

X CANCER GINECOLOGICO

DR. MARC B. GARNICK

Los carcinomas cervical, endometrial y ovárico son los tipos de cáncer del aparato genital femenino más comunes, y constituyen aproximadamente del ocho al nueve por ciento de todas las enfermedades malignas que se diagnostican en los Estados Unidos. Datos de años previos indican que en ese país en 1997 se habrán diagnosticado a 137,000 mujeres con cáncer ginecológico.¹ El tratamiento de las pacientes con estas enfermedades ha mejorado gracias a un enfoque multidisciplinario que incluye un meticuloso tratamiento quirúrgico, radioterapia y quimioterapia.^{2,3}

Carcinoma del cuello uterino

EPIDEMIOLOGIA

En los Estados Unidos, cada año se diagnostican aproximadamente 15,000 casos de carcinoma invasivo del cuello uterino; el carcinoma cervical es el cáncer ginecológico más frecuente en mujeres entre 15 y 34 años de edad. Aunque casi el 40 por ciento de las pacientes con carcinoma invasivo fallecerán tarde o temprano por esta enfermedad, la incidencia y la mortalidad del carcinoma invasivo del cuello uterino ha disminuido durante los últimos 40 años. Ocurren cerca de 56,000 casos de carcinoma cervical in situ cada año en los Estados Unidos, que causan alrededor de 4,800 muertes. En el mundo, la enfermedad es más común en las mujeres latinoamericanas, menos común en mujeres judías y europeas y más prevalente en mujeres de bajo nivel socioeconómico. La detección del carcinoma in situ, el cual se considera una etapa temprana del carcinoma cervical, ha aumentado en forma importante; este aumento tal vez sea el resultado de la mayor frecuencia con que se realizan estudios citológicos (ver adelante). Los factores de riesgo incluyen múltiples parejas sexuales, menor edad al inicio de relaciones sexuales, exposición a papilomavirus humano (PVH) e infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Los datos epidemiológicos indican que el tabaquismo y la exposición al humo del cigarro (tabaquismo pasivo) pueden incrementar el riesgo de cáncer cervical.⁴

MANIFESTACIONES INICIALES

La mayoría de las mujeres con cáncer cervical no tienen síntomas durante las primeras etapas de la enfermedad; por tanto, la prueba de Papanicolaou es muy importante para su detección temprana (ver adelante). Debe enfatizarse que el diagnóstico del cáncer cervicouterino es histológico, y no por medio de frotis de Papanicolaou. Se ha calculado que la tasa de falsos negativos del frotis es de alrededor de 15 a 25

por ciento. En etapas tardías, cuando el cáncer es invasivo, los síntomas consisten en hemorragia después del coito, secreción vaginal anormal o dispareunia (coito doloroso). En las etapas muy avanzadas se presentan síntomas producidos por la diseminación local a la pelvis o por las metástasis a distancia, como la linfadenopatía supraclavicular. Raras veces es la afección visceral la manifestación inicial.

PATOLOGIA

El 90 por ciento de los carcinomas cervicales son de tipo epidermoide y se originan en la unión del epitelio escamoso con el cilíndrico; los restantes son adenocarcinomas y, en ocasiones, carcinomas de células pequeñas.

Debido a que el antecedente de actividad sexual a edad temprana con múltiples compañeros sexuales parece predisponer al desarrollo de cáncer cervical, es probable que algún agente infeccioso transmitido por varones, tal vez un virus, sea el que origine el cáncer cervical uterino. De hecho, el virus del papiloma humano ha sido el agente más implicado. Las citologías cervicales con más frecuencia son anormales en mujeres infectadas por PVH. Estas alteraciones cervicales relacionadas con el PVH pueden ser lesiones precancerosas, el evento inicial en el desarrollo del cáncer cervical.^{5,6} Un estudio de cohortes sugiere que la neoplasia intraepitelial cervical puede ser una manifestación inicial de la infección cervical por PVH, es especial de tipos 16 y 18.⁷ Marcadores moleculares recientes en el cáncer cervical incluyen al producto del gen supresor de tumores *p53*. En un estudio de lesiones cervicales asociadas con papilomavirus humano, las células que expresaban niveles altos de *p53* se asociaron con una historia natural más favorable que las que tenían baja o nula expresión de *p53*.⁸

EVALUACION DIAGNOSTICA Y ESTADIFICACION

Es muy importante la prueba de Papanicolaou para la detección precoz del cáncer cervical uterino [ver figura 1]; por desgracia, sólo del 12 al 15 por ciento de las mujeres son sometidas a este procedimiento en forma rutinaria. La *American Cancer Society* (Sociedad americana de cáncer) recomienda que todas las mujeres se sometan a tres o más citologías cervicales anuales, comenzando desde el inicio de la actividad sexual o a los 18 años de edad, y después con menos frecuencia a discreción del médico.⁹ Otros especialistas recomiendan realizar la prueba cada año a partir de que la mujer comienza a tener actividad sexual y después durante toda la vida. Son necesarios programas de educación para pacientes y médicos encaminados a alentar la práctica de la prueba de Papanicolaou.

Figura 1a Progresión de la neoplasia cervical intraepitelial	Figura 1b Progresión de la neoplasia cervical intraepitelial	Figura 1c Progresión de la neoplasia cervical intraepitelial
--	--	--

Figura 1d Progresión de la neoplasia cervical intraepitelial	Figura 1e Progresión de la neoplasia cervical intraepitelial
--	--

Un análisis de costo-beneficio del escrutinio de cáncer cervical en ancianas reveló que en la mujeres mayores de 65 años que tienen historia de prueba de Papanicolaou normales, el escrutinio rutinario es ineficaz y debe suspenderse. Sin embargo, para las mujeres mayores de esa edad que no han sido sometidas a escrutinio periódico la citología cervical es eficaz para salvar vidas y disminuir costos médicos. Por ejemplo, en Canadá la recomendación actual es que 'las mujeres mayores de 69 años que han tenido por lo menos dos frotis normales y ninguna alteración epitelial significativa en los últimos nueve años y que nunca han tenido una displasia severa o carcinoma *in situ* (neoplasia cervical intraepitelial [NCI] III) confirmados por biopsia, pueden suspender el programa de escrutinio por citologías cervicales.¹⁰⁻¹²

La colposcopia permite una observación detallada de la superficie epitelial del cérvix, en ella se utiliza un colposcopio o endoscopio vaginal para observar neovascularización, epitelio blanco (que indica hiperplasia epitelial) y otros patrones vasculares anormales. Es necesaria la biopsia colposcópica de zonas sospechosas cuando una prueba de Papanicolaou indica displasia grave o carcinoma *in situ*. La biopsia por punción y aspiración, que puede auxiliarse con tomografía computada abdominal, y los resultados citológicos, son de utilidad para valorar ganglios linfáticos anormales o masas pélvicas adyacentes al cuello uterino. La dilatación y el raspado permiten valorar alteraciones del conducto cervical y definir el grado de diseminación del tumor cervical. Las biopsias en cono, anteriormente practicadas sistemáticamente con fines diagnósticos, en la actualidad sólo se emplean para obtener más información después de una colposcopia o para tratar la displasia endocervical; asimismo, la biopsia en cono se utiliza para diagnosticar en definitiva el cáncer cervical en estadio IA.

Los exámenes como química sanguínea, radiografías torácicas, urografía excretora, enema de bario (en caso de enfermedad avanzada) y linfangiografía, se realizan habitualmente para valorar el grado de extensión de la enfermedad en pacientes con carcinomas invasivos.¹³ La TC con contraste suele proporcionar información suficiente sobre la diseminación de la enfermedad a las vías urinarias, eliminando así la necesidad de una urografía intravenosa. La cistoscopia y la sigmoidoscopia se utilizan cuando el carcinoma se ha diseminado al endometrio o fuera del útero, sobre todo en las pacientes que tienen síntomas urinarios o gastrointestinales. El carcinoma del cuello uterino se clasifica en estadios de acuerdo al grado de invasión del estroma cervical y al grado de diseminación [ver tablas 1 y 2].

Tabla 1 Estadios del cáncer cervical

Estadio	Características
0	Carcinoma <i>in situ</i> , carcinoma intraepitelial
I IA IB	Carcinoma circunscrito al cuello uterino Carcinoma microinvasivo Carcinoma invasivo
II IIA IIB	Diseminación del carcinoma más allá del cérvix, pero no a la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina. Afección de la vagina (excepto el tercio inferior); sin invasión evidente de parametrios Afección de los parametrios.
III IIIA IIIB	Diseminación del carcinoma al tercio inferior de la vagina, con o sin afección de parametrios o de la pared pélvica; hidronefrosis o disfunción de un riñón; no hay espacio libre de cáncer entre el tumor y la pared pélvica en el tacto rectal Afección vaginal (tercio inferior); no hay diseminación a la pared de la pelvis Afección de parametrios o pared pélvica; hidronefrosis o disfunción de un riñón
IV IVA IVB	Diseminación del carcinoma fuera de la pelvis verdadera o invasión de la mucosa de la vejiga o del recto Afección de órganos adyacentes Afección de órganos distantes

**Tabla 2 Porcentajes de supervivencia a cinco años
en el cáncer cervical**

<i>Estadio en el momento de detección</i>	<i>Supervivencia (%)</i>	
	<i>Raza blanca</i>	<i>Raza negra</i>
Todos los estadios	71.4	57.1
Local	91.9	88.2
Regional	51.1	40.9
Distante	9.8	7.7

La biopsia de ganglios linfáticos regionales es de utilidad para determinar el grado de extensión de la enfermedad y para identificar a las pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar recurrencias intrabdominales o retroperitoneales, o metástasis a distancia, pero la extirpación de los ganglios linfáticos malignos en pacientes con cáncer cervical avanzado no tiene ninguna utilidad terapéutica. Sin embargo, la extirpación de ganglios malignos se practica con fines terapéuticos en las pacientes con cáncer en estadio IB.

Aproximadamente el 15, 30 a 35 y 50 por ciento de las pacientes con cáncer en estadios IB, II o III, respectivamente, tienen metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos; el seis, 12 y 35 por ciento de estas pacientes, respectivamente, tienen metástasis en ganglios paraórticos. Las pacientes cuya enfermedad se ha extendido a múltiples ganglios locales de un lado, a ganglios bilaterales o a ganglios proximales al grupo de ganglios intrailiacos tienen peor pronóstico que aquellas cuya enfermedad está localizada en un menor número de ganglios o bien en ganglios unilaterales.

TRATAMIENTO

El carcinoma del cuello uterino sin metástasis a distancia se trata con radiación o mediante intervención quirúrgica; el estadio de la enfermedad dictará la modalidad terapéutica que se emplee.

La radiación intracavitaria implica la aplicación de radio-226 o cesio-137, el cual tiene una cápsula doble de oro y platino que evita la liberación de partículas de radón y protege de la radiación alfa y beta. Las cápsulas se colocan en un tubo largo de acero inoxidable llamado tándem, el cual se inserta en el conducto uterino, y en pequeñas cápsulas cilíndricas de acero inoxidable denominada colpostatos, que se colocan sobre el cuello uterino. Se efectúan implantes intersticiales, los cuales consisten en insertar en el tumor una aguja que contenga radio o cesio radiactivos. La radiación emitida por estos implementos se

mide en miligramos; 1 mg equivale a 1 mCi de radón.

Carcinoma in situ Aunque el carcinoma in situ anteriormente se trataba mediante histerectomía abdominal total, la biopsia en cono tiene la misma eficacia y constituye un tratamiento más conservador.¹⁴ La cauterización local es una alternativa aceptada a la biopsia en cono cuando la lesión está limitada al exocérvis. En la actualidad muy rara vez se llega a utilizar el radio intracavitario como tratamiento del carcinoma in situ.

Estadio IA La histerectomía simple o la radiación intracavitaria están indicadas para tratar las lesiones que muestran microinvasión del estroma. Son recomendables la histerectomía abdominal radical y la extirpación bilateral de ganglios linfáticos pélvicos cuando la microinvasión tiene una profundidad mayor de 3 mm o cuando ha ocurrido invasión vascular.^{2,15} En la histerectomía simple solo se extirpa el útero, mientras que en la histerectomía radical se extirpan el útero, las trompas, los anexos y la cúpula vaginal. Esta suele realizarse junto con disección pélvica de los ganglios linfáticos.

Estadios IB y IIA Las técnicas que se emplean en estos estadios son la histerectomía abdominal radical con extirpación bilateral de ganglios pélvicos o la radioterapia definitiva; la elección de cualquiera de estas dos modalidades terapéuticas es, en la actualidad, tema de controversia. Aunque antes de seleccionar un protocolo de tratamiento debe considerarse la edad y el grado de actividad sexual de la paciente, así como la presencia de otras enfermedades, tanto el tratamiento quirúrgico como la radioterapia conllevan tasas similares de control local, complicaciones y supervivencia. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico permite conservar la función ovárica y vaginal, reduce el tiempo de tratamiento y ayuda a hacer una valoración más detallada de la enfermedad.¹⁵

Varios estudios han intentado identificar las características pronósticas de enfermedad en estadio IB o IIA tratada mediante cirugía radical primaria. El volumen del tumor, el estado de los ganglios linfáticos, la profundidad de la invasión tumoral en el cuello uterino y la variedad de células pequeñas fueron factores de peor pronóstico.¹⁶ Estas observaciones indican que las pacientes con enfermedad en estadio IB o IIA sometidas a cirugía radical primaria es probable que requieran tratamiento adicional, en forma de radioterapia posoperatoria o tal vez con quimioterapia sistémica.¹⁷⁻²⁰

Estadios IIB, III y IVA Las pacientes en estadio II o con tumores más avanzados (excepto las que tienen metástasis distantes) por lo general se tratan con radiación. La integración de isotretinoín e interferón al programa de radioterapia ha causado una tasa de respuesta de 81 por ciento, incluyendo una tasa de remisión completa de 56 por ciento.²¹ Se han reportado resultados alentadores con el tratamiento combinado con isotretinoín e interferón alfa en estudios de otros carcinomas epidermoides.²²

Las enfermas cuyo cáncer se ha expandido a la vejiga o al recto (estado IVA) se tratan mediante radiación intracavitaria (sola o con radiación externa), o mediante exenteración pélvica. Debe tenerse mucho cuidado en conservar la función renal, sobre todo cuando la paciente tiene hidronefrosis o un riñón que no funciona bien. La obstrucción urinaria, que se detecta mediante ultrasonografía o urografía excretora,

acompañada de azoemia, hace necesario realizar una derivación urinaria.

Enfermedad metastásica Los esquemas de quimioterapia con combinación de fármacos antineoplásicos que poseen diferentes mecanismos de acción son útiles en el tratamiento del cáncer cervical con metástasis. Con algunos de ellos se obtiene una tasa de respuesta inicial (regresión de la enfermedad) del 35 al 70 por ciento; entre los esquemas más eficaces están las combinaciones de cisplatino, metotrexate y bleomicina, así como cisplatino, mitomicina, vincristina, bleomicina y fluorouracilo. Asimismo, las combinaciones de ifosfamida, bleomicina y cisplatino o carboplatino han demostrado actividad anticancerosa en pacientes con cáncer cervical metastásico o en aquéllas con alto riesgo de afección metastásica.²³ Aunque aún está en fase experimental, la quimioterapia neoadyuvante (i.e., el uso de tratamiento sistémico antes de extirpar el tumor primario) puede ser benéfico si se administra antes del tratamiento local definitivo en casos de enfermedad voluminosa y no metastásica. Esta estrategia de tratamiento tiene la capacidad de disminuir el tamaño y extensión de los tumores grandes, mejorando el control local y quizá las tasas de supervivencia, aunque esto último aún debe demostrarse en forma definitiva.²⁴⁻²⁶

En la actualidad se están realizando estudios clínicos con compuestos radiosensibilizantes, los cuales aumentan la sensibilidad de los tejidos a la radiación y que se utilizan junto con hiperoxigenación e hipertermia de los tejidos.

Carcinoma de endometrio

EPIDEMIOLOGIA

En los Estados Unidos el carcinoma del endometrio es la segunda neoplasia ginecológica más común y se presentan casi 34,900 casos al año de esta enfermedad, con 6,000 muertes en el mismo periodo. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres entre 50 y 70 años de edad. Las mujeres judías y las de clase socioeconómica más alta tiene una mayor frecuencia de cáncer endometrial que las mujeres de otros grupos étnicos o de estrato socioeconómico más bajo.

La obesidad, la hipertensión, la diabetes mellitus y el tratamiento de reposición con estrógenos aumentan el riesgo de que se desarrolle carcinoma endometrial.²⁷ Según diversos estudios, el tratamiento de reposición con estrógenos para aliviar los síntomas menopáusicos aumentó el riesgo de desarrollar cáncer endometrial en dos a 10 veces más que el de la población general. Este riesgo parece ser mayor cuanto más prolongada es la administración del medicamento o cuanto mayores sean las dosis del mismo. La disminución en el empleo de la terapéutica estrogénica repositiva en las mujeres menopáusicas o perimenopáusicas se ha acompañado de reducción de la frecuencia de cáncer endometrial. Las mujeres que han utilizado anticonceptivos orales que contienen estrógenos y progesterona tienen una menor frecuencia de cáncer endometrial en comparación con la población general.²⁸ El uso de tamoxifen a largo plazo se ha asociado con mayor riesgo de desarrollo de cáncer de endometrio.²⁹ Por desgracia, debido a que no existen programas de detección eficaces de cáncer

endometrial, las agencias de salud pública recomiendan no someterse a pruebas de escrutinio para esta enfermedad.³⁰ El cáncer endometrial puede desarrollarse en pacientes menores de 40 años con antecedente de ovarios poliquísticos, anovulación crónica y uso secuencial de anticonceptivos orales.

MANIFESTACIONES INICIALES

La hemorragia vaginal es la manifestación clínica inicial más frecuente del cáncer endometrial y se presenta en el 85 al 95 por ciento de las mujeres con esta enfermedad. Toda hemorragia vaginal anormal en una paciente menopáusica o perimenopáusica debe hacer pensar en el diagnóstico. (El término hemorragia posmenopáusica se refiere, por lo general, a la hemorragia vaginal anormal que comienza seis a siete meses después de suspendida la menstruación.)

PATOLOGIA

Casi todos los carcinomas endometriales son adenocarcinomas. Otras variantes histológicas incluyen adenoacantomas, que suelen asociarse con elementos de aspecto epidermoide similares a la metaplasia escamosa y que tienen un pronóstico muy favorable y, raras veces, carcinomas adenoescamosos, carcinomas de células claras, carcinomas papilares y adenocarcinomas secretores. Las lesiones precursoras son la hiperplasia quística, la hiperplasia adenomatosa y el carcinoma endometrial in situ. Evidencias recientes sugieren que una mutación en el gen *PTEN1* puede asociarse con el desarrollo de cáncer de endometrio.³¹

VALORACION DIAGNOSTICA

El examen inicial de la paciente con cáncer endometrial debe incluir un interrogatorio sobre los antecedentes, examen físico y pélvico y dilatación parcial con raspado, lo cual implica examinar por separado muestras de tejido del conducto endocervical y de la cavidad uterina. Como la prueba de Papanicolaou con frecuencia da resultados falsos negativos, es útil sólo cuando se obtiene un resultado positivo. El estudio citológico de las biopsias obtenidas por aspiración y el raspado mediante succión suelen ser útiles para valorar la hemorragia perimenopáusica. Se utiliza un histerómetro para medir la profundidad de la cavidad uterina con objeto de valorar el grado de extensión de la enfermedad. La evaluación quirúrgica meticulosa implica palpar los grupos de ganglios linfáticos y obtener muestras de los mismos, inspeccionar las superficies peritoneales, hepáticas y diafragmáticas y realizar lavados peritoneales.

También se debe valorar a la paciente en busca de posibles metástasis; esta evaluación incluye pruebas sistemáticas hematológicas, química sanguínea y radiografías torácicas. Si los signos y síntomas indican que el cáncer está más avanzado, se realizarán estudios radiológicos apropiados [*ver antes*, Carcinoma del cuello uterino, Valoración diagnóstica y estadificación].

ESTADIFICACION Y PRONOSTICO

El cáncer endometrial se clasifica en grados y estadios: el grado describe el estado de diferenciación del tumor y el estadio el grado de diseminación [*ver tabla 3*]. Tanto el grado como el estadio afectan al pronóstico [*ver tabla 4*]; el grado es muy útil para tomar decisiones terapéuticas en las pacientes con carcinomas en estadio I. Para todos los estadios de cáncer endometrial, los factores más importantes para valorar el pronóstico son la profundidad de la invasión miometrial, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos y el grado del tumor. La invasión más profunda, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos y de lesiones grado III (carcinoma sólido o indiferenciado) son datos de mal pronóstico.

Tabla 3 Estadios del cáncer endometrial

Estadio	Características
0	Carcinoma in situ
I	Carcinoma circunscrito al cuerpo uterino.
IA	Longitud de la cavidad uterina ≤ 8 cm.
IB	Longitud de la cavidad uterina > 8 cm.
G1	Carcinoma adenomatoso muy diferenciado.
G2	Carcinoma adenomatoso diferenciado con algunas zonas sólidas.
G3	Carcinoma predominantemente sólido o completamente indiferenciado.
II	Carcinoma del cuerpo uterino y del cérvix, pero sin diseminación fuera del útero
IIA	Afección de glándulas endocervicales
IIB	Invasión del estroma cervical
III	Diseminación del carcinoma fuera del útero, pero no de la pelvis verdadera.
IIIA	Afección de la serosa uterina, con o sin afección de los anexos y con o sin citología positiva.
IIIB	Metástasis vaginales.
IIIC	Metástasis a ganglios linfáticos pélvicos o aórticos
IV	Diseminación del carcinoma fuera de la pelvis verdadera o afección evidente de la mucosa de la vejiga o del recto
IVA	Diseminación a órganos adyacentes (vejiga y recto)
IVB	Diseminación a órganos distantes

Tabla 4 Porcentajes de supervivencia a cinco años en el cáncer endometrial⁹⁷

<i>Estadio en el momento de detección</i>	<i>Supervivencia (%)</i>	
	<i>Raza blanca</i>	<i>Raza negra</i>
Todos los estadios	85	55
Local	95	80
Regional	70	41
Distante	29	12

TRATAMIENTO

Estadio IA El tratamiento del cáncer en estadio IA grado I, implica histerectomía abdominal total y salpingoforectomía bilateral. Si la valoración patológica revela invasión miometrial profunda mayor de la mitad del espesor de la pared miometrial, se sugiere aplicar radioterapia externa en toda la pelvis y radioterapia intracavitaria.

Las pacientes con otros grados de carcinoma en estadio IA se tratan quirúrgicamente y con terapia con radio vaginal, ya sea antes o después de la operación; la terapia con radio reduce la tasa de recurrencia en la pared vaginal. Muchos oncólogos prefieren la radioterapia posoperatoria después de una valoración quirúrgica y patológica completa del tumor extirpado.

Estadio IB Las pacientes con cáncer en estadio IB se tratan con radioterapia intracavitaria, tanto del cuerpo uterino como de la mucosa vaginal, después de lo cual se les realiza histerectomía abdominal y salpingoforectomía bilateral. Cuando se encuentran características que señalan un mal pronóstico, como invasión miometrial profunda, invasión del cuello uterino (lo cual indica cáncer en estadio II), o metástasis en ganglios linfáticos, se sugiere agregar radioterapia en el periodo posoperatorio. Si están afectados los ganglios paraórticos, el programa terapéutico puede completarse con radioterapia linfática y hormonoterapia (ver adelante).

Estadio II En más de 85 por ciento de las pacientes con cáncer en estadio II con invasión microscópica del cuello uterino se ha empleado con buenos resultados la radioterapia intracavitaria preoperatoria seguida de histerectomía extrafascial y salpingoforectomía bilateral. El cáncer en estadio II con afección macroscópica del cuello uterino se trata con radioterapia externa o intracavitaria previa a una

histerectomía.

Estadios III y IV Las pacientes con cáncer en estadio III o IV tienen tumores pélvicos muy extensos y en ellas no se considera conveniente el tratamiento quirúrgico. Estas pacientes por lo general se tratan con radioterapia externa de toda la pelvis junto con radioterapia intracavitaria. En las pacientes con afección persistente de parametrios algunas veces se inserta una aguja radiactiva en el intersticio.

Tratamiento sistémico La aplicación de hormonoterapia, por lo general con progestágenos, es de gran utilidad en la terapéutica de las pacientes con cáncer endometrial metastásico. Los agentes hormonales que se utilizan con más frecuencia son la hidroxiprogesterona y la medroxiprogesterona. Se desconoce el mecanismo de acción de la hormonoterapia, pero al parecer está relacionado con la concentración de receptores a la progesterona localizados en el citosol de las células cancerosas endometriales; cuanto más alta es la concentración del receptor, tanto mayor es la posibilidad de lograr una remisión. Un estudio reciente mostró que en las pacientes con cáncer endometrial recurrente la administración de dosis altas de acetato de megestrol se asoció con una tasa de respuesta moderada.³² Aproximadamente el 40 por ciento de las pacientes con enfermedad metastásica tienen una respuesta duradera importante, que se prolonga dos a tres años después de la hormonoterapia. Las lesiones bien diferenciadas y las metástasis pulmonares que se originan del carcinoma de endometrio tienen más posibilidad de experimentar regresión cuando se tratan con agentes progestacionales.

Se están realizando investigaciones para determinar la utilidad de la hormonoterapia como adyuvante en el tratamiento de las etapas tempranas del cáncer endometrial. Por el momento no se puede recomendar como tratamiento estándar.

No se ha estudiado ampliamente la quimioterapia como tratamiento del cáncer endometrial. Sin embargo, la combinación de ciclofosfamida, bleomicina y cisplatino ha sido de cierta utilidad; entre el 30 y el 40 por ciento de las pacientes han tenido respuesta a este esquema terapéutico. En un estudio aleatorio sobre doxorubicina con o sin cisplatino administrado a más de 200 pacientes con cáncer endometrial recurrente avanzado, la combinación de doxorubicina y cisplatino logró una respuesta global de 45 por ciento y una respuesta completa de 22 por ciento, comparando con 27 por ciento de respuesta global y ocho por ciento de respuesta total cuando las pacientes recibieron solo doxorubicina.³³

Carcinoma de ovario

EPIDEMIOLOGIA

En Estados Unidos se presentan cada año casi 26,800 casos nuevos de cáncer ovárico; esta enfermedad produce 14,200 muertes anuales y es la causa del seis por ciento de todas las muertes por cáncer en las mujeres. De los carcinomas ginecológicos, el cáncer ovárico ocupa el tercer lugar en frecuencia, pero es la causa más frecuente de muerte, porque en la mayoría de las pacientes con esta neoplasia la enfermedad

ya está avanzada cuando se presentan las manifestaciones clínicas.³ La edad promedio al momento del diagnóstico es de 60 años.

El cáncer ovárico epitelial común ocurre en las mujeres de clase socioeconómica alta con más frecuencia que en las de clase socioeconómica baja. Aunque la enfermedad es rara en Japón, es frecuente en mujeres hawaianas de ascendencia japonesa que han emigrado a los Estados Unidos, lo cual sugiere que un factor ambiental interviene en el desarrollo de la enfermedad.

Los tumores de células germinales se asocian a diversos síndromes genéticos como disgenesia gonadal, disgenesia gonadal mixta, pseudohermafroditismo femenino y hermafroditismo verdadero.

Se han encontrado numerosos factores de riesgo para el cáncer ovárico, incluyendo menopausia a una edad temprana, antecedente familiar de cáncer ovárico o de un pariente de primer grado con cáncer de colon, pulmón o próstata, una dieta rica en grasas animales y la aplicación vaginal de talco cosmético.³⁴⁻

³⁶ Datos preliminares sugieren que las mujeres con historia familiar de cáncer ovárico que son sometidas a ooforectomía profiláctica pueden tener mayor riesgo de carcinoma peritoneal primario. Los partos y el empleo de anticonceptivos orales combinados parecen disminuir el riesgo para el desarrollo del cáncer ovárico, efecto que persiste por tiempo prolongado después de la suspensión de los anticonceptivos.³⁷ Un estudio prospectivo de 12 años de duración que vigiló a 121,700 enfermeras tituladas entre 30 y 55 años de edad al inicio del estudio ha indicado que existe una relación inversa entre la salpingoclasia y el cáncer ovárico, con un riesgo relativo aproximado de 0.33.³⁸

Existen dos formas de síndrome de cáncer ovárico familiar. En una ocurre una incidencia excesiva tanto de cáncer de mama como de ovario, en la segunda, conocida como síndrome Lynch II, existe mayor riesgo de cáncer de ovario y de endometrio.^{39,40} El gen *BRCA1* puede participar en el primer síndrome, y mutaciones del gen *MSH2* en el segundo [*ver adelante*, Escrutinio]. Tanto el *BRCA1* como el *BRCA2* se asocian con cáncer de ovario y de mama. Un estudio reciente evaluó la asociación entre el riesgo de cáncer y las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* en una población de mujeres judías Ashkenazi con mayor susceptibilidad.⁴¹ Se calculó que las portadoras tienen un riesgo de 16 por ciento de desarrollar cáncer para los 70 años de edad. No pueden hacerse aún recomendaciones definitivas respecto a la ooforectomía profiláctica en pacientes con riesgo alto

ESCRUTINIO

El *American College of Physicians* (Colegio Americano de Médicos), publicó las siguientes recomendaciones^{42,43} para el escrutinio del cáncer de ovario:

1. Para las mujeres pre y posmenopáusicas sin historia familiar de cáncer de ovario, no se recomienda el escrutinio con ultrasonido o CA125, una glucoproteína marcadora de cáncer de ovario.
2. En las mujeres con historia familiar de cáncer de ovario en uno o más familiares pero sin evidencia de

un síndrome de cáncer hereditario, por lo general no se recomienda el escrutinio de rutina con CA125 o ultrasonido. Las mujeres que soliciten el escrutinio deben ser aconsejadas sobre su riesgo individual (considerando la edad, paridad e historia de uso de anticonceptivos orales), sobre los posibles efectos adversos del escrutinio y sobre la falta de evidencia científica de que el escrutinio disminuya las muertes por cáncer de ovario. Las mujeres y sus médicos deben considerar esta información al tomar decisiones sobre el escrutinio.

3. Para las mujeres con historia familiar del raro síndrome de cáncer de ovario hereditario, se recomienda referir a un especialista.

Además, en la Conferencia de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA sobre Cáncer de Ovario, se afirmó que no existen evidencias de que deban recomendarse el CA125 y el ultrasonido transvaginal para escrutinio generalizado.⁴¹ Por lo tanto, en la actualidad no se recomienda el escrutinio para la detección temprana del cáncer de ovario en la población general.

FACTORES GENETICOS Y PATOLOGIA

Se han descrito numerosas alteraciones genéticas, algunas con significado pronóstico, en las pacientes con cáncer de ovario.^{39,41-45} Estas incluyen deleciones en los cromosomas 3p, 6q, 8p y 10q, mutaciones en los genes *BRCA1*, *K-ras* y *p53*, y amplificación del proto-oncogén *c-neu*. En un estudio reciente de 53 pacientes con mutaciones de línea germinal del *BRCA1*, se observó una evolución significativamente más favorable en estas pacientes comparado con enfermas con cánceres de ovario esporádicos.⁴¹ Otros estudios han demostrado que los cánceres positivos para el gen supresor de metástasis *nm23-H1* tienen una mayor supervivencia libre de progresión que los tumores negativos para el *nm23-H1*.⁴⁵

El 75 por ciento de los cánceres ováricos son carcinomas epiteliales, que incluyen los tipos histológicos seroso, mucinoso, endometriode, células claras e indiferenciado. Los tumores del estroma y de células germinales constituyen otra categoría patológica y contribuyen al 25 por ciento de los tumores de ovario. Los disgerminomas son responsables del 50 por ciento de los tumores de células germinales; los tumores del seno endodérmico, 20 por ciento; los teratomas, el 15 por ciento; los tumores mixtos de células germinales, ocho por ciento, y los carcinomas de células embrionarias, cuatro por ciento. El grado histológico constituye un determinante pronóstico muy importante. En general, los tumores se dividen en bien diferenciados (grado I), moderadamente diferenciados (grado II) o pobremente diferenciados (grado III).

MANIFESTACIONES INICIALES

La mayoría de las veces las pacientes con cáncer de ovario presentan molestias inespecíficas como plenitud abdominal, saciedad temprana y molestia abdominal. En raros casos tienen síntomas paraneoplásicos como tromboflebitis aguda o alteraciones neurológicas cerebelosas. Otros tipos histológicos raros pueden asociarse con características paraneoplásicas.⁴⁶ Estas incluyen la asociación de

hipercalcemia con carcinoma de células claras y de células ováricas pequeñas, anemia hemolítica Coombs positiva con teratomas quísticos maduros, hipertiroidismo con estroma ovárico (tejido tiroideo ectópico en un quiste dermoide), metrorragia y ginecomastia con tumores de células granulosa y producción excesiva de andrógenos con los tumores de células de Sertoli-Leydig. Por desgracia la enfermedad es asintomática en las fases tempranas y para el momento en que se desarrollan los síntomas casi siempre existe enfermedad avanzada. La hemorragia vaginal, los síntomas gastrointestinales, los síntomas de vías urinarias, el dolor abdominal bajo y la distensión abdominal generalizada suelen ser las molestias que causan que la paciente solicite atención médica.

VALORACION DIAGNOSTICA Y ESTADIFICACION

Aunque para la valoración diagnóstica del cáncer ovárico son útiles el interrogatorio y la exploración física, así como estudios químicos, hematológicos y radiografía de tórax, el principal método para clasificar a las pacientes con esta enfermedad es la intervención quirúrgica.

El cáncer de ovario se clasifica en cuatro estadios [*ver tabla 5*]. Por desgracia, la mayoría de las pacientes tienen enfermedad avanzada: 15 por ciento tienen enfermedad en estadio I, 5 a 10 por ciento en estadio II, 60 a 65 por ciento en estadio III y 10 por ciento en estadio IV.

Tabla 5 Estadios del cáncer ovárico

Estadio	Características
I	Tumor limitado a los ovarios
IA	Tumor limitado a un ovario, no hay ascitis que contenga células malignas no hay tumor en la superficie externa; cápsula íntegra
IB	Tumor limitado a los dos ovarios, no hay ascitis que contenga células malignas, no hay tumor en la superficie externa; cápsula íntegra
IC	Tumor clasificado como en estadio IA o IB pero con afección tumoral en la superficie externa de uno o ambos ovarios; ruptura de la cápsula o con ascitis que contenga células malignas o un lavado peritoneal positivo
II	Tumor en uno o los dos ovarios, con diseminación a la pelvis
IIA	Diseminación y/o metástasis al útero o las trompas de Falopio
IIB	Diseminación a otros tejidos pélvicos
IIC	Carcinoma en estadio IIA o IIB pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, con ruptura de la cápsula o con ascitis que contenga células malignas o lavados peritoneales positivos
III	Tumor que afecta a uno o ambos ovarios, con implantes peritoneales fuera de la pelvis o ganglios retroperitoneales o inguinales, las metástasis hepáticas superficiales aplican un estadio III, el tumor está circunscrito a la pelvis verdadera pero con diseminación confirmada por histología al intestino delgado o al epiplón.
IIIA	Tumor macroscópicamente limitado a la pelvis verdadera, con ganglios negativos, pero con diseminación confirmada por histología a las superficies del peritoneo abdominal
IIIB	Tumor en uno o ambos ovarios con diseminación confirmada por histología a las superficies del peritoneo abdominal.
IIIC	Implantes abdominales > 2 cm de diámetro o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos
IV	Crecimiento en uno o ambos ovarios, con metástasis a distancia; si existe derrame pleural, debe tener una citología positiva para clasificarse en estadio IV; las metástasis en el parénquima hepático también implican un estadio IV

Nota: para evaluar el impacto sobre el pronóstico de los diferentes criterios que colocan a los casos en estadio IC o IIC, tendría valor saber si la ruptura de la cápsula fue espontánea o causada por el cirujano y si las células malignas se obtuvieron por lavado peritoneal o ascitis.

Las investigaciones sobre la progresión del cáncer ovárico han ayudado para diseñar una actitud más

racional en la clasificación quirúrgica por estadios. El patrón de diseminación retroperitoneal del cáncer ovárico [ver figura 2] es análogo al del cáncer testicular. El drenaje linfático principal del ovario se realiza a través de los ganglios retroperitoneales que rodean el hilio renal, el drenaje secundario es a través de los linfáticos iliacos y el drenaje terciario a través de los linfáticos inguinales. Además, el cáncer puede diseminarse directamente hacia la parte posterior de las correderas paracólicas y formar excrecencias en forma de placa en todo el lado derecho del diafragma. Estas excrecencias invaden en ocasiones los linfáticos diafragmáticos y se diseminan a estructuras supradiafragmáticas; el lado derecho del diafragma se afecta con más frecuencia que el lado izquierdo. Asimismo, a menudo se producen metástasis en el epiplón y adenopatías de los ganglios paraórticos.

Figura 2
Diseminación linfática del cáncer de ovario

Tomando en cuenta el tipo de diseminación del cáncer ovárico, la clasificación adecuada por estadios debe incluir la toma de múltiples biopsias [ver tablas 5 y 6], incluyendo los fondos de saco anterior y posterior, el lavado peritoneal de las correderas paracólicas derecha e izquierda, del hemidiafragma derecho y de los ganglios paraórticos. La valoración quirúrgica minuciosa muestra que una proporción importante de las pacientes padecen una enfermedad más extensa de lo que se observaría al realizar otros procedimientos de valoración quirúrgica menos precisos.

Tabla 6 Requisitos de una exploración quirúrgica definitiva en el cáncer ovárico

1. Realice una incisión media que se extienda hasta la región supraumbilical.
2. Valore la tumoración ovárica con la ayuda del patólogo:
 - a. Descarte lesiones benignas.
 - b. Descarte metástasis del colon, estómago o de otros órganos.
 - c. Advierta si hay penetración de la cápsula.
 - d. Obtenga biopsias en zonas de adherencia.
3. Obtenga líquido de ascitis o efectúe lavados con solución salina para realizar estudios citológicos.
4. Inspeccione todas las superficies peritoneales:
 - a. Compruebe que los implantes aparentes son malignos mediante el examen de cortes congelados, envíe múltiples muestras de tejido para que se hagan cortes permanentes, o realice ambos procedimientos.
 - b. Inspeccione el diafragma y obtenga biopsia de lesiones visibles o realice raspados para estudios citológicos.
5. Confirme tumores en aparente estadio I o II mediante una biopsia de epiplón amplia y también obtenga biopsia de ganglios pélvicos y paraórticos palpables.
6. Una vez que termine la excisión.
 - a. Marque en la muestra el sitio o los sitios de ruptura y la zona o zonas de adherencia para que el patólogo se entere.
 - b. Anote si quedó tumor residual, registrando sitio, estimación del número y grado de las lesiones y medidas de la lesión más grande.
7. Registre la etapa del tumor de acuerdo a la clasificación de la FIGO y todos los detalles que juzgue importantes.

Nota: ver en la tabla 5 la clasificación del cáncer ovárico por estadios de acuerdo a la FIGO.

El CA125 y el DF3, otra glicoproteína marcadora de cáncer de ovario, pueden ser útiles no sólo para detectar la enfermedad en sus etapas tempranas, sino también para valorar la respuesta de la enfermedad al tratamiento. Por ejemplo, la progresión y la regresión del tumor se reflejan en las concentraciones séricas de CA-125.⁴⁷ Aunque ninguno de los marcadores tumorales puede emplearse como una prueba de escrutinio [*ver antes*, Escrutinio], varios estudios retrospectivos sugieren que los niveles de CA125 pueden estar aumentados antes del desarrollo del cáncer ovárico.^{48,49} Por desgracia, el CA125 no es específico del cáncer de ovario.⁵⁰ Aunque aumenta en el 80 por ciento de las pacientes con cáncer epitelial de ovario, también se eleva en otros cánceres ginecológicos, gastrointestinales (v.gr., colon y páncreas), de mama y de pulmón. En las mujeres sometidas a tratamiento curativo para cáncer de ovario el nivel normal de CA125 debe ser de 20 U/ml, en lugar del valor tradicional de 35 U/ml. En una evaluación prospectiva reciente de la respuesta de pacientes con cáncer de ovario a la quimioterapia inicial, la reducción en el nivel de CA125 se usó para determinar la respuesta y correlacionó en forma exacta con los criterios estándar de respuesta.⁵¹ Esto sugiere que la vigilancia seriada del CA125 puede

ser un adyuvante útil para evaluar la respuesta a la quimioterapia inicial. Además, la tasa de reducción del nivel de CA125 puede proporcionar información pronóstica.⁵² La normalización del CA125 tres meses después de la quimioterapia de inducción tiene más probabilidad de asociarse con una laparotomía de revisión negativa.

PRONOSTICO

Aunque el subtipo histológico del tumor no parece tener importancia desde el punto de vista pronóstico, el grado del tumor sí lo afecta [ver tabla 7]. Las lesiones grado III (indiferenciadas) tienen peor pronóstico que las lesiones que están bien diferenciadas (grado I) o moderadamente diferenciadas (grado II). La presencia de aneuploidía, determinada por citometría de flujo de ADN, se asocia con peor pronóstico que los tumores diploides.⁵³

Tabla 7 Tasas de Supervivencia a Cinco Años en el Cáncer Ovárico ⁹⁶		
Estadio en el momento de detección	Supervivencia (%)	
	Raza blanca	Raza negra
Todos los estadios	46.5	41.9
Local	92.9	87.7
Regional	54.6	57.1*
Distante	25.4	23.9

* El error estándar es entre 5 y 10 por ciento.

El pronóstico en las pacientes con cáncer en estadio I depende de que el tumor haya experimentado ruptura. Es claro que la ruptura seguida de excrecencia abdominal, o la adherencia de quistes que contienen células malignas a la pared lateral de la pelvis, o ambas complicaciones, disminuyen la posibilidad de una respuesta favorable al tratamiento quirúrgico.

Los tumores limítrofes o los que tienen bajo potencial maligno, se caracterizan por histología favorable y apariencia diferenciada, así como por ausencia de invasión a los componentes del estroma ovárico. Cuando se tratan quirúrgicamente, las pacientes con estos tumores tienen un excelente pronóstico

global. En ciertas circunstancias (v.gr., enfermedad en estadio IA en una paciente con datos histológicos limítrofes que desea conservar la fertilidad) puede realizarse una salpingoforectomía unilateral. En las pacientes que no desean ya tener hijos puede practicarse una histerectomía total abdominal con salpingoforectomía bilateral.⁵⁴ La Conferencia de Consenso de los NIH sobre Cáncer de Ovario concluyó que las mujeres con cáncer en estadio IA grado 1 y IB grado 1 no requieren tratamiento adyuvante posoperatorio.⁴⁴

TRATAMIENTO

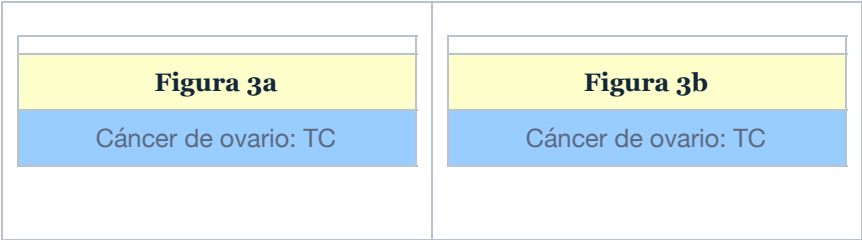
Estadios I y II La intervención quirúrgica es el tratamiento óptimo del cáncer ovárico en etapa temprana. Sin embargo, aun cuando no pueda extirparse todo el tejido tumoral, el tratamiento quirúrgico citorreductor parece mejorar la supervivencia. Por ejemplo, las mujeres que tienen un tumor residual que mide 1.6 cm o menos de diámetro tienen mejor pronóstico que las mujeres cuyo tumor residual es mayor de 1.6 cm después de la operación; las pacientes cuyos tumores se han reducido a 1.6 cm o menos tienen un pronóstico idéntico al de las mujeres que desde un principio tenían estos tumores pequeños.

Aunque la eficacia de los tratamientos posoperatorios en el cáncer ovárico en estadios I y II es motivo de controversia, la mayoría de los oncólogos consideran que en pacientes con tumores en estadios IB o II es necesaria alguna forma de quimioterapia adyuvante después del tratamiento quirúrgico. Sin embargo, es posible que las pacientes a las que se les hace una valoración minuciosa de la etapa de su enfermedad no requieran quimioterapia posoperatoria. En un estudio, 95 por ciento de las pacientes con cáncer en estadio IAI o IBI sobrevivieron cinco años, sin importar que se les hubiera administrado o no quimioterapia con un solo agente alquilante después del tratamiento quirúrgico. En una investigación reciente de 194 pacientes con cáncer de ovario en estadio I que fueron tratadas solo con resección quirúrgica, el grado, la ascitis y el tumor sobre la superficie del ovario fueron factores de mal pronóstico.⁵⁵ Las tasas de supervivencia global fueron de 94, 92 y 82 por ciento en los estadios IA, IB y IC respectivamente.

Estadios III y IV La quimioterapia ha sido uno de los principales recursos en el tratamiento de las pacientes con cáncer ovárico y metástasis. Aproximadamente 60 por ciento de las mujeres con tumores en estadio III o IV mejoraron tras la quimioterapia con un solo agente y dos tercios de ellas tenían una respuesta clínica completa. La supervivencia promedio para estas pacientes es de alrededor de un año, y casi nueve por ciento sobreviven más de cinco años. Las enfermas en las que no da resultado la quimioterapia con un solo agente tienen una supervivencia promedio de meses.

Muchos estudios han demostrado que el empleo de la quimioterapia con combinación de agentes como doxorrubicina, ciclofosfamida, cisplatino, hexametilmelamina y metotrexate es mejor que la quimioterapia con un solo agente alquilante en lo que respecta al número de pacientes con respuesta y a la supervivencia promedio. Sin embargo, otros estudios no han encontrado que la quimioterapia combinada sea mejor que un solo agente. Los programas de quimioterapia combinada logran tasas de

respuesta que varían de 65 a 95 por ciento y tasas de respuesta clínica completa de 40 a 45 por ciento. En la mitad de las pacientes que tienen una respuesta clínica completa y que son sometidas a cirugías de revisión no se encuentran datos de actividad tumoral; sin embargo, se desconoce si las pacientes que tienen remisión completa en realidad se han curado [ver figura 3]. También se ha examinado la duración de la quimioterapia. En un estudio aleatorio, seis ciclos de quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino fueron terapéuticamente equivalentes a 12 ciclos del mismo esquema.⁵⁶



Actualmente se están realizando estudios para evaluar la eficacia de esquemas combinados que incluyen el uso de dosis altas de cisplatino, análogos del cisplatino u otros fármacos. La *Food and Drug Administration* de los EUA ha autorizado el uso de carboplatino para el cáncer ovárico metastásico. Este medicamento es un análogo del cisplatino, y ha sido sometido a varios estudios como agente quimioterápico de primera y de segunda línea que demuestran que su eficacia es comparable a la del cisplatino.⁵⁷⁻⁶¹ En un estudio aleatorio de más de 400 pacientes con cáncer de ovario avanzado, el cisplatino en combinación con ciclofosfamida se comparó con carboplatino más ciclofosfamida. Aunque las dos combinaciones tuvieron una eficacia semejante, los efectos adversos del carboplatino fueron más tolerables que los del cisplatino. Muchos expertos recomiendan la combinación de carboplatino y ciclofosfamida como tratamiento estándar de primera línea para el cáncer de ovario avanzado, aunque otros expertos pueden considerar que el cisplatino y el paclitaxel constituyen el tratamiento de primera elección.⁶¹

El paclitaxel es un agente antimicrotubular que polimeriza y estabiliza los microtúbulos, inhibiendo así la mitosis; se usa para tratar el cáncer metastásico de ovario refractario a la quimioterapia de primera línea o subsecuente.⁶²⁻⁶⁵ También provoca la liberación de varias citocinas citotóxicas de las células mononucleares. Los estudios preclínicos han demostrado actividad antineoplásica en varios modelos tumorales.^{66,67} En los estudios realizados en humanos que permitieron la autorización del uso de paclitaxel, se encontraron respuestas del 20 al 30 por ciento en pacientes con cáncer ovárico, incluyendo muchas enfermas cuya neoplasia era refractaria al cisplatino.⁶⁸ Cuando se usa el paclitaxel como agente único, la duración de la respuesta puede ser de más de siete meses. En un estudio aleatorio de casi 400 pacientes con cáncer de ovario en etapa avanzada que recibieron cisplatino y paclitaxel o cisplatino y ciclofosfamida, la combinación de paclitaxel y cisplatino se asoció con un mejor porcentaje de respuesta clínica. La respuesta clínica del grupo tratado con paclitaxel y cisplatino fue de 79 por ciento, comparado con 63 por ciento del grupo que recibió cisplatino y ciclofosfamida. También existió un modesto aumento en el porcentaje de respuestas completas según las laparotomías de revisión: el 26 por ciento del grupo tratado con paclitaxel y cisplatino tuvo una respuesta completa, comparado con el 19 por ciento del grupo

tratado con cisplatino y ciclofosfamida. Aunque es demasiado pronto para realizar análisis de la supervivencia, el periodo de supervivencia libre de progresión del cáncer fue de 17.9 meses en el grupo que recibió paclitaxel y cisplatino, y de 13.8 meses en el grupo tratado con cisplatino y ciclofosfamida.⁶⁹

En la actualidad se realizan estudios adicionales para evaluar los esquemas de paclitaxel cuando se combina con factores de crecimiento hematopoyético o con otros agentes quimioterapéuticos, como el cisplatino. Además, el paclitaxel puede administrarse con seguridad si se asocia con un agente estimulador de colonias, como el factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G), que puede reducir algunas de las complicaciones neutropénicas del medicamento, así como permitir una dosis mayor.⁷⁰ Otros estudios han sugerido que el paclitaxel puede tener actividad en el cáncer de mama, en el melanoma y en el cáncer de pulmón. Sin embargo, se requiere de seguimiento prolongado en grupos más grandes de población para determinar el papel real del paclitaxel y de otros agentes quimioterápicos novedosos.⁷¹

Varios medicamentos novedosos han sido evaluados recientemente en el tratamiento del cáncer de ovario. El topotecan, un inhibidor de la topoisomerasa I, ha demostrado resultados muy alentadores en pacientes con cáncer de ovario avanzado resistente al platino, con tasas de respuesta del 14 al 17 por ciento.^{72,73} Los principales efectos adversos incluyen mielosupresión y trombocitopenia, erupción cutánea y molestias gastrointestinales leves. El amifostine, que protege contra la toxicidad por agentes alquilantes y radiación, se ha usado para disminuir la toxicidad acumulada asociada con la quimioterapia contra el cáncer.⁷⁴ En un estudio aleatorio, el pretratamiento con amifostine en pacientes con cáncer de ovario redujo la toxicidad hematológica, renal y neurológica asociada con la ciclofosfamida y el cisplatino, pero no comprometió la actividad antineoplásica de la quimioterapia.⁷⁴ Estos resultados, aunque preliminares, son alentadores y deben permitir intensificar las dosis en futuros estudios.

Se ha observado que la tasa de remisión completa después de la quimioterapia es mejor cuando se reduce la cantidad de tejido tumoral mediante el procedimiento quirúrgico; en un estudio la tasa de remisión fue de 69 por ciento para las pacientes con tumor residual mínimo (lesiones < 2 cm de diámetro) y del 11 por ciento para las que tenían tumores residuales ostensibles (lesiones que medían más de 5 cm de diámetro). Un estudio de 300 pacientes destacó la importancia de la cirugía reductora del tumor en el cáncer ovárico avanzado. Después de recibir tres ciclos de ciclofosfamida y cisplatino, las pacientes fueron asignadas en forma aleatoria para someterse o no a cirugía reductora del tumor. Después todas las pacientes recibieron tres ciclos adicionales de quimioterapia. En algunas pacientes se logró mejoría significativa tanto en la supervivencia libre de progresión como en la supervivencia general.⁷⁵ En circunstancias selectas la cirugía citorreductiva secundaria puede ser benéfica, aunque se requieren estudios adicionales. En la actualidad se evalúan nuevas estrategias sobre el papel de la cirugía citorreductiva programada entre los ciclos de quimioterapia.⁷⁷

Cada vez se está utilizando más, después del tratamiento quirúrgico, la quimiorapia intraperitoneal en pacientes que tienen tumores residuales mínimos. En la actualidad la quimioterapia intraperitoneal es una modalidad terapéutica en etapa de investigación; sin embargo, los estudios prospectivos que utilizan

fluorouracilo, doxorubicina, cisplatino o citarabina han demostrado que en pacientes seleccionados pueden lograrse remisiones persistentes.^{78,79} La quimioterapia intraperitoneal se acompaña de efectos adversos considerables.⁸⁰ Un estudio realizado en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* que utilizó quimioterapia intraperitoneal, demostró que la supervivencia promedio de las pacientes con enfermedad macroscópica de pequeño volumen que respondieron al tratamiento fue de 40 meses, comparada con una supervivencia promedio de 19 meses en las pacientes que no respondieron. Se requieren otros estudios aleatorios y controlados para confirmar estos datos.^{81,82}

Puede existir una alta incidencia de metástasis al sistema nervioso central en las pacientes con cáncer ovárico. Las pacientes que desarrollan metástasis cerebrales pueden ser tratadas con tratamiento combinado, esto es, quimioterapia sistémica o cirugía además de radioterapia.⁸³

Carcinomas de células germinales La radioterapia constituye el tratamiento primario de las pacientes con disgerminomas ováricos. Todos los demás carcinomas de células germinales, que anteriormente se trataban mediante radioterapia y que tenían un mal pronóstico, se tratan en la actualidad con quimioterapia combinada. El primer esquema que resultó activo contra estos tumores de células germinales fue la combinación VAC (vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida), con el cual se logra una tasa de remisión de 70 a 100 por ciento en pacientes con tumores en estadios I o IIA. Este esquema, la combinación de vinblastina, bleomicina y cisplatino,^{84,85} y un esquema de etopósido, bleomicina y cisplatino,⁸⁶ permiten obtener una tasa de remisión de casi 50 por ciento en las pacientes con tumores en estadios IIB, III o IV. Los programas de administración de cisplatino más intensivos, incluyendo cisplatino y ciclofosfamida, tienen una actividad antineoplásica significativa en el disgerminoma ovárico avanzado.^{87,88}

Neoplasias trofoblásticas gestacionales

Todos los crecimientos trofoblásticos proliferativos que ocurren durante o después del embarazo se consideran como tumores trofoblásticos. Estos tumores incluyen la mola hidatiforme parcial y completa, la mola invasora y el coriocarcinoma, y en conjunto son llamados neoplasias trofoblásticas gestacionales.⁸⁹ Este tipo de neoplasias se origina con más frecuencia del embarazo molar, pero también pueden ocurrir después de embarazos a término, embarazos ectópicos o abortos espontáneos. El tumor trofoblástico más invasor es el coriocarcinoma.

Varios factores sugieren la presencia de un tumor trofoblástico gestacional en mujeres con embarazo molar: crecimiento uterino persistente, quistes ováricos de la teca luteínica, elevación excesiva de la concentración de gonadotropina coriónica humana (GCH), toxemia e hipertiroidismo.

En los embarazos a término la incidencia del coriocarcinoma es de un caso en 150,000 pacientes. Cerca del 75 por ciento de estas pacientes tienen metástasis en el momento del diagnóstico; los pulmones son el sitio de metástasis más frecuente. En los embarazos ectópicos la incidencia de coriocarcinoma es de alrededor de uno en 5,000 y en los abortos espontáneos de uno en 15,000.

La diferencia entre la mola hidatiforme parcial y la completa reside en el aspecto macroscópico y microscópico de la mola y en el cariotipo. Las molas completas a menudo carecen de tejido fetal o embrionario, mientras que las molas parciales sí contienen este tejido. La mayoría de las molas completas tienen un patrón cromosómico 46,XX normal. Las molas parciales suelen presentar un cariotipo triploide; el grupo extra de cromosomas proviene en forma característica del padre.

Los datos obtenidos del *New England Trophoblastic Disease Center* (Centro de enfermedades trofoblásticas de Nueva Inglaterra en EUA, n. del t.) indican que los signos de presentación más comunes en pacientes con mola hidatiforme completa son: hemorragia transvaginal anormal (> 90 por ciento), anemia (> 50 por ciento), crecimiento del útero (> 50 por ciento), toxemia del embarazo (25 por ciento), hiperemesis gravídica (25 por ciento) y, con menos frecuencia, hipertiroidismo y embolia pulmonar trofoblástica.⁹⁰ Las pacientes con mola hidatiforme parcial a menudo presentan signos y síntomas de aborto espontáneo; de éstos, la hemorragia transvaginal es el signo más común.

Después de la evacuación de un embarazo molar, cerca del 15 por ciento de las mujeres tienen invasión uterina localizada y el cuatro por ciento metástasis. La mayoría de los casos de metástasis se asocian con coriocarcinoma.

Las neoplasias trofoblásticas pueden clasificarse de acuerdo al sistema de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). El estadio I representa un tumor localizado en el útero; el estadio II implica la afección de la pelvis o la vagina; el estadio III corresponde a la afección pulmonar y el IV representa la diseminación metastásica a otros órganos. La etapa de la enfermedad suele determinarse después de una evaluación diagnóstica detallada, incluyendo antecedentes, exploración física, medición de la concentración de GCH y evaluación bioquímica y hematológica de rutina. En vista de que los sitios de metástasis más comunes son los pulmones, la vagina, el cerebro y el hígado, la detección de la diseminación metastásica incluye radiografías de tórax, ultrasonido y TC de la pelvis y el abdomen, búsqueda de metástasis hepáticas por medio de TC, ultrasonido y resonancia magnética (RM) y, en ocasiones, angiografía de los órganos abdominales y pélvicos. En pacientes con coriocarcinoma y metástasis, suele medirse la concentración de GCH en el líquido cefalorraquídeo para detectar afección asintomática del sistema nervioso central. La prueba del guayaco en heces se utiliza con frecuencia para determinar la presencia de metástasis en el tubo digestivo.

Casi todas las neoplasias trofoblásticas gestacionales pueden ser curadas con los métodos actuales. En las pacientes en los estadios I, II o III de la enfermedad, la tasa de curación se aproxima a 100 por ciento; en las pacientes en estadio IV, la tasa de curación es de alrededor del 85 por ciento.⁹⁰⁻⁹³ El tipo de tratamiento depende de la etapa de la enfermedad y de la concentración de gonadotropinas coriónicas, que es una medida del volumen del tumor. El tratamiento a menudo continúa hasta que la concentración de GCH se normaliza.

Dependiendo del grado de la enfermedad y de la concentración sérica de GCH, el tratamiento de las

pacientes en estadios I, II o III consiste en la evacuación del producto del embarazo o en quimioterapia. El deseo de embarazarse es un factor importante en la selección del tratamiento de las pacientes en estadio I. La quimioterapia con un solo fármaco se utiliza cuando se prefiere conservar la fertilidad; cuando la paciente no está preocupada por embarazarse puede realizarse histerectomía y administrarse quimioterapia adyuvante, observándose tasas altas de respuesta.

En pacientes en estadio II o III las opciones terapéuticas incluyen la quimioterapia con un solo fármaco y la combinada. Más del 95 por ciento de las pacientes presentan remisión completa y persistente después de la quimioterapia; en algunos estudios se han observado porcentajes de respuesta superiores con la quimioterapia combinada.

Los pacientes con tumores en estadio IV requieren quimioterapia combinada intensiva, además del uso selectivo de la cirugía y la radioterapia para reducir el tamaño del tumor. Casi el 75 por ciento de las pacientes en este estadio logran la remisión. En las pacientes con buen pronóstico, el tratamiento suele consistir en un solo fármaco como el metotrexate o la dactinomicina. En los casos de alto riesgo se utiliza la quimioterapia combinada, que incluye metotrexate, dactinomicina y ciclofosfamida. Los esquemas más recientes emplean vinblastina, bleomicina y cisplatino, con excelentes resultados. Las evidencias indican que el etopósido también es activo contra los tumores trofoblásticos gestacionales. Se ha reportado que el etopósido provoca daño a nivel del cromosoma 11q23, causando leucemia mieloide secundaria, en los pacientes tratados por cánceres testiculares o pulmonares de células pequeñas. Por lo tanto, el valor de incluir este fármaco en los esquemas contra tumores trofoblásticos gestacionales debe revalorarse.⁹⁴

Muchas pacientes, sobre todo aquéllas en estadio I o II, pueden reanudar su función reproductiva normal después del tratamiento. Sin embargo, existe una incidencia elevada de molas hidatidiformes o neoplasias trofoblásticas gestacionales después de los siguientes embarazos. En estos casos ha sido de gran utilidad vigilar la concentración de GCH.

Reconocimientos

Figura 1 Cortesía de E. Cibas, Departamento de Patología, Brigham and Women's Hospital, Boston.

Figura 2 Dana Burns-Pizer.

El autor desea agradecer al Dr. Ross S. Berkowitz por realizar una revisión crítica del capítulo.

Bibliografía

1. Bolden S, et al: Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 47:5, 1997
2. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC: Gynecologic tumors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 4th ed. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1993, p 1152
3. Young RC, Perez CA, Hoskins WJ: Cancer of the ovary. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 4th ed. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1993, p 1226
4. Slattery ML, Robison LM, Schumann KL, et al: Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. *JAMA* 261:1593, 1989 [PMID 2918652]
5. Davis AJ, Goldstein DP: Cervical dysplasia in adolescents. *IM* 10:213, 1989
6. Champion MJ: Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 14:363, 1987
7. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al: A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 327:1272, 1992 [PMID 1328880]
8. Kurvinen K, Syrjanen K, Syrjanen S: P53 and bcl-2 proteins as prognostic markers in human papillomavirus-associated cervical lesions. *J Clin Oncol* 14:2120, 1996 [PMID 8683245]
9. Eddy DM: Screening for cervical cancer. *Ann Intern Med* 113:214, 1990
10. Fahs MC, Mandelblatt J, Schechter C, et al: Cost effectiveness of cervical cancer screening for the elderly. *Ann Intern Med* 117:520, 1992 [PMID 1503355]
11. Miller AB: The cost effectiveness of cervical cancer screening (editorial). *Ann Intern Med* 117:529, 1992
12. Miller AB, Anderson G, Brisson J, et al: Report of a National Workshop on Screening for Cancer of the Cervix. *Can Med Assoc J* 145:1301, 1991
13. Husband JE, Blaquiére RM: Computed tomography in the assessment of gynaecological malignancy. *Cancer of the Female Reproductive System*. Williams CJ, Whitehouse M, Eds. John Wiley & Sons, New York, 1985, p 19
14. Roberts JA, Morley GW: The staging and surgical therapy of cervical carcinoma. *Gynecologic Cancer. Contemporary Issues in Clinical Oncology*, Vol 2. Forastiere AA, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1984, p 47

15. Newton M: Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer: a prospective comparison with 5 and 10 year follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 123:535, 1972
16. Burke TW: Factors affecting recurrence and survival in stage I carcinoma of the uterine cervix. *Oncology* 6:111, 1992
17. Ngan HYS, Obradovic D, Krauer F: Cancer of the cervix stage Ib and Ila: survival related to treatment and histopathological risk factors. *Eur J Surg Oncol* 14:203, 1988
18. van Bommel PFJ, van Lindert ACM, Kock HCLV, et al: A review of prognostic factors in early-stage carcinoma of the cervix (FIGO IB and IIA) and implications for treatment strategy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 26:69, 1987
19. Rotman M, Aziz H, Boyce J: Post-operative irradiation in stage IB carcinoma of cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:1045, 1988 [PMID 3182314]
20. Maruyama Y, van Nagell JR, Yoneda J, et al: Dose-response and failure pattern for bulky or barrel-shaped stage IB cervical cancer treated by combined photon irradiation and extrafascial hysterectomy. *Cancer* 63:70, 1989 [PMID 2910427]
21. Lippman SM, Kavanagh JJ, Paredes M, et al: 13-Cis-retinoic acid (13cRA), interferon alpha-2a (IFN-a2a) and radiotherapy for locally advanced cancer of the cervix. *J Natl Cancer Inst* 85:499, 1993 [PMID 8445678]
22. Dmitrovsky E, Bosl GJ: Active cancer therapy combining 13-cis-retinoic acid with interferon-a (editorial). *J Natl Cancer Inst* 84:218, 1992 [PMID 1734081]
23. Murad AM, Triginelli SA, Ribalta JCL: Phase II trial of bleomycin, ifosfamide and carboplatin in metastatic cervical cancer. *J Clin Oncol* 12:55, 1994 [PMID 7505808]
24. Souhami L, Gil RA, Allan SE: A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 9:970, 1991 [PMID 1709686]
25. Omura GA: Current status of chemotherapy for cancer of the cervix. *Oncology* 6:27(Apr), 1992
26. Sardi J, Sananes C, Giaroli A, et al: Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 38:486, 1990 [PMID 1699851]
27. Weiss NS: Epidemiology of endometrial cancer: a review of hormonal and non-hormonal risk factors. *Gynecologic Cancer. Contemporary Issues in Clinical Oncology*, Vol 2. Forastiere AA, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1984, p 199

28. The Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study: oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 249:1600, 1983
29. Fisher B, Constantino JP, Redmond CK, et al: Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 86:527, 1994 [PMID 8133536]
30. Pritchard KI: Screening for endometrial cancer: is it effective? *Ann Intern Med* 110:177, 1989
31. Kong D, Suzuki A, Zou TT, et al: PTEN1 is frequently mutated in primary endometrial carcinomas. *Nat Genet* 17:143, 1997 [PMID 9326929]
32. Lentz SS, Brady MF, Major FJ, et al: High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 14:357, 1996 [PMID 8636744]
33. Thigpen T, Blessing J, Homesley H, et al: Phase III trial of doxorubicin +/-cisplatin in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study (meeting abstr). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 12:261, 1993
34. Cramer DW, Hutchison GB, Welch WR, et al: Determinants of ovarian cancer risk: I. Reproductive experiences and family history. *J Natl Cancer Inst* 71:711, 1983
35. Cramer DW, Welch WR: Determinants of ovarian cancer risk: II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 71:717, 1983
36. Longo DL, Young RC: Cosmetic talc and ovarian cancer. *Lancet* 2:349, 1979 [PMID 89403]
37. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N Engl J Med* 316:650, 1987
38. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al: Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer: a prospective study. *JAMA* 270:2813, 1993 [PMID 8133619]
39. Futreal PA, Liu Q, Shattuck Eidens D, et al: BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science* 266:66, 1994
40. Hosking L, Trowsdale J, Nicolai H, et al: A somatic BRCA1 mutation in an ovarian tumor. *Nat Genet* 9:343, 1995 [PMID 7795636]

41. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, et al: Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutation of BRCA1. *N Engl J Med* 335:1413, 1996 [PMID 8875917]
42. Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE: Screening for ovarian cancer (review). *Ann Intern Med* 121:124, 1994
43. American College of Physicians: Screening for ovarian cancer: recommendations and rationale (clinical guideline). *Ann Intern Med* 121:141, 1994
44. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer: Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. *JAMA* 273:491, 1995
45. Scambia G, Ferrandina G, Marone M, et al: nm23 in ovarian cancer: correlation with clinical outcome and other clinicopathologic and biochemical prognostic parameters. *J Clin Oncol* 14:334, 1996 [PMID 8636741]
46. Nussbaum SR, Gaz RD, Arnold A: Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by an ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone. *N Engl J Med* 323:1324, 1990 [PMID 2215618]
47. Sekine H, Hayes DF, Ohno T, et al: Circulating DF3 and CA125 antigen levels in serum from patients with epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 3:1355, 1985 [PMID 2413181]
48. Zurawski VR Jr, Orjaseter H, Andersen A, et al: Elevated serum CA-125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer. *Int J Cancer* 42:677, 1988 [PMID 3182103]
49. Halila H, Lehtovirta P, Stenman U-H, et al: CA 125 in the follow-up of patients with ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 67:53, 1988 [PMID 3176915]
50. Markman M: Resetting the CA-125 range for a complete response to chemotherapy: why? *Gynecol Oncol* 53:281, 1994
51. Rustin GJS, Nelstrop AE, McClean P, et al: Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA-125. *J Clin Oncol* 14:1545, 1996
52. Liu PY, Alberts DS, Federico M, et al: CA-125 concentration 8 weeks after treatment initiation independently predicts survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a southwest oncology group (SWOG) study. *Proc ASCO* 14:266, 1995
53. Rutgers DH, Wils IS, Schaap AH, et al: DNA flow cytometry, histological grade, stage, and age as prognostic factors in human epithelial ovarian carcinomas. *Pathol Res Pract* 182:207, 1987

54. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, et al: Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 47:150, 1992 [PMID 1468692]
55. Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern A, et al: Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 14:2698, 1996
56. Bertelsen K, Jakobsen A, Kern M, et al: A randomized trial of six cycles versus twelve cycles of cyclophosphamide, Adriamycin and cis-platinum (CAP) in advanced ovarian cancer (abstr). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 8:150, 1989
57. van Echo DA, Egorin MJ, Aisner J: The pharmacology of carboplatin. *Semin Oncol* 16(suppl 5):1, 1989
58. Wagstaff AJ, Ward A, Benfield P, et al: Carboplatin: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of cancer. *Drugs* 37:162, 1989 [PMID 2649354]
59. Canetta R, Bragman K, Smaldone L, et al: Carboplatin: current status and future prospects. *Cancer Treat Rev* 15:17, 1988 [PMID 2841021]
60. Alberts D, Green S, Hannigan E, et al: Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide vs. cisplatin plus cyclophosphamide: a final report by the Southwest Oncology Group of a phase III, randomized trial in stages II-IV ovarian. *Cancer J Clin Oncol* 10:1505, 1992
61. Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, et al: Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 10:718, 1992 [PMID 1569444]
62. Taxol approved by FDA for ovarian cancer; Bristol sets price tier in line with platinum. *Cancer Lett* 19:1, 1993
63. Tishler RB, Schiff PB, Geard CR, et al: Taxol: a novel radiation sensitizer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22:613, 1992 [PMID 1346533]
64. Bogdan C, Ding A: Taxol, a microtubule-stabilizing antineoplastic agent, induces expression of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 in macrophages. *J Leukoc Biol* 52:119, 1992
65. Horwitz SB: Mechanism of action of Taxol. *Trends Pharmacol Sci* 13:134, 1992
66. Kelland LR, Abel G: Comparative in vitro cytotoxicity of Taxol and Taxotere against cisplatin-sensitive and -resistant human ovarian carcinoma cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 30:444, 1992

67. Rose WC: Taxol: a review of its preclinical in vivo antitumor activity. *Anticancer Drugs* 3:311, 1992
68. Einzig AI, Wiernik PH, Sasloff J, et al: Phase II study and long-term follow-up of patients treated with Taxol for advanced ovarian adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 10:1748, 1992 [PMID 1357110]
69. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al: A phase III trial comparing cisplatin/Cytosan and cisplatin/Taxol in advanced ovarian cancer. *Proc Annu Meet Soc Clin Oncol* 12:255, 1993
70. Sarosy G, Kohn E, Stone DA, et al: Phase I study of Taxol and granulocyte colony-stimulating factor in patients with refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 10: 1165, 1992 [PMID 1376773]
71. Granai CO: Ovarian cancer-unrealistic expectations. *N Engl J Med* 327:197, 1992
72. Creemers GL, Bolis G, Gore M, et al: Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. *J Clin Oncol* 14:3056, 1996
73. Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, et al: Phase II study of intravenous topotecan as a 5-day infusion for refractory epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 14:1552, 1996
74. Kemp G, Rose P, Lurain J, et al: Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 14:2101, 1996 [PMID 8683243]
75. van der Burg ME, van Lent M, Kobińska A, et al: Intervention debulking surgery (IDS) does improve survival in advanced epithelial ovarian cancer (EOC): an EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group (GCCG) study (meeting abstr). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 12:258, 1993
76. Williams L: The role of secondary cytoreductive surgery in epithelial ovarian malignancies. *Oncology* 6:25, 1992
77. Van der Burg MEL, Van Lent M, Buyse M, et al: The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 332:629, 1995
78. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, et al: Surgically documented response to intraperitoneal cisplatin, cytarabine, and bleomycin after intravenous cisplatin-based chemotherapy in advanced ovarian adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 6:1679, 1988 [PMID 3183700]
79. Howell SB: Intraperitoneal chemotherapy for ovarian carcinoma (editorial). *J Clin Oncol* 6:1673, 1988
80. Walton LA, Blessing JA, Homesley HD: Adverse effects of intraperitoneal fluorouracil in patients with optimal residual ovarian cancer after second-look laparotomy: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 7:466,

1989 [PMID 2926471]

81. Schilder RJ, Ozols RF: New therapies for ovarian cancer. *Cancer Invest* 10:307, 1992 [PMID 1352730]
82. Markman M, Reichman B, Hakes T, et al: Impact on survival of surgically defined favorable responses to salvage intraperitoneal chemotherapy in small-volume residual ovarian cancer. *J Clin Oncol* 10:1479, 1992 [PMID 1517791]
83. Rodriguez GC, Soper JT, Berchuck A, et al: Improved palliation of cerebral metastases in epithelial ovarian cancer using a combined modality approach including radiation therapy, chemotherapy, and surgery. *J Clin Oncol* 10:1553, 1992 [PMID 1383433]
84. Taylor MH, Depetrillo AD, Turner AR: Vinblastine, bleomycin, and cisplatin in malignant germ cell tumors of the ovary. *Cancer* 56:1341, 1985 [PMID 2411377]
85. Slayton RE: Management of germ cell and stromal tumors of the ovary. *Semin Oncol* 11:299, 1984
86. Williams S, Blessing J, Slayton R, et al: Ovarian germ cell tumors: adjuvant trials of the gynecologic oncology group (GOC) (abstr). *Proc Annu Meet Soc Clin Oncol* 8: 150, 1989
87. Kudelka A, Edwards C, Freedman R, et al: An open phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of topotecan administered IV as 5 daily infusions every 21 days to women with advanced epithelial ovarian carcinoma (meeting abstr). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 12:259, 1993
88. Williams SK, Blessing J, Hatch K, et al: Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the gynecologic oncology group. *J Clin Oncol* 9:1950, 1991
89. Goldstein DP, Berkowitz RS: Gestational trophoblastic neoplasms. *Clinical Principles of Diagnosis and Management*. WB Saunders Co, Philadelphia, 1982
90. Berkowitz RS, Goldstein DP: Management of molar pregnancy and gestational trophoblastic disease. *Gynecologic Oncology*. Knapp RC, Berkowitz RS, Eds. Macmillan, New York, 1986
91. Jones WB, Lewis JL Jr: Integration of surgery and other techniques in the management of trophoblastic malignancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 15:565, 1988 [PMID 2852335]
92. Bagshawe KD: High-risk metastatic trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 15:531, 1988
93. Morrow CP, Dubuc-Lissoir J: Low-risk metastatic gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 15:521, 1988 [PMID 2852332]

94. Rustin GJS, Newlands ES, Lutz J-M, et al: Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. *J Clin Oncol* 14:2769, 1996
95. Skarin A: Gynecologic Tumors. *Atlas of Diagnostic Oncology*. Mosby, St. Louis, 1991
96. SEER Cancer Statistics Review 1973-1994, National Cancer Institute (NIH Publication No 97-2789). Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, et al, Eds. Bethesda, Maryland, 1997
97. Wingo PA, Tong T, Bolden S: Cancer Statistics, 1995. *CA Cancer J Clin* 45:8, 1995 [PMID 7528632]

Figuras

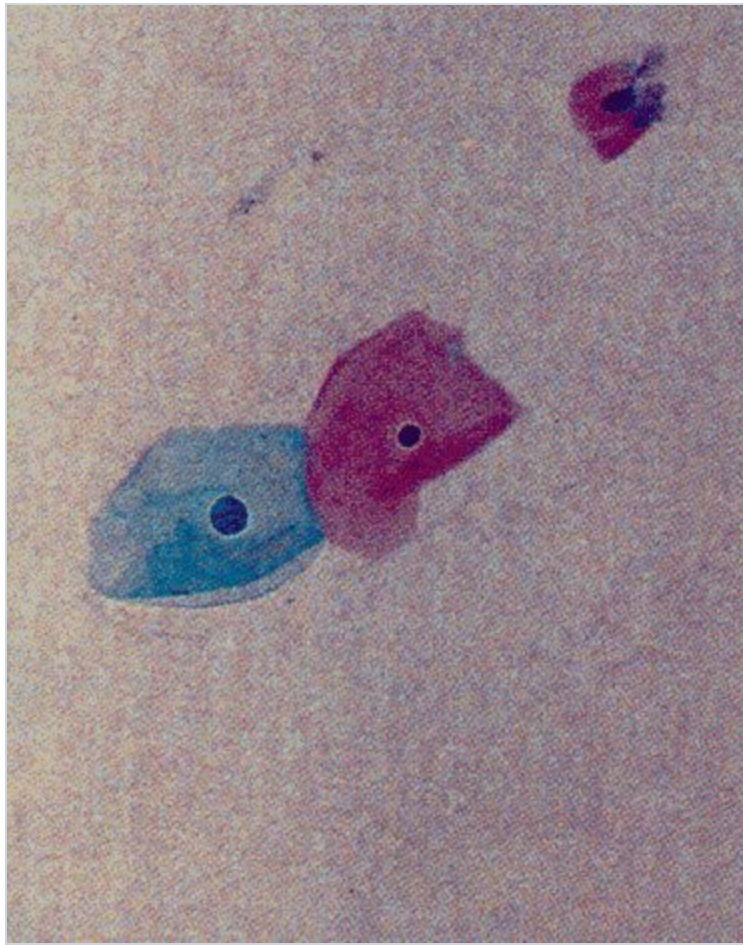


Figura 1a Progresión de la neoplasia cervical intraepitelial Esta serie de frotis de Papanicolaou demuestran la progresión desde la normalidad hasta la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Pueden observarse dos células epidermoides normales con núcleos pequeños picnóticos (a). Se observa una relación núcleo a citoplasma ligeramente mayor en la displasia leve (NIC I) (b). La presencia de células columnares indica que se ha obtenido una muestra adecuada del endocérnix. La displasia moderada (NIC II) se caracteriza por una relación núcleo citoplasma que es mayor que el de la displasia leve (c). En la displasia severa o carcinoma in situ (NIC III) las células tienen núcleos grandes y pueden estar alargadas (d). El carcinoma invasor se caracteriza por células en huso, nucleolos prominentes en núcleos grandes y extensos detritos necróticos acelulares en el fondo (e). 95

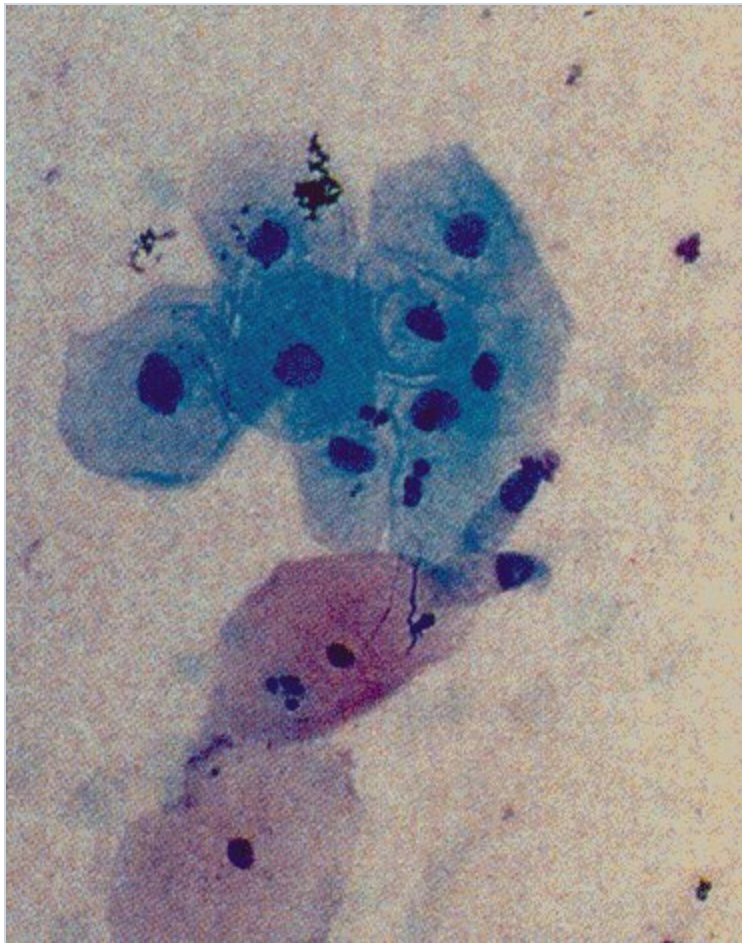


Figura 1b Progresión de la neoplasia cervical intraepitelial Esta serie de frotis de Papanicolaou demuestran la progresión desde la normalidad hasta la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Pueden observarse dos células epidermoides normales con núcleos pequeños picnóticos (a). Se observa una relación núcleo a citoplasma ligeramente mayor en la displasia leve (NIC I) (b). La presencia de células columnares indica que se ha obtenido una muestra adecuada del endocérnix. La displasia moderada (NIC II) se caracteriza por una relación núcleo citoplasma que es mayor que el de la displasia leve (c). En la displasia severa o carcinoma in situ (NIC III) las células tienen núcleos grandes y pueden estar alargadas (d). El carcinoma invasor se caracteriza por células en huso, nucleolos prominentes en núcleos grandes y extensos detritos necróticos acelulares en el fondo (e). 95



Figura 1c Progresión de la neoplasia cervical intraepitelial Esta serie de frotis de Papanicolaou demuestran la progresión desde la normalidad hasta la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Pueden observarse dos células epidermoides normales con núcleos pequeños picnóticos (a). Se observa una relación núcleo a citoplasma ligeramente mayor en la displasia leve (NIC I) (b). La presencia de células columnares indica que se ha obtenido una muestra adecuada del endocérnix. La displasia moderada (NIC II) se caracteriza por una relación núcleo citoplasma que es mayor que el de la displasia leve (c). En la displasia severa o carcinoma in situ (NIC III) las células tienen núcleos grandes y pueden estar alargadas (d). El carcinoma invasor se caracteriza por células en huso, nucleolos prominentes en núcleos grandes y extensos detritos necróticos acelulares en el fondo (e). 95

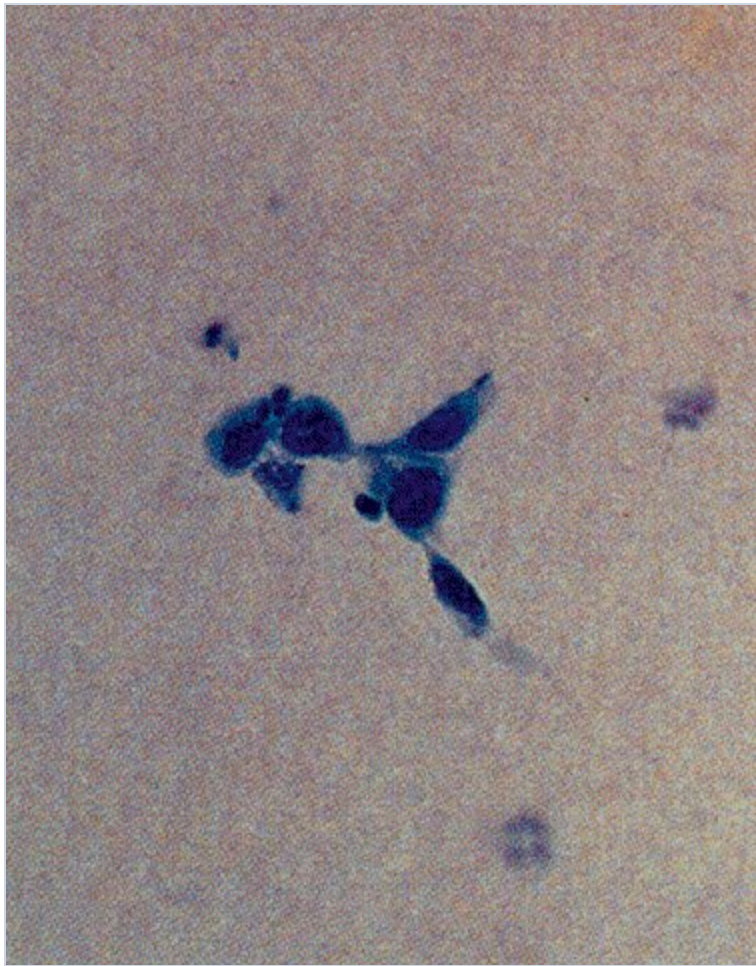


Figura 1d Progresión de la neoplasia cervical intraepitelial Esta serie de frotis de Papanicolaou demuestran la progresión desde la normalidad hasta la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Pueden observarse dos células epidermoides normales con núcleos pequeños picnóticos (a). Se observa una relación núcleo a citoplasma ligeramente mayor en la displasia leve (NIC I) (b) . La presencia de células columnares indica que se ha obtenido una muestra adecuada del endocérnix. La displasia moderada (NIC II) se caracteriza por una relación núcleo citoplasma que es mayor que el de la displasia leve (c). En la displasia severa o carcinoma in situ (NIC III) las células tienen núcleos grandes y pueden estar alargadas (d). El carcinoma invasor se caracteriza por células en huso, nucleolos prominentes en núcleos grandes y extensos detritos necróticos acelulares en el fondo (e). 95

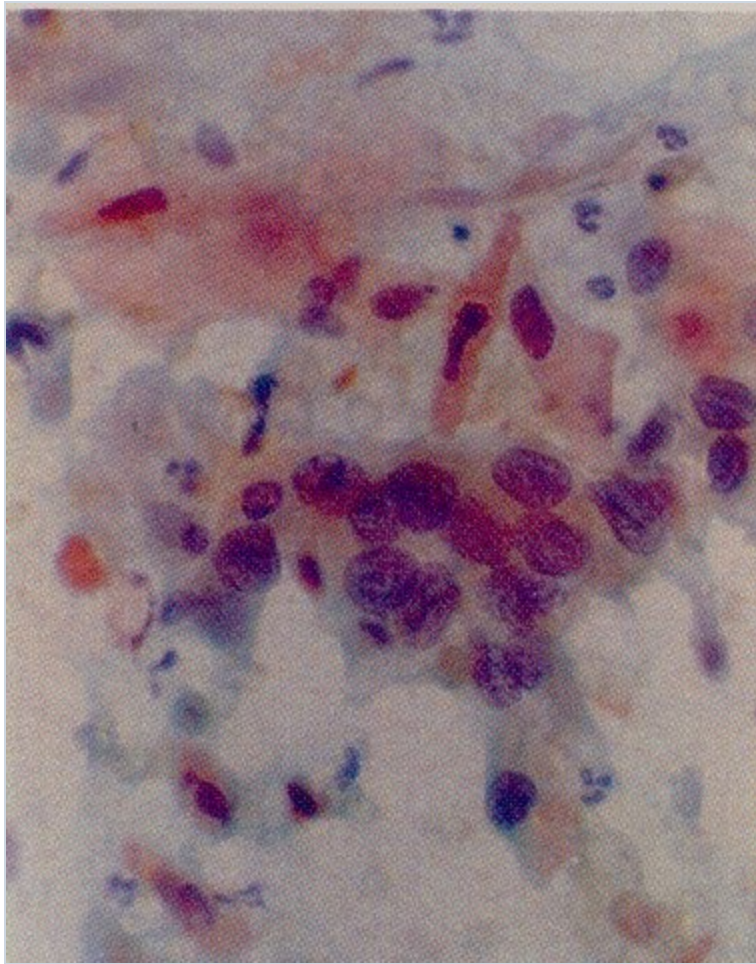


Figura 1e Progresión de la neoplasia cervical intraepitelial Esta serie de frotis de Papanicolaou demuestran la progresión desde la normalidad hasta la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Pueden observarse dos células epidermoides normales con núcleos pequeños picnóticos (a). Se observa una relación núcleo a citoplasma ligeramente mayor en la displasia leve (NIC I) (b). La presencia de células columnares indica que se ha obtenido una muestra adecuada del endocérnix. La displasia moderada (NIC II) se caracteriza por una relación núcleo citoplasma que es mayor que el de la displasia leve (c). En la displasia severa o carcinoma in situ (NIC III) las células tienen núcleos grandes y pueden estar alargadas (d). El carcinoma invasor se caracteriza por células en huso, nucleolos prominentes en núcleos grandes y extensos detritos necróticos acelulares en el fondo (e). 95

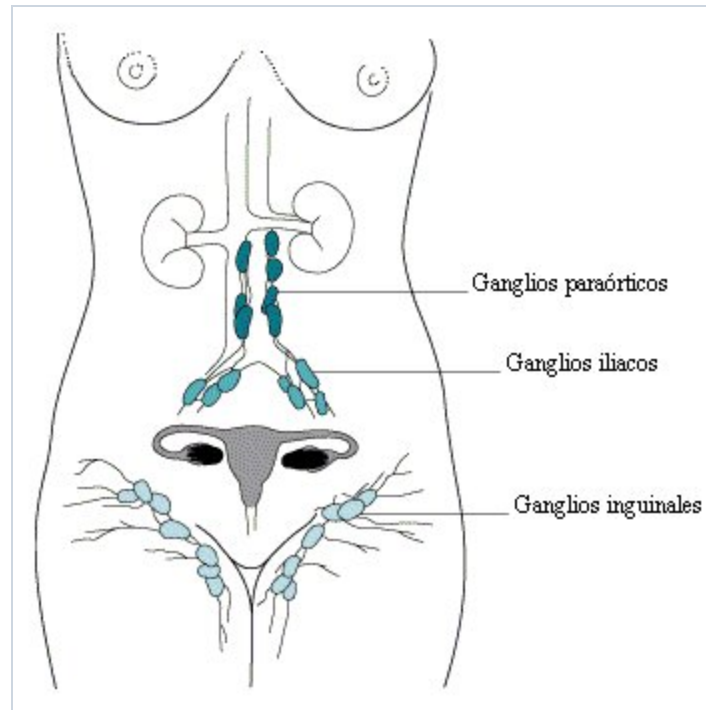


Figura 2 Diseminación linfática del cáncer de ovario El cáncer ovárico produce metástasis a través de los vasos linfáticos que drenan los ovarios y a través de la cavidad peritoneal. Los sitios primarios de metástasis linfáticas son los ganglios retroperitoneales que rodean al hilio renal y los ganglios paraórticos. Los sitios de invasión secundaria son los ganglios linfáticos ilíacos y los sitios terciarios son los ganglios inguinales, que rara vez resultan afectados. El cáncer ovárico también se disemina a través de la cavidad abdominal (no mostrada en la figura), hacia la parte posterior de las correderas paracólicas, el diafragma y el epiplón.

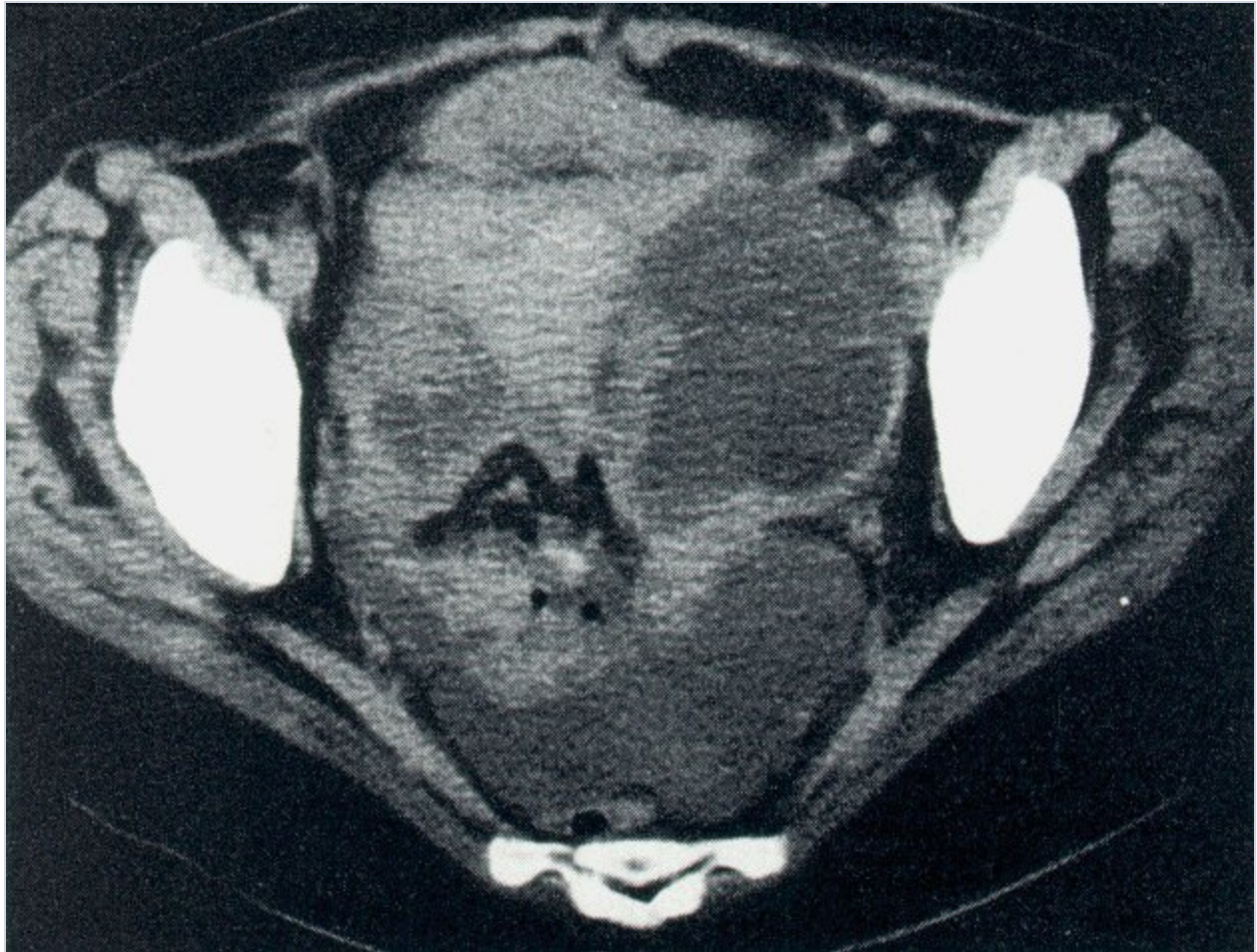


Figura 3a Cáncer de ovario: TC Se muestra la respuesta a la quimioterapia en una mujer de 51 años de edad que presentó incremento rápido en el diámetro abdominal. La TC mostró una masa ovárica de 12 x 8 cm con un componente quístico (a). La afección peritoneal fue extensa y se eliminaron 6 L de líquido de ascitis. El examen patológico demostró un tumor poco diferenciado, no resecable. Después del tratamiento con un ciclo de ciclofosfamida y cisplatino el abdomen de la paciente retornó a su tamaño normal. La TC mostró solo una masa tumoral residual (b). Después de cuatro ciclos de quimioterapia la paciente fue sometida a cirugía sin encontrarse tumor macro o microscópico. Aunque la paciente recibió cuatro ciclos más de quimioterapia, ocurrió recaída con metástasis abdominales un año después. 95



Figura 3b Cáncer de ovario: TC Se muestra la respuesta a la quimioterapia en una mujer de 51 años de edad que presentó incremento rápido en el diámetro abdominal. La TC mostró una masa ovárica de 12 x 8 cm con un componente quístico (a). La afección peritoneal fue extensa y se eliminaron 6 L de líquido de ascitis. El examen patológico demostró un tumor poco diferenciado, no resecable. Después del tratamiento con un ciclo de ciclofosfamida y cisplatino el abdomen de la paciente retornó a su tamaño normal. La TC mostró solo una masa tumoral residual (b). Después de cuatro ciclos de quimioterapia la paciente fue sometida a cirugía sin encontrarse tumor macro o microscópico. Aunque la paciente recibió cuatro ciclos más de quimioterapia, ocurrió recaída con metástasis abdominales un año después. 95