

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE HONDURAS

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

TESIS

"CANCER DE OVARIO Y SU TRATAMIENTO
MULTIDISCIPLINARIO
EN EL
HOSPITAL-ESCUELA"

1981-1985

PRESENTADA POR:

Br. Frances Angelina Hernández Oviedo

Previa Opción al Título de Doctor en Medicina y Cirugía



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE HONDURAS

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

TESIS

"CANCER DE OVARIO Y SU TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO EN EL HOSPITAL-ESCUELA
1981-1985"

PRESENTADA POR:

Br. FRANCES ANGELINA HERNANDEZ OVIEDO

PREVIA OPCION AL TITULO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA

TEGUCIGALPA, D.C.

HONDURAS, C.A.

1 9 8 6

AUTORIDADES UNIVERSITARIAS

Rector	Abogado Oswaldo Ramos Soto.
Secretario General	Licenciado Oscar Alvarenga.

JUNTA DIRECTIVA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

Decano	Dr. Raúl Felipe Cálix.
Vice-Decano	Dr. Renato Valenzuela.
Secretaria	Lic. Eva Luz de Alvarado.
Pro-Secretario	Dr. Jesús Adelmo Arita.
Vocal	Dra. Xenia Josefina Pineda.
Vocal	Dr. Carlos Ramón García V.
Vocal	Br. Isnaya Nuila.
Vocal	Br. Gustavo Moncada.
Vocal	Br. Walter Galindo.
Vocal	Br. Marvin Calderón.
Vocal	Br. José Octavio Izaguirre.
Vocal	Br. Eddy Juárez.
Vocal	Br. Celina Lino.
Vocal	Br. Hugo Alonso.

ASESOR:

DR. OSCAR FLORES

TERNA EXAMINADORA:

Dr. LUIS A. TORO VALLECILLO (COORDINADOR)

Dr. OBDULIO PACHECO

Dr. NORMAN MORALES

SUSTENTANTE:

FRANCES ANGELINA HERNANDEZ OVIEDO

PADRINOS:

OSCAR RENE HERNANDEZ O.

IVETTE MARLENE HERNANDEZ O.

DEDICATORIA

Dedico éste trabajo así como el triunfo de haber culminado mi carrera a:

DIOS TODOPODEROSO: Quién ha iluminado mis pasos guiandome a cada momento para lograr la meta propuesta.

A MI ESPOSO E

HIJO: Manuel Alberto y Jesus Alberto con amor.

MIS PADRES: René Hernández y Leticia Oviedo a quienes agradezco infinitamente por su abnegación y sacrificio que hicieron posible la realización de éste triunfo,

MIS HERMANOS: René e Ivette con amor fraternal.

MI SUEGRA Y CUÑADA: Concepción Milla y Regina Membreño con especial cariño,

MIS DEMAS FAMILIARES: Tíos y Primos con afecto

MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS: Con cariño

FRANCES HERNANDEZ DE MEMBREÑO

AGRADECIMIENTO

Agradezco a todas aquellas personas que de una u otra manera estuvieron ligadas a mi persona para la elaboración del presente trabajo, especialmente a mi Asesor Dr. Oscar Flores, Dr. Norman Morales, Dr. Javier Guevara, Sra. Sandra de Alvarado, Sra. Alma Yolanda Díaz, Srita. Isabel Zúñiga.

Gracias.

FRANCES HERNANDEZ DE MEMBREÑO

I N D I C E

No. Página

CAPITULO I

JUSTIFICACION DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

A. Introducción.	1
B. Justificación del problema.	2
C. Objetivos:	3 - 4
1. Generales.	
2. Específicos.	

CAPITULO II

MARCO TEORICO

A. Definición.	5
B. Embriología.	5
C. Anatomía.	6
D. Epidemiología.	6
E. Etiología.	7 - 9
F. Síntomas y signos.	9 -10
G. Histopatología.	11 -12
1. Generalidades.	
2. Clasificación.	
H. Estadios del cáncer de ovario según la F.I.G.O.	
1. Generalidades.	13
2. Clasificación.	14 -15
I. Comportamiento biológico.	15
J. Características clínico-patológicas de los diferentes tipos de cáncer de ovario.	
1. Tumores epiteliales.	16 - 19

2.	Tumores de células germinales.	19 - 22
3.	Tumores del estroma gonadal.	22 - 25
4.	Tumores metastásicos.	25
K.	Diagnóstico de cáncer de ovario.	
1.	Generalidades.	25 - 27
2.	Procedimientos diagnósticos	27 - 30
L.	Diagnóstico diferencial,	
-	Generalidades.	31
M.	Pronóstico del cáncer de ovario.	
-	Generalidades.	32
N.	Tratamiento del cáncer de ovario.	
1.	Generalidades.	33
2.	Tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario.	33 - 41
2.1	Tratamiento quirúrgico en estadios tempranos del cáncer de ovario epitelial.	
2.2	Tratamiento quirúrgico primario en estadios avanzados del cáncer de ovario.	
2.3	Tratamiento quirúrgico de tumores no epiteliales.	
2.4	Reevaluación quirúrgica (second look).	
2.5	Cirugía citorreductiva secundaria.	
3.	Quimioterapia en el cáncer de ovario.	41 - 47
3.1	Agentes alquilantes.	
3.2	Antimetabolitos.	
3.3	Quimioterapia por estadios.	
4.	Inmunoterapia.	47
5.	Radioterapia en el cáncer de ovario.	47 - 49

CAPITULO III.

HIPOTESIS	50
-----------	----

CAPITULO IV.

MATERIAL Y METODOS.	51
---------------------	----

CAPITULO V

VARIABLES. 52 - 53

CAPITULO VI

RESULTADOS. 54 - 78

CAPITULO VII

DISCUSION. 79 - 81

CAPITULO VIII

CONCLUSIONES. 82 - 84

CAPITULO IX

RECOMENDACIONES. 85

ANEXOS. 86 - 89

BIBLIOGRAFIA. 90 - 92

CAPITULO I

JUSTIFICACION DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

A. INTRODUCCION

El cáncer de ovario es el más común, en mujeres de los Estados Unidos, en nuestro país ocupa el tercer lugar después del cérvico uterino y el de mama. Sus características principales son que no dan síntomas ni signos patognomónicos tempranos, no existe un método diagnóstico que detecte oportunamente la enfermedad, y no hay grupo de mujeres que se puedan definir como población de alto riesgo para padecer cáncer de ovario(14). Cerca de las 2/3 partes de las neoplasias ováricas son originadas en mujeres de 40 a 65 años y por arriba del 90% entre las edades de 20 a 65 años (17).

La característica principal es que el cáncer de ovario tiene una alta letalidad y que es relativamente frecuente en nuestro medio. La mayoría de los cánceres de ovario al momento de su diagnóstico se encuentran en estadios avanzados lo que explica su baja tasa de sobrevida. En nuestro país se hizo un estudio sobre cáncer en un período de 10 años (6) en el que se encontró que un 3% corresponde al cáncer de ovario.

Para nuestro trabajo hemos tomado como referencia el Hospital-Escuela, porque es un centro al que acuden pacientes de los distintos departamentos, haciéndose tratamientos multidisciplinarios, por lo que la población de estudio en esta tesis es una muestra representativa de la frecuencia, pronóstico y sobrevida del cáncer del ovario en nuestro medio.

B. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA

El presente trabajo se orientará a ver la frecuencia del cáncer de ovario en sus diferentes tipos histológicos, en un período de 5 años, 1981-1985, evaluando su tratamiento multidisciplinario: quirúrgico, radio y quimioterápico; el control de los casos y la morbilidad.

Pretendemos también dejar identificados los casos para establecer un seguimiento adecuado y en el futuro tener el análisis de supervivencia. En estas condiciones, en nuestro medio no se ha realizado un estudio con el cáncer de ovario, por lo que creemos que es válido nuestro trabajo de tesis.

Además es necesario contar con tasas nacionales de la supervivencia con respecto al cáncer de ovario, para evaluar nuestros resultados, porque las informaciones obtenidas en otros países no reflejan la realidad de Honduras.

C. OBJETIVOS

1. Objetivos Generales

- i) Identificar la prevalencia de cáncer de ovario en el Hospital Escuela 1981-1985.
- ii) Determinar los resultados del tratamiento multidisciplinario en el cáncer de ovario.

2. Objetivos Específicos

- i) Determinar la frecuencia de los diferentes tipos histológicos del cáncer de ovario.
- ii) Determinar los diferentes estadios del cáncer de ovario, diagnosticados en el Hospital-Escuela, período 1981-1985.
- iii) Comparar las variables relacionadas con el cáncer de ovario:
 - a) Antecedentes personales:
 - Edad
 - Paridad
 - Uso de anticonceptivos y otros estrógenos exógenos.
 - Enfermedades asociadas: Tiroides, benignas de ovario, endometriosis.
 - b) Antecedentes heredo familiares:
 - Cáncer de ovario previo.
 - Otros tipos de cáncer: mama, endometrio, trompas, colon.
- iv) Enumerar los diferentes métodos usados para la evaluación de los tumores de ovario:
 - a) Pielograma intravenoso.
 - b) Enema Baritado.
 - c) Radiografía de tórax.
 - d) Ultrasonido.
 - e) Laparoscopia
- v) Identificar los resultados obtenidos en los casos que se efectuó:

- Lavado peritoneal.
 - Second look (operación de segunda vista).
- vi) Identificar los resultados obtenidos con las distintas modalidades de tratamiento:
- a) Quirúrgico.
 - b) Quimioterapia.
 - c) Radiación.
 - d) Solos o como tratamiento multidisciplinario.

CAPITULO II

1. MARCO TEORICO DEL CANCER DE OVARIOA. DEFINICION

Primero revisaremos aspectos generales del ovario, los cuales servirán para entender mejor a los distintos cánceres. El cáncer de ovario implica múltiples enfermedades malignas en un mismo órgano.

El comportamiento biológico y sus diferentes tipo histológicos dan espectros clínicos variados, los que establecen diversidad de manifestaciones entre los distintos cánceres de ovario; por ello no se puede hablar de cáncer de ovario sin hacer sus diferencias, así tampoco se puede hablar como si se tratara de un solo cáncer. También el ovario como unidad anatómica es un terreno fértil, para que actúe como órgano blanco de metástasis de cánceres como el de tubo digestivo, mama, etc.(27)

B. EMBRIOLOGIA

Los ovarios aparecen primero en el embrión humano como un escollo indiferenciado genital cerca de un mes después de la fertilización. Un engrosamiento del epitelio celómico llamado "mesotelio" es derivado del mesoderma primitivo, surge a través del borde medial y ventral del mesonefro del cual el tejido mesenquimatoso es derivado (13). Para las 6 semanas, la gónada primitiva, es histológicamente única y distinguible de los testículos. Para los 2 meses la corteza ovaíca se ha desarrollado.

Está generalmente aceptado que las células germinales originadas fuera del ovario y el tejido mesenquimatoso dan una elevación a las células del estroma ovárico, entonces el origen del tumor de células germinales puede ser extragenital, el origen de las células de la granulosa es controversial(14). No hay evidencia que el epitelio superficial produzca células germinales(1).

C. ANATOMIA

Los ovarios están situados a cada lado de la pelvis, inmediatamente entre el ligamento conjunto y las trompas de falopio, a unos 1.5-2 cms. enfrente de la sínfisis sacroilíaca, de forma ovoide y color rosado(14,18). Miden alrededor de 3.5 cms x 1.5 cms, aunque las cifras son muy variables(14).

Los ovarios son las glándulas genitales de la mujer. Están unidas al área posterior de los ligamentos conjunto por el ligamento mesoovárico y al útero medialmente por el ligamento útero-ovárico; pero lo de mayor importancia para la fijación es el ligamento suspensorio, el cual conecta al ovario con la pared pélvica. Es importante hacer notar, la relevancia de los linfáticos del ovario, los cuales forman una rica red envolviendo al folículo de Von Graff; los troncos colectores siguen una dirección ascendentes con los vasos útero-ováricos, cruzan los vasos ilíacos externos enfrente del uréter y terminan en los ganglios linfáticos lumbo-aórticos (1).

D. EPIDEMIOLOGIA

En los Estados Unidos una de cada 70 niñas nacidas vivas desarrollarán cáncer de ovario alguna vez durante su vida.(27). El cáncer de ovario es la principal causa de muerte de todos los cánceres ginecológicos (24,28), representa la cuarta causa más común de muerte en mujeres, excedido solamente por el cáncer de mama, colon y pulmón(22).

Aproximadamente 1,800 nuevos casos son diagnosticados anualmente en los EE.UU., 11,000 de estas pacientes morirán por esta enfermedad, la supervivida global de todos los estudios es de 30% (22). La mortalidad del cáncer de ovario tiene su pico en los períodos pre y postmenopáusico(21), con su mayor incidencia de los 40 a 60 años (22). Es raro en la edad temprana como en la edad tardía(22).

El cáncer de ovario y su incidencia varía de acuerdo con la localización geográfica, se ve más a menudo en países industrializados (1,14,17,22), excepto en el Japón(1). Se observa con una menor incidencia en Oriente y América Latina(22). Registros efectuados en los EE.UU. en los años 1969-1971 reportaron que los tumores de ovario constituían 5.2% de todos los cánceres en las mujeres blancas y un 4.3% en las mujeres negras(1). Otros reportaron que se observaba 15% más en las blancas con respecto a las negras (14).

En 1983 la incidencia de cáncer de ovario fue de 4%, teniendo un porcentaje de mortalidad en 6% (14).

E. ETIOLOGIA

El ovario está indirectamente expuesto al ambiente externo a través de la vagina, útero y trompas de falopio y tal exposición puede volverlo susceptible a agentes infecciosos del ambiente (22).

Se habla de un probable agente etiológico o potenciador, que puede entrar a la cavidad peritoneal a través del canal genital inferior, extendiéndose transcervicalmente y ascendiendo a través del útero y trompas. Casos controles estudiados tratan de determinar posibles sustancias involucradas que pueden estar asociadas con el desarrollo de estas neoplasias. Estudios epidemiológicos no tienen identificado un factor de peso predisponente asociado con el cáncer de ovario, pero si se nombran muchas características en pacientes que de una u otra manera se vinculan a aumentar el riesgo de padecerlo (14).

A continuación mencionaremos dichas entidades:

- Los asbestos: conocidos por causar el mesotelioma pleural y peritoneal, se ha investigado la posibilidad de relacionarlo con el cáncer de ovario, estos se encuentran en talcos cosméticos, los cuales se usan en

preservativos, diafragmas(22). El asbesto se encuentra más asociado con el cáncer de ovario de tipo epitelial(22). Con la aplicación genital de talcos(17), ha sido demostrado su rápido ascenso dentro de la cavidad peritoneal (22).

- Los Anticonceptivos Orales: se cree que disminuyen el riesgo a padecer cáncer de ovario con respecto a la población que no los usa (13, 16,21). Esto es una evidencia que sugiere que lo hormonal puede jugar una parte importante en la biología de las neoplasias malignas del ovario. También la tendencia del cáncer epitelial de ovario que ocurre con mayor frecuencia después de la menopausia (22).

Fathella expone su teoría en la cual refiere que "las incessantes ovulaciones son un mal hábito", el cual aumenta el riesgo a padecer el cáncer de ovario (17).

- El embarazo: puede ejercer cierto grado de protección (17,22), de acuerdo con una teoría las mujeres que vivieron hace algunas generaciones ovulaban unas cuantas veces durante su vida, debido a sus embarazos continuos, observándose con esto poco desarrollo de cáncer de ovario(22).

Tomando la prevalencia en ciertos grupos individuales, como las monjas y las mujeres casadas nulíparas, sugiere que las ovulaciones incessantes, ininterrumpidas por el embarazo pueden predisponer a desarrollar neoplasias(14). Se cree que puede tener relación la temprana edad en el primer embarazo con el desarrollo de cáncer de ovario(17).

- Las infecciones virales: se cree que pueden estar relacionadas con el desarrollo de cáncer de ovario (17). Aunque hay otros autores que refieren que diferente del cáncer de cérvix los agentes infecciosos incluyendo los virus, no se relacionan con el cáncer de ovario(14).

Se ha hecho un estudio sobre el posible papel de parotiditis viral en la etiología del cáncer de ovario debido al involucramiento de las gónadas en infecciones por parotiditis viral (19).

- También está asociado el aumento de cáncer de ovario a la raza, como la caucásica (14).
- La radiación (14), el grupo sanguíneo, la dieta, consumo de hormonas no contraceptivas(17), se cre que guardan relación pero no se han efectuado estudios grandes que nos aseguren su participación en el cáncer de ovario.

F. SINTOMAS Y SIGNOS

El cáncer de ovario desafortunadamente es considerado como una enfermedad silenciosa, la cual raramente causa síntomas en sus estadios iniciales (8,22,24,27).

Hay signos y síntomas generales que son comunes a todos los tumores de ovario y entre ellos tenemos(1):

- Un tumor mediano puede causar malestar y dolor moderado en área abdominal inferior.
- Un tumor al ir aumentando de tamaño empieza a presentar síntomas compresivos, como será una disuria por compresión vesical, constipación por presión en el recto y también presencia de inflamación en el abdomen (1, 13,24).

Los estudios efectuados por Allan M.S. y Herting A.T., publicados como "Carcinoma del Ovario", encontraron que ciertos síntomas y signos se presentaban en un orden que a continuación mencionaremos(1):

<u>SINTOMAS</u>	<u>No. DE CASOS</u>	<u>% DE CASOS</u>
- Dolor en área abdominal inferior	143	54
- Crecimiento abdominal	142	53
- Pérdida de peso	75	28
- Alteraciones gastrointestinales	57	21
- Alteraciones genitourinarias	53	20
- Sangrado vaginal anormal	49	18
- Presión pélvica	46	17
- Dolor posterior (área lumbar)	36	13
<u>SIGNOS</u>		
- Masa pélvica	230	87
- Masa abdominal	203	77
- Ascitis	82	31 (1)

G. HISTOPATOLOGIA1. Generalidades

El ovario puede ser considerado como el que incluye 3 componentes funcionales y anatómicos:

- a) El epitelio superficial.
- b) Las células germinales.
- c) El estroma: compuesto de cordón sexual y células mesenquimatosas (22).

Cada uno de estos componentes da origen a los diferentes tipos de tumores.

2. Clasificación histopatológica de las neoplasias de ovario.

Los tumores epiteliales representan la mayoría de estos tumores con un 85%, también se deben mencionar los tumores más raros y los tumores metastásicos que involucran el ovario (24).

I. Neoplasias derivadas del epitelio celómico

- a) Tumor seroso.
- b) Tumor mucinoso.
- c) Tumor endometrioides.
- d) Tumor de células claras.
- e) Tumor de Brenner.
- f) Carcinoma indiferenciado.
- g) Carcinosarcoma y tumor mixto mesodermial.*

II. Neoplasias derivadas de células germinales

A. Teratoma

1. Teratoma maduro

- Teratoma sólido adulto.
- Teratoma quístico (quiste dermoide)
- Struma ovarii.
- Neoplasias malignas secundariamente originadas de teratoma quístico maduro.

* Las neoplasias epiteliales presentan las variantes: benigna, bajo grado malignidad y malignas en todos sus tipos.

2. Teratoma inmaduro.

- B. Disgerminoma.
- C. Carcinoma embrionario.
- D. Tumor de seno endodérmico.
- E. Coriocarcinoma.
- F. Gonadoblastoma.

III. Neoplasias derivadas del estroma gonadal especializado.

- A. Tumor de células de la teca granulosa.
 - 1. Tumor de la granulosa.
 - 2. Tecomas.
 - 3. Mixtos.
- B. Tumor de sertoli-leydig.
 - 1. Arrenoblastoma.
 - 2. Tumor de sertoli..
- C. Gynandroblastoma.
- D. Tumor de células lipídicas.

IV. Neoplasias derivadas del mesenquima no específico.

- A. Fibroma, hemangioma, leiomioma, lipoma.
- B. Linfoma.
- C. Sarcoma.

V. Neoplasias metastásicas a ovario.

- A. De tracto gastrointestinal (Krukemberg).
- B. Mama.
- C. Endometrio.
- D. Linfoma.
- E. Otros.

H. ESTADIOS DEL CANCER DE OVARIO SEGUN LA F.I.G.O.

1. Generalidades

El esquema de los estadios estándares de cáncer de ovario es de la "Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia" (FIGO)(1,14). Los estadios se basan en la exploración quirúrgica de las pacientes además de la evaluación clínica.

El cáncer de ovario es la única neoplasia ginecológica en que los estadios formales están incorporados con los estadios quirúrgicos. Apparently la enfermedad confinada a los ovarios puede tener diseminación microscópica en el momento de laparotomía. Las células pueden presentar exfoliación dentro de la cavidad peritoneal aun cuando el tumor está confinado a un ovario con una cápsula intacta, y esta condición se ha encontrado con frecuencia en 36% de los casos en una serie estudiada(14).

Piver y colaboradores (14), reportaron que 11.3% de estadio I y 23% de estadio II de la enfermedad, tenían involucrado ocultamente el diafragma. Los estadios quirúrgicos deben consistir en evaluación citológica peritoneal, de la pelvis, áreas paracólicas y diafragma, biopsia de diafragma o frotis citológicos, biopsia de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos, omentectomía y biopsia peritoneal pélvica y paracólica eventual.(14).

2. Clasificación de la F.I.G.O. por estadios para carcinoma primario de ovario.

ESTADIO I: Tumor limitado a los ovarios.

I.a Tumor limitado a un ovario sin ascitis.

- i) Sin tumor en la superficie externa, cápsula intacta.
- ii) Con tumor en la superficie y/o cápsula rota.

I.b Tumor limitado a ambos ovarios, sin ascitis.

- i) Sin tumor en la superficie externa, cápsula intacta.
- ii) Con tumor en la superficie externa y/o cápsula rota.

I.c Tumor en etapa I.a ó I.b pero con ascitis ó lavados peritoneales positivos.

ESTADIO II: Tumor que afecta a uno ó ambos ovarios con extensión a la pelvis.

II.a Extensión y/o metástasis a útero y/o trompas.

II.b Extensión a otros tejidos pélvicos.

II.c Tumor en etapa II.a ó II.b pero con ascitis ó lavados peritoneales positivos.

ESTADIO III: Tumor que afecta a uno o ambos ovarios, con metástasis intraperitoneales fuera de la pelvis y/o ganglios retroperitoneales positivos. El tumor está limitado a la pelvis verdadera con extensión histológicamente comprobada a intestino delgado o epiplón.

ESTADIO IV: Tumor que afecta uno ó ambos ovarios, con metástasis distantes. Si hay derrame pleural debe tener citología positiva para pertenecer al estadio IV. La presencia de metástasis en parénquima hepático equivale al Estadio IV.

Categoría Especial: Casos no explorados que se cree que son carcinomas ovariicos.

* Ascitis es un derrame peritoneal que en opinión del cirujano es patológico y/o excede claramente las cantidades consideradas como normales (12,13, 14,22,28).

Se ha efectuado también una clasificación del cáncer de ovario, empleada por "American Joint Comitee", (AJC): Tumor-ganglio-metástasis,(TNM). También usados por la "Unión Interamericana Contra el Cáncer" (UICC) (22). Pero no son usados actualmente.

I. COMPORTAMIENTO BIOLOGICO

La diseminación transcelómica es la más común para las neoplasias epiteliales.

Metástasis son comunes en el omento, en el canal paracólico, sobre la superficie inferior del diafragma, en todas las superficies de la cavidad peritoneal, sobre la superficie mesentérica y serosa del intestino. Diseminación linfática ocurre en un 100% de las metástasis de los tumores de células germinales del ovario, mientras los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos son involucrados cerca del 50% en tumores epiteliales avanzados (14).

Metástasis por vía hemática son infrecuentes, a esto se debe que las pacientes con enfermedad avanzada no tienen metástasis en el parénquima pulmonar ni hepático (FIGO Estado IV).

El tumor epitelial raramente envuelve el sistema nervioso central, y metástasis óseas son aún más raras (14).

La muerte por cáncer de ovario usualmente resulta de la progresiva inanición inducida por obstrucción intestinal. La carga de un tumor grande alrededor del intestino delgado y grueso y en su mesenterio, causan la obstrucción por compresión de la masa y las adherencias de la curvatura intestinal. La obstrucción a menudo es incompleta o intermitente por algunos meses antes que el paciente muera, curiosamente el tumor a menudo no invade el lumen del intestino (9).

J. CARACTERISTICAS CLINICO-PATOLOGICAS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE CANCER DE OVARIO.

1. Tumores epiteliales de ovario

Constituyen el grupo más común de tumores de ovario, su frecuencia es de 85-90% (13,21,22); caso contrario sucede en nuestro medio, donde se han realizado dos estudios con las neoplasias benignas de ovario; el primero de ellos realizado en el Hospital de Occidente, durante el período 1979-1984 (2), en el cual el Quiste Dermoides originado de células germinales, constituyó el 53% de todos los casos estudiados, siguiendo en orden descendente de frecuencia el cistadenomas seroso con un 27% y el cistadenoma mucinoso con un 14%, datos que no guardan correlación con lo referido en la literatura mundial.

El segundo estudio fue realizado en el Hospital Santa Teresa, en Comayagua, durante el período 1981-1983 (3), donde los resultados obtenidos fueron el de un 83.3% para los cistadenomas serosos, un 12.5% para los cistadenomas mucinosos y un 4.2% para los quistes dermoides acercándose más a lo referido a la literatura mundial.

La mayoría de los tumores epiteliales (90%), son vistos en pacientes de 45-65 años. Por debajo de los 40 años, las lesiones epiteliales son infrecuentes y la mayoría de las pacientes por debajo de los 30 años tienen tumores originados en células germinales (14,17,22,28). Cerca del 70% de los cánceres ováricos epiteliales se presentan en estadios III o IV (21).

Las variantes histológicas son:

- a) Seroso
- b) Mucinoso
- c) Endometrioides
- d) De células claras (mesonefroide)
- e) Tumor de Brenner
- f) Tumor Indiferenciado (1,15)

PORCENTAJE DE NEOPLASIAS EPITELIALES
DEL OVARIO POR TIPO HISTOLOGICO

T I P O	PORCENTAJE
Seroso	35-40
Mucinoso	6-10%
Endometrioides	15-20%
Mesonefroide	5-10%
Brenner	1%
Indiferenciado	10-15%

(14)

Los epiteliales tienen 3 variantes: benignos, de bajo grado de malignidad y malignos, 5 a 10% de los carcinomas serosos son de bajo grado de malignidad y 6% son mucinosos (14); es raro que se presenten en bajo grado de malignidad los tumores endometrioides; de células claras o tumor de Brenner(14).

Mientras que el 70% de los tumores serosos, 85% para los mucinosos y alrededor del 95% de Brenner y demás neoplasias ováricas son benignas, casi todos los tumores endometrioides y de células claras son malignos(13,14); constituyendo un 15% de todos los tumores epiteliales para aquellos de bajo grado de malignidad (13).

Las principales características de los diferentes tipos de tumores epiteliales son:

Carcinoma seroso:

Frecuentemente bilaterales(1,12,14,18). Tienen cuerpos de Psamoma abundante en las formas más diferenciadas; estos cuerpos son precipitaciones de inmunoglobulinas y calcio(1). La sobrevida a 10 y 20 años para los tumores de bajo grado de malignidad es de 90% y 75% respectivamente; para los tumores invasivos es de 24% a 18% (14). Se observan en pacientes post-menopáusicas, usualmente son pequeños, pueden ser quísticos o papilares a extremadamente sólidos y firmes (11,17).

Carcinoma mucinoso:

Son las más grandes neoplasias epiteliales, a menudo 20 cms o más de diámetro (14). Son multilobuladas, con áreas de necrosis y hemorragia (1,12,14). Bilaterales en 10 a 20% aproximadamente (12,14). Ocasionalmente la condición conocida como "Pseudomixoma peritoneal", está asociado con un carcinoma mucinoso (12,13,14). La tasa de sobrevida a 10 años es de 35 a 40% y de un 70-90% para los tumores de bajo grado de malignidad (1,14). No tienen cuerpos de Psamoma(1).

Tumor Endometrioides:

Semejantes a los componentes del cáncer de endometrio. (12,14,22). Se presentan como foco de endometriosis (12,14). Constituyen como 1/5 de todos los tumores malignos del ovario(1). Son bilaterales en el 30% de todos los estadios, pero solamente en un 13% de estadios I y IIa (1).

Tumor de células claras ó mesonefróma ovárico:

Tienen un nombre derivado de su estructura histológica que sugiere un origen mesonéfrico (1,12,14,22). Estas estructuras incluyen células claras similares a las vistas en carcinoma tubular renal, cerca de 1/4 de estos tumores están asociados a endometriosis, son bilaterales, raramente son sólidos (1,18). Son considerados más mortales, incluso cuando la lesión se ha limitado al ovario; la mortalidad suele acercarse al 35%, sea cual sea el tratamiento. Cuando hay extensión extra ovárica la salvación es prácticamente imposible (18).

Tumor de Brenner:

Representa de 2-3% de todas las neoplasias ováricas (14); la sobrevida en pacientes con tumor maligno de Brenner es pobre (14,18). Son pequeños unilaterales, generalmente benignos y rara vez aparecen en pacientes menores de 20 años(1).

2. Tumores de células germinales

Aproximadamente el 2% de todos los cánceres de ovario en los EE.UU. son de este origen, solamente el 2-3% de estas neoplasias son malignas. En pacientes menores de 21 años casi siempre son tumores de células germinales, de los cuales 1/3 son malignos (14).

Tumores benignos de células germinales se presentan frecuentemente y teratomas quísticos benignos son los más comunes en las mujeres menores de 30 años. En efecto cerca de 1/3 de todas las neoplasias benignas son de origen de células germinales y el tipo más común de estas es el disgerminoma. El tumor de senos endodérmicos carcinoma embrional y coriocarcinoma, cada uno representa 1% ó menos del total (22).

Los tipos de cáncer de células germinales y su relativa frecuencia se nombran a continuación:

TIPO HISTOLOGICO	PORCENTAJE APROXIMADO
Disgerminoma	50%
Teratoma	45-50%
Tumor de senos endodérmicos	1%
Carcinoma Embrional	1%
Oriocarcinoma	1%
Poliembrioma	raro
Formas Mixtas	3-5%

(14)

Disgerminoma

Constituye casi la mitad de las neoplasias de células germinales y cerca del 1% de todos los cánceres de ovario. Casi el 10% de los cánceres en pacientes menores de los 21 años, son disgerminoma y cerca del 80% de estos disgerminomas son en pacientes entre los 10 y 30 años (13,14,22). Debido a esta distribución por edades el disgerminoma representa por lo menos 1/4 de los cánceres vistos durante el embarazo (13). Típicamente se presenta como una masa anexial, sólida, unilateral, apareciendo microscópicamente similar a algunas neoplasias epiteliales. Pueden ser grandes, un diámetro de 20-30 cms. no es infrecuente, sólo de un 5-10% son bilaterales (14). Histológicamente estos tumores son la contraparte de los Seminomas de testículo (12,13,14,18). El disgerminoma es visto en pacientes con varios tipos de disgénesis gonadal y síndromes andrógenos, raramente se asocia a la elevación de gonadotropina coriónica humana (1,14). Al hacer la confirmación de su diagnóstico por laparotomía, se encuentra generalmente en estadio I en un 75%, su diseminación cuando se presenta es por vía linfática (14,22). Son radiosensibles y radiocurables (18,22,28).

Teratoma Inmaduro

El teratoma inmaduro constituye el segundo más común de las neoplasias malignas de células germinales de ovario, apareciendo en el 40-50% de todos los casos. Las 3/4 partes de estos tumores se encuentran en la edad de 21 años. (14). Las lesiones son grandes y lobuladas similares al disgerminoma. Histológicamente difícil diferenciarlo de un teratoma quístico benigno. La bilateralidad es infrecuente y es vista en un 2% de los pacientes. Cerca de 2/3 de los casos permanecen confinados a los ovarios, similar a los disgerminomas (14,18). El encontrar elementos maduros gliales en cavidad peritoneal, se asoció a pronóstico favorable (1,22).

El 98% de los teratomas quísticos del adulto son benignos y estos "quistes dermoides" del ovario, son neoplasias comunes en mujeres (1,19,22). Pueden constituirse por tejidos derivados de dos o las tres capas germinales con células embrionarias (18).

Tumor del Seno Endodérmico

Es un tumor raro, constituye menos del 1% de todas las neoplasias de células germinales del ovario. Referido como el tumor del "saco vitelino" (22,28), representa una neoplasia de estructura embriológica primitiva del mesénquima extraembrional (14). Son tumores sólidos, blandos, con áreas ocasionales quísticas, raramente son bilaterales, histológicamente se encuentran los cuerpos de Schiller-Duval y son caracterizados por glóbulos hialinos que contienen alfa-fetoproteína y alfa-1-antitripsina. La alfa-fetoproteína es usada como un marcador sérico del tumor (13,14,28); lo mismo que la alfa-1-antitripsina (1).

Son caracterizados por rápido crecimiento, la edad promedio a la que se presentan es a los 19 años, carece de alteraciones endócrinas(1).

Carcinoma Embrional

Es un tumor raro, idéntico al carcinoma embrional visto en los hombres y distintamente diferente del tumor del seno endodérmico. Kruman y Norris, reportaron 15 casos con un rango de edad de 4 a 28 años, de los cuales 7 fueron pre-púberes. Interesantemente estos tumores tienen estroma funcionando y precosidad isosexual, gravindex (+) y desórdenes menstruales (14,22). Los 15 casos fueron tumores unilaterales. La sobrevida a 5 años en esta serie fue de 50% de tumores confinados a los ovarios y 39% para todas las pacientes (14). Usualmente tiene hormona gonadotropina coriónica y alfa-fetoproteína (22).

Coriocarcinoma

Se han reportado cerca de 100 casos, la mayoría son adolescentes, puede ser visto en combinación con otros tumores de origen de células germinales, usualmente teratoma inmaduro (13,14). Se presenta bilateral, compuesto de citotrofoblasto y sincitio trofoblasto. Es de origen ovárico no gestacional (13). Se presenta como parte del tumor mixto de células germinales, puede estar asociado a un embarazo ovárico. La subunidad de gonadotropina coriónica humana es un marcador para esta neoplasia (19,22).

Poliembrioma

Se han reportado solo 7 casos de este tumor (1,22). Contiene elementos similares a las estructuras embrionales y extraembrional. Tiene tejido trofoblástico y puede secretar gonadotropina coriónica humana. Solo 1 paciente en este grupo sobrevivió más de 1 año. Está asociado a otros elementos de células germinales, principalmente teratoma inmaduro. Es altamente maligno, en la mayoría de los casos demostró invasión de estructuras adyacentes y metástasis extensas intra-abdominales (22).

3. Tumores del Cordón Sexual del Estroma

Estas neoplasias son derivadas del mesénquima y del lóbulo cortical primitivo del desarrollo gonadal. Las células originadas en estas neoplasias

son células granulosa y células de la teca (cada una de las cuales puede ser luteinizada), células de sertoli-Leydig, y células del estroma (14). Estas neoplasias representan cerca del 6% de todos los tumores ováricos y constituye 5-10% de todas las neoplasias ováricas. A menudo son referidos como tumores femenizantes.(28).

Tumores de la teca granulosa

Tumores de la granulosa y células de la teca, son los más comunes de los carcinomas estromales. Tumores de la granulosa puros, tienden a tener un crecimiento indolente y con muertes a los 15 a 20 años después del diagnóstico, mientras que la sobrevida a los 10 años es de 88% y 93% (14). La sobrevida a los 20 años es reportada por debajo de 60% en pacientes que son seguidas de cerca (14). Constituyen el 6-10% de todas las neoplasias ováricas. Son bilaterales en solo el 5% de todos los casos (1,13). Son divididos en 3 grupos: tecomas, tumores de células granulosa, y las combinaciones de ambos elementos(1).

Tumor de células de la granulosa

Cerca del 75% de estos tumores son funcionales en pacientes pre-púberes, manifestados por pseudo-precosidad sexual. Células de la granulosa secretan estrógenos en grandes cantidades (14,17). En el grupo de edad reproductiva, las pacientes presentan irregularidades menstruales, como sangrados intermenstruales. En pacientes postmenopáusicas hay sangrados uterinos, hipertrofia uterina, aumento del tamaño de las mamas. (1,12,22) Son bilaterales en solo el 5% de todos los casos (12,14,22) Su pronóstico es excelente y la sobrevida a 10 años es de 75-90% (13).

Tecomas

Constituyen 1/3 de los tumores de la granulosa, raramente malignos(14). Usualmente unilaterales y no alcanzan gran tamaño, entre 5-10 cms y son sólidos. Pueden presentarse con ascitis, 7 de 23 pacientes estudiadas con este tumor la tenían(1).

Tumor de células de Sertoli-Leydig

Arrenoblastoma y Androblastoma son sinónimos (11,12,14,18,22,28). Las manifestaciones endocrinas más frecuentes son de masculinización(12,13). En los malignos la sobrevida a 5 años es 70-90%. Por lo menos el 95% de estos tumores son unilaterales (14,22). Afecta a las mujeres en edad reproductiva y es raro en la infancia(14,28). Solo en un 5% son bilaterales (12,22,28), y pueden encontrarse sólidos y hemorrágicos (1,28).

Ginandroblastoma

Es un tumor raro, resulta de combinación de elementos de las células de la granulosa, células de leydig (13,14) y túbulos de arrenoblastoma(12,14). Se consideran como productores de cambios feminizantes y virilizantes (1,18). Presentan producción de estrógenos y andrógenos (13).Usualmente benignos pero pueden hacerse malignos (12,13,14).

Gonadoblastoma

Usualmente se origina de la disgenesia ovárica en mujeres fenotípicas quienes a menudo son virilizadas. El gonadoblastoma por sí mismo es benigno, pero aproximadamente una mitad de estos tumores estarán asociados con disgerminoma (8,22).

Tumor de células lipídicas

Tumor relativamente raro, es como las neoplasias adrenales, apareciendo similar a la luteinización adrenal o células de Leydig(14). En él se encuentran incluídas las neoplasias que han sido designadas como células del hilio, tumores de Leydig, tumores de restos suprarrenales, luteomas del estroma ó musculinovoblastomas. Son unilaterales con frecuencia, y se encuentran en el hilio ó en la médula del ovario (1,12,13,14). Los cristales de Reincke vistos en células de Leydig maduras de los testículos, están presentes frecuentemente en estas neoplasias, lo cual es signo de lesión benigna (12,13).

Células del hilio

Presentan virilización, son sólidos, bien definidos, y con diámetro generalmente de 2 cms (1).

Tumores metastásicos

Cerca del 4 a 8% de los cánceres de ovario resultan de metástasis, más comunmente de mama o tracto gastrointestinal (1,14,18). El más común es el de Krukemberg, con lesión primaria en tracto gastrointestinal, particularmente del estómago (1). Se llama tumor de Krukemberg primario cuando después de la autopsia no hay otra lesión primaria que se identifique (1,12). Es invariablemente bilateral, de mediano tamaño, firme, se acompaña de ascitis frecuentemente (1,12). En algunos tumores metastásicos al ovario, la función endócrina puede ser el resultado de cambios del estroma ovárico no relacionado con el tipo de tumor presente. Aproximadamente un 30% de las mujeres que mueren por cáncer tienen metástasis ovárica en los estudios de necropsia y 20% de las que fueron sometidas a ooforectomía paliativa por cáncer mamario metastásico. En el 75% de los casos de tumor ovárico secundario, ambas gónadas están afectadas macroscópicamente y con raras excepciones, cuando hay metástasis a los ovarios, existe enfermedad metastásica en otras partes del cuerpo (13,18).

K. DIAGNOSTICO DE CANCER DE OVARIO

1. Generalidades

El diagnóstico del cáncer de ovario resulta más bien como un accidente y no como un triunfo de un método diagnóstico. Los medios para un diagnóstico temprano son limitados en extremo (28). Es importante tomar en cuenta los datos clínicos ya que los síntomas se pueden presentar algunos meses antes de efectuar el diagnóstico, por lo que debemos considerar como pacientes de alto riesgo a aquellas con variados y continuos síntomas gastrointestinales, urinarios, hormonales, alrededor de los 40 años (17,28).

La siguiente triada puede tomarse en cuenta para determinar las pacientes de alto riesgo para padecer cáncer de ovario(27):

- a) Mujeres de 40 años o mayores.
- b) Síntomas gastrointestinales persistentes en pacientes de 40 años o mayor, en las cuales no pueda definirse el diagnóstico.
- c) Una larga historia de disfunción o malfunción del ovario.

Todo esto nos ayudará a efectuar un temprano diagnóstico. Para el diagnóstico de este tipo de patología es necesario una periódica examinación pélvica (13,14,22,24,27), ya que la topografía de los ovarios excluye virtualmente la detección precoz de los tumores asentados en los mismos(9). El examen pélvico bimanual, puede revelar la presencia de la masa unilateral ó bilateral sospechando un tumor ovárico. El examen debe ser con buena relajación de la paciente y mucho mejor si se encuentra bajo anestesia (1).

El diagnóstico se basa clínicamente en 3 clases de síntomas que se producen en una fase tardía de la enfermedad:(9)

- a) Síntomas compresivos: debido al crecimiento del tumor primario e infiltración de los tejidos adyacentes.
- b) Síntomas de diseminación: producido por las implantaciones peritoneales, que se manifiestan por ascitis.
- c) Síntomas hormonales: pérdida de la feminidad, virilización ó hiperestrogenismo.

La intensidad de todos estos síntomas, varía ampliamente según el tipo histológico del tumor y la edad de la paciente. Por exploración clínica raramente se puede determinar la clase de tumor(9). Ha sido reportado que solamente un caso de cáncer de ovario se ha encontrado en cada 100,000 pacientes asintomáticas (8,12,27). Una variedad de efectos endócrinos mencionados previamente están relacionados con la presencia de cáncer de ovario (28). Entre el 60-70% de las pacientes con cáncer de ovario ya tienen una enfermedad avanzada(8). La his-

toria natural de estos tumores es tal que los pacientes mueren por efectos locales del tumor, tal como obstrucciones intestinales o de metástasis a distancia(8).

Exploración pélvica: también los descubrimientos pélvicos son de limitado valor en el diagnóstico, el médico debe estar alerta a lo siguiente:

- a) Masa en el anexo.
- b) Que la masa tenga relativa inmovilidad debido a la fijación y adhesiones al piso pélvico.
- c) Irregularidad del tumor.
- d) Relativa insensibilidad de la masa y bilateralidad.

Se ha descrito que el cáncer de ovario es duro, nodular a la palpación, pero pueden haber áreas quísticas, elásticas, suaves, y generalmente combinadas (1,28). Lesiones quísticas del ovario no son verdaderas neoplasias cuando son pequeñas. En una serie de 461 quistes pequeños de ovario, Muller y Wiltson, encontraron solamente 3% que eran neoplásicos y de estos solo 1/5 eran malignos. Los demás eran quistes de folículo de graff y de cuerpo lúteo(1). El diagnóstico de ovario se establece por el estudio patológico seguido a la resección quirúrgica de una neoplasia ovárica. Algunos test pueden ser de ayuda a la evaluación inicial preoperatoria(22).

2. Procedimientos diagnósticos

- a) Citología: es de limitado valor en el diagnóstico temprano (14,22).
 - Protis cervical o vaginal: puede revelarnos cuerpos de psamoma ó células malignas que pueden estar en relación con descubrimientos de un tumor oculto de ovario(22).
 - Aspiración de fondo de saco: ocasionalmente refleja células atípicas o malignas. Culdocentesis no será de éxito como método diagnóstico, pero puede ser de ayuda en pacientes quienes son clínicamente sospechosas por presentar un aumento del líquido abdominal(22). El procedimiento no es nada cómodo y ocasionalmente las células mesotelia-

les que se inflaman pueden dar falsos negativos (28).

- Estudio líquido ascítico: Si el líquido ascítico es sanguinolento, la probabilidad de carcinoma es mayor. También debe efectuarse estudio del sedimento en el líquido ascítico(1).
 - Citología peritoneal: Debe tomarse muestra en la sala de operaciones, se hace el lavado selectivo de cada diafragma y la pelvis ayuda a establecer la presencia ó ausencia de enfermedad, ante la ausencia de ascitis.
- b) Ultrasonido: puede ser de mucha ayuda en confirmar si el problema es por cáncer de ovario u otros (22). Por las características ultrasonográficas de la masa pélvica puede ocasionalmente descubrirse una neoplasia ovárica antes de ser operada, masas quísticas y sólidas pueden ser identificadas (14). La ultrasonografía no es de ayuda en el período peri o postmenopáusico, dado que la exploración quirúrgica es mandatoria independientemente de los resultados. Las diseminaciones a omento pueden ser detectadas por ultrasonido (14,18).
- c) Sonografía: su uso se ha empleado para hacer diagnóstico diferencial de masas pélvicas(19). Con este estudio no se detecta la enfermedad benigna o maligna, sí la arquitectura quística , sólida o septada del tumor, lo mismo que masas anexiales ocultas en pacientes selectos(22).
- d) Estudios radiológicos: una exploración de rayos X de la pelvis puede revelar la presencia de una masa de tejido blando, usualmente por la difusión de la imagen simétrica de la vejiga o del recto sigmoide. El examen puede ser de valor en la diferenciación de tumores de ovario de calcificaciones parciales, leiomiomas uterinos , teratomas maduros, tumores serosos(1). La presencia de dientes o fragmentos de mandíbula, pueden facilitar la identificación radiográfica de teratomas quísticos benignos, que son las neoplasias más comunes en pacientes menores de 25 años de edad (22). En cistadenocarcinomas, finas áreas de calcificación pueden ser notorias, debido a la presencia de cuerpos de

psamoma. Similares descubrimientos pueden ser vistos en tumores metastásicos(1).

- Radiografía de tórax: es necesaria para establecer la presencia de un derrame pleural el cual puede considerarse maligno, siempre y cuando no se asocie a otra patología, por lo que debe pensarse en cáncer de ovario hasta que se demuestra lo contrario(8,14,22).
- Serie gastroduodenal: indicada para desechar foco primario en tubo digestivo que puede dar metástasis a los ovarios (14,22).
- Pielograma intravenoso: raramente el PIV revela anomalías porque el cáncer de ovario afecta el tracto urinario bajo en un 2-3% de las pacientes, por lo que en general no modifica ni el diagnóstico ni el abordaje quirúrgico(22).
- Enema baritado: ayudará a desechar neoplasias malignas o inflamatorias en el colon, enmascarando una masa anexial(22).
- Tomografía axial computarizada: todavía no se ha comprobado su utilidad en la neoplasia de ovario como en otros tumores abdominales(22). Este procedimiento es importante cuando se está monitorizando la terapia(28). Se ha encontrado que este procedimiento diagnóstico tiene altas tasas de falsos negativos en pacientes que han sobrellevado una laparotomía de segunda vista (second look)(5).

e) Exámenes serológicos e inmunológicos

No son exámenes confiables(14). Varios marcadores químicos han sido usados, para lo cual podemos mencionar: cisteína aminopeptidasa, galactosil transferrasa, 5'-nucleotidasa y varios antígenos oncofetales, incluyendo antígeno carcinoembrionario(CEA), pero ninguno ha sido útil para el diagnóstico (13,14,28). Si sus niveles están elevados sirven en el monitoreo de la respuesta al tratamiento. La α -fetoproteína, está elevada en el tumor de seno endodérmico y es tal vez el único marcador específico de diagnóstico de un tumor de ovario(28). Aunque se dice que los tumores de células de la granulosa pueden presentar aumento excesivo de hormo-

nas estrogénicas; así como los disgerminomas pueden estar asociados a secreción de gonadotropina-coriónica, lo mismo que el Coriocarcinoma(1).

- f) Linfangiografía: usada en los últimos años, para contribuir a la información del estadio. No está indicada en la mayoría de los casos(22).
- g) Estudios endoscópicos: no aportan ningún dato de interés para el diagnóstico de cáncer de ovario (22).

- Laparoscopia y biopsia de áreas sospechosas: varios investigadores de la Universidad de San Diego, California, usaron laparoscopia para evaluar 60 mujeres con sospecha de neoplasia ginecológica. Las pacientes estuvieron en las edades de 16-89 años, con el 56% mayores de 50 años. El diagnóstico por laparoscopia fue hecho en 18 pacientes, para confirmar si eran malignas o benignas, ó para confirmar carcinomatosis peritoneal, y en 10 de estas (56%), fue encontrado un cáncer irrese- cable o enfermedad benigna que no requería cirugía. Todavía no se ha demostrado la importancia de laparoscopia en el diagnóstico del cáncer de ovario, al contrario el realizarla y tomar una biopsia puede diseminar una enfermedad localizada (19).

h) Estudios quirúrgicos

A diferencia de otros sistemas de estudios ginecológicos, la evaluación quirúrgica es esencial para el diagnóstico histológico, para decidir si se trata de un tumor benigno o maligno y para estudiar la enfermedad(22).

i) Otros

Se han efectuado estudios en cuanto a receptores LH (CGH) en tumores malignos y benignos de ovario; encontrándose que su presencia puede ser signo de efecto gonadotrópico de los tumores (26). También se efectuaron estudios en base a la concentración de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, con cáncer de ovario, encontrando función anormal del ovario en dichas pacientes (16).

L. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL CANCER DE OVARIO

1. Generalidades

Las neoplasias ováricas deben diferenciarse de las neoplasias benignas y quistes o hiperplasias. Además una variedad de condiciones ginecológicas pueden simular un proceso neoplásico, incluyendo abscesos tubo-ováricos, como un resultado de enfermedad pélvica inflamatoria, endometriosis, mioma uterino pediculado. Causas extragenitales para tumores pélvicos deben descartarse. Estos pueden incluir lesiones intestinales como diverticulitis, enfermedad intestinal inflamatoria o neoplasias intestinales. Un riñón pélvico o riñón en herradura, puede simular una neoplasia pélvica(14).

Es considerado como diagnóstico diferencial muy importante el leiomioma uterino; si éste está intraligamentado o íntimamente asociado al útero, puede ser difícil, si no imposible, el diferenciarlo de un tumor de ovario antes de la cirugía(1). Es difícil decidir por un examen clínico, si el tumor es benigno o maligno; si recordamos que los tumores benignos como fibromas, tecomas, cistadenomas mucinosos y algunos cistadenomas serosos grandes, producen ascitis probablemente por razones mecánicas o también porque el tumor por sí mismo secreta fluido. La presencia de ascitis no necesariamente indica cambios malignos. Meningoceles pre-sacros, cordomas o neurofibromas y otros tumores raros de tejido blando o huesos pélvicos pueden sugerir un tumor de ovario bajo ciertas circunstancias. En jóvenes ganglioneuromas retroperitoneales y gliomas, también pueden ser clínicamente confundidos como un tumor de ovario(1). Carcinoma primario de trompas de falopio, que es raro, la mayoría de los casos ocurren en pacientes de 40-55 años de edad, cerca de la edad del período de cesación de la menstruación. Salpingitis y esterilidad, pueden preceder su desarrollo. Se puede palpar el tumor en la región anexial, en acerca del 80% de las pacientes, pero el diagnóstico es raramente hecho antes de la cirugía (1).

M. PRONOSTICO DEL CANCER DE OVARIOGeneralidades

La sobrevida a 5 años de todos los estadios del cáncer de ovario, incluí dos todos los tipos histológicos, es entre 30 y 35%. La sobrevida por estadios, como ha sido reportado de Radiumhemnet en Estocolmo, se menciona en la tabla siguiente. Claramente el estadio del tumor es una determinante importante de sobrevida. Además grados y subtipos histológicos son variables importantes. (14). La presencia de ascitis y frotis postivos de citología peritoneal disminuyen la tasa de sobrevida.

SOBREVIDA A 5 AÑOS EN PACIENTES CON CANCER DE OVARIO

ESTADIO	PORCENTAJE
Ia	89%
Ib y Ic	73%
IIa	71%
IIb y IIc	46%
III	16%
IV	3%

(14)

En un estudio de series selectas de pacientes con carcinoma de ovario, tratadas por varias instituciones, la tasa de sobrevida a 5 años, fue de 32% y a 10 años de 28% (1).

N. TRATAMIENTO DEL CANCER DE OVARIO

1. Generalidades

Los resultados del tratamiento en el cáncer de ovario son pobres, y nuevas modalidades de tratamiento no han tenido un mayor impacto. La tasa de sobrevivencia a 5 años en pacientes con estadio II de la enfermedad, es menor que un 50%, y en pacientes con estadios III y IV de la enfermedad, menos del 10%. Consecuentemente muchos experimentos se han hecho para mejorar el tratamiento primario de este tumor agresivo. Hay una considerable controversia alrededor de los méritos relativos de la cirugía, radioterapia, quimioterapia, usadas solas o en combinación en el tratamiento primario del cáncer de ovario, con un intento curativo(8). Otros autores, refieren que el manejo ha progresado con la combinación de terapias; éstas modalidades incluyen cirugía, radiación, quimioterapia, inmunoterapia y terapia hormonal. El manejo del cáncer de ovario debe ser de un modo tan agresivo como sea posible, sin producir una excesiva morbilidad y/o mortalidad. Es extremadamente importante precisar el estadio.(22,28).

Los que tienen cáncer epitelial se encuentran en un grupo de edad alrededor de los 40 años, mientras que las pacientes con cáncer de ovario no epitelial están usualmente en la infancia, adolescencia o en los primeros 20 a 30 años. Antes de especificar cada modalidad terapéutica específica, se hablará en general y posteriormente se describirán las variantes terapéuticas para cada tumor (28).

También es importante recalcar que el uso de los agentes quimioterapéuticos, singularmente o en combinación de cirugía extensa y de radioterapia, ha dado un significativo progreso en el tratamiento de mujeres con cáncer de ovario (20).

2. Tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario

La fase inicial del tratamiento es casi siempre quirúrgico; las pau-

tas para un buen manejo , se han discutido en revisiones recientes; se sabe que la intervención quirúrgica puede beneficiar de muchas maneras al paciente, sobre todo en estadios iniciales de la enfermedad(8).

A. Laparotomía

Se recomienda una incisión media infra y supra-umbilical amplia para facilitar la extirpación del tumor en todos sus límites y la observación de toda la cavidad abdominal, que también incluye:

- a) Palpación de las vísceras y superficie peritoneal parietal, con biopsia de cualquier zona sospechosa, aunque ésta parezca pequeña e inocua(8,22).
- b) Lavado con agua salina en ambos diafragmas y pelvis(22). Aunque es referido por otros autores, que en ausencia de líquido peritoneal o ascitis, deben practicarse 3 lavados de la superficie peritoneal, a los lados del colon ascendente y descendente, así como de las superficies peritoneales de la pelvis, con 40-50 ml de solución salina fisiológica que pueden colectarse y enviar a estudio citológico (13).
- c) Recorrer la longitud del intestino grueso para observar si hay enfermedad serosa o del mesenterio (22).
- d) Es importante mencionar que todo líquido peritoneal encontrado al abrir la cavidad peritoneal debe ser aspirado y enviado a estudio citológico(13).
- e) Debe tenerse muy en cuenta el cuidado de observar y palpar todas las superficies peritoneales, incluyendo la cara inferior del diafragma, la superficie del hígado y el mesenterio del intestino delgado y grueso. Debe hacerse omentectomía, escisión de cualquier segmento sospechoso, lo mismo que de la correa paracólica, superficie diafragmática, peritoneo pélvico (8,22).

El tratamiento quirúrgico incluye el estudio quirúrgico primario para pacientes con enfermedad limitada a la pelvis y cirugía citoreductiva para pacientes con estadios avanzados de la enfermedad (14).

2.1 Tratamiento quirúrgico en estadios tempranos del cáncer de ovario epitelial.

El cáncer confinado a los ovarios, útero o trompas, debe tratarse con la extirpación de estas estructuras y por una omentectomía infracólica, ya que el omento puede albergar patología microscópica (13,14,22). De este procedimiento dependerá la supervivencia cuando hay enfermedad localizada (8). También se recomienda la resección de la porción distal del epiplón o cualquier parte de éste adherida a estructuras pélvicas, como biopsia(8). La tasa de supervivencia a 5 años es de solamente 60-70% para pacientes en estadio I, reflejando la necesidad de un buen estudio quirúrgico para detectar lesiones metastásicas ocultas, pues el cáncer de ovario, es la única neoplasia ginecológica en la que el estadio puede ser cambiado durante el tratamiento o después de un reporte histológico. Ese estadio está basado en el hallazgo quirúrgico (28).

En estadios Ia, Ib y Ic además de aspiración del fluido y lavado peritoneal y estudios citológicos de estos, está considerado histerectomía, salpingooforectomía bilateral, apendicectomía y omentectomía (13,22,28). En pacientes de edad reproductiva que desean mantener la fertilidad un solo ovario y trompa pueden ser extirpados si:

- a) La enfermedad está confinada a un ovario (Estadio Ia).
- b) Lavados peritoneales negativos.
- c) Que no hayan excrecencias en la superficie del ovario.
- d) Que la evaluación histológica de la pelvis, ganglios linfáticos para-aórticos y omento sean negativos.

- e) Las pacientes con tumores como disgerminoma, mucinosos y de células de la granulosa pueden ser tratados también con un manejo conservador (22).
- f) La paciente reunirá los requisitos para poder mantenerse en control.

Idealmente las decisiones clínicas en la mesa de operaciones sobre la conservación del útero, la trompa opuesta y el ovario, son hechas después de discusiones preoperatorias extensas con la paciente (28).

2.2 Tratamiento quirúrgico primario en estadios avanzados de cáncer de ovario.

Los reportes de Aure y colaboradores, de 990 pacientes tratadas en 1960 sugirieron que la sobrevivencia para los estadios II y III de las que tenían una resección completa de tumor avanzado, son mejores que aquellas en las cuales las resecciones fueron incompletas(14). Reportes de Griffiths, Hacker y Berek, también indicaron el valor de la reducción del tamaño del tumor antes de iniciar la quimioterapia. El tumor residual "óptimo" se define como la resección de todas las grandes masas tumorales dejando de 1.0 a 2 cms; los pacientes en estos casos tienen sobrevivencia tal como si no hubiera quedado tumor macroscópico. En estos tumores se recomienda la cirugía citorreductiva inicial, que debe realizarse siempre y cuando sea posible, sin dañar estructuras anatómicas vitales, y consiste en quitar la mayor cantidad posible de tumor, con lo que hay una mejor respuesta a la quimioterapia.

La base del tratamiento en cáncer de ovario incluye una laparotomía inicial, con extirpación del tumor primario, estadio exacto de la enfermedad y máxima reducción del tamaño del tumor.

En general la operación para una enfermedad primaria típicamente consiste en:

- a) Histerectomía abdominal total (HAT).
- b) Salpingooforectomía bilateral (SOB).
- c) Omentectomía total.
- d) Resección de tumores paracólicos y peritoneales.
- e) Ocasionalmente resección de intestino o parte baja del tracto urinario.

La cirugía citorreductiva óptima efectuada de esta manera, puede hacerse en el 60-80% de las pacientes con enfermedad avanzada (estadio III, IV) (14.). Pacientes sin ascitis tienen un período de sobrevida de 32 meses, comparado con 12 meses de las pacientes con ascitis presente al momento del diagnóstico.

Es importante hacer notar que la resección intestinal es requerida en un 5-10% de todas las operaciones citorreductivas primarias. En la mayoría de los casos involucran el íleon distal, ciego y colon sigmoide, la morbilidad de la resección intestinal en estas circunstancias es baja. Resección urinaria inferior involucra cistectomía parcial o resección de la porción del uréter distal en 2-3% de las operaciones primarias. El factor de mayor importancia para el pronóstico es el tamaño del tumor residual (13,28).

2.3 Tratamiento quirúrgico de tumores no epiteliales

El tratamiento quirúrgico es el mismo por estadio, pero es importante hacer notar ciertos procedimientos en algunos de estos tumores. En los tumores de células germinales como los disgerminomas, la posibilidad de salvar un ovario es justificada por la naturaleza del tumor y la preservación de la fertilidad en una paciente joven (1,18), siempre y cuando el tumor esté en el estadio Ia (13). En pacientes multíparas en

las cuales la preservación de la fertilidad no es vital, no es razonable el dejar un ovario (1).

Se desconoce el grado de riesgo en el tratamiento conservador, pero pueden presentarse recurrencias en un 20-80% (13,14). El tumor del seno endodérmico y el teratoma inmaduro deben ser tratados con HAT más SOB y poliquimioterapia con 3 medicamentos (13).

Para el carcinoma embrional, coriocarcinoma, poliembriona, se emplean dichas modalidades quirúrgicas dado el comportamiento agresivo de este tipo de tumores (13,14,28).

El tratamiento de los tumores de células de la teca-granulosa, es básicamente quirúrgico en estadio I.- Los demás estadios parecen beneficiarse de radioterapia y quimioterapia. Los tumores de la granulosa en edad reproductiva se tratan conservadoramente (13). En grupos de edad pre-menopáusicos y post-menopáusicos, deben extirparse el útero, ambos anexos y el omento (13,28).

En los tumores de Sertoli-Leydig el tratamiento en general es conservador, son raros los tumores malignos y aún en ellos la mayor parte de las veces su tratamiento será conservador porque en un 95% son unilaterales y rara vez son agresivos (13,14, 28). En el tratamiento de los tumores metastásicos al ovario, es importante la resección de grandes masas pélvicas, hacer HAT + SOB porque siempre son bilaterales (14).

2.4 Reevaluación quirúrgica (Second Look)

Llamada también laparotomía de segunda vista, este concepto tiene muchas interpretaciones. Una es que incluye a pacientes con enfermedad reconocida, en las que el tumor no fue adecuada-

mente extirpado en el tiempo de la primera cirugía, pero en quienes el tumor persiste después de la terapia coadyuvante. El otro grupo de pacientes lo constituyen aquellas a las cuales durante la primera cirugía se extirpó todo el tumor, dándose posteriormente una quimioterapia coadyuvante (21,28). Después de 6 meses a 1 año de tratamiento con quimioterapia, estos medicamentos pueden ser retirados en la ausencia de enfermedad macro y microscópica (14,28). También puede ocurrir que el tratamiento sea cambiado por mala respuesta a la quimioterapia coadyuvante, o que aunque haya tumor la respuesta a la quimioterapia es buena y la paciente continúa con el mismo esquema terapéutico(14). Cerca del 75% de las pacientes con una laparotomía de segunda vista, sobreviven 5 años sin evidencia clínica de la enfermedad, cuando el tratamiento ha sido adecuado y el estadio clínico de la enfermedad es I a II (14,22). Generalmente el "second look" es seguida de un curso de quimioterapia, típicamente consistente en 6-12 ciclos, haciéndose a pacientes clínicamente libres de la enfermedad. En realidad el second look no cambia el pronóstico del paciente con cáncer de ovario, pero es la única vía en la que al paciente puede asegurársele en bases objetivas el pronóstico de su enfermedad (22).

Si gran parte de la enfermedad está presente, se debe intentar reseca la mayor cantidad posible, para facilitar una respuesta a la quimioterapia de segunda línea (14). Si no se encuentra tumor, debe hacerse una evaluación de todas las vísceras intra-abdominales, múltiples lavados peritoneales para evaluación citológica y múltiples biopsias de la superficie peritoneal y de los ganglios retroperitoneales. Todo fluído encontrado en el abdomen debe ser llevado a evaluación citológica. Además por lo menos 5 lavados separados de 50 a 100 cc cada uno, deben ser tomados de la pelvis, las correderas paracólicas izquierda y de-

recha y ambas superficies del diafragma. Deben tomarse biopsias de estos sitios, como de las áreas previas de tumor (14,28).

Laparoscopia puede ser empleada en pacientes después de una laparotomía de segunda vista que haya resultado negativa para detectar recurrencias tempranas que eventualmente ocurren en un mínimo de 1/4 de estas pacientes. La terapia de segunda línea o de salvamento es ventajosa y el único recurso en el manejo de este tipo de pacientes (14). Berex y colaboradores, reportaron que siguiendo solo 6 meses de quimioterapia combinada, muchas pacientes con hallazgos laparoscópicos negativos, tuvieron sobrevida a 5 años. La técnica de visibilidad fue satisfactoria en un 72% de los casos. La laparoscopia no puede sustituir una laparotomía de segunda vista. Una de las complicaciones de laparoscopia es la perforación intestinal, la que puede ocurrir en un 10% de las pacientes en las que se hacen estos procedimientos (14).

2.5 Cirugía citorreductiva secundaria

En una revisión de cirugía citorreductiva secundaria de la UCLA, quienes tuvieron resección óptima del tumor, tuvieron un significativo período de sobrevida en relación a las no operadas. La posibilidad de una resección óptima en estos procedimientos, fue de 38%, comparado con el 60-80% para aquellas que la tuvieron en una cirugía primaria. El tiempo promedio de sobrevida para aquellas que llevaron a cirugía citorreductiva secundaria fue de 20 meses comparado con 5 meses del grupo no óptimo. Pacientes con tumores pequeños menores de 5 cms antes de la resección, tuvieron mejores resultados con promedio de 20 meses comparados a 6 meses con tumores más grandes. Para pacientes con respuesta incompleta a la quimioterapia y que el tumor se descubrió en laparotomía de segunda vista se debe hacer un intento por resecar la enfermedad residual(14).

Se han efectuado estudios en cuanto al second look, haciendo notar que dicho procedimiento es una operación difícil, ya que algunas de las áreas que hay que explorar cuidadosamente es la parte alta que incluye el páncreas y duodeno, nivel al cual los ligamentos infundibulopélvicos se vacían en la vena cava(28).

En el tiempo de laparotomía de segunda vista se han encontrado metástasis diafragmáticas en un 3%, en omento en 11%, otros tejidos abdominales 9%, saco peritoneal posterior en 9%, ganglios linfáticos para-aórticos 12% y ganglios linfáticos pélvicos 9% (20).

3. Quimioterapia en el cáncer de ovario

La quimioterapia ahora constituye un tratamiento indispensable, capaz de producir curación sobre tumores epiteliales, de células germinales y del estroma gonadal. Desde 1979 un agente quimioterapéutico del grupo de los alquilantes fue probado para el tratamiento del cáncer epitelial. La quimioterapia es empleada aun en estadios avanzados de la enfermedad y también es claro su papel como coadyuvante en estadios tempranos. El tratamiento de la droga es usualmente en la forma de terapia coadyuvante siguiendo a la cirugía como tratamiento primario (28).

A continuación describiremos los agentes más usados para este tipo de terapia:

- 3.1 Agentes alquilantes: son los más altamente estudiados para el tratamiento del cáncer de ovario (8). En estudios realizados en 1000 pacientes se encontró una respuesta de 35-60% en las que se trataron con variedad de agentes alquilantes. No hay evidencias que un agente alquilante sea superior sobre los otros(8). Estos son usados por períodos largos de tiempo;

incluyendo clorambucil, ciclofosfanida y tiotepa(21), mostaza L-Fenilalanina (L-PAM o melfalán). Es claro que los pacientes que responden a este tipo de tratamiento viven mucho más tiempo que los que no responden (8,22,28).

a) El melfalán

Es ampliamente usado como agente oral con mínima toxicidad(22).

b) El cis-platino

Es el más nuevo agente intravenoso, puede ser la única droga más efectiva contra el cáncer de ovario (22). Tiene un efecto escaso sobre la médula ósea. La ototoxicidad es rara, la nefrotoxicidad puede ser evadida mediante una buena hidratación y régimen diurético antes de seguir con la administración de este fármaco; náuseas y vómitos ceden por la tarde del primer día en que se administra (8,22,28).

c) Adriamicina o doxorubicina

Comúnmente empleada en el tratamiento del cáncer de ovario, la pérdida del pelo es inevitable, pero el crecimiento del pelo vuelve después de retirar la droga. Las cardiomiopatías por doxorubicina se presentan raramente y si alguna vez se presentaron fue excediendo la dosis de 450 mg/m^2 . Pacientes con falla cardíaca o historia de infarto al miocardio no son tratadas con esta droga (8,22).

d) Hexametilmelamina (HMM)

Es un derivado triaceno y el más nuevo agente oral extensamente estudiado en ensayos clínicos, tiene aparente ausencia de resistencia cruzada con agentes alquilantes(8). Mientras está activo contra el cáncer de ovario, la droga causa considerable malestar e irritación gastrointestinal,

esto puede limitar su efectividad, siendo usado diariamente por 2 semanas en un ciclo de tratamiento de 3 semanas(22). Ha producido respuesta en un 42% (14). Otros mencionan un 40% de efectividad (8), puede producir neurotoxicidad, lo mismo que mielosupresión(8).

- 3.2 Antimetabolitos: tienen limitado su uso en el cáncer de ovario y las nitrosureas son inefectivas(8).

Combinación de quimioterapia: es indicada para prolongar el intervalo entre el inicio de la quimioterapia y progresión de la enfermedad cuando se compara con los agentes alquilantes simples (22). La quimioterapia de segunda línea es solamente de moderada efectividad cuando es usada en el grupo de resistencia a los alquilantes (8). Alrededor de 10 a 12 meses es la sobrevida media en aquellos pacientes tratados con un solo agente alquilante, por lo que debido a esto se estudió la combinación de drogas (8). Se habla de varias combinaciones de drogas para el tratamiento inicial de pacientes que tienen enfermedad residual siguiendo una resección quirúrgica óptima (22). Las combinaciones más usadas son:

- a) Ciclofosfamida, Doxorubicina (Adriamicina), Cis-Platino(CAP)
- b) Ciclofosfamida, Hexametilmelamina, Doxorubicina(Adriamicina), Diaminodicloroplatino (Cis-platino)(CHAD).
- c) Hexametilmelamina, Ciclofosfamida, Metrotexate (A-Metroptérín) y 5-Flouracilo (HEXA-CAF).

Las combinaciones tienden a seleccionar drogas con diferentes mecanismos de acción letal celular, diferente toxicidad y conocida efectividad individual (21). Las combinaciones de quimioterapia han mejorado la respuesta en un 22-91% con remisiones completas de 10-69% (22).

3.3 Quimioterapia por estadios: estadios I y II: en pacientes con enfermedad residual grande es necesaria la combinación de la cirugía con la quimioterapia (22). Si no hay enfermedad residual grande, pero lavados y estudiado el líquido ascítico contienen células malignas, se administra quimioterapia (21,22). Estudios efectuados refieren que la quimioterapia del cáncer de ovario en estadio I tiene valor (28).

Pacientes con estadios Ia y Ib con tumores bien diferenciados o moderadamente diferenciado, fueron tratados con melfalán u observación, no hubo mayor diferencia entre ambos grupos con respecto a la sobrevida (22).

En otras instituciones se prefiere la quimioterapia con agentes alquilantes como el melfalán como antes ha sido expuesto o si no el uso de clorambucil para tratamiento postoperatorio. Por lo general los medicamentos son usados por 6-12 meses posterior a los cuales las pacientes clínicamente libres de tumor son llevadas a una segunda laparotomía (second look), si después de ésta no se encuentra signos de enfermedad el tratamiento es suspendido. La quimioterapia no se recomienda en tumores de bajo grado de malignidad porque el pronóstico es bueno y se curan con cirugía sin correr el riesgo de que la paciente presente leucemia posterior a la quimioterapia(13).

Estadios III y IV: hay estudios que muestran que los agentes alquilantes únicos curarán pacientes en Estadios III con enfermedad óptima residual. El tratamiento continuo y agresivo debe emplearse para que las pacientes con enfermedad diseminada se mantengan vivos por algún tiempo. Por lo que han realizado estudios a base del tratamiento con melfalán, en estadios III y IV de la enfermedad, motivado por la alta tasa de metástasis fuera de la pelvis en el cáncer de ovario, debido a la ausencia de síntomas tempranos que nos indiquen el problema (20).

También hay estudios con respecto a la poliquimioterapia, que viene a ejercer cierta ventaja en relación al uso de un sólo medicamento. El tratamiento con combinaciones de medicamentos es superior al de un solo medicamento en el cáncer de ovario avanzado (13). Hay combinaciones agresivas de quimioterapia, como un agente alquilante y cis-platino ó de 3 drogas como un agente alquilante, cis-platino y doxorubicina, siendo más probable la curación, esto más que todo se refiere a los pacientes con enfermedad residual óptima, con los nódulos más grandes menores que 1 cm. (22). En enfermedad sub-óptima, con tumor residual mayor que 1 cm, se emplea quimioterapia combinada.

Doxorubicina es continuada hasta que sus dosis acumulativas alcanzan 400-450 mg por m². Las drogas como el cis-platino y ciclofosfamida pueden ser administradas por arriba de 1 año ó hasta que la toxicidad a la médula ósea limite su administración. El caso de enfermedad progresiva obliga a un cambio de terapia (22,28). Los resultados de laparotomía de segunda vista fueron negativos en un 88% para los tumores menores o iguales a 3 cms; y de 10% para aquellas con tumores residuales mayores que 3 cms (19,20).

Hay otros estudios realizados por varios autores, incluyendo cis-platino como terapia primaria de estadios III y IV en cáncer de ovario. Estos se describirán de una manera más esquematizada en la siguiente tabla:

AUTOR	No. DE PACIENTES	RESPUESTA COMPLETA (%)	RESPUESTA COMPLETA Y PARCIAL (%)	SOBREVIDA (MESES)	REGIMEN TERAPEUTICO.
Vough	38	42	92	24	CHAP
Holland	48	-	73	20	PA
Holland	36	-	80	-	CHAP
Errlich	50	42	78	24	PAC
Greco	24	50	85	-	CHAP
Vogl	35	60	80	19	PAC
Sturgeon	37	50	72	24	PAC
Bruckner	37	57	83	25	CHAP
Bruckner	20	43	79	18	PA

(14)

C = Ciclofosfamida, H = Hexametilmelamina
A = Adriamicina, P = Cis - Platino.

Se han efectuado estudios de pacientes con carcinoma de ovario avanzado y recurrente a base de tratamiento con ciclofosfamida, doxorubicina y cis-platino.

Se revisaron 47 pacientes, con cáncer de ovario avanzado 37, y con cáncer recurrente 10, completando un curso de quimioterapia de 12 meses con CAP; todas las pacientes fueron tratadas entre 1 de agosto de 1977 y 1 de agosto de 1983. Después de 8 cursos el cis-platino fue omitido. Los pacientes entonces reciben ciclofosfamida y adriamicina, cuya dosis acumulativa fue de 450 mg/m²; después la adriamicina fue omitida y se siguió con ciclofosfamida hasta que el paciente ha recibido un total de 12-13 cursos desde la inicia-

ción del protocolo de la quimioterapia. La sobrevida media de la población estudiada fue de 32 meses. Aquellos con enfermedad primaria fue de 36 meses. La sobrevida media de pacientes con enfermedad recurrente fue de 20 meses(4). Similares estudios fueron realizados por otros autores con estas drogas (5). También se efectuaron estudios retrospectivos en 39 pacientes con tumor primario de ovario de diferentes estadios patológicos y clases. Tratados postoperativamente con acetato de medroxiprogesterona (AMP, Depo-Provera,(25).

4. Inmunoterapia

Usando el inmunoestimulante no específico *Corinebacterium parvum* administrado intraperitonealmente, un reporte reciente demostró una tasa de respuesta de 42% en pacientes con enfermedad residual mínima (14). Toxicidad, escalofríos y fiebre es común en la administración de *c.parvum*.

La inmunoterapia con el bacilo de Calmette Guérin está siendo estudiado por el grupo Ginecológico-Oncológico que trata de ayudar a aclarar el valor de la inmunoterapia coadyuvante en el tratamiento de cáncer epitelial avanzado de ovario (22).

5. Radioterapia en el cáncer de ovario

La radioterapia es usada en 4 situaciones en el cáncer de ovario: preoperatoria, como coadyuvante de la cirugía, como un tratamiento definitivo y curativo, y como tratamiento de enfermedad recurrente (8). Grandes dosis de radiación en la superficie peritoneal no es ventajosa dada la tolerancia limitada de algunos de los órganos abdominales como el hígado, bazo, intestinos, estómago, médula ósea. La Radiación abdominal completa es pobremente tolerada por muchas pacientes (7,28). Con la eficacia del cis-platino contra el cáncer de ovario, algunos centros en todo el mundo, tienen limitado el uso de la radioterapia (20). En un intento por mejorar el efecto radioterapéutico en pacientes con cáncer de ovario fue efectuada la técnica de movilización por tiras; en esta

técnica el abdomen es dividido en partes de 2.5 cms, cada área es radiada solamente 4 veces anteriormente y 4 posteriormente en 8 tratamientos, alrededor de 10 días, para un total de dosis de aproximadamente de 2,600-2,800 rads. Radiobiologistas teorizaron que la dosis por técnica en tiras fue dada por un corto período y se adquirió un mayor efecto tumorocida., comparada con la misma dosis dada por 6-8 semanas con la técnica a campo abierto, sin embargo la prueba de esta hipótesis en un ensayo prospectivo que comparaba la radioterapia abdominal total a campo abierto a la radiación dada a pacientes cuyo abdomen se encontraba dividido en tiras se realizó en pacientes en estadios Ib, II y III de adenocarcinoma de ovario, revelando que no había superioridad de una técnica a otra. Los sobrevivientes a 5 años y los libres de enfermedad, fueron los mismos en las técnicas de radiación a espacio abierto y por tiras. Sin embargo, hubo un crecimiento de 7.1% de complicaciones intestinales en la técnica quirúrgica de movilización por tiras comparada con la técnica de espacio abierto que fue de 1.1%. Para lograr una alta probabilidad de control local de tumores epiteliales menores o iguales a 1 cm se requieren de 4,500 a 5,000 rads; es teóricamente dudoso que con enfermedad en estadio III pueda ser lograda con 2,250 rads, aplicadas al abdomen, tal como se ha reportado(20,22).

El disgerminoma, definitivamente es radiosensible y radiocurable y se requiere la radiación postoperatoria de los ganglios linfáticos ilíacos y para-aórticos (1,22). Aproximadamente el 75% de las recurrencias son erradicadas por radioterapia. (13).

Resultados obtenidos con irradiación postoperatoria de tumores de células de la granulosa, justifica este procedimiento en muchos casos(1). Se menciona el uso de radiocoloides, el más frecuentemente usado es el fósforo crómico radioactivo (P32)(19,20). El uso de un solo agente alquilante en el tratamiento de estadios Ib, Ic y II, ha venido a aumentar la sobrevida; este tratamiento permite la instalación

de un agente radioactivo y aparentemente evade el potencial riesgo de una leucemia subsecuente (11,12). En la actualidad la radioterapia ha sido desplazada casi por completo en el cáncer de ovario, excepto en el disgerminoma(12,20).

CAPITULO III

H I P O T E S I S

1. La falta de síntomas tempranos en el cáncer de ovario, hace que la mayoría de las mujeres con esta enfermedad sean diagnosticadas en estadios avanzados.
2. No existe ningún método que detecte oportunamente la enfermedad, excepto la cirugía.
3. No hay población de alto riesgo.
4. El cáncer de ovario es más frecuente en mujeres mayores de 40 años.
5. El cáncer de ovario se encuentra con mayor frecuencia en mujeres nulíparas.
6. La mayoría de las pacientes con cáncer de ovario no han utilizado anticonceptivos.
7. El uso de preservativos y diafragmas se encuentra como antecedente de importancia en las mujeres con cáncer de ovario.
8. El tratamiento quirúrgico es curativo en los estadios iniciales del cáncer de ovario.
9. Las combinaciones quimioterapéuticas aumentan la tasa de supervivencia.
10. La sobrevida de las pacientes con cáncer de ovario depende del tipo histológico y estadio de la enfermedad.

CAPITULO IV

MATERIAL Y METODOS

1. Tipo de estudio: el presente trabajo consiste en un estudio retrospectivo de los casos con diagnóstico de cáncer de ovario reportados en el período de 1981-1985, en el Hospital-Escuela (Bloque Materno Infantil)
2. Descripción del área de estudio: este trabajo se realizará revisando los expedientes que se encuentran en el archivo de estadística del complejo hospitalario ya mencionado.

Población y muestra de estudio: el universo que se ha tomado para el presente estudio estará constituido por todos los casos con diagnóstico de cáncer de ovario en sus diferentes tipos histológicos, estadios clínicos, tipos de tratamientos y seguimiento.

3. Método de recolección de datos: se elaboró como instrumento de trabajo una ficha para cada expediente a estudiar, en la cual se incluyeron diferentes variables con fundamentos del marco teórico.
4. Procedimiento para el estudio: Con base en la ficha se tomarán en cuenta las notas y órdenes médicas tanto de evolución como operatorias, notas de enfermería, análisis de laboratorio, rayos X y todo procedimiento diagnóstico, lo mismo que seguimientos por consulta externa.
5. Plan de Análisis: al tener cada uno de los resultados de los expedientes estudiados se harán tabulaciones en base a las variables, se elaborarán gráficas y esquemas en proporción de porcentajes para resumir los distintos resultados.

CAPITULO V

V A R I A B L E S

1. Raza: en nuestro medio contamos con una "raza mestiza", pero se harán las excepciones con la negra y la blanca, que se consignarán como tales.
2. Edad: Mediante el expediente clínico de cada paciente se consignará la edad, la cual será distribuída por décadas para determinar la frecuencia del cáncer de ovario por grupo de edades.
3. Número de gestaciones: serán evaluadas en cada una de las pacientes el número de embarazos al momento de su diagnóstico usando el siguiente esquema:

Gestaciones

0 - 2

3 - 5

6 - 8

9 - más

4. Uso de métodos de planificación familiar: según su historia sexual se tomará en cuenta a cada una de las pacientes el uso de este tipo de métodos que guarden relación con el cáncer de ovario, haciendo mayor énfasis en:

- Uso de anticonceptivos orales
- Uso de diafragma
- Uso de preservativos

Tomando en cuenta su uso y frecuencia, lo mismo que la no utilización de los mismos.

5. Antecedentes personales y familiares: con la ayuda de la anamnesis, tomaremos como antecedentes de importancia las neoplasias benignas y malignas de ovario u otros órganos y enfermedades asociadas a nuestro estudio como ser endometriosis, tiroides.

6. Síntomas y signos: con la ayuda de datos consignados en la historia clínica, clasificaremos los datos objetivos y subjetivos de mayor frecuencia referidos por las pacientes al momento de su diagnóstico, clasificando los 10 más frecuentes.
7. Examen físico: con los datos de la exploración física, citados en los expedientes clínicos, tomaremos los 10 hallazgos más frecuentemente encontrados.
8. Tipo histológico de cáncer de ovario: Se revisarán los estudios histopatológicos efectuados a cada una de las pacientes, y mediante este dato clasificaremos los tipos histológicos de cada una de las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario y determinar su frecuencia.
9. Estadios clínicos del cáncer de ovario: con la ayuda de los resultados histopatológicos más el hallazgo al momento de laparotomía, clasificaremos los estadios clínicos en que se encontraban las pacientes al momento del diagnóstico.
10. Tipo de tratamiento utilizado: tomando en cuenta las notas evolutivas de los expedientes, se clasificarán el o los tratamientos efectuados a cada una de las pacientes y la frecuencia con que estos fueron empleados; esquematizándolos así:
 - a) Tratamiento quirúrgico
 - b) Quimioterapia
 - c) Radioterapia
 - d) Los anteriores ya sea solos o combinados
 - e) Otros (como inmunoterapia).
11. Sobrevivencia de las pacientes a 2 y 5 años: se tomarán en cuenta los controles en consulta externa, relacionándolo con el seguimiento del tratamiento instituido, la actividad o inactividad tumoral, resultado de laparotomía de segunda vista (second look), y el estadio clínico.

CAPITULO VI

RESULTADOS

CUADRO No.1

FRECUENCIA DEL CANCER DE OVARIO

HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985

Ingresos al servicio de Gineco-obstetricia.	93,813	100%
Ingreso al servicio de Ginecología.	17,647	19%
Pacientes con cáncer de ovario.	43	0.04%

En el Cuadro No.1 se presenta el total de pacientes ingresados al servicio de Ginecoobstetricia que fue de 93,813 en los 5 años estudiados, de las cuales 17,647 fueron ingresadas a sala de Ginecología con problemas neoplásicos y obstétricos, constituyendo un 0.04% para el Cáncer de Ovario.

CUADRO No.2

DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES CON CANCER DE OVARIO POR GRUPO DE EDADES
HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985

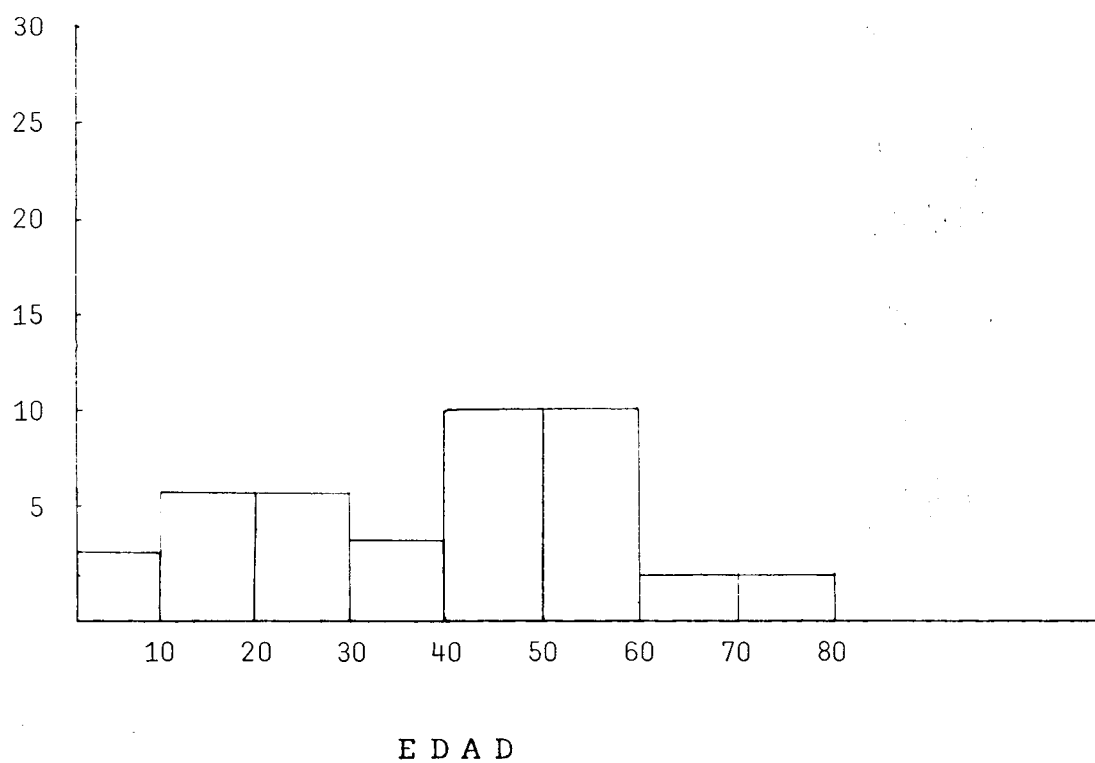
E D A D	No.DE CASOS	PORCENTAJE
1-10	3	7%
11-20	6	14%
21-30	6	14%
31-40	4	9%
41-50	10	23%
51-60	10	23%
61-70	2	5%
71-80	2	5%
T O T A L	43	100%

La tabla No.2 y la gráfica No.1, nos muestran el rango de edad donde se encontraron las pacientes con cáncer de ovario, presentándose el mayor número en el rango de edad de los 41 a 60 años con el 46%, el porcentaje restante se distribuyó entre las pacientes menores de 40 años y mayores de 60 años con el 44% y el 10% respectivamente.

GRAFICA No.1

DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES CON CANCER DE OVARIO SEGUN EDAD

HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985



CUADRO No. 3

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA EN LAS PACIENTES CON CANCER DE OVARIO

HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985

ANTECEDENTE	PERSONALES		FAMILIARES	
	No. CASOS	%	No. CASOS	%
Neoplasias benignas de ovario.	1	2	0	-
Neoplasias malignas de ovario.	1	2	2	5
Neoplasias malignas de otros órganos.	5	12	2	5
Endometriosis.	3	7	0	-
Tiroides.	0	-	0	-

El cuadro No.3 nos muestra que solo el 33% de todas las pacientes con cáncer de ovario presentaron antecedentes personales o familiares contribuyentes a nuestro estudio; observamos que de este porcentaje la mayoría fue constituido por los personales, de los cuales las neoplasias malignas primarias en otros órganos ocuparon casi la mitad de los casos con el 12 %.

CUADRO No. 4

DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES CON CANCER DE OVARIO Y EL NUMERO DE GESTACIONES
AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

HOSPITAL ESCUELA: 1981 - 1985

No. DE GESTACIONES	No. DE CASOS	PORCENTAJE
0 - 2	23	54%
3 - 5	7	16%
6 - 8	3	7%
9 - más	10	23%
T O T A L	43	100%

La Tabla No. 4 nos muestra, que el 54% de las pacientes se encontraron en el rango de 0 - 2 gestaciones al momento del diagnóstico, correspondiendo un 42% a las nulíparas.

CUADRO No.5

DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES CON CANCER DE OVARIO Y USO DE ANTICONCEPTIVOS

HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985

M E T O D O	No.DE CASOS	PORCENTAJE
Anticonceptivos orales.	5	12%
Ninguno.	22	51%
No consignado.	16	37%
T O T A L	43	100%

El Cuadro No. 5 muestra que más de la mitad del número de pacientes con cáncer de ovario no utilizaron ningún método anticonceptivo; aunque no podemos concluir nada en relación a estos resultados porque en un gran porcentaje de los casos no se consignó si se utilizaron o no.

CUADRO No.6

FRECUENCIA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE CANCER DE OVARIO POR GRUPO DE EDADES

HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985

E D A D	TUMORES EPITELIALES		TUMORES GERMINALES		TUMORES DEL ESTROMA G.		TUMORES NO CLASIFICADOS		TUMORES METASTASICOS	
	No.CASOS	%	No.CASOS	%	No.CASOS	%	No.CASOS	%	No.CASOS	%
1-10			3	7						
11-20	2	5	3	7	1	2				
21-30	3	7	1	5					1	2
31-40			2	5					2	5
41-50	5	11			2	5	2	5	1	2
51-60	5	11	1	2			3	7	1	2
61-70	2	5								
71-80	2	5								
T O T A L	19	44	10	26	3	7	5	12	5	11

El Cuadro No. 6 muestra que de las 43 pacientes estudiadas, los tumores epiteliales constituyeron el mayor número de casos (44%), con predominio en el rango de edad de los 41 a 60 años. El otro grupo de importancia se vio representado por los tumores de origen germinal (26%), predominando entre los 9 y 20 años. Es importante destacar el hecho que a 5 de las pacientes no se les clasificó en ningún tipo histológico, por falta de hallazgos en el estudio histopatológico. También se presentó un carcinoma epidermoide el cual no fue clasificado en ninguna de estas divisiones, por pertenecer a la categoría de tumores de tejido blando no específico.

CUADRO No.7

**CLASIFICACION DE LOS DIFERENTES TIPOS DE TUMORES EPITELIALES EN LAS PACIENTES
CON CANCER DE OVARIO**

HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985

TIPO DE TUMOR	No. DE CASOS	PORCENTAJE
Seroso	10	53%
Mucinoso	4	21%
Carcinoma indiferenciado	3	16%
Endometrioide	2	10%
T O T A L	19	100%

El Cuadro No.7 muestra que de los tumores epiteliales el cistadenocarcinoma seroso representó más de la mitad de los casos, lo que también está de acuerdo con todos los informes de la literatura mundial en la que los cistadenocarcinomas serosos son los más frecuentes.

CUADRO No.8

**CLASIFICACION DE LOS DIFERENTES TIPOS DE TUMORES DE CELULAS GERMINALES
EN LAS PACIENTES CON CANCER DE OVARIO**

HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985

TIPO DE TUMOR	No.DE CASOS	PORCENTAJE
Disgerminoma	4	40%
Teratoma quístico(quiste demoide)	3	30%
Teratoma sólido	1	10%
Carcinoma embrionario + gonadoblastoma	1	10%
Seno endodérmico + disgerminoma	1	10%
T O T A L	10	100%

El Cuadro No.8 muestra que en los diferentes tipos de tumores germinales encontrados en las pacientes con cáncer de ovario, el disgerminoma constituyó el 40%, casi la mitad del total de dichos tumores, tomando en cuenta el que se presentó en forma mixta con tumor de seno endodérmico.

CUADRO No.9

CLASIFICACION DE LOS DIFERENTES TIPOS DE TUMORES DEL ESTROMA GONADAL EN LAS
PACIENTES CON CANCER DE OVARIO

HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985

TIPO DE TUMOR	No. DE CASOS	PORCENTAJE
Tumor de células de la granulosa	1	33.4%
Tecomas	0	0.0%
Mixtos (teca-granulosa).	1	33.3%
Tumor de sertoli Leydig	1	33.3%
T O T A L	3	100%

El Cuadro No.9 muestra que los tumores del estroma gonadal son raros, presentándose solo 3 casos, valiendo la pena decir que el tumor de células de sertoli Leydig fue maligno, lo que es aún más raro.

CUADRO No.10

**CLASIFICACION DE LOS TUMORES METASTASICOS A OVARIO SEGUN SU SITIO PRIMARIO
DE DESARROLLO NEOPLASICO EN LAS PACIENTES CON CANCER DE OVARIO.**

HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985

SITIO PRIMARIO DE NEOPLASIA	No.DE PACIENTES	PORCENTAJE
Mama.	2	40%
Tubo digestivo.	2	40%
No determinado.	1	20%
T O T A L	5	100%

El Cuadro No.10 nos muestra que de los tumores metastásicos al ovario los que se presentaron con mayor frecuencia fueron las metástasis derivadas de la mama y tubo digestivo, constituyendo el 40% para cada uno de ellos.

Es importante resaltar que a la paciente que no se le pudo identificar su sitio primario de neoplasia tenía como antecedente de relevancia endometriosis. Se presentaron 2 pacientes a las cuales se les determinó el tipo histológico de tumor, uno carcinoma epidermoide y otro carcinoma indiferenciado, de las cuales se dudó si el sitio primario de neoplasia constituyó ser el cérvix o mama respectivamente, por lo que no fueron incluidos en este cuadro.

CUADRO No.11

DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LAS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CANCER DE OVARIO

HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985

DEPARTAMENTO	No.DE CASOS	PORCENTAJE
Francisco Morazán	16	37%
Olancho	6	14%
El Paraíso	5	12%
Valle	3	7%
La Paz	3	7%
Cortés	3	7%
Choluteca	3	7%
Atlántida	2	5%
Colón	1	2%
Yoro	1	2%
T O T A L	43	100%

El Cuadro No.11 nos muestra que la mayor afluencia de pacientes con cáncer de ovario se obtuvo de la zona central del país, constituyendo el 44%, el segundo lugar lo obtuvo la zona oriental con 26%, zona Norte 16% y zona Sur con el 14%, con ello se demuestra una vez más, que el Hospital Escuela es un centro de referencia nacional, donde acuden pacientes de todas las comunidades del país.

CUADRO No.12

DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES CON CANCER DE OVARIO Y LA EVOLUCION DEL CUADRO
CLINICO AL MOMENTO DE SU INGRESO
HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985

T I E M P O	No.DE CASOS	PORCENTAJE
< de 6 meses	28	65%
6 meses - 1 año	5	12%
1 - 2 años	3	7%
3 años y más	6	14%
Desconocido	1	2%
T O T A L	43	100%

El Cuadro No.12 nos muestra que la mayoría de las pacientes con cáncer de ovario tuvieron un período de evolución de la enfermedad menor de 6 meses, correspondiéndoles el 65%; en menor porcentaje se encontraron las pacientes con períodos de evolución mayor a 6 meses constituyendo el 35%.

CUADRO No.13

SINTOMAS Y SIGNOS EN LAS PACIENTES CON CANCER DE OVARIO

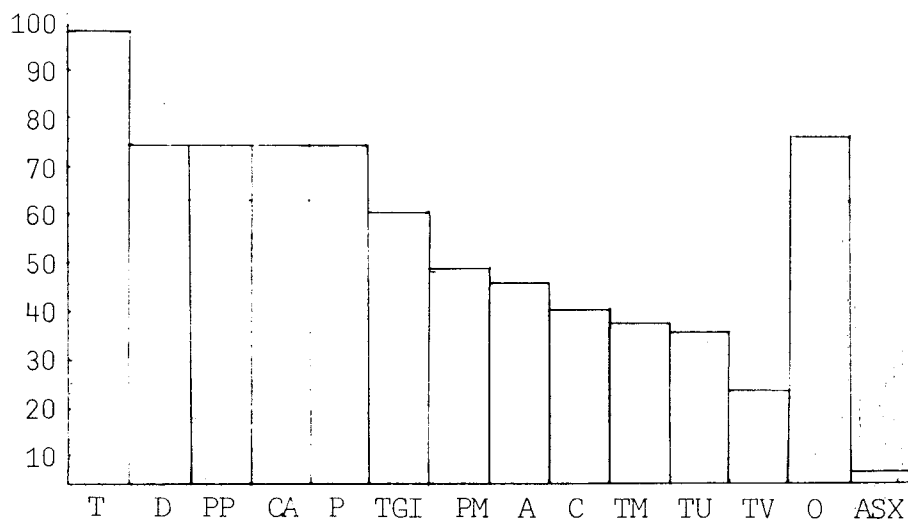
HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985

SINTOMAS	No. DE CASOS	PORCENTAJE
Dolor abdomen inferior	32	74%
Crecimiento abdominal	32	74%
Presión pélvica	32	74%
Pérdida de peso	32	74%
Trastornos gastrointestinales	26	60%
Trastornos menstruales	16	37%
Trastornos urinarios	15	35%
Trastornos vasculares	10	23%
S I G N O S		
Presencia de tumor pélvico	42	98%
Palidez mucocutánea	20	47%
Ascitis	10	44%
Caquexia	17	40%
Aumento uterino	9	21%
Hidrotórax	7	16%
Sangrado vaginal anormal	7	16%
Tromboflebitis	6	14%
Cambios feminizantes	2	5%
Cambios virilizantes	1	2%
Asintomáticos	1	2%

GRAFICA No.2

SIGNOS Y SINTOMAS EN LAS PACIENTES CON CANCER DE OVARIO

HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985



SIGNOS Y SINTOMAS

T= Tumor.

D= Dolor.

P= Presión pélvica.

CA= Crecimiento Abdominal.

PP= Pérdida de Peso.

TGI= Trastornos gastrointestinales.

PM= Palidez mucocutánea.

A= Ascitis

C= Caquexia

TM= Trastornos menstruales.

TU= Trastornos urinarios.

TV= Trastornos vasculares.

O= Otros.

ASX= Asintomático.

El Cuadro No.13 y la Gráfica No.2, muestran que los síntomas y signos más frecuentemente encontrados en las pacientes con cáncer de ovario, son de tipo compresivo, indicando que las pacientes al momento de buscar atención médica se encontraban con enfermedad avanzada, como lo ejemplifica la presencia de tumor pélvico que constituyó el 98%.

CUADRO No.14

ESTADIO CLINICO SEGUN LA F.I.G.O. EN LAS PACIENTES CON CANCER DE OVARIO

HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985

ESTADIO CLINICO	No.DE CASOS	PORCENTAJE
I a.	7	16%
I b.	3	7%
I c.	7	16%
II a.	1	2%
II b.	1	2%
II c.	0	-
III.	16	38%
IV.	8	19%
T O T A L	43	100%

La Tabla No.14 muestra que la mayoría de las pacientes al momento de su diagnóstico se encontraban en período avanzado de la enfermedad, observando que los estadios III y IV se presentaron en más de la mitad del total de las pacientes, constituyendo el 57%. El Estadio I en sus variantes Ia, Ib, y Ic constituyeron 39%, sin embargo se debe tomar en cuenta que 4 de este grupo de pacientes fueron tumores metastásicos, 3 en Estadio Ia y 1 en Estadio Ib.

CUADRO No.15

ESTUDIOS DIAGNOSTICOS EFECTUADOS A LAS PACIENTES CON CANCER DE OVARIO

HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985

TIPO DE ESTUDIO	No.DE CASOS	PORCENTAJE
R-X de Tórax	42	98%
Pielograma intravenoso(PIV)	28	65%
R-X de abdomen	18	42%
Enema baritado	12	28%
Laparoscopia	5	12%
Serie metastásica	5	12%
Ultrasonido	4	10%
Histerografía	1	2%
Serie gastroduodenal (SGD)	1	2%
Tomografía axial computarizada(TAC)	1	2%

El Cuadro No.15 muestra los diferentes métodos diagnósticos efectuados a las pacientes con cáncer de ovario, los cuales son auxiliares, no estableciendo ninguna diferencia entre malignidad y benignidad. Los rayos X de tórax se hicieron en 42 pacientes, lo que constituyó el 98%; en las pacientes con Estadío IV, este método fue realizado de manera seriada para observar la remisión del derrame pleural. Asimismo el PIV en orden decreciente representó el 65%, la R-X de abdomen 42%, siendo efectuados otros métodos de ayuda diagnóstica pero en mucha menor frecuencia como la TAC, que solo se hizo en una paciente.

CUADRO No.16

TIPOS DE TRATAMIENTO EFECTUADOS A LAS PACIENTES CON CANCER DE OVARIO
HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985

TRATAMIENTO	No.DE CASOS	PORCENTAJE
Cirugía y quimioterapia	21	49%
Solo cirugía	12	28%
Cirugía, quimioterapia y radioterapia	4	9%
Cirugía y radioterapia	4	9%
Solo quimioterapia	2	5%
Solo radioterapia	0	0%
T O T A L	43	100%

La Tabla No.16 muestra que en 41 pacientes el tratamiento de base efectuado, fue quirúrgico, constituyendo el 95%, además de ser un método diagnóstico. Las 2 pacientes en que no se realizó se debió a la presencia de tumor irresecable, el cual fue comprobado por otro tipo de método diagnóstico.

La quimioterapia fue indicada en 27 pacientes representando el 63%, siendo la conducta terapéutica más utilizada la cirugía y la quimioterapia en el 49% de los casos, casi la mitad del total.

Las Asociaciones Quimioterapéuticas más utilizadas fueron la Adriamicina + Endoxán y CIS - Platino + Adriamicina.

CUADRO No. 17

DISTRIBUCION DE LOS PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS EFECTUADOS A LAS PACIENTES CON
CANCER DE OVARIO

HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985

PROCEDIMIENTO QUIRURGICO	No. DE CASOS	PORCENTAJE
HAT + SOB + OMENECTOMIA	16	39 %
SOU	9	22 %
TUMORECTOMIA	6	15 %
HAT + SOB	4	10 %
HAT + SOB + APENDICECTOMIA	2	5 %
LAPAROTOMIA	2	5 %
SOB + RESECCION EPIPLON	1	2 %
SOU + APENDICECTOMIA	1	2 %
T O T A L	41	100 %

SOU= Salpingo - Ooforectomía Unilateral

SOB= Salpingo - Ooforectomía Bilateral

HAT= Histerectomía Abdominal Total

El cuadro No. 17 muestra que entre los procedimientos quirúrgicos efectuados a las pacientes con cáncer de ovario, el más utilizado fue la HAT + SOB + OMENECTOMIA, realizada en el 39%, siendo efectuadas en su mayoría en los años de 1983, 1984, 1985. De los pacientes a los que les efectuó SOU, sólo a 2 de ellas no se les efectuó biopsia en cuña del ovario contralateral, y de las pacientes a las que se les efectuó tumorectomía sólo a una se le realizó biopsia en cuña, y a dos de ellas se les efectuó apendicectomía como segundo procedimiento.

En una de las pacientes a las que se les practicó SOU, en el second look se le efectuó HAT + SOU del ovario contralateral, y otra de las pacientes a la que se les hizo HAT + SOB en su primera laparotomía, se le realizó omentectomía en el second look.

CUADRO No.18

DISTRIBUCION DEL NUMERO DE LAVADOS PERITONEALES EFECTUADOS A LAS
PACIENTES CON CANCER DE OVARIO
HOSPITAL ESCUELA: 1981- 1985

N O M B R E	No.DE CASOS	PORCENTAJE
Total de laparotomías efectuadas.	41	100%
Laparotomías efectuadas(sin hallazgos de ascitis).	17	41%
Lavados peritoneales efectuados.	9	22%
Lavados peritoneales (+) por malignidad.	1	2%
Lavados peritoneales (-) por malignidad.	7	17%
Lavados peritoneales no efectuados.	8	20%
Muestra no reportada.	1	2%

El Cuadro No.18 nos muestra que de 17 laparotomías efectuadas a pacientes sin hallazgo de ascitis, solo 9 lavados peritoneales fueron realizados; observando que hay una subutilización de este método diagnóstico en un 20% de los casos.

CUADRO No.19

DISTRIBUCION DE LAS LAPAROTOMIAS DE SEGUNDA VISTA (SECOND LOOK) EFECTUADAS A LAS
PACIENTES CON CANCER DE OVARIO

HOSPITAL ESCUELA:1981-1985

N O M B R E	No.DE CASOS	PORCENTAJE
No. de Second Look.	8	100%
(+) Por malignidad.	4	50%
(-) Por malignidad.	4	50%

El Cuadro No.19 nos muestra la importancia de laparotomías de segunda vista para la evaluación de la respuesta al tratamiento, obteniendo en nuestro estudio el 50% para aquellos con actividad tumoral presente y el 50% para aquellos con ausencia de ésta. Sabemos que el pequeño número de casos tampoco nos permite extraer conclusiones, pero a la luz de estos hallazgos podemos decir que son pocas las candidatas a una segunda laparotomía, por distintas razones.

A los pacientes que se les efectuó dicho procedimiento fue con el objeto de evaluar la respuesta a la quimioterapia,

CUADRO No.20

COMPLICACIONES EN LAS PACIENTES CON CANCER DE OVARIO

HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985

COMPLICACION	No. DE CASOS	PORCENTAJE
Hemorragia	3	28%
Torsión	2	18%
Shock séptico post-cirugía	2	18%
Ictericia secundaria a metástasis	2	18%
Obstrucción intestinal	1	9%
Suboclusión intestinal	1	9%
T O T A L	11	100%

El Cuadro No.20, muestra que de las diferentes complicaciones encontradas en las pacientes con cáncer de ovario, el mayor porcentaje de éstas lo constituyeron las hemorragias, con el 28%, de las cuales una de ellas murió intrahospitalariamente, al igual que las dos pacientes que presentaron shock séptico.

CUADRO No.21

DISTRIBUCION DE LAS PACIENTES CON CANCER DE OVARIO DE ACUERDO AL CONTROL POR

CONSULTA EXTERNA

HOSPITAL ESCUELA: 1981-1985

C O N T R O L E S	No.DE CASOS	PORCENTAJE
Vistas sin actividad tumoral	6	14%
Vistas con actividad tumoral	7	16%
Pérdidas con actividad tumoral	22	51%
Pérdidas sin actividad tumoral	5	12%
Defunciones	3	7%
T O T A L	43	100%

El Cuadro No.21 muestra que la mayoría de las pacientes se perdieron con actividad tumoral siendo el 51%. Solamente 6 casos, 14%, se mantienen en control sin datos de actividad tumoral.

DISCUSION

Antes de iniciar la discusión acerca de los resultados obtenidos, es necesario decir que de esta investigación fueron excluidas todas las pacientes que a pesar de estar tabuladas como cáncer de ovario, no cumplían ningún requisito en los que se comprobara histológicamente este diagnóstico.

En nuestro estudio el cáncer de ovario mostró una frecuencia de 0.04% en el Hospital Escuela, durante el período comprendido del 1 de enero de 1981 al 31 de diciembre de 1985. En 1983 en los Estados Unidos la incidencia de Cáncer de Ovario fue de 4% (14).

La frecuencia del cáncer de ovario alcanzó su pico máximo entre los 40 y 60 años, fue más raro en edad temprana y tardía, y los de origen epitelial dieron el mayor número de casos, tal como se informe en la literatura mundial(22,24).

En la distribución por raza no fue posible realizar una relación por la escasez de información, el 70% se reportó mestiza y el resto del porcentaje no se consignó, no encontrando ninguna paciente de raza negra en el estudio.

Un gran número de pacientes con cáncer de ovario eran nulíparas al momento del diagnóstico, constituyendo el 42%, confirmando la relación que se ha descrito entre este tipo de tumor y la paridad (14,21).

EL 51% de las pacientes no utilizó ningún método de planificación familiar, encontrando que solo el 12% hizo uso de anticonceptivos orales, por períodos menores a 9 meses; por lo que resumimos que la mayoría de las pacientes no tuvieron la supuesta protección de tal método, para el desarrollo de un cáncer ovárico (13,16,21,22).

EL grupo histológico más frecuente de cáncer de ovario lo forman los tumores de origen epitelial, constituyendo un 85%-90% (13,21,22), en nuestro estudio representaron el 44% del total de las pacientes, y entre estos el más común fue el cistadenocarcinoma seroso con el 53%.

Dentro de los tumores de origen germinal, el disgerminoma ocupó el 46%, casi la mitad de este grupo, ya que según varios estudios constituye el 50%, predominando de los 9 a 20 años (13,14,22).

Los tumores del estroma gonadal ocurren en un 5-10% de todas las pacientes con cáncer de ovario (28), en nuestra investigación constituyeron el 7%.

EL cáncer de ovario es silencioso en estadios tempranos de la enfermedad, y cuando presenta síntomas y signos ésta ya se encuentra avanzada, en su mayoría en estadios III y IV de la enfermedad, constituyendo el 57% del total de pacientes, así como refieren varios informes (8,22,24,27).

La presencia de tumor, en muchos trabajos (1), representa el hallazgo más relevante en las pacientes con cáncer de ovario, presentándose en nuestro estudio en el 98% de las pacientes, siguiéndole en segundo lugar la presencia de dolor, y crecimiento abdominal.

Después de la clínica los estudios diagnósticos empleados en el Hospital Escuela, revelan que la R-X de tórax, ocupó el primer lugar en el 98% de las pacientes, teniendo en cuenta que su alto porcentaje se debe a que también constituye un requisito pre-operatorio, sin embargo este procedimiento se efectuó de manera seriada en pacientes con derrame pleural. EL segundo lugar lo ocupó el PIV, usado en el 65% de las pacientes, siguiéndole la R-X de abdomen, con el 42% y el enema baritado en un 28%. En otros países estos estudios son rutinarios (1,13,14,17,22,24,27,28); nosotros creemos que no se deben indicar indiscriminadamente porque su aporte es mínimo para el diagnóstico y manejo de este tipo de cáncer.

El 95% de las pacientes fueron llevadas a cirugía, como fase inicial de tratamiento y como método diagnóstico concluyente (8). Como terapia coadyuvante a la cirugía, la quimioterapia, fue el segundo método terapéutico usado, utilizándose en el 63% de las pacientes (28), siguiendo los esquemas terapéuticos probados; manejándose la mayoría con poliquimioterapia; solo dos de ellas con monodroga a base de cis-platino y melfalán respectivamente con un pronóstico malo a 2 y 5 años (8,14,22).

La radioterapia se utilizó en el 18% de las pacientes incluyendo en este grupo 4 disgerminomas los cuales son radiosensibles y radiocurables (18,22,28).

La técnica quirúrgica más utilizada fue la SOU, realizándose en el 27% de los casos, efectuándose en las pacientes con estadios tempranos de la enfermedad, nulíparas, con paridad baja y menores de 40 años (1,13,14,18).

La HAT+SOB, se realizó en pacientes mayores de 40 años, con paridad cumplida, enfermedad en estadios avanzados, pacientes menores cuyo estadio fuera mayor del Ia (1).

Muchos de los procedimientos quirúrgicos fueron completados al realizarse su segunda laparatomía (second look), después de recibir su tratamiento con quimioterapia (14,21,22,28), no fue posible hacerlas en todas las pacientes por múltiples factores.

De las 41 laparotomías llevadas a cabo, solo 17 de las pacientes no tenían hallazgos de ascitis, y al 22% se les efectuó lavados peritoneales, lo que está indicado en la ausencia de asicits (11,14,22); en el 17% el informe citológico fue negativo y hubo un 2% con positividad tumoral.

Los tumores metastásicos a ovario en estudios mundiales, se describen en un 4 a 8% del total de cáncer de ovario (1,14,18), en nuestro estudio encontramos un porcentaje alto de un 11%, siendo los sitios primarios más frecuentes, los originados en tubo digestivo y mama, como ocurre en otras latitudes(1,14,18).

CONCLUSIONES

- 1.- La frecuencia del cáncer de ovario en el Hospital Escuela durante el período 1 de enero de 1981 a 31 de diciembre de 1985 que abarcó este estudio fue de 0.04%.
- 2.- El grupo de edad más afectada por el cáncer de ovario fue de los 41 a 60 años, constituyendo el 46%.
- 3.- El tipo histológico de cáncer de ovario más frecuentemente encontrado fue el de origen epitelial, constituyendo el 44%, correspondiéndole dentro de ellos al cistadenocarcinoma seroso un 53%.
- 4.- El signo y síntomas más comunes lo constituyeron la presencia del tumor en el 98% de los pacientes, el dolor abdominal inferior, presión pélvica, pérdida de peso, crecimiento abdominal correspondiéndole a cada uno de ellos el 74%.
- 5.- El 95% de las pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente, siendo el 63% tratadas con quimioterapia y un 18% con radioterapia.
- 6.- El esquema terapéutico más utilizado fue la cirugía asociada con la quimioterapia, en el 49% de los casos, ocupando el segundo lugar el tratamiento quirúrgico solo con un 28%.
- 7.- De los estudios diagnósticos la R-X de tórax ocupó el 98%, el PIV el 65%, la R-X de abdomen en un 42% y el enema baritado en el 28% de las pacientes.
- 8.- Solo 14 pacientes presentaron antecedentes personales y familiares contribuyentes al estudio de cáncer de ovario, el principal antecedente fueron

CAPITULO VIII
CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.- La frecuencia del cáncer de ovario en el Hospital Escuela durante el período 1 de enero de 1981 a 31 de diciembre de 1985 que abarcó este estudio fue de 0.04%.
- 2.- El grupo de edad más afectada por el cáncer de ovario fue de los 41 a 60 años, constituyendo el 46%.
- 3.- El tipo histológico de cáncer de ovario más frecuentemente encontrado fue el de origen epitelial, constituyendo el 44%, correspondiéndole dentro de ellos al cistadenocarcinoma seroso un 53%.
- 4.- El signo y síntomas más comunes lo constituyeron la presencia del tumor en el 98% de los pacientes, el dolor abdominal inferior, presión pélvica, pérdida de peso, crecimiento abdominal correspondiéndole a cada uno de ellos el 74%.
- 5.- El 95% de las pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente, siendo el 63% tratadas con quimioterapia y un 18% con radioterapia.
- 6.- El esquema terapéutico más utilizado fue la cirugía asociada con la quimioterapia, en el 49% de los casos, ocupando el segundo lugar el tratamiento quirúrgico solo con un 28%.
- 7.- De los estudios diagnósticos la R-X de tórax ocupó el 98%, el PIV el 65%, la R-X de abdomen en un 42% y el enema baritado en el 28% de las pacientes.
- 8.- Solo 14 pacientes presentaron antecedentes personales y familiares contri-
buyentes al estudio de cáncer de ovario, el principal antecedente fueron

las neoplasias de otros órganos.

- 9.- El 42% de las pacientes con cáncer de ovario, eran nulíparas.
- 10.- El 51% de las pacientes con cáncer de ovario no usaron anticonceptivos orales.
- 11.- Solo en 9 pacientes se efectuó el lavado peritoneal obteniendo un 2% de resultados positivos y un 17% de resultados negativos.
- 12.- La laparotomía de segunda vista se efectuó solo en 8 pacientes con resultados negativos y positivos de un 50% respectivamente.
- 13.- El procedimiento quirúrgico que se empleó con mayor frecuencia fue la salpingo-ooforectomía unilateral constituyendo el 27%, efectuándoseles biopsia en cuña del anexo contralateral excepto en el 7% de los casos.
- 14.- La evolución de la enfermedad fue en su mayoría menor a 6 meses, representando el 65%
- 15.- Más de la mitad de las pacientes se encontraron en su mayoría en estadios III y IV de la enfermedad al momento del diagnóstico, constituyendo el 57%.
- 16.- De las complicaciones encontradas en las pacientes con cáncer de ovario la mayor parte la constituyó la hemorragia post-cirugía correspondiéndole un 28%.
- 17.- El pronóstico a 2 y 5 años fue mayor en las pacientes a quienes se les efectuó cirugía + quimioterapia como esquema terapéutico, 49%, teniendo en cuenta que siempre se realizó poliquimioterapia, le siguió con un 28% las pacientes que solo fueron operadas y el 9% para aquellas que se manejaron con cirugía+quimioterapia+radioterapia.

- 18.- Casi todas las pacientes se han perdido con actividad tumoral, presentaron recurrencia o fueron refractarias al tratamiento, ello se debe a lo violento de la enfermedad y a lo avanzado de la misma al momento del diagnóstico.

CAPITULO IX

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

- 1.- Concientizar al cuerpo médico del gran porcentaje de pacientes con cáncer de ovario en nuestro medio, de la letalidad de éste, y de propiciar el tratamiento adecuado y oportuno a este tipo de pacientes.
- 2.- Insistir que la historia clínica ginecológica para pacientes con tumores pélvicos, sea realizada con sumo interés y acuciosidad, para orientar los estudios diagnósticos al problema básico, y no perder tiempo valioso que vaya en contra de la vida de estas pacientes.
- 3.- Fomentar que las pacientes sean discutidas en el comité de tumores del Hospital Escuela para un mejor tratamiento multidisciplinario.
- 4.- Involucrar la ayuda del Psiquiatra en el equipo de manejo de las pacientes con cáncer de ovario.
- 5.- Promover que las hojas de estadística sean llenadas con más responsabilidad por los médicos de sala, para evitar que se tabulen como cáncer de ovario otro tipo de patología, como ocurre actualmente.
- 6.- Tratar de establecer un método de control y seguimiento, con trabajadoras sociales y médicos tratantes, para un mayor beneficio en estas pacientes.
- 7.- Insistir en realizar los lavados peritoneales en el trans-operatorio de pacientes sin ascitis, tanto en la primera laparotomía, como en la segunda después del tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia para valorar la respuesta a dicha terapéutica.
- 8.- Que se normalice el uso de la biopsia por congelación en el trans-operatorio, siguiendo las indicaciones precisas, para no restringirse en su utilización pero tampoco para no excederse, como para satisfacer una curiosidad

ANEXOS

A N E X O SFICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Expediente No. _____

1. Edad _____

2. Raza _____

3. Procedencia _____

4. Síntoma principal _____

5. Evolución de la enfermedad _____

6. Historia gineco-obstétrica G _____ P _____ A _____ HV _____ HM _____ C _____

FUR _____ FUP _____ OTROS _____

7. Uso de métodos de planificación SI _____ NO _____

- Anticonceptivos orales SI _____ NO _____

Frecuencia _____

- Diafragma SI _____ NO _____ Frecuencia _____

- Preservativos SI _____ NO _____ Frecuencia _____

- Otros _____

8. Antecedentes personales: Neoplasias benignas SI _____ NO _____

Cuáles _____

- Neoplasias malignas: SI _____ NO _____

Cuáles _____

- Otros: Endometriosis: SI _____ NO _____

Tiroides: SI _____ NO _____

9. Antecedentes familiares contribuyentes

- Neoplasias benignas de ovario: SI _____ NO _____ Cuáles _____

- Neoplasias malignas de ovario: SI _____ NO _____ Cuáles _____

10. Síntomas y signos: Dolor en abdomen inferior : SI _____ NO _____
- Trastornos gastrointestinales: SI _____ NO _____
 - Trastornos menstruales: SI _____ NO _____
 - Presencia de tumor pélvico: SI _____ NO _____
 - Trastornos urinarios: SI _____ NO _____
 - Crecimiento abdominal: SI _____ NO _____
 - Presión pélvica: SI _____ NO _____
 - Pérdida de peso: SI _____ NO _____
 - Trastornos vasculares: SI _____ NO _____
 - Otros _____
11. Examen Físico: Tumor pélvico: SI _____ NO _____
- Ascitis: SI _____ NO _____
 - Hidrotórax: SI _____ NO _____
 - Tromboflebitis: SI _____ NO _____
 - Cambios virilizantes: SI _____ NO _____
 - Cambios feminizantes: SI _____ NO _____
 - Caquexia: SI _____ NO _____
 - Sangrado vaginal anormal: SI _____ NO _____
 - Aumento uterino: SI _____ NO _____
 - Embarazo: SI _____ NO _____
 - Otros _____
12. Diagnóstico de Ingreso: _____
13. Estudios diagnósticos: Preoperatorios
- Radiológicos: SI _____ NO _____

- R-X de tórax: SI _____ NO _____
- R-X de abdomen: SI _____ NO _____
- PIV: SI _____ NO _____ Hallazgos _____
- Ultrasonido: SI _____ NO _____ Hallazgos _____
- Linfografía: SI _____ NO _____ Hallazgos _____
- Laparoscopia: SI _____ NO _____ Hallazgos _____
- Laboratorial de importancia: SI _____ NO _____ Hallazgos _____

- TAC: SI _____ NO _____ Hallazgos _____
- Otros _____

14. Estudios diagnósticos: Operatorios

- Laparotomía exploradora: SI _____ NO _____ Hallazgos _____
- Dx Transoperatorio: _____
- Lavado peritoneal: SI _____ NO _____
- Ascitis: SI _____ NO _____
- Cirugía efectuada: _____

15. Manejo Postoperatorio: Quimioterapia: SI _____ NO _____ Esquema _____

- Radioterapia: SI _____ NO _____ Ciclos _____
- Complicaciones: _____

16. Resultados patología:

- Estudio líquido peritoneal; pleural, pericárdico: _____
- Biopsias: _____

17. Diagnóstico de Egreso: _____
18. Second Look: SI _____ NO _____ Hallazgos _____

19. Diagnóstico post second look: _____
20. Manejo consulta externa: _____
- Controles: _____
21. Complicaciones: _____
22. Reingreso: SI _____ NO _____ Motivo _____
23. Pronóstico a 2 y 5 años: _____

B I B L I O G R A F I A

1. ACKERMAN, L.V., del Regato, Juan, Harlan J. Spjut, "Cancer Diagnosis, Treatment and Prognosis", 5a. Edition, The C.V. Mosby Company, St. Louis, U.S.A., 717-743. 1977.
2. AGUILAR, JOSE MARIA, "Neoplasias Benignas de Ovario en el Hospital de Occidente período 1979-1984". (Tesis previa opción al título de Médico y Cirujano); Tegucigalpa, D.C., Honduras, 1986.
3. BARAHONA C. ARMANDO, "Quiste de Ovario", estudio en el Hospital Santa Teresa de Comayagua, período 1981-1983, (Tesis previa opción al título de Médico y Cirujano). Tegucigalpa, D.C., Honduras, 1984.
4. BELINSON JERONNE M.D., Mc Cloure Laura, Takameru Ashikaga y Krakoff I.H. Md. "Treatment of Advanced and Recurrent Ovarian Carcinoma with Cyclophosphamide, Doxorubicin and Cisplatin". Cancer Vol. 54, No.9: 1983-1990. Noviembre de 1984.
5. BRENNER, DEAN E. "Tact and Second Look". Obstetric and Gynecology, Vol.65, No.5: 715-718. 1985.
6. BUESO RAMOS, CARLOS ENRIQUE, Castillo Hernández, Julio César, "Cáncer en Honduras 1969-1979", (Tesis previa al título de Médico y Cirujano). Tegucigalpa, D.C., Honduras, 1982.
7. CLARK, RANDOLPH LEE, Cumley, Russell and Hickey, Robert C. "The Year Book of Cancer", Year book medical publisher Inc. 317-332, Chicago, London, 1980.
8. CLINE, MARTIN and Haskell, Charles, "Cancer Chemotherapy", 3a. Edition, W.B. Saunders Co.: 131-136, Philadelphia, London, Toronto, 1980.

9. COMITE DE EDUCACION DE LA UNION INTERAMERICANA DEL CANCER (UICC) "El Ovario, Oncología Clínica", Editorial Científica Médica, Barcelona, 1978.
10. DE DECKER D.G., "El Manejo y Diagnóstico del Cáncer de Ovario". Sur-Med J. 66: 369-374, 1973.
11. DISALA, PHILLIP J. MD., Creasman, William T.M.D. "Clinical Gynecology-Oncology": 287-288, II Edition, The CV Mosby Co., St Louis, Toronto, Princeton, 1984.
12. FOX H. Langley F.A. "Tumours of the Ovary", Year Book Medical publisher Inc., London, 1976.
13. GARCIA ROIG, FELIX., "Neoplasias Ováricas y Tubáricas": 229-240. Editorial Manual Moderno, S.A., de C.V. México, D.F. 1981,
14. HASKELL, CHARLES M. "Cancer Treatment": 409-429. Second Edition, W.B. St Louis, London, Toronto, 1985.
15. HYTTEN, FRANK E. "Treatment of Advanced Using Ciclophosphamide, Adriamycin and Cis-Platinum". Blackwell Scientific Publications Vol. 91: 927-931, Septiembre 1984.
16. HYTTEN, FRANK E. "Pheripheral Venous Concentration of Oestrogens in Postmenopausal Women with Ovarian Cancer". Blackwell Scientific Publication Vol. 89, No.1: 87-90, Enero, 1982.
17. HYTTEN, FRANK E. "How to Induce Ovarian Cancer and How Not To". Blackwell Scientific Publication, Vol. 289: 781-782. Septiembre, 1984.
18. KASER O., FRIEDBERG V. K.G., Thonsen K., Zander. "Ginecología y Obstetricia": 512-590, Tomo III, Ediciones Salvat, S.A. España, 1975.

19. PITKIN, ROY M. and Zlatnik, Frank J. "The Year Book of Obstetrics and Gynecology", Year Book Medical publisher Inc.: 317-332, Chicago, London, 1980.
20. PIVER M., STEVEN, "Ovarian Carcinoma a Decade of Progress", Cancer Vol. 54 No.11: 2706-2715. Diciembre, 1984.
21. RUBINS, PHILIP M.D. and Bahemeier, Richard, Salazar, Omar., Castro Vita, Hernán. "Cáncer de Ovario": 115-121. 5a. Edición, editada por Sociedad Americana del Cáncer, 1978.
22. RUBINS, PHILIP M.D. "Clinical Oncology": 428-444. 6a. Edición American Cancer Society, 1983.
23. TRAUT, HERBERT M.D. and Benson, Ralph M.D. "Cancer of the Ovary":59-69. American Cancer Society, 1974.
24. TYLER, SANDA L. and Woodall, Gail M. "Female Health and Gynecology Across the Life Span": 225-226. Roberth J. Brady Co., 1982.
25. UMEA INGEMAR, JOELSON. "A Study of Estrogens and Malignant Ovarian Tumors Treated with Medroxiprogesterone Acetate": Editorial Board (Public the Scandinavian Association of G-O) Supl. 101: 75-81, 1981.
26. UMEA INGEMAR, JOELSON. "LH (hCG) Receptor in Bening and Malignant Tumors of the Human Ovary" Supl. 101:83-86, Editorial Board, 1981.
27. UMEA INGEMAR, JOELSON "Advanced Ovarian Cancer with Esplenic Infart" Vol.60, No.5: 531-533. Editorial Board, 1981.
28. ZUSPAN M.D., FREDERICK P. "Ovarian Cancer: Diagnosis and Management". Cancer Vol. 150, No.8: 910-916, diciembre, 1984.