



ARTÍCULO ORIGINAL

Supervivencia global del cáncer epitelial de ovario en Pinar del Río según factores pronósticos.

Overall survival of epithelial ovarian cancer in Pinar del Rio as prognostic factors.

Labrador Afre Marigreisy¹, Sánchez Azcuy Yamirka², Quintero Pérez William³, Benitez Falero Yosniel⁴, Gener Rodríguez Yariel⁵

¹ Especialista de Primer Grado en Oncología Médica y de Primer Grado en Medicina General Integral. Asistente. Centro Oncológico Provincial III Congreso. Pinar del Río.

² Especialista de Primer Grado en Oncología Médica. Instructora. Centro Oncológico Provincial III Congreso. Pinar del Río.

³ Especialista de Primer Grado en Inmunología. Máster en Educación Médica Superior y en Enfermedades Infecciosas en la Atención Primaria de Salud. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Pediátrico Docente Pepe Portilla. Pinar del Río.

⁴ Especialista de Primer Grado en Oncología Médica y de Primer Grado en Medicina General Integral. Máster en Longevidad Satisfactoria. Instructor. Centro Oncológico Provincial III Congreso.

⁵ Especialista de Primer Grado en Medicina Interna y de Primer Grado en Medicina General Integral. Instructor. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Dr. León Cuervo Rubio. Pinar del Río.

Recibido: 23 de febrero de 2015
Aprobado: 15 de marzo de 2016

RESUMEN

Introducción: el cáncer de ovario representa la cuarta causa de muerte por cáncer en la población occidental y además constituye la patología ginecológica que presenta mayor letalidad.

Objetivo: evaluar la influencia de los factores pronósticos evolutivos del cáncer epitelial de ovario sobre la supervivencia global, en pacientes del Centro Oncológico Provincial, Hospital III Congreso de Pinar del Río, durante el periodo 2010-2014.

Método: estudio analítico, prospectivo, longitudinal; en una muestra de 62 pacientes. En el análisis estadístico se correlacionaron las variables consideradas factores pronósticos (tomadas de las historias clínicas del archivo del Centro Oncológico Provincial) con la supervivencia global, a través del método de Log Rank; la supervivencia global fue estimada a través del método Kaplan Meier. Se hicieron gráficos de supervivencia de manera que la información visual generada brindase una noción más clara de los resultados de la investigación.

Resultados: la supervivencia global fue de 72,6%. Los factores que influyeron sobre ella fueron: etapa clínica, tamaño del tumor residual y sensibilidad a las sales de platino ($p < 0,05$). La variedad histológica no influyó sobre la evolución de las pacientes ($p > 0,05$).

Conclusiones: los factores pronósticos de supervivencia global del cáncer epitelial de ovario en Pinar del Río son: etapa clínica, tamaño del tumor residual y sensibilidad a las sales de platino.

DeCS: Neoplasias ováricas; pronóstico; supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: Ovarian cancer is the fourth cause of cancer deaths in the western population and also constitutes the gynecological pathology with the greatest lethality.

Objective: To evaluate the influence of evolutionary prognostic factors of epithelial ovarian cancer on overall survival in patients of Provincial Cancer Center, III Congress Hospital of Pinar del Rio, during the period 2010-2014.

Method: Analytical, prospective, longitudinal study; in a sample of 62 patients. In the statistical analysis the variables considered as prognostic factors (taken from the medical records file Provincial Cancer Center) were correlated with overall survival by Log Rank method; overall survival was estimated through the Kaplan Meier method. Survival plots were made so that the visual information generated could provide a clearer idea of the results of the investigation.

Results: The overall survival was 72.6%. Factors that influenced it were: clinical stage, residual tumor size and sensitivity to platinum salts ($p < 0.05$). The histologic variety had no influence on the evolution of the patients ($p > 0.05$).

Conclusions: Prognostic factors of overall survival of epithelial ovarian cancer in Pinar del Rio are: clinical stage, residual tumor size and sensitivity to platinum salts.

DeCS: Ovarian neoplasms; prognosis; survival.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario representa la cuarta causa de muerte por cáncer en la población occidental y además constituye la patología ginecológica que presenta mayor letalidad, siendo la quinta causa de muerte en las mujeres según datos de la Sociedad Americana del Cáncer año 2010.¹

Se acompaña de escasa sintomatología asociada, lo que produce una detección tardía

de esta enfermedad, por lo que se presentan con mayor frecuencia en estadios avanzados (III y IV). Ello ocurre por su localización intraperitoneal profunda, la inespecificidad de sus síntomas iniciales, la ausencia de síntomas precoces y de pruebas de tamizaje efectivas. Otro justificativo de la alta letalidad del cáncer epitelial de ovarios es la elevada frecuencia de recaída en los primeros 2 años, después de finalizado el tratamiento, a pesar de que el 80% tiene una excelente respuesta a la quimioterapia.²

La causa de la enfermedad permanece desconocida. El carcinoma de ovario es más frecuente en la raza blanca y en los países industrializados. Es inexistente en la etapa prepuberal, aparece después de la menarquia, con una incidencia creciente después de los 40 años, hasta alcanzar una incidencia máxima entre los 50-70 años. Parece existir una relación inversa entre el número de partos y el carcinoma ovárico; las nulíparas son las más expuestas, y la frecuencia de la neoplasia disminuye con el aumento del número de gestaciones.³

Serían los procesos continuos de reparación de la superficie ovárica tras la ovulación los que favorecerían los cambios metaplásicos de ese epitelio y su posterior degeneración. De ahí que las mujeres nulíparas o con baja paridad tengan mayor riesgo de padecer esta neoplasia, y el embarazo o la toma de anovulatorios parezcan tener efecto protector.

El talco, el asbesto y la dieta rica en lactosa se han relacionado ocasionalmente con el cáncer de ovario, pero sin confirmación. No se ha encontrado relación con el consumo de tabaco, alcohol o café.³

El carcinoma de ovario representa una forma de cáncer quimiosensible, paliable e incluso curable, aun en etapas avanzadas de su evolución. Es uno de los tumores sólidos más tratables, ya que la mayoría son sensibles a los agentes antineoplásicos.² El esfuerzo interdisciplinario es fundamental en esta enfermedad, siendo pilares básicos el diagnóstico precoz, la cirugía adecuada y el tratamiento complementario idóneo, básicamente la quimioterapia.

Como en toda patología de tórpida evolución, el estudio de sus factores pronósticos cobra

gran interés a escala mundial. Los factores pronósticos podrían ayudar a explicar los resultados en supervivencia en función de los diferentes tratamientos aplicados y, de esta manera, ayudar a tomar decisiones clínicas en cada paciente.

Los factores pronósticos establecidos para el carcinoma de ovario son: la edad, la histología y grado de diferenciación histológica, estadio de la enfermedad, volumen de la enfermedad residual o citorreducción y la sensibilidad a las sales de platino.^{3,4}

Se plantea que el comportamiento epidemiológico del cáncer de ovarios presenta una tendencia a aparecer en mujeres mayores de 50 años, con histología seroso-papilar, con moderado y alto grado de malignidad, en diagnósticos tardíos. Sin embargo, se han descrito como los dos factores pronósticos fundamentales la extensión de la enfermedad y la cantidad de tumor residual (nivel de citorreducción: óptima o subóptima). La citorreducción óptima se define cuando todos los tumores residuales son ≤ 1 cm y la citorreducción subóptima se define cuando existe cualquier tumor residual > 1 cm.⁴

La sensibilidad a las sales de platino definirá el tratamiento subsecuente y por tanto el pronóstico, siendo los esquemas más utilizados a nivel internacional y nacional a base de Carboplatino y en su defecto de Cisplatino, en combinación con Paclitaxel, Docetaxel y Bebacizumab. Aunque otras drogas manifiestan otros agentes potencialmente activos (Adriamicinaliposomal, Gemcitabina, Capecitabina, Aletretamina, Ciclofosfamida, melfalán, etc.) no han demostrado el mismo impacto positivo de los esquemas anteriormente señalados.⁵

En países desarrollados se encuentran en la mira factores moleculares como: la anexina A2, factor inhibidor de la migración de macrófagos, niveles séricos de la proteína HE4, polimorfismos de la interleukina 27, la vía de la B-catenina, la D-catepsina, el oncogén HER-2/Neu, entre otros.⁶

En Cuba, el cáncer epitelial de ovarios constituye la octava causa de mortalidad por cáncer en mujeres desde el punto de vista general, pero su letalidad sigue siendo la mayor dentro de las neoplasias ginecológicas.

Se hace necesario profundizar en el estudio de los factores pronósticos y su influencia en la evolución de las pacientes. De esa manera será posible lograr una atención personalizada que tribute a la mejor calidad de vida, logrando diagnósticos, cada vez más precoces, de la progresión de la enfermedad.

El propósito del presente estudio fue evaluar la influencia de los factores pronósticos evolutivos del cáncer epitelial de ovario sobre la supervivencia global (SG), en las pacientes del Centro Oncológico Provincial III Congreso, de Pinar del Río, durante el periodo 2010-2014.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio epidemiológico, analítico, prospectivo, longitudinal al total de pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario inscritas en el Centro Oncológico Provincial III Congreso en el periodo 2010-2014 (N= 62).

Variables: variedad histológica del tumor, estadio de la enfermedad, tamaño del tumor residual a la primera cirugía, sensibilidad a las sales de platino, supervivencia global.

Para la recolección de datos se tomaron de las historias clínicas del archivo del Centro Oncológico Provincial III Congreso y se confeccionó una base de datos automatizada.

El análisis estadístico se realizó a través del programa SPSS 22, se correlacionaron las variables consideradas factores pronósticos con la supervivencia global, a través del método de Log Rank; la supervivencia global se estimó a través del método Kaplan Meier. Se generaron gráficos de supervivencia de manera que la información visual generada brindase una noción más clara de los resultados de la investigación.

Consideraciones Bioéticas: La naturaleza del estudio no implicó la manipulación de pacientes ni de tratamientos se aplicaron los que el médico de asistencia consideró oportuno, según los protocolos establecidos independientemente del estudio. La revisión de las historias clínicas se hizo respetando el anonimato de los pacientes y del personal de asistencia.

RESULTADOS

En el periodo estudiado, se registraron 17 fallecimientos en los 62 casos inscritos con diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario.

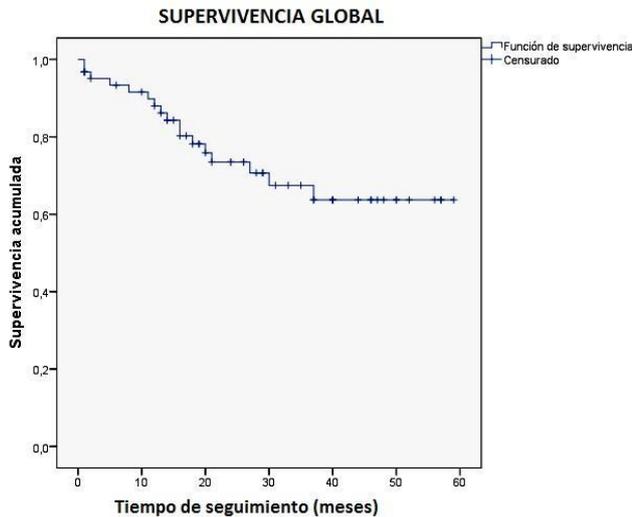


Gráfico 1. Supervivencia global de pacientes con cáncer epitelial de ovario. Centro Oncológico Provincial III Congreso. Pinar del Río. 2010-2014.

El gráfico 1 muestra que la SG fue de 72,6%. La media fue de 43,8 meses. A continuación fueron analizados los factores pronósticos evolutivos en relación con la supervivencia global.

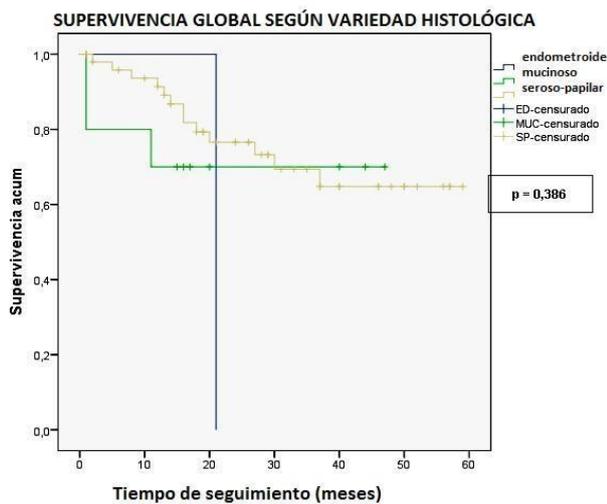


Gráfico 2. Supervivencia global según variedad histológica en pacientes con cáncer epitelial de ovario.

En relación a la variedad histológica se obtuvo un 0% de SG para la variedad endometroide, un 70% para los de tipo mucinoso y un 74,5% para la variedad serosopapilar. Sin embargo, este factor no mostró relación estadística con la supervivencia ($p = 0,386$; $p > 0,05$) (gráfico 2).

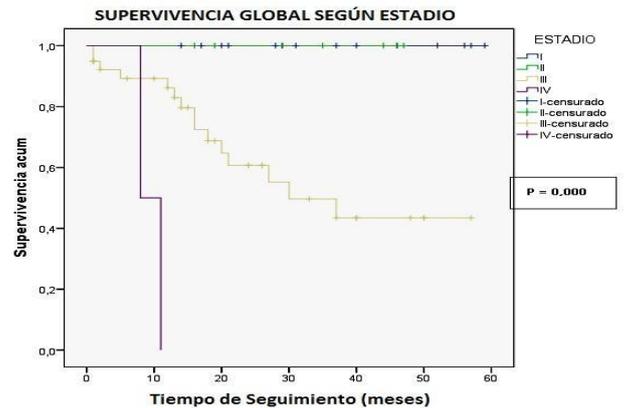


Gráfico 3. Supervivencia global según estadio o etapa clínica al debut en pacientes con cáncer epitelial de ovario.

Un comportamiento decreciente de la SG se muestra en el gráfico 3 en la medida que ascendía el estadio o etapa clínica (100% de SG para estadio I y II, 61% para estadio III y 0% para estadio IV) al debut, comportándose como factor pronóstico de alta influencia, resultado estadístico altamente significativo ($p = 0,000$; $p < 0,001$).

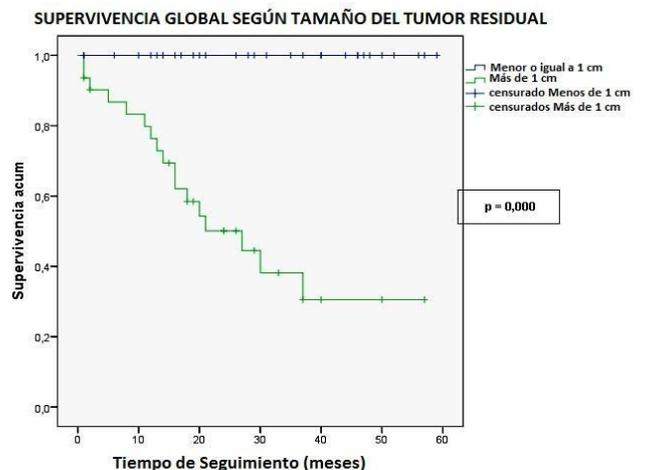


Gráfico 4. Supervivencia global, según tamaño del tumor residual a la cirugía en pacientes con cáncer epitelial de ovario.

La SG en relación con el tamaño del tumor residual después del proceder, según se muestra en el gráfico 4, fue del 100% en los pacientes con tumores menores o iguales a 1 cm después de la cirugía primaria, contrastando con un 45,2% en los que presentaban tumor mayor a 1 cm; resultado estadístico altamente significativo ($p = 0,000$; $p < 0,001$).

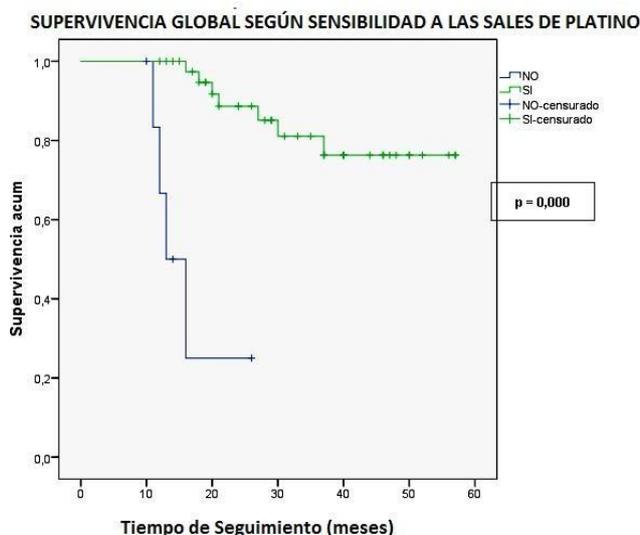


Gráfico 5. Supervivencia global según sensibilidad a las sales de platino en pacientes con cáncer epitelial de ovario.

En relación con la sensibilidad del tumor a las sales de platino existió una SG de 83,3% para los pacientes con tumores platino-sensibles, mientras en el caso de los platino-refractarios este parámetro fue de 42,9%. Diferencia estadística altamente significativa ($p = 0,000$; $p < 0,001$); evidenciándose que la respuesta al tratamiento con sales de platino es un factor pronóstico altamente significativo en la muestra analizada.

DISCUSIÓN

El valor de los factores pronósticos sobre la SG ha sido ampliamente discutido en la literatura científica. La influencia en la SG de la variedad histológica ha sido referida en la literatura,⁷ aunque no fue corroborada en la presente

investigación, lo cual se encuentra en oposición a la mayoría de las conclusiones de estudios foráneos realizados al respecto.

Según un estudio realizado en Polonia para profundizar en la histogénesis del cáncer epitelial de ovario, la endometriosis y las células endometriales pueden ser un sitio de alta probabilidad de iniciación del cáncer de estirpe endometroide. El tipo mucinoso se relaciona con el tracto gastrointestinal, en el cual deben buscarse sus precursores celulares y moleculares. El carcinoma de ovario de células claras, aunque no fue reseñado en el presente trabajo por no existir ningún caso reportado debido a su pobre incidencia, refiere esa literatura que podría provenir del epitelio glandular del endocervix o de focos endometrioides.

El mismo estudio plantea que los carcinomas de ovario tipo I (incluye los serosos y endometrioides poco diferenciados), son responsables del 75% de morbilidad y de diagnósticos tardíos en etapas III y IV, y que tienden a presentar peor pronóstico y recaída más temprana.⁸

La pérdida de la proteína INPP4B y la expresión aberrante del gen p53 se relacionan con un incremento en la mortalidad, aunque solo la relación con el p53 es estadísticamente significativa en los estudios, lo cual es altamente frecuente en tumores de histología endometroide y justifica también su agresividad.

La aparente contradicción del presente estudio, con lo referido por la literatura podría tener explicación, en la escasa representación de los tumores endometrioides en la muestra de pacientes estudiada, de modo que a pesar de tener una mortalidad elevada no influyeron adecuadamente en el resultado del grupo.

Diversas investigaciones le otorgan un papel preponderante a la etapa clínica. En estadios avanzados de la enfermedad es frecuente la ascitis. En estudios recientemente realizados para verificar la eficacia del uso de bevacizumab en mujeres con ascitis y cáncer epitelial de ovario, se constató que esa condición implica peor SG.⁹

En estadios avanzados de la enfermedad se encuentra incrementada la presencia de

metaloproteinasas matrix (MMMP-2), Receptor del Factor de Crecimiento Fibroblástico 4 (FGFR4) y su ligando el Factor de Crecimiento Fibroblástico 19 (FGF-19), los que se asocian a los procesos de invasión tumoral y metástasis. También el Receptor del Factor de Crecimiento Fibroblástico 4 (FGFR4) y su ligando el Factor de Crecimiento Fibroblástico 19 (FGF19) se asocian a la progresión y pobre pronóstico del cáncer epitelial de ovarios en estadio avanzado.¹⁰

La citorreducción óptima o subóptima se basa en el tamaño del tumor residual al acto quirúrgico, y es considerado un parámetro de vital importancia dentro de la conducta oncoespecífica en el cáncer epitelial de ovario, susceptible de tal proceder incluso en la etapa más avanzada de la enfermedad, a diferencia de otras patologías neoplásicas.

Un estudio realizado en Turquía para evaluar la citorreducción óptima en función de la supervivencia, evidenció que constituye un factor pronóstico evolutivo independiente de todos los demás.¹¹

Yulan Ren y colaboradores,¹² demostraron, al comparar la cirugía estándar para el cáncer de ovario etapas IIIC y IV, con la cirugía radical que agrega procedimientos extendidos al abdomen superior, un aumento de la SG para el novedoso proceder, resultando estadísticamente significativo. Ello pone de relieve una vez más la relevancia de la cirugía óptima como factor pronóstico evolutivo.

La razón más frecuente de cirugía subóptima referida en la literatura, es la carcinomatosis peritoneal.¹³ En el contexto cubano, según la experiencia de los autores, se ha visto cómo la obesidad también constituye un impedimento que los cirujanos refieren frecuentemente para justificar las cirugías subóptimas. Sin embargo una investigación realizada, por Smits A y colaboradores,¹⁴ en mujeres obesas sometidas a cirugía estándar por cáncer epitelial de ovarios, demostró que la obesidad no constituye un impedimento para alcanzar la citorreducción óptima.

El valor de la sensibilidad a las sales de platino sobre la evolución del cáncer epitelial de ovario ha sido ampliamente avalado por múltiples investigaciones y por la literatura en general, ya que estas constituyen la principal

arma en cuanto a la quimioterapia (carboplatino, cisplatino y como una opción en estudio el oxaliplatino). Por ese motivo constituye una prioridad estudiar los diversos mecanismos de refractariedad a las sales de platino para lograr a través de moléculas dianas, burlarlos.

Se están realizando investigaciones Fase I que evidencian el efecto de la inhibición de la B-catenina para combatir la resistencia a las sales de platino, a través de su acción sobre células cancerígenas iniciales. La metilación del ADN se ha implicado en el desarrollo de la platino-refractariedad. La frecuencia e intensidad de la expresión inmunohistoquímica del gen AEG-1 participa en el paso del tejido quimiosensible a quimiorrefractario. Su sobreexpresión por tanto se asocia a peor SG.¹⁵

En un estudio realizado in vitro con células quimiosensibles y quimiorresistentes, se comprobó que la hipoxia incrementa la resistencia al platino en ambas estirpes celulares. En cuanto a los logros al respecto, se está evaluando la utilización de terapias dianas contra el gen inhibidor de la apoptosis (cIAP), como la combinación de birinapant con carboplatino, lo que promueve la conversión de un tumor platino-refractario, en uno platino-sensible.¹⁵

No obstante los diversos factores pronósticos referidos en varias poblaciones, los que influyeron como pronósticos sobre la SG de las pacientes estudiadas se corresponden con: la etapa clínica al debut, el tamaño del tumor residual y la sensibilidad a las sales de platino. La variedad histológica no constituyó factor pronóstico sobre la evolución de los tumores malignos epiteliales de ovario en Pinar del Río.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rojas S, Bravo E, Alonso C, Parry S. Videotoracoscopía en cáncer de ovario avanzado con sospecha de compromiso torácico. RevChilObstetGinecol [Internet]. 2012 [citado 9 Mar 2014]; 77(3): [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262012000300004&lang=pt

- 2.** Acosta Peñaloza JA. Carcinoma epitelial de ovario. Hacia los equipos multidisciplinares. Rev Colomb Cancerol [Internet]. 2013 [citado 4 Feb 2015]; 17(4): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-90152013000400001&lang=pt
- 3.** Cortés-Funes, Hernán; Colomer Bosch, Ramón. Tratado de Oncología. Tomo I. 2009. pp 999-1040.
- 4.** Villegas Valverde CA, Arango Prado del MC. Participación de los linfocitos T reguladores en el cáncer de ovario. Rev Cubana ObstetGinecol [Internet]. 2013 Mar [citado 4 Feb 2015]; 39(1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.prueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2013000100004&lng=es&nrm=iso
- 5.** NCCN Guidelines Version 1.2015. Epithelial Ovarian Cancer/ Fallopian Tube Cancer/ Primary Peritoneal Cancer. 2015
- 6.** Serum levels of macrophage migration-inhibitory factor (MIF) have diagnostic, predictive and prognostic roles in epithelial ovarian cancer patients. Tumor Markers, Tumor Targeting and Translational Cancer Research 2013 35:1438. [citado 26 Jun 2015]. Disponible en: <http://health.springer.com/article/10.1007/s13277-013-1438-z/fulltext.html>
- 7.** Cress RD, Chen YS, Morris CR, Petersen M, Leiserowitz GS. Characteristics of Long-Term Survivors of Epithelial Ovarian Cancer. Obstet Gynecol. 2015 Sep;126(3):491-7. [consultado 11 de septiembre 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244529>
- 8.** Nowak-Markwitz E , Spaczyński M. Ovarian cancer—modern approach to its origin and histogenesis. Ginekol Pol. 2012 Jun;83(6):454-7. [consultado 11 de septiembre 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22880466>
- 9.** Lozneanu L, Avadanei R, Cîmpean AM, Giușcă SE, Amălinei C, Căruntu ID. Relationship between the proangiogenic role of EG-VEGF, clinicopathological characteristics and survival in tumoral ovary. Rev Med Chir Soc Med NatI asi. 2015 Apr-Jun;119(2):461-5. [consultado 11 de septiembre 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26204653>
- 10.** Hu L, Cong L. Fibroblast growth factor 19 is correlated with an unfavorable prognosis and promotes progression by activating fibroblast growth factor receptor 4 in advanced-stage serous ovarian cancer. Oncol Rep. 2015 Aug 20. doi: 10.3892/or.2015.4212. [consultado 11 de septiembre 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26323668>
- 11.** Solmaz U, Mat E, Dereli ML, Turan V, Peker N, Tosun G et al. Does neoadjuvant chemotherapy plus cytoreductive surgery improve survival rates in patients with advanced epithelial ovarian cancer compared with cytoreductive surgery alone? 2015 May-Jun;20(3):847-54. [consultado 11 de septiembre 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214639>
- 12.** Yulan Ren, Rong Jiang, Sheng Yin, Chao You, Dongli Liu, Xi Cheng et al. Radical surgery versus standard surgery for primary cytoreduction of bulky stage IIIC and IV ovarian cancer: an observational study. BMC Cancer. 2015; 15: 583. Published online [en línea] 2015 Aug;13. [consultado 11 de septiembre 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4535562/>
- 13.** Grabowski JP , Mardas M , Markowska A , Markowska J . Evaluation of residual tumor locations in advanced ovarian cancer patients after incomplete primary cytoreduction. Eur J GynaecolOncol. 2015;36(3):274-7. [consultado 11 de septiembre 2015]
- 14.** Smits A, Lopes A, Das N, Kumar A, Cliby W, Smits E. Surgical morbidity and clinical outcomes in ovarian cancer - the role of obesity. BJOG. 2015 Sep 2. doi: 10.1111/1471-0528.13585. [consultado 11 de septiembre 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26331299>

15. McEvoy LM, O'Toole SA, Spillane CD, Martin CM, Gallagher MF, Stordal B et al. Identifying novel hypoxia-associated markers of chemoresistance in ovarian cancer. BMC Cancer. 2015 Jul 25;15:547. [consultado 11 de septiembre 2015] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26205780>



Dra. Marigreisy Labrador Afre:
Especialista de Primer Grado en Oncología Médica y de Primer Grado en Medicina General Integral. Asistente. Centro Oncológico Provincial III Congreso. Pinar del Río. ***Si usted desea contactar con la autora principal de la investigación hágalo [aquí](#)***