva que no han completado sus deseos genésicos, que presentan una enfermedad en estadios muy iniciales y con buena diferenciación tumoral (estadios Ia G1 de la FIGO). Además la paciente no deberá presentar factores de pronóstico adverso, como es el caso de tipo histológico células claras, indiferenciados, de células pequeñas y tumores mesodermiales mixtos malignos (TMMM), ya que en estos casos el número de recidivas es muy alto incluso en etapas I (28). Es importante destacar que algunos autores han realizado cirugía conservadora, seguida de quimioterapia, en estadios avanzados (II, IIIa y IIIc por afectación ganglionar) de tumores epiteliales comunes de ovario obteniendo alguna gestación pero también fallecimientos (29). En cualquier caso, estas mujeres deben estar bien informadas de los riesgos que este tipo de cirugía conlleva. Siempre que se opte por esta modalidad quirúrgica debe realizarse una estadificación completa. Se precisa un seguimiento estrecho de estas pacientes. No existe consenso generalizado sobre la necesidad o no de completar la cirugía una vez la paciente ha completado sus deseos genésicos. Por otro lado se aconseja no realizar biopsia del ovario contralateral porque sólo existe un 3% de afectación oculta en el ovario contralateral y esta acción puede afectar la fertilidad de la mujer. Solamente hay unanimidad en realizar biopsia fina (no una cuña), en las pacientes con disgerminomas, dado que el 25% son bilaterales.

CIRUGÍA CITORREDUCTORA PRIMARIA O DE INDUCCIÓN.
CIRUGÍA DE MÁXIMO ESFUERZO

Es un procedimiento por medio del cual, se intenta extirpar toda la masa tumoral posible incluso a expensas de realizar cirugías que comprendan extirpación de segmentos del tracto digestivo o urinario. Se debe realizar todo intento encaminado a reducir al máximo posible la masa tumoral hasta conseguir una masa tumoral

residual menor de 1-2 cm con el fin de mejorar la efectividad de la terapia coadyuvante o quimioterapia. Para la mayor parte de los tumores sólidos, la cirugía agresiva sólo está justificada si puede extirparse todo el tumor, siendo la intervención potencialmente curativa. La cirugía citorreductora se considera óptima o subóptima según el tamaño de la enfermedad residual. Para esta división se han establecido puntos de corte entre 0,5 a 3 cm. Un estudio del *Gynecologic Oncology Group* (GOG) demostró una mejor supervivencia de una enfermedad residual menor de 2 cm (30). En la conferencia consenso del NIH de 1994 se ratificaron estos resultados. En la actualidad, se ha llegado al convencimiento que la citorreducción óptima debe ser definida cuando el tumor residual es menor de 1 cm. Este es realmente el único factor sobre el que el ginecólogo puede actuar, siendo precisamente el factor pronóstico más importante.

En estadios aparentemente iniciales (I, II) la cirugía citorreductora es casi siempre óptima debido a la limitada diseminación del tumor. En estos casos, la cirugía de máximo esfuerzo no se contempla como tal, puesto que con el procedimiento quirúrgico estándar se consigue extirpar el tumor en casi todos los casos. En estas etapas se realizará una histerectomía total con doble anexectomía, con cirugía completa de estadificación, incluyendo muestreo linfático pélvico y paraaórtico.

En estadios avanzados es en donde la indicación es la cirugía de máximo esfuerzo o cirugía citorreductora es más adecuada. Sin embargo, conseguir una cirugía de citorreducción óptima es a veces de imposible debido a la diseminación tumoral. La cirugía primaria de demasificación o "*debulking*" sigue siendo la intervención de elección estandarizada en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado y constituye el hecho más importante en el enfoque de la enfermedad y del tratamiento complementario, ya que se ha demostrado que las pacientes con citorreducción óptima tienen una supervivencia mayor que las pacientes con enfermedad residual subóptima (31). Sin embargo, los resultados de un análisis del GOG que incluía 349 pacientes con masas residuales postoperatorias ≤ 1 cm reflejan que en las pacientes que presentaban enfermedad de gran volumen y se logra una citorreducción óptima se tienen resultados más precarios que en pacientes similares que presentan enfermedad inicial de poco volumen (32). Un meta-análisis que analiza la evolución de pacientes que han sido sometidas a quimioterapia adyuvante basada en platino refieren que la citorreducción constituye una variable pronóstica independiente para la supervivencia (33). El valor de la cirugía citorreductora de intervalo ha sido objeto de varios ensayos en fase III. En el primer estudio clínico aleatorizado, llevado a cabo por la EORTC, los pacientes sometidos a citorreducción después de 4 ciclos de ciclofosfamida y cisplatino tuvieron una mejor supervivencia que los pacientes que completaron 6 ciclos de esta quimioterapia sin cirugía (34). Sin embargo, un ensayo clínico similar realizado por el GOG (GOG-162), pero en el que se utilizó paclitaxel más cisplatino como quimioterapia, no demostró que la cirugía citorreductora de intervalo mejorara significativamente

la supervivencia (35). Las diferencias encontradas en estos dos estudios pueden ser debidas a que los ginecólogos oncólogos americanos realizan una cirugía de citorreducción con un esfuerzo quirúrgico mayor al momento del diagnóstico que los europeos. A pesar de la existencia de un volumen tumoral considerable, en ocasiones con infiltración digestiva o de otros órganos no vitales, el tumor puede a veces extirparse, siguiendo vías retroperitoneales, con extirpación si es necesario de segmentos del tracto digestivo. Si toda esta agresividad conlleva una cirugía óptima, se extirpan masas tumorales metastásicas abdominales, implantes hepáticos celómicos o subglissonianos, extirpación de peritoneo del diafragma y/o de la pelvis menor, del epiplon mayor y menor, esplenectomía, etc. La citorreducción con fines terapéuticos curativos (cirugía óptima) puede conseguirse, abordando todos y cada uno de los compartimentos abdominales macroscópicamente afectados tras la disección cuidadosa de las zonas adherenciales. El aspirador ultrasónico y el bisturí de argón pueden contribuir positivamente a esta cirugía. En los últimos años, algunas circunstancias, han permitido el planteamiento y realización de intervenciones más agresivas, tales como el mejor conocimiento de la biología tumoral, la aparición de nuevas estrategias quirúrgicas y un avance significativo en la reanimación y soporte vital de pacientes deterioradas y/o graves. Con respecto a la alta morbilidad de este tipo de cirugía, Covens (36) realiza un análisis crítico en relación con la cirugía ultraradical y se pregunta si son las pacientes bien atendidas si el beneficio de la cirugía es menor que la mitad de la probabilidad de sufrir una alta morbilidad. Este autor analiza la morbilidad perioperatoria de la cirugía de máximo esfuerzo y su impacto en la calidad de la vida; y bajo su punto de vista, esto no ha sido considerado adecuadamente. La morbilidad y la calidad de vida deben ser cuidadosamente evaluadas a la hora de decidir la conducta quirúrgica.

LINFADENECTOMÍA EN LA CIRUGÍA CITORREDUCTORA DE OVARIO

Uno de los puntos más controvertidos del estudio de extensión y citorreductor en la cirugía de ovario es la linfadenectomía. En general, la frecuencia de afectación linfática en el cáncer de ovario está alrededor del 50%; siendo la afectación del territorio pélvico del 30% y del paraaórtico del 40%. Si se analizan por estadios, la afectación linfática aumenta con la diseminación de la enfermedad. Así, en teóricos estadios I se encuentran un 20% de ganglios afectados, un 40% en aparentes etapas II y un 55% en estadios III (37). En el estudio referido de Morice y cols. (37), no se encontró afectación linfática en ninguno de los tumores mucinosos limitados al ovario (estadio I) y se reflejó que el 10% de los casos presentaron metástasis contralateral paraaórtica. Según los estos autores, la linfadenectomía se debe realizar siempre, incluso en pacientes con la aparentes estadios IA. Sin embargo, este procedimiento se podría omitir en pacientes con tumores mucinosos bien diferenciados en

aparente estadio IA. La linfadenectomía debe implicar las cadenas pélvicas y paraaórticas hasta el nivel de la vena renal izquierda y una disección bilateral se deberá realizar aún en caso de pacientes con un tumor unilateral.

Algunos autores han señalado además un valor terapéutico para la linfadenectomía en los casos avanzados. Sin embargo, aun cuando el valor de la linfadenectomía desde un punto de vista diagnóstico y pronóstico es indiscutible, su valor terapéutico está en duda, no existiendo estudios prospectivos aleatorizados que lo comprueben. Dado que la morbilidad de la linfadenectomía completa no es despreciable, aún en manos expertas, muchos autores consideran que es suficiente un muestreo; incluso, en los estadios avanzados, la linfadenectomía sería innecesaria (no influiría en la estadificación) salvo que existan ganglios voluminosos y que su extirpación complete una citorreducción óptima. En cambio, en estadios aparentemente precoces, es cuando la linfadenectomía es realmente importante, por su influencia en la estadificación y en el tratamiento complementario.

La cirugía primaria óptima de "debulking" se puede realizar en aproximadamente en el 40% de las pacientes y hasta el 80% si es hecho por ginecólogos oncólogos experimentados; sin embargo, esta cirugía se realiza con un elevado coste elevando la morbilidad e incluso la mortalidad. Un ensayo conducido por la EORTC estableció que tanto la cirugía óptima como la subóptima aumentan la supervivencia global y la libre progresión (3).

Aunque el papel de la cirugía agresiva está claramente definido en los estadios III, esto no parece igual en los estadios IV. Entre 1997 y 1999 aparecen 4 trabajos retrospectivos en los que se demuestra la posibilidad de obtención de una cirugía adecuada con mejoría de la supervivencia en etapas IV (38-41). Los resultados están resumidos en la tabla II. Estos datos son corroborados por el meta-análisis de Bristow y cols. (42) en el que estudia un total de 6.885 pacientes en estadios III o IV y en el que la citorreducción óptima está asociada a una mejoría significativa de la supervivencia de las pacientes con carcinoma de ovario en etapas avanzadas tratadas con quimioterapia basada en platino. En este estudio, la citorreducción máxima fue considerada como el más potente factor predictor de supervivencia en estas mujeres.

CIRUGÍA DE REESTADIFICACIÓN

En ocasiones, hay pacientes que son remitidas de otros centros o que han sido intervenidas por ginecólogos generales y en las que la descripción verbal o escrita de la intervención denota una incorrecta cirugía de estadificación. Con el fin de establecer un correcto diagnóstico de la extensión de la enfermedad, saber el volumen de enfermedad residual, etc., es preciso realizar un procedimiento correcto de re-estadificación, bien por laparoscopia o laparotomía según la experiencia de los equipos quirúrgicos. Esto permite un correcto tratamiento posterior. Sin embargo, sin restar importancia a la necesidad de realizar la cirugía para la estadificación adecuada, resulta para algunos, cuanto menos penosa la idea de reoperar una paciente con un estadio aparentemente precoz por el hecho de que la primera laparotomía haya obviado algún gesto quirúrgico obligado y que hubiera podido haber descubierto otras lesiones, generalmente microscópicas. Por eso la *British Columbia Cancer Agency* desde 1984, acordó evitar la cirugía de re-estadificación, asumiendo la posibilidad peor si la cirugía no había sido correcta. Es difícil demostrar que la cirugía de reestadificación pueda beneficiar el pronóstico.

CIRUGÍA DE SEGUNDA MIRADA

Históricamente, la laparotomía de segunda mirada se hacía de forma rutinaria después de finalizada la quimioterapia para aquellas pacientes en estadio III que tenían una tomografía computarizada que no indicaba actividad residual, que clínicamente no presentaban evidencia de enfermedad y cuyo CA-125 era normal. La segunda mirada se realizaba con el fin de comprobar el estado de la enfermedad con unas líneas de actuación establecidas, con múltiples biopsias y comprobación de una remisión histológica completa. Sin embargo, no existen datos que provengan de ensayos aleatorios que demuestren que realizar este procedimiento altere los resultados de las pacientes (43). Se comprobó que la existencia de una cirugía de segunda mirada negativa no suponía una curación, ya que se comprobó que al menos el 50% de las cirugías negativas, recidivaban posterior-

TABLA II

IMPACTO SOBRE LA SUPERVIVENCIA DE LA CIRUGÍA CITORREDUCTORA EN EL CÁNCER DE OVARIO AVANZADO

Autor	Año	Cirugía	Pacientes	Cirugías óptimas	Mediana supervivencia	p
Curtin (38)	1997	Óptima	41	45%	40	0,01
		Subóptima	51		18	
Liu (39)	1997	Óptima	14	30%	37	0,02
		Subóptima	33		17	
Munkarah (40)	1997	Óptima	31	34%	25	0,02
		Subóptima	61		15	
Bristow (41)	1999	Óptima	25	30%	38	0,0004
		Subóptima	59		10	

mente. Por ello es un tipo de cirugía actualmente abandonado, sólo justificable dentro de protocolos de investigación.

CIRUGÍA DE INTERVALO

En 1989 se presentó en Toronto un estudio aleatorizado de la "International Gynecologic Cancer Society" (IGCS), cuyo objetivo fundamental fue analizar la importancia que una segunda cirugía temprana tenía sobre la supervivencia en pacientes con estadios avanzados y enfermedad residual masiva después de una primera cirugía. No se demostraron diferencias significativas en la supervivencia entre dichas pacientes y las que no fueron sometidas a dicho procedimiento quirúrgico. En 1998 aparece el concepto de cirugía de intervalo en un Consenso en Holanda. Se define como tal, la intervención realizada a las pacientes, después de un ciclo corto de quimioterapia de inducción (generalmente 3 ciclos) con el objetivo de facilitar la respuesta a la quimioterapia en una fase posterior a la cirugía. En muchos casos, la cirugía inicial, había sido realizada por ginecólogos generales e incluso cirujanos generales, lo que supone una dificultad para definir, si estas pacientes, podrían haber tenido una cirugía óptima de citorreducción en manos más experimentadas. Es por ello que esta cirugía, en muchos estudios, incluye pacientes con una primera cirugía irreseca-ble y otras intervenidas de forma inadecuada para esta enfermedad. La cirugía de intervalo, debería ser ya considerada durante la primera cirugía. Se ha informado una mejora en la supervivencia de las pacientes en las que se consigue una citorreducción secundaria óptima (menor de 1 cm) (44); aunque parece que el beneficio sería para aquellas mujeres que quedaron con enfermedad microscópica tras la segunda cirugía (45). No se sabe si el beneficio en la supervivencia de la citorreducción secundaria es una función de la citorreducción quirúrgica o un reflejo de las características del tumor que permite la completa citorreducción (46). Para valorar este tipo de cirugía, el grupo Europeo de Oncología Ginecológica de la EORTC, realizó un estudio en un grupo selectivo de pacientes (47). Aquellas con tumor residual mayor de 1 cm después de la primera cirugía, eran tratadas con 3 ciclos de quimioterapia con cisplatino y ciclofosfá-mida, siendo posteriormente randomizadas, entre cirugía de citorreducción secundaria o cirugía de intervalo y la continuación de la quimioterapia sin reintervención quirúrgica. El objetivo del estudio era evaluar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Los resultados ofrecieron una supervivencia global y libre de progresión significativamente superiores en las pacientes sometidas a cirugía de intervalo, mostrándose la cirugía como un factor pronóstico independiente. La disminución del riesgo de muerte fue de un 33% (IC95% 10-50%). Sin embargo, no todos los pacientes que experimentaron una cirugía primaria subóptima parecen beneficiarse de la cirugía de "debulking" de intervalo. Los datos preliminares del GOG (estudio nº 152) indican que si el ginecólogo oncólogo hace un esfuerzo máximo al reseca primariamente el tumor, los pacientes que han

experimentado la cirugía citorreductora primaria subóptima se benefician poco de la cirugía de intervalo. El estudio GOG-152 tiene algunas diferencias con el anterior. Uno de los criterios de inclusión era que la primera cirugía de la paciente había sido realizada de forma apropiada, si bien por las condiciones de diseminación y estadio avanzado no se había realizado un procedimiento óptimo a pesar de una cirugía de máximo esfuerzo. Los 3 ciclos de tratamiento se realizaban con paclitaxel, el número de estadios IV era menor y la enfermedad residual tras la primera cirugía <5 cm fue mayor en el ensayo del GOG. En estos resultados se deduce que la cirugía de intervalo no debe realizarse en pacientes que han tenido como cirugía primaria una cirugía de máximo esfuerzo por un ginecólogo oncólogo.

Una alternativa a la realización de una cirugía primaria de máximo esfuerzo especialmente en estadios IV, gran masa tumoral metastásica, o pacientes con malas condiciones para soportar una cirugía agresiva de entrada, es el comienzo con una quimioterapia neoadyuvante. Estos estudios retrospectivos en fase II han sugerido que los resultados en las pacientes así tratadas son similares o mejores que las tratadas con cirugía primaria citorreductora. No obstante, no pueden considerarse estos resultados como definitivos, ya que se trata de estudios retrospectivos. Para algunos autores, este tipo de cirugía debería limitarse sólo a las pacientes en las que la diseminación del tumor sólo permite una biopsia o a las que han sufrido una biopsia por laparotomía y en las que la inoperabilidad inmediata, resulte tanto de la descripción de la cirugía precedente como de la valoración realizada mediante técnicas de imagen.

LAPAROSCOPIA PARA SELECCIONAR A LAS PACIENTES PARA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Nelson había propuesto la realización de TAC como criterio previo para predecir la operabilidad en pacientes con grandes masas ováricas. En su estudio 6 de 1 pacientes consideradas inoperables, se beneficiaban de una cirugía citorreductora óptima. Posteriormente, Grijpspeert observó que el TAC junto con peritoneografía era superior al TAC convencional, pero todavía con menor sensibilidad que la laparoscopia para evaluar la operabilidad, la cual consideraba el método de elección.

CIRUGÍA CITORREDUCTORA SECUNDARIA

El concepto de cirugía citorreductora secundaria o cirugía de rescate, surgió en un intento de aprovechar las cirugías de segunda mirada que con frecuencia resultaban positivas, es lo que en su momento se describió como *second look* terapéutico. Los trabajos publicados, se reparten entre los que lo consideran útil y los que no lo consideran como tal. En la actualidad todos los estudios carecen de significado por el escaso número de pacientes analizadas y en las que se consideran pacientes que no han recibido una buena cirugía citorreductora secundaria. En principio y pendientes de otros estudios, no parece que existan venta-

jas significativas sobre la supervivencia, salvo en recidivas tardías y en las que se considera que puede presentar ventajas sobre un tratamiento quimioterápico, único o complementario.

CIRUGÍA PALIATIVA

Para la mayor parte de las pacientes con cáncer de ovario, la enfermedad progresa dentro de la cavidad abdominal. El tumor compromete la luz de la cavidad intestinal que requiere hospitalización, hidratación intravenosa y descompresión del tracto digestivo. En las pacientes que tienen una enfermedad progresiva a pesar de las terapéuticas quirúrgicas y quimioterápicas, las únicas medidas de atención médica sólo pueden encaminarse a una atención de mantenimiento o mejoría de su calidad de vida. Estas pacientes, sufren una progresión de la enfermedad y fallecen. A pesar de ello, estas pacientes pueden tener que sufrir alguna nueva intervención quirúrgica, motivada por complicaciones que precisan de soluciones, en ocasiones urgentes, cuando las medidas médicas no consiguen solucionar el problema. De estas, la más frecuente es la intervención por obstrucción intestinal. Con ello, se solucionan situaciones, que por su sintomatología, son incompatibles con una conducta expectante, a pesar de no ser una cirugía curativa, y sólo para resolver la situación incompatible con una mínima calidad de vida durante un periodo de tiempo aceptable.

TIPOS DE CIRUGÍA SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL APARENTE

CIRUGÍA EN ESTADIO I

Según el Instituto Nacional del Cáncer Americano (NCI) y la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO) las opciones del tratamiento estándar para el carcinoma epitelial de ovario en estadio I de la FIGO son:

1. Si el tumor está bien o moderadamente bien diferenciado, la histerotomía abdominal total y la salpingooforectomía bilateral con estadificación completa resulta adecuada en pacientes con enfermedad en etapa IA y IB (34). En ciertas pacientes que desean tener hijos y que tienen tumores en grado I, puede realizarse la cirugía conservadora con salpingooforectomía unilateral con cierta seguridad (48).

2. Si el tumor es poco diferenciado (grado 3), está muy adherido a estructuras pélvicas, o está en estadio IC, la probabilidad de recurrencia y muerte es más alta (20%); no siendo clara la importancia de la ruptura intraoperatoria del tumor como única característica adversa (49,50). Tras el tratamiento quirúrgico estándar a estas pacientes de les deberá aplicar tratamiento adyuvante u observación cuidadosa (51,52).

Hasta el momento, ningún ensayo clínico aleatorio ha logrado demostrar la ventaja de uno de estos enfoques sobre otro (51), ni el tratamiento inmediato ha logrado demostrar que mejore la supervivencia en relación al tratamiento en la recaída (53).

CIRUGÍA EN ESTADIO II

La cirugía debería incluir histerectomía abdominal total y salpingooforectomía bilateral con omentectomía y citorreducción del tumor para extirpar todo el tumor o la mayor parte. Si no hay enfermedad clínicamente aparente fuera de la región pélvica y se piensa emplear terapia sistémica, los procedimientos adicionales de clasificación, aunque podrían influenciar la elección de la terapia, pueden no influenciar la supervivencia (54). Si no hay enfermedad clínica residual aparente, se deberá realizar una cirugía de estadificación reglada. Las opciones de tratamiento adyuvante varían según las circunstancias tras la cirugía inicial e incluye los siguientes supuestos:

1. Si la enfermedad residual posquirúrgica es mínima (<1 cm), quimioterapia sistémica con paclitaxel (Taxol®) + cisplatino o carboplatino (55), radioterapia total del abdomen y la pelvis, sólo si no hay enfermedad macroscópica abdominal superior y la enfermedad mínima residual pélvica es menor de 0,5 cm (56). La radioterapia intraperitoneal con P-32 se usa con menos frecuencia y sólo si el tumor residual es < 0,1 cm (57).

2. Si la enfermedad residual pélvica posquirúrgica es mayor de 2 cm se deberá usar quimioterapia sistémica.

CIRUGÍA EN ESTADIO AVANZADO (III-IV)

Las mismas observaciones concernientes a la cirugía y la quimioterapia anteriormente expuestas se pueden aplicar a las pacientes con enfermedad en etapa III y IV. Sin embargo, no resulta muy claro el papel que desempeña la cirugía en los pacientes con enfermedad en estadio IV, pero teniendo en cuenta que en la mayoría de los casos el grueso de la enfermedad es intraabdominal, se aplica el mismo procedimiento quirúrgico que en el de pacientes con enfermedad en estadio III.

La cirugía deberá incluir histerectomía abdominal total y salpingooforectomía bilateral con omentectomía y citorreducción de la mayor cantidad de tumor que se pueda hacer con seguridad. En cuanto a las opciones quimioterápicas para el tratamiento de los tumores en estadio avanzado, los Grupos Cooperativos de la *Gynecologic Oncology Group* han construido dos tipos de quimioterapia de primera línea apoyadas por análisis retrospectivos y ensayos clínicos. Se recomienda el uso de compuestos de platino, hasta una dosis de intensidad óptima como parte principal del tratamiento (58,59).

CORRESPONDENCIA:

J. A. Vidart Aragón
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. FIGO Annual Report on the results of treatment of Gynaecological Cancer. Ovary. *Journal of Epidemiology and Biostatistics* 2001. p. 24.
2. Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, Hoskins WJ. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 82 (3): 532-7.
3. Van der Burg ME, Vergote I. Gynecological Cancer Group of the EORTC. The role of interval debulking surgery in ovarian cancer. *Curr Oncol Rep* 2003; 5 (6): 473-81.
4. Morice P, Dubernard G, Rey A, Atallah D, Pautier P, Pomel C, et al. Results of interval debulking surgery compared with primary debulking surgery in advanced stage ovarian cancer. *J Am Coll Surg* 2003; 197 (6): 955-63.
5. Marí L. Diagnóstico y estadificación del cáncer de ovario. En: Cabero L, Iglesias X, Balagueró LI, Xercavins J (eds). IX Curso intensivo de formación continuada en Ginecología Oncológica. Madrid: Ed. Ergón. 2002. p. 279-86.
6. Zuna RE, Behrens A. Peritoneal washing cytology in gynecologic cancers: long-term follow-up of 355 patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88 (14): 980-7.
7. Sevin BV. Intraoperative staging in ovarian. In: Ballière's Clinical Obst Gynecol. Operative treatment of ovarian cancer. 1989; 3,1 p. 13-21.
8. Tobacman JR, Tucker MA, Kase R. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian cancer-prone families. *Lancet* 1982; 2: 795-8.
9. Chen KTK, Schooley JL, Flam MS. Peritoneal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in familial ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 1985;66: 93-7.
10. Cormio G, Rossi C, Cazzolla A, Resta L, Loverro G, Greco P, et al. Distant metastases in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2003; 13 (2): 125-9.
11. LeRoux PD, Berger MS, Elliot JP, Tamimi HK. Cerebral metastases from ovarian carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 2194-9.
12. UICC. TNM classification of malignant tumours. Springer Verlag. 1987; 11-114.
13. Rulin MC, Preston AL. Adnexal masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 578-81.
14. Einhorn N, Bast RC Jr, Knapp RC, Tjernberg B, Zurawski VR Jr. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1986; 67 (3): 414-6.
15. Zwrawski Y Orjasoter H, Andersen A, et al. Elevated serum CA 125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer. *Int J Cancer* 1988; 42: 677-80.
16. Cruickshank DJ, Fullerton WT, Klopper A. The clinical significance of pre-operative serum CA 125 in ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94 (7): 692-5.
17. Whitehouse C, Solomon E. Current status of the molecular characterization of the ovarian cancer antigen CA125 and implications for its use in clinical screening. *Gynecologic Oncology* 2003; 88, S152-S157.
18. Colakovic S, Lukic V, Mitrovic L, Jelic S, Susnjari S, Marinkovic J. Prognostic value of CA125 kinetics and half-life in advanced ovarian cancer. *Int J Biol Markers* 2000; 15 (2): 147-52.
19. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, Malagnino G, Facchini V, 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.
20. Macdonald F, Bird R, Stokes H, Russell B, Crocker J. Expression of CEA, CA-125, CA 19.9 and human milk fat globule membrane antigen in ovarian tumours. *J Clin Pathol* 1988; 41 (3): 260-4.
21. Jessup JM, Ishii S, Mitzoi T, Edmiston KH, Shiji Y. Carcinoembryonic antigen facilitates experimental metastasis through a mechanism that does not involve adhesion to liver cells. *Clin Exp Metastasis* 1999; 17: 481-8.
22. Husband JE, Blenkinsop RM. Computed tomography in the assessment of gynecological malignancy. Williams CJ, Whitehouse JM, eds. *Cancer of the female reproductive system*. Chicester J. Wiley Sons 1985; 19: 23.
23. DePriest PD, Shenson D, Fried A, et al. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 7-11.
24. Benneccerf B, Finkler N, et al. Sonographic accuracy in the diagnosis of ovarian masses. *J Reprod Med* 1990; 35: 491-5.
25. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002 28; 346 (13): 975-80.
26. Trimbos JB, Bolis G. Guidelines for surgical staging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49 (12): 814-6.
27. Koshiyama M, Yoshida M, Takemuta M, Konishi M, Yura Y, Matsushita K, et al. Management of malignant ovarian tumors in young women. *Ginecol Obstet Invest* 1998; 45: 132-6.
28. Ayhan A, Celik H, Taskiran C, Bozdag G, Aksu T. Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24 (3-4): 223-32.
29. González-Lira G, Escudero-De los Ríos P, Salazar-Martínez E, Lazcano-Ponce EC. Conservative surgery for ovarian cancer and effect on fertility. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 56: 155-62.
30. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170 (4): 974-9.
31. Hoskins WJ. Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71 (Supl. 4): 1534-40.
32. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47 (2): 159-66.
33. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20 (5): 1248-59.
34. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332 (10): 629-34.
35. Spriggs DR, Gynecologic Oncology Group. Phase III randomized study of 24 hour versus 96 hour infusion of paclitaxel with cisplatin in patients with suboptimal stage III or IV ovarian epithelial cancer or primary peritoneal cancer (Summary last modified 10/2000). GOG-162. Clinical trial, Closed.
36. Covens AL. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78 (3 Pt 1): 269-74.
37. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg*. 2003; 197 (2): 198-205.
38. Curtin JP, Malik R, Venkatraman ES, Barakat RR, Hoskins WJ. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol* 1997; 64 (1): 9-12.
39. Liu PC, Benjamin I, Morgan MA, King SA, Mikuta JJ, Rubin SC. Effect of surgical debulking on survival in stage IV ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64 (1): 4-8.
40. Munkarah AR, Hallum AV 3rd, Morris M, Burke TW, Levenback C, Atkinson EN, et al. Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64 (1): 13-7.
41. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72 (3): 278-87.
42. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20 (5): 1248-59.

43. Nicoletto MO, Tumolo S, Talamini R, Salvagno L, Franceschi S, Visona E, et al. Surgical second look in ovarian cancer: a randomized study in patients with laparoscopic complete remission—a Northeastern Oncology Cooperative Group-Ovarian Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1997; 15 (3): 994-9.
44. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1998; 69 (2): 103-8.
45. Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E, et al. Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34 (3): 365-71.
46. Potter ME. Secondary cytoreduction in ovarian cancer: pro or con? *Gynecol Oncol* 1993; 51 (1): 131-5.
47. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobienska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332 (10): 629-34.
48. Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (9): 1030-5.
49. Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14 (11): 2968-75.
50. Monga M, Carmichael JA, Shelley WE, et al. Surgery without adjuvant chemotherapy for early epithelial ovarian carcinoma after comprehensive surgical staging. *Gynecol Oncol* 1991; 43 (3): 195-7.
51. Vergote IB, Vergote-De Vos LN, Abeler VM, et al. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole-abdomen irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer* 1992; 69 (3): 741-9.
52. Dembo AJ. Epithelial ovarian cancer: the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22 (5): 835-45.
53. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). G.I.C.O.G. Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995; 6 (9): 887-93.
54. Potter ME, Partridge EE, Hatch KD, et al. Primary surgical therapy of ovarian cancer: how much and when. *Gynecol Oncol* 1991; 40 (3): 195-200.
55. Trimble EL, Arbuck SG, McGuire WP. Options for primary chemotherapy of epithelial ovarian cancer: taxanes. *Gynecol Oncol* 1994; 55 (3 Pt 2): S114-21.
56. Dembo AJ. Epithelial ovarian cancer: the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22 (5): 835-45.
57. Young RC, Walton LA, Ellenberg 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 (15): 1021-7.
58. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Assessment of dose-intensive therapy in suboptimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13 (7): 1589-99.
59. Gore M, Mainwaring P, A'Hern R, et al. Randomized trial of dose-intensity with single-agent carboplatin in patients with epithelial ovarian cancer. London Gynaecological Oncology Group. *J Clin Oncol* 1998; 16 (7): 2426-34.

Factores pronósticos del cáncer de ovario

A. SÁNCHEZ MUÑOZ, A. GONZÁLEZ MARTÍN¹, C. MENDIOLA FERNÁNDEZ²

Servicio de Oncología Médica. Hospital Ciudad de Jaén. Jaén. ¹Hospital Ramón y Cajal. ²Hospital 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

El carcinoma epitelial de ovario es la quinta neoplasia más frecuente en la mujer, y la segunda en cuanto a tumores ginecológicos. A pesar de su habitual sensibilidad a la quimioterapia, el 80% de las pacientes con tumores en estadios avanzados y el 20% de los iniciales recidivarán, convirtiéndose en una enfermedad incurable en la mayoría de las veces.

Los factores pronósticos tradicionales, clínicos y patológicos, continúan proporcionando una valiosa información sobre las diferentes posibilidades de curación de nuestras pacientes, si bien su utilidad es limitada. La búsqueda y conocimiento de posibles nuevos factores pronósticos y predictores de respuesta, principalmente a través del estudio de la biología molecular de estos tumores, podría proporcionarnos información adicional sobre el pronóstico de las enfermas, y constituir nuevas dianas para agentes terapéuticos con mecanismos de acción más específicos que modificasen la historia natural de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de ovario. Factores pronóstico. Factores predictores.

ABSTRACT

Ovarian carcinoma is the fifth malignant tumor in woman and the second more common gynaecological neoplasm. Despite of the initial chemosensitivity shown in epithelial ovarian carcinoma, 80% of patients with advanced disease and 20% of those with early stage will relapse, becoming an incurable disease in the majority of patients.

Clinical and pathological prognostic factors are still a useful tool to know the chance of cure of our patients. However, new prognostic and predictive factors, mainly coming from molecular biology, could add further information about the prognosis of ovarian carcinoma patients, and become new targets for new agents with more specific mechanism of action which could modify the natural history of this disease.

KEY WORDS: *Ovarian carcinoma. Prognostic factors. Predictive factors.*

INTRODUCCIÓN

A lo largo de este trabajo nos referiremos sólo a las neoplasias epiteliales que constituyen el 90% de la incidencia global de los tumores malignos de ovario.

El carcinoma epitelial de ovario es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente y la quinta neoplasia maligna por orden de frecuencia en la mujer. Se estima que en los EE.UU. se diagnosticaron 23.300 casos nuevos en el año 2002 y 13.900 mujeres fallecieron por esta enfermedad en el mismo año (1). Esto convierte al cán-

cer de ovario en la neoplasia ginecológica que más muertes causa, y la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer después del cáncer de pulmón, mama, colon y páncreas.

Como en otras neoplasias resulta de trascendental importancia conocer cuál será la evolución de las pacientes sin tratamiento, mediante la definición de factores pronóstico, y cómo se comportarán ante un determinado tratamiento las que lo precisen, mediante la determinación de factores predictores de respuesta.

Tres hechos definen globalmente el cáncer de ovario: se diagnostica habitualmente en etapas avanzadas, se trata de una enfermedad quimiosensible y presenta una gran heterogeneidad clínica.

La localización profunda de estos tumores en la cavidad abdominal, la falta de especificidad de los síntomas con los que debutan y la ausencia de métodos eficaces de detección precoz, hacen muy difícil su diagnóstico en fases iniciales. Por ello, el 80% de las pacientes serán diagnosticadas en fases avanzadas (estadios III y IV) (2).

El cáncer de ovario en general, y en especial los tumores serosos, es una entidad quimiosensible. En estadios avanzados III y IV, se alcanza un 50% de respuestas clínicas completas (TAC y CA-125 normales) y un 30% de remisiones parciales, lo cual supone un 80% de remisiones clínicas globales. A pesar de esta probada quimiosensibilidad, el 80% de las pacientes recidivarán con un intervalo libre de progresión de 18 a 24 meses. Además, el 20-30% de las pacientes con estadios iniciales I y II también recaerán.

Otra de las características de este tumor es la amplia diversidad en cuanto a su comportamiento biológico, que puede variar entre la naturaleza relativamente indolente de los tumores *borderline* o de bajo potencial de malignidad, a tumores con un comportamiento muy agresivo y rápidamente mortales (3). El amplio espectro clínico se correlaciona con una serie de factores clínico-patológicos y biológicos que condicionan el pronóstico de cada paciente, tanto en el tipo de respuesta al tratamiento como en la supervivencia.

Los factores clínico-patológicos pueden ser clasificados a su vez de la siguiente manera:

—Dependientes de la paciente: edad y estado general.

—Dependientes del tumor: histología, grado de diferenciación.

—Dependientes de la extensión tumoral: estadio inicial y cantidad de tumor residual tras la primera cirugía.

—Dependientes de la evolución: respuesta clínica, respuesta histológica y evolución del marcador tumoral CA-125.

Mediante la combinación de estos factores es posible elaborar índices pronósticos que identifiquen subgrupos de pacientes con diferentes posibilidades de curación (4). Un índice pronóstico fidedigno y fácil de calcular fue elaborado por la Dra. Lund, de Copenhague, a partir de un análisis estadístico en una población de pacientes danesas y holandesas, basándose únicamente en el *performance status* y en el tamaño del tumor residual inicial (Tabla I).

Además de los parámetros clínicos y patológicos tradicionales, se han venido desarrollando en los últimos años nuevos factores pronósticos (predicen la evolución de la enfermedad) y sobre todo predictivos (predicen la respuesta al tratamiento) con una base biológica y molecular, que pueden ser de gran interés en la planificación de tratamientos más individualizados y potencialmente más efectivos de acuerdo a la biología del tumor (5). Entre ellos se encuentran la sobre-expresión de los factores de crecimiento epidér-

TABLA I
ÍNDICE PRONÓSTICO (IP2) (LUND 1990)

Variable PS	Puntuación
0	0
2	0,71
3	1,58
4	2,08
Tumor residual (TR)	
No	0
<2 cm	0,81
2-5 cm	1,6
>5 cm	1,83
IP2= PS+TR	
IP2	Supervivencia a los 3 años
<1 o = 1	60-67%
>1 y < 2	28-34%
>2	8-13%

mico como EGFR y HER-2, del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), de la enzima COX-2, de los receptores de hormonas esteroideas, de la proteína p53, de la respuesta del sistema inmune del huésped frente al tumor, y la reciente aplicación de *microarrays* en el carcinoma de ovario. Sin embargo, su aplicación clínica está aún por demostrar en estudios clínicos prospectivos.

ESTADIO TUMORAL: EL FACTOR PRONÓSTICO MÁS IMPORTANTE

El principal factor pronóstico que determina la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario es el estadio quirúrgico al diagnóstico según la clasificación de la FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) de 1987. Dicho estadiaje se basa en el estudio de extensión, los hallazgos que el cirujano encuentra en la laparotomía y el estudio histopatológico de la pieza extirpada y las muestras obtenidas (Tabla II).

La probabilidad de supervivencia a 5 años está por encima del 80% en las pacientes con estadios I, se estima en un 40-60% para el estadio II, desciende al 10-30% en el estadio III y se sitúa por debajo del 5% en las pacientes con estadio IV (Tabla III).

Una laparotomía inicial correcta establecerá la verdadera extensión de la enfermedad y el riesgo de recidiva. Si esta no es reglada el riesgo de estadiaje erróneo puede alcanzar hasta un 30% de los casos (6), entre otros motivos por la posibilidad de encontrar enfermedad micrometastásica en los ganglios paraaórticos (7).

Aún con estas limitaciones, en la actualidad el estadio tumoral continúa siendo el factor pronóstico más importante para decidir qué pacientes requieren un tratamiento complementario tras la cirugía, y nos permite establecer comparaciones entre diversas series de pacientes tratadas.

TABLA II
ESTADIOS FIGO, 1987

Estadio I : Tumor limitado a ovarios
IA: Crecimiento limitado a un ovario; no ascitis; no tumor en la superficie externa; cápsula íntegra
IB: Tumor limitado a ambos ovarios; no ascitis; no tumor en la superficie externa; cápsula íntegra
IC*: Estadios IA o IB con tumor en la superficie o cápsula rota, citología positiva en líquido ascítico o en lavado peritoneal
Estadio II: Extensión pélvica
IIA: Extensión a útero y/o trompas
IIB: Extensión a otros tejidos pélvicos
IIC*: Estadios IIA o IIB con tumor en la superficie o cápsula rota o citología positiva en líquido ascítico o en lavado peritoneal
Estadio III: Implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos. Implantes en la superficie hepática. Extensión al omento o al intestino
IIIA: Afectación microscópica del peritoneo
IIIB: Implantes peritoneales < de 2 cm
IIIC: Implantes peritoneales > de 2 cm y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos
Estadio IV: Metástasis a distancia. El derrame pleural debe tener citología positiva para ser estadio IV.

*En los estadios IC y IIC hay que determinar si la rotura de la cápsula es espontánea previa o causada por las maniobras quirúrgicas, y si las células malignas detectadas por citología son del líquido ascítico o del lavado peritoneal.

TABLA III

SUPERVIVENCIA GLOBAL A 5 AÑOS DEL CÁNCER DE OVARIO SEGÚN LOS DIFERENTES ESTADIOS DE LA FIGO

Estadio	Supervivencia a 5 años (%)
I	70-90%
II	40-60%
III	10-20%
IV	< 5%

FACTORES PRONÓSTICOS EN ESTADIOS INICIALES

Aproximadamente el 15 a 25% de los carcinomas de ovario se diagnostican en estadio I. La supervivencia a 5 años tras la cirugía sin tratamiento complementario es superior al 90% en pacientes con estadios IA y IB, y

se sitúa en torno al 80% en estadios IC (2). Existe por tanto un 20-30% de pacientes que presentarán recaída de la enfermedad y que se pueden beneficiar de un tratamiento médico complementario. Por ello, se debe intentar identificar estas pacientes de riesgo mediante la definición de factores pronóstico que sean predictivos de la recaída y la supervivencia.

En la última década se han publicado varios estudios, habitualmente retrospectivos, en los que se han intentado definir los principales factores pronósticos que puedan predecir la recidiva e identificar aquellas pacientes candidatas a un tratamiento adyuvante.

El estudio más importante fue publicado por el Dr. Vergote (8) en la revista *Lancet* en el año 2001. En él se analizaron los factores pronósticos del carcinoma de ovario estadio I de la FIGO, en un estudio retrospectivo de 1.545 pacientes procedentes de 6 bases de datos de instituciones europeas y canadienses. El análisis multivariante identificó el grado de diferenciación como el factor pronóstico más importante para la supervivencia libre de enfermedad, seguido por la rotura capsular antes de la cirugía, la rotura durante la cirugía, el estadio de la FIGO y la edad de la paciente (Tabla IV). La histología de células claras, después de los tumores histológicamente indiferenciados, se asociaba a un peor pronóstico, aunque sin significación estadística. Aquellos tumores con un grado histológico bajo, una cápsula ovárica íntegra y una histología mucinosa presentaban un pronóstico más favorable. Otros factores pronóstico previamente identificados en estudios de menor potencia como la presencia de adherencias, de ascitis, el crecimiento extracapsular, o el tamaño del tumor, no resultaron factores pronóstico independientes en este análisis multivariante. Para los autores, el grado histológico debería emplearse en la decisión de la indicación o no de un tratamiento adyuvante y en la clasificación de la FIGO del carcinoma epitelial de ovario con estadios I. La rotura de la cápsula ovárica, principalmente antes de la cirugía, pero también durante la misma, disminuye la supervivencia libre de enfermedad por lo que debería evitarse en lo posible en todos los tumores confinados al ovario.

Como conclusión, con los datos actuales podemos definir como pacientes de bajo riesgo de recaída, que no

TABLA IV

ESTADIOS INICIALES; CONCLUSIONES PRÁCTICAS

Bajo riesgo (<10%)	Alto riesgo (20-40%)
Estadios IA, GI	Estadios IA-IB, GII-III
No células claras	Estadios IA-IB, células claras
Diploides	Estadios IC
	Estadios IIA
↓	↓
Observación	Quimioterapia
	Cisplatino-ciclofosfamida
	Paclitaxel-cisplatino
	Paclitaxel-carboplatino
	x 3-6 ciclos

requieren tratamiento quimioterápico complementario, aquellas con estadios IA grado I e histología no células claras.

Además de estos factores clínicos, nuevos marcadores biológicos como la ploidía de DNA han demostrado tener significado pronóstico, pero su estandarización parece compleja (9).

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA EN ESTADIOS AVANZADOS

TAMAÑO DEL TUMOR RESIDUAL TRAS LA CIRUGÍA

En las pacientes con enfermedad avanzada, el volumen de enfermedad residual tras la cirugía inicial es el factor pronóstico más importante (10). Por tanto, el tratamiento inicial del cáncer de ovario avanzado debe consistir en una cirugía de estadificación completa seguida de una cirugía citorreductora cuyo objetivo es extirpar la mayor cantidad de masa tumoral posible.

Este hecho viene avalado por suficientes estudios retrospectivos y dos metaanálisis en los que consistentemente se ha observado una relación entre un menor tamaño de enfermedad residual (<1 cm) y una mayor supervivencia tanto en estadios III como en estadios IV (11-14). En un reciente metaanálisis en el que se analizaron 81 cohortes de pacientes con estadios III y IV (6.885 pacientes), se ha comunicado una mediana de supervivencia de 22,7 meses en aquellas pacientes en las que se realiza una citorreducción de menos del 25% del tumor, frente a una mediana de 33,9 meses en aquellas con citorreducción mayor del 75%, lo que supone un incremento en la supervivencia del 50% (14). Desafortunadamente, esta situación de citorreducción inicial óptima menor de 1 cm se consigue en menos del 40% de las pacientes, debido en parte a la extensa afectación abdominal con la que debutan la mayoría de pacientes.

Además, es deseable que este tipo de intervenciones sea realizada por equipos quirúrgicos con suficiente experiencia y entrenamiento, pues la pericia del cirujano también se ha asociado a la supervivencia en estas pacientes (15).

Estos datos nos permiten, de acuerdo con las directrices del *Gynecologic Oncology Group* (GOG), dividir a las pacientes con estadios avanzados en dos subgrupos en función del tumor residual:

—Estadios III “óptimo” o con tumor residual menor de 1 cm de diámetro máximo, en cualquiera de sus nódulos.

—Estadios III “sub-óptimo” y estadios IV.

Las pacientes con tumor residual menor de 1-2 cm de diámetro máximo en cada uno de sus nódulos tienen mayores posibilidades de alcanzar una remisión completa con quimioterapia y por tanto, la curación o supervivencia prolongada, frente a las pacientes con lesiones residuales de mayor tamaño (16). Como regla general y utilizando quimioterapia basada en platino, en pacientes con tumor residual sub-óptimo, la quimioterapia sólo consigue un 10% de respuestas completas patológicas que son las únicas que tienen alguna posibilidad de

curación, comparada con un 50% en pacientes con cirugía óptima <1 cm (que representan tan sólo el 30% de los tumores avanzados).

Además, no sólo es importante el tamaño del tumor residual (medido como el diámetro máximo de la lesión) sino también el número de lesiones residuales. Enfermas con una sola masa residual tras la cirugía tienen más posibilidades de presentar una segunda laparotomía negativa comparadas con pacientes con múltiples nódulos pequeños (60 vs 34%) (17).

OTROS FACTORES CLÍNICOS

Características de las pacientes

La incidencia del carcinoma de ovario aumenta con la *edad* de forma que el pico de máxima incidencia se halla en el inicio de la sexta década de la vida. Algunos investigadores han comunicado que el pronóstico de la enfermedad es mejor en mujeres jóvenes. Sin embargo, la edad no parece tener una importancia pronóstica independiente, y está vinculada a la extensión inicial de la enfermedad, siendo más frecuente los estadios iniciales en mujeres jóvenes. Swenerton (18) analizó los factores pronósticos en 506 pacientes, y confirmó cómo la edad era un factor pronóstico independiente para la supervivencia en el análisis univariante, mientras que en el análisis multivariante no fue un factor de predicción independiente.

El *performance status* (PS) tiene un valor pronóstico independiente. Las pacientes con un PS óptimo responden mejor a la quimioterapia y tienen una mejor supervivencia que aquellas con peor estado general (18,19).

Respuesta clínica

La respuesta clínica a la quimioterapia es un dato pronóstico importante en cuanto a la supervivencia de las pacientes. En términos generales, las pacientes que responden viven más que las que no responden. Las pacientes que alcanzan una respuesta clínica completa viven más que las que sólo alcanzan una respuesta parcial. No obstante, la respuesta clínica es un factor que puede estar asociado a otros más importantes como el estado general de la paciente o la cantidad de tumor residual tras la cirugía.

Por otra parte, la quimiosensibilidad demostrada tras una remisión clínica completa es un factor pronóstico favorable para una segunda respuesta en caso de recidiva, la cual será aún mejor cuanto mayor sea el intervalo libre de enfermedad.

Valor pronóstico de “second look”

Se define como *second look* aquella laparotomía realizada con la finalidad de confirmar histológicamente la ausencia de enfermedad, y que por tanto se lleva a cabo en una paciente que ha finalizado la qui-

mioterapia y que se encuentra clínicamente libre de enfermedad.

Las pacientes con respuesta completa patológica, es decir aquellas con biopsias y lavado peritoneal negativos, tienen una elevada probabilidad de supervivencia libre de enfermedad y de curación, pero recidivarán más del 50% en el transcurso del tiempo. Por este motivo y por la ausencia de segundas líneas con eficacia establecida, el *second look* no está indicado como procedimiento estándar tras la quimioterapia de inducción, y sólo estaría justificado en protocolos de investigación para consolidación de la enfermedad mínima residual. Para medir la eficacia de la quimioterapia inicial, es más aconsejable emplear el intervalo libre de progresión.

Valor pronóstico del marcador CA-125

CA-125 es una glicoproteína de alto peso molecular que se encuentra en el epitelio celómico de la superficie del ovario durante el desarrollo embrionario. No aparece en el tejido normal, pero sí es detectable en más del 75% de los tumores no mucinosos de ovario. También lo pueden expresar diversos tumores ováricos benignos y enfermedades que afectan al peritoneo de forma difusa.

Diversos estudios han sugerido el valor de este marcador como factor pronóstico de supervivencia (20,21). Cuando el CA-125 no desciende a valores normales tras los tres primeros ciclos de quimioterapia, las posibilidades de alcanzar una respuesta completa patológica son remotas. En el mismo sentido, una caída del valor del CA-125 que no alcance 1/7 de su valor basal con el primer ciclo, implica una peor supervivencia libre de enfermedad.

En presencia de CA-125 elevado, previo al *second look*, casi el 100% de las pacientes presentarán enfermedad residual. Por el contrario, los valores negativos sólo poseen un valor predictivo cercano al 50%. La elevación de CA-125 en una paciente tratada previamente por cáncer de ovario, se acompaña o precede a la recidiva clínica en un 90% de los casos, incluso durante meses antes de su detección, si bien no está aceptado iniciar tratamiento del cáncer de ovario con elevación del CA-125 como único signo de probable recidiva tumoral. El estudio EORTC 55955 analiza el valor del tratamiento de quimioterapia ante una elevación aislada de CA-125, y está aún pendiente de finalizar la inclusión definitiva de pacientes.

FACTORES ANATOMO-PATOLÓGICOS

Histología

Casi el 90% de los tumores ováricos se originan a partir del epitelio celómico de la superficie del ovario, que puede dar lugar a una amplia variedad de tumores epiteliales. Existe interés en diferenciar cómo los distintos tipos histológicos se relacionan con diferentes comportamientos biológicos, patrones de diseminación y de

recurrencia, presencia de neoplasias asociadas y sobre todo, diferentes pronósticos. Así, los tumores serosos, endometrioides e indiferenciados no clasificados son muy "quimiosensibles", sobre todo los carcinomas serosos papilares, y responden mejor que los mucinosos y los de células claras, ambos conocidos por su "quimio-refratariedad", siendo los de células claras más agresivos y de recidiva más precoz que los mucinosos (22).

En una serie japonesa de 309 pacientes tratadas con una combinación de paclitaxel y platino se pudo constatar una tasa de respuesta de 14% en tumores mucinosos y del 22% en tumores de células claras, frente a un 81% en tumores serosos (23).

Por su parte, investigadores del *Royal Marsden* comunicaron recientemente los datos de una serie de 81 pacientes en las que además de una menor tasa de respuesta en tumores mucinosos (26 vs 78%), también observaron una menor mediana de supervivencia global (12 vs 36 meses), comparado con los tumores no mucinosos (24).

Grado histológico

La clasificación clásica de los grados de diferenciación histológica se basa en la estructura histológica, grado de anaplasia celular e índice mitótico.

Los tumores pobremente diferenciados tienen una mayor tendencia a la recidiva y de forma más precoz que los bien diferenciados (25). Sin embargo, su valor como factor independiente en los carcinomas de ovario con estadios avanzados no ha sido determinado con claridad debido a su asociación con otros factores firmemente establecidos como el estadio tumoral y el tamaño de la enfermedad residual. Los estudios de reproducibilidad del grado histológico de los tumores ováricos han demostrado una gran variabilidad intra e interobservadores (26). Pese a estas limitaciones, sería importante elaborar una clasificación del grado de diferenciación que fuese objetiva y reproducible entre los patólogos.

Ploidía tumoral

La ploidía tumoral se considera uno de los factores pronósticos para supervivencia en muchos tumores, incluido el carcinoma de ovario. Friendlander (27) demostró que el carcinoma de ovario es aneuploide en casi el 60% de los casos. Además existía una alta correlación entre la ploidía, el estadio y la supervivencia. El 73% de los estadios avanzados eran aneuploides y sólo un 23% eran diploides. Las pacientes con tumores diploides tenían una supervivencia significativamente mayor que las aneuploides (mediana de supervivencia de 260 semanas frente a 54 semanas). Estos datos han sido confirmados por otros autores (28-30).

No está claro si la ploidía condiciona también la respuesta a la quimioterapia, aunque parece que los tumores diploides tienen una mejor evolución incluso sin una quimioterapia radical, mientras que los tumores aneu-

ploidies tienen una tasa elevada de respuesta cuando se tratan radicalmente.

FACTORES MOLECULARES Y BIOLÓGICOS

EXPRESIÓN DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)

El receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR / ErbB-1) es una glicoproteína transductora de membrana de 170 kDa con actividad tirosina kinasa, codificada por un protooncogén localizado en el cromosoma 7q22. EGFR está implicado en los procesos de síntesis de DNA, proliferación, crecimiento, diferenciación y supervivencia celular.

EGFR se encuentra sobre-expresado en aproximadamente el 50% de los carcinomas de ovario (31,32). Un número significativo de estos tumores coexpresan el receptor del factor epidérmico y alguno de sus ligandos como el TGF- α , de modo que se produciría un crecimiento autónomo del tumor mediante un mecanismo autocrino (33).

La sobre-expresión de EGFR se ha asociado con una mayor capacidad invasiva, un crecimiento tumoral acelerado, y un peor pronóstico en cuanto a una menor supervivencia libre de progresión y menor supervivencia global (31,32). Para Scambia, los carcinomas avanzados de ovario EGFR positivos son menos quimiosensibles (34).

La investigación de fármacos con un efecto inhibitor sobre la vía del EGFR es de enorme interés para incorporar nuevas alternativas terapéuticas en estos tumores. Entre ellos se encuentran anticuerpos monoclonales que bloquean la unión extracelular del ligando al receptor, oligonucleótidos antisentido dirigidos a neutralizar las secuencias de DNA y mRNA sintetizado, y moléculas de pequeño tamaño inhibitoras de la actividad tirosina kinasa en la región intracelular del EGFR.

HER2 EN EL CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO

Her2 (erbB-2) es un protooncogén que codifica una proteína con estructura de receptor del factor de crecimiento epitelial de 185 kDa. Se sobre-expresa en el 25-30% de los casos con carcinoma epitelial de ovario, si bien no supera el 15% en series grandes de pacientes (35). En el carcinoma epitelial de ovario, la sobre-expresión de la proteína Her2 y/o la amplificación del gen se han correlacionado con la presencia de estadios tumorales más avanzados, una menor respuesta a la quimioterapia y una menor supervivencia de las pacientes (36-38).

Estudios *in vitro* han demostrado cómo trastuzumab (anticuerpo monoclonal antiHer2) inhibe la proliferación de las células de carcinoma epitelial de ovario Her2 positivas debido a un efecto citotóxico dependiente de anticuerpo (39). Ello plantearía la posibilidad de realizar ensayos clínicos sobre la utilidad de trastuzumab en el cáncer de ovario con sobre-expresión del Her2.

En un reciente estudio del GOG de 837 pacientes con carcinoma de ovario o carcinoma peritoneal primario recurrente o refractario a quimioterapia, el porcentaje de sobre-expresión de Her2 por inmunohistoquímica fue sólo del 11,4% (95 pacientes Her2 +2/+3). Cuarenta y un pacientes fueron tratadas con trastuzumab obteniéndose una tasa de respuesta del 7,3% (1 respuesta completa y 2 parciales). En 16 pacientes (39%) hubo estabilización de la enfermedad. El tiempo medio hasta la progresión fue sólo de 2 meses. A pesar del buen perfil de toxicidad del trastuzumab, su uso en monoterapia estaría limitado debido a la baja frecuencia de la sobre-expresión de Her2 y a la escasa tasa de respuestas objetivas alcanzadas entre las pacientes con carcinoma de ovario Her2 positivas (40).

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)

El factor de crecimiento vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor*-VEGF) es uno de los principales factores implicados en la proliferación vascular y juega un papel fundamental en la angiogénesis de varios carcinomas (41).

En una serie de 59 pacientes con carcinoma de ovario avanzado, se detectó positividad por inmunohistoquímica para VEGF-C y VEGF-D en un 66 y 63% de los casos respectivamente. Dicha positividad se asoció a una peor supervivencia, aunque en el análisis multivariante sólo la positividad para VEGF-D resultó un factor pronóstico independiente relacionado con la supervivencia (42).

Este hallazgo convierte al VEGF en una potencial diana terapéutica en cáncer de ovario. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a VEGF que está siendo estudiado en pacientes con recaída de cáncer de ovario en un estudio fase II por el *Gynecologic Oncology Group* (estudio GOG 0170). El beneficio en supervivencia recientemente comunicado con bevacizumab en asociación con quimioterapia en pacientes con carcinoma de colon metastático (43), hace que abriguemos esperanzas sobre su potencial eficacia en otros tumores, como el carcinoma de ovario, donde el VEGF puede ser factor pronóstico.

EXPRESIÓN DE LA ENZIMA COX-2

Las enzimas ciclooxigenasas son mediadores potentes de la respuesta inflamatoria. Se han caracterizado dos isoformas de COX. La COX-1 se expresa constitutivamente en casi todos los tejidos en los cuales tienen funciones hemostáticas. La COX-2 no se detecta en tejidos normales en condiciones fisiológicas (excepto en algunas células especializadas renales y cerebrales). El hecho de que la COX-2 sea extremadamente inducible por citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento, implica su participación tanto en la respuesta inflamatoria como en el control del crecimiento celular. Estudios preclínicos han mostrado cómo la sobre-expresión de COX-2 en células humanas de

tumores sólidos se asocia a una actividad proliferativa, una inhibición de la apoptosis, un incremento del potencial metastático, un aumento de la neoangiogénesis y una disminución de la respuesta inmune del huésped frente al tumor.

Existen dos estudios que han sugerido cómo la sobre-expresión de COX-2 puede tener un valor pronóstico independiente en el carcinoma de ovario.

Denkert (44) analizó la expresión de COX-1 y COX-2 mediante inmunohistoquímica en 117 tumores ováricos (86 carcinomas invasivos, 19 *borderline*, 12 cistoadenomas) y en 2 tejidos normales de ovario. La expresión de COX-1 fue positiva en el 75% de los carcinomas de ovario y de los tumores *borderline*, y en el 100% de las lesiones benignas y del epitelio ovárico normal. Tan sólo se detectó expresión de COX-2 en las lesiones malignas (42% en los carcinomas invasivos y 37% en los tumores *borderline*), pero no se encontró en los cistoadenomas benignos ni en el tejido normal. En el análisis univariable, la expresión de COX-2 en los carcinomas invasivos se relacionó con un tiempo de supervivencia medio significativamente reducido (52 meses en carcinomas COX-2 negativos y 30 meses en los COX-2 positivos), siendo incluso esta diferencia más pronunciada en aquellas pacientes con edad inferior a 60 años. El análisis multivariable confirmaba cómo la expresión de COX-2 era un factor pronóstico independiente de una menor supervivencia (riesgo relativo 2,74; intervalo confianza 95% 1,38-5,47).

Ferrandiana (45) determinó la expresión de COX-2 mediante inmunohistoquímica en un estudio prospectivo de 87 pacientes con carcinoma de ovario estadios III y IV, con enfermedad medible. Se clasificaron a las pacientes de acuerdo a si eran sometidas a una cirugía citorrreductora inicial primaria o bien solamente a una laparotomía exploratoria con toma de biopsia. Todas las pacientes recibieron de tres a seis ciclos de quimioterapia con platino. La expresión de COX-2 fue positiva en 39 casos (44,8%) y no difería su distribución respecto a la edad, estadio FIGO, disminución de masa tumoral tras cirugía, presencia de ascitis, histología o grado del tumor. En ambos grupos de pacientes se halló una expresión de COX-2 en un porcentaje superior estadísticamente significativo en los casos no respondedores a la quimioterapia. En el análisis multivariable sólo la expresión de COX-2 y una edad avanzada permanecieron como factores predictivos independientes de resistencia a la quimioterapia. Sin embargo, con un seguimiento medio de 25 meses, los tumores COX-2 positivos mostraron un tiempo hasta la progresión y una supervivencia global más corta estadísticamente significativos tan sólo en el grupo de laparotomía exploratoria, pero no significativa en el grupo de cirugía citorrreductora inicial. La falta de significación estadística en este último grupo podría ser consecuencia de cómo la realización de un procedimiento quirúrgico más agresivo pudiera modificar las interacciones entre tumor-huésped y por ello la biología tumoral en un mayor grado que con una cirugía exploratoria.

En base a estos estudios, la adopción de la COX-2 como factor pronóstico negativo para supervivencia, y

de resistencia a la quimioterapia en carcinomas de ovario que sobre-expresen COX-2, así como el uso de inhibidores selectivos de la COX-2 en su tratamiento, debería ser investigada y validada en estudios prospectivos más amplios para su aplicación clínica.

EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE HORMONAS ESTEROIDEAS

Un 67% de los carcinomas de ovario expresan receptores de estrógenos y un 47% de progesterona (46). En modelos experimentales de cáncer de ovario se ha demostrado cómo una expresión de receptores estrogénicos moderada o alta se asociaba a un crecimiento tumoral con la administración de estrógenos, y cómo la presencia de antiestrógenos (tamoxifeno) producía una inhibición del crecimiento del tumor *in vitro* e *in vivo*. Pero los datos acerca del valor pronóstico y sobre todo del valor predictivo de respuesta a una terapia hormonal, principalmente con tamoxifeno, de los receptores de hormonas esteroideas son conflictivos. Se han observado amplias variaciones en el nivel de expresión de estos receptores en diferentes células de un mismo tumor, y cómo esta puede ser inferior en las metástasis que en el tumor primario (47).

Una reciente revisión de los ensayos clínicos publicados sobre 648 pacientes diagnosticadas de carcinoma de ovario avanzado y tratadas con tamoxifeno como agente único, mostró una tasa global de respuestas del 13%, con un 4% de respuestas completas y un 9% de respuestas parciales. Además se produjo estabilización de la enfermedad en el 38% de los casos. Aquellas pacientes que habían recibido no más de una línea de quimioterapia (n = 240) tenían una tasa de respuesta aumentada del 25,8%, con un 8,8% de respuestas completas, mientras que sólo era de un 4,1% en las enfermas muy pretratadas y resistentes a la quimioterapia (48). La mayoría de estos estudios eran retrospectivos, con un número limitado de pacientes las cuales no habían sido seleccionadas de acuerdo a su estatus de receptor hormonal esteroideo, y en ocasiones muy pretratadas y quimiorresistentes.

Con estos datos, la eficacia de la hormonoterapia en el tratamiento adyuvante del carcinoma de ovario, o bien del carcinoma avanzado tratado con cirugía óptima o subóptima y posteriormente con quimioterapia, no ha sido adecuadamente estudiado. Necesitamos ensayos clínicos prospectivos y randomizados en tumores con una expresión alta de receptores hormonales esteroideos para evaluar su verdadera utilidad, ya que su papel puede haber sido infravalorado.

EXPRESIÓN DE p53

La proteína p53 o *wild type* p53 es una proteína de 53 kD codificada por el gen supresor p53, localizado en el cromosoma 17p13. El gen p53 está implicado en el control del ciclo celular, la reparación del daño sufrido por el DNA, la diferenciación celular, la plasticidad del genoma y la muerte celular programada o apoptosis.

Aproximadamente el 50% de los carcinomas invasivos de ovario sobre-expresan p53. Este porcentaje es superior al 17% de los tumores de bajo grado de malignidad, y sobre todo al 5% de los tumores benignos de ovario. La disfunción de p53 en el cáncer de ovario puede estar implicada en la progresión tumoral desde estadios iniciales a estadios avanzados, y se ha asociado a tumores de grado histológico alto y con estadios avanzados. Es más frecuente en los carcinomas serosopapilares que en los endometrioides, mucinosos y de células claras (49).

Buttitta (50) analizó la expresión del gen y de la proteína p53 en 68 carcinomas de ovario (53 carcinomas invasivos y 15 de bajo potencial de malignidad). La sobre-expresión de p53 se encontró en el 53% de los carcinomas invasivos, y se asoció a tumores de mayor grado histológico y a estadios avanzados. No se detectó p53 en ninguno de los tumores de bajo potencial maligno. Los tumores p53 positivos presentaban claramente una peor respuesta a la quimioterapia con platino, y sus intervalos libres de enfermedad eran más cortos que los tumores p53 negativos.

El *Southwest Oncology Group* (51) estudió la sobre-expresión de la proteína p53 por inmunohistoquímica al diagnóstico inicial y tras la administración de quimioterapia intravenosa basada en platino. En 22 pacientes evaluables, el grado de correlación de expresión de p53 entre ambas muestras fue del 100% (10 negativas y 12 positivas). Treinta y un pacientes con enfermedad mínima residual menor de un 1 centímetro recibieron quimioterapia intraperitoneal (mitoxantrona y fluorodexosuridina). La sobre-expresión de p53 se asoció de forma significativa a una reducción en la supervivencia global para la quimioterapia intraperitoneal de segunda línea en estas pacientes con enfermedad mínima residual (riesgo relativo de muerte de 4,18, $p = 0,006$).

En un estudio de 178 pacientes en la Universidad de California, se detectó la mutación del gen p53 en el 56% de las pacientes, y la sobre-expresión de la proteína por técnicas de inmunohistoquímica en el 62% de las pacientes. Tanto la mutación como la sobre-expresión se asociaron de forma significativa a resistencia a quimioterapia basada en platino. Además, tanto el tiempo a la progresión como la supervivencia global fueron significativamente inferiores en las pacientes con mutación o sobre-expresión de p53, sin embargo no resultó un factor independiente en el análisis multivariante (52).

En cambio, en un estudio realizado por un grupo nórdico sobre 185 pacientes con cáncer de ovario estadios III y IV, la positividad de p53 por técnicas de inmunohistoquímica sí resultó un factor pronóstico

independiente para supervivencia en el análisis multivariante (53). Este mismo grupo conjugando el tamaño residual de tumor, la positividad de p53 por técnicas de IHQ y la positividad de las proteínas BCL-2/BAX implicadas en la apoptosis, estableció tres grupos pronóstico con significativas diferencias en la supervivencia (54) (Tabla V).

Los resultados discordantes encontrados en el análisis de p53 como factor pronóstico, ponen en evidencia algunos de los defectos metodológicos de que adolecen los estudios de nuevos factores pronósticos biológicos. Entre ellos destacan el escaso número de pacientes, los análisis retrospectivos, la ausencia de homogeneidad en las técnicas de laboratorio y la heterogeneidad de las pacientes estudiadas. Por ello, se necesitan estudios más amplios y representativos de esta población de pacientes, y la estandarización de las técnicas de laboratorio antes de establecer el verdadero papel de la p53 como factor pronóstico en el cáncer de ovario.

VALOR DE LA RESPUESTA INMUNE DEL HUÉSPED FRENTE AL TUMOR EN EL CÁNCER DE OVARIO

Sobre una base teórica, a partir de células presentadoras de antígenos (principalmente macrófagos), nuestro sistema inmune puede reconocer antígenos de células tumorales y desencadenar una respuesta inmune humoral (mediada por anticuerpos) y sobre todo celular (mediada por linfocitos T) que resulta en la lisis de las células tumorales.

Zhang (55) estudió con técnicas de inmunohistoquímica la presencia de linfocitos T CD3 intratumorales como factor pronóstico en carcinomas avanzados de ovario tratados con cirugía y quimioterapia en 186 pacientes con carcinoma de ovario avanzado. La aparición de linfocitos T CD3 intratumoral, que se detectó en el 54,8% de pacientes, se correlacionó con una mejor supervivencia libre de enfermedad (22,4 *versus* 5,8 meses) y supervivencia global (50,3 *versus* 18 meses), así como, con una expresión aumentada de interferón gamma y otras linfoquinas como la interleuquina 2. La presencia de linfocitos T CD3 intratumorales se comportaba como un marcador de respuesta inmune del huésped frente al tumor.

Interferón gamma (INT- γ) es una linfoquina producida por los linfocitos T y las células *natural killer*. Activa la respuesta inmunológica del huésped frente al tumor mediante la activación de los macrófagos y de los linfocitos T *helper*, y aumenta la expresión de antígenos de superficie del tumor como HLA-II y CA-125. Además,

TABLA V
GRUPOS PRONÓSTICO SEGÚN EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS IMPLICADAS EN APOPTOSIS

Grupo (n)	Enfermedad residual	p53	BAX/BCL-2	Mediana supervivencia
Grupo I (20)	Pequeña	Negativa	Ambos positivas	104 meses
Grupo II (116)		Algún factor negativo		27 meses
Grupo III (49)	Grande	Positiva	Ambas negativas	16 meses

posee un efecto antiangiogénico, favorece la apoptosis y es capaz de inhibir la expresión del protooncogén Her2 en células de cáncer de ovario. Interferón- γ ha demostrado tener *in vitro* una actividad citotóxica sinérgica con cisplatino a concentraciones clínicamente aceptables. La realización de ensayos clínicos randomizados y prospectivos de INT- γ junto a la quimioterapia estándar (paclitaxel y carboplatino) *versus* quimioterapia, en el carcinoma de ovario con presencia de marcadores de respuesta inmune como pudiera ser la presencia de linfocitos T CD3 intratumorales, podría proporcionarnos una valiosa información sobre el verdadero valor de la respuesta inmune del huésped frente al tumor.

MICROARRAYS

La reciente tecnología de *microarrays* de DNA permite detectar la expresión de miles de genes en un sólo procedimiento. Esta técnica nos permite establecer un perfil genético del tumor de una paciente con potencial aplicación en el diagnóstico, y la determinación del pronóstico y posibilidad de respuesta a un determinado tratamiento.

Un reciente estudio comunicado por Spentzos (56), analizó mediante técnica de *microarrays* la expresión de 12.675 genes en muestras de 35 carcinomas de ovario. Mediante esta técnica pudieron definir un perfil genético asociado a quimiorresistencia, identificando 49 genes con un 99% de probabilidad de sobre-expresión en pacientes resistentes, y supervivencia global. Así, identificaron 20 y 29 genes con una probabilidad del 98 y 99,9% de sobre-expresión en pacientes con supervivencias cortas o prolongadas, de forma que mediante la expresión de estos genes se podían separar dos grupos con medianas de supervivencias de 22 y 40 meses.

A pesar del enorme potencial de las técnicas de *microarray*, actualmente su empleo genera más preguntas que respuestas, y realmente su mayor utilidad actual es la elaboración de hipótesis. La posibilidad de obtener datos de miles de genes también conlleva el riesgo de observar acontecimientos que ocurren por azar. A este hecho también hay que sumar las dificultades propias de la técnica, su reproducibilidad y la posibilidad de contaminación de las muestras con tejido no tumoral.

OTROS FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN EL CARCINOMA DE OVARIO

—p21: la expresión de p21 (WAF1/CIP1) se ha asociado con una respuesta favorable a la quimioterapia con platino y ha resultado un factor predictor de supervivencia (57).

—Glicoproteína P: la ausencia de expresión por inmunohistoquímica de la glicoproteína P, una proteína de transporte transmembrana asociada a la resistencia a fármacos (MDR), se asocia a una mayor respuesta a quimioterapia, y supervivencia en pacientes con cáncer de ovario avanzado (58).

—LRP: la expresión de LRP (*lung resistance protein*), determinada por inmunohistoquímica se asocia a una pobre respuesta a quimioterapia basada en platino y menor supervivencia (59).

—hTERT: la expresión del gen humano de la transcriptasa inversa de telomerasa (hTERT), medida por RT-PCR, se ha demostrado como un marcador independiente de respuesta a quimioterapia basada en platino (60).

—KLK (Kallikrein): la expresión de los genes de KLK 4, 5 y 15 (61-64) son un marcador pronóstico desfavorable, mientras que KLK 9 es un marcador favorable (65).

CONCLUSIONES

En el carcinoma epitelial de ovario los factores pronósticos clásicos siguen manteniendo su importancia en el tratamiento diario de las pacientes, tales como:

- Edad.
- Performance status*.
- Estadio.
- Tamaño tumor residual.
- Histología.
- Grado histológico.
- Tumor residual tras cirugía.
- Respuesta clínica a la quimioterapia.
- Evolución del marcador CA-125.
- Ploidía tumoral.

Sin embargo, los nuevos conocimientos de la biología tumoral nos introducen a posibles futuros factores pronósticos y predictivos de respuesta que probablemente permitirán mejorar los resultados actuales mediante nuevas vías de tratamiento, tales como:

- Expresión de EGFR.
- Expresión del Her2.
- Expresión de VEGF.
- Expresión Cox2.
- Expresión de receptores de hormonas esteroideas.
- Expresión de la proteína p53.
- Utilidad de *microarrays* en el carcinoma de ovario.
- Presencia de linfocitos T CD3 intratumorales como mediada de la respuesta inmune del huésped frente al tumor.

CORRESPONDENCIA:

Alfonso Sánchez Muñoz
Servicio de Oncología Médica
Hospital Ciudad de Jaén
Avda. del Ejército Español, s/n
23007 Jaén
Tel.: 953 22 03 06
e-mail: oncojaen@inicia.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
2. Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European community and its member states. *Eur J Cancer* 1990; 26 (11/12): 1167-256.
3. Young RC, Pérez CA, Hoskins W. Cancer of the ovary. En: De Vita VT, et al (ed). *Cancer* 1993. p. 1226-64.
4. De Souza P, Friedlander M. Prognostic factors in ovarian cancer. En: *Hematology/Oncology Clinics of North America. Ovarian Cancer* 1992. p. 761-89.
5. Cannistra SA. When is a "prognostic factor" really prognostic? *J Clin Oncol* 2000 ; 18 (22): 3745-7.
6. Young RC, Decker DG, Wharton JT, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 50: 3072-6.
7. Pickel H, Lahousen M, Stettner M, et al. The spread of ovarian cancer. *Ballier's Clin Obstet Gynecol* 1989; 3: 3-12.
8. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2001; 357: 176-82.
9. Tropé C, Kaern J, Hogberg T, et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000; 11: 282-8.
10. Hoskin W. The influence of cytoreductive surgery on progression-free interval and survival in epithelial ovarian cancer. *Ballieres Obstet and Gynecol* 1989; 3: 59-71.
11. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gyn Oncol* 1992; 47: 159-66.
12. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obst Gynecol* 1994; 170: 974-80.
13. Allen DG, Heintz AP, Touw FW. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16: 349-56.
14. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum-era: a Meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-59.
15. Junor EJ, Hole DJ, McNulty L, et al. Specialist gynaecologist and survival outcome in ovarian cancer: A Scottish national study of 1866 patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1130-6.
16. Nejit JP, Ten Bokkel Huinink WW, Van der Burg MEL, et al. Randomized trial comparing chemotherapy regimens (Hexa-CAF vs CHAP-5) in advanced ovarian carcinoma. *Lancet* 1984; 4: 2596-600.
17. Creasman WT, Eddy GL. Prognostic factors in relation to second look laparotomy in ovarian cancer. *Ballieres Clin Obstet Gynecol* 1989; 3: 183-90.
18. Swenerton KD, Hislop TG, Spinelli J, et al. Ovarian carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 264-9.
19. Klein OB, Falkson G, Smit CF, et al. Advanced ovarian carcinoma. Factors influencing survival. *Cancer* 1985; 55: 1829-34.
20. Rustin GJS, Gennings JN, Nelstrop AE, et al. Use of CA-125 to predict survival of patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1667-71.
21. Van de Burg MEL, Lammes FB, Verwij J. The role of CA 12.5 in the early diagnosis of progressive disease in ovarian cancer. *An Oncology* 1990; 1: 301-2.
22. Silverberg SG. Prognosis significance of pathologic features of ovarian carcinoma. *Curr Top Pathol* 1989; 78: 85-109.
23. Enomoto T, Kuragaki C, Yamasaki M. Is clear cell carcinoma and mucinous carcinoma of the ovary sensitive to combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin? *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003, abstract 1797.
24. Hess V, A'Hern RP, Gore ME. Relative platinum-resistance of mucinous carcinoma of the ovary *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003, abstract 1796.
25. Sorbe B, Frankendal B, Veres B. Importance of histologic grading in the prognosis of epithelial ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 576-82.
26. Baak JP, Langley FA, Talerman A, et al. Interpathologist and intrapathologist disagreement in ovarian tumor grading and typing. *Anal Quant Cytol Histol* 1986; 8: 354-7.
27. Friedlander ML, Taylor IW, Russell P, et al. Ploidy as a prognostic factor in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1983; 1: 55-62.
28. Hedley DW, Friedlander ML, Taylor IN, et al. Application of DNA flow cytometry to paraffin embedded archival material for study of aneuploidy and its clinical significance. *Cytometry* 1985; 6: 327-33.
29. Volm M, Bruggemann A, Gunther M, et al. Prognosis relevance of ploidy, proliferation and resistance predictive test in ovarian carcinoma. *Cancer Res* 1985; 59: 5180-5.
30. Rodenburg CJ, Cornelisse CJ, Heintz P, et al. Tumour ploidy as a major prognostic factor in advanced ovarian cancer. *Cancer* 1987; 59: 317-23.
31. Berchuck A, Rodriguez GC, Kamel A, et al. Epidermal growth factor receptor expression in normal ovarian epithelium and ovarian cancer. Correlation of receptor expression with prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 669-74.
32. Scambia J, Benedetti-Panici P, Battaglia F, et al. Significance of epidermal growth factor receptor in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 529-35.
33. Morishige K, Kurachi H, Amemiya K, et al. Evidence for the involvement of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor autocrine growth mechanism in primary human ovarian cancers in vitro. *Cancer Res* 1991; 51: 5322-8.
34. Scambia J, Benedetti-Panici P, Ferrandina G, et al. Epidermal growth factor, oestrogen and progesterone receptor expression in primary ovarian cancer: correlation with clinical outcome and response to chemotherapy. *Br J Cancer* 1995; 72: 361-6.
35. Felip E, Encabo G, Vidal MT, et al. C-erbB-2 protein in ovarian epithelial cancer: correlated between expression in tumor tissue and blood levels. *Med Clin* 1995; 105: 5-8.
36. Felip E, Del Campo JM, Rubio D, et al. Overexpression of c-erbB-2 protein in epithelial ovarian cancer. Prognostic value and relationship with response to the chemotherapy. *Cancer* 1995; 15: 2147-52.
37. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER2/neu proto-oncogene in human breast cancer and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
38. Berchuck A, Kamel A, Whitaker R, et al. Overexpression of HER2/neu in associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1990; 11: 253-7.
39. Hellstrom I, Goodman G, Pullman J, et al. Overexpression of Her2 in ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2001; 61: 2420-3.
40. Bookman MA, Darcy HM, Clarke-Pearson D, et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003; 21 (2): 283-90.
41. Ellis L, Fidler I. Angiogenesis and metastasis. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 2451-60.
42. Yokoyama, DS Charnock-Jones, D Licence, et al. Vascular endothelial growth factor-D is an independent prognostic factor in epithelial ovarian carcinoma. *British Journal of Cancer* 2003; 88: 237-44.
43. Hurwitz H, Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC): Results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus 5-FU (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. *Proceedings Am Soc Clin Oncol* 2003, abstract 3646.
44. Denkert C, Kobel M, Pest S, et al. Expression of cyclooxygenase-2 is an independent prognostic factor in human ovarian carcinoma. *Am J Pathol* 2002; 160: 893-903.

45. Ferrandina G, Lauriola L, Zannoni GF, et al. Increased cyclooxygenase-2 (COX-2) expression is associated with chemotherapy resistance and outcome in ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 1205-11.
46. Rao BR, Slotman BJ. Endocrine role in ovarian cancer. *Endocrine-Related Cancer* 1996; 3: 309-26.
47. Pérez-Gracia JL, Carrasco EM. Tamoxifen therapy for ovarian cancer in the adjuvant and advanced settings: systematic review of the literature and implications for future research. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 201-9.
48. Makar AP. Hormone therapy in epithelial ovarian cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2000; 7: 85-93.
49. Kmet LM, Cook LS, Magliocco AM. A review of p53 expression and mutation in human benign, low malignant potential, and invasive epithelial ovarian tumors. *Cancer* 2003; 97 (2): 389-404.
50. Buttitta F, Marchetti A, Gadducci A, et al. P53 alterations are predictive of chemoresistance and aggressiveness in ovarian carcinomas: a molecular and immunohistochemical study. *Br J Cancer* 1997; 75 (2): 230-5.
51. Hawes D, Liu PY, Muggia FM, et al. Correlation of p53 immunostaining in primary and residual ovarian cancer at the time of positive second-look laparotomy and its prognostic role: a Southwest Oncology Group Ancillary Study. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 17-23.
52. Reles et al. Correlation of p53 mutations with resistance to platinum-based chemotherapy and shortened survival in ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2001; 7 (10): 2984-97.
53. Baekelandt M, Kristensen GB, Nesland JM, et al. Clinical significance of apoptosis-related factors p53, Mdm2, and Bcl-2 in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17 (7): 2061.
54. Baekelandt M, Hold R, Nesland JM, et al. Expression of apoptosis-related proteins is an independent determinant of patient prognosis in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (22): 3775-80.
55. Zhang L, Conejo-García JR, Katsaros D, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 (3): 203-13.
56. Spentzos D, Ramoni M, Gu X, et al. Microarray expression profiles predict response to chemotherapy and survival in epithelial ovarian cancer. *Proceedings Am Soc Clin Oncol* 2003, abstract 1800.
57. Costa MJ, Hansen CL, Walls JE, et al. Immunohistochemical markers of cell cycle control applied to ovarian and primary peritoneal surface epithelial neoplasms: p21(WAF1/CIP1) predicts survival and good response to platinum-based chemotherapy. *Hum Pathol* 1999; 30: 640-7.
58. Baekelandt MM, Holm R, Nesland JM, et al. P-glycoprotein expression is a marker for chemotherapy resistance and prognosis in advanced ovarian cancer. *Anticancer Res* 2000; 20: 1061-7.
59. Izquierdo MA, van der Zee AG, Vermorken JB. Drug resistance-associated marker Lrp for prediction of response to chemotherapy and prognoses in advanced ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87 (16): 1230-7.
60. Buttitta F, Pellegrini C, Marchetti A, et al. Human telomerase reverse transcriptase mRNA expression assessed by real-time reverse transcription polymerase chain reaction predicts chemosensitivity in patients with ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1320-5.
61. Obiezu H, Scorilas A, Katsaros D, et al. Higher human kallikrein gene 5 expression indicates poor prognosis of ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2380-6.
62. Kim H, Scorilas A, Katsaros D, et al. Human Kallikrein gen 5 expression is an indicator of poor prognosis in ovarian cancer. *Br J Cancer* 2001; 84: 543-650.
63. Dong Y, Causal A, Bui L, et al. Human kallikrein 4 is highly expressed in serous ovarian carcinomas. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2363-71.
64. Yousef GM, Scorilas A, Katsaros D, et al. Prognostic value of the human kallikrein gene 15 expression in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003; 16: 3119-26.
65. Yousef GM, Kyriakopoulou LG, Scorilas A, et al. Quantitative expression of the human kallikrein gene 9 in ovarian cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 7811-8.

Marcadores tumorales y cáncer de ovario

M. L. MAESTRO DE LAS CASAS, M. T. SANZ-CASLA, M. VIDAURRETA LÁZARO, M. ARROYO FERNÁNDEZ

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Desde hace años la investigación oncológica se ha orientado en la detección de sustancias que puedan caracterizar y diferenciar las células tumorales de las células normales. Los parámetros biológicos disponibles en el laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de la paciente con cáncer de ovario se agrupan en marcadores tumorales de secreción y marcadores tumorales tisulares. Los de secreción tienen su principal aplicación en el seguimiento de la evolución de estas pacientes y los tisulares permiten caracterizar biológicamente los tumores.

El marcador de secreción más utilizado en cáncer de ovario en la actualidad es el CA-125. Sus determinaciones seriadas son útiles para detectar recidivas tumorales y en la monitorización del tratamiento.

Los marcadores tisulares se expresan a nivel celular e incluyen genes específicos en el control del ciclo celular: oncogenes, genes supresores y genes reparadores. No son útiles ni en el diagnóstico ni en el seguimiento de la enfermedad, pero sí como factores pronóstico.

Se han identificado y estudiado dos genes asociados al cáncer de ovario hereditario: el gen BRCA1 y BRCA2. Las alteraciones genéticas de BRCA1 se asocian al cáncer de mama, ovario, colon y próstata. Y las alteraciones de BRCA2 al cáncer de ovario y al de mama, tanto en mujeres como varones.

PALABRAS CLAVE: Alteraciones genéticas. Cáncer de ovario. Marcadores tumorales.

INTRODUCCIÓN

El objetivo de este artículo es revisar aquellos parámetros biológicos disponibles en el laboratorio y de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de las pacientes con cáncer de ovario y que pueden aportar información sobre la biología de este tumor.

ABSTRACT

The oncological research has been focused on detection of substances that can be used to characterise and differentiate tumoral cells from normal ones. The biological parameters available at laboratory for the diagnosis and follow-up of the ovarian cancer patients can be considered secretion tumoral markers or tissular tumoral markers. The secretions ones have their main application in the patient's evolution follow-up and the tissular ones allow a biological tumoral characterisation.

The most used secretion marker in ovarian cancer nowadays is CA-125. Its serial determinations are useful for the detection of tumoral recurrences and treatment evaluation.

These tissular markers are genes implicated in the cellular cycle control such as: oncogenes, supressor genes and repair genes. They are not useful for the disease diagnosis and follow-up but they are good prognosis factors.

Two genes related to genetic ovarian cancer have been identified and studied: the BRCA1 and BRCA2 genes. The BRCA1 disorders can be related to breast, ovarian, colon and prostate cancers and BRCA2 ones to ovarian and breast cancer in males and females.

KEY WORDS: Genetic alterations. Ovarian cancer. Tumoral markers.

Existen muchos marcadores biológicos que se han estudiado y se están estudiando por los investigadores pero que, hoy por hoy, no han demostrado utilidad clínica. Nuestro interés es revisar sólo aquellos que se pueden determinar en los laboratorios asistenciales y que aportan información.

Desde hace muchos años la investigación oncológica

ca se ha orientado en la detección de sustancias que puedan caracterizar y diferenciar de alguna manera las células tumorales de las células normales. La célula neoplásica se caracteriza por unos cambios morfológicos que, la mayoría de las veces, van acompañados de un cambio de la función celular. La detección de estos cambios podría percibirse por la eliminación de sustancias diferentes a las secretadas por una célula normal y la determinación de estas sustancias podría ser empleada para el diagnóstico del cáncer. Esta definición corresponde al concepto de marcador clásico, que incluye todos aquellos marcadores que reflejan los cambios fenotípicos que se producen en la célula tumoral. Esta definición debe ampliarse y se deben introducir parámetros de la biología tumoral que evidencien los cambios genéticos implícitos de la célula tumoral. Por ello, estudiamos dos grandes grupos de marcadores tumorales: los marcadores tumorales de secreción cuya principal aplicación está en el seguimiento y, algunas veces, en el pronóstico; y los marcadores tumorales tisulares, que permiten caracterizar biológicamente los tumores.

MARCADORES TUMORALES DE SECRECIÓN

Los marcadores tumorales clásicos son macromoléculas, generalmente proteínas, con un componente lipídico o carbohidratado, que circulan por la sangre y/u otros fluidos orgánicos. Estas sustancias son producidas o inducidas por las células neoplásicas, que reflejan su crecimiento o actividad y que permiten conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno. De esta definición se desprende que cualquier determinación bioquímica que refleje alteraciones metabólicas relacionadas con la actividad duplicativa del tumor puede ser considerada como marcador tumoral. A efectos diagnósticos sería ideal que una célula tan sólo liberase a la sangre u otros fluidos orgánicos estas sustancias señalizadoras después de su transformación maligna y que su presencia sirviera para determinar el punto de origen de un tumor. Desgraciadamente, no existen los marcadores tumorales en sentido estricto, es decir, marcadores con una especificidad cercana al 100% (no demostrables en afecciones benignas o en personas sanas) y una sensibilidad del 100% (siempre presentes en los estadios más precoces del crecimiento tumoral).

Los marcadores tienen su principal aplicación en el seguimiento de la evolución de un tumor, en el diagnóstico precoz de recidivas y, en algunas ocasiones, son útiles como factores pronóstico de la enfermedad.

En el cáncer de ovario se ha descrito una larga lista de marcadores que incluye el antígeno carcinoembrionario (CEA), proteínas codificadas por genes de la familia MUC-1 (CA15.3, MCA, CA549, CASA, CA19.9, TAG72), citoqueratinas (TPA, TPS, CYFRA 21.1) y oncoproteínas. Ninguno de estos marcadores se utiliza en el manejo de estas pacientes. Únicamente una glicoproteína, el CA-125, está suficientemente validada en la rutina clínica diaria.

CA-125

El antígeno CA-125 fue descrito por Bast y cols. en 1983 como un antígeno que se observaba elevado en el 80% de las mujeres con cáncer epitelial de ovario (1). El antígeno CA-125 es una glicoproteína que se expresa en las células derivadas del epitelio celómico como en las células mesoteliales de pleura, pericardio y peritoneo, también en las trompas de Falopio, endometrio, endocervix y ovario.

La concentración sérica de CA-125 está elevada cuando existe invasión vascular, destrucción tisular e inflamación, procesos asociados a la enfermedad tumoral, tanto en el cáncer de ovario seroso como mucinoso. Se observa aumentado en el 90% de las mujeres con cáncer de ovario en estadios avanzados y en el 40% de las mujeres con enfermedad intraabdominal avanzada (2).

Los niveles de CA-125 también se encuentran aumentados durante la menstruación, en el primer trimestre del embarazo y en el postparto. En situaciones que provoquen cambios mesoteliales y peritoneales: peritonitis, ascitis, hemorragias intraabdominales y en enfermedades benignas como la endometriosis y miomas uterinos. El CA-125 se ha utilizado en el diagnóstico y monitorización de la endometriosis (3).

Las determinaciones del marcador CA-125 se utilizan en el diagnóstico, seguimiento, monitorización del tratamiento y pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario.

Diagnóstico

No se ha evidenciado ningún marcador tumoral lo suficientemente sensible y específico que pueda resultar determinante en el diagnóstico del cáncer de ovario. Niveles de CA-125 superiores a 35 U/ml se observan en el 1% de la población normal, en el 6% de pacientes con enfermedades benignas, en el 28% con enfermedad tumoral de origen no ginecológico y en el 82% de mujeres con cáncer de ovario (1). La determinación de CA-125 asociada a la ecografía pélvica durante el estado menopáusico puede ayudar a discriminar entre enfermedad benigna y tumoral en el ovario (4).

Diferentes autores han estudiado el CA-125 como posible herramienta en el diagnóstico precoz del cáncer de ovario, lo que permitiría detectar la enfermedad en estadios precoces, esto es importante debido a que el 60% de las mujeres se les diagnostica en estadios III y IV con una supervivencia global del 20% a los 5 años. Jacobs y cols. analizaron el valor en el diagnóstico precoz de la determinación de CA-125 y de la ecografía pélvica en una población de mujeres postmenopáusicas y detectaron una sensibilidad del 79% en el diagnóstico del cáncer de ovario durante el primer año de seguimiento; aunque la sensibilidad del CA-125 en estadios I de la enfermedad es sólo del 50% (5). En el estudio de Woolas y cols. realizaron determinaciones seriadas de tres marcadores, CA-125, OVX1 y M-CSF, y aumentaron la sensibilidad al 98% en mujeres en estadio I cuan-

do al menos uno de los tres marcadores estaba elevado; sin embargo, la especificidad disminuía ya que el 11% de mujeres sanas y el 51% de mujeres con enfermedad benigna presentaban valores aumentados (6).

Seguimiento

Los niveles de CA-125 no descienden hasta tres semanas después de la cirugía debido al daño tisular ocasionado (7). Durante el seguimiento postquirúrgico se considera significativa una elevación del 25% del valor anterior, con una confirmación posterior; este criterio presenta una especificidad del 100% y una sensibilidad del 40% (8). En el 70% de las pacientes una elevación del CA-125 es la primera manifestación de una recidiva en su enfermedad, 4 meses antes de las manifestaciones clínicas (9,10). Según el grupo de van der Burg un examen clínico y ginecológico aumenta la detección de recidivas a un 92%.

Monitorización del tratamiento

El CA-125 se encuentra elevado en el 95% de las mujeres con cáncer de ovario en estadios avanzados (2). La posibilidad de definir la respuesta terapéutica de acuerdo a la determinación de CA-125 permitiría utilizar un método sencillo, asequible y barato, además de obviar un control radiológico intensivo. Es necesario definir los criterios de respuesta terapéutica. Rustin y cols. en 1996 realizaron un ensayo clínico y propusieron la determinación del CA-125 para valorar la respuesta al tratamiento. Definieron una respuesta del 50% cuando se observaba un descenso del 50% de los niveles de dos muestras anteriormente elevadas, confirmándose esta disminución con una cuarta muestra. Así mismo, definieron una respuesta del 75% si existía un descenso del 75%. En cada caso, la última determinación se debe analizar al menos 28 días después de la determinación precedente (11). En el estudio de Rustin y cols. la tasa de falsos positivos era menor a un 3%, lo cual sugiere que el CA-125 define la respuesta en el 97% de los casos restantes y se puede eliminar el control radiológico. Sin embargo, la tasa de falsos negativos fue del 21%, lo cual supone un alto porcentaje de mujeres a las que se les suspendería el tratamiento de acuerdo al valor de CA-125. En estos casos se debe evidenciar la respuesta con el seguimiento clínico y radiológico también (12).

Diferentes grupos han observado, utilizando diferentes pautas de quimioterapia, que si el CA-125 no desciende después de los tres primeros ciclos es indicativo que la paciente no responderá a este tratamiento (11,13).

Pronóstico

Los estudios que analizan el valor pronóstico de la determinación de CA-125 preoperatoria han sido contradictorios (14). En diversos estudios se considera que

este marcador no presenta valor pronóstico. Sin embargo, Nagele y cols. en un estudio con 201 mujeres en estadio I mostraron que el CA-125 presentaba valor pronóstico independiente en un análisis multivariante, atribuyéndose un riesgo relativo de fallecer 6,3 veces mayor en las mujeres con valores de CA-125 superiores a 65 U/ml (15).

En 1999 *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)* consensuó que no existían suficientes estudios con el número adecuado de pacientes para concluir que los niveles de CA-125 preoperatorios presentasen valor pronóstico independiente en las mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario (16).

OTROS MARCADORES TUMORALES

Se están realizando numerosos estudios para identificar marcadores tumorales más sensibles y específicos. El factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) se ha detectado en el suero o en el líquido ascítico en el 70% de mujeres con carcinoma epitelial de ovario (17). También se ha desarrollado un nuevo anticuerpo denominado OVX-1 que puede ser complementario al CA-125 (18). Estudios preliminares han puesto de manifiesto que la determinación de CA-125, M-CSF y OVX-1 puede resultar útil en la identificación del cáncer de ovario en estadios precoces con alta sensibilidad y moderada especificidad, el 98% de las mujeres en estadio I presentaban valores aumentados de uno o más marcadores. Sin embargo, la especificidad era baja y el 11% de las mujeres sanas y el 51% con enfermedades benignas presentaban valores aumentados (19).

Otro marcador tumoral que está siendo estudiado es el ácido lipofosfatídico (LPA) que, en el trabajo de Elson y cols., presentaba una sensibilidad en estadios avanzados cercana al 100% y en enfermedad limitada al ovario del 90%; su especificidad era del 90% (20). Los resultados de este trabajo parecen alentadores aunque es necesario confirmar estos resultados con nuevos estudios.

PROTEÓMICA: IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS PATRONES PROTEICOS

Actualmente con la nueva tecnología disponible se está intentando identificar patrones proteicos específicos de los pacientes con patología tumoral. Esta tecnología incluye en primer lugar la separación y clasificación de las proteínas séricas de acuerdo con su punto isoeléctrico y su peso molecular mediante una electroforesis de doble dimensión y, posteriormente, su identificación mediante una técnica de alta resolución como es la espectrofotometría de masas. Estas proteínas séricas, una vez identificadas, no sólo nos permitirán caracterizar biológicamente los tumores sino que pueden ser de gran utilidad en el diagnóstico precoz del cáncer de ovario, en el seguimiento, en la respuesta al tratamiento y en la selección de subgrupos de pacientes que puedan presentar una evolución más

agresiva.

Petricoin y cols. realizaron un estudio con 50 mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario y 66 controles con el fin de identificar proteínas séricas que caracterizaran a las neoplasias ováricas. Esta técnica clasifica correctamente todos los casos (100% de sensibilidad) y 63 de los 66 controles (95% de especificidad), con un valor predictivo positivo del 94% (21).

MARCADORES TUMORALES TISULARES

Estos marcadores no circulan en sangre, se expresan a nivel celular. No son útiles ni en el diagnóstico ni en el seguimiento de la enfermedad, pero sí como factores pronóstico y como indicadores de una determinada terapéutica.

Las células malignas se caracterizan por acumulación de alteraciones en genes específicos en el control del ciclo celular: protooncogenes, genes supresores y genes reparadores. Los protooncogenes activan el crecimiento celular, mientras que los genes supresores lo inhiben. Cuando se alteran, los protooncogenes pueden convertirse en oncogenes capaces de dirigir una multiplicación desenfrenada. Una alteración en uno solo de los alelos puede hacer que el protooncogén produzca un exceso de proteína estimuladora de crecimiento, o una forma hiperactiva de esta.

Los genes supresores, por el contrario, contribuyen al proceso de tumorigénesis cuando las mutaciones los anulan funcionalmente. La falta de proteína supresora funcional priva a la célula del freno que impide el crecimiento desmesurado. Es necesario que se pierdan o inactiven los dos alelos del gen supresor para que este pierda su función.

Los genes reparadores del DNA actúan durante la replicación celular corrigiendo los errores de la DNA polimerasa, fallos en la función de estos genes ocasionan un acúmulo de alteraciones genéticas que conllevan, a lo que Manuel Perucho denominó, fenotipo mutador (22).

ONCOGENES

Las alteraciones genéticas de los oncogenes incluyen inserción, amplificación, translocación o mutaciones puntuales.

Oncogén c-erbB-2/neu

El erbB-2 (también llamado HER2 o neu) es un gen localizado en el cromosoma 17q23. La oncoproteína, codificada por el oncogén c-erbB-2, presenta una estructura clásica de receptor de factor de crecimiento. Es una proteína transmembrana de 185 kD con un dominio intracelular tirosín-kinasa y un dominio extracelular que puede unirse al factor de crecimiento (23).

La amplificación del gen y/o su sobre-expresión proteica están implicadas en la tumorigénesis del 34% de los cánceres de ovario y algunos autores lo han asociado a un peor pronóstico (24).

Oncogenes ras

La familia de los oncogenes Ras (K-ras, H-ras y N-ras) juegan un papel importante en la transducción de señales y en la proliferación celular. Esta familia de genes codifican proteínas asociadas a GTP e implicadas en la transmisión de señales a través de la membrana celular mediante la activación de la vía de las MAPK kinasas. La alteración en el gen da lugar a una imposibilidad de la proteína de hidrolizar GTP a GDP y, como GTP-ras es la forma activa de la proteína, esto produce una estimulación continua de la replicación celular (25).

Las mutaciones en la familia ras no parecen ser un evento frecuente en los carcinomas invasivos de ovario de tipo histológico seroso (26,27). Sin embargo, K-ras está alterado en el 30% de los carcinomas mucinosos (28) y en el 20-50% de los tumores epiteliales de ovario *borderline* (29).

Oncogén myc

Los protooncogenes myc (c-myc, n-myc y l-myc) codifican fosfoproteínas nucleares que se inducen durante la proliferación celular. La proteína codificada por c-myc es un factor de transcripción que forma un heterodímero con Max, activando los genes implicados en el control del crecimiento y en la apoptosis. Las líneas celulares que sobre-expresan c-myc presentan una independencia relativa a los factores de crecimiento para la proliferación y evitan la entrada de la célula en fase de reposo, manteniéndola permanentemente en proliferación activa (30).

La amplificación de este gen se ha observado en el 33% de los carcinomas epiteliales de ovario en estadios avanzados (31).

GENES SUPRESORES

De acuerdo con la hipótesis de Knudson, para que se produzca la inactivación de un gen supresor es necesario que se alteren los dos alelos por mutaciones, deleciones o por cambios epigenéticos, como la metilación del promotor.

Gen supresor p53

El gen p53 se localiza en el cromosoma 17p13, y su producto es una fosfoproteína de un peso molecular de 53 kD. El gen p53 humano tiene 20 kb y presenta 11 exones. p53 actúa en el control del ciclo celular, en la reparación del DNA, apoptosis, diferenciación celular, fase de senescencia celular y angiogénesis. La principal función de p53 es preservar la integridad del genoma. En las células con mutaciones en el gen p53 o en ausencia de este, la replicación del DNA prosigue en presencia de un daño genómico y se generan clones de células genéticamente aberrantes. La mayoría de las alteraciones genéticas en p53 son adquiridas a lo largo de la

vida. En una minoría de los cánceres el defecto genético es hereditario, se trata del síndrome de Li-Fraumeni (32).

Cuando se produce daño en el DNA celular aumentan los niveles de p53 que conllevan un incremento de la expresión de las proteínas p21 y Gadd45, encargadas de evitar la división de la célula hasta que el daño en el DNA haya sido reparado, y así impedir la generación de células hijas con mutaciones. Si el daño en el DNA es excesivo, imposible de reparar, puede que el aumento también exagerado de los niveles de p53 determine la inducción de bax y la represión paralela de bcl-2, con el resultado final de apoptosis. Con ello, aunque muere la célula dañada, se evita la aparición de células hijas gravemente mutadas (33).

La proteína p53 tiene una vida media muy corta (15 a 20 minutos) y se halla en cantidades muy pequeñas en las células normales. Las mutaciones en el gen pueden producir una proteína con una conformación más estable que la proteína normal, lo cual conduce a un incremento de su vida media (4 a 12 horas) y a su acumulación en el núcleo; esto permite su detección y cuantificación.

El análisis de las alteraciones en el gen p53 se puede realizar mediante análisis molecular, determinación de la proteína p53 y análisis serológicos. En el análisis molecular, la secuenciación génica permite estudiar directamente la mutación específica que afecta al gen. La inmunohistoquímica (IHQ) y el análisis inmunoluminométrico (LIA) permiten la determinación de la proteína mutada. Con la IHQ se visualiza directamente la acumulación nuclear y el LIA permite la cuantificación de la proteína en el citosol de las células tumorales.

Se ha detectado alteraciones en el gen p53 en el 30% de los cánceres de ovario (34). Al realizar el análisis proteico mediante IHQ, se ha observado sobre-expresión de p53 en el 50% de los estadios avanzados, en el 15% de los estadios precoces y en el 4% de los tumores *borderline* (34-36).

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

Según el modelo propuesto por Knudson sobre la etiopatogenia del cáncer todos los tumores son de dos tipos, hereditarios y esporádicos, y ambos tipos implican la misma alteración genética. Según este modelo deben producirse dos sucesos independientes: primero las células tumorales deben perder un alelo y posteriormente sufrir una mutación en el otro o perderlo. En los carcinomas hereditarios la primera mutación se produce en la línea germinal y la segunda en el tejido somático. En los cánceres esporádicos ambas alteraciones se dan en células somáticas. Esta diferencia condiciona las características de los cánceres hereditarios: aparición precoz, multicentricidad y transmisión hereditaria.

La existencia de varios casos en la misma familia podría ser debida al azar, al ambiente común o a factores genéticos primarios. La mayoría de los cánceres de ovario son esporádicos, sólo entre un 5-10% son familiares. El cáncer de ovario hereditario se caracteriza por

presentarse en mujeres jóvenes, por su asociación con otros tumores (mama, colon y próstata) y patrón de transmisión autosómica dominante en sucesivas generaciones (37). La mayoría de los cánceres hereditarios de ovario se asocian a mutaciones en los genes BRCA.

En 1994 se identificó el gen BRCA1 (BR_East CA_Ncer 1) asociado al cáncer de mama hereditario de inicio precoz, que se localiza en el cromosoma 17q21 (38). Se trata de un gen de 24 exones, 22 de los cuales codifican una proteína de 1.863 aminoácidos, que parece ejercer su función en la regulación de la transcripción y en la reparación del DNA (39). Se han descrito aproximadamente 600 mutaciones diferentes en este gen en la línea germinal. El 85% de todas estas alteraciones son mutaciones sin sentido que dan lugar a una proteína trunca y el 15% restantes son silenciosas, que no afectan a la transcripción proteica (40,41). Se estima que la proporción de personas portadoras de una mutación en el gen BRCA1 en la población general está entre 1/2000 y 1/500, según los grupos de población estudiados (41). La mutación en el gen BRCA1 confiere un riesgo de desarrollar cáncer de ovario del 63% y cáncer de mama del 51% en mujeres menores de 50 años y del 85% en las mujeres menores de 70 años. La penetrancia de las mutaciones de BRCA1 puede depender de la localización de la mutación (42). En la población general el grupo de Ford estimaron que las mutaciones de BRCA1 son responsables del 5,7% de los cánceres de ovario en mujeres menores de 40 años, del 4,6% entre los 40 y 50 años y del 1,1% en mayores de 50 años (43). Se considera que el gen BRCA1 es responsable de un 45% de los cánceres familiares de mama y del 80-100% de los casos familiares de cáncer de mama y ovario. Los varones portadores tienen un riesgo 3 veces superior de desarrollar cáncer de próstata que la población general. Y ambos, varones y mujeres, tienen un riesgo 4 veces mayor de padecer un cáncer de colon (44). En los cánceres de mama y ovario esporádicos, en los cuales no se han identificado mutaciones germinales la expresión del gen BRCA1 está disminuida en un tercio de estas pacientes (45).

Posteriormente se localizó un segundo gen asociado al cáncer de mama, el gen BRCA2, localizado en el cromosoma 13q12-13. Este gen está compuesto por 27 exones, 26 de los cuales codifican una proteína de 3.418 aminoácidos. La mayoría de las mutaciones del gen BRCA2, frecuentemente pequeñas deleciones, inducen la transcripción de una proteína trunca (46). La mutación del gen BRCA2 confiere un riesgo de padecer un cáncer de ovario del 27% y de cáncer de mama del 63% en mujeres menores de 79 años y del 87% en menores de 80 años (47). La penetrancia de las mutaciones de BRCA2 es menor que las de BRCA1 y se ha identificado una región del gen asociada al cáncer de ovario (48,49). Se ha observado una probable asociación de este gen con el cáncer de mama en varones, los varones portadores tienen un riesgo de 100-200 veces mayor que la población general (50).

El valor pronóstico de las alteraciones de BRCA1 y 2 es controvertido. En 1996, Rubin y cols. estudiaron 53

pacientes con cáncer de ovario y mutación germinal en BRCA1 y observaron que el 72% tenían tumores grado III y el 81% eran adenocarcinomas serosos; estas pacientes presentaban mejor pronóstico que en las pacientes con tumores esporádicos (51). El grupo de Ben David estudió 234 mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario con mutaciones en BRCA 1 ó 2 y también observaron mejor pronóstico en estas pacientes con alteración genética (52). Sin embargo, existen otros autores que no muestran en sus trabajos implicación pronóstica de esta alteración (53,54).

Existen estudios *in vitro* que muestran que la alteración de BRCA1 es un marcador predictivo de la respuesta a la quimioterapia. Mullan y cols. observan una disminución de la sensibilidad a taxanos cuando está alterado este gen y lo explican argumentando que las células que expresan BRCA1 ante un daño en el DNA frenan el ciclo celular y conducen a la célula a la apoptosis (55). Los estudios preliminares en pacientes con tumores esporádicos que han intentado relacionar la resistencia a taxanos con la alteración de BRCA1 no han resultado concluyentes.

Las implicaciones prácticas de estos estudios se están debatiendo actualmente. La pauta a seguir en las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario que presentan una alteración genética debe ser individualizada, teniendo en cuenta su edad y sus deseos de tener descendencia. La ovariec-

tomía profiláctica reduce el riesgo pero no lo elimina porque todo el epitelio celómico puede malignizarse como consecuencia de estas alteraciones genéticas y en un 2-10% de los casos se han descrito tumores peritoneales (56).

También se han descrito tumores de ovario en familias en las cuales forma parte de asociaciones con otros tumores:

Carcinoma familiar no polipósico o síndrome de Lynch (HNPCC): son familias diagnosticadas de cáncer de colon con un aumento de riesgo para el cáncer de ovario y endometrio, así como otros tumores gastrointestinales y genitourinarios. Se produce como consecuencia de alteraciones en los genes reparadores (hMLH1, hMSH2, hMSH3, hMSH6, PMS1 y PMS2) (57).

CORRESPONDENCIA:

M. L. Maestro de las Casas
Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Clínico San Carlos
C/ Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
Tel.: 91 3303171
e-mail: mmaestro@hcsc.es // maytesc2002@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

- Bast RC, Klug TL, John ES, Al E. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309: 883-7.
- Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Tumour markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1995; 21: 215-45.
- Hompes PG, Koninckx PR, Kennedy S, van Kamp GJ, Verstraeten AA, Cornillie F. Serum CA125 concentrations during midfollicular phase, a clinically useful and reproducible marker in diagnosis of advanced endometriosis. *Clin Chem* 1996; 42: 1871-4.
- Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas J. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 922-9.
- Jacobs I, Davies AP, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA125 measurement and ultrasonography. *BMJ* 1993; 306: 1030-2.
- Woolas RP, Xu FJ, Jacobs IJ, YH Y, Daly L, Berchuck A, et al. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1748-51.
- Yedema CA, Kenemans P, Thomas CM, Massuger LF, Wobbes TH, Verstraeten A, et al. CA125 serum levels in the early postoperative period do not reflect tumor reduction obtained by cytoreductive surgery. *Eur J Cancer* 1993; 29: 966-97.
- Rustin GJ, Nelstrop A, Stilwell J, Lambert HE. Savings obtained by CA125 measurements during therapy for ovarian carcinoma. The North Thames Ovary Group. *Eur J Cancer* 1992; 28: 79-82.
- Rustin GJ, Nelstrop A, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996; 7: 361-4.
- van der Burg MEL, Lammes FB, Verweij J. The role of CA125 in the early diagnosis of progressive disease in ovarian cancer. *Ann Oncol* 1990; 1: 301-2.
- Rustin CG, Nelstrop AE, McClean P, Brady MF, McGuire WP, Hoskins WJ, et al. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA125. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1545-51.
- Rustin GJS, Nelstrop AE, Bentzen SM, Piccart MJ, Bertelson K. Use of tumour markers in the monitoring the course of ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: 21-7.
- Münstedt K, Krisch M, Sachsse S, Vahrson H. Serum CA125 levels, survival in advanced ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 1997; 259: 117-23.
- Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Tumour markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1995; 21: 215-45.
- Nagele F, Petru E, Medl M, Kainz C, Graf AH, Sevelde P. Preoperative CA125: an independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 259-64.
- Yarbro JW, Page DL, Fielding LP, Partridge EE, Murphy GP. American Joint Committee on Cancer prognosis factors consensus conference. *Cancer* 1999; 86: 2436-46.
- Xu FJ, Ramakrishnan S, Daly L, Soper JT, Berchuck A, Clarke-Pearson, et al. Increased serum levels of macrophage colony-stimulating factor in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1356-62.
- Xu FJ, Yu YH, Daly L, DeSombre K, Anselmino L, Hass GM, et al. OVX1 radioimmunoassay complements CA-125 for predicting the presence of residual ovarian carcinomas at second-look surgical surveillance procedures. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1506-10.
- Woolas RP, Xu FJ, Jacobs IJ, Yu YH, Daly L, Berchuck A, et al. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *J Natl. Cancer Inst* 1993; 85: 1748-51.
- Xu Y, Shen Z, Wiper D, Wu M, Morton RP, Elson P, et al. Lysophosphatidic acid as a potential biomarker for ovarian and other gynecologic cancers. *JAMA* 1998; 280: 719-23.

21. Petricoin DF, Ardekani AM, Hitt BA, Levine PJ, Fusaro VA, Steinberg SM, et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; 359: 572-7.
22. Yamamoto H, Sawai H, Perucho M. Frameshift somatic mutations in gastrointestinal cancer of the microsatellite mutator phenotype. *Cancer Res* 1997; 57: 4420-6.
23. Douall WC, Qian X, Peterson NC, Miller MJ, Samanta A, Greene MI. The neu-oncogene: signal transduction pathways, transformation mechanisms and evolving therapies. *Oncogene* 1994; 9: 2109-23.
24. Berchuck A, Kamel A, Whitaker R, Kerns B, Olt G, Kinney R, et al. Overexpression of HER-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 4087-91.
25. Trahey M, McCormick F. A cytoplasmic protein stimulates normal N-ras p21 GTPase but doesn't affect oncogenic mutants. *Science* 1987; 238: 542-5.
26. Enomoto T, Inoue M, Perantoni AO, Terakawa N, Tanizawa O, Rice JM. K-ras activation in neoplasms of the human female reproductive tract. *Cancer Res* 1990; 50: 6139-45.
27. Feig LA, Bast RC, Knapp RC, Cooper GM. Somatic activation of k-ras gene in a human ovarian carcinoma. *Science* 1984; 223: 698-701.
28. Enomoto T, Weghorst CM, Inoue M, et al. K-ras activation occurs frequently in mucinous adenocarcinomas and rarely in other common epithelial tumors of the ovary. *Am J Pathol* 1991; 139: 777-85.
29. Mok SC, Bell DA, Knapp RC, Fishbaugh PM, Welch WR, Muto MG, et al. Mutations of k-ras proto-oncogene in human ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. *Cancer Res* 1993; 53: 1489-92.
30. Galaktionov K, Chen X, Beach D. Cdc25 cell-cycle phosphatase as a target of c-myc. *Nature* 1996; 382: 511-7.
31. Baker VV, Borst MP, Dixon D, Hatch KD, Shingleton HM, Miller D. c-myc amplification in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 340-2.
32. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4855-78.
33. Muñoz A. *Cáncer. Genes y nuevas terapias*. Madrid: Ed. Hélix, 1997.
34. Marks JR, Davidoff AM, Kerns BJ, Humphrey PA, Pence JC, Dodge RK, et al. Overexpression and mutation of p53 in epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 2979-84.
35. Kohler MF, Kerns BJ, Humphrey PA, Marks JR, Bast RC, Berchuck A. Mutation and overexpression of p53 in early-stage epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 643-50.
36. Berchuck A, Kohler MF, Hopkins MP, Humphrey PA, Robboy SJ, Rodríguez GC, et al. Overexpression of the p53 tumor suppressor gene is not a feature of benign and early-stage borderline epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 232-6.
37. Claus EB, Risch N, Thompson D. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. *Cancer* 1994; 73: 643-51.
38. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eldens D, Futreal PA, Harshman K, Tautigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.
39. Chen Y, Lee WH, Chew HK. Emerging roles of BRCA1 in transcriptional regulation and DNA repair. *J Cell Physiol* 1999; 181: 385-92.
40. Langston AA, Malone KE, Thompson JD, Daling JR, Ostrander EA. BRCA1 mutations in a population based sample of young women with breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 137-42.
41. Easton DF, Narod SA, Ford D, Steel M. The genetic epidemiology of BRCA1. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet* 1994; 344: 761.
42. Thompson D, Easton D. Variation in BRCA1 cancer risk by mutation position. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2002; 11: 329-36.
43. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Human Genet* 1995; 57: 1457-62.
44. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1 mutation carriers. *Lancet* 1994; 343: 692-5.
45. Thompson ME, Jensen RA, Obermiller PS, Page OL, Holt JT. Decreased expression of BRCA1 accelerates growth and is often present during sporadic breast cancer progression. *Nat Genet* 1995; 9: 444-50.
46. Wooster R, Neuhausen SL, Manion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088-90.
47. Ford D, Easton DP, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676-89.
48. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Kwan E, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Human Genet* 2001; 68: 700-10.
49. Gayther SA, Mangion J, Russell P, Seal S, Barfoot R, Ponder BA, et al. Variations of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nat Genet* 1997; 15: 103-5.
50. Weber BL. Familial breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 1996; 140: 5-16.
51. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, Takahashi H, Morgan MA, LiVolsi VA, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med* 1996; 335: 1413-6.
52. Ben David Y, Chetrit A, Hirh-Yechezkel G, Friedman E, Beck BD, Beller U, et al. Effect of BRCA mutations of the length of survival in epithelial ovarian tumours. *J Clin Oncol* 2002; 20: 463-6.
53. Brunet JS, Narod SA, Tonin P, Foulkes WD. BRCA1 mutations and survival in women with ovarian cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 1256-7.
54. Johannsson OT, Ranstan J, Borg A, Olsson H. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden. *J Clin Oncol* 1998; 16: 397-404.
55. Mullan PB, Quinn JE, Gilmore PM, McWilliams S, Andrews H, Gervin C, et al. BRCA1 and GADD45 mediated G2/M cell cycle arrest in response to antimicrotubule agents. *Oncogene* 2001; 20: 6123-31.
56. Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y, Nava G. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer* 1993; 71: 2751-5.
57. Lynch HT, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). An update review. *Cancer* 1996; 78: 1149-67.

La radioterapia en el cáncer de ovario

A. DE LA TORRE TOMÁS

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

RESUMEN

A pesar de la actividad comprobada de la radioterapia en el cáncer de ovario infiltrante, la necesidad de irradiar todas las superficies peritoneales mediante la técnica de la irradiación total abdominal, ha supuesto una toxicidad aguda y tardía que definitivamente ha limitado su uso al no demostrarse mejores resultados frente a la quimioterapia en los estudios aleatorizados disponibles. Tampoco llegó a suponer un tratamiento necesario como consolidación tras quimioterapia. Sin embargo, determinadas situaciones clínicas no han sido convenientemente exploradas, lo cual, unido a la situación actual de los pobres resultados obtenidos en enfermedad avanzada y en recidivas, hace que el capítulo no pueda ser considerado como definitivamente cerrado. Determinados esquemas, concretamente la radioquimioterapia, nunca ha sido investigada en cáncer de ovario.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de ovario. Radioterapia. Irradiación abdominal total. Fósforo 32. Radioquimioterapia.

ABSTRACT

Despite the admitted activity of radiotherapy in ovarian cancer, the need of the irradiated all the peritoneal surfaces with the technics of total abdominal irradiation, it is a stail on an acute and delayed toxicity and finally has limited their use to not demonstrate better results front chemotherapy in disposables randomized studies. Neither to suppose a neccesary treatment in consolidation after chemotherapy. However specifical clinical sitting haven't been well explored, whereby, together wider the actually standard with poor results got in advanced illness and recurrences, make what the chapters are not closed deffinitively. Radiochemotherapy has never been investigated in ovarian cancer.

KEY WORDS: Ovarian carcinoma. Radiotherapy. Total abdominal irradiation. Phosphorus 32. Radiochemotherapy.

INTRODUCCIÓN

Hacer un análisis de la situación de la radioterapia (RT) en el cáncer de ovario en el año 2004, parecía de entrada un trabajo sin interés, si se da por bueno que en el momento actual no existe ninguna indicación clínica evidente para este tratamiento. Sin embargo, estudiar la historia bibliográfica de la RT en el cáncer de ovario, e intentar conocer los motivos de su desaparición del tratamiento estándar, ha sido un ejercicio científico estimulante, enriquecedor y sobre todo aleccionador.

Se trabajará con bibliografía puesto que, incluso los que estamos en situación de tener una experiencia sufi-

ciente en oncología radioterápica, hace tiempo que dejamos de ver pacientes aquejadas de cáncer de ovario que nos fueran remitidas para ser irradiadas. Muy probablemente, ya nadie en nuestro entorno tiene memoria relativamente reciente de su experiencia personal en este tema.

A nivel mundial, la RT prácticamente ha desaparecido del tratamiento clínicamente indicado, salvo en algunas instituciones excepcionales como el *Princess Margaret Hospital (PMH)* y la Universidad de Toronto, de Canadá, donde una línea de investigación de larga tradición en esta enfermedad con resultados propios, que han tenido repercusión internacional, les ha permitido seguir

practicando la irradiación abdominal total (IAT) como parte del tratamiento adyuvante, según afirman en una publicación del año 1999 (1). En otras ocasiones la falta de recursos de los sistemas de salud ha provocado la reintroducción de esta técnica de RT, frente a la ya estándar y presumiblemente inalcanzable en algunos países por su alto coste económico; nos referimos a la QM adyuvante actual, basada en platino y paclitaxel, (2). Suponemos que se puede decir que en nuestro medio la RT ha desaparecido incluso del tratamiento paliativo.

Como dato muy relevante, sobre la actualidad y expectación que el tema pudiera generar dentro del mundo de nuestra especialidad, podemos decir que en la revista más prestigiosa a nivel internacional de la oncología radioterápica, el *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, en todo el año 2003 sólo publicó un artículo sobre cáncer de ovario, de unos 600 que se publican anualmente, mientras que en el año 2002 se publicaron 2 y en 2000 salían a la luz 3 artículos sobre este tema.

Pues bien, la primera cuestión que hay que definir y que con seguridad dejarán claro los diferentes autores de esta monografía, será cuál es el tratamiento estándar del cáncer ovárico epitelial infiltrante en el año 2004.

En lo que concierne al papel de la RT en el cáncer de ovario parece aconsejable que respondamos algunos problemas o preguntas que inmediatamente se nos plantean:

1. Si está científicamente comprobado que la RT es un tratamiento efectivo o no, frente al cáncer de ovario.
2. Si debiera tener papel en alguna situación clínica de esta enfermedad.
3. Si existe algún lugar para la RT en la investigación de posibles, futuras mejoras.

Para intentar aclarar estas cuestiones tan generales sólo tenemos la opción de analizar históricamente los resultados de la RT en cáncer de ovario. En términos generales, se han explorado los resultados de dos grandes indicaciones de la RT en función de los distintos momentos patológicos del tumor:

- 1º RT adyuvante en enfermedad inicial.
 - 2º RT en enfermedad recidivante / RT paliativa.
- Se analizarán cada una de estas situaciones.

Finalmente, será inevitable que la última pregunta sea una reflexión sobre el posible futuro del tratamiento RT como investigación en cáncer de ovario, que dado lo escaso de la actividad científica en este campo, tendrá que ser obviamente a nivel de opinión personal y desde la óptica de la oncología radioterápica.

ESTÁNDAR ACTUAL DEL TRATAMIENTO EN EL CARCINOMA DE OVARIO

En abril del año 1994, el NIH promueve una conferencia de consenso sobre cáncer de ovario que se publica ese mismo año y en la que se hacen recomendaciones para el diagnóstico, terapéutica quirúrgica y seguimiento de esta enfermedad; 16 conclusiones en total, y finalmente se define como estándar: a) la observación en

estadios IA y IB, grado 1; b) la quimioterapia (QM) adyuvante postquirúrgica en todos los demás estadios II, III y IV, individualizando la indicación en estadios IC; c) platino-paclitaxel es la mejor QM en 1ª línea.

Como se puede apreciar la RT ha desaparecido definitivamente de cualquier consideración en esta patología oncológica (3). En aquella conferencia de consenso sólo se nombra la RT, dentro del texto, fuera de conclusiones, para decir que la actividad antitumoral de la IAT debería ser reevaluada en estadios II y III óptimamente resecaados. A la fecha actual, 10 años después, aquello claramente sólo fueron palabras de compromiso ya que, que sepamos, nada se ha llevado a cabo en este sentido.

En esta conferencia se habla de la segunda línea de QM en la recidiva pero ni siquiera se nombra la RT, a pesar de que entre los panelistas se encuentra GM Thomas, en aquel momento profesor asociado de los "Departments Radiation Oncology and Obstetrics-Gynecology", de la Universidad de Toronto-Canadá.

En el momento actual se ha llegado a demostrar que la combinación de carboplatino-paclitaxel reúne la misma actividad que cisplatino-paclitaxel, pero con menor toxicidad, por lo que se considera el estándar como tratamiento de primera línea (4).

Pero la RT ya había desaparecido del tratamiento del cáncer de ovario unos años antes. En 1993, datos mostrados por el SEER sobre 22.000 mujeres en EE.UU., con datos útiles para 20.772 pacientes (estimadas como un 10% de la población americana con cáncer de ovario) entre el periodo 1973-1987, referían una utilización de la RT como 1ª opción en St III-IV del 43% en 1973 que se reducía a un 2% en 1987, 7 años antes de la conferencia de consenso. Sin embargo, la supervivencia de las pacientes en estos estadios había mejorado del 16% en el periodo 1974-1976 al 20,7% en el periodo 1981-1987, una mejora del 4% que habría que adjudicárselo a la QM y a las mejoras en procedimientos quirúrgico-anestésicos y medidas de soporte. En St I-II la supervivencia también se mejoraba de un 77% en el primer periodo, 1973-1976, a un 84% en el periodo 1981-1987, mejora del 7% achacable a los mismos motivos. Concluye además este interesante estudio que el cáncer de ovario es una enfermedad de mujeres mayores (incidencia de 54,8/100.000 para > de 65 años frente a tan sólo un 9,4/100.000 para mujeres de < 65 años) y que las pacientes jóvenes sobreviven más a esta enfermedad (5). El declinar del uso de la RT se inicia tan pronto como es el año 1975 con el estudio del *Anderson Institute* que más adelante se comentará. En nuestro Servicio del Hospital Puerta de Hierro, la última revisión de casos de cáncer de ovario tratados con RT se hizo en el año 1985.

Pero entonces..., ¿la RT cura el cáncer de ovario? En 1992 Dembo (6), en un artículo especial donde este autor hace un repaso completo de la situación en ese momento del tratamiento del cáncer de ovario, justifica la capacidad de curación de la RT, al analizar cinco series de diferentes instituciones con RT exclusiva y con resultados de supervivencia a 10 años (existen muy pocas recidivas después de 8 años en cáncer de ovario), en los que se correlacionan la supervivencia de las

pacientes con el residuo mayor o menor de 2 cm. Se refieren supervivencias del 40-60% para las pacientes con residuo de menos de 2 cm después de la cirugía, frente a un 6-14% para las pacientes con residuo mayor de 2 cm. Si la supervivencia para RT exclusiva-radical, se correlaciona con el volumen tumoral y existen supervivientes a 10 años de cáncer de ovario con residuo, que debería progresar si la Rt no tuviese efecto antitumoral, eso significa que la Rt cura esta enfermedad, concluye el autor con lógica que no admite mucha discusión (Tabla I).

TABLA I
RT HA CURADO CÁNCER DE OVARIO

<i>Tratamiento: RT exclusiva</i>	
<i>Sup. a 10 años</i>	
Residuo < 2 cm	40-60%
Residuo > 2 cm	6-14%

Dembo (6)

Entonces, 1º: ¿por qué se ha dejado de emplear la RT en cáncer de ovario de una forma tan definitiva si tiene una actividad antitumoral comprobada y se sabía que curaba grupos específicos de pacientes?; sencillamente por toxicidad de la IAT frente a la QM, aun a igualdad de resultados; y en segundo lugar: ¿es que el problema del cáncer de ovario se ha resuelto satisfactoriamente con la QM adyuvante? La mayor parte de los expertos en este tumor piensan que no, ciñéndose a los datos sobre supervivencia en la enfermedad avanzada local (St III-IV), que hoy, se estiman alrededor del 5-20% a 5 años (7), o del 70% en enfermedad precoz, menos que riesgo mínimo, cifras que no son muy distintas a las que se obtenían hace 20 años (8). También pueden darnos una idea de la magnitud del problema las cifras de recidiva post QM de estadios avanzados que se sitúan en el 50-75% (9) y del 30% después de observación en St I (10).

DISTINTAS FORMAS DE RT EN CÁNCER DE OVARIO

Fósforo 32 (P³²). Este emisor beta soluble, con una energía media de 0,69 Mev y una penetración en tejido de 1,4 a 3 mm que lo harían idóneo para depositar irradiación en extensas superficies, ha sido utilizado al no ceder radiación en profundidad que afectara a los órganos críticos, hígado y riñones, y por su teórica expansión por todas las superficies peritoneales. Sin embargo, la misma administración intraperitoneal no dejaba de plantear problemas, por dolor abdominal en las zonas de infusión de hasta el 19%, peritonitis en el 3%, mala distribución intraperitoneal que imposibilitaba su administración en el 5%, y necesidad de cirugía por complicaciones obstructivas en el 7%, todo lo cual significaba una excesiva probabilidad de complicaciones y acabó determinando su supresión.

Sin embargo, hay algunos hechos a tener en cuenta de estas experiencias; a pesar de su mayor nivel de toxicidad para el intestino delgado, una comparación aleatorizada con cisplatino, el ensayo noruego, no mostró mejoras en control para la mejor droga en cáncer de ovario frente a P³². DFS del 75 y 81%, respectivamente (11). Un segundo ensayo que aleatorizaba con cisplatino, el ensayo italiano, tampoco mostró mejoras en supervivencia, 81 *versus* 79%, aunque el DFS fuese mejor para cisplatino 85 *versus* 65% (12). En ambos ensayos las toxicidades a largo plazo fueron mayores para P³² y fue el motivo para finalmente recomendar la droga en lugar del isótopo. El *Gynecologic Oncology Group* (GOG), ha investigado P³² en un aleatorizado, frente a melfalán, con los mismos resultados en control, supervivencia y DFS del 80% a 5 años (13). El mismo grupo GOG compara P³² como tratamiento de consolidación *versus* observación en 202 pacientes con St III que llegan a *second-look* negativo después de QM, sin que se aprecien mejoras a 5 años para el tratamiento con P³², tampoco peores resultados, con unos niveles de fracaso abdominal del 63 y 64% respectivamente. Curiosamente en este, que es probablemente el último estudio comparativo con alguna forma de RT, la toxicidad sumada a largo plazo por P³² es igual a la del brazo sin P³². Este estudio publicado en el año 2003 desaconseja definitivamente la utilización de P³² y probablemente añade algo más sobre la imposibilidad de mejorar el control tumoral con RT después de QM. Finaliza recomendando más investigación en fármacos de primera línea (14). Luego, parece que son estos unos primeros datos para pensar que RT funciona en cancer de ovario (Tabla II).

TABLA II
ACTIVIDAD P³²

<i>Tratamiento inicial exclusivo</i>			
	<i>P³²</i>	<i>Cisplatino (%ILE)</i>	
Ensayo noruego (7)	75%	81%	NS
Ensayo italiano (8)	65%	85%	p< 0,05
<i>Como consolidación post-QM</i>			
	<i>Sí P³²</i>	<i>No P³² (%fracaso. Abd)</i>	
GOG (9)	80%	80%	NS
GOG (10)	63%	64%	NS

ILE: intervalo libre de enfermedad; P³²: fósforo 32; NS: no significativo; GOG: *Gynecologic Oncology Group*

IAT. El comportamiento evolutivo de los tumores epiteliales del ovario con un patrón de fracaso que afecta a toda la cavidad abdominal desde las superficies inferiores de los diafragmas hasta los fondos de saco de Douglas, forzaba a que se hiciera necesario irradiar todo el abdomen. Eso comporta riesgos de toxicidad, al invo-

lucrar órganos críticos que no permiten la administración de dosis elevadas, en teoría necesarias para erradicar enfermedad subclínica en tumores sólidos. Nos referimos a riñones, hígado y el propio intestino delgado que ocupa toda la cavidad abdominal. Ambos riñones no pueden recibir más de 15-20 Gy, el hígado 20-25 Gy y el intestino delgado aproximadamente 40-45 Gy. Probablemente el mayor problema de la IAT es el aumento del riesgo de enteritis, retracción y la consiguiente oclusión intestinal, que están en proporción al volumen irradiado. Así, para 100 cc de intestino irradiado la dosis que provoca un 5% de complicaciones a 5 años es de 50 Gy (TD 5/5), mientras que para 400 cc es de 45 Gy. Estas limitaciones provocaron la modificación de diversas técnicas de irradiación con el paso del tiempo, variando volúmenes irradiados, dosis por fracción, dosis total abdominal, dosis de irradiación en pelvis, energías y número de campos, según los centros. Este ha sido un factor de confusión importante, en cuanto a resultados y toxicidad, al comparar series de irradiación abdominal total con diferentes técnicas, dosis por fracción, dosis total, etc. Por esto decíamos inicialmente que el estudio de la RT en cáncer de ovario era aleccionador. Como muchas veces ha sucedido históricamente en RT, se dan demasiada diversidad de técnicas para ser analizadas de forma conjunta, posiblemente demasiados personalismos, ya que cada cual describe su propia técnica. La RT pierde su opción en cáncer de ovario antes de que los grandes grupos cooperativos RTOG, EORTC, se constituyan. Por otra parte, este no es exactamente el caso de la QM en el que 75 mg/m² IV en bolus de cualquier fármaco, serán siempre lo mismo y son comparables de una serie a otra.

En 1979 Dembo (15), muestra los resultados de un aleatorizado entre IAT y RT pélvica + QM encontrando mejoras en control abdominal para IAT, definiéndose así este volumen, el abdomen total, como el estándar de RT en ese momento.

Técnica de la IAT

En los años 80-90 parece que antes de desaparecer la RT abdominal de las indicaciones en cáncer de ovario, existía un aparente acuerdo sobre cómo debía hacerse este procedimiento. La describimos en sus datos más característicos, divulgados por la escuela canadiense del PMH (16).

Se recomendaba la utilización de fotones de energías de 6 Mv, mediante aceleradores lineales, utilizando grandes campos que inicialmente comprendieran todo el abdomen desde el suelo pélvico hasta 2 cm por encima del diafragma para cubrirlo suficientemente, incluso con los movimientos respiratorios. Estos campos podían quedar abiertos en sus límites laterales. Se protegían los riñones en el campo posterior en un determinado momento para conseguir una dosis renal que no superara los 20 Gy. No se hacía precisa la protección del hígado, puesto que la dosis que se prescribe en la totalidad del abdomen se limitaba a los 22-25 Gy, dosis tolerable para el hígado, más aún, al recomendar un fracciona-

miento diario de 100-125 cGy. La irradiación añadida de la pelvis para alcanzar allí los 40-45 Gy se llegó a cuestionar sobre todo si no quedaba residuo después de la cirugía al aumentar la probabilidad de complicaciones agudas e intestinales tardías, sin un claro beneficio (17).

Este planteamiento sobre todo en lo que se refiere a la dosis abdominal total podría sugerir alguna duda sobre su utilidad, ya que dosis de 25 Gy serían consideradas insuficientes para controlar enfermedad subclínica en cualquier otro tumor sólido epitelial. Lanciano (18) esgrime argumentos experimentales y clínicos a favor de la utilidad de estos niveles bajos de dosis, entre los que cabe mencionar la proporcionalidad del control de la enfermedad tumoral a medida que aumenta la dosis, sin invalidar la efectividad de dosis bajas para controlar una determinada porción de posibles recidivas. De cualquier forma cabe preguntarse si estas dosis están en el origen de una eficacia disminuida de la IAT, que con dosis mayores hubiera sido necesariamente más inconcebible, pero obviamente la toxicidad estaba en el origen de las limitaciones. En la actualidad el problema seguiría planteándose puesto que no está claro que la técnica más sofisticada disponible pueda evitar la irradiación de los órganos sensibles en este caso, puesto que se están irradiando superficies peritoneales con el órgano crítico contenido más internamente y de topografía extraordinariamente compleja, como es todo el intestino delgado.

Con RT sola, sin QM, los niveles de toxicidad referidos para la IAT pueden ser bastante aceptables, aunque evidentemente a tener en cuenta. La toxicidad aguda se sitúa en un 61% de náuseas-vómitos que se hacen severos en un 10%, diarreas en el 60%, severas en el 10%; leucopenia y trombopenia en el 11%, con interrupciones del tratamiento por intolerancia digestiva y/o hematológica del 23% que obligan a suspender el tratamiento en el 10% de los pacientes. La toxicidad tardía se cifra en un 14% para enteritis, 44% para hepatopatía rídica analítica con elevación transitoria de transaminasas y un nivel del 3-5% de obstrucciones intestinales que precisarán cirugía. Cifras estas, referidas y contrastadas por distintos grupos (19-21).

RT ADYUVANTE EN LA ENFERMEDAD INICIAL

RT ADYUVANTE COMO TRATAMIENTO ÚNICO

La historia de la RT adyuvante se inicia en los años 70 y está íntimamente ligada a la del Servicio de Oncología Radioterápica del PMH de la ciudad de Toronto en Canadá. En los años 80, Dembo (22), en un estudio pormenorizado de factores pronóstico en 415 enfermas tratadas con IAT, define tres grupos de riesgo para indicar el procedimiento. En el primer grupo St IA y IB gr 1, no se prescribe tratamiento puesto que los niveles de supervivencia se sitúan en el 85-90%. En el segundo grupo que cubre a las pacientes con estadios I, gr 2-3, St II y St III, gr 1, totalmente resecaos y obtiene con IAT exclusiva niveles de control y supervivencia del 70%.

Finalmente en St III, gr 2 y 3, la supervivencia se sitúa en el 20-30% y plantea esta situación para la investigación de procedimientos de combinación. La delimitación del volumen de la enfermedad residual postcirugía menor de 2 cm o inexistente, fue el otro punto de inflexión de este grupo para indicar la IAT. Otros grupos confirman estos resultados para Rⁱ como tratamiento único y una técnica de irradiación similar a la del PMH (23-25).

El primer contratiempo severo para la RT abdominal total viene del Anderson ya en el año 1975, que de forma aleatorizada compara IAT *versus* melfalán en 148 pacientes, St I, II, III y no objetiva ventajas para IAT y sí más toxicidad y coste terapéutico (26).

Mucho después, en 1994 se publican los datos del estudio italiano que aleatoriza cisplatino-ciclofosfamida *versus* IAT y tampoco encuentra mejoras en supervivencia para 65 pacientes en St I y II. Este estudio ha sido criticado por su bajo reclutamiento que obligó a cerrarlo prematuramente debido a la alta toxicidad de la RT, lo que no era de extrañar ya que se utilizaron dosis por fracción de 180 cGy a todo el abdomen (27) (Tabla III).

TABLA III
RESULTADOS IAT EXCLUSIVA

Riesgo bajo (IA, IB, gr 1)	No-tratamiento		
Riesgo intermedio (St I- gr 2 y 3, StII y St III-gr 1)	Sup: 70%		
Riesgo alto (St II-gr 3, St III-gr 2 y 3)	Sup: 20%		
Dembo (22), Goldberg (23), Petereit (24), Thomas (25)			
Aleatorizados	St I	St II	ST III (ILE a 2 años)
MD Anderson (26) IAT	85%	55%	53%
Melfalán	90%	58%	35%
Sup. 5 años ILE 5 años			
E. italiano (27) IAT		53%	50%
(St I-II, alto riesgo) CDDP-CTX		71%	74%

IAT: irradiación abdominal total; ILE: intervalo libre de enfermedad; CDDP: cisplatino; CTX: ciclofosfamida

RT COMO CONSOLIDACIÓN DE LA RESPUESTA EN AQUELLOS PACIENTES CON ALTO RIESGO DE RECIDIVA, DESPUÉS DE UNA QM CON PLATINO

Esta alternativa fue explorada por Thomas de la Universidad de Toronto (28) y después de analizar detenidamente 28 estudios, 24 de un sólo brazo y 4 aleatorizados, llega a la conclusión de que no pueden extraerse conclusiones definitivas, ya que algunos estudios sugieren ventaja para IAT y otros no, entre ellos 3 de los 4 aleatorizados (29-31), y siempre con toxicidad superior en el tratamiento con IAT. El total de pacientes de este meta-análisis es de 473 con suficiente información sobre la enfermedad y su seguimiento. Todos han recibido quimioterapia con cisplatino, mínimo de 6 ciclos, y han sido sometidos a algún tipo de exploración quirúrgica después de la QM (*second-look*). La supervivencia

a un mínimo de 5 años es del 76% para los pacientes sin residuo antes de la RT (86/113), del 49% para los que tienen residuo microscópico o menor de 0,5 cm (77/158) y del 17% si existe residuo macroscópico (34/102) (Tabla IV). La toxicidad es muy variable con algún estudio en el que casi no hay toxicidad, probablemente mal recogida, y otros en los que las interrupciones llegan a alcanzar el 60% de los pacientes, aunque los niveles de obstrucción intestinal se sitúen por debajo del 10%. El autor, sin embargo, sugiere algunos puntos interesantes: 1° que la RT puede ser de utilidad con enfermedad inferior a 0,5 cm; 2° que la RT de sobredosificación pélvica puede ser cuestionable; 3° que la QM no debería superar los 6 ciclos. Reclama un estudio bien hecho que pueda alcanzar conclusiones definitivas y sugiere para este estudio a pacientes que encontrándose en RC después de QM tengan un alto riesgo de recidiva. Utilizando para la selección de pacientes los factores pronóstico que predicen recidiva después de un *second-look* +, (en más del 50% de estos pacientes). Son estos: St III pre-QM > de 50 años, gr 3 y gr 1 ó 2 con enfermedad microscópica post QM. El inconveniente de este procedimiento sería que obliga a practicar una segunda laparotomía, con lo que esto significa en cuanto a morbilidad y riesgos. Otros factores predictivos de recidiva han sido añadidos posteriormente como son: presencia de tumor en la superficie del ovario, ruptura del quiste tumoral durante la cirugía, albúmina sérica o presencia de adherencias (10).

TABLA IV
IAT COMO CONSOLIDACIÓN POST-QM

Estudio de Thomas: 28 estudios, 4 aleatorizados. 473 pacientes válidos. Todos IAT post 6 ciclos con cisplatino. No ventajas RT

	Sup a 5 a.
No residuo	76%
Residuo < 0,5 cm	49%
Residuo > 0,5 cm	17%

Thomas (28); IAT: irradiación abdominal total

Sin duda, estos resultados abocaron al abandono de la IAT como tratamiento exclusivo o de consolidación en cáncer de ovario durante la parte inicial del tratamiento. Como se ha podido observar, todo ello tras evaluaciones hechas a título retrospectivo, con estudios muy separados en el tiempo, diferentes técnicas y seguro que diferentes formas de recoger los datos sobre toxicidad. Finalmente, en aquella situación en la que probablemente RT abdominal pudiera mejorar resultados sin excesiva toxicidad, nunca se llevó a cabo un estudio que definiera esta indicación como proponía Thomas.

Dentro de otras alternativas de RT, sólo se han investigado los fraccionamientos alterados, concretamente

hiperfraccionamiento, aunque también hay que decir que sin obtener ventajas evidentes respecto a los resultados de los fraccionamientos estándar (32-34).

RT EN EL TRATAMIENTO DEL RESCATE. RT PALIATIVA

En la recidiva del cáncer de ovario después de un tratamiento inicial que incluya quimioterapia con platino y/o paclitaxel, sólo puede esperarse un nivel de respuestas a una quimioterapia de 2ª línea, entre el 15-40%, siendo la supervivencia muy limitada, menor del 10%. Estos intervalos agrupan en los bajos niveles de respuesta a las pacientes resistentes a platino (menos de 6 meses de intervalo libre de platino) y en los niveles altos a las pacientes sensibles a platino (intervalo libre de más de 6 meses) (35). Los fármacos activos después de platino y paclitaxel, aparte de estas mismas drogas son: topotecán, epirubicina liposomal, docetaxel, etoposido, gemcitabina, y vinorelbina (36).

En esta situación, RT de rescate-RT paliativa, los resultados de IAT también son confusos y a veces se mezclan resultados en control abdominal después de QM con resultados de paliación, pura RT sintomática, para decir que esta tampoco vale (37), que como lógicamente tampoco van a ser muy resolutivos y han sido catalogados como muy tóxicos, no se indican en el momento actual (38-40).

Sin embargo, tampoco aquí es todo definitivo. Tinger (41) reporta un 73% de respuestas globales y un 28% de respuestas completas en 80 pacientes irradiadas con intención paliativa. Entiende por RC la resolución completa de los síntomas, imágenes radiográficas, masa palpable o nivel de CA-125. La supervivencia desde el diagnóstico se sitúa en un 33% a 5 años y desde la RT en un 10% en ese mismo tiempo.

Una muestra más de la efectividad de la RT en el cáncer de ovario, recogida en la literatura es la utilidad de la RT como paliación de la enfermedad incurable. Corn y cols. (42) confirman en una serie de 33 pacientes unas respuestas del 79% con unos niveles de RC del 51% (Tabla V).

TABLA V
RT PALIATIVA

Respuestas globales:	73-79%
Respuestas completas:	28-51%

Tinger (41), Corn (42)

Faul y cols. (43) exploran la utilidad de esquemas hipofraccionados, 1 x 700 cGy o 4 x 300 cGy, como RT paliativa abdominal para dolor, ascitis y hemorragia y concluye con una buena evolución de los síntomas y mejoras en índices de calidad de vida para pacientes con índices de Karnofsky superiores al 80% que no se produce para niveles inferiores, a pesar de una buena respuesta sintomática.

Existen pocos estudios recientes en este sentido pero los que hemos podido recoger muestran unos niveles de respuesta sintomática del dolor del 79%, de hemorragias del 100%, ascitis del 25% y de la masa tumoral del 74%, de síntomas obstructivos por tumor del 75% y mejora de síntomas neurológicos por metástasis cerebrales del 92%. (42,43). Los autores concluyen que la RT se compara favorablemente con las QM de 2ª y 3ª línea y debería incluirse en los programas de tratamiento-investigación de estas pacientes.

¿EXISTE UN FUTURO PARA LA RT EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO?

A pesar de la utilidad antitumoral de la RT en el cáncer de ovario, los estudios realizados no evidenciaron la necesidad de que este procedimiento fuera incluido en el tratamiento estándar al demostrarse la existencia de una alternativa al menos de similar eficacia y menor toxicidad. En líneas generales el tratamiento no ha demostrado ventajas ni como tratamiento exclusivo, ni como consolidación post-QM, ni en el tratamiento del rescate de la recidiva, aunque algunas situaciones específicas (alto riesgo de recidiva con factores pronósticos favorables de control por RT), no hayan sido convenientemente investigadas.

En el año 2000, Cárdenas y Randall (44), sugerían la utilización conjunta de QM y RT como investigación de posibles mejoras en el tratamiento de los tumores del ovario.

En los últimos 10-15 años las mejoras más evidentes de las cifras de supervivencia, aumento del control tumoral y disminución de las recidivas locoregionales en tumores sólidos como cáncer de pulmón, cabeza y cuello, cáncer de cérvix, canal anal, esófago, cáncer de recto y cáncer de la vejiga urinaria, han venido de la mano de la utilización simultánea de drogas y radiación, por no citar aquellos que como cáncer de páncreas, estómago y gliomas de alto grado del SNC, se encuentran en fase de investigación clínica.

En este contexto, radioquimioterapia (RTQM), es conocido que los niveles mínimos de dosis de irradiación que procuren niveles suficientes de control locoregional son desconocidos y posiblemente menores que los que estamos utilizando en muchas situaciones clínicas. Así, en cáncer de canal anal y cáncer de esófago tratados con RTQM, las dosis de RT han podido disminuirse con los mismos resultados en control, que dosis superiores, de la misma magnitud que las habitualmente empleadas sin QM simultánea. Lo mismo ocurre con las dosis de fármaco. Al perseguir que el encuentro del fenómeno droga / radiación se produzca con mayor asiduidad en el tiempo, se han utilizado dosis inferiores a las que se emplean en bolus, tendiendo a las infusiones continuas o a la utilización de drogas de administración oral. Lo interesante es que estas dosis permiten que la radiosensibilización se produzca y el efecto sea mayor que la suma de ambos procedimientos y que además el tratamiento sea tolerable para el paciente. La "desescalada de dosis", de drogas y de RT,

con las mejores combinaciones de fármacos citotóxicos debería ser un procedimiento de investigación clínica en la oncología de los próximos años. Una de las razones para la utilización de drogas citotóxicas y RT, juntas de entrada, es que no se retrasa la intervención de ninguno de los procedimientos con lo que probablemente se limite el crecimiento de clones resistentes a alguno de ellos si se introdujeran secuencialmente. Posiblemente esta es una razón para comprender la ineficacia de la RT post-quimioterapia en cáncer de ovario.

Vistas así las cosas, ¿por qué no puede haber un futuro para la combinación simultánea de IAT y fármacos en cancer de ovario? Fármacos activos con buenos niveles de respuesta en estos tumores y todos ellos con capacidad radiosensibilizante son: el cisplatino, el paclitaxel, el topotecan y la doxorubicina liposomal, algunos con presentaciones orales (topotecan y paclitaxel) en un futuro próximo (45-49). Debería programarse una investigación racional en este campo con un diseño adecuado que inicialmente testara la efectividad y toxicidad de la IAT a baja dosis \pm 20 Gy simultáneamente con los diversos fármacos activos como monoterapia.

Los fármacos son activos y la IAT ha curado cáncer de ovario. Se sabe que por separado-secuencialmente ambos procedimientos no se potencian y se sabe qué drogas y RT simultáneas tienen más posibilidades de mejorar el control local y a partir de esto, la supervivencia, luego los cimientos para abrir una investigación de este tipo están puestos. Lógicamente el mundo de la oncología médica se encuentra inmerso en otro tipo de investigación, nuevos fármacos, nuevas combinaciones, nuevos esquemas, pero no debería perderse de vista que existe un procedimiento antineoplásico del que ya conocemos su capacidad de curación en esta enfermedad y que no ha sido explorado según nuevos conceptos de combinación que permanecen por desarrollar.

Incluso en el nuevo dispositivo de fármacos de diseño molecular, algunos son capaces de aumentar la muerte celular causada por las radiaciones a nivel tumoral, con toxicidad tolerable y no superponible a la de la RT para los tejidos sanos, y se encuentran preparados ya, para ser incluidos en los futuros esquemas terapéuticos en cáncer de ovario; anticuerpos anti-EGFR, anti-VEGF, inhibidores de COX-2, terapia génica (50-55).

Posiblemente el futuro de la mejora de los resultados en el tratamiento de muchos tumores sólidos pasará por la combinación más efectiva de "varios elementos anti-neoplásicos", que hoy por hoy, necesariamente incluirían la RT, y por qué no, es probable que por este camino se mejorasen también las expectativas de las pacientes con carcinoma de ovario.

CONCLUSIONES

1°. Se ha demostrado que la RT es efectiva y ha curado el cáncer epitelial infiltrante de ovario.

2°. La RT que se ha indicado como útil es la RT abdominal total \pm RT pélvica de sobredosificación con baja dosis por fracción y bajas dosis totales.

3°. La RT abdominal total es un procedimiento con unos niveles de toxicidad a tener en cuenta que han limitado su utilización.

4°. La RT obtiene sus mejores resultados en enfermedad residual microscópica o mínima.

5°. No existe evidencia de que la RT abdominal total, secuencial, mejore los resultados de la QM actual como tratamiento único o como tratamiento de consolidación postquimioterapia.

6°. Los pobres resultados actuales del tratamiento estándar en determinadas situaciones clínicas, deberían justificar que se mantuvieran abiertas vías de investigación que utilizaran la RT abdominal total como parte del tratamiento.

7°. La radioquimioterapia nunca ha sido explorada en cáncer de ovario.

CORRESPONDENCIA:

Alejandro de la Torre Tomás
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Puerta de Hierro
C/ San Martín de Porres, 4
28035 Madrid
Tel.: 913162240. Ext 5424. Directo: 913166448.
Fax: 913730535
e-mail: oncrctph@saludalia.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Wong R, Milosevic M, Sturgeon J, et al. Treatment of early epithelial ovarian cancer with chemotherapy and abdominopelvic radiotherapy: results of a prospective treatment protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 657-65.
2. Hepp R, Baeza MR, Olfos P, Suárez E. Adjuvant whole abdominal radiotherapy in epithelial cancer of the ovary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 360-5.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. April 5-7, 1994. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S4-S14.
4. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3084-92.
5. Gloeckler Ries LA. Ovarian cancer. Survival and treatment differences by age. *Cancer* 1993; 71: 524-9.
6. Dembo AJ. Epithelial ovarian cancer: the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 835-45.
7. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312-22.
8. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1: a rando-

- mized trial of chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 125-32.
9. Ozols RF, Schwartz PE, Eifel PJ. Treatment of advanced stage ovarian cancer. In De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, et al (ed). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: PA Lippincott-Raven, 1997. p. 1514-39.
 10. Kolomainen D, A'Hern R, Coxon FY, et al. Can patients with relapsed, previously untreated, stage I epithelial ovarian cancer be successfully treated with salvage therapy? *J Clin Oncol* 2003; 21: 3113-8.
 11. Vergote IB, Vergote De Vos LN, Abeler VM, et al. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole abdomen irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer* 1992; 69: 741-9.
 12. Bolis G, Colombo M, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomized clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate. *Ann Oncol* 1995; 6: 887-93.
 13. Young RC, Walton LA, Ellenberg 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.
 14. Varia MA, Stehman FB, Bundy BN, et al. Intraperitoneal radioactive Phosphorus (32P) versus observation after negative second-look laparotomy for stage III ovarian carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2849-55.
 15. Dembo AJ, Bush RS, Beale FA, et al. Ovarian carcinoma: improved survival following abdomino-pelvic irradiation in patients with a completed pelvic operation. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134: 793-800.
 16. Dembo AJ. The ovary. In Moss WT, Cox JD, editores. *Radiation oncology: rationale, technique, results*. 6Th ed. St Louis: Mosby Company, 1989. p. 581-96.
 17. Randall ME, Barrett RJ, Spirtos NM, et al. Chemotherapy, early surgical reassessment, and hyperfractionated abdominal radiotherapy in stage III ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 139-47.
 18. Lanciano R, Reddy S, Corn B, Randall M. Update on the role of radiotherapy in ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 361-71.
 19. Fyles AW, Dembo AJ, Bush RS, et al. Analysis of complications in patients treated with abdominopelvic radiation therapy for ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 847-51.
 20. Goldberg N, Peschel RE. Postoperative abdominopelvis radiation therapy for ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 425-9.
 21. Schray M, Martínez A, Howes AE. Toxicity of open field whole abdominal irradiation as primary post-operative treatment in gynecologic malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 16: 397-403.
 22. Dembo AJ. Abdominopelvic radiotherapy in ovarian cancer: A 10 year experience. *Cancer* 1985; 55: 2285-90.
 23. Goldberg N, Peschel RE. Postoperative abdominopelvic radiation therapy for ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 425-9.
 24. Petereit DG, Sharda NN, Hollister TC, et al. Adjuvant whole abdominal radiation for low risk and intermediate risk (Dembo classification) ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 339. Abstr 191.
 25. Thomas L, Pigneux J, Chauvergne J, et al. Evaluation of whole abdominal irradiation in ovarian carcinoma with a four orthogonal fields technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 1083-90.
 26. Smith JP, Rutledge FN, Delclos L. Postoperative treatment of early cancer of the ovary: a randomized trial between postoperative irradiation and chemotherapy (monograph). *J Nat Cancer Inst* 1975; 42: 149-53.
 27. Chiara S, Pierfranco C, Franzone P, et al. High-risk early-stage ovarian cancer: randomized trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus whole abdominal radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 72-6.
 28. Thomas GM. Is there a role for consolidation or salvage radiotherapy after chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 1993; 51: 97-103.
 29. Bruzzone M, Repetto L, Chiara S, et al. Chemotherapy versus radiotherapy in the management of ovarian cancer with pathological complete response or minimal residual disease at second look. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 392-5.
 30. Lambert HE, Rustin GJS, Gregory WM, et al. A randomized trial comparing single-agent carboplatin with carboplatin followed by radiotherapy for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 440-8.
 31. Lawton F, Luesley D, Blackledge G, et al. A randomized trial comparing whole abdominal radiotherapy with chemotherapy following cisplatin cyto-reduction in epithelial ovarian cancer. West Midland ovarian cancer group trial II. *Clin Oncol* 1990; 2: 4-9.
 32. Eifel PJ, Gershenson DM, Delclos L, et al. Twice daily, split course abdominopelvic radiation therapy after chemotherapy and positive second-look laparotomy for epithelial ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1013-8.
 33. Fein DA, Morgan LS, Marcus RB, et al. Stage III ovarian carcinoma: an analysis of treatment results and complications following hyperfractionated abdominopelvic irradiation for salvage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 169-76.
 34. Randall ME, Barret RJ, et al. Chemotherapy early surgical reassessment hyperfractionated abdominal radiotherapy in stage III ovarian cancer; results of a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 139-47.
 35. Thigpen JT, Vance RB, Khansur T. Second-line chemotherapy for recurrent carcinoma of the ovary. *Cancer* 1993; 71: 1559-64.
 36. Alonso JL, Valverde JJ. ¿Cuál es el mejor tratamiento de segunda línea para el cáncer epitelial de ovario avanzado? *Oncología* 2003; 25: 25-7.
 37. Menczer J, Modan M, Brenner J, et al. Abdominopelvic irradiation for stage II-IV ovarian carcinoma patients with limited or no residual disease at second look laparotomy after completion of cisplatin-based combination chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1986; 24: 149-54.
 38. Lindstadt DE, Stern J, Quivey JM, et al. Salvage whole abdominal irradiation following chemotherapy failure in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988; 71: 327-30.
 39. Schray MF, Martínez A, Howes AE, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: toxicity of whole abdominal irradiation after operation combination chemotherapy and reoperation. *Gynecol Oncol* 1986; 24: 68-80.
 40. Shelley WE, Starreveld AA, Carmichael JA, et al. Toxicity of abdominopelvic radiation in advanced ovarian carcinoma patients after cisplatin/cyclophosphamide therapy and second look laparotomy. *Obstet Gynecol* 1990; 36: 327-32.
 41. Tinger A, Waldron T, Peluso N, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1256-63.
 42. Corn BW, Lanciano RM, Boente M, et al. Recurrent ovarian cancer: effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994; 74: 2979-83.
 43. Faul C, Gerstzen K, Edwards R, et al. A phase I/II study of hypofractionated whole abdominal radiation therapy in patients with chemoresistant ovarian carcinoma: Karnofsky score determines treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 749-54.
 44. Cardenes H, Randall ME. Integrating radiation therapy in the curative management of ovarian cancer: current issues and future directions. *Semin Radiat Oncol* 2000; 10: 61-70.
 45. Mason KA, Milas L, Hunter NR, et al. Maximizing therapeutic gain with gemcitabine and fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1125-35.
 46. Panasci L, Stinson SF, Melnychuk D, et al. SarCNU, a nitrosourea analog on a day 1,5 and 9 oral schedule: a phase I and pharmacokinetic study in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2003; 21: 232-40.
 47. Amorino GP, Hercules SK, Mohr PJ, et al. Preclinical evaluation of the orally active camptothecin analog, RFS-2000 (9-nitro-20(s)-camptothecin) as a radiation enhancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 47: 503-9.
 48. Tishler RB. Polymer conjugated paclitaxel as a radiosensitizing agent. Abig step forward for combined modality therapy? *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 563-4.
49. PSharma D, Chelvi TP, Chakravorty K, et al. Novel taxol registered trade mark formulation: polyvinylpyrrolidone nanoparticle-encapsulated. Taxol-registered trade mark for drug delivery in cancer therapy. *Oncol Res* 1996; 8: 281-6.
 50. Pedley B. Synergy between vascular targeting agents on antibody-directed therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1524-31.
 51. Pajonk F, Pajonk K, McBride W. Apoptosis and radiosensitization of Hodgkin cells by proteasoma inhibition. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1025-32.
 52. Raju U, Nakata E, Yang P, et al. In vitro enhancement of tumor cell radiosensitivity by a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 enzyme: mechanistic considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 886-94.
 53. Buchsbaum D, Bonner J, Grizzle W, et al. Treatment of pancreatic cancer xenografts with Erbitux (IMC-C225) anti-EGFR antibody, gemcitabine and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1180-93.
 54. Solomon B, Hagekiriakou J, Trivet M, et al. EGFR blockade with ZD1839 ("IRESSA") potentiates the antitumor effects of single and multiple fractions of ionizing radiation in human A431 squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 713-23.
 55. Teh BS, Aguilar-Cordova E, Kerns K, et al. Phase I/II trial evaluating combined radiotherapy and in situ gene therapy with or without hormonal therapy in the treatment of prostate cancer - a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 605-13.

Quimioterapia del cáncer de ovario en estadios I y II de la FIGO

A. CASADO HERRÁEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

RESUMEN

El cáncer de ovario es una enfermedad con diferentes presentaciones en la que la mayoría de las mujeres son diagnosticadas en estadios avanzados. Alrededor del 30% de las pacientes son diagnosticadas en estadios precoces de la enfermedad y al menos 30% de las pacientes diagnosticadas en estadio precoz fallecerán de la enfermedad. Se han estudiado una serie de factores clínico patológicos, como la edad, el estadio FIGO, el tipo histológico, y grado tumoral, todos ellos bien descritos. Nuevos potenciales factores pronóstico podrían estar relacionados con factores biológicos como la p53, bcl-2 y bax, los cuales son importantes reguladores de la apoptosis.

El estadiaje óptimo se aconseja en todos los pacientes que estén en las adecuadas condiciones para que sean sometidas a este proceso. La preservación del útero y del ovario no afecto contralateral es una opción aceptable en mujeres jóvenes con enfermedad precoz. Las enfermas en estadios Ia o Ib bien diferenciadas, no de células claras, no requerirán tratamiento adyuvante. Las enfermas en estadios Ia o Ib grado 3, o la histología de células claras, así como cualquier estadio Ic y las etapas II, presentan un mayor riesgo de recurrencia tumoral.

Durante el pasado año, se demostró que la quimioterapia basada en platino mejora la supervivencia libre de recidiva (SLR) y la supervivencia global (SG) en cáncer de ovario en estadio precoz. Se ha realizado un análisis combinado de dos ensayos randomizados paralelos en cáncer de ovario precoz, ICON-1 y ACTION, en los que se comparó quimioterapia adyuvante basada en platino frente a observación tras cirugía. La SG y la SLP fueron superiores en las enfermas tratadas con quimioterapia adyuvante. Un análisis pro subgrupo demostró en el ensayo ACTINO que la calidad de la cirugía fue un factor pronóstico independiente para el pronóstico, para la SLP y SG.

En el subgrupo de pacientes que son adecuadamente tratados con cirugía, la quimioterapia adyuvante puede ser menos efectiva, mientras que en los pacientes sometidos a cirugías subóptimas, la quimioterapia adyuvante mejoró la evolución de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de ovario. Tratamiento adyuvante. Estadios I y II FIGO. Quimioterapia adyuvante. Estadiaje quirúrgico.

ABSTRACT

Ovarian cancer is a multifaceted disease wherein most women are diagnosed with advanced stage disease. About 30% of patients are diagnosed in early stages and at least 30% of these women will die from their disease. A number of clinicopathologic prognostic factors (age, FIGO stage, histopathologic type, and tumour grade) were studied and have been well described. New potential prognostic factors could be related to the biologic factors p53, bcl-2, and bax, which are important regulators of apoptosis.

Optimal staging is advocated in all patients who are fit enough to undergo this procedure. Preservation of the uterus and the uninvolved contra lateral ovary is a viable option in young women with unilateral early disease. Patients with stage Ia or Ib and well-differentiated (other than clear cell) tumours do not require adjuvant treatment. Patients with stage Ia or Ib grade 3 or clear cell histology, as well as any stage Ic and II disease, are at high risk for recurrence.

During the past year, it has been shown that platin-based adjuvant chemotherapy improves recurrence-free and overall survival in early epithelial ovarian cancer. A combined analysis of two parallel randomised clinical trials in early ovarian cancer, ICON-1 and ACTION, comparing platinum-containing adjuvant chemotherapy to observation following surgery was performed. Overall survival and progression free survival were in favour of adjuvant chemotherapy. Subgroup analysis demonstrated in the ACTION trial that completeness of surgical staging was an independent factor for prognosis, both for progression free survival and for overall survival.

In a subgroup of patients who are optimally surgically staged, adjuvant chemotherapy may be less effective, while in sub-optimally staged patients, adjuvant chemotherapy did improve outcome.

KEY WORDS: Ovarian cancer. Adjuvant treatment. FIGO stages I and II. Adjuvant chemotherapy. Surgical staging.

INTRODUCCIÓN

El cáncer epitelial de ovario es la quinta neoplasia maligna en mujeres en los Estados Unidos, con una incidencia creciente, estimada en más de 50 casos por 100.000 mujeres. Se estima que más de 165.000 mujeres desarrollan un cáncer de ovario cada año en todo el mundo (1). El promedio de riesgo de desarrollar un cáncer de ovario a lo largo de la vida en una mujer en EE.UU. es 1 de 70 (2). De las aproximadamente 26.000 enfermas diagnosticadas de carcinoma epitelial de ovario en EE.UU., en 1995, aproximadamente unas 8.000 fueron etapas I y II de la FIGO, tras una cuidadosa laparotomía de estudio de extensión (3,4). Este cáncer, en etapas precoces, confinado a los ovarios o pelvis (I y II), es altamente curable; sin embargo, la falta de especificidad de los síntomas y la carencia de métodos de diagnóstico precoz explican que sea el cáncer ginecológico que más habitualmente se presenta en etapas avanzadas (cerca del 70%) y que más muertes causa por cáncer ginecológico (5). Se estiman unas 14.000 muertes relacionadas con esta enfermedad y sus complicaciones cada año en EE.UU.

A pesar de los intentos de establecer un diagnóstico precoz, por el momento no se dispone del mismo. El cribado de los cánceres de ovario en la población general mediante ultrasonografía es una técnica experimental (6). El uso de marcadores tumorales está siendo investigado, y en particular el posible papel del CA-125. Se conoce que la sensibilidad y especificidad de este marcador son bajas, aunque la especificidad mejora con las determinaciones seriadas. La sensibilidad está limitada por el hecho de que el CA-125 se exprese en torno al 80% de los enfermos en estadios precoces. Es posible que las nuevas tecnologías, como los cambios de los perfiles proteómicos en suero, permitan alcanzar una detección precoz del cáncer de ovario (7,8).

Es necesario insistir en un correcto estudio de extensión quirúrgico, y que sin una mínima calidad de la cirugía, las enfermas no deberían ser incluidas en ensayos clínicos de adyuvancia (4,9-11). En la tabla I se resume las recomendaciones para el establecimiento de la extensión del cáncer de ovario, definidas por el Grupo Ginecológico de la EORTC (9). Es conocido el hecho de que existen metástasis ocultas en el epiplón entre el 3 y el 11% de las pacientes no tratadas que aparentemente están en una etapa I o II de la FIGO en la primera exploración quirúrgica (12), o diseminación a ganglios linfáticos en el 15 y 17% de los casos aparentemente en estadio I o II de la FIGO (13) (Tabla II). Hoy, la calidad de la cirugía y los hallazgos en la laparotomía de estadía se son esenciales para las decisiones terapéuticas (14).

En el presente trabajo la discusión se centrará fundamentalmente sobre las etapas I-IIA, que representan los estadios precoces. Las etapas IIB y IIC de la FIGO se tratan en el momento actual como cánceres de ovario avanzados.

TABLA I

RECOMENDACIONES DEL SUBCOMITÉ DEL GRUPO COOPERATIVO PARA CÁNCER GINECOLÓGICO DE LA EORTC PARA EL ESTADIAJE DEL CÁNCER DE OVARIO

1. Histerectomía abdominal total, salpinguectomía y ooforectomía bilateral (*).
2. Lavado peritoneal.
3. Inspección y palpación cuidadosa de todas las superficies peritoneales.
4. Biopsia de cualquier lesión sospechosa de metástasis.
5. Omentectomía infracólica.
6. Biopsia o resección de cualquier adherencia adyacente al tumor primario.
7. Biopsias ciegas (igual o más de 2) del peritoneo vesical y fondo de saco.
8. Biopsias ciegas (igual o más de 3) de las gotieras paracólicas derecha e izquierda.
9. Biopsias ciegas (igual o más de 2) o extensión del hemidiafragma derecho.
10. Biopsias ciegas (igual o más de 2) del peritoneo de la pared lateral de la pelvis en el lugar de asiento del tumor primario (fosa tumoral).
11. Muestra de ganglios linfáticos a lo largo de las venas y arterias ilíacas externas y comunes.
12. Muestra de ganglios linfáticos a lo largo de la aorta y la cava, incluyendo el nivel entre la arteria mesentérica inferior y la vena renal izquierda.

(* Se permite la salpingo-ooforectomía unilateral en pacientes jóvenes con enfermedad IA que desean tener hijos.

Tomado de JB Trimbo (9).

TABLA II

CÁNCER DE OVARIO, ESTADIOS I Y II. INCIDENCIA DE METÁSTASIS OCULTAS

• 24% de enfermas sin cirugía óptima presentan enfermedad oculta:	
Lavados peritoneales:	20%
Omento:	6%
Diafragma:	15%
Biopsias peritoneales:	13%
N pélvicos:	8-15%
N paraaórticos:	5,5-14%

Trimbo JB. Int J Gynecol Cancer 2000; 10 (S1): 8-11.

FACTORES DE RIESGO

Entre 1960 y 1975, la supervivencia a 5 años de los estadios I y II de la FIGO era del 70 y 32% respectivamente, a pesar de un tratamiento apropiado para la enfermedad localizada. La explicación de estos resultados tiene que ver con la ausencia de un buen estadía quirúrgico, y al desconocimiento de los factores pronósticos en la evolución del cáncer de ovario. Estudios posteriores indicaron una frecuente deficiencia en el estudio de extensión, con enfermedad postquirúrgica residual en el 33% de las enfermas, y diseminación intraabdominal en el 75% de las pacientes (3,10). Ade-

más, el conocimiento de la importancia pronóstica del grado histológico, la citología positiva peritoneal y otros factores, demostraron que las conclusiones de los ensayos más antiguos, previos a finales de los 70, podrían ser inexactas debido a la mala distribución y escasa definición de los grupos pronóstico (11). Actualmente es posible distinguir un pequeño grupo de pacientes con enfermedad de bajo riesgo que no requieren tratamiento adyuvante. Serían aquellas enfermas en estadio IA, con histología bien diferenciada. Los resultados de un análisis retrospectivo sobre 1.545 pacientes, publicado recientemente, indica que el grado de diferenciación es el factor pronóstico más importante; los índices de supervivencia a largo plazo de estas pacientes están por encima del 90% sólo con tratamiento quirúrgico (15). Al contrario, si la enfermedad se encuentra fuera de los ovarios, el grado histológico es moderadamente o pobremente diferenciado, existe ruptura de la cápsula, tumores con adherencias densas, histología de células claras o lavados peritoneales positivos, el riesgo de recidiva se sitúa en torno al 20-40% (4). Para algunos autores, la presencia de adherencias densas empeora de tal modo el pronóstico, que justificaría la inclusión de estas enfermas en etapas II de la FIGO, como aquellas en las que se reseca implantes pélvicos, sin residuo aparente macroscópico (11). Sin embargo, hoy día permanecen sin resolver aspectos controvertidos como el verdadero valor pronóstico independiente del subestadio FIGO (IA vs IB vs diferentes grupos IC), la ruptura de la cápsula perioperatoria *versus* intraoperatoria, el posible impacto negativo de los lavados peritoneales, el procedimiento quirúrgico de estadiaje empleado, así como factores biológicos tales como la determinación del contenido de DNA por citometría de flujo, factores de crecimiento vasculares (VEGF), reducción de la expresión de la alfa catenina, c-erbB2 o p53. La mayor parte de los estudios publicados hasta el momento han sido retrospectivos. Hoy se requiere la inclusión de potenciales variables pronósticas en estudios prospectivos randomizados a fin de conocer su valor real. El GOG ha iniciado un estudio (GOG 175) (Tabla III) en el que se incluyen marcadores de angiogénesis, con determinaciones seriadas de citocinas angiogénicas en orina, y de metástasis (densidad microvascular en los tumores primarios) como indicadores pronóstico.

TABLA III
ENSAYO GOC 175

1. Laparotomía. Cirugía oncológica reglada
2. Enfermas en estadios IC, IIA, IIB, IIC, y IA, IB de mal pronóstico
3. Ausencia de enfermedad macroscópica
4. Randomización:
a) Régimen 1: carboplatino (AUC 6) + Taxol®, 175 mg/m ² en 3 horas, cada 21 días, 3 ciclos y seguimiento posterior
b) Régimen 2: carboplatino (AUC 6) + Taxol® 175 mg/m ² en 3 horas, cada 21 días, 3 ciclos, seguido de Taxol® semanal 40 mg/m ² , 24 semanas

AUC: área bajo la curva

TRATAMIENTO ADYUVANTE. PERSPECTIVA HISTÓRICA

ENSAYOS ALEATORIZADOS

Debido a que los cánceres de ovario en etapas precoces representan un porcentaje minoritario de todos los carcinomas de ovario, ha sido muy difícil reunir un número suficiente de enfermas para completar los estudios fase III, realizados por los grandes grupos cooperativos y gracias a la colaboración internacional.

Dos ensayos randomizados prospectivos han comparado diferentes tratamientos en función de factores pronóstico clínico-patológicos previamente identificados (11), y sus resultados fueron publicados en 1990. Las enfermas con enfermedad localizada tras una completa y cuidadosa laparotomía de estadificación fueron clasificadas como de pronóstico favorable o no favorable. Los criterios favorables fueron: etapas IA o IB con tumores bien o moderadamente diferenciados. Los criterios no favorables incluyeron estadio IAii (tumor limitado a un ovario, pero con presencia de tumor en la superficie externa, o rotura de la cápsula, o ambos fenómenos), IBii (tumor limitado a ambos ovarios, pero presente en la superficie externa, o cápsula/s rotas, o ambos), IC, IIA, IIB o IIC, según clasificación de la FIGO vigente en el momento (*Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 50:1). Además, las enfermas en etapas IA o IB con tumores pobremente diferenciados también se incluyeron en el grupo desfavorable. En el primer ensayo, 81 enfermas fueron randomizadas a observación (no quimioterapia) o melfalán, 0,2 mg/kg/día, cinco días consecutivos, repetido cada 4 a 6 semanas, hasta 12 ciclos (16). La mediana de seguimiento de este ensayo sobrepasaba los 6 años en el momento de la publicación. Los resultados entre ambos grupos a 5 años en cuanto a supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) no fueron diferentes (91 vs 98% y 94 vs 98% respectivamente). Este ensayo identificó un grupo de pacientes con excelente pronóstico con tratamiento quirúrgico, siempre que la cirugía inicial fuera correcta. Las 141 enfermas con tumores pobremente diferenciados en estadio I o con cáncer fuera de los ovarios, pero limitado a la pelvis (etapas II) (pronóstico desfavorable), se asignaron o a melfalán (68 enfermas), 0,2 mg/kg/día, cinco días, o a una única administración intraperitoneal de 15 mCi de fósforo 32 (antes de 1979, la dosis utilizada fue de 7,5 mCi) en el momento de la cirugía (73 pacientes) (15). En este protocolo no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento con relación a la SLE a 5 años (80% en ambos) ni en SG (81% melfalán vs 78% con fósforo 32). En el análisis multivariante de ambos trabajos se identificaron variables independientes e intensamente ligadas a la evolución como la histología tipo células claras y el grado histológico. Aunque el número de enfermas con histología de células claras incluidas en cada ensayo fue pequeño, este tipo histológico fue el único que se asoció a una tasa de recidiva superior al esperado.

El Grupo Americano GOG eligió, en aquel momento, el tratamiento con fósforo 32 como rama control

para posteriores estudios dada la simplicidad, facilidad y escasa toxicidad respecto a melfalán oral.

Debido a que las combinaciones de cisplatino constituyen el tratamiento estándar para enfermas con enfermedad avanzada, el GOG comenzó en 1986 un ensayo randomizado (GOG 95) en el que se incluyeron enfermas en estadio IC, IIA, IIB y IIC sin enfermedad residual macroscópica, y estadios IA y IB escasamente diferenciados. Los resultados de este ensayo se han comunicado recientemente. Se incluyeron 142 enfermas en estadio I (69%) y 63 pacientes en estadio II (31%). Las enfermas recibieron o fósforo 32 intraperitoneal (98 enfermas) a dosis de 15 mCi, o cisplatino, 100 mg/m² i.v. cada 21 días por tres ciclos, más ciclofosfamida, 1 g/m² i.v. cada 21 días (CP), tres ciclos (107 pacientes). Las características de las enfermas y de la enfermedad como la edad, la raza, el estado general, el tipo histológico, el grado y el estadio se distribuyeron de manera similar en cada grupo de tratamiento. Los objetivos de este estudio han sido toxicidad, SLE y SG. El reclutamiento de este ensayo se cerró en 1994. Con una mediana de seguimiento de 6 años, el porcentaje libre de recurrencia fue del 77% para CP y del 66% para fósforo 32. La SG a 5 años fue de 84% para CP y del 76% para fósforo 32, no significativa. CP conllevó una mayor toxicidad medular (67% grados 3 y 4), pero el tratamiento con fósforo 32 no se pudo administrar a 8 enfermas, y dos pacientes presentaron perforación intestinal durante la inserción del catéter. Se contabilizaron dos muertes tóxicas, una en cada rama. La combinación de platino parece superior, aunque no ha habido diferencia en SG, debido al mejor intervalo libre de progresión, los problemas relacionados con la administración y distribución del isótopo radiactivo, así como la toxicidad intestinal (4,17-19).

En los últimos años se ha introducido el uso de Taxol® en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado (20-23). En la enfermedad avanzada varios estudios randomizados han comparado la combinación de cisplatino y Taxol® con carboplatino y Taxol® (24-26). Estos estudios han demostrado una eficacia similar para ambas combinaciones, aunque carboplatino-Taxol® es más sencillo de administrar y menos tóxico. Dada la actividad de Taxol® en cáncer de ovario, la buena tolerancia de la combinación de carboplatino y taxol en la experiencia del GOG, y la toxicidad y resultados discretos en términos de eficacia del ensayo GOG 95, este grupo cooperativo puso en marcha en 1995 un estudio randomizado (GOG 157). Este estudio compara, tras la cirugía inicial, en enfermas en estadios IC, II (IIA-IIC) y IA, IB de mal pronóstico, carboplatino (área bajo la curva de 7,5) y Taxol®, 175 mg/m² en infusión de 3 horas cada 21 días, tres ciclos, con el mismo esquema de quimioterapia administrado cada 21 días, 6 ciclos (3,11). El reclutamiento de enfermas se cerró en mayo de 1998 con 457 enfermas incluidas. Aún no se dispone de resultados maduros de este estudio, aunque se han comunicado análisis de toxicidad (27). En la actualidad, el GOG ha activado otro estudio randomizado (GOG-175), en etapas I y II, en el que se compara carboplatino y Taxol® tres tratamientos con la misma combinación seguido de

Taxol® semanal, 24 administraciones (Tabla III). Los objetivos son el ILP y la SG. Además, se pretende evaluar la frecuencia y severidad de la toxicidad asociada al uso continuado de Taxol® semanal. Hasta el momento, no se han comunicado resultados de este estudio.

Dos estudios importantes se publicaron en 1995 por el Grupo Cooperativo Interregional para la Oncología Ginecológica italiano (GICOG) (28). Entre 1983 y 1990 se han incluido en ambos estudios 271 enfermas con cáncer epitelial de ovario en estadio I. En el primer ensayo, se comparó 50 mg/m² de cisplatino en monoterapia, cada 28 días, 6 tratamientos, frente a observación, en pacientes en estadios IA y IB, grados II-III (85 pacientes). En el segundo ensayo, se comparó cisplatino a las mismas dosis y esquema de administración que el estudio anterior, frente a fósforo 32 (7-10 mCi-260-370 MBq), vía intraperitoneal, en estadios IAii, IBii y IC (161 enfermas). En el segundo ensayo, todos los factores estaban bien distribuidos entre ambos brazos. Los resultados, con una mediana de observación de más de 76 meses, fueron que cisplatino redujo significativamente la tasa de recidiva tumoral en un 65% en el primer ensayo, con una SLE de 83% para cisplatino en comparación con un 64% de la rama en observación, y en un 61% en el segundo estudio, con una SLR del 81% para las tratadas con cisplatino frente a un 56% para el grupo tratado con fósforo 32. Sin embargo, la SG no fue diferente en ambos ensayos clínicos (88% cisplatino *versus* 82% control, y 81% cisplatino *versus* 79% fósforo 32). Aunque los autores concluyen un beneficio claro para la quimioterapia, con una ganancia absoluta en el índice de recidivas a 5 años del 20% y más, el impacto del cisplatino en la SG no fue evidente. No obstante, ambos ensayos adolecen de varios problemas, que podrían explicar, al menos en parte, estos resultados. Uno de ellos es la escasa tasa de recurrencia tumoral. Con un seguimiento más prolongado, podría aparecer una diferencia en la supervivencia. Otro aspecto no menos relevante es el hecho de la dosis de cisplatino utilizada: 50 mg/m² de cisplatino en el momento actual se considera una dosis subóptima (29). Además, la mayor parte de las enfermas que recayeron en ambos brazos del primer ensayo, fueron tratadas con combinaciones de cisplatino. Dos cuestiones importantes a resaltar son:

—El hecho de que la eficacia de la radioterapia intraperitoneal con fósforo 32 quedó definitivamente cuestionada, ya que resultó en una alta tasa de fracaso y hubo una notable dificultad en la ejecución del tratamiento (por ejemplo, en 15 enfermas el radioisótopo no se administró debido al desarrollo de adherencias intraabdominales que evitaban una adecuada distribución en la cavidad abdominal). Por otro lado, es conveniente recordar que aunque en este ensayo, y en otros, el fósforo 32 ha sido bien tolerado, no es la experiencia de todos los autores, siendo la oclusión intestinal un problema mayor en las series más importantes (30,31).

—Aunque se recomienda un exhaustivo estadiaje quirúrgico con objeto de identificar a aquellas pacientes que pueden ser seguidas sin tratamiento adyuvante (32), en estos ensayos la linfadenectomía retroperitoneal no parece jugar un papel pronóstico muy importante. Así, la SG y

SLR fueron similares en las enfermas que tuvieron una valoración quirúrgica ganglionar frente a las que no. Es curioso que 4 de 5 enfermas con recurrencia ganglionar retroperitoneal, habían sido sometidas a una linfadenectomía óptima. En este sentido, un estudio italiano ha evaluado el posible papel diagnóstico y terapéutico de la linfadenectomía reglada en relación con el muestreo ("sampling") de adenopatías en adenocarcinomas de ovario en etapas I y II. Se han incluido 202 pacientes en este estudio (1992-1999). Con una mediana de seguimiento de 32 meses, no se han observado diferencias en tiempo a la recidiva ni en supervivencia global (33).

Un importante estudio randomizado que ha incluido cisplatino en el tratamiento adyuvante, con un número importante de enfermas, ha sido llevado a cabo por el Instituto Noruego del Radio de Oslo (34). Se trataron, entre 1982 y 1988, 347 pacientes en estadios I a III de la FIGO, sin enfermedad macroscópica residual, con fósforo 32 intraperitoneal (7 a 10 mCi, según el peso) o seis tratamientos con cisplatino a dosis de 50 mg/m². Inicialmente, 169 enfermas fueron randomizadas para recibir fósforo 32, pero 28 presentaron adherencias que dificultaban la administración del isótopo, por lo que fueron tratadas con radioterapia abdominal total. Con cisplatino se trataron 171 enfermas. La mediana de seguimiento en las pacientes vivas es de 62 meses. Se documentaron 27 muertes en el grupo tratado con fósforo, cuatro de ellas atribuidas a enfermedad intercurrente, y 31 fallecidas en el grupo tratado con cisplatino, con tres exitus por enfermedad intercurrente (las tres por enfermedad cerebrovascular). En este estudio se incluyeron tumores *borderline* mucinosos, 33 casos (20%) de las tratadas con fósforo y 34 casos (20%) de las tratadas con cisplatino. La tasa de SLE estimada fue de 81% (fósforo 32) frente a 75% para cisplatino, diferencias no significativas. Tras excluir los tumores *borderline*, las tasas de SLR en enfermas con estadio I fueron 82% (fósforo 32) y 79% (cisplatino) ($p = 0,79$). Las enfermas en estadio II evolucionaron peor, con un índice de SLE a 5 años del 55% (fósforo 32) y de un 68% para las tratadas con cisplatino ($p = 0,15$). La frecuencia de cirugía por obstrucción intestinal tras fósforo 32 adyuvante fue del 4,5%, similar a otros estudios de la literatura (16, 35). Los autores concluyeron que el cisplatino debe ser el tratamiento adyuvante estándar en el cáncer de ovario debido a su menor toxicidad y similar eficacia.

El grupo nórdico NOCOVA puso en marcha un estudio aleatorizado en estadios I de alto riesgo de cáncer de ovario en el que se incluyeron, entre 1992 y 1996, enfermas en etapa I, grados II y III, etapa I de la FIGO, grado I aneuploide y etapa I FIGO de células claras. Las pacientes fueron sometidas a observación (67 casos) o a tratamiento adyuvante con carboplatino, AUC de 7 (fórmula de Calvert) (67 enfermas), cada 4 semanas, seis tratamientos. Fue difícil reclutar pacientes en este estudio ya que del 15 al 20% de las enfermas rechazaban ser aleatorizadas a una opción terapéutica sin tratamiento activo. Los objetivos fueron SLP y SG. También se evaluó la ploidía de DNA como factor de valoración de riesgo. No hubo diferencias entre los dos grupos con relación a los factores

pronóstico. Con una mediana de seguimiento de 46 meses, la SLP y SG estimadas a 5 años en el grupo de tratamiento y en el control fueron 70 y 86% *versus* 71 y 85% respectivamente. Sin embargo, dado el pequeño número de pacientes el estudio no resuelve el interrogante del valor de la quimioterapia adyuvante. Para el análisis de factores pronóstico, el subestadio FIGO, la ploidía de DNA y el grado histológico fueron factores pronóstico independientes para la SLP y la SG en el análisis multivariante de Cox (36,37).

ESTUDIOS ACTION E ICON-1

Recientemente, se han publicado dos estudios internacionales con importantes implicaciones en la práctica clínica. En el estudio ACTION (EORTC 55904), iniciado en noviembre de 1990, las enfermas en estadio IA, IB, grados II y III, estadio IC y IIA, todos los tipos histológicos, tras la cirugía inicial, fueron aleatorizadas a observación frente a tratamiento quimioterápico, cuatro o más ciclos que contuvieran al menos 75 mg/m² de cisplatino o 350 mg/m² de carboplatino, preferiblemente en combinación con ciclofosfamida, 750 mg/m². Es de destacar los exigentes criterios de estadificación quirúrgica de este estudio y el análisis del significado del momento de la ruptura de la cápsula. Este ensayo fue cerrado recientemente, con un reclutamiento menor de lo esperado, 448 enfermas incluidas de las 1.000 previstas. De las 448 enfermas, 224 fueron asignadas a quimioterapia y 224 fueron asignadas a observación. El objetivo del estudio fue SG y SL R. La mediana de seguimiento fue de 5,5 años. La quimioterapia adyuvante se acompañó de una ventaja del 11% en SLE a 5 años, y una tendencia a una mejor SG, aunque no alcanzó diferencia significativa (HR=0,69). En este estudio, la cirugía de estadiaje óptima tuvo valor pronóstico, con una mejor SLE y SG que las enfermas sometidas a cirugía inicial de estadiaje inadecuada. Aproximadamente un tercio de las enfermas (n=151) fueron sometidas a una cirugía óptima frente a dos tercios de las enfermas que tuvieron diferentes deficiencias en la misma (n=297).

Un hallazgo llamativo fue que en el grupo de enfermas asignadas a observación, si la cirugía fue óptima, la SG fue superior al grupo con cirugía subóptima; y, a su vez, en las enfermas que recibieron quimioterapia no se observaron diferencias entre las pacientes con cirugía óptima y subóptima, sugiriendo un impacto limitado de la quimioterapia adyuvante en las enfermas con cirugía de estadiaje correcta (38). El beneficio de la quimioterapia adyuvante parece estar limitado a aquellas enfermas con cirugía subóptima, es decir, aquellas enfermas que presentan un mayor riesgo de enfermedad residual oculta. Estos datos requieren ser confirmados (39).

Otro estudio importante, el estudio ICON-1, permitía la asignación de las pacientes a instaurar tratamiento quimioterápico en las seis semanas después de la cirugía o a diferir el tratamiento hasta el momento de la recidiva (40). La quimioterapia a administrar era varia-

TABLA IV
ANÁLISIS ACTION/ICON1 COMBINADO. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Grupo	ICON1	ACTION	Observ.	Tratamiento
Estadio I	13 (3%)	0	4 (1%)	9 (2%)
Estadio IA	185 (39%)	155 (35%)	172 (38%)	168 (36%)
Estadio IB	52 (11%)	37 (8%)	43 (9%)	46 (10%)
Estadio IC	189 (40%)	223 (50%)	204 (45%)	208 (45%)
Estadio II	28 (6%)	31 (7%)	29 (6%)	30 (7%)
Estadio III	9 (2%)	0	6 (1%)	3 (1%)
No conocido	1	2	2	1
Total	477	448	460	465
			Icon+Action	Icon+Action

ble, pero requería que al menos contuviera platino o carboplatino, a dosis de 70 mg/m² como agente único, o 50 mg/m² en combinación, para el primero, o 5 área bajo la curva (5 AUC) en monoterapia (31), o 4AUC en combinación, para el segundo. Aunque estaba prevista la inclusión de 2.000 pacientes en este ensayo, sólo se incluyeron 477 enfermas.

Con una mediana de seguimiento de 48 meses, la SLE fue de un 11% a favor de las enfermas que recibieron quimioterapia postoperatoria (73%) frente a las asignadas a observación (62%, HR de 0,65), lo que significa una reducción de un 35% en el riesgo de recidiva. Con relación a la SG, hubo un beneficio significativo para las tratadas con quimioterapia adyuvante, con un HR de 0,66, lo que se traduce en un beneficio en la SG a 5 años del 70 al 79%, una diferencia del 9% (41,42). Las conclusiones de este estudio fueron que la quimioterapia adyuvante mejora la supervivencia y retrasa la recurrencia en enfermas diagnosticadas de un carcinoma de ovario precoz.

Debido a que la mayoría de los estudios randomizados han sido de tamaño pequeño, se contempló, durante el desarrollo de los estudios ACTION e ICON-1, un análisis conjunto de ambos estudios. Si se suman las enfermas de ambos ensayos se alcanza la cifra de 925 enfermas, que han sido recientemente analizadas en conjunto (Tabla IV). Los dos protocolos tienen un diseño similar, las características de las pacientes y los tratamientos han sido similares (Tablas V y VI) (43). El análisis conjunto de los estudios ACTION e ICON-1 han sido ya presentados y recientemente han sido publicados (44,45). Recibieron tratamiento adyuvante 465 enfermas frente a 460 sometidas a observación. Con una mediana de seguimiento de más de 4 años, la SG a 5 años es del 82% en las enfermas que recibieron quimioterapia, y del 74% en las pacientes en observación. Se ha constatado una diferencia de un 8% en SG, y un incremento del 11% a 5 años en SLR en las enfermas tratadas con quimioterapia adyuvante (76 frente 65%). Este análisis conjunto de ambos estudios demuestra que la quimioterapia adyuvante con platino o sus combinaciones mejora la SG y la SLR a 5 años (46).

ORIENTACIONES TERAPÉUTICAS Y CONCLUSIONES

De los estudios publicados hasta ahora, se desprende que las enfermas con tumores en estadios IA con buen grado de diferenciación pueden no requerir tratamiento adyuvante, ya que las tasas de supervivencia a 5 años exceden el 90%. Para el resto de los subgrupos, estadios IA-B moderadamente o escasamente diferenciados, estadios IC, y estadios II, histología de células claras, existe un riesgo de recidiva que justificaría tratamiento

TABLA V
ANÁLISIS ACTION/ICON1 COMBINADO. HISTOLOGÍA

Histología	ICON1	ACTION
Serosa	144 (32%)	156 (35%)
Mucinoso	103 (22%)	77 (18%)
Endometrioide	103 (22%)	120 (27%)
Cel. claras	67 (15%)	63 (14%)
Indiferenciado	7 (2%)	8 (2%)
Otros	26 (6%)	16 (4%)
No conocida	27	8
Total	477	448

TABLA VI
CÁNCER DE OVARIO. ANÁLISIS COMBINADO
ACTION/ICON1. QUIMIOTERAPIA

	ICON1	ACTION	CONJUNTO
No quimiot.	12 (6%)	13 (6%)	25 (6%)
CAP	8 (4%)	6 (6%)	8 (2%)
Carboplatino	170 (82%)	71 (33%)	241 (57%)
Cisplatino	1 (1%)	11 (5%)	12 (3%)
Comb. carbo.	3 (1%)	20 (9%)	23 (5%)
Comb cisplat.	13 (6%)	102 (47%)	115 (27%)
No conocido	34	7	41
Total	231	224	465

complementario a la cirugía (20-40%). El papel de la quimioterapia se afianza tras el análisis de los estudios europeos recientemente publicados (ICON-1, ACTION). Los resultados positivos de estos estudios serán la plataforma del diseño de futuros ensayos en este campo, y en el momento actual, el cisplatino o carboplatino y sus combinaciones son el tratamiento de elección en los grupos de moderado y alto riesgo. Las ventajas asociadas al uso de Taxol® en asociación a cisplatino en la enfermedad avanzada, en términos de SLR y SG, contrastada en tres estudios multicéntricos y los excelentes resultados preliminares obtenidos en el estudio GOG 157 (88% de SLE) hablan a favor del uso de este fármaco en estadios I y II. El carcinoma de célula clara, que constituye menos del 10% de los tumores epiteliales del ovario, se ha asociado a una elevada tasa de recurrencia tumoral (47,48), si bien, el subtipo histoló-

gico de célula clara no se ha identificado como factor pronóstico independiente en los análisis multivariantes. Este hecho probablemente guarda relación con que constituye un número pequeño de casos y a los problemas de asignación de grado a este subtipo histológico. Hoy muchos clínicos sugieren administrar a estas enfermas tratamiento adyuvante, y no recomiendan su participación en ensayos clínicos aleatorizados cuyo diseño contemple una opción de no tratamiento.

Con mayor tendencia, se tiende a incorporar a los pacientes en estadios precoces de riesgo en estudios diseñados para la enfermedad avanzada. Los estudios actuales introducen agentes inhibidores de dianas moleculares, como son los inhibidores de tirosina quinasa, agentes antiangiogénicos y anticuerpos monoclonales. Otras líneas de investigación son la quimioterapia intraperitoneal, o el uso intraperitoneal de radioinmunoterapia (49).

BIBLIOGRAFÍA

- Parkin DM, Pisan P, Ferlay J, et al. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80: 827-41.
- Cannistra SA. Medical progress: cancer of the ovary. *N Engl J Med* 1993; 329: 1550-9.
- Young RC, Decker DG, Wharton JJ, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250: 3072-6.
- Young RC. The treatment of early stage ovarian cancer. *Seminars in Oncology* 1995; 22 (5): 76-9.
- Piver MS, Baker TR, Piedmonte M, et al. Epidemiology and etiology of ovarian cancer. *Seminars in Oncology* 1991; 18 (3): 177-85.
- DePriest P, DeSimone CP. Ultrasound screening for the early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 194s-199s.
- Petricoin EF III, Ardekani AM, Hitt B, et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; 359: 572-7.
- Stevens EV, Liotta LA, Kohn EC. Proteomic analysis for early detection of ovarian cancer: A realistic approach? *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (Supl. 2), 133-9.
- Trimbos JB. Surgical staging/ European Guidelines for staging. In: *Advanced ovarian cancer: optimal therapy*. Update. Valencia, 4 de Octubre de 1996. Libro de abstracts. p. 5-8.
- McGowan L, Leshner LP, Norris HJ, et al. Misstaging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 568-72.
- Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, et al. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 263-73.
- Piver MS, Barlow JJ, Lele SB. Incidence of subclinical metastases in stage I and II ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 100-4.
- Musumeci R, De Palo G, Kenda R, et al. Retroperitoneal metastases from ovarian carcinoma: Reassessment of 365 patients studied with lymphography. *AJR* 1980; 134: 449-52.
- Le T, Adolph A, Krepart GV, et al. The benefit of comprehensive surgical staging in the management of early-stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 351-5.
- Vergote I, De Brabanter Jos, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176-82.
- Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. *N Eng J Med* 1990; 322: 1021-7.
- Young RC, Pecorelli S. Management of early ovarian cancer. *Seminars in Oncology* 1998; 25 (3): 335-9.
- Young RC, Brady MF, Nieberg RM, et al. Randomized clinical trial of adjuvant treatment of women with early (FIGO I-IIA high risk) ovarian cancer-GOG-95. *Int J Gynecol Oncol* 1997; 7: 17 (A47).
- Young RC, Brady MF, Nieberg RM, et al. Randomized clinical trial of adjuvant treatment of women with early (FIGO I-IIC high risk) ovarian cancer-GOG 95. *ProcASCO* 1999; 18: A1376.
- McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenheim NB, et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Int Med* 1989; 111: 273-9.
- Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2654-66.
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1-6.
- Stuart G, Bertelsen K, Mangioni C, et al. Updated analysis shows a highly significant improved overall survival (OS) for cisplatin-paclitaxel as first line treatment of advanced ovarian cancer: mature results of the EORTC -GCCG, NCOVA, NCIC CTG and Scottish Intergroup Trial. *Proc ASCO* 1998; 17: A1394.
- Neijt JP, Hansen M, Hansen SW, et al. Randomized phase III study in previously untreated epithelial ovarian cancer FIGO stage IIB, IIC, III, IV, comparing paclitaxel -cisplatin and paclitaxel-carboplatin. *Proc ASCO* 1997; 16: A1259.
- du Bois A, Lueck HJ, Meier W, et al. Cisplatin/Paclitaxel vs Carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: update of an Arbeitsgemeinschaft GynaeKologische Onkologie (AGO) study group trial. *Proc ASCO* 1999; 18: A1374.
- Ozols RF, Bundy BN, Fowler J, et al. Randomized phase III study of cisplatin (CIS)/Paclitaxel (PAC) versus carboplatin (carbo)/PAC in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): A Gynecologic Oncology Group Trial (GOG 158). *ProcASCO* 1999; 18: A1373.
- Young C. Three cycles versus six cycles of adjuvant paclitaxel (taxol)/carboplatin in early stage ovarian cancer. *Sem Oncol* 2000 (Supl. 7); 8-10.
- Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: Results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32 P). *Ann Oncol* 1995; 6: 887-93.

29. Ozols RF, Thigpen JT, Dauplat J, et al. Dose intensity. *Ann Oncol* 1993; 4 (Supl. 4): 49-5.
30. Vergote IB, Windersen M, De Vos LN, et al. Intraperitoneal radioactive phosphorus therapy in ovarian carcinoma. Analysis of 313 patients treated primarily or at second look laparotomy. *Cancer* 1993; 71: 2250-60.
31. Piver SM, Lele SB, Bacshi S, et al. Five- and ten-year estimated survival and disease-free rates after intraperitoneal chronic phosphate, stage I ovarian carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1988; 11: 515-9.
32. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. *JAMA* 1995; 273: 491-7.
33. Torri V. Ovarian cancer. Treatment of early stages. Italian Group experience. State of the art in the treatment of ovarian cancer. El Escorial, Madrid, 5 Noviembre 1999. Libro de abstract, p. 13-4.
34. Vergote IB, De Vos LN, Abeler VM, et al. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole abdominal irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer* 1992; 69: 741-9.
35. Kaldor JM, Day NE, Pettersson f, et al. Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1-6.
36. Tropé C, Kaern J, Vergote I, et al. Randomized trial on adjuvant carboplatin versus no treatment in stage I high risk ovarian cancer by the Nordic Ovarian Cancer Study Group (NOCOVA). *Proc ASCO* 1997; 15: A1260.
37. Tropé C, Kaern J, Hogberg T, et al. State of the art in the treatment of ovarian cancer. Treatment of early stages. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high risk ovarian cancer with evaluation of DNA ploidy as prognostic instrument. A Nordic Ovarian Cancer Group Trial. El Escorial, Madrid, 5 de noviembre de 1999. Libro de abstract, p. 15-7.
38. Trimbos JB. Results of ACTION trial. Controversies in Gynaecological Cancer-Clinical & Molecular Aspects. A joint EORTC/BGCS/UKCCCR/COCHRANE/MRC Meeting. Royal College of Physicians of London. Londres, 6 de abril 2001.
39. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial. *J Nat Ca Inst* 2003; 95 (2): 113-25.
40. Ghersi D, Parmar MKB, Stewart LA, et al. Early ovarian cancer and the Icon trials. *Eur J Cancer* 1992; 6: 1297.
41. Guthrie D. Results of ICON-1 trial. Controversies in Gynaecological Cancer-Clinical & Molecular Aspects. A joint EORTC/BGCS/UKCCCR/COCHRANE/MRC Meeting. Royal College of Physicians of London. Londres, 6 de abril 2001.
42. Colombo N, Guthrie D, Parmar M, et al. International collaborative ovarian neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early stage ovarian cancer. *J Nat Ca Inst* 2003; 95 (2): 125-32.
43. Trimbos JB. State of the art in the treatment of ovarian cancer. Treatment of early stages. EORTC experience: The Action trial. El Escorial, Madrid 5 de noviembre de 1999. Libro de abstracts, págs 11-2.
44. Parmar M. Results of ACTION and ICON-1 trials. Controversies in Gynaecological Cancer-Clinical & Molecular Aspects. A joint EORTC/BGCS/UKCCCR/COCHRANE/MRC Meeting. Royal College of Physicians of London. Londres, 6 de abril 2001.
45. Vergote I, Trimbos J.B, Guthrie D, et al. Results of a randomized trial in 923 patients with high-risk early ovarian cancer, comparing adjuvant chemotherapy with no further treatment following surgery. *ProcASCO* 2001; 20: A802.
46. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. Internacional collaborative ovarian neoplasm trial I and adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial: Two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Nat Ca Inst* 2003; 95 (2): 105-12.
47. O'Brien MER, Schofield JB, Tan S, et al. Clear cell epithelial ovarian cancer (mesonephroid): Bad prognosis only in early stages. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 250-4.
48. Liu CQ, Sasaki H, Fathey MT, et al. Prognostic value of nuclear morphometry in patients with TNM stage T1 ovarian clear cell adenocarcinomas. *Br J Ca* 1999; 79: 1736-41.
49. Epenetos AA, Hird V, Lambert H, et al. Long term survival of patients with advanced ovarian cancer treated with intraperitoneal radioimmunotherapy. State of the art in the tratment of ovarian cancer. El Escorial, Madrid, 5 de noviembre de 1999. Libro de abstracts, pág. 70.

Quimioterapia del cáncer de ovario avanzado

A. POVEDA, M. J. SAFONT¹

*Servicio de Oncología Médica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.
¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona*

RESUMEN

A pesar de las mejoras en diagnóstico, cirugía y quimioterapia, especialmente en la última década, el cáncer de ovario sigue liderando las causas de muerte por cáncer ginecológico, y la supervivencia a 5 años apenas supera el 30%.

La cirugía sigue siendo la base para la curación de estas pacientes. La supervivencia y las respuestas a la quimioterapia varían de forma significativa en función de que tipo de cirugía se realiza: óptima o subóptima.

La estrategia terapéutica recomendada para el tratamiento inicial del cáncer de ovario avanzado sigue siendo hoy cirugía citorréductora óptima (radical) seguida de seis ciclos de poliquimioterapia, actualmente paclitaxel + carboplatino (TC), basado en diversos estudios randomizados con poder estadístico suficiente (nivel-1) y seguimiento largo que ratifican los resultados con datos maduros.

Diversos estudios en marcha tratan de averiguar la eficacia de estrategias diferentes (administración secuencial, semanal, mantenimiento) o de la suma de un tercer fármaco (en formas de dobletes secuenciales o tripletes) al esquema TC.

En segunda línea terapéutica no existe un tratamiento estándar, aunque recientemente dos estudios randomizados han demostrado ventaja para la asociación de Taxol® + carboplatino frente a carboplatino en pacientes con enfermedad sensible. Para pacientes con recaídas resistentes la valoración de la calidad de vida es prioritaria, dado el bajo porcentaje de respuestas y la corta supervivencia prevista.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de ovario. Quimioterapia. Enfermedad sensible. Enfermedad resistente. Paclitaxel. Carboplatino.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

A pesar de las mejoras en diagnóstico, cirugía y quimioterapia, especialmente en la última década, el cáncer de ovario sigue liderando las causas de muerte por cáncer ginecológico en los países occidentales, y

ABSTRACT

Despite the improvements in the treatment of epithelial ovarian cancer, most women with this disease still developed recurrent disease and will die within 5 years.

The cornerstone of initial treatment for advanced disease is radical surgery and platinum-based chemotherapy. According to the results of various phase III published studies, platinum/tpaclitaxel should be considered the standard schedule of chemotherapy. Ongoing randomized studies will give us more information about the efficacy of both the addition of newer drugs or combinations in first line treatment. In relapsed ovarian cancer no best second-line treatment is agreed. For platinum sensitive disease the result of two randomized studies suggest a beneficial effect for platinum in combination with paclitaxel, although more studies are needed. There is no effective treatment for platinum refractory patients.

Important questions still to be address are the duration of primary treatment like the role of maintenance therapy, the role of intraperitoneal chemotherapy or the status of targeted therapies.

KEY WORDS: Ovarian cancer. Chemotherapy. Platinum-sensitive. Platinum-resistant. Paclitaxel. Carboplatin.

la supervivencia a 5 años apenas supera el 30%. La razón de más peso es el diagnóstico tardío: más de dos tercios de los casos se diagnostican en fase avanzada. Diversos estudios tratan de mejorar la comprensión sobre el desarrollo, así como la detección precoz del cáncer de ovario (1,2).

La cirugía sigue siendo la clave de la curación de estas pacientes. La supervivencia y las respuestas a la quimioterapia varían de forma significativa en función de si se realiza cirugía óptima o subóptima (3).

La quimioterapia neoadyuvante a día de hoy sólo está justificada como estrategia en pacientes inoperables de inicio, según criterios objetivos que existen y deben emplearse, a fin de evitar interpretaciones subjetivas (4). Algunas revisiones retrospectivas sugieren su utilidad (5). Sin embargo no hay acuerdo si valoramos ensayos prospectivos publicados –aunque valoran más el papel de la cirugía de intervalo que el de la quimioterapia neoadyuvante–: mientras que datos maduros del trabajo de Van den Burg confirman un beneficio para la cirugía de intervalo en supervivencia global y libre de progresión (6), no hay diferencias en el estudio que el GOG reportó hace poco más de un año (7). La inclusión del Taxol®, y el tipo de cirugía empleada en el estudio del GOG podrían explicar estas diferencias.

Por lo tanto *no* está justificado emplearla de forma habitual o para cubrir carencias de los cirujanos, hasta que ensayos en marcha o futuros demuestren su eficacia.

La estrategia terapéutica hoy por hoy recomendada para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado sigue siendo cirugía citorréductora óptima (radical) seguida de 6 ciclos de poliquimioterapia, actualmente paclitaxel + carboplatino (8-10). La recomendación para la inclusión del paclitaxel en esta combinación de fármacos se basó en dos grandes estudios randomizados (nivel de evidencia 1) que establecieron la superioridad de la combinación paclitaxel (Taxol®) y cisplatino frente a ciclofosfamida y cisplatino, considerada la estándar hasta ese momento por la mayoría de los especialistas. La superioridad se mostró en términos de respuestas, tiempo a progresión y supervivencia (11,12). Datos maduros confirman esta superioridad (13,14), y el análisis conjunto muestra ventajas en supervivencia para el esquema que incluye paclitaxel con una significancia estadística ($p=0,000001$) raramente vista en ensayos clínicos en oncología (15).

Posteriormente tres estudios randomizados, que incluyeron un total de más de 1.500 pacientes, compararon paclitaxel + cisplatino con paclitaxel + carboplatino, no mostrando diferencias significativas en respuestas ni en supervivencia libre de progresión, aunque sí un mejor perfil de toxicidad y aceptación por parte de las pacientes para la combinación que incluía carboplatino (16-18).

Aunque es difícil de cuantificar, algunos análisis equiparan el beneficio observado con el Taxol® (el único taxano con datos maduros en cáncer de ovario) al producido con la introducción de los platinos (19). El estudio con seguimiento más largo muestra un 11% en aumento de supervivencia a 7 años a favor del esquema que incluye Taxol® (14).

También se ha estudiado el docetaxel como alternativa al paclitaxel para reducir la toxicidad de la combinación cisplatino-Taxol®, sobre todo por su perfil de neurotoxicidad más bajo. El grupo escocés (SGCTG) tras objetivar en estudios fase II que su asociación con carboplatino en primera línea tenía una neurotoxicidad moderada (5%) y una actividad comparable a la asociación paclitaxel-carbopla-

tino, justificó un estudio fase III comparativo entre los dos esquemas. Los resultados maduros se comunicaron en la reunión de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) del año 2002 (20), con una eficacia similar entre los 2 brazos. Aunque el empleo de docetaxel mejora algunas toxicidades (neurológica, mialgia o alopecia) otras toxicidades son mayores (neutropenia, edema, estomatitis) por lo que no se debe considerar el nuevo estándar sino que se puede emplear como una alternativa terapéutica adecuada a su perfil de toxicidad.

LÍNEAS EN DESARROLLO

ADMINISTRACIÓN SECUENCIAL

El esquema de administración ideal del paclitaxel no está establecido definitivamente. En este sentido publicaciones recientes sugieren que su empleo secuencial con el cisplatino como agente único, puede ser tan activo como administrado simultáneamente (21,22).

Esta nueva forma de administrar el fármaco se está investigando en diversos estudios, y puede ser la clave para mantener la actividad reduciendo toxicidad.

ADMINISTRACIÓN SEMANAL

Diversos estudios con paclitaxel (Taxol®) han sugerido que la duración de su exposición al tumor es un factor importante en la actividad citotóxica del paclitaxel. Dado que no es muy práctica la infusión larga, su administración semanal es una alternativa para prolongar su exposición. Además su administración fraccionada parece más eficaz que la infusión estándar (cada 3 semanas). Estos hallazgos se han confirmado en diferentes estudios, que evidenciaron respuestas a la administración semanal en pacientes que habían progresado a la pauta estándar. También la toxicidad mejoraba con la pauta semanal. Así su administración semanal como agente único (25-65% de respuestas según su sensibilidad al platino) o asociado a otros fármacos (60-85% con platinos, topotecan, etoposido, doxorubicina liposomal o mitoxantrone) ha conseguido buenas respuestas con toxicidad moderada. Estudios randomizados han ratificado estos resultados en segunda línea (23). De acuerdo con estos resultados deberían desarrollarse estudios en primera línea (24).

TRIPLETES/DOBLETES SECUENCIALES

Dado que la supervivencia a largo plazo sigue siendo insatisfactoria se están buscando otros caminos para aumentar la eficacia del tratamiento de primera línea, como es añadir un tercer fármaco a la asociación carboplatino-Taxol®, bien en forma de tripletes (gemcitabina, antraciclina,..) como en forma de dobletes secuenciales (topotecán). Los resultados de estudios fase II sugieren buena actividad y toxicidad manejable (25-28) debiendo esperar su indicación terapéutica a las conclusiones de estudios comparativos randomizados, actualmente en marcha (29).

Otras vías de desarrollo pasan por la asociación a fármacos no citotóxicos (30,31) pues no parece que la administración de más de tres fármacos simultáneamente sea viable. Esto incluye estudios de resistencia adquirida a fármacos, inhibidores de transducción de señales, inmunoterapia o terapia génica (31).

MANTENIMIENTO

En el año 2003 se publicó un estudio randomizado del SWOG y GOG comparando 3 contra 12 meses de Taxol® en pacientes con remisión completa tras quimioterapia basada en platino y paclitaxel (32). El cierre precoz aconsejado por la diferencia significativa en PFS a favor del brazo de 12 meses de tratamiento probablemente impida conocer cuál sería su impacto definitivo en la supervivencia global, pero el camino parece definitivamente abierto a su empleo.

También los resultados del estudio de la EORTC sobre consolidación vía intraperitoneal con platino, presentados durante el Simposio de Valencia del año 2003, y finalmente publicados (33), deberían abrir esta opción terapéutica a fármacos no usados por esta vía.

ESTUDIOS MOLECULARES

De interés son también los trabajos que tratan de aprovechar la información proporcionada por la biología molecular, especialmente como predicción de respuesta a fármacos. En este sentido hoy sabemos que la sobre-expresión del Her2/neu, presente en un 25% aproximadamente de los tumores epiteliales de ovario, indica peor pronóstico (tiempo a la recaída más corto y menor supervivencia). Existen trabajos randomizados en marcha para determinar el papel del anticuerpo anti-Her2 (Herceptin®) en este grupo de pacientes. Así mismo el empleo de inhibidores de la tirosinkinasa, como el emodín, puede ser de utilidad en las pacientes resistentes, al sensibilizar las células tumorales que sobre-expresan el Her2/neu a diversos citostáticos, como el cisplatino, etopósido, doxorubicina o paclitaxel, fármacos de uso habitual en el tratamiento del cáncer de ovario (34).

También existe una relación entre la p53 y respuesta a quimioterapia: el 83% de las pacientes que presentaron tumores con p53 mutada no respondieron al platino, contra un escaso 16% de respuestas en este grupo (35).

Todos estos estudios necesitan de los grupos cooperativos: supone más rapidez en el reclutamiento de pacientes –fundamental en ensayos randomizados fase III– y más agilidad para contestar cuestiones pendientes, y evitar la repetición de estudios iguales o similares. El GCIIG (*Gynecologic Cancer Intergroup*) es un foro donde se unen varios grupos cooperativos ya existentes (EORTC, NCIC, GOG, GINECO, NSGO, AGO, o el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO) que se incorporó en el año 2002) (36).

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

Más del 60% del total de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario y más del 80% de las diagnosticadas en estadios avanzados recaerán o progresarán al tratamiento quimioterápico de 1ª línea. La supervivencia a largo plazo y sobre todo la curación es poco común en estas situaciones, por lo que, en ausencia de tratamientos más efectivos, y que aumenten la supervivencia global, la calidad de vida de las pacientes debe de ser el factor más importante a la hora de decidir el tratamiento de rescate más adecuado. Otros factores a valorar en la elección del tratamiento son: la respuesta y la toxicidad al esquema quimioterápico previo, la voluntad de la paciente y la relación coste/beneficio (37). Sin embargo no debemos olvidar que el cáncer de ovario es uno de los tumores donde la quimioterapia tiene un papel más definido como tratamiento paliativo.

FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA

Se han definido múltiples factores predictores de respuesta a la segunda línea de quimioterapia: la respuesta a la 1ª línea de tratamiento, el tipo histológico (seroso vs no seroso), el número de localizaciones y el tamaño de la recidiva son los más importantes (38). El grupo GEICO ha desarrollado un par de estudios en pacientes con tumores resistentes, en los que siguiendo las recomendaciones del estudio anterior analiza estos factores (39,40). De todos ellos, sin duda el más importante predictor de respuesta es la sensibilidad al platino. Aunque sigue siendo de uso común la clasificación de enfermedad sensible o refractaria establecida por Markman (recaída a menos o más de 6 meses desde la finalización del tratamiento previo con platino), actualmente existe una nueva clasificación de sensibilidad al platino, consensuada por los grupos cooperativos más importantes del mundo (8) que establece 3 grupos de pacientes con implicaciones pronósticas:

—Sensibles: enfermas con intervalo libre de tratamiento con platino mayor de 12 meses.

—Intermedias: enfermas con intervalo libre de tratamiento con platino entre 4 y 12 meses.

—Refractarias: enfermas con progresión durante el tratamiento inicial o con un intervalo libre de tratamiento con platino menor de 4 meses.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD SENSIBLE AL PLATINO

Las pacientes que han respondido inicialmente al tratamiento con platino tienen una elevada probabilidad de responder nuevamente a uno de estos compuestos, cisplatino o carboplatino. Esta probabilidad aumenta cuando mayor es el tiempo transcurrido desde el tratamiento previo (41,42).

Aunque los resultados de ensayos fases II con poli-quimioterapia sugerían un mayor porcentaje de respuestas, con respuestas de hasta el 90% en pacientes tratadas con platino y paclitaxel (43-45), hasta hace poco, no

existía ningún ensayo randomizado que confirmara estos resultados, por lo que la asociación de varios fármacos no se aconsejaba fuera de ensayos clínicos.

Sin embargo durante el pasado año 2003 se han publicado 2 ensayos randomizados cuyos resultados apoyan este esquema de tratamiento. El ICON4/AGO-OVAR-2.2 (46), publica el análisis conjunto de 2 ensayos internacionales paralelos. Se incluyeron 802 pacientes con cáncer de ovario recidivado sensibles a platino con un intervalo libre de enfermedad (ILE) > 6 meses, randomizadas a paclitaxel 175-185 mg/m² en 3 horas y carboplatino AUC 5-6 o cisplatino 50 mg/m², o a un esquema convencional basado en platino con cisplatino 75 mg/m² sí monoterapia y 50 mg/m² sí combinación o carboplatino AUC 5-6. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global (SG) y los secundarios la supervivencia libre de progresión (SLP) y la calidad de vida. El 40% de las pacientes en ambas ramas habían recibido como tratamiento de 1ª línea platino y paclitaxel y en el 75% el ILE era mayor de 1 año. El 71% de las pacientes en la rama de platino, recibieron platino en monoterapia. Con un seguimiento de 42 meses en las curvas de supervivencia se observó una diferencia a favor de la rama con platino/paclitaxel que se corresponde con una diferencia absoluta en la supervivencia a 2 años del 7%, del 50 al 57% (95% CI, 1-12%) y con una diferencia en la SG de 5 meses, de 24 a 29 meses (95% CI: 1-9 meses). También se observó una diferencia estadísticamente significativa en la SLP, con una mediana de SLP de 3 meses, de 10 a 13 meses (95% CI, 1-5 meses) y una diferencia absoluta en la SLP a 1 año del 10%, del 40 al 50% (95% CI: 4-15%). Estos resultados claramente beneficiosos para la rama de la combinación, parecen menos claros en el subgrupo de pacientes con recaída entre 6-12 meses, particularmente en términos de SG. Ningún subgrupo de pacientes se benefició específicamente del tratamiento con platino/paclitaxel, ni se observaron diferencias entre los pacientes que habían recibido paclitaxel previamente y los que no, aunque no hay que olvidar que en el ICON 4 no era imprescindible el tratamiento previo con taxanos, por lo que sólo el 40% de las pacientes lo habían recibido previamente. Es importante destacar que no se observaron diferencias en la calidad de vida percibida por las pacientes, presentando neurotoxicidad G2 un 20% de pacientes tratadas con platino/paclitaxel, toxicidad por otro lado similar a la recogida en los ensayos en 1ª línea.

El GEICO (47) ha presentado los resultados de un ensayo randomizado de carboplatino AUC 5 frente carboplatino AUC 5 y paclitaxel 175 mg/m², en pacientes con cáncer de ovario recidivado tras > 6 meses de finalizar el tratamiento con platino. El objetivo principal era la tasa de respuestas y los secundarios la seguridad del tratamiento, la SLP, la SG y la calidad de vida. Se incluyeron 81 pacientes, de las que el 87% habían recibido previamente tratamiento con paclitaxel y el 57% tenían un ILE >12 m. La tasa de respuestas fue de 75,6% en la rama del carboplatino/paclitaxel frente al 55% en la del carboplatino con una p: 0,05. La SLP y la SG también fueron significativamente superiores en la rama de la poliquimioterapia. La toxicidad fue manejable en

ambos brazos observándose más mucositis, mialgias y neurotoxicidad G2 en el brazo de la combinación.

Los resultados de estos 2 estudios sugieren un efecto beneficioso de la asociación de paclitaxel al platino en las pacientes con cáncer de ovario sensibles a platino en recaída. Este beneficio se mantiene para las pacientes que han recibido previamente paclitaxel, dato importante a tener en cuenta dada la estandarización de la combinación de platino/paclitaxel en 1ª línea de quimioterapia. La combinación de platino/paclitaxel debería considerarse el tratamiento de control en futuros estudios, aunque es importante confirmar estos resultados e intentar mejorarlos, principalmente en pacientes con intervalos más cortos libres de progresión.

En base a mejorar el perfil de toxicidad secundario al tratamiento, se han realizado algunos ensayos fase II con administración de paclitaxel semanal, en los que se observa una menor toxicidad manteniendo la eficacia del tratamiento (48,49). Estudios randomizados han ratificado estos resultados en segunda línea (23).

El beneficio de la citorreducción secundaria en la enfermedad recurrente tampoco está bien definido. Algunos estudios publicados sugieren que existe un subgrupo de pacientes en los que la cirugía supondría una mejoría significativa en la supervivencia. Eisenkop y cols. (50) publicaron una serie de 106 pacientes en recaída tras un ILE mayor de 6 meses. El 60% de los pacientes fueron reintervenidas, de las que el 82 estaban libres de enfermedad tras la intervención. Como factores predictores de citorreducción completa se observaron: el tamaño de la recurrencia < 10 cm, el uso de QT previo a la cirugía y un buen *performance status*. Como factores que influyeron significativamente en la supervivencia se demostraron: el ILE tras finalizar la 1ª línea de quimioterapia: 6-12 vs 13-36 vs > 36 meses (mediana de supervivencia de 25, 44,4 y 56,8 meses respectivamente), la posibilidad de citorreducción óptima frente a enfermedad residual macroscópica (mediana de supervivencia de 44 vs 19,3 meses) y el uso de quimioterapia de rescate.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD REFRACTARIA

Hasta la fecha no existe un tratamiento efectivo en este grupo de pacientes. El paclitaxel parece el fármaco que mayores porcentajes de respuesta ha conseguido en estudios fase II en monoterapia (hasta un 37%), tanto administrado cada 3 semanas como en esquema semanal con resultados interesantes, incluyendo pacientes tratados previamente con paclitaxel (51-54). Otros fármacos que han demostrado una actividad moderada en ensayos fase II (10-20% de respuestas objetivas) son: topotecan (55,56), doxorubicina liposomal pegilada (57), gemcitabina (58,59), oxaliplatino, docetaxel, etopósido oral, ifosfamida, hexametilmelamina o tamoxifeno, y más recientemente irinotecán y capecitabina.

Se han publicado 5 ensayos randomizados que comparan algunos de estos fármacos entre sí (60-64) (Tabla I). El análisis de los datos de las pacientes

TABLA I
ENSAYOS RANDOMIZADOS CON MONOTERAPIA EN CÁNCER DE OVARIO RECURRENTE/REFRACTARIO

<i>Ensayo</i>	<i>Esquema de quimioterapia</i>	<i>Pacientes (PR)</i>	<i>Tasa de respuestas (PR)</i>	<i>SLP (semanas) (PR)</i>	<i>SG (semanas)</i>
Ten bokkel (60)	Topotecán	112 (60)	20 (13,3)	23	61
	Paclitaxel	114 (59)	13,2 (6,7)	14	43
Piccart (61)	Paclitaxel	41	17	14	37
	Oxaliplatino	45	16	12	42
Gordon (62)	Topotecán	235 (124)	17 (8)	17 (13,6)	56,7 (41)
	DLP	239 (130)	19,7 (16)	16,1 (9,1)	60 (35)
O'Byrne (63)	Paclitaxel	106	24	22	46
	DLP	107	19	22	56
Vermorken (64)	Oxaliplatino	51	3,9	–	–
	Topotecán	53	5,7	–	–

RP: refractarias a platino. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. DLP: doxorubicina, liposomal pegilada.

refractarias a platino incluidas en estos ensayos confirman el mal pronóstico de estas pacientes, con un porcentaje de respuestas de entre 4-17%, con una mediana de tiempo a la progresión de 3 meses y una mediana de supervivencia de 9 meses (65). En estos ensayos no se han observado diferencias significativas entre los diferentes fármacos tanto en eficacia como en calidad de vida, aunque han aportado más información sobre las potenciales ventajas e inconvenientes de unos fármacos respecto a otros.

Varios estudios han analizado la administración conjunta de algunos de estos fármacos entre sí y con derivados del platino, se trata principalmente de ensayos fase II comunicados en forma de *abstract* en los últimos años. Pese a los elevados porcentajes de respuesta (25-50%), la mayoría de los ensayos presenta toxicidad grado 3-4 en un porcentaje igualmente elevado de pacientes. Por otro lado el pequeño tamaño de la muestra y la falta de información sobre el porcentaje de pacientes refractarios a platino, no permite analizar correctamente los resultados. Únicamente se ha publicado un ensayo randomizado en pacientes con cáncer de ovario refractario a platino que compara paclitaxel 175 mg/m² frente a paclitaxel 150 mg/m² y epidoxorubicina 120 mg/m² cada 28 días (66). Se incluyeron 81 pacientes, aunque se observó un porcentaje de respuesta mayor en la rama de la combinación (34,2 frente a 17,1%), este no fue significativo (p: 0,10), así como tampoco el porcentaje de pacientes vivas a los 2 años (18 frente a 10%, p: 0,33). La frecuencia de toxicidad hematológica G3-4 fue significativamente mayor en el brazo de la combinación.

Tras la revisión de los ensayos publicados hasta la fecha, en ausencia de un fármaco o combinación de fármacos con una actividad claramente superior al resto, la recomendación es que todas las pacientes deben de ser incluidas, en lo posible, en ensayos clínicos de nuevos fármacos o combinaciones. Si no fuera posible, su empleo asistencial debe estar condicionado a las características de cada paciente (edad, estado general, función cardiaca, hepática y renal), facilidad de administración, perfil de toxicidad y tratamientos previos, así como la predisposición de la paciente a ser tratada o no, recomendándose el empleo secuencial de fármacos sin resistencias cruzadas.

Un concepto importante a tener en cuenta en la recaída/refractariedad al platino es la prolongación del intervalo libre de platino (ILP), utilizando quimioterápicos alternativos al platino como los descritos anteriormente, lo que podría aumentar la respuesta a la administración de platino. Como posibles causas se especulan la acción de estos fármacos sobre los clones resistentes al platino o la pérdida de resistencia secundaria a la prolongación del ILP (67,68). Estas hipótesis necesitan ser confirmadas en estudios randomizados.

CORRESPONDENCIA:

A. Poveda
Servicio de Oncología Médica
Fundación Instituto Valenciano de Oncología
C/ Profesor Beltrán Báuena, 8, 11 y 19
46009 Valencia

BIBLIOGRAFÍA

- Hamilton TC, Connolly DC, Nikitin A, et al. Translational research in ovarian cancer: A must. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (Supl. 2): 220-30.
- Stevens E, Liotta LA, Kohn EC. Proteomic analysis for early

detection of ovarian cancer: A realistic approach? *Int J Gynecol Cancer* 2003;13 (Supl. 2): 133-9.

- McGuire WP, Ozols RF. Chemotherapy of Advanced Ovarian Cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 340-8.

4. Vergote I. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian carcinoma: present and future prospects. In: Jacobs IJ, Shepherd JH, Oram DH, et al, eds. *Ovarian Cancer*. Oxford, New York: Oxford University Press, 2002. p. 351-4.
5. Vergote I, de Weber I, Tjalma W, et al. Neo-adjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 431-6.
6. Van den Burg MEL, van Lent Mat, Kobierska A, et al. Interval debulking surgery significantly increases the survival and progression-free survival in advanced epithelial ovarian cancer patients: an EORTC-GCCG study. In: Jacobs IJ, Shepherd JH, Oram DH, et al, eds. *Ovarian Cancer*. Oxford, New York: Oxford University Press, 2002. p. 299-303.
7. Rose PG, et al. A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian cancer with suboptimal residual disease: A GOG study. *Proceed Amer Soc Clin Oncol* 2002; 21: A-802.
8. Berek JS, Bertelsen K, Dubois A, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statement. *Ann Oncol* 1999; 10 (Supl. 1): S87-S92.
9. Ozols RF. Optimum chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10 (Supl. 1): 33-7.
10. Poveda A. Ovarian Cancer Treatment: what is new. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (Supl. 2): 241-50.
11. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer. *N Eng J Med* 1996; 334: 1-6.
12. Piccart M, Bertelsen K, James K, et al. Randomized Intergroup trial of cisplatin-paclitaxel vs cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three years results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 699-708.
13. McGuire WP. Confirmation of the "Old" Standard of Care for Ovarian Cancer and a Challenge. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 674-5.
14. Piccart M, Bertelsen K, Stuart G, et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (Supl. 2): 144-8.
15. Adams M, Calver AH, Carmichael J, et al. Chemotherapy for advanced ovarian cancer: a consensus statement on standard practice (editorial). *Br. J. Cancer*. 1998; 78 (11): 1404-6.
16. Ozols RF, Bundy BN, Creer BE. Phase III of Carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimal resected stage III ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group Trial study. *J Clin Oncol* 2003; 21 (17): 3194-200.
17. DuBois A, Lueck HJ, Meier W, et al. A randomized trial of Cisplatin/paclitaxel vs Carboplatin/paclitaxel as first-line treatment in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (17): 1320-9.
18. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3084-92.
19. Kaye S. Is there any impact of new drugs on the outcome of treatment for ovarian cancer? Educational Book. 23rd ESMO Congress, 1998: 23-6.
20. Vasey PA. Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study: docetaxel-carboplatin vs paclitaxel-carboplatin in epithelial ovarian cancer. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2002; 21: A-804.
21. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin vs paclitaxel vs cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer. A GOG study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 106-15.
22. Muggia FM. Sequential single agents as first-line chemotherapy for ovarian cancer: a strategy derived from the results of GOG-132. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (Supl. 2): 156-62.
23. Andersson H, Boman K, Rdderheim P, et al. An updated analysis of a randomized study of single agent paclitaxel given weekly vs every 3 weeks to patients with ovarian cancer treated with prior platinum therapy. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2000; 19: 380.
24. Poveda A. Weekly schedules of Taxol. BMS Symposium. ESGO Symposium, Brussels 2003.
25. Cervantes A, Poveda A, González A, et al. A combination of fixed dose of carboplatin plus paclitaxel and adriamycin in first-line therapy for advanced ovarian cancer and suboptimal surgical cytoreduction. A phase I trial of the Spanish Group for ovarian cancer research and treatment (GEICO). *Eur J Cancer* 1999; 35 (Supl. 4): S239.
26. Pfisterer J, Weber B, du Bois A, et al. Epirubicin/paclitaxel/carboplatin vs paclitaxel/carboplatin as first-line treatment in ovarian cancer. *Proceed ASCO* 1999; 18: A1418.
27. Hansen SW, Anderson H, Boman K, et al. Gemcitabine, carboplatin and paclitaxel (GCP) as first-line treatment of ovarian cancer FIGO stage IIb-IV. *Proceed ASCO* 1999; 18: A1379.
28. Hoskins P, Eisenhauer E, Fisher B, et al. Sequential couplets of Cisplatin/Topotecan and Cisplatin/paclitaxel as first-line therapy for advanced epithelial ovarian cancer: A NCIC Clinical Trials Group Phase II Study. *Proceed ASCO* 1999; 18: A1378.
29. DuBois A, Pfisterer J, Meier W, Wagner U. Improving first-line therapy of advanced ovarian cancer-The AGO Ovarian Cancer Study Group perspective. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (Supl. 2), 169-71.
30. Eisenhauer EA, Dancey J. Impact of new non-cytotoxics in the treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (Supl. 1): 68-72.
31. Various: Novel therapies: the future. In: Jacobs IJ, Shepherd JH, Oram DH, et al, eds. *Ovarian Cancer*. Oxford, New York: Oxford University Press, 2002. p. 363-422.
32. Markman M, Liu PY, Wilczinsky S, et al. Phase III randomized trial of 12 vs 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: A SWOG and GOG trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2460-5.
33. Piccart M, Floquet A, Scarfone G, et al. Intraperitoneal cisplatin versus no further treatment: 8 years results of EORTC 55875, a randomized phase III study in ovarian cancer patients with a pathologically complete remission after platinum-based intravenous therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (Supl. 2): 196-203.
34. Wang SC, Zhang L, Hortobagyi GN. Targeting HER2: Recent development and future direction for breast cancer patients. *Semin Oncol* 2001; 28 (Supl. 6) 18: 21-9.
35. Kigawa j, Sato S, Shimada M. p53 gene status and chemosensitivity in ovarian cancer. *Hum Cell* 2001; 14 (3): 165-71.
36. Vermorken JB. On behalf of the GClG. Intergroup Collaboration in ovarian cancer: The Gynecologic Cancer Intergroup (GClG). *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (Supl. 1): 73-6.
37. Conte PF, Cianci C, Gaducci A. Second line treatment and consolidation therapies. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (Supl. 1): 52-6.
38. Eisenhauer EA, Vermorken JB, van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 963-8.
39. Soriano V, Balaña C, Izquierdo MA, et al. Topotecan in platinum-resistant advanced ovarian cancer patients: evaluation of activity and prognostic factors of response; preliminary results. A study of the Spanish Group for Research on Ovarian Cancer (GEICO). *Ann Oncol* 2000; 11 (Supl. 4): 85.
40. Casado A, Cervantes A, Bover I et al. Predictors of response to Pegylated Liposomal Doxorubicin (Caelix/Doxil) in platinum pre-treated ovarian cancer patients: an interim analysis. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2002, Abstract-2502.
41. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9 (3): 389-93.
42. Eisenhauer EA, Swenerton KD, Sturgeon JF, et al. Carboplatin therapy for recurrent ovarian carcinoma: National Cancer Institute of Canada experience and a review of the literature. In: Carboplatin (JM-8): Current perspectives and Future directions. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1990. p. 133-40.
43. Rose PG, Fusco N, Fluellen L, et al. Second line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1494-7.
44. Dizon DS, Hensley ML, Poyner EA, et al. Retrospective analysis of carboplatin and paclitaxel as initial second line therapy for recurrent epithelial ovarian carcinoma: application toward a dynamic disease state model of ovarian cancer *J Clin Oncol* 2002; 20: 1238-47.

45. Balbi G Di pisco L, Musone R, et al. Second line with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first paclitaxel and platinum compounds in ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23 (4): 347-9.
46. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based treatment in women with relapsed ovarian cancer: the ICON 4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099-106.
47. González Martín AA, Calro E, Bover I, et al. Randomized phase II study of carboplatin versus paclitaxel-carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma with assessment of quality of life: a GEICO study (Spanish Group for Investigation on Ovarian Cancer). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2003; 22: (abstr 1812).
48. Havrilesky LJ, Alvarez AA, Sayer RA, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 88 (1): 51-7.
49. Wu CH, Yang CH, Lee JN, Hsu SC, Tai EM. Weekly and monthly regimens of paclitaxel and carboplatin in the management of advanced ovarian cancer. A preliminary report on side effects. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 295-9.
50. Eisenkop SM, Friedman RL, Spiros NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 34: 334-8.
51. 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.
52. Thigpen JL, Blessing JA, Ball H, et al. Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum-based chemotherapy: a gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1994; 12 (9): 1748-53.
53. Trimble EL, Adams JD, Vena D, et al. Paclitaxel for platinum refractory ovarian cancer: results from the first 1.000 patients registered to National Cancer Institute Treatment referral Center. *J Clin Oncol* 1993; 11(12): 2405-10.
54. Ghamande S, Lele S, Marchetti D, Baker T, Odunsi K. Weekly paclitaxel in patients with recurrent or persistent advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 142-7.
55. Kudelka AP, Tresusol D, Edwards CL, et al. Phase II study of intravenous topotecan as a 5 day infusion for refractory epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14 (5): 89-93.
56. Bookman MA, Malmstrom H, Bolis G, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol* 1998; 16 (10): 3345-52.
57. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997; 15(3): 987-93.
58. Shapiro JD, Millward MJ, Rischin D, et al. Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel. *Gynecol Oncol* 1996; 63 (1): 89-93.
59. Friedlander M, Millward MJ, Bell D, et al. A phase II study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 1998; 9 (12): 1343-5.
60. Ten Bakkel W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 6: 2183-93.
61. Piccart M, Green J, Lacave A, et al. Oxaliplatin or paclitaxel in patients with platinum pretreated advanced ovarian cancer: a randomized phase II study of the EORTC of Cancer Gynecology Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1193-2002.
62. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19 (14): 3312-22.
63. O'Byrne J, Bliss P, Graham D, et al. A phase III study of Doxil/Caelyx versus paclitaxel in platinum-pretreated taxane-naïved relapsed ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2022; 21: 203a (Abstract 808).
64. Vermorken JB, Gore M, Perren T, et al. Multicenter randomized phase II study of oxaliplatin or topotecan in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 212 a (Abstract 847).
65. González-Martín A. Is combination chemotherapy superior to single-agent chemotherapy in second-line treatment? *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13 (Supl. 2): 185-91.
66. Bolis G, Parazzini F, Scarfone G, et al. paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel as second line therapy for platinum-refractory and resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 60-4.
67. Kavanagh H, Tresukosol D, Edwards C, et al. Carboplatin reinduction after taxane in patients with platinum refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1584-8.
68. Bookman MA. Extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer. The role of topotecan in second-line therapy. *The Oncologist* 1999; 4: 87-94.