

Controversias en el manejo del cáncer de ovario.

Dra. Elizabeth Gamarra Cabezas *, Dra. Ma. Mercedes Poveda Ayora **, Dr. Jaime Sánchez Sabando ***.

* Médico Radioterapeuta

** Médico Internista

*** Médico Cirujano Oncólogo

ABSTRACTO

La sobrevida a 5 años de las pacientes diagnosticadas con Cáncer de Ovario ha mejorado paulatinamente durante las últimas décadas logrando, en la década del 90, que más de la mitad de las pacientes diagnosticadas tengan expectativas de sobrevida de 5 años o más. Estos logros han sido atribuidos en gran parte a cuidados quirúrgicos más especializados, a mejoramientos progresivos en la quimioterapia ofrecida, y al seguimiento adecuado de las pacientes. De las pacientes que presentan un enfermedad avanzada (60% aproximadamente), solamente un 10 a 15% alcanzará una remisión a largo plazo, siendo las pacientes restantes sometidas a tratamiento continuos dado un mayor riesgo de recaída.

La naturaleza crónica del Cáncer de Ovario que presenta recaída tiene importantes implicaciones en el médico y en el paciente, con repercusiones serias en lo concerniente a la planificación del tratamiento a seguir y el ofrecer expectativas reales a la paciente. Este artículo discutirá importantes aspectos del tratamiento y seguimiento a largo plazo en pacientes con cáncer de ovario.

Palabras Claves: Cáncer de Ovario, Sobrevida, Recurrencia, Quimioterapia.

ABSTRACT

The 5-year survival rates in patients diagnosed with Ovarian Cancer has improved during the last decades, achieving in the decade of the 90's that more than half of the diagnosed patients have better 5-year survival responses. These achievements have largely been attributed to specialized surgical cares, to progressive improvements in chemotherapy, and to a proper surveillance of the disease. Of the patients that present an advanced disease (60% approximately), only 10 to 15% will reach a long term remission, being the remaining group of patients subjected to continuous treatment with a bigger relapse risk.

The chronic nature of Ovarian Cancer that presents relapse has important implications in the Physician and in the patient, with serious repercussions in the concerning objective of planning a continuous treatment and in the offering of real expectations to the patient. This article will discuss important aspects of the treatment and long term surveillance of patients with ovarian cancer.

Key Words: Ovarian Cancer, Survival, Recurrence, Chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

Un número importante de cuestionamientos se presentan en la actualidad como consecuencia de la búsqueda de un apropiado manejo a largo plazo de las pacientes con Cáncer de Ovario. Pese a que más del 50% de las pacientes con Cáncer de Ovario tratadas con terapias de primera línea alcanzan una respuesta clínica completa, la mitad de ellas podrán evidenciar hallazgos positivos de enfermedad en la laparotomía de second look. En un porcentaje

mayor aún, aquellas pacientes con hallazgos negativos en el second look podrán presentar recaídas eventualmente, siendo sólo un pequeño porcentaje de pacientes las que alcancen una remisión completa a largo plazo. Un seguimiento apropiado de esta neoplasia podría definir el punto en el que la enfermedad recae, siendo la reinstauración de una terapia específica actualmente recomendada en aquellas pacientes en las que se evidencia recaída. (1,2)

Evaluación de Recaída

Las opciones de seguimiento para lograr un apropiado monitoreo del Cáncer de Ovario incluyen la laparotomía de second-look, el examen físico pélvico, la medición por intervalos de los niveles del antígeno sérico 125 (CA125), y diversos estudios de imagen (radiológicos, tomográficos y de resonancia magnética). Clínicamente la recaída es definida por el incremento secuencial del CA 125 (o con niveles arbitrariamente establecidos sobre los

Correspondencias y Separatas:

Dr. Jaime Sánchez S.
Servicio de Ginecología Oncológica
ION Solca Guayaquil
Av. Pedro Menéndez Gilbert (junto a la Atarazana)
Guayaquil - Ecuador

©Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer



100 U/ml). Sin embargo, a pesar de que el marcador serológico CA 125 es frecuentemente utilizado para guiar las decisiones del tratamiento, las pacientes pueden permanecer asintomáticas por largos periodos a pesar de evidenciar niveles de CA 125 altos. (3) Por otra parte, algunas pacientes experimentarán una recurrencia sintomática sin mostrar cambios sugestivos en los niveles séricos del CA 125 e incluso sin evidenciar hallazgos radiológicos sugestivos. Por lo tanto, la combinación de hallazgos positivos que confirman una sospecha inicial deberá, concomitantemente, requerir de un riguroso seguimiento.

La medición clínica tradicional de recaída estaba dada por la progresión de la enfermedad, usualmente definida como un crecimiento del 25% o más en cuanto al tamaño tumoral, aparición de lesiones nuevas, o muerte. Aplicando esta definición algunos pacientes fueron incluidos en diversos ensayos clínicos (Estudio 111 del Grupo de Ginecología Oncológica), cuyos resultados demostraron que aproximadamente un 7% de las pacientes progresarán dentro del primer trimestre de haber recibido tratamiento de quimioterapia de primera línea con Cisplatino/Paclitaxel, mientras que 13%-14% progresarán dentro del primer semestre de la randomización. En el estudio 111, el paciente promedio experimentó claramente la progresión establecida en aproximadamente 18 meses de randomización con la terapia de Cisplatino/Paclitaxel. La progresión claramente establecida condujo a la decisión de adoptar un nuevo esquema de tratamiento basado en factores que incluyen la consideración del intervalo de tiempo desde el término de la quimioterapia inicial. La observación de variadas repuestas en los pacientes basadas en la duración de este intervalo dio lugar a la definición de recaída basándose en la sensibilidad tumoral predecible al Platino. Las pacientes que progresaron con una primera línea de quimioterapia o que presentaron recaída dentro del primer trimestre fueron consideradas refractarias al Platino. Las pacientes que respondieron al tratamiento primario y que presentaron recaída en el primer semestre son consideradas resistentes al Platino, mientras que aquellas que presentaron recaída después de 6 meses posterior al término de la quimioterapia inicial fueron caracterizados por sensibilidad al Platino. (4) Fig. 1.

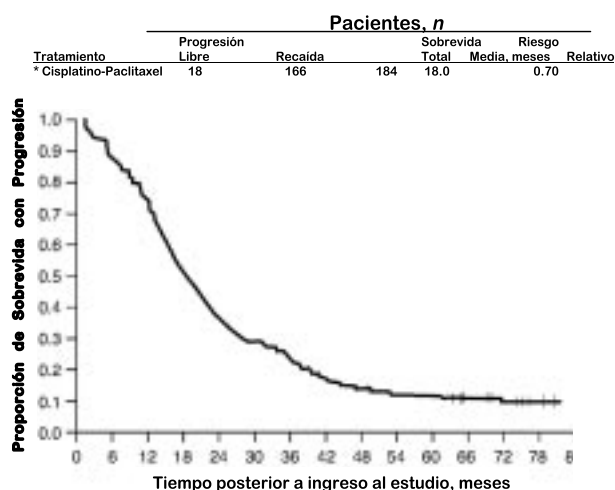


Figura 1. Supervivida libre de progresión en pacientes con Cáncer de Ovario avanzado tratadas con Cisplatino y Paclitaxel en el grupo de Ginecología Oncológica del Estudio 111. Riesgo relativo versus pacientes tratadas con Cisplatino y Ciclofosfamida. (4)

Quimioterapia de Mantenimiento en Estadíos III y IV

El manejo estándar actual en Carcinoma Avanzado de Ovario (estadíos III y IV) consiste en una citoreducción quirúrgica óptima (volumen macroscópico residual <1.5cm) seguido de 6 ciclos de Carboplatino asociado a Paclitaxel. (4-7) El rango de respuesta máxima observada es de un 90%, rango de respuesta clínica del 75% y una mediana de supervivida de 26 meses en pacientes con volumen residual bulky; y de 60 meses en pacientes con enfermedad residual mínima. El seguimiento, sin embargo, revela que el 75% de las pacientes con respuesta clínica inicial que presentaron enfermedad avanzada al diagnóstico el 75% recaerá y eventualmente podrán morir por la enfermedad.

En las últimas dos décadas se han realizado varios ensayos con la intención de establecer las mejores estrategias en la terapia de mantenimiento o consolidación las cuales incluyen la utilización de quimioterapia en altas dosis con trasplante de células madres (8,9), irradiación abdominal total (10-12), radioisótopos marcados con anticuerpos, fósforo intraperitoneal (13,14), quimioterapia con agentes únicos administrados en forma prolongada (15-18), continuación de quimioterapia inicial (19-21), quimioterapia intraperitoneal (22), tamoxifeno (23), interferón y anticuerpos monoclonales (24-26), sin embargo ninguno de estos estudios ha demostrado resultados contundentes que nos lleven a establecer una terapéutica óptima.

Para el estudio de pacientes con Cáncer de Ovario avanzado, el Grupo de Ginecología Oncológica (GOG) y el Grupo de Oncología del Sur (SWOG) realizaron un estudio randomizado (27) en el que se incluyeron 450 pacientes con diagnóstico de Carcinoma avanzado de Ovario que habían tenido una respuesta clínica completa a 6 ciclos, 3 o 12 ciclos con Carboplatino asociado a 175mg/m² de Paclitaxel administrado en infusión de 3 horas en forma mensual. Se programó un análisis a la mitad del ensayo observándose diferencias marcadas en el periodo libre de enfermedad lo que ocasionó el cierre del estudio. En el momento del análisis 54 pacientes presentaron progresión de la enfermedad de 222 pacientes estudiadas. De ellas 115 pacientes habían sido asignadas al grupo que recibiría 12 ciclos de quimioterapia 12 presentaron progresión y de las 107 pacientes asignadas al grupo que recibiría 3 ciclos de Paclitaxel se observó progresión en 34 pacientes. Así mismo se encontraron diferencias en el periodo libre de enfermedad dependientes del tiempo de tratamiento recibido ($p=0.002$). La mediana de supervivida libre de progresión fue de 28 meses versus 21 meses en el grupo asignado a los 12 y 3 ciclos respectivamente ($p=0.023$). Se reportó el fallecimiento de 17 pacientes en el momento del corte, lo cual no permitió establecer diferencias en el rango de supervivida. En lo que se refiere a la morbilidad se observó mayor neurotoxicidad (10%) e interrupciones en el tratamiento (10 pacientes) en el grupo de las 115 pacientes asignadas a los 12 ciclos que en el grupo de los 3 ciclos donde la neurotoxicidad reportada fue del 6% y las interrupciones al tratamiento se dieron en 3 pacientes.

De acuerdo a las revisiones realizadas se cuestionan 5 puntos a este estudio (28) primero: el cierre inapropiado y prematuro del estudio, segundo: la neurotoxicidad fue asociada a la utilización de infusiones de Paclitaxel en corto tiempo. Así el protocolo inicial de Paclitaxel con 175 mg/m² fue modificado y reducido a 135mg/m² debido al

hecho de haber observado mayor rango de neurotoxicidad en el grupo asignado a los 12 ciclos, sin embargo es importante considerar que justamente se utilizaba un esquema mensual lo cual disminuye el riesgo de neurotoxicidad observado en los esquemas convencionales (cada 3 semanas), por otra parte el rango de neurotoxicidad no debería ser un problema importante debido a que las diferencias observadas fueron 6 % (grupo 3 ciclos) a 10% (grupo 12 ciclos), tercero: la decisión de terminar el estudio y las consecuencias de la notificación de los resultados a los pacientes luego del corte del estudio, el artículo no reporta como aquellos pacientes asignados al grupo que recibiría 3 ciclos fueron luego asignados a recibir 9 ciclos más, cuarto: no existen hasta el momento resultados de otros estudios que confirmen lo encontrado en este estudio, quinto: no hay datos sobre la calidad de los pacientes. En la actualidad el Grupo de Ginecología Oncológica se encuentra realizando un nuevo estudio iniciado en Agosto del 2004 cuyos

resultados podrían ayudarnos en la elección de la duración adecuada de la terapia de mantenimiento.

Consideraciones en el Cáncer de Ovario Recurrente

Frente a la progresión de la enfermedad o a la confirmación de una recaída, las pacientes pueden obtener beneficios clínicos de varios esquemas de segunda línea o de terapias de salvataje, las que incluyen al Topotecan, la Doxorubicina Liposomal, Gemcitabina, Etopósido Oral, Paclitaxel, Docitaxel, y Platíno. Sin embargo, dado que los agentes disponibles para esquemas de segunda línea y terapias de salvataje son raramente curativos, los objetivos del tratamiento se encaminarán a controlar la enfermedad (prolongación de la sobrevida), y paliación de síntomas con regímenes generalmente bien tolerados y que enfaticen la calidad de vida del paciente.

Características de los agentes activos en el Cáncer de Ovario Recurrente *

Agente	Mecanismo de acción	Rangos de Respuesta Global	Toxicidad Acumulada
Topotecan	Inhibición de la Topoisomerasa I	13%-33%	Ninguna
		Sens-Plat: 33%	
		Res -Plat: 12%-19%	
Doxorrubicina Liposomal	Inhibición de la Síntesis de Ácidos Nucléicos	17%-20%	EPP
		Sens-Plat: 28%	
		Res -Plat: 12%-17%	
Gemcitabina	Análogos de Nucleósidos	13%-22%	Ninguna
Etopósido	Inhibición de la Topoisomerasa II	30%	Leucemias Secundarias
		Sens-Plat: 34%	
		Res -Plat: 27%	
Paclitaxel	Inhibidor Microtubular	7%-20%	Neuropatía Periférica
		Sens-Plat: 20%	
		Res -Plat: 7%-17%	
Carboplatino	Enlaces cruzados de ADN	Sens-Plat: 28%	Trombocitopenia
		Res -Plat: 10%	
* Agente Único			
Abreviaciones: Sens-Plat =Sensible al Platino; Res -Plat = Resistente al Platino; EPP= Eritrodisestesia Palmo-Plantar.			

Algunos factores a considerar en cuanto a la decisión de adoptar un nuevo esquema de tratamiento para tratar las recaídas deben incluir el potencial evidenciado de la sensibilidad al Platino, número de regímenes previos administrados, y el potencial de toxicidad acumulativa de la terapia, así como factores propios de la enfermedad del paciente (performance status, volumen de la enfermedad, presencia de ascitis y síntomas gastrointestinales). (29).



El Rol de Radioterapia en el Cáncer de Ovario.

El manejo óptimo de los pacientes estadiados quirúrgicamente en estadio temprano es controversial. Generalmente, las pacientes con estadio I, Grado I, sin ascitis o adherencias de tumor en la pelvis tienen por lo menos un 90% de sobrevida a los 5 años y no necesitan otro tipo de tratamiento debido a que son considerados de pronóstico favorable. Algunos trabajos presentados por el Princess Margaret Hospital (PMH) y validados independientemente por investigadores de otros centros apoyan la hipótesis de que la combinación de quimioterapia adyuvante y la radioterapia abdomino-pélvica (APRT) mejora los resultados de los pacientes clasificados de riesgo intermedio o de alto riesgo en estadios tempranos.

Los esquemas de radioterapia convencional con 6 ciclos de Cisplatino 50 mg/m² y Ciclofosfamida 500 mg/m² seguido de radioterapia abdomino-pélvica: dosis total en abdomen 22.5 Gy y 50 Gy en pelvis utilizando protección renal posterior que limita la contribución a 15 Gy; ofrecieron resultados, con modalidad combinada, significativamente mejor que aquellos que recibieron únicamente quimioterapia (la sobrevida a 5 años fue de 68% vs 48% respectivamente). Otras series reportaron resultados similares al PMH (68% vs 42-56%), indicando la importancia de intensificar el tratamiento en el cáncer de ovario temprano de alto riesgo y sugiriendo el beneficio de la APRT y con una morbilidad aguda adecuadamente controlada con medicación. Actualmente se

continúan realizando estudios prospectivos utilizando esquemas que incluyen Carboplatino y Paclitaxel previo a la utilización de radioterapia-abdominal total, los pacientes de riesgo intermedio reciben 4 ciclos de quimioterapia y los de alto riesgo 6 ciclos esperando mejorar los resultados y disminuir así la toxicidad del Carboplatino. (30,31)

CONCLUSIONES

Para optimizar el manejo de las pacientes a largo plazo, es necesario reconocer que el Cáncer de Ovario y la respuesta del paciente al tratamiento toman cursos variables que requieren de una adecuada aproximación del manejo de la enfermedad de acuerdo a las necesidades individuales de cada paciente. El desarrollo de protocolos oncológicos de tratamiento deberá proveer de la información necesaria para lograr una correcta adopción del tratamiento a seguir anticipándose a la historia natural de la enfermedad. Deberá además considerarse la toxicidad asociada al tratamiento y la prolongación de un intervalo libre de Platinol, y de la toxicidad generada en pacientes tratados con terapias agresivas. Una mayor apreciación de estos hallazgos e innovaciones aumentarán la habilidad de ofrecer una mejor estrategia de tratamiento que maximice la respuesta clínica en las pacientes con Cáncer de Ovario.

Bibliografía

1. Jemal A, Thomas A. Cancer Statistics, 2002. *Cancer Journal Clinics* 52: 23-47. 2002.
2. Ozols RF, Schwartz PE. Ovarian Cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Sixth Edition 2: 1597 – 1632. 2001.
3. Rubin SC, Hoskins WJ, et al. Recurrence after negative second-look laparotomy for ovarian cancer: Analysis of risk factors. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 159: 1094-1098. 1988.
4. McGuire WP. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patient with stage III and stage IV ovarian cancer. *New England Journal of Medicine* 334:1-6. 1996.
5. Piccard M. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: Three years results. *Journal of National Cancer Institute* 92: 669-708. 2000.
6. Muggia F. Phase III randomized intergroup of cisplatin versus paclitaxel in patient with suboptimal stage III and IV ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology* 18: 106-115. 2000.
7. Markman M. Phase III trial of standard dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small volume stage III ovarian cancer: An intergroup trial (GOG, SWOG, ECOG) *Gynec. Journal of Clinical Oncology* 19: 1001-1007. 2000.
8. Cure H. Phase III randomized trial of high dose chemotherapy (HDC) and peripheral blood stem cell (PBSC) support as consolidation in patients with responsive low burden advanced ovarian cancer (AOC): Preliminary result of a GINECO/FNCLCC/SFGM-TC study. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 20: 204a. 2001.
9. Schilder R. Pilot evaluation of high dose carboplatin and paclitaxel followed by high dose melphalan supported by peripheral blood stem cells in previously untreated advanced ovarian cancer. *A Gynecologic Oncology* 88: 1-2. 2003.
10. MacGibbon A. Whole abdominal radiotherapy following second look laparotomy for ovarian carcinoma. *A Gynecologic Oncology* 75: 62-67. 1999.
11. Goldberg H. Consolidation radiation therapy following cytoreductive surgery, chemotherapy and second look

- laparotomy for ovarian carcinoma: Long term followup Tumori 87: 248-251. 2001.
12. Sorbe B. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: A randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. International Journal of Gynecologic Cancer 13: 278-286. 2003.
13. Epenetos A. Safety of radioimmunotherapy in international ovarian cancer study. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 19: 387a. 2000. (abstract).
14. Nicholson S. A randomized phase III trial of adjuvant intraperitoneal radioimmunotherapy in ovarian cancer. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 19: 383a. 2000. (abstract).
15. Scarfone C. A phase III trial of consolidation versus NIHIL for advanced epithelial ovarian cancer (AEOC) after cinokete reussuib (CR). Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 21: 204a. 2002. (abstract).
16. Rothenburg ML. Phase II trial of oral altretamine for consolidation of clinical complete remission in women with stage III epithelial ovarian cancer: A Southwest Oncology Group Trial (SWOG 9326). Gynecologic Oncology 82: 317-322. 2001.
17. Pignata S. Topotecan vs nihil after response to carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer. Early results of the MITO-1 (Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer) study. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 22: 446. 2003.
18. Pfisterer J. Paclitaxel/ Carboplatin followed by topotecan in first line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIB_IV. Interim results of a gynecologic cancer intergroup phase III trial of the AGO Ovarian Cancer Study Group and GINECO. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 22: 446. 2003.
19. Bertelsen K. A prospective randomized comparison of 6 and 12 courses of cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: A Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). Gynecologic Oncology 49: 30-36.1993.
20. Lambert HE. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian cancer. Annals of Oncology 8: 327-333.1997.
21. Hakes TB. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. Gynecologic Oncology 45: 284-289. 1992.
22. Barakat R. intraperitoneal chemotherapy for ovarian carcinoma: Results of long term follow-up. Journal of Clinical Oncology 20: 694-698. 2002.
23. Pérez Gracia J. Tamoxifen therapy for ovarian cancer in the adjuvant and advanced settings: Systematic review of the literature and implications for future research. Gynecologic Oncology 84: 201-209.2000
24. Hall G. Maintenance treatment with interferon for advanced ovarian cancer. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 19: 386a. 2000. (abstract).
25. Berek J. Interim analysis of a double blind study of Ovarex mAB B43.13 (OV) versus placebo (PBO) in patients with ovarian cancer. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 20: 210a. 2001. (abstract).
26. Wagner U. Immunological consolidation of ovarian carcinoma recurrences with monoclonal anti-idiotypic antibody ACA125: Immune responses and survival in palliative treatment. Clinical Cancer Research 7: 1112-1115. 2001.
27. Markman M. Phase III randomized trial of 12 versus 3 month of single agent paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer who attained a clinically defined complete response to platinum/ paclitaxel based chemotherapy: A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. Journal of Clinical Oncology 21: 2460-2465. 2003.
28. Thigpen J. Current controversies in ovarian cancer: Maintenance chemotherapy as standard care: In American Society of Clinical Oncology 2004 Educational Book. 40TH Annual Meeting: 281-284. 2004.
29. Armstrong D. Relapsed Ovarian Cancer: Challenges and Management strategies for a chronic disease. The Oncologist 7 (Suppl. 5): 20-28. 2002.
30. Wong R, Milosevic M, Sturgeon J, et al. Treatment of early epithelial ovarian cancer with chemotherapy and abdomino pelvic radiotherapy: Results of a prospective treatment protocol. International Journal of Radiation Oncology Biological Physics 45: 657-665. 1999.
31. Fyles A, Thomas GM, Pintilie M, et al. A randomized study of two doses of abdomino pelvic radiation therapy for patients with optimally debulked stage I, II and III ovarian cancer. International Journal of Radiation Oncology Biological Physics 41: 543-549. 1998.

