

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
SECCION BIBLIOTECA**

*Protocolo
215/99.*

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

GRUPO GINECOLOGIA

**CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGIA 1992-1994**

**Dra. VICTORIA EUGENIA DURAN VELEZ
Especialista en Entrenamiento Ginecologia.**

PROTOCOLO

**Director: DR. MAURICIO GONZALEZ
Grupo de Ginecologia**

**Co-Directora: DRA. TERESA MARTINEZ P.
ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS**

SANTA FE DE BOGOTA D. C., Febrero de 1999.

2.11314

1. INTRODUCCION.-

A pesar de los extraordinarios esfuerzos por mejorar los resultados en el diagnóstico (mediante la ultrasonografía, la tomografía axial computarizada y los marcadores tumorales) y tratamiento del cáncer epitelial de ovario (CEO), (esquemas de primera y segunda línea de quimioterapia), este tumor constituye la patología maligna con más alta tasa de mortalidad dentro de las neoplasias ginecológicas (1).

El riesgo que tiene una mujer de desarrollar un CEO, durante su vida, es de 1 por cada 70. En los EEUU su incidencia sea incrementado de 18.300 casos en 1.983 a 25.400 en 1998 (1).

La tasa de mortalidad se esta incrementando año tras año probablemente debido al crecimiento y envejecimiento de la población. Se calcula que para el año 2.030 el numero de mujeres de 37 años o mas alcanzara los 37 millones en los EEUU (2).

Esta enfermedad afecta predominantemente a mujeres postmenopausicas en el sexto decenio de la vida, ocasionando 13.300 muertes cada año y cerca de la mitad de la muertes debidas a cáncer ginecológico (3).

La tasa de sobrevivida a permanecido constante en el mundo alrededor del 39% en los últimos 30 años (1). La mayoría (70%) de las mujeres con CEO se presentan en estados III o IV de la enfermedad (3).

Todo lo anterior determina que el cancer de ovario sea:

1. La causa mas común de muerte por tumores malignos ginecológicos en los EEUU.
2. Es el cáncer ginecológico que más comunmente se presenta en un estado avanzado.
3. Es el quinto cáncer más común en mujeres después del cáncer de seno, colon, pulmón, útero, leucemia y linfomas en los EEUU.

En Colombia, ante la ausencia de un registro nacional de cáncer, los análisis, deben hacerse en base a la proyección de los datos estadísticos obtenidos por el Registro Poblacional de Cáncer de Cali, en grupos de edad de 0 a 85 y más años, y en los períodos comprendidos de 1.982 a 1.986; de 1.987 a 1.991 y de 1.992 a 1.996. En los últimos 10 años (1.987 a 1.996), el comportamiento de la incidencia del cáncer de ovario ha permanecido estable, alrededor del 6.8 por 100.000 habitantes (61). Solo se presentó una variación anormal en la incidencia del cáncer de ovario en el quinquenio de 1.987 a 1.991 y en la edad de 75 a 79 años del 75.5 por 100.000 habitantes, debido a que se encontró un alto número de casos de cáncer de ovario con respecto a una menor población registrada. La información del año 1.992 a 1.996 aun no ha sido publicada oficialmente, son datos estadísticos obtenidos gracias a la información del departamento de patología Universidad del Valle.

El Instituto Nacional de Ginecología (INC) a manejado desde su fundación el CEO y hasta el momento no existe una evaluación de consenso de la historia clínica, diagnóstico, tratamiento, pronóstico de la enfermedad, ni protocolos de acuerdo a nuestra propia experiencia.

El presente es un estudio descriptivo, retrospectivo en el grupo de pacientes con CEO quienes ingresaron a la consulta de ginecología del INC durante el periodo comprendido entre 1.992 a 1.994.

El objetivo de este estudio es evaluar la experiencia en lo referente a la valoración clínica, diagnóstico, tratamiento y determinar la sobrevivencia a 5 años del CEO en el INC.

2. MARCO TEORICO.

El cáncer de Ovario es la primera causa de muerte por malignidades ginecológicas en los EE.UU. Veinticinco mil (25,000) casos nuevos de cáncer de ovario fueron diagnosticados y 14,500 mujeres murieron por la enfermedad en 1998(1).

El pronóstico y la supervivencia en el Cáncer de Ovario depende en gran parte de la extensión de la enfermedad, al momento del diagnóstico.

La tasa de supervivencia en mujeres diagnosticadas en estados tempranos es mucho más alta que para aquellas con estados avanzados de la enfermedad (1). Mujeres con enfermedad localizada (estados I y II), tienen 4 veces mas probabilidades de supervivencia a 5 años que mujeres con mayor extensión de su enfermedad (4). Sin embargo, menos de una cuarta parte de las mujeres se presentan con enfermedad localizada al momento del diagnóstico (4).

En nuestro medio este porcentaje se reduce debido a una consulta tardía.

Según cifras obtenidas en el departamento de estadística del INC, se encontró que en 1985 a 1997 se presentaron 1.054 casos de CEO de los cuales 250 casos corresponden a estado III de la enfermedad (23.7%). Es de anotar que 561 (53%) casos no fueron clasificados por estados por lo tanto con los datos obtenidos podemos decir que la mayoría de las pacientes con CEO se diagnostican en estado III de la enfermedad.

La mayoría (85%-90%) de los tumores malignos de ovario que se ven en el mundo son epiteliales y son los más agresivos.

El promedio de edad de presentación del cáncer de ovario es de 63 años.

El riesgo a lo largo de la vida de desarrollar cáncer de ovario es de 1.4% con una incidencia anual aproximada de 55.1 por 100.000 mil mujeres que alcanzan edades de 75 a 79 años (13-14).

Clasificación histológica del cáncer epitelial de ovario y la clasificación por estados de la FIGO: (ver anexo 1 y anexo 2)

La patogénesis del carcinoma de ovario no está clara. Numerosas teorías han sido propuestas para explicar su etiología. En 1.972 fatala (16-19), propuso la teoría de la "ovulación incesante" e ininterrumpida, la cual puede llevar a un aumento de cáncer de ovario.

El concluye que el repetido compromiso de la superficie epitelial del ovario durante el proceso de ovulación sin un adecuado descanso fisiológico se asocia con el desarrollo de neoplasias ováricas.

Este proceso implica un trauma repetitivo sobre la superficie epitelial del ovario, asociado con la ovulación, y puede resultar en proliferación celular, atrapamiento epitelial y por último transformación del epitelio con inclusión de quistes a partir del estroma ovárico.

De los factores de riesgo para el CEO se ha dado especial importancia al antecedente familiar cuando se han presentado dos o más casos de CEO.(4,8).

Los tres síndromes susceptibles de cáncer de ovario hereditario son:

1. Cáncer de ovario familiar sitio específico en el cual 2 o más miembros de una familia en primer grado (madre, hermana, hija) o en segundo grado (abuela, tía) tienen cáncer epitelial de ovario.
2. Síndrome de cáncer seno y ovario en el cual el grupo de cáncer seno y ovario ocurre en parientes de primero o segundo grado.
3. Síndrome de cáncer familiar Lynch II que consiste en cáncer colorectal no poliposico que ocurre asociado en primera instancia al cáncer de endometrio, pero también puede asociarse con cáncer de ovario y otros adenocarcinomas. (22-23).

Las mujeres no afectadas que tienen tres familiares con cáncer de ovario tienen un riesgo acumulado de cáncer de ovario cerca del 7% (18-22). Las mujeres que tienen madre o hermana tienen un riesgo acumulativo cerca del 5%. La susceptibilidad genética parece presentarse en familias con un alta incidencia de cáncer de ovario y cáncer de seno (24-25). Ya que mutaciones deletéreas en el gen BRCA1, han sido localizados en el cromosoma 17q12-21. La detección del gen BRCA1 en familias con antecedente familiar permite más esfuerzo de prevención en estas pacientes de alto riesgo (26). El riesgo también aumenta en mujeres que han usado drogas para la fertilidad (6-9); sin embargo, esta información tiene limitaciones en su aplicación en programas de tamizaje selectivo, debido al pequeño número de mujeres con este factor de riesgo.

La exposición a ciertos agentes ha sido asociada con un incremento de cáncer de ovario. En un análisis de factores de riesgos, una correlación positiva entre el uso de drogas para la fertilidad y cáncer de ovario fue sugerida. (27). Investigadores de la Universidad de Stanford y un grupo de colaboradores, revisaron datos de 2.200 pacientes con cáncer de ovario y cerca de 8.900 controles. Ellos reportaron que el uso de drogas para la fertilidad aumentaba el riesgo en estas mujeres de cáncer de ovario epitelial invasivo tres veces más y el riesgo fue sustancialmente mayor en mujeres nulíparas; el estudio no diferenció entre drogas específicas para la fertilidad. (27).

Otros factores de riesgos han sido sugeridos para el cáncer de ovario tales como la exposición peritoneal al talco, en pacientes sometidas a procedimientos quirúrgicos abdominales y al hábito de aplicación de talco en periné. Otro factor de riesgo sugerido es la dieta alta en grasas, aunque una exacta relación causa efecto aún no es clara. (9).

Un análisis de 6 publicaciones previas sobre la exposición peritoneal al talco y su relación con el riesgo de cáncer de ovario encontró un aumento estadísticamente significativo en el riesgo; el talco sobre el periné, puede ascender a los ovarios a través de la vagina, cervix, útero y trompas de Falopio, actuando como un carcinógeno (9).

Una mayor proporción de casos de cáncer de ovario fué encontrado en el grupo de pacientes que utilizo talco (52%), con respecto a los controles (46%). El riesgo relativo (RR) fue de 1.40, con una $p=0,6$. (59).

Por otro lado, diferencias dietarias entre los países industrializados y no industrializados involucran la ingesta de carnes y grasa animal (en mayor cantidad en los industrializados) y puede explicar el aumento anual, ajustado por edad, en la incidencia de cáncer de ovario en estos países. Shu y colaboradores han reportado una significativa relación (dosis respuesta) entre la ingesta de grasa animal como una fuente de riesgo de desarrollar cáncer de ovario. (28). Un estudio de casos y controles observó un aumento del riesgo de cáncer de ovario asociado al consumo de grasas saturadas y una disminución del riesgo asociado con consumo de vegetales y fibras. (29).

Otros estudios de casos y controles han demostrado una relación entre el consumo de leche como fuente primaria en la dieta de grasas y lactosa con un aumento en el riesgo para desarrollar el cáncer de ovario. (33,34). Sin embargo, otros estudios no reportan una asociación entre el consumo de lactosa o galactosa y el riesgo de cáncer de ovario. (35).

La asociación entre niveles de colesterol sérico y el riesgo de cáncer de ovario fue también examinada prospectivamente, en dos estudios pero los hallazgos han sido inconsistentes (30-31), ya que Helzlsouer y colaboradores (30) observaron un aumento del riesgo con niveles de colesterol altos, mientras que no hubo asociación en el estudio de Hiatt y colaboradores (31).

Existen factores protectores asociados con la disminución del riesgo del cáncer de ovario. Múltiples estudios han demostrado un 40-50% en la disminución del riesgo de cáncer de ovario en mujeres que toman anticonceptivos orales(16-17). El efecto protector parece aumentar con la duración del uso del anticonceptivo, el cual persiste por 5-10 años después que el anticonceptivo oral ha sido descontinuado(17); un estudio de 1.800 mujeres(16) señaló un 10 a 12% en la disminución del riesgo asociado con el uso de anticonceptivos orales por un año y aproximadamente 50% en la disminución del riesgo después de usarlos por 5 años; esta disminución en el riesgo se observó tanto en paciente nulíparas como multíparas. Todo los estudios anteriores fueron realizados con anticonceptivos orales de altas dosis. En un estudio multicéntrico de casos y controles, el uso de anticonceptivos orales fue asociado con una significativa reducción en el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con mutación en el gen BRCA1 O BRCA2; la reducción en el riesgo fue del 20% por el uso de anticonceptivos orales durante 3 o más años, el cual aumento a un 70% si el uso fue por 6 años o más (60). Sin embargo, ya que hay una disminución sustancial en el riesgo en mujeres que toman anticonceptivos orales, tal terapia puede ser una razonable medida para reducir el riesgo de este cáncer en mujeres con historia familiar de la enfermedad(18).

Una investigación reciente reporta un 33% en la disminución del riesgo del cáncer de ovario en mujeres que fueron llevadas a esterilización tubárica después de realizar un ajuste por uso de anticonceptivos orales, paridad y otros factores de riesgo para cáncer de Ovario(20); este estudio también demostró una débil aunque estadísticamente significativa, disminución del riesgo arriesgado a Histerectomía simple (19). Tanto los anticonceptivos orales como el embarazo y la lactancia están asociados con una disminución del riesgo de cáncer de ovario.

Hankinson y colaboradores con un seguimiento desde 1.976 a 1.988 de 121.700 mujeres entre los 30 a 55 años; se encontró que el subgrupo de mujeres con ligadura de trompas tenía una menor incidencia de cáncer de ovario con un RR=0.29 y un CI=95%. En este mismo estudio se encontró que el subgrupo de Histerectomizadas, tenía un menor riesgo de cáncer de ovario, con un RR=0.67 y un CI=45% (19).

El potencial de morbimortalidad de la cirugía, los riesgos asociados con una menopausia temprana, la necesidad de terapia de reemplazo hormonal a largo termino, y la incompleta prevención del cáncer de ovario dada por el potencial multifactorial de esta patología, pueden pesar más que la disminución teórica del riesgo de cáncer de ovario, que se logra con la ooforectomía. Sin embargo algunas mujeres con alto riesgo de cáncer de ovario deciden hacerse ooforectomía profiláctica(21).

A pesar de las operaciones y el esfuerzo máximo quirúrgico con citoreducción tumoral y de la intensiva quimioterapia, la tasa de supervivencia a 5 años es menos del 40% se estima que el cáncer de ovario causó 14.500 muertes en 1.998 (15).

Los test de tamizaje para la detección del cáncer de ovario incluyen examen pélvico bimanual, ultrasonido vaginal y estudio de Marcador Antigénico Tumoral CA125.

La sensibilidad y especificidad del examen pélvico para la detección del cáncer de ovario no es conocida. Las detecciones por este método revelan solo enfermedad avanzada(36,38).

El ultrasonido, particularmente la ultrasonografía transvaginal, ha sido propuesto como un método de tamizaje para el cáncer de ovario a causa de su capacidad para medir el tamaño del ovario y detectar masas pequeñas(39). Sin embargo, el beneficio de la ultrasonografía para la detección temprana del cáncer de ovario no ha sido evaluado en estudios controlados. En un estudio de 801 mujeres de 40 a 70 años de edad quienes tuvieron uno o más factores de riesgo para cáncer de ovario, 163 (20%) tuvieron ultrasonido anormal(40).

La cirugía fue llevada a cabo en 30 casos encontrándose un tumor de ovario borderline y dos carcinomas endometrioides (40).

En otro estudio, 5.479 mujeres asintomáticas fueron llevadas a tamizaje con ultrasonido abdomino pélvico cada año, con resultados positivos obtenidos en 326 participantes. Después de cirugía 5 mujeres fueron diagnosticadas en estado I A o I B de cáncer de ovario y 4 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de ovario metastásico (41). La tasa de falsos positivos fue del 2-3%; la especificidad fue del 97.7% y el valor predictivo positivo del test fue del 1.5%; por lo tanto la ultrasonografía puede ser usada como método de tamizaje para mujeres sin síntomas con masas ováricas persistentes que podrían ser cáncer de ovario en estado temprano (41).

El ultrasonido transvaginal fue usado en otro estudio de 3220 mujeres postmenopausicas asintomáticas (42). Cuarenta y cuatro (44) mujeres (1.4%) tuvieron imágenes anormales persistentes y fueron llevadas a laparotomía exploratoria encontrándose en 3 pacientes carcinoma de ovario, 2 de ellas en estado IA de la enfermedad. En otro estudio, la ultrasonografía transvaginal fue usada para tamizaje en 1.605 mujeres referidas con riesgo familiar para cáncer de ovario (43). Sesenta y una (61) mujeres tuvieron test de tamizaje positivo; 6 tuvieron cáncer de Ovario que fue detectado en Cirugía y 5 de las 6 se encontraban en estado I A de la enfermedad. Seis casos adicionales de Cáncer (3 de ovarios y 3 peritoneales) fueron reportados 2 a 44 meses después del ultimo ultrasonido. (43).

El CA 125 es un determinante antigénico tumoral que ha sido usado clínicamente para monitorizar pacientes con carcinoma epitelial de ovario(44, 45, 51). La medición de los niveles de CA 125, usualmente en combinación con otras modalidades de tamizaje tales como el exámen pélvico bimanual y el ultrasonido transvaginal, ha sido propuesto como un método para la detección temprana del cáncer de Ovario,(46). Sin embargo, elevaciones de los niveles de CA125 no son específicos para el cáncer de ovario, y se han observado en pacientes con cánceres no ginecológicos (45,51) e incluso se encuentra elevado en condiciones no tumorales como la endometriosis,(49, 51); enfermedad pélvica inflamatoria y primer trimestre del embarazo (47,48), 51.

El valor de referencia del CA125 que designa un test de tamizaje positivo es >35U/ml. La sensibilidad del CA125 para la detección del Cáncer de Ovario fue determinada en dos estudios de casos y controles usando bancos de sangre.(50,51). La sensibilidad para el CA 125 con niveles mayores o iguales a 35U/ml oscila entre un 20% a un 57%, para aquellos casos que mueren dentro de los primeros 3 años de seguimiento, y la especificidad fue del 95%.

Un programa de tamizaje del CA 125 en 22,000 mujeres postmenopáusicas con ultrasonido abdominopélvico, subsecuente para aquellas con niveles elevados de CA 125, detectó 11 de 19 casos de Cáncer de Ovario, con una sensibilidad del 58%(52). La especificidad para este estudio fue del 99,9%. Tres de los 11 casos detectados en el tamizaje fueron detectados en estado I de la enfermedad.

En un estudio prospectivo en 1.500 mujeres en los EEUU se informó que la especificidad de los niveles de CA 125 de 35U/ml fue del 97,6%(51,53). La sensibilidad de un CA125 > 35U/ml fue de 57% con un CI=20%-88%.

La evidencia disponible sugiere que usando CA 125 seriado, particularmente con un valor de referencia de 35U/ml, no ha tenido una alta sensibilidad para ser recomendado como método de tamizaje de rutina para el Cáncer de Ovario; y su verdadero valor esta en el seguimiento de la enfermedad.

Si la medición de los niveles de CA 125 como parte de un programa de tamizaje de múltiples modalidades puede ser útil, requiere mayor evaluación en estudios clínicos controlados ya que ninguno de estos métodos son de beneficio probado para la detección temprana del Cáncer de Ovario(51). El Instituto Nacional de Cáncer del Reino Unido (Londres) tiene diseñado un estudio para probar la utilidad del ultrasonido transvaginal y del CA 125 para reducir la mortalidad por Cáncer de Ovario(57).

La combinación de varios métodos de tamizaje, incluyendo examen bimanual, ultrasonido transvaginal y niveles séricos de CA 125, podría ser un mecanismo para mejorar la sensibilidad y mantener un adecuado nivel de especificidad. Sin embargo el costo de los exámenes y los falsos positivos posibles que llevarían a muchas pacientes a tratamiento quirúrgico innecesario, con sus consecuentes costos y riesgos constituyen un impedimento para utilizarlos como tamizaje de rutina.

3. Justificación.-

La magnitud del problema que nos ocupa: Cáncer Epitelial de Ovario; tanto justifica plenamente la realización de este estudio descriptivo retrospectivo en el INC, debido a que es una causa importante de mortalidad en la población femenina y a pesar de los esfuerzos realizados para establecer un diagnóstico temprano de la enfermedad y al manejo multidisciplinario basado en una cirugía citoreductora máxima, una estadificación adecuada, y los tratamientos complementarios con nuevos esquemas de quimioterapia, la mortalidad a permanecido constante durante los últimos 30 años.

En el INC no existe hasta la fecha una revisión estricta de las características de esta patología, y todos los datos estadísticos los obtenemos de la literatura medica foránea, por la falta de estudios que nos brinden información epidemiológica sobre el pronóstico y sobrevida de la enfermedad, lo cual también nos beneficiara para la realización de protocolos, guía de manejo basados en medicina basada en la evidencia y líneas de investigación del CEO. Este estudio aportara más conocimientos acerca de esta entidad en nuestro medio, lo cual permitirá sistematizar la información a través de una base de datos y consolidar las pautas y las políticas de diagnóstico y tratamiento del cáncer epitelial de ovario. De esta manera se actualizaran datos estadísticos de esta patología en el INC.

Esperamos que los resultados encontrados en este estudio sirvan de punto de referencia para estudios posteriores acerca de:

a- Prevención en las pacientes con factores de riesgo, a través de programas de tamizaje en pacientes con historia familiar de cáncer de ovario y promover en estas pacientes el uso de anticonceptivos orales como factor de protección del cáncer de ovario; todo lo anterior podría ser una de las formas de prevención, para disminuir las mortalidad por esta malignidad.

b- Evaluar la ultrasonografía transvaginal y transabdominal para la detección temprana de esta entidad, ya que su beneficio no ha sido evaluado en estudios clínicos controlados.

c- Evaluar la medida del CA125 para reducir la mortalidad del Cáncer de ovario a través de una detección temprana del mismo.

d- Realizar estudios para conocer los resultados de nuevas modalidades de tratamiento.

4- Objetivos.

I.-General: Caracterizar el cáncer epitelial de ovario en un grupo de pacientes que ingresaron a la consulta de ginecología durante el periodo 1.992 a 1.994 en el INC.

II.- Específicos:

1.-Establecer la frecuencia del cáncer epitelial de ovario que se presentó durante el período comprendido durante 1992 a 1994 en el INC.

2.-Describir el cáncer epitelial de ovario según aspectos demográficos, manifestaciones clínicas, antecedentes, factores de riesgo asociados, tipos histológicos más frecuentes, el tratamiento la respuesta al mismo y la morbilidad a los tratamientos.

3.Evaluar la sobrevida a 5 años y el periodo libre de enfermedad.

5. Diseño Metodológico.-

- Tipo de Estudio: Se realizará un estudio descriptivo retrospectivo del Cáncer epitelial de Ovario en las pacientes del INC diagnosticadas en los años 1992, 1993 y 1994.

- Criterios de Inclusión:

-Todas las mujeres con cáncer epitelial de ovario con diagnóstico confirmado en el INC entre los años 1992 y 1994.

-Pacientes tratadas únicamente en el INC.

-Criterios de exclusión:

-Pacientes a quienes no se les haya realizado o confirmado el diagnóstico de CEO en el INC.

-Pacientes que no hayan sido tratadas en el INC.

-Población y muestra:

-Población: todas las mujeres con cáncer de ovario que ingresaron a la consulta de ginecología del INC durante el período correspondiente de 1992 a 1994.

-Muestra: todas las mujeres con Dx de cáncer epitelial de ovario que cumplan los criterios de inclusión y que ingresaron al INC entre 1992 y 1994.

-Métodos e instrumentos:

-Método: se realizará una cuidadosa revisión, registro y análisis de la información obtenida a partir de las historias clínicas de las pacientes con cáncer de ovario en el INC durante los años 1.992, 1.993, 1.994.

-Instrumento: formulario de registro de datos que se incluye (anexo 3)

Procedimiento:

Se realizará una revisión sistemática y aplicando los criterios de inclusión y exclusión, de todas las historias clínicas de las pacientes con cáncer epitelial de ovario diagnosticadas entre Enero de 1992 y Diciembre de 1994 en el INC, a través de un formato de recolección de datos diseñados para tal fin donde se incluyen:

- Datos generales del paciente.
- Motivo de consulta y enfermedad actual
- Antecedentes que configuren factores de riesgo y factores protectores.
- Examen Físico
- Estudios Diagnósticos realizados.-
- Tratamiento Quirúrgico realizados.
- Tratamiento Quimioterapéutico
- Período Libre de Enfermedad.
- Sobrevida a 5 años.

Se revisaran todas las historias clínicas con diagnóstico de cáncer de ovario durante los años 1.992, 1.993 y 1.994. Una vez obtenida la información se realizara una base de datos, se tabulara y finalmente se analizara.

- Plan de análisis:

Se establecerán medidas de tendencia central y dispersión, proporciones, diferencias de proporciones; pruebas de significancia (Chi cuadrado y no paramétricas) y tablas de contingencia según el tipo de variable. Para evaluar el periodo libre de enfermedad y sobrevida se utilizará la prueba de Kaplan-Meier. El nivel de significancia sera de $\alpha = 0.05$. Se usará el programa estadístico SPSS versión 8.0 para Windows N.T.

VARIABLES

- Variables demográficas:
- Edad: (al momento del diagnóstico).
- Procedencia: (urbana o rural).
- Síntomas (gastrointestinales vagos y dispepsia; dolor, síntomas respiratorios y otros).
- Signos: (distensión abdominal, hemorragia uterina anormal, fiebre perdida de peso, tromboflebitis y otros).
- Tiempo de evolución de la enfermedad: (expresado en meses).

-Antecedentes

Se revisaran los antecedentes que constituyen factores de riesgo para el cáncer epitelial de ovario como son la historia familiar del cáncer de ovario (si o no); historia de exposición al talco (si o no); Ingesta de grasas (si consume grasa de tipo animal y consumo de leche entera) (si o no); en la revisión de antecedentes se incluiran los factores protectores (ligadura de trompas, anticonceptivos orales e hiterectomia) (si estan o no presentes).

Se incluirán los hallazgos mas frecuentes al examen físico como el índice de Karnofsky (%), el cual es una manera de objetivizar de alguna forma el grado de afectación que sufre un enfermo como consecuencia de su enfermedad. Se incluirán además otros datos como la presencia o ausencia de asitis y masa palpable.

-Métodos de diagnósticos

-Ecografía abdominopélvica o transvaginal para localización de la masa tumoral tamaño de la misma y su densidad en cuanto si son quísticas, sólidas o de aspecto mixto. Se utilizaran otros métodos imageneologicos como tac abdominopelvica, rx de torax, gamagrafia Hepatica, urografia, colon por enema. Otros estudios diagnósticos incluidos serán la citología vaginal, biopsia de endometrio, bacaff de adenopatias y laparoscopia.

-Marcadores Tumorales: valor real reportado del CA 125.

-Tipos Histológicos: se anotara la frecuencia de presentación de los diferentes tipos histológicos del CEO (seroso papilar, mucinoso, endometrio, de células claras e indiferenciado). También se incluire el estado de la enfermedad al momento del diagnóstico (estados: I, II, III y IV de la enfermedad). Valoración de los diferentes tipos de tratamiento y la respuesta a los mismos entre ellos la cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia y sus combinaciones, como también la valoración de los diferentes esquemas de quimioterapia.

Se anotara la fecha de fin de tratamiento; a fecha de la primera recaída (día, mes y año) y localización de la recaída. Para valorar la respuesta al tratamiento se anotará el período libre de la enfermedad.

La valoración del estado actual se evaluara como paciente vivo sin la enfermedad, persistencia, muerto o perdido. Anotación de la fecha del último control (día, mes, año).

- CRONOGRAMA-

MES- ACTIVIDAD	PRESENTACION PROTOCOLO	RECOLECCION INFORMACION	PROCESAMIENTOS ANALISIS	INFORME PRELIMINAR	INFORME FINAL
Año 1999					
MARZO	X				
ABRIL		X			
MAYO		X			
JUNIO		X			
JULIO		X			
AGOSTO			X		
SEPTIEMBRE			X		
OCTUBRE			X		
NOVIEMBRE				X	
DICIEMBRE					X

Anexo I: CLASIFICACION HISTOLOGICA DEL CANCER EPITELIAL DE OVARIO:

Cistoadenocarcinoma seroso, 42%; cistoadenocarcinoma mucinoso, 12%; carcinoma endometriode, 15%; carcinoma indiferenciado, 17%, y carcinoma de células claras, 6%.(58).

Anexo II : LA CLASIFICACIÓN POR ESTADOS SEGÚN LA NOMENCLATURA DE LA FIGO ES LA SIGUIENTE:

Estado I: Enfermedad limitada a los ovarios.

IA: Limitado a un ovario, no ascitis, no tumor en la superficie, cápsula íntegra.

IB: Limitado a los dos ovarios, no ascitis, no tumor en la superficie, cápsula íntegra.

IC: Tumor I A o B con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, cápsulas rota; o ascitis; o ascitis con células malignas o lavado peritoneal positivo.

Estado II: Tumor que compromete uno o ambos ovarios y tiene extensión pélvica.

IIA: Extensión y/o metástasis a útero y/o trompas.

IIB: Extensión a otros tejidos pélvicos.

IIC: Estado II A o B con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, cápsula rota; o ascitis con células malignas o lavado peritoneal positivo.

- Estado III: Tumor que compromete uno o ambos ovarios con implantes peritoneales extrapélvicos y/o ganglios inginales o retroperitoneales positivos. Metástasis hepáticas superficiales. Tumor limitado a la pelvis pero con extensión histológicamente comprobada a intestino delgado o epiplón.
- IIIA: Tumor limitado a la pelvis, pero con extensión microscópica histológicamente comprobada la superficie peritoneal abdominal.
 - IIIB: Tumor que comprende uno o ambos ovarios con implantes histológicamente confirmados en superficies peritoneales abdominales que no exceden los 2 cm de diámetro mayor. Ganglios negativos.
 - IIIC: Implantes abdominales mayores de 2 cm. Ganglios retroperitoneales o inginales positivos.
- Estado IV: Tumor que compromete uno o ambos ovarios con metástasis a distancia. Derrame pleural con evidencia de células malignas. Metástasis hepáticas intraparenquimatosas.

Anexo III.- CANCER EPITELIAL DE OVARIO
 10.- FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.-

I.- DATOS GENERALES.-

Nombre _____ Edad _____ Procedencia _____
 Ocupación _____ Teléfono _____ Fecha Consulta Ira. _____

II.- Motivo de Consulta

Enfermedad Actual

Tiempo Evolución _____

Dolor _____ Síntomas GI y dispepsia _____ Dolor _____

Síntomas respiratorios _____ Otros _____

Distensión abdominal _____ Hemorragia uterina anormal _____

Fiebre _____ Pérdida de Peso _____ Tromboflebitis _____

Otros _____

III.- ANTECEDENTES.-

Historia Familiar _____

Dieta Rica en grasas: consumo de aceite de grasa animal_ consumo
 de carnes_ consumo de leche entera_

Infertilidad_ Uso de drogas para la infertilidad_

Habito de usar talco en perine _____ HAT _____

Ligadura de trompas.

Factores Protectores:

Anticonceptivos Orales _____ Ligadura de Trompas _____

Histerectomía_

G_P_A_

FUR_

IV. EXAMEN FISICO:

A-Ascitis_____ B- Masa palpable_____

V.- METODOS DIAGNOSTICOS:

Marcadores Tumorales: CA 125_____

Ecografia Pelvica _____

Ecografia Transvaginal_____

TAC Abdominopelvica_____ Rx Torax_____

Gammagrafia Hepática___ Urografia_____

Colon por Enema_____ Citologia_____

Bx Endometrio_____ BACAF Adenopatias_____

Laparoscopia_____

VI.-TRATAMIENTO QUIRURGICO.-

A.- Estadificación.-

QxConservadora_____ Salpingooforectomia__ Unilateral__

Omentectomia__

Apendicectomia__ Bx Ganglionares Pélvicas y Paraorticas_____

Lavado Peritoneal_____

Citologia Cupulas Diafragmáticas_____

B.-RADICAL.-

Citologias

HAT con SOB_____ Omentectomia_____

Apendicectomia_____ BX Ganglionares y Paraorticas_____

Debulking_____

C.-Operación de 2da. Mirada.-

VII.-ANATOMIA PATOLOGICA.- A. Seroso _____ Mucinoso _____
 C. Endometriode _____ Indiferenciado _____ C. Claras _____
 Otros _____

VIII.- TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO.-

A.-Quimioterapia _____

B.- Radioterapia _____

C.- Hormonoterapia _____

D.-Combinaciones _____

VIII.-SEGUIMIENTO.-

Periodo Libre de Enfermedad _____ Recaida _____ dia_ mes_ año_

Respuesta al tratamiento_ Fecha fin de tratamiento: dia_ mes_ año_

Morbilidad y/o mortalidad por tratamiento quirúrgico. _____

Morbilidad y/o mortalidad por quimioterapia. _____

Sobrevida a 5 años _____

Estado actual:

a. Vivo con la enfermedad _____

b. Vivo sin la enfermedad _____

c. Persistencia _____

d. Muerte por enfermedad _____ Otras causas _____

e. Perdido _____

Fecha ultimo control: dia_ mes_ año_

BIBLIOGRAFIA.-

- 1.- Landis SH, Murray T; Bolden S. et al.
CA-A Cáncer Statistics, 1998 Cancer Journal for Clinicians, 1.998; 48 (1): 6-29.
2. Yancik R, Ovarian Cáncer. Cancer, suplement, 1.993 Jan; 71(2):517-523.
3. Cannistras, Cancer of the ovary, N Engl J Med, 1.993; 329:1550-1559.
4. Ries LA, Hankey BF, Miller BA et, al, Cancer Statistics, 1973-1988 Bethesda, MD: National Cancer Institute publication NIH, 1991; 92-2789.
5. Miller BA. Ries LA, Hankey BF, et al, Eds. Cancer Statistics Review 1973-1989 Bethesda, MD: National Cancer Institute publication NIH, 1992; 92-2789.
6. Whittemore AS, Harris Itnyre J: Charasteritics relating to ovarian ca cer risk: collaborative analysis of 12 US case control studies: II Invasive epithellal ovarian cancers in white women: Collaborative Ovarian Cancer Group American Journal of Epidemiology, 1992; 136(10): 118-1203.
7. Hankinson SE; Hunter DJ;Colditz GA, et al: Tubal ligation, histerectomy, and risk of ovarian cancer; a prospective study. Journal of the American Medical Association, 1993; 270 (23):2811-2818.
8. Cramer DW; Hutchison GB, Welch WR; et al: Determinats of ovarian cancer and family history: Journal of the National Cancer Institute, 1993; 71(4):711-716.

9. Koch M, Gaedke H, Jenkins H: Family history of cancer patients: a case-control study. *International Journal of Epidemiology*, 1989; 18(4): 782-785.
10. Whittemore AS; Wu ML, Paffenbarger RS, et al: Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. Exposures to talcum powder, tobacco, alcohol, and coffee. *American Journal of Epidemiology*, 1988; 128(6):1228-1240.
11. Harlow BL; Cramer DW, Bell DA, et al: Perineal exposure to talc and ovarian cancer risk. *Obstetric and Gynecology*, 1992; 80(1) 19-26.
12. Jacobs IJ, Skates S, Davies AP, et al: Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. *British Medical Journal*, 1996; 313 (7069): 1355-1358.
13. American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures-1991*. Atlanta, Georgia: American Cancer Society, 1991.
14. The surveillance Program, division of Cancer Prevention and Control: *Cancer statistics review 1973-1987*. Publication no 90-2789 Washington, D: C: National Cancer Institute, 1990.
15. Landis SH; Murray T, Bolden S, et. Al. Ca-a Cancer statistic, *Cancer Journal for clinicians*, 1998; 48(1):6-29.
16. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et, al. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer, *Obstetrics and Gynecology*, 1992; 80:708-714.

17. Lee NC, Wingo PA, Gwinn ML, et al. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use the Cáncer amd Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development, New England journal of Medicine 1987, 316:650-655.
18. Kerllkowske K, Brown JS, Grady GA, et al. Should women winth familiar ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy?, Obstetrics and Gynecology., 1992; 80:700-707.
19. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al Tubal ligatioon, histerectomy, and risk of ovarian cancer a prospective study, Journal of the American Medical Association, 1993; 270(23):2813-2818.
20. Grimes DA; primary prevention of ovarian cancer, Journal of the American Medicall Association, 1993; 270(23) 2855-2856.
21. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, et al: Decision analysis: effects of prophylactic masmectomy and ooforectomy on life expectancy amongyoung women with BRCA 1or BRCA 2 mutations, New england journal of Medicine, 1997; 336(20):1465-1471.
22. Trimble EL, Karlan BY, Lagasse LD, et al: Diagnosing the correct ovarian cáncer syndrome, Obstetrics and Gynecology, 1991; 78(6): 1023-1026.
23. Comittee on Gynecology Practice: Genetic risk and screening techniques for epithelial ovarian cancer, ACOG Comittee opinion: Number 117- In: international Journal of Gynecology and Obstetrics, 1993; 31(3)321-3.

24. Easton DF, Bishop DT, Ford D, et al: Genetic linkage analysis in familial cancer: results from 214 families, *American Journal of Human Genetics*, 1993; 52(4) 678-701.
25. Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, et al.; BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas, *Sciences*, 1994; 266(5182); 120-122.
26. Healy B, BRCA genes: bookmaking, fortunelling, and medical care (editorial), *New England Journal of Medicine*, 1997; 336(20). 1448-1449.
27. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, Characteristics relating to ovarian cancer risk collaborative analysis of 12 US case-control studies. Invasive epithelial ovarian cancers in white women: Collaborative Ovarian Cancer Group, *American Journal of Epidemiology*, 1992; 136(10):1184-1203.
28. Shu XO, Gao YT, Yuan JM, et al: Dietary factors and epithelial ovarian cancer, *British Journal of Cancer*, 1989; 59(1):92-96.
29. Risch HA, Jain M, Marrett LD, et al: Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer, *Journal of the National Cancer Institute*, 1994; 86(18): 1409-1415.
30. Helzouer KJ, Alberg AJ, Norkus EP, et al. Prospective study of serum nutrients and ovarian cancer, *Journal of the National Cancer Institute*, 1996; 88(1) 32-37.
31. Hiatt RA, Fireman BH: Serum cholesterol and the incidence of cancer in a large cohort, *Journal of Chronic Diseases*, 1986; 39(11) 861-870.

32. Garland M, Morris JS, Stamfer MJ, et al. Prospective study of Toenail selenium levels and cancer among women, *Journal of the National Cancer Institute*, 1995; 87(7): 497-505.
33. Mettlin CJ, Piver MS: A case-control study of milk and ovarian cancer risk, *American Journal of Epidemiology*, 1990; 132(5) 871-876.
34. Cramer DW, Halow BL, Willett WC, et al, Galactose consumption and metabolism in relation to the risk to risk of ovarian cancer, *Lancet*, 1989; 2(8654): 66-71.
35. Risch HA, Jain M, Marrett LD, ET AL: Dietary lactose intake, lactose intolerance, and the risk of epithelial ovaarian cancer in southern Ontario (canada), *Cancer Causes ang Control*, 1994; 5: 540-548.
36. Smith LH, OI RH: Deteccion of malignant ovarian neoplasm: a review of the literature: I Deteccion of the patient at risk; clinical, radiological and cytological deteccion, *Obstetrical and Gynecology Survey* , 1984; 39(6): 313-328.
37. Keettel WX, Pixley EE, Buchsbaum HJ, Experience with peritoneal cytology in the management of gynecology malignacies, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1974; 120(2): 174-182.
38. Hall DJ; Hurt WG: The adnexal mass, *Journal of Family Practice*, 1982; 14(1): 135-140.
39. Higgins RV, van Nagell JR, Woods CH, et al: Interobserver variation in ovarian measuramentes using transvaginal sonography, *Gynecology Oncology*, 1990; 39: 69-71.

40. Andolf E, Jorgensen,C, Asted B, Ultrasound examination for detection of ovarian carcinoma in risk groups, *Obstetrics and Gynecology*, 1990; 75(1): 106- 109.
41. Campbell S, Bhan V, Royston P, et al. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer, *British Medical Journal*, 1989; 299: 1363-1367.
42. Depriest PD, van Nagell JR, Gallion HH, et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women, *Gynecology Oncology*, 1993; 51 (2): 205-209.
43. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, et al, Screening for early familial ovarian cancer with tranvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging, *British Medical Journal*, 1993; 306(6884): 1025-1026.
44. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, et al: Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma, *Journal of Clinical Investigation*, 1981; 68(11): 1331-1337.
45. Bast RC, Klug TL, St. John, et al: A Radioimmunoassay using monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 1983; 309 (15) 883-887.
46. Jacobs Y, Stabile Y, Bridges J, et al Multimodal approach to screening for ovarian cancer *lancet*, 1988; 1(8580): 268-271.
47. Niloff JM, Knapp RC, Schaetzi E, et al: CA125 antigen levels in obstetric and gynecology patients. *Obstetrics and Gynecology*, 1984; 64(5) 703-707.

48. Haga Y, Sakamoto K, Egami H et al: Evaluation of serum CA125 values in healthy individuals and pregnant women. *American Journal of the Medical Sciences* , 1986; 292(1): 25-29.
49. Jacobs Y, Bast RC, The CA 125 tumor-associated antigen: a review of the literature. *Human Reproduction*, 1989; 4(1), 1-12.
50. Zurawski VR, Orjaseteer H, Andersen A et al: Elevates serum ca 125 levels prior to diagnosis of avaarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer. *Internacional Journal of Cancer*, 1988; 42: 677-680.
51. Helzisouer K, Bush TL, Alberg AJ, et al: Prospectivve study of serum CA125 levels as marker of ovarian cancer. *Journal of the American Medical Association*, 1993; 269(9) 1123-1126.
52. Einhorn N, Sjovall K, Knapp RC, et al: Prospective evaluation of serum CA125 levels for earlu detection of ovarian cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 1992; 80(1): 14-18.
53. Jacobs Y, Davies AP, Bridges J, et al: Prevalence screening for ovarian cancer in posmenopausal women by CA 125 measurement and altrasonography. *British Medical Journal*, 1993; 306(6884): 1030-1034.
54. Muto MG, Cramer DW, Brwn DL, et al : Screening for ovarian cancer : the preliminary experience of a familial ovarian cancer center. *Gynecology Oncology*, 1993; 51(1): 12-20.
55. Karlan BY, Raffel LJ, Crvenkovic G, et al: A multidisciplinary approach to the early results. *American journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993; 169(3): 494-501.

56. Schapira MM, Matchar DB, Young MJ,: The effectiveness of ovarian cancer screening a decision analysis model. *Annals of internal Medicine*, 1993; 118(11): 838-843.
57. Gohagan JK, Prorok PC, Framer BS, et al: Screening for ovarian cancer: epidemiological aspects, study design, and target population. In Lawton FG, Neijt JP, Swenerton KD, Eds: *Epithelial Cancer of the Ovary*. London: British Medical Journal Publishing Group, 1995,pp 59-67.
58. Disaia Creasman. Cáncer Epitelial de ovario. *Oncologia Ginecologica Clinica*. 1997; (2):333.
59. Whittemore A, Wu M. Paffenbarger, Jr Sarles D, Kampert J, et al. Personal and environmental Characteristics related to epithelial ovarian cancer. *American Journal of epidemiology*; 1988. 128(6): 1228-1240.
60. Naro DS, Rishtl, Moslehi R. et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *The New Engl Journal of medicine*; 1998. 339(7): 434-427.
61. Carrascal Edwin, Collazos Tito, Registro Poblacional de Cáncer de Cali. Departamento de Patología Universidad del Valle (Cali).

Instituto Nacional de Cancerología



INC002953