

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA Y

MEDICINA FISICA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**“MARCADORES TUMORALES COMO METODO DE
IDENTIFICACION DE ENFERMEDAD RESIDUAL O
METASTASICA Y DE SEGUIMIENTO Y MONITORIZACION
TERAPEUTICA EN PATOLOGIA TUMORAL
MALIGNA GINECOLOGICA”**

Tesis que presenta D. KHALAF ABBAS O. ALSHEREIDEH

para optar al grado de DOCTOR en Medicina y Cirugía

por la Universidad de Granada

Granada, 1998

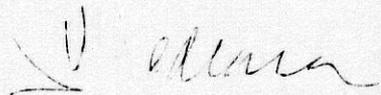


D. VICENTE PEDRAZA MURIEL, CATEDRATICO Y JEFE DEL DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICA:

Que D. **KHALAF ABBAS O. ALSHEREIDEH** ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Tesis Doctoral sobre el tema "**MARCADORES TUMORALES COMO METODO DE IDENTIFICACION DE ENFERMEDAD RESIDUAL O METASTASICA Y DE SEGUIMIENTO Y MONITORIZACION TERAPEUTICA EN PATOLOGIA TUMORAL MALIGNA GINECOLOGICA**" que ha finalizado con aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para obtener el grado de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal que designe la Universidad de Granada.

En Granada a veintitrés de Julio de mil novecientos noventa y ocho.

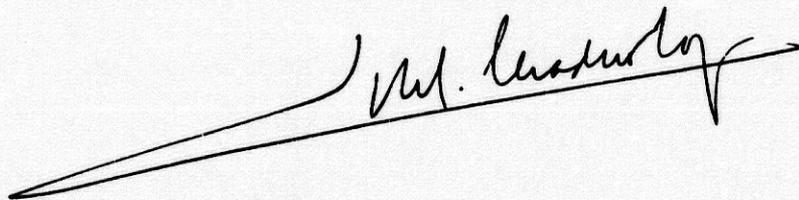


D. JOSE LUIS CUADROS LOPEZ, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO
DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICA:

Que D. **KHALAF ABBAS O. ALSHEREIDEH** ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Tesis Doctoral sobre el tema "**MARCADORES TUMORALES COMO METODO DE IDENTIFICACION DE ENFERMEDAD RESIDUAL O METASTASICA Y DE SEGUIMIENTO Y MONITORIZACION TERAPEUTICA EN PATOLOGIA TUMORAL MALIGNA GINECOLOGICA**" que ha finalizado con aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para obtener el grado de Doctor, siempre que así lo considere el tribunal que designe la Universidad de Granada.

En Granada a veintitrés de Julio de mil novecientos noventa y ocho

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'D. Jose Luis Cuadros Lopez', is written over a long, thin horizontal line that extends across the width of the page.

Mi agradecimiento:

A D. VICENTE PEDRAZA MURIEL, Catedrático del Departamento de Radiología y Medicina Física, a D. NICOLAS OLEA SERRANO Catedrático del mismo Departamento y a D. JOSE LUIS CUADROS LOPEZ, Profesor Titular del Departamento de Ginecología y Obstetricia por su dedicación y constante apoyo en la realización de este trabajo.

A mis padres

A mi mujer

A mis hijos

INDICE

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
I.1.	CONCEPTO DE CÁNCER DE OVARIO	2
I.2.	HISTOGÉNESIS DE LOS TUMORES OVÁRICOS	3
I.3.	CLÍNICA	5
I.4.	DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS	9
I.5.	TRATAMIENTO	18
	I.5.1. Tratamiento de los estadios I y II	18
	I.5.2. Tratamiento de los estadios III y IV del cáncer epitelial del ovario	23
I.6.	CONCEPTO DEL MARCADOR TUMORAL	34
I.7.	OBJETIVOS	47
II.	MATERIAL Y MÉTODOS	48
II.1.	INSTRUMENTACIÓN	49
	II.1.1. Contador de centelleo sólido	49
	II.1.2. Centrifuga refrigerada	50
	II.1.3. Centrifuga	50
	II.1.4. Cámara frigorífica	50
	II.1.5. Congelación	50
	II.1.6. Ph Meter	51
	II.1.7. Otro material	51
II.2.	RADIOINMUNOENSAYO DEL MARCADOR TUMORAL SÉRICO CA125	51
	II.2.1. Principios del procedimiento	52
	II.2.2. Reactivos	52
	II.2.3. Recolección y preparación de la muestra	53
	II.2.4. Material necesario	53
	II.2.5. Otro material requerido	54

II.2.6. Procedimiento	54
II.2.7. Resultados	55
II.2.8. Características específicas de la ejecución	55
II.2.9. Utilización de los marcadores tumorales en el diagnóstico del cáncer	57
II.3. SERIE DE PACIENTES	61
III. RESULTADOS	62
III.1. RANGO DE LOS VALORES DE CA125	63
III.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y QUIMIOTERAPÉUTICO	66
III.3. MARCADORES TUMORALES Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD NEOPLÁSICA	67
IV. DISCUSIÓN	148
IV.1. MARCADORES TUMORALES Y CÁNCER DE OVARIO ..	149
IV.2. CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS	149
IV.3. MARCADORES TUMORALES Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD NEOPLÁSICA	150
IV.4. CA125 EN MONITORIZACION DEL CURSO CLÍNICO DEL CÁNCER DE OVARIO	154
IV.5. NIVELES DE CA125 SEGÚN TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y DE RADIOTERAPIA	155
IV.6. NIVELES DE CA125 SEGÚN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	156
IV.7. NIVELES DE CA125 SEGÚN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y QUIMIOTERAPÉUTICO	157
IV.8. NIVELES DE CA125 SEGÚN EL TRATAMIENTO QUIRÚR- GICO, RADIOTERAPÉUTICO Y QUIMIOTERAPÉUTICO ..	157

IV.9. NIVELES DE CA125 COMO GUÍA PARA DETERMINAR EL TIEMPO DE LA LAPAROTOMÍA SECOND-LOOK	158
V. CONCLUSIONES	160
VI. BIBLIOGRAFÍA	163

I. INTRODUCCION

I. INTRODUCCION

Uno de los hechos epidemiológicamente más destacables y que confieren al cáncer de ovario una importancia clínica primordial es el aumento extraordinario de su incidencia en los últimos años. Este fenómeno, de causa no explicable, es evidente en numerosos informes recientemente publicados (5) que vienen a confirmar que, al menos en los países occidentales, el cáncer de ovario constituye la causa más común de muerte por cáncer pélvico entre las mujeres.

Pero es que, además, el análisis detallado de los resultados obtenidos en el tratamiento del cáncer de ovario es un epitafio deprimente que revela el fracaso de la práctica médica actual, ya que los índices de curación no han mejorado sustancialmente en las últimas tres décadas, (68).

Quizás gran parte del fracaso terapéutico sea causado por un diagnóstico tardío realizado en fases avanzadas de la enfermedad. No llega al 30% el número de tumores que se comprueban limitados al ovario cuando se hacen clínicamente evidentes y, en consecuencia, se someten a verificación quirúrgica (43).

Las dificultades actuales para hacer un diagnóstico precoz no deben ser motivo de frustración y pesimismo, sino, al contrario, animar al estudio para dar una cumplida respuesta al reto planteado por esta grave y, en tantos aspectos, desconcertante enfermedad.

I.1. CONCEPTO DE CANCER DE OVARIO

En el ovario pueden desarrollarse tumores histológicamente muy distintos entre sí. Probablemente no existe otro órgano que pueda producir una variedad histológica

semejante de neoplasias. Algunos de estos tumores proceden de elementos existentes en el ovario normal, pero existen otros que reproducen estructuras que no se hallan normalmente en el ovario y que son habituales en otros órganos (metastásicos).

Por otra parte, existen tumores que reproducen estirpes celulares con potencialidad endocrina, que en ocasiones producen hormonas distintas de lo que podría esperarse por la situación de estas células. Por las razones anteriormente expuestas, resulta difícil clasificar histológicamente los tumores de ovario y comprender la histogénesis de algunas de estas neoplasias.

I.2. HISTOGENESIS DE LOS TUMORES OVARICOS

Basándonos en los actuales conocimientos de la embriología humana, resulta factible dividir las diferentes neoplasias originadas en el ovario en grupos de comportamiento biológico similar ya que la mayor parte de los tumores nacen de los mismo primordios, que a lo largo de la vida embrionaria evolucionan hasta convertirse en el complejo de tejidos que caracterizan anatómica y funcionalmente el ovario adulto normal. El conocimiento de este hecho ha servido para la correcta clasificación (8).

El tracto genital se desarrolla a excepción de las células germinales, cuyo origen es con toda seguridad extragonadal, a partir del mesotelio celómico y del mesénquima primitivo subyacente. Cada gónada procede de la diferenciación, en sentido masculino o femenino, de una estructura bipotencial única, situada en la cara posterior de la cavidad celómica, entre el mesonefros (cuerpo de Wolff) y la raíz del mesenterio. Los primeros esbozos histológicamente reconocibles de las glándulas sexuales aparecen en embriones de 4 a 5 mm de longitud cefalopodálica (de 21 a 28 días después de la ovulación), en forma de un engrosamiento proliferativo del mesotelio y del mesénquima subyacente (cresta genital), en el interior del cual vienen pronto a situarse unas células esféricas, mucho

mayores que las mesenquimales vecinas: son las células germinales conocidas también con el nombre de gonocitos o células ontogenéticas (55).

En la actualidad la mayoría de los autores están de acuerdo en admitir que los gonocitos se originan en puntos distantes de la glándula sexual, probablemente en la pared del saco vitelino, cerca de la alantoides, y desde este emplazamiento extraembrionario emigran mediante movimientos ameboides activos y siguiendo una ruta concreta hasta integrarse definitivamente en el esbozo de la futura gónada. Aunque el sexo genético está ya determinado desde el momento de la fecundación, no resulta posible identificar histológicamente la condición masculina o femenina de la glándula, hasta que el embrión alcanza la longitud de 17 mm, lo cual ocurre alrededor de la octava semana después de la fecundación (8).

La llegada y fijación, en forma selectiva, de las células germinales migratorias al esbozo genital indiferente constituye un hecho de singular importancia, por cuanto induce el desarrollo de la glándula sexual en uno o otro sentido, adquiriendo progresivamente los caracteres específicos que permiten su identificación. Así, las células germinales canalizan la formación de unas condensaciones del tejido, a modo de cordones irregulares, convergentes en forma de abanico hacia el hilio glandular, entre cuyas mallas quedan englobadas, estos cordones entran más tarde en regresión, no sin antes proveer a las gonias de una corona de células de la granulosa. Contribuyendo también distintos elementos del blastema para formar la correspondiente envoltura tecal, (8).

El ovario, pasa por una serie de estadios o etapas durante su desarrollo que pueden ser reconocidas por sus características morfológicas, participando en dicha formación tres elementos básicos que se consideran provistos, a su vez, de capacidad o competencia oncógena que son la vía germinal, el epitelio celómico y el mesénquima (Tabla 1).

Además de los citados elementos cabe considerar también la posible existencia de algunos restos celómicos aberrantes, desarrollados en sentido Wolffiano, y por último, tejidos heterotópicos de carácter accesorio provisto, a su vez, de potencialidad oncógena.

Algunos autores, (64), creen que las células foliculares derivan de los cordones sexuales primarios, originados a su vez, del epitelio celómico. Otros investigadores, siguiendo los clásicos postulados de Fischel, (55), sitúan su origen directamente en el mesénquima o células del blastoma medular que atraviesan el cortex, junto con los vasos sanguíneos, durante el período de diferenciación sexual.

Tabla 1. Elementos básicos de la ontogenia gonadal con capacidad oncógena

-
1. **Vía germinal:** Tumores homólogos, ováricos y testiculares.
 2. **Epitelio celómico:** Tumores epiteliales de diferenciación Mülleriana.
 3. **Mesenquima:** a) activo: tumores funcionantes
b) inactivo: tumores del estroma
 4. **Restos celómicos aberrantes.** Tejidos heterotópicos de carácter accesorio
-

Balagueró, 1983

I.3. CLINICA

Aunque los tumores de ovario pueden aparecer en cualquier edad, como veremos más adelante, cada variedad histológica de tumor tiene una edad distinta de mayor probabilidad de aparición, pero en líneas generales podemos decir que los tumores benignos tiene su máxima incidencia entre los 20-44 años y los tumores malignos entre los 45-60

años (30). En general la máxima incidencia de las neoplasias ováricas es la cuarta década de la vida.

La frecuencia general de los tumores ováricos varía entre 1.4-10%, media 3% referida a las enfermas que consultan en los servicios ambulatorios de ginecología (65).

Los tumores del ovario producen un cuadro clínico poco específico. El primer síntoma que la enferma puede notar es el aumento del volumen del abdomen y en algunos tipos de tumores, en especial los tumores malignos, puede aparecer también ascitis, con lo que el volumen abdominal es aún mayor. Sólo en etapas muy avanzadas de la enfermedad, cuando aparecen las adherencias o se produce compresión, se hace patente la clínica en forma de dolor, distensión abdominal o, más raramente, hemorragia.

Barber (11) ha hecho incapié en la necesidad de valorar un conjunto de manifestaciones, que van desde la vaga sensación de peso al meteorismo, que pueden encubrir un proceso maligno. El cuadro dispéptico, mal definido y peor interpretado, acostumbra a tratarse con espasmolíticos y antiácidos hasta que emerge en el ámbito de la clínica la totalidad del iceberg y así se explica que "la mayoría de cánceres ováricos hayan sido alimentados durante meses en un mar de bicarbonato sódico antes de proceder a su diagnóstico definitivo" (201,12).

En general, la sintomatología de los tumores de ovarios se caracteriza, aparte de su aparición tardía, por ser vaga, poco expresiva y no patognomónica. Aunque ocurran cambios malignos, el tumor sigue asintomático. Aproximadamente, un 15% de las pacientes son asintomáticas en el momento del diagnóstico y más del 50% de las pacientes con cáncer de ovario se diagnostica enfermedad metastásica en el momento de la laparotomía (153).

El síntoma más común es el **dolor**, representado por una **sensación de peso** en el hipogastrio o dolor sordo de poca intensidad, ligado casi siempre a fenómenos mecánicos de torsión o rotura.

El **aumento del perímetro abdominal** por lo regular rápido e indoloro, que las propias pacientes definen como "hinchazón de vientre", secundario al acúmulo de líquido ascítico y, en menor medida, al crecimiento del propio tumor es también un síntoma a tener en consideración.

Las hemorragias son poco frecuentes, excepto los tumores funcionales, pero cambios discretos del ritmo menstrual se comprueban entre un 20-35% de los casos (174).

El **estado general** acostumbra a deteriorarse lentamente. Aparte de la fatiga, anorexia, sensación nauseosa, la enferma acusa una pérdida involuntaria de peso (síndrome tóxico).

La **compresión extrínseca del intestino** y la propia invasión neoplásica de su pared pueden ocasionar estenosis, con las consiguientes dificultades de tránsito e incluso fenómenos de oclusión completa.

La **ascitis** puede aparecer como complicación en cualquier tipo de tumor ovárico, aunque es más frecuente en los tumores malignos. La ascitis puede asociarse a hidrotórax, constituyendo el llamado síndrome de Meigs. Aunque esta asociación puede aparecer en cualquier tumor de ovario, con mayor frecuencia lo hace en los tumores sólidos (fibromas).

La **torsión del pedículo** es una complicación; aparece en los tumores de mediano tamaño y origina trastornos circulatorios que pueden conducir a éstasis e incluso a necrosis del tumor.

El dolor puede ser agudo o subagudo. El dolor producido por la torsión del tumor puede ser el primer síntoma que muestra la mujer portadora de una neoplasia ovárica. En otras ocasiones el dolor es intenso y persistente produciendo abdomen agudo por estado de shock, y puede acompañarse de otros síntomas como abultamiento del abdomen, vómitos y náuseas, hipertensión, taquicardia, defensa de la pared abdominal. La temperatura habitualmente está por debajo de los 38°C y el hemograma es normal (65,149). Lo habitual en las neoplasias malignas es un dolorimiento sordo, generalmente bien tolerado.

La rotura es una complicación poco frecuente. El cuadro clínico que se produce depende del tipo del tumor y sobre todo de su contenido. El cuadro se caracteriza por un dolor más o menos agudo acompañado frecuentemente de náuseas, vómitos y un cuadro más o menos acentuado de shock. En ocasiones cuando la masa tumoral es voluminosa, se evidencia la desaparición del tumor. Otras veces el cuadro es totalmente asintomático, como sucede cuando tienen lugar las roturas de pequeñas cavidades de quistes multiloculares.

El derrame del contenido quístico en la cavidad peritoneal es de excepcional gravedad cuando se trata de un tumor maligno, ya que las células derramadas en la cavidad abdominal pueden implantarse en el peritoneo.

La infección es una complicación poco frecuente, que puede asociarse a otras complicaciones, especialmente a la torsión. El cuadro clínico es semejante al que aparece en la infección pelviana: fiebre, náuseas, vómitos, dolor, defensa abdominal y leucocitosis. Por esta razón el diagnóstico entre ambos procesos, cuando el quiste es pequeño, resulta muy difícil (65).

En los tumores productores de hormonas androgénicas es posible que se asocien síntomas específicos. Los tumores que producen virilización como el androblastoma, dan lugar a la pérdida de la feminización, oligomenorrea seguida de amenorrea, y la disminución del volumen de las mamas. A los síntomas anteriormente señalados, se suma el cuadro de

masculinización, caracterizado por hirsutismo, acné, caída de pelo de la región temporal, hábito masculino, hipertrofia del clítoris y cambio de la voz.

Los síntomas producidos por tumores que producen feminización, como los tumores de células de la granulosa, varían según la edad de la paciente. En la prepubertad (en niñas) producen pubertad precoz y en la postmenopausia dan lugar a hemorragias producidas por la estimulación estrogénica del endometrio atrófico. No obstante, las hemorragias postmenopáusicas pueden asociarse a otros tumores distintos de los feminizantes. (149). Durante la vida productiva de la mujer los tumores feminizantes pueden inducir hiperplasia quística glandular.

I.4. DIAGNOSTICO Y CLASIFICACION POR ESTADIOS

Desgraciadamente para la paciente, los síntomas iniciales de las neoplasias de ovario son en general manifestaciones de la enfermedad en fase avanzada. Los síntomas iniciales en una serie amplia de enfermas fueron dolor (57%), distensión abdominal (51%) y hemorragia vaginal (25%) (95,148), además de síntomas más inespecíficos como náuseas, dispepsia y molestias abdominales que suelen pasar inadvertidos tanto para el médico como para la paciente.

Aproximadamente el 75% de las pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico y de localización pélvica en un 60% (150,56). Sall y Stone (175) encontraron que el 37% de las pacientes tenían dolor o molestias abdominales, 35% tenían distensión abdominal o masas y 15% tenían hemorragia vaginal. Síntomas gastrointestinales estaban presentes en el 10% y síntomas del tracto urinario en 1.5%.

El examen pélvico constituye aún el mejor método para evaluar la existencia de un posible cáncer de ovario. El examen bimanual valora la posición uterina, el tamaño y la

presencia de masas anexiales. El examen rectovaginal es el mejor método para determinar la presencia de patología anexial y al mismo tiempo, establecer la presencia de nódulos en el fondo de saco (148).

Cuando se palpa una masa anexial en la premenarquia o postmenopausia es una indicación para la exploración laparotómica. El quiste funcional no ocurre en esta edad, y palpar una masa es un indicador de crecimiento neoplásico.

Barber y Graber (10) afirman que el ovario normal durante el período productivo tiene aproximadamente 3.5x2x1.5 cm, y en postmenopausia pasa a 2x1x0.5 cm, por lo que no es palpable al examen pélvico. La presencia de un ovario postmenopáusico palpable debe alertar al médico en el sentido de que probablemente existe un proceso maligno subyacente (14).

La citología cervical y vaginal rara vez es positiva en el cáncer de ovario, aunque la culdocentesis con aguja puede a veces ayudar a detectar las lesiones iniciales. En un estudio hecho sobre 1.123 mujeres asintomáticas, la citología cervical y vaginal no detectó cáncer de ovario en ningún caso (116).

La laparoscopia ha sido un método de estudio del cáncer de ovario en estadios precoces de su desarrollo. Son varios los ginecólogos que han defendido la laparoscopia como método de elección para el diagnóstico ya que permite estudiar minuciosamente la cavidad abdominal, incluyendo la cara inferior del diafragma y espacio suprahepático. Sin embargo el advenimiento de pruebas más sofisticadas, como la TAC o la ecografía abdomino-pélvica de alta resolución, hacen que no todos los autores la consideren necesaria. La indicación fundamental es en pacientes apiréticas, con pelvis libre (contraindicada en tumoraciones ováricas avanzadas), sin antecedentes de cirugía abdominal y con masa pélvica no mayor de 6 cm. (53).

Las punciones o biopsias dirigidas por control laparoscópico o de TAC de masas ováricas sospechosas no son aconsejables por los riesgos de diseminación peritoneal.

La ecografía pélvica proporciona información a cerca de la presencia o no de metástasis hepáticas, presencia o no de hidronefrosis, presencia de nódulos en epiplon, ganglios retroperitoneales, y en general, es capaz de confirmar o excluir la presencia de masas pélvicas mayores de 2 cm (25, 145, 53).

La sensibilidad del método se ha situado entre el 91% y 100% (176, 91, 53). Con la introducción de la ecografía pélvica transvaginal se ha logrado mejorar el diagnóstico de las masas pélvicas, sobre todo con una menor tasa de falsos positivos (91).

La linfografía constituye un método útil en la evaluación de pacientes con carcinoma de ovario (14, 60, 129) mediante ella puede detectarse la afectación de los ganglios linfáticos pélvicos (30%), de los ganglios paraaórticos (32%) o de ambos (46%) (60).

Algunos autores aconsejan la utilización de linfografía solo en los casos de duda, porque hoy en día está superada por el TAC y la RMN (130, 76, 53).

La tomografía axial computarizada (TAC) es un método que proporciona mayores posibilidades en el estudio de extensión del cáncer de ovario (86). La tomografía permite el estudio de masas pélvicas y abdominales, nódulos hepáticos y pulmonares y la afectación ganglionar retroperitoneal de hasta 10 mm (167, 53). Puede superar la laparotomía en la detección de metástasis intrahepáticas o intrauterinas (90, 53).

La laparotomía exploradora es la exploración de elección para poder establecer un estadiaje real y efectivo de la enfermedad y proceder, sobre esta base, a su clasificación en estadios. Es, además, un procedimiento diagnóstico y terapéutico a la vez. (53).

El uso de los marcadores tumorales, específicamente la cuantificación sérica de CA125, ha supuesto un gran avance en el seguimiento clínico de la enfermedad tumoral ovárica. Numerosos estudios han demostrado el valor preoperatorio de la medición de CA125 sérico para identificar pacientes con malignidad pélvica (51, 107, 137, 196). Así, por ejemplo, en una serie de 182 pacientes con masa pélvica, Vasilev y cols. (183) encontraron que el 77.8% de las 18 pacientes con tumor maligno (11 ováricos primarios, 4 metastásicos ováricos y 3 leiomiomas del útero) tenían valores de CA125 superiores a 35 U/ml, mientras que 22% de 164 pacientes con masa benigna tenían valores inferiores a 35 U/ml. La especificidad del marcador puede ser aún mayor si se eleva el rango de normalidad a 65 U/ml (11.5% de masa benigna), pero, en esta situación, la sensibilidad cae significativamente. La especificidad también aumenta si el diagnóstico de malignidad se limita a mujeres mayores de 50 años. Téngase en cuenta que una falsa elevación de valores de CA125 puede asociarse con embarazo, endometriosis, adenomiosis, tumor ovárico benigno e inflamación del peritoneo. Por último, en el carcinoma mucinoso es raro que se observe una elevación del valor de CA125.

Factores pronósticos

El estadio constituye sin duda el factor pronóstico más importante. Todas las estadísticas demuestran de una manera muy clara y concluyente la estrecha relación que existe entre el grado de extensión de la enfermedad y los resultados finales obtenidos. Actualmente, se estima que la supervivencia de las pacientes a los 5 años está en torno al 80-90% para los estadios I, al 40-60% para los estadios II, al 10-15% para los estadios III y <5% para los estadios IV. Dentro de cada estadio el subgrupo tiene asimismo una importancia pronóstica evidente; así por ejemplo el estadio I_a tiene mejor pronóstico que el I_c (123).

Junto al estadio inicial, según la clasificación FIGO 1987, el tamaño de las lesiones residuales tras la primera cirugía, constituyen los factores pronósticos más importantes. Las

pacientes con tumor residual menor de 2 cm. de diámetro máximo en cada uno de sus nódulos tienen mayores posibilidades de alcanzar la remisión completa con quimioterapia y por tanto de la curación frente a las pacientes con lesiones residuales de mayor tamaño. Esto obliga a considerar a las pacientes en estadios avanzados en dos subgrupos de diferente pronóstico en función del tumor residual (TR).

- * Optimo (T.R. <2 cm. de diámetro)
- * Subóptimo (T.R. >2 cm. de diámetro)

Otros factores pronósticos favorables iniciales son (Mendiola, 1993):

- * Ausencia de ascitis
- * Ausencia de diseminación peritoneal
- * Buen estado general ("performance status" favorable)
- * Grado histológico bajo
- * Tumores diploides

La tabla 2, tomada de Mendiola, (124) demuestra la estrecha relación existente entre el tamaño del tumor residual y la supervivencia.

Tabla 2. Supervivencia (meses) según tamaño tumor residual

Autor	<5 mm	<2 cm	>2 cm
Delgado (1984)	---	45	16
Hacker 1983	40	18	6
Redman 1986	---	35	26
Posada 1985	---	30+	18
Petru 1989	---	40	24
Vogl 1983	---	>40	16

El procedimiento quirúrgico como tratamiento esencial del cáncer de ovario, permite confirmar el diagnóstico de sospecha, ayuda a definir el estadio y la extensión de la enfermedad y posibilita un tratamiento curativo, de tal manera que al extirpar la mayor cantidad de tejido neoplásico mejora los resultados de la irradiación o de la quimioterapia posterior (203, 44, 73). La tabla 3 presenta la clasificación quirúrgica por estadios de cáncer de ovario establecida por la FIGO en 1987.

Tabla 3. Carcinoma de ovario. Estadios según FIGO (1987)

ESTADIO I	Tumor limitado a los ovarios
Ia	Tumor limitado a un ovario sin ascitis
	1. Sin evidencia de tumor en la superficie externa: cápsula intacta
	2. Presencia de tumor en la superficie externa y/o cápsula rota
Ib	Tumor afecta a ambos ovarios sin ascitis
	1. Sin evidencia de tumor en la superficie externa: cápsula intacta
	2. Presencia de tumor en la superficie externa y/o cápsula rota
Ic	Tumor en cualquiera de los dos anteriores estadios (Ia o Ib), pero con ascitis o citología positiva en el líquido de lavado peritoneal
ESTADIO II	Tumor que invade uno o los dos ovarios con extensión a la pelvis
IIa	Extensión y/o metástasis al útero y/o trompas
IIb	Extensión directa o metástasis a otros tejidos pélvicos
IIc	Tumor en cualquiera de los dos estadios anteriores (IIa o IIb) pero con ascitis o lavado peritoneal positivo
ESTADIO III	Tumor que invade uno o los dos ovarios con amplias metástasis intraperitoneales más allá de la pelvis y/o ganglios retroperitoneales positivos
IIIa	Extensión a todos los órganos en superficie pero sin ganglios afectados
IIIb	Implantes en la superficie de peritoneo, ninguna de las cuales supera los 2 cm. Ganglios paraórticos e inguinales negativos
IIIc	Implantes abdominales de más de 2 cm. ganglios paraórticos e inguinales positivos
ESTADIO IV	Tumor ovárico unilateral o bilateral con metástasis a distancia. Si hay derrame pleural, debe contarse con una citología positiva para considerar el tumor como perteneciente al estadio IV. Las metástasis hepáticas parenquimatosas equivalen a estadio IV

Criterios de clasificación

La presencia de líquido ascítico, sanguinolento, los tumores bilaterales, las irregularidades en la cápsula del quiste, la rotura del quiste y la existencia de tumores que tiene una parte sólida y otra quística, son orientativos de malignidad. Nódulos linfáticos palpables o implantaciones metastásicas en vísceras o peritoneo son signos aún más significativos de la gravedad del proceso.

En el caso de la existencia de derrame peritoneal debe realizarse el análisis citológico del líquido ascítico. En ausencia de ascitis, se deben instilar 300 ml. de suero fisiológico en el fondo de saco de Douglas y en el marco cólico, recogiendo el líquido postlavado para estudio citológico. El hígado y el diafragma deben ser cuidadosamente examinados y buscada la presencia de lesiones diafragmáticas que serán biopsiados. En el caso de aumento de tamaño de los ganglios linfáticos paraaórticos también hay que tomar biopsia para el examen histológico (26).

El tratamiento incluye, además, la exploración sistemática de todos los órganos y espacios, intraperitoneales y retroperitoneales, susceptibles de ser afectados por la enfermedad, al objeto de determinar su estadio, procediendo quirúrgicamente según los hallazgos.

La evaluación cuidadosa de la extensión del cáncer de ovario siguiendo las medidas mencionadas ayudará a mejorar los malos resultados de supervivencia en mujeres afectas de cáncer de ovario en un "aparente" estadio I de la enfermedad.

Deben programarse biopsias múltiples, no solo de cualquier lesión sospechosa, sino también de las zonas frecuentemente afectadas por la enfermedad, aunque no presenten enfermedad evidente, puesto que los asientos metastásicos son frecuentes. Estas zonas son el peritoneo del fondo de saco de Douglas y del fondo de saco vesicouterino; el peritoneo parietal por debajo de la línea arcuata, el peritoneo parietal de ambas paredes pelvianas, el peritoneo de los espacios paracólicos de ambos lados del ciego, del colon sigmoide de las

flexuras hepáticas y esplénicas y del hemidiafragma derecho (203, 53). Se realizará omentectomía parcial cuando el epiplon se encuentre invadido o no por el tumor (como estudio de extensión); la omentectomía total no mejora el pronóstico.

La toma de múltiples muestras de tejido puede ser de gran importancia. De hecho, el 7.6% de los estadios precoces tienen implantes diafragmáticos confirmados histológicamente. Para autores como Burghardt (32) este índice puede ser incluso mayor del 11% en estadio I y del 22% en los II. Igualmente, el 7.1% de estos casos precoces tienen afectación del epiplon y el 9.8% de la superficie peritoneal (biopsias peritoneales positivas) (32).

Escudero (53) presentó los resultados de un estudio realizado por Burghardt (32) que describió una tasa de positividad de los ganglios pélvicos del 15% en estadio I y del 57% en estadio II. Y otro estudio realizado (49), que documentó que el 7.09% de los estadio I teóricos y el 25% de los estadios II presentan ganglios paraaórticos positivos. De los casos con ganglios paraaórticos positivos, hay que destacar que el 14% de los estadios II tiene ganglios paraaórticos positivos con pélvicos negativos, por lo que no se recomienda la linfadenectomía progresiva con biopsias intraoperatorias.

Young (211) demostró hace tiempo que el 31% de los casos clasificados como estadios precoces teóricos estaban infraestadificados (18% de los estadios I y 44% de los estadios II), siendo realmente estadios III el 77% de los mismos. Escudero (53), presentó el resultado de un estudio donde se infraestadifican aproximadamente el 25% de los tumores en estadios teóricamente precoces.

Por último (53), presentó resultados de un estudio que ha indicado que en enfermas en teórico estadio I la citología del lavado peritoneal es positiva en 10-36% de los casos, siendo mayor la tasa de positividades si hay ascitis presente que si se toma muestra de lavado peritoneal.

Los datos mundiales reunidos por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO 1982) sobre la distribución de las pacientes de cáncer de ovario en los diferentes estadios indican que presentan estadio I un 25% de las pacientes, estadio II un 18%, estadio III un 40% y estadio IV un 18%.

I.5. TRATAMIENTO

I.5.1. Tratamiento de los estadios I y II

La cirugía estándar como tratamiento de un estadio I "aparente" es la histerectomía total salpingoovariectomía bilateral y omentectomía. El tratamiento quirúrgico para el estadio II es más complicado, porque el bloque tumoral puede a veces hallarse fijo y empotrado en la pelvis. La adherencia firme al peritoneo de Douglas y de las paredes laterales de la pelvis puede dificultar enormemente su resección. El autor aboga por movilizar la masa tumoral desde los espacios retroperitoneales, en ambos lados, a lo largo de los vasos ilíacos, siguiendo una vía de abordaje similar a la utilizada en cirugía radical. De esta forma, la pelvis puede quedar completamente despojada y el peritoneo puede ser extirpado en bloque junto con el tumor (8).

En el caso particular de mujeres jóvenes que deseen preservar su fertilidad se actuará de forma distinta si el tumor es unilateral, encapsulado, sin adherencias (border line o estadio I) y, excluidas las metástasis, se puede preservar el ovario contralateral previo examen cuidadoso y biopsia del mismo. El legrado de endometrio es necesario para excluir cáncer primario de endometrio (193, 198, 50).

Radioterapia y quimioterapia del cáncer de ovario, estadios I y II FIGO

La terapia coadyuvante tiene como fin el tratamiento de la enfermedad subclínica y se basa en la irradiación abdominal y en la quimioterapia sistémica. Actualmente es posible distinguir un pequeño grupo de pacientes con enfermedad de bajo riesgo que no requieren tratamiento adyuvante. Serían aquellas enfermas en estadio I_A, con histología bien o moderadamente diferenciada. Los resultados de varios estudios han confirmado que los índices de supervivencia a largo plazo de estas pacientes están por encima del 90% tan solo con el tratamiento quirúrgico. Al contrario, si la enfermedad está fuera de los ovarios, o el grado histológico es pobremente diferenciado, o existe una ruptura de la cápsula, en tumores con adherencias densas, histología de células claras o lavados peritoneales positivos, el riesgo de recidiva se sitúa en torno al 30-40% (215). Para algunos autores la presencia de adherencias densas empeora de tal modo el pronóstico, que tales pacientes deberían incluirse en el estadio II FIGO, junto a aquéllas en las que tras la resección de los implantes pélvicos, queden sin residuo aparente macroscópico (48).

En lo que respecta al tratamiento locoregional efectuado sobre la misma cavidad abdominal, se han empleado tanto la radioterapia intraperitoneal como la instilación directa de quimioterápicos tras cirugía.

El ³²P intraperitoneal tiene gran número de complicaciones serias (159). La inyección intraperitoneal de radioisótopos (Au¹⁹⁸, P³²) ha sido propuesta por algunos autores como técnica coadyuvante de tratamiento en el estadio I, o para reducir la producción de ascitis (166). Por otra parte, varios autores han revisado el estado actual y la justificación de la quimioterapia intraperitoneal del carcinoma de ovario (181, 96, 111, 162) han demostrado que la administración intraperitoneal de algunos fármacos permite la concentración local "in situ" del agente terapéutico a dosis más altas que cuando se administran por vía endovenosa. Esta alternativa fue motivo de intensas investigaciones durante la pasada década. Los agentes que han recibido mayor atención fueron el cisplatino, (75, 4), cisplatino con varias combinaciones de citarabina, adriamicina y bleomicina (83, 154), etopósido (83) y paclitaxel (Taxol) (117). Son contraindicaciones de la quimioterapia

peritoneal la enfermedad residual macroscópica, la presencia de extensas adherencias, la irradiación abdominal o pélvica y el deseo de conservar la fertilidad. Howell (82) han hecho notar que la quimioterapia intraperitoneal aumenta significativamente la supervivencia media. Así, la supervivencia para 25 pacientes con enfermedad residual <2 cm fue >49 meses, en comparación con 8 meses para 65 pacientes con enfermedad residual >2 cm.

El grupo italiano GONO (Grupo Oncológico del Noreste) ha realizado un estudio para evaluar la eficacia de la quimioterapia antineoplásica en enfermas en estadio I de mal pronóstico (Ia grado III, Ib grado III, Ic) y estadio II, sin enfermedad residual postquirúrgica tras una meticulosa cirugía inicial en la mayoría de los casos (84%). Se administró tratamiento con cisplatino 50 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m² cada 28 días, seis tratamientos, comenzando en el primer mes después de la cirugía (37). La toxicidad asociada al tratamiento fue leve y reversible, sin observar toxicidad a largo plazo. La supervivencia actual a 7 años y la supervivencia libre de recidiva fueron 76% y 61% respectivamente. El grado histológico, fue un importante factor pronóstico. El tratamiento se demostró seguro y efectivo. Unos resultados excelentes, similares al estudio italiano, se han comunicado por Piver y colaboradores utilizando el régimen PAC, cisplatino, adriamicina y ciclofosfamida (155). Estos autores han indicado que 28 de 30 enfermas se encontraban libres de progresión tras un seguimiento medio de 4 años, aunque en este ensayo se incluyeron enfermas en estadios Ia o Ib bien o moderadamente diferenciados. Este mismo grupo ha publicado recientemente su experiencia con 32 enfermas en estadio Ic o estadio I grado III de diferenciación incluídas entre 1983 y 1991 (156). El tratamiento consistió en cisplatino, una vez por semana, cuatro semanas, seguido de 5 tratamientos con cisplatino, adriamicina y ciclofosfamida o cisplatino y ciclofosfamida, cada 28 días, al mes de finalizar el tratamiento quimioterapéutico, las enfermas fueron sometidas a "second-look" por laparoscopia o laparotomía. Con una media de seguimiento de 5 años, encontraron 9% de recurrencias, la supervivencia libre de progresión a 5 años fue de 90.5% y la supervivencia a 5 años es del 93.3%. Los autores concluyeron que dado que el pronóstico de las enfermas en estadio Ic o estadio I grado III previo al advenimiento del

cisplatino era malo, estas enfermas se deben tratar con una combinación de cisplatino. Recientemente, Casado Herraes y cols. (35) han publicado su experiencia en el tratamiento quimioterapéutico de 77 enfermas en estadio I-II de la FIGO sin enfermedad residual postquirúrgica entre 1982-1990 con cisplatino 4-6 ciclos, de las cuales 54 se trataron con PAC (cisplatino 80 mg/m², adriamicina 50 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m², cada 21 días). Tras una media de seguimiento de 7.5 años la supervivencia libre de enfermedad para todo el grupo de pacientes es del 70% y la supervivencia global del 77%. Por estadios, la supervivencia libre de enfermedad fue del 80% en el estadio I y del 43% en el estadio II, y la supervivencia global, del 83% en el estadio I y del 52% en el estadio II.

Radioterapia versus quimioterapia

Varios estudios han analizado las indicaciones de la radioterapia postoperatoria en pacientes en estadio I (84, 46, 47). No se ha podido demostrar el efecto beneficioso de la radiación en cuanto a la supervivencia global pero las pacientes con la pelvis irradiada tienen menos tendencia a la recidiva (Tabla 4). No obstante, y a pesar de las buenas experiencias de algunos grupos (191), la dificultad en la administración del tratamiento, la ausencia de ventajas claras en los resultados de supervivencia respecto a quimioterapia y la morbilidad potencial crónica intestinal, han llevado a que la radioterapia no sea un tratamiento adyuvante frecuente en las pacientes con carcinoma de ovario en estadios precoces (35).

Dembo (45) encontró una mayor supervivencia en enfermas en estadio II tratadas con radiación abdominopélvica total en relación a aquéllas tratadas con radioterapia pélvica y un alquilante (45), resultado que no ha sido confirmado por otros autores cuyos resultados fueron similares utilizando melfalán o radioterapia abdominopélvica total (97, 35).

Tabla 4. Plan de tratamiento de carcinoma epitelial de ovario (Morrow, 1992)

Tumor	Plano de tratamiento
Tumor borderline	USO o TAH-BSO, según el estado reproductivo no tratamiento coayudante
Estadio I, IIa	
Estadio IIb-III	Cirugía completa, cirugía citorreductora. Si hay invasión dar (CP) y hay que monitorizar la progresión de la enfermedad
Carcinomas puros	USO o TAH-BSO, según el estado reproductivo no tratamiento coayudante
Estadio Ia, GI sin adherencias densas	
Todos los estadios I, IIa y IIb rescatable	1. CAP o CP durante 6-12 ciclos ó 2. Irradiación abdominal total ó 3. P ³² intraperitoneal
Todos los otros casos	CAP o CP durante 6 ciclos, second-look. Continua quimioterapia durante 6 ciclos postcirugía si hay CR o enfermedad residual microscópica

USO= Salpingo-ooforectomía unilateral

TAH-BSO= Histerectomía abdominal total y salpingo-ooforectomía bilateral

CP= Ciclofosfamida y cisplatino

CAP= Ciclofosfamida, adriamicina y cisplatino

CR= Respuesta completa

PR= Respuesta parcial

Tabla 4. Carcinoma de ovario. Muestra clínica por azar empleada en el tratamiento radioterapéutico postoperatorio

Referencia	Tratamiento Postoperatorio	Recidivas	
		N	(%)
Dembo et al. 1982 Estadio Ia	Sin tratamiento	20	5
	Radiación pélvica	21	19
Hreshychyshyn et al. 1980 Estadio Ia y b	Sin tratamiento	29	17
	Radiación pélvica	23	23
	Melfalan	34	6
Dembo et al. 1982 Estadio I, II, III óptimo	Radiación pélvica + corambucil	51	22
	Irradiación de todo el abdomen (WAR)	50	45
Smith et al. 1975 Estadio I, II, III <3 cm. residuo	Irradiación de todo el abdomen (WAR)	70	37
	Melfalan	79	37
Klaassen et al. 1988 Estadio I, IIIa	Irradiación de todo el abdomen (WAR)	107	38
	Irradiación pélvica +melfalan	106	39
	Irradiación pélvica+P ³²	44	34

I.5.2. Tratamiento de los estadios III y IV del cáncer epitelial del ovario

Desde el primer informe sobre la respuesta objetiva del uso del melfalán, en el tratamiento del cáncer de ovario en estadios avanzados, los agentes alquilantes han asumido un papel esencial como agente único para el tratamiento citotóxico en el cáncer de ovario. Este grupo de fármacos junto al platino y al taxol, constituyen un "hito" en la terapéutica del cáncer de ovario por su repercusión en la tasa de respuestas y en la supervivencia (210,

100, 118). Aunque se han probado infinidad de drogas (Tabla 5) los fármacos de uso más frecuente se pueden resumir en cinco grandes grupos: alquilantes, antraciclinas, platino, paclitaxel y hexametilmelamina. La tasa de respuestas objetivas que consiguen estos fármacos está entre el 35% y el 60% (210, 85, 66) según se usen en primera o segunda línea.

De entre los fármacos pertenecientes al grupo de los agentes alquilantes, los más utilizados son ciclofosfamida, melfalán, clorambucil y ifosfámid. Según el análisis realizado por Young, entre un 5% y un 10% de las pacientes con cáncer de ovario avanzado pueden ser curadas solo con alquilantes (212). También han resultado eficaces estas drogas en el tratamiento adyuvante (214).

Los derivados del platino pueden ser considerados, aún hoy día, los quimioterapéuticos más importantes, por su mayor actividad en estudios randomizados frente a alquilantes, tanto en forma de agente único como en combinación (101, 140). Hoy se deben considerar la base de cualquier combinación de fármacos en el tratamiento del cáncer de ovario. La importancia del cisplatino en el tratamiento del cáncer de ovario está apoyada en los trabajos presentados por el Advanced Ovarian Cancer Trialists Group, (139, 132, 133, 199).

El carboplatino ha sustituido al cisplatino en muchas combinaciones clínicas en el tratamiento de cáncer de ovario (110, 187, 3). Esta droga tiene actividad equivalente al cisplatino, aunque con una menor incidencia de toxicidad gastrointestinal, neuropatía periférica, ototoxicidad e insuficiencia renal (1, 3, 207, 135) aunque produce hipersensibilidad y mielosupresión.

La doxorubicina es activa, con un 30% de respuestas objetivas, en el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario (212). Sin embargo su actividad en segunda línea es escasa, no superior al 5% (85). Al igual que los alquilantes, parece tener resistencia cruzada

con los derivados de platino. Por todo ello la discusión sobre su empleo se centra en la utilidad como primera línea terapéutica. En este sentido varios estudios randomizados (Tabla 6) que comparan ciclofosfamida+cisplatino con o sin doxorrubicina (CP vs CAP) muestran un leve beneficio para CAP en respuestas y en supervivencia.

Tabla 5. Cáncer epitelial de ovario. Drogas activas más estudiadas

Droga	N	%
Alquilantes	1371	35-60
Carboplatino	82	24
Cisplatino	190	32
Doxorrubicina	102	33
Hexametilmelamina	215	24-40
Tamoxifen	130	15
Taxol	189	25-40

Thigpen, et al, 1994; Young, et al, 1993

La hexametilmelamina, es una droga estudiada desde hace tiempo, que recientemente ha recobrado vigor en el tratamiento del cáncer de ovario (108), pues es activa en primera línea (sobre el 35% de RO), en segunda línea (más del 20% de RO) y es de interés como terapia paliativa.

Tabla 6. Papel de la doxorrubicina. Respuestas completas patológicas

Grupo	CP (%)	CAP (%)	Beneficio (%)
GICOC	22	26	4
GOG	21	26	5
DACOVA	22	32	10
GONO	19	28	9
Total	21	27	6

Ovarian Cancer Meta-Analysis Project, 1991

El paclitaxel (Taxol) se emplea desde hace poco tiempo en el tratamiento de cáncer de ovario. En el año 1996, se publicó su eficacia en cuanto a la buena respuesta, tiempo hasta la progresión y supervivencia en enfermas con cáncer de ovario en estadios avanzados (52, 192, 190, 7, 179, 118). Su uso en primera línea, asociado al platino (TP), ha demostrado una actividad superior a asociaciones clásicas como el CP, por lo que se recomienda hoy en día en EE.UU. como terapia de primera línea (118).

Algunos estudios han demostrado un ratio de respuesta global del 30%-40%, aproximadamente en pacientes con cáncer de ovario en estadio avanzado (Trimble, et al, 1993). De particular importancia es el hecho de que el paclitaxel es activo como agente único en pacientes resistentes al platino (52, 192, 190).

El docetaxel (Taxotere) es un derivado semisintético, que ha sido experimentado en diversos estudios fase II, con una actividad similar en segunda línea (58, 151) y otro espectro de toxicidad. Sin embargo, no hay datos disponibles de su actividad en primera línea.

En la administración conjunta de fármacos con mecanismo de acción diferente, de conocida actividad en tumores sólidos, se ha probado la asociación de hexametilmelamina, ciclofosfamida, methotrexate y 5-fluorouracil (HEXACAF) (138, 109) obtuvieron una respuesta del 75% en comparación con la del 54% que produce el melfalán, y una respuesta completa del 33% en comparación con el 16% atribuido al melfalán.

La publicación del estudio del Gynecologic Oncology Group (GOG), en el que se comparó el esquema estándar (CP) frente taxol+cisplatino (TP) revolucionó el tratamiento del cáncer de ovario porque los resultados de McGuire y cols. (119), muestran una superioridad significativa en términos de respuestas completas (73%, vs 60%), supervivencia libre de progresión (18 meses, vs 13 meses) y supervivencia global (18 meses,

vs 13 meses) para las pacientes tratadas con TP (Tabla 7). Estos resultados han supuesto que en EE. UU. se considere éste como el tratamiento estándar (112).

La combinación de cisplatino+paclitaxel también ha sido adaptada como nuevo estándar para el tratamiento de cáncer de ovario avanzado (134) y lo han confirmado estudios europeos y canadienses.

La evaluación de la combinación de carboplatino+paclitaxel ha sido también cuidadosamente realizada por varios grupos (34, 110, 187, 143, 189, 29). Los resultados fueron una respuesta del 75% (67% remisión clínica completa y 8% remisión parcial) y una supervivencia libre de enfermedad de 15 meses.

Immunoterapia

Algunos regímenes incorporan métodos adicionales de inmunoterapia, como por ejemplo, adriamicina-ciclofosfamida-BCG (2), melfalán-corynebacterium parvum (6), o melfalan-levamisol (27). La valoración de estos estudios, llevados a cabo con carácter randomizado, parece indicar que existe una mejor respuesta cuando se procede a estimular, concomitantemente con la administración del fármaco, las defensas inmunológicas mediante preparados "ad hoc" (152).

Tabla 7. Cisplatino+ciclofosfamidias vs cisplatino+taxol

	PC (n= 116)	PT (n= 100)
Respuestas		
Completa (%)	36 (31)	51 (51) p=0.01
Parcial (%)	34 (29)	22 (22)
No (%)	46 (40)	27 (27)
Supervivencia		
Libre de progresión (media) meses	13	18 p<0.001
Supervivencia global (media) meses	24	38 p<0.001

McGuire, et al, 1996

Radioterapia en la enfermedad avanzada

Han sido realizados estudios randomizados comparando RTAP y quimioterapia como consolidación tras la inducción con quimioterapia. Dos estudios no han encontrado diferencias entre RTAP y la quimioterapia con carboplatino o clorambucil (104, 102) y uno ha demostrado la superioridad de la quimioterapia (31). Este último estudio fue pequeño y parece que no es fiable.

Los riesgos asociados con la radioterapia abdominal en el tratamiento de la enfermedad avanzada parecen ser más frecuentes que en las pacientes con enfermedad precoz y esto se deba quizás a los múltiples procedimientos quirúrgicos requeridos (105). Además, el tratamiento radioterapéutico puede ser difícil de concluir ya que la neutropenia y trombocitopenia son frecuentes después de la quimioterapia sistémica. Debido al riesgo aumentado de toxicidad y a la ausencia de beneficios adicionales en comparación con la quimioterapia de consolidación, la RTAP no se utiliza como tratamiento en las pacientes con enfermedad avanzada.

Cirugía citorreductora

Cuando hay dificultades técnicas insuperables para la exéresis del tumor primario, se puede llevar a cabo una "operación de descarga" o citorreductora, que tiene por objeto extirpar la mayor cantidad posible del tejido tumoral. La cirugía de reducción volumétrica persigue un fin concreto: potenciar la eficacia de las terapias complementarias (Tabla 8). Así, la acción de la quimioterapia aumentará si se consigue reducir la masa tumoral al menos al 20% de su tamaño primitivo, o se logra limitar en el volumen del tejido neoplásico residual, a fin de que la radiación puede dirigirse selectivamente a esa zona. La técnica quirúrgica ha sido descrita detalladamente por diferentes autores (69, 203, 204).

Hacker y cols. (74) describieron una supervivencia media de 40 meses cuando el tumor residual mayor era menor de 0.5 cm, de 18 meses cuando la enfermedad residual se situaba entre 0.5-1.5 cm, y de 6 meses si el tumor residual era mayor de 1.5 cm. También pudieron demostrar que la supervivencia estaba influida por la presencia de ascitis y el tamaño que tenían las metástasis, aunque se pudiera practicar una cirugía citorreductora óptima. Si la metástasis mayor era superior a 10 cm la supervivencia media era de 12 meses. Cuando la lesión era inferior a 10 cm la supervivencia media se situaba alrededor de los 36 meses. Cuando la ascitis era superior a 1000 ml la supervivencia media era de 8 meses, frente a 27 meses cuando la cantidad de ascitis era inferior a 1000 ml.

Tabla 8. Objetivos de la cirugía citorreductora

1. Posibilita una mejor y más homogénea distribución del fármaco y potencia la acción de la quimioterapia
2. Evita problemas mecánicos (compresión de las vías urinarias, obstrucción intestinal)
3. Reduce el efecto catabólico del tumor
4. Estimula las reacciones inmunitarias

Balagueró, 1983

En una serie de pacientes del M.D Anderson, Smith y Schwartz encontraron "revisiones" negativas en aproximadamente el 30% de las que presentaban enfermedad residual mínima, en comparación con el 16.7% de las pacientes que de entrada presentaron una enfermedad residual mayor de 2 cm (185). (Tabla 9).

La cirugía citorreductora para el cáncer de ovario requiere una gran experiencia, siendo mejor llevarla a cabo en centros especializados y por individuos con experiencia en estos procedimientos. Es aconsejable realizar con anterioridad al acto quirúrgico una etapa de hiperalimentación preoperatoria y pueden asociarse procedimientos intestinales y urológicos sin aumentar la morbilidad (36, 21).

Tabla 9. Efecto del volumen residual de la enfermedad en la supervivencia de pacientes con carcinoma epitelial de ovario estadio III tomada postcitorreducción quimioterapéutica

< 2cm	> 2 cm	Referencia
-44.5	15.9	99= Delgado, et al, 1984
-25*	13.5	100= Conte, et al, 1985
-30*	18	101= Posada, et al, 1985
-18*	6	102= Hackes, et al, 1983
medio -29.4	13.4	-----

* 0.5 - 1.5 cm.

"Second look" laparotómico

El second look laparotómico fue introducido en Estados Unidos por Owen H. Wangenstein para evaluar la situación de los pacientes con carcinoma de colon (200). Recientemente, el procedimiento de "second look" laparotómico, asociado a lavados selectivos y biopsias peritoneales múltiples, constituye una forma de aproximación objetiva a la enfermedad y una guía inestimable para futuras acciones. Realizada al término de la terapia y estando la paciente sin evidencia clínica de tumor, permite decidir la suspensión,

continuidad o cambio en la pauta del tratamiento. El fin primordial del "second look" es de verificación diagnóstica y sólo, secundariamente, asume un papel terapéutico en los casos de remisión parcial con enfermedad potencialmente resecable (36).

Diversos estudios han demostrado que un elevado porcentaje de mujeres en estadios iniciales III y IV y cuyas laparotomías de revisión quirúrgica fueron negativas presentaron recidivas tumorales entre 2 y 5 años después de interrumpir el tratamiento (164). Este dato podría sugerir la necesidad de tratamiento adicional para las pacientes con segundas revisiones quirúrgicas negativas. Todavía no se ha definido que clase de tratamiento debe hacerse, si este debe ser quimioterapia intraperitoneal, inmunoterapia u otros regímenes que todavía deben proponerse (63, 53). Estas pacientes deben someterse a quimioterapia intensiva para consolidación del tratamiento.

La contribución de "second-look" laparotómico ha sido recientemente analizada por Rubin and Lewis (168) y los resultados están resumidos en la tabla 10. La suerte de las pacientes que tenían second look/laparotomía negativa está directamente relacionada con el estadio de la enfermedad, el grado histológico del tumor y el tamaño de la enfermedad residual a la conclusión de la operación citorreductora inicial. De 1255 pacientes incluídas en 16 informes resumidos por Rubin y Lewis, el 53.91% tenían enfermedad residual detectada por second-look/laparotomía.

Enfermedad persistente evidenciada en el second-look ha sido encontrada en la pelvis, en la superficie del intestino, en el diafragma, en el omento y en los ganglios linfáticos retroperitoneales (184, 157, 9, 180). Berek (22) y Creasman (39), encontraron invasión de los ganglios linfáticos, como único hallazgo en second-look laparotomía. En este caso se administran nuevas tandas de ciclos con quimioterápicos de segunda elección. Algunos autores recomiendan una tercera laparotomía de observación, aunque la tasa de supervivencia, con tumor residual, es muy pequeña (33, 9, 22, 81), por lo que cuestionan la práctica de una tercera exploración.

El plan general del examen del abdomen en el "second look" laparatómico es análogo a la laparotomía exploradora, como bien se detalla en la Oncología Ginecológica (8):

1. Incisión amplia, supraumbilical e intraumbilical.
2. Aspiración de líquido ascítico si está presente y análisis citológico.
3. Lavados selectivos de los espacios paracólicos, subdiafragma y del Douglas con análisis citológico.
4. Examen completo, por palpación de toda la cavidad abdominal, sobre todo en aquellas zonas en que quedó tumor residual.
5. Biopsia o resección de todos los nódulos sospechosos.
6. Extirpación del epiploon y el omentum, de no haberse realizado ya durante la primera laparotomía.
7. Biopsia sistemática del peritoneo del diafragma derecho, espacios paracólicos, serosa intestinal y mesenterio así como de toda área deslustrada o fibrosa.
8. Exploración del espacio retroperitoneal con biopsia, si procede, de los ganglios iliacos y paraórticos.

Tabla 10. Resultados de second-look/laparotomía en carcinoma de ovario

	Negativo
Estadio	
I	80%
II	68%
III	35%
Grado	
1	61%
2	50%
3	41%
Enfermedad residual después de operación citorrreductora	
ninguno	77%
óptimo	45%
subóptimo	25%

Second look laparoscópico

Frente a la laparotomía, la laparoscopia es un método poco preciso para excluir la enfermedad persistente. No obstante, puede ayudar en los casos de tratamientos con fármacos citotóxicos, ya que puede realizarse más a menudo, cada seis meses. Con esta secuencia, se recomienda no suspender la quimioterapia hasta haberse comprobado una negatividad macroscópica y citológica en el líquido del lavado peritoneal, en dos controles sucesivos (67).

Berek y cols. utilizaron la laparoscopia como seguimiento durante el tratamiento y también como revisión quirúrgica después de la quimioterapia invasiva (20). Estos autores opinan que el procedimiento descrito ayuda a detectar rápidamente las recidivas y permite

reinstaurar el tratamiento. Aunque la laparoscopia puede ser de gran utilidad en la valoración de la respuesta al tratamiento, su uso como revisión quirúrgica es mucho más polémico.

I.6. CONCEPTO DE MARCADOR TUMORAL

Bajo la denominación de marcador tumoral se engloba un conjunto de sustancias cuya presencia en el plasma, por encima de determinados niveles, correlaciona estrechamente con la naturaleza, volumen y/o extensión de cierto tipo de tumores. Ejemplos arquetípicos de esta asociación lo constituyen los sinónimos CEA/cáncer digestivo y AFP/cáncer de hígado. Característica esencial de tales marcadores es su alta sensibilidad en la detección del tumor con el que se encuentran específicamente relacionados en un momento de su evolución en que por sus dimensiones, tamaño y situación el tumor puede pasar completamente desapercibido a los medios convencionales de diagnóstico.

Es sabido, que gran parte de los éxitos conseguidos en el tratamiento del cáncer dependen en gran medida del diagnóstico precoz de la enfermedad. La necesidad de disponer de métodos sensibles, fiables y prácticos para identificar, precozmente, los procesos neoplásicos ha conducido a la génesis del término "marcador tumoral" como denominador común de aquellas sustancias que tratan de satisfacer esa necesidad. Si bien, en los últimos años, la investigación básica concerniente a los marcadores tumorales ha progresado de una manera notoria, su aplicación en clínica oncológica continua en un plano de desarrollo intermedio.

Las bases teóricas del empleo de los marcadores tumorales pueden ser explicadas a través de las diferencias existentes en el comportamiento biológico entre células normales y neoplásicas. Ejemplo de tales diferencias puede ser el crecimiento invasivo o la capacidad metastatizante de los procesos neoplásicos malignos. La cuestión es si estas diferencias

pueden ser medidas por un test "in vitro". Por ellos requisitos que, total o parcialmente debe reunir un "marcador tumoral" útil, pueden ser esquematizados en la forma siguiente (158):

- a) Los niveles plasmáticos de la sustancia considerada como marcador deben mostrar diferencias significativas entre los sujetos afectados de cáncer, los enfermos no cancerosos y los individuos normales.
- b) El test diagnóstico debe ser altamente sensible (fracción de diagnósticos positivos verdaderos, elevada) y específico (fracción de diagnósticos negativos ciertos cercana a la unidad).
- c) El valor absoluto de la tasa de marcador cuantificada en el plasma debe estar directamente relacionada con la masa tumoral existente en el momento del diagnóstico.
- d) El marcador debe ser finalmente: 1) específico de órgano; 2) detectable en cantidades mínimas y 3) suficientemente estable como para permitir la realización del ensayo conducente a su determinación.

Utilidad clínica de los marcadores tumorales

La introducción en clínica humana de los marcadores tumorales puede estar orientada hacia la consecución de los siguientes objetivos: (158).

- a) Desarrollo de tests de "screening" o diagnóstico precoz del cáncer.
- b) Establecimiento de indicadores de pronóstico de la enfermedad neoplásica.
- c) Adscripción de pacientes a esquemas terapéuticos protocolizados.
- d) Evaluación de la respuesta al tratamiento oncológico general cualquiera que sea la modalidad terapéutica empleada.

- e) Diseño de esquemas para el seguimiento evolutivo de la progresión local, regional o distal de la enfermedad primitiva.

Desgraciadamente, muy pocos de los marcadores tumorales hoy día conocidos sirven para la totalidad de estos propósitos. Así, la especificidad de órgano no es general y queda por demostrar la verdadera utilidad de los mismos en situaciones de "screening" o diagnóstico precoz de muchos tipos de cáncer. Sin embargo, numerosos estudios han puesto de manifiesto que los marcadores juegan un papel de indudable importancia en la detección precoz y monitorización de la enfermedad metastásica de tumores previamente diagnosticados y tratados, así como en el seguimiento evolutivo del enfermo y en el control de la efectividad de la terapéutica instaurada.

En 1983, Bast y cols. (17) propusieron el empleo de un nuevo marcador, el CA125 en el seguimiento de las pacientes afectas de cáncer de ovario. Desde esa fecha, numerosos autores han estudiado el valor de la determinación sérica de CA125 (103, 197, 40, 194, 182, 171, 77, 161, 165, 57) La medida de CA125 se ha empleado tanto en estadios preoperatorios como postoperatorios, en relación con la quimioterapia y la estimación de la vida media y las modificaciones séricas que experimenta el marcador tras cirugía + quimioterapia. Las conclusiones derivadas de estos estudios demuestran que es un indicador pronóstico útil, aunque no hay unanimidad sobre cual es su empleo más idóneo. Téngase en cuenta que el establecimiento del valor pronóstico de CA125 es esencial si de esta información se va a seguir un cambio sustancial en el tratamiento programado.

Aproximadamente, un 20% de pacientes con cáncer epitelial de ovario no expresan CA125, en particular aquellas con tumor mucinoso, que forman el 5-10% de todos los cánceres epiteliales de ovario (87). La heterogeneidad de la expresión del antígeno es un fenómeno común en tumores malignos.

El valor de la determinación sérica de CA125 como factor pronóstico en carcinoma epitelial de ovario se fundamenta en los trabajos de diversos autores (54, 42, 57, 216, 41, 183) quienes llegaron a la conclusión de que la medición de CA125 sérico tiene un papel real en la monitorización del cáncer epitelial del ovario ayudando a establecer la respuesta a la quimioterapia y facilitando la decisión ante la presentación de recidivas. Miwa y cols. (125) han esbozado que valores séricos de CA125 <35 U/ml una vez instaurado el tratamiento se acompañan de una supervivencia media en torno a 18-45 meses. En cambio las pacientes con valores de CA125 >35 U/ml morir antes de 16 meses. Como la supervivencia entre los dos grupos fue muy diferente, estos resultados indican que el factor más importante que afecta al pronóstico en pacientes con cáncer de ovario es la normalización del valor de CA125, una vez instaurado el tratamiento.

En el caso particular del cistoadenocarcinoma el papel de los marcadores biológicos ha sido investigado por distintos autores (28, 146, 202, 183). En general el CA125 no parece ser adecuado para la detección precoz del tumor en pacientes asintomáticas, pero si es de utilidad en la monitorización durante el curso clínico del cistoadenocarcinoma bajo tratamiento. En efecto, la elevación del nivel sérico de CA125 se pudo observar varios meses antes de la evidencia clínica o radiológica de la metástasis ovárica. También es importante el hecho de que un "second look" negativo, tiene niveles séricos de CA125 normales. Por otra parte el 96% de pacientes con enfermedad residual <1 cm tuvieron niveles de CA125 normales, mientras que en el 71% de pacientes con enfermedad residual de 1.1-2 cm se observó que el aumento del tamaño de enfermedad residual se asocia con la elevación de CA125. No obstante no fue posible la predicción precisa de la enfermedad residual con solo los niveles de CA125.

El uso de CA125 en el seguimiento del cáncer de ovario fue estudiado por distintos autores (114, 208, 141, 16, 125, 173). Los resultados derivados de estos estudios parecen indicar que:

1. Los niveles de CA125 determinados con anterioridad a la instauración de la quimioterapia se asocian con la presencia de enfermedad activa con un 80% de exactitud y se elevan por encima de la normalidad en el 97% de las pacientes con tumor >2 cm. La sensibilidad fue inferior (67%) en pacientes con enfermedad residual <2 cm.
2. Las variaciones en los niveles séricos de CA125 se corresponden con la respuesta a la quimioterapia. CA125 cae a valores dentro de la normalidad en pacientes con remisión clínica, pero aumenta en pacientes con enfermedad progresiva. Estos cambios anteceden a cualquier otro signo indicativo de respuesta al tratamiento.
3. Los niveles de CA125 predicen la recidiva de la enfermedad después de que se haya observado una remisión objetiva.

Se ha investigado, asimismo, la significación de la velocidad de normalización de los valores del marcador (92, 113, 121); demostrándose que el tiempo de supervivencia para las pacientes con una vida media del CA125 menor de 20 días fue significativamente diferente de la supervivencia para aquellas pacientes con una vida media de más de 20 días. Así pues la estimación del tiempo de vida media de CA125 después de tres meses de tratamiento tiene valor pronóstico.

La concentración preoperatoria (límite: 65 U/ml) es un factor pronóstico independiente (el más fuerte) de supervivencia en carcinoma de ovario estadio I, pero no lo son la edad ni el grado histológico (131).

El uso de CA125 sérico como guía para determinar el tiempo de la laparotomía second-look

Diversos autores (120, 88, 54, 146, 160, 198, 65) han publicado que el aumento en la concentración de CA125 siempre está acompañado de recidivas o enfermedad progresiva. La disminución de la concentración indica que la enfermedad responde al tratamiento y aconsejan hacer la laparotomía cuando los niveles de CA125 bajan a nivel estable y comienza el tratamiento secundario cuando los niveles empiezan a subir de nuevo.

Bidart y Bellet (28) han demostrado por otra parte que el CA125 no sirve para la detección precoz del tumor en pacientes asintomáticos, pero es útil para monitorizar el curso clínico de cistoadenocarcinoma bajo tratamiento, situación durante la cual, la elevación del nivel sérico de CA125 se puede observar varios meses antes de la evidencia clínica o radiológica de metástasis. La determinación de CA125 es, por ello, importante antes de la laparotomía second-look.

La utilización de los niveles de CA125 en la monitorización de las enfermas con cáncer de ovario facilita además la decisión adecuada sobre el momento en que realizar la paratoromía "second-look". Efectivamente, cuando los niveles de CA125 se elevan la presencia de tumor residual histológico en la laparotomía second-look es sistemática. Por esta razón, las pacientes con CA125 elevado no deben ser operadas de second-look en este tiempo (120).

Varios estudios realizados para la monitorización de pacientes durante y después de la quimioterapia (42, 208, 114) han determinado las oscilaciones de los niveles séricos del marcador en pacientes con cáncer de ovario. El estudio indica que:

1. El CA125 prequimioterapia muestra la presencia de enfermedad activa con un 80% de exactitud y está elevado en el 97% de pacientes con más de 2

cm. de enfermedad, pero la sensibilidad fue baja en el 67% de pacientes con enfermedad residual <2 cm.

2. Los cambios de CA125 corresponden bien con la respuesta a la quimioterapia. El CA125 es negativo en las pacientes con remisión completa y aumenta en las pacientes con enfermedad progresiva. Estos cambios indican el tipo de respuesta de forma precoz.
3. El CA125 anticipa la posibilidad de la recidiva de la enfermedad después de una nueva remisión objetiva.

El uso del marcador CA125 en combinación con otros marcadores tumorales

Onsrud y cols. (142) utilizaron los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFRs) para monitorizar el cáncer de ovario durante el tratamiento. Según ellos, la información definida fue igual o mejor que la suministrada por el CA125. Dos tipos de TNFRs, P55, P75, junto con CA125 fueron determinados preoperatoriamente por inmunoensayo en 45 pacientes con malignidad, 27 con tumor benigno y 26 mujeres sanas. Los resultados fueron: sensibilidad 58% (P55), 16% (P75) y 82% CA125, respectivamente y la especificidad fue 89% (P55), 96% (P75) y 85% CA125. La combinación de P55 y CA125 no mejoró el valor diagnóstico en comparación con el uso único de CA125, lo que equivale a demostrar la superioridad de CA125 como marcador de cáncer de ovario.

Hogdall y cols. (80) utilizaron, por otra parte, TN tetranectin, CA125 y CASA antígeno sérico asociado al cáncer, en 63 pacientes con cáncer de ovario antes de second-look laparotomía y 5 pacientes antes de third-look, encontrándose que cada marcador tiene una función pronóstica independiente para la supervivencia. Pacientes con enfermedad residual tuvieron valores séricos bajos de TN y niveles altos de CASA y CA125, en comparación con enfermas sin enfermedad tumoral. Hogdall (126) ha utilizado también TN

tetranectin y CA125 sérico para monitorizar el curso del tratamiento en pacientes con cáncer de ovario. Los niveles de uno, y otro se determinaron antes de la cirugía y antes de comenzar el tratamiento con quimioterapia y mensualmente durante la quimioterapia en 8 pacientes con cáncer de ovario. Se observó que la quimioterapia induce un aumento significativo del nivel sérico de TN que aumenta la sospecha de recidiva y es de mal pronóstico.

Gadducci y cols. (61) utilizaron el plasma D-dímer (DD) en el seguimiento de 39 pacientes con cáncer de ovario, encontrando que el nivel de DD no está relacionado con el nivel de CA125. La sensibilidad, especificidad, y precisión diagnóstica de la enfermedad fueron los siguientes: 65%, 62% y 63% para DD y 70%, 92% y 84% para CA125. Los niveles de DD estuvieron relacionados con el curso clínico de la enfermedad, aunque la determinación conjunta de DD y CA125 no mejoró el ensayo único de CA125 en el seguimiento de estas enfermas.

Yue y cols. (217) utilizaron "Serum Lipid-associated Sialic Acid" (LSA) en el diagnóstico y monitorización de cáncer de ovario en 161 pacientes, 28 con enfermedad benigna y 22 mujeres sanas, comparándolos con los niveles de LSA y CA125. Los resultados demostraron que en pacientes con cáncer de ovario antes de la cirugía la sensibilidad de LSA y CA125 fue 83% y 92.5%, respectivamente. La sensibilidad para las recidivas después de la cirugía fue 73.7% y 82.5% respectivamente y la sensibilidad obtenida de la combinación de los dos ascendió al 89.5%. El valor predictivo positivo de LSA y CA125 en pacientes con sospecha de recidiva fue 89.4% y 100%. El ensayo de LSA se puede utilizar, por tanto, en la monitorización de pacientes con cáncer de ovario. La técnica para la determinación del nivel de LSA sérico es muy sencilla y menos cara que el ensayo de CA125.

Vardi y cols. (195) también utilizaron LSA y CA125 como indicadores del estado del cáncer de ovario avanzado. Los niveles séricos fueron medidos en 49 pacientes con

cáncer de ovario avanzado (estadio III y IV) y en 43 pacientes con tumor ginecológico benigno. En 22 pacientes los niveles fueron medidos sin tratamiento previo, en 11 con second-look negativo y en 16 con enfermedad persistente o progresiva confirmada por second-look o por exploración. Para LSA la sensibilidad fue del 100% en las pacientes sin tratamiento previo, la especificidad del 73% para las pacientes con second-look negativo y la sensibilidad del 87% en aquellas con second-look positivo. Los valores de CA125 fueron 77%, 100% y 75% respectivamente. Mediante la combinación de ambos marcadores no se encontró ningún caso falso negativo en pacientes sin tratamiento previo o falso positivo en las pacientes libres de enfermedad, siendo los valores de predicción positiva para LSA y CA125 y para ambos en combinación del 92.3%, 100% y 100% respectivamente. Los valores de predicción negativa fueron 80%, 55% y 88.9% respectivamente. Se concluyó que la combinación de los dos marcadores mejora la predicción diagnóstica individual de ambos tests en pacientes con carcinoma de ovario avanzado.

Scambia y cols. (178) utilizaron Interleuquina 6 (IL-6) en pacientes con cáncer de ovario para conocer el significado pronóstico de este marcador en comparación con CA125, Encontrando elevados niveles de IL-6 en el 50% de las 114 pacientes con cáncer de ovario primario. La sensibilidad de IL-6 resultó ser menor que la del CA125, mejorando la combinación de los dos la sensibilidad del CA125. Aunque la elevación de los niveles séricos de IL-6 está relacionado con mal pronóstico y la disminución del nivel está relacionado con mejor supervivencia, el análisis múltiple demostró que la positividad de IL-6 tiene un valor independiente.

Rustin y cols. (172) utilizaron M-CSF, IL-6 e IL-10 como marcadores tumorales junto a la determinación de HER-2/neu en cáncer de ovario, efectuando el seguimiento en 161 pacientes. La tasa de falsos positivos fue de solo el 8%. El análisis demostró que CA125 sérico es el mejor marcador para el carcinoma de ovario, aunque no tiene sensibilidad suficiente para el screening, por lo que es de escasa importancia en el diagnóstico.

Kenemans y cols. (94) utilizaron un ensayo de CA125 de segunda generación para monitorizar el tratamiento y para detectar las recidivas. (CA125 II IRMA, el Boehringer Mannheim enzymun CA125 II y el Byk liamat CA125 II). El ensayo CA125 II es probable que desplaza el original CA125 en poco tiempo. Las primeras evaluaciones clínicas y técnicas de los tres nuevos CA125 II han mostrado la superioridad de estos respecto del original CA125 IRMA.

Meisel y cols. (122), han estudiado, por otra parte, los niveles de LASA y CA125 séricos en pacientes con cáncer de ovario y han demostrado que la tasa del cáncer asociated serum antigen (LASA) es sensible al carcinoma de ovario y los dos LASA y CA125 son muy útiles cuando se usan juntos.

Xu y cols. (209) utilizaron el radioinmunoensayo OVXI complementario de CA125 para detectar la presencia de enfermedad residual de carcinoma de ovario en la laparotomía second-look. Niveles elevados de OVXI se encontraron en un 5% de individuos normales y en el 70% de 93 cánceres epiteliales en pacientes con evidencia clínica de enfermedad. La conclusión de este estudio fue que elevados niveles de OVXI deben alerta al oncólogo sobre la posibilidad de que el cáncer de ovario persista, aunque el nivel de CA125 vuelva a niveles normales. La combinación de CA125 con OVXI y M-CSF puede detectar, en efecto, el 98% de los carcinomas de ovario en estadio I (18).

Hernadi y cols. (78) en un estudio sobre la predicción del valor de CA125 en comparación con el de la beta-2-microglobulina en cáncer de ovario, se midieron los niveles séricos de β_{2m} y/o CA125 en 367 muestras de 66 pacientes con cáncer de ovario. CA125 tuvo una sensibilidad de 0.98 y una especificidad de 0.92, mientras que β_{2m} tuvo una sensibilidad de 0.87 y una especificidad del 0.48. Como consecuencia de su baja especificidad, β_{2m} no debe utilizarse como marcador único en el cáncer de ovario. Utilizando los dos a la vez aumenta la sensibilidad y la especificidad, y dan resultados satisfactorios en el seguimiento de pacientes bajo tratamiento o después del tratamiento.

Jibiki y cols. (89) en un estudio sobre la evaluación clínica del nivel de CA72-4 sérico como posible marcador tumoral, encontró una alta tasa de positividad en pacientes con cáncer de ovario y conducto biliar. Por el contrario, los falsos negativos tan bajos en tumores ginecológicos benignos y enfermedades digestivas. CA72-4 se ha encontrado aumentado en pacientes con cistoadenocarcinoma mucinoso y en otros tipos histológicos en estadios precoces de cáncer de ovario. Además, el nivel de CA72-4 cambia en paralelo con el curso clínico del cáncer de ovario. La combinación de CA72-4 y CA125 mejora la sensibilidad y la especificidad en la monitorización del cáncer de ovario.

Lahousen y cols. (99) estudiaron la combinación de marcadores tumorales en el curso de la laparotomía second-look en el cáncer de ovario. La eficacia de CA125, Ferritina, TPA y CEA se demostró en 162 pacientes con cáncer de ovario, encontrándose una significativa satisfacción del 91.7% y una estrecha correlación entre el curso clínico de la enfermedad y el perfil de marcador en 60 pacientes. En 34 pacientes, el perfil del marcador predijo exactamente el hallazgo de la laparotomía second-look. En 68 pacientes en los que el seguimiento fue de 2.7 años después de completar la quimioterapia, el análisis del marcador tumoral correlacionó con el curso clínico y radiológico en el 95.6% de los casos. Esto significa que terminar la quimioterapia depende de la monitorización química y la terapia de segunda línea debe comenzar enseguida.

Torreta y cols. (193) en un estudio sobre alternativa diagnóstica a second-look en cáncer de ovario, estudiando la exactitud de los niveles séricos de los marcadores tumorales CA125, CA15-3, CA50 y los hallazgos de CT como técnicas de monitorización alternativas a la second-look laparotomía. Se evaluaron 25 pacientes. El valor de la predicción negativa para CA125 fue 55% y su sensibilidad aumentó con la asociación con los otros marcadores. Para CT la exactitud del diagnóstico fue 76%.

En un estudio de Benedet y cols. (19), el nivel de los marcadores séricos se determinó en 51 pacientes con cáncer de ovario en remisión clínica sujetos a second-look

laparotomía. CA125, CA15-3 y 90K se midieron la semana anterior a la laparotomía. El 53% de los casos no tenían evidencia de enfermedad, mientras que el 6% y 41% restante tenían enfermedad microscópica y macroscópica respectivamente. 15/17 pacientes presentaron CA125 elevado y el 85% de las mismas mostró enfermedad persistente. Por tanto, la sensibilidad y la especificidad de CA125 fueron del 62% y 92% respectivamente. El nivel de CA15-3 estuvo bajo en todas las pacientes sin evidencias de enfermedad. Todas las pacientes con tasas altas de CA15-3 tuvieron second-look positivo, siendo la sensibilidad y la especificidad del 69% y 100% respectivamente. Finalmente, el ensayo 90K presentó 4 falsos positivos y 4 falsos negativos. La sensibilidad y la especificidad a cerca del estado de la enfermedad antes del second-look mejoró mediante la combinación de los marcadores tumorales descritos.

Cole y cols. (38), utilizaron fragmentos de gonadotropina urinaria (UGF) en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de ovario en 234 mujeres sanas, 89 con enfermedad benigna y 79 con cáncer de ovario. Los niveles de UGF fueron superiores a 3 fmol/ml en el 12%, 7% y 82% respectivamente, de los casos y superiores a 8 fmol/ml en el 1.7%, 1.1% y 59% de los pacientes respectivamente. De igual modo, el 11%, 14% y 70% de los casos respectivamente, presentaron valores de CA125 >35 u/ml, valores de CA125 >200 u/ml se detectaron en el 1.9%, 1.2% y 44% de los casos elevados niveles de UGF y CA125 discriminan, por tanto, situaciones benignas de malignas. En recidiva de cáncer los valores de predicción de ambos marcadores por separado fueron UGF 7% y CA125 57% y los dos juntos 86%. UGF y CA125 deben ser utilizados, por ello, juntos para la detección y tratamiento de cáncer de ovario.

Scambia y cols. (177) utilizaron también CA125 y 90K en 73 pacientes con cáncer de ovario y 70 pacientes con tumor ginecológico benigno. El aumento de los niveles séricos de CA125 y 90K afectó al 49% y 78% de las pacientes, respectivamente. Cuando se combinaron ambos, la sensibilidad aumentó al 86%. El porcentaje positivo de 90K no estuvo correlacionado con el estadio de la enfermedad ni con el tipo histológico, pero una

correlación satisfactoria se encontró entre la tasa de positivos de 90K y el grado de diferenciación del tumor. Niveles elevados de CA125 y 90K estuvieron presentes, por otra parte, en el 32% y 29% de pacientes con tumor benigno de ovario, respectivamente. El aumento del nivel de 90K precede la detección clínica de la recidiva con un promedio de 3 meses. Los datos indican que la combinación de 90K y CA125 es útil para la detección y monitorización del cáncer de ovario.

Kolbl y cols. (98) en un estudio de 71 pacientes con tumor ovárico maligno, midieron los niveles de CA125, PCR (proteína C reactiva), alfa-1-antitripsina y ceruloplasmina y encontraron un aumento significativo en los valores de PCR y CA125 en el grupo de pacientes con recidiva. La concentración de ceruloplasmina no mostró cambios. En el grupo con enfermedad progresiva el valor medio de CA125 fue mayor que 65 u/ml y el de CRP mayor que 12 u/ml, respectivamente. La concentración media de alfa-1-antitripsina (2-4 mg/ml) y ceruloplasmina (150-600 ng/ml) no alcanzó valores significativos. Junto a CA125, la determinación de PCR representa una ayuda adicional para monitorizar pacientes con cáncer de ovario.

Kolbl y cols. (98) han estudiado, además, la utilidad potencial de la combinación CA125 + IAP "ácido protéico inmunosupresivo" y demostrado, igualmente, que usando ambos marcadores mejora la eficacia de la monitorización tumoral en pacientes afectados de cáncer de ovario. Otras combinaciones de marcadores han sido utilizadas, con igual resultado por otros autores (106, 216).

El denominador común de la casi totalidad de los estudios realizados es la superioridad demostrada por el marcador CA125 en la detección de enfermedad tumoral, residual y en la evaluación de la respuesta al tratamiento instaurado en diferentes situaciones clínicas. Esta noción ha sido esencial en la conducción del presente estudio.

I.7. OBJETIVOS

Los objetivos previstos en el desarrollo del presente trabajo de investigación han sido, fundamentalmente, los siguientes:

1. Puesta a punto de los procedimientos de medida, en sangre periférica, de los niveles o concentraciones plasmáticas del CA125.
2. Análisis de los cambios o variaciones en los títulos periféricos en pacientes afectas de cáncer de ovario con propósitos de:
 - ◆ Estudiar su comportamiento en situación postoperatoria y deducir si es posible la presencia de recidivas o metástasis distales con posterioridad.
 - ◆ Formular algún tipo de predicción sobre la existencia o no de enfermedad tumoral oculta en pacientes tratados sin evidencia de enfermedad clínica.
 - ◆ Controlar, en términos cuantitativos y no exclusivamente clínicos, la respuesta al tratamiento.
 - ◆ Definir, en suma, las condiciones de utilización general en clínica oncológica de CA125 y su virtualidad o beneficio potencial.

II. MATERIAL Y METODOS

II.1. INSTRUMENTACION

II.1.1. Contador de centelleo sólido

Se ha utilizado un espectrómetro de centelleo sólido, fabricado por Berthold (Alemania); como equipo para el análisis cuantitativo de la radioactividad de muestras marcadas con emisores γ . Sus aplicaciones fundamentales están encuadradas, por un lado, en el campo de la investigación en ciencias biomédicas, biología y química en general y, por otro lado, en el área de las determinaciones analíticas de rutina en el laboratorio de química clínica.

El equipo tiene capacidad para 500 muestras que pueden ser sucesivamente evaluadas de manera automática. El sistema detector está compuesto por cinco cristales de centelleo sólido de INa (TI) de 3x3 pulgadas con un agujero central (cristal tipo pozo) de 22 mm de diámetro.

Los programas para cálculo de las concentraciones de proteínas u hormonas por radioinmunoensayo, están basados en el ajuste de los puntos experimentales de las correspondientes curvas standard a una función del tipo logit:

$$y = f(\log C), \text{ en la que } \text{logit } y = \frac{B/B_0}{1-B/B_0}$$

siendo B la actividad de la muestra de concentración conocida, B_0 la actividad cuantificada en la muestra de concentración cero, y C la concentración de la sustancia a medir. La linealización de la curva permite la interpolación fácil de los resultados correspondientes a las muestras problemas y el cálculo automático de la concentración buscada. Los resultados pueden ser almacenados en la memoria de un ordenador; visualizados en la pantalla del mismo y reproducidos por una impresora. Un programa de control de calidad adicional comprueba, en base a parámetros estadísticos de tendencia central, media y desviación standard, los resultados obtenidos tanto en las muestras de concentración conocida (curva patrón), como en los controles y muestras problema. Este programa permite aceptar o

recharza, en ocasiones, los resultados obtenidos, informando al investigador de las posibles causas de error y de la fiabilidad del test.

II.1.2. Centrifuga refrigerada

Hemos utilizado una centrifuga convencional Bekman TJ-6, dotada de una unidad adicional de refrigeración que permite centrifugar muestras a bajas temperaturas. La centrifuga utiliza un rotor con capacidad para 120 tubos de 1.2 cm de diámetro y puede alcanzar una fuerza de 2000 g a 3000 r.p.m.

II.1.3. Centrifuga

Para separar por centrifugación componentes de muestra sobre los que la temperatura no tiene influencia, hemos empleado una centrifuga marca Kokusan con capacidad para 108 tubos de 1.2 cm. capaz de alcanzar una fuerza de 3000 g a 3.500 r.p.m.

II.1.4. Cámara frigorífica

Para el almacenamiento de reactivos y componentes de los kit de radioinmunoanálisis y para la realización de técnicas especiales que necesitan incubación a bajas temperaturas hemos utilizado una cámara frigorífica termostatzada a $4\pm 1^{\circ}\text{C}$.

II.1.5. Congelación

Para el almacenamiento de muestras se ha utilizado un congelador convencional tipo Arcón, modelo Kelvinator ACK-40 capaz de alcanzar temperaturas de -30°C . Para almacenar muestras a más baja temperatura se dispuso de un aparato que permite la congelación de materiales biológicos a -80°C .

II.1.6. Ph Meter

Para la regulación del pH de los medios tampón empleados en este trabajo, hemos utilizado un pH meter Orion Research modelo 501, cuya precisión es de 0.01 unidades pH.

II.1.7 Otro material

Hemos utilizado micropipetas Schwarzman de 0.1, 0.2 y 0.1-1 ml, pipetas de llenado automático Nichiryo Modelo 2100 D.G. con capacidad variable entre 1 y 10 ml., pipetas contrastadas de vidrio JENA, probetas, erlenmeyer y otros materiales fungibles propios de un laboratorio de investigación. Asimismo, a lo largo de este trabajo, ha sido necesario utilizar agitadores tipo Mixo-tub, agitadores magnéticos, balanzas de precisión y otros dispositivos.

II.2. RADIOINMUNOENSAYO DEL MARCADOR TUMORAL SERICO CA125

El CA125 es un antígeno glicoprotéico de alto peso molecular reconocido por los anticuerpos monoclonales del ratón OC125. El antígeno CA125 está presente en el tejido fetal derivado del epitelio celómico (las células del conducto mülleriano que revisten la pleura fetal, pericardio y peritoneo) y epitelio amniótico (Kabawat, et al, 1983). Se ha detectado en el epitelio celómico adulto, trompa de Falopio y endometrio.

Como el antígeno CA125 no es producto puro, la medición se expresa en unas unidades arbitrarias y se recomienda utilizar siempre el mismo kit de radioinmunoensayo.

II.2.1. Principios del procedimiento

ELSA es un ensayo inmunoradiométrico de dos sitios en fase sólida.

Las moléculas de CA125 presentes en estándares, controles o muestras a ser testadas son "sanchwiched" entre ambos anticuerpos.

Tras la formación del complejo "sandwich" anticuerpo-antígeno-iodinado, las tasas no unidas se remueven mediante lavado.

La radioactividad unida a ELSA es proporcional a la concentración de CA125 presente en la muestra.

II.2.2. Reactivos

Cada kit contiene reactivos suficientes para 96 tubos. La fecha de caducidad está impresa en la etiqueta del kit.

1. ***Tubos ELSA: reactivos listos para usar.*** Se empaquetan en 24 tubos. Anticuerpo monoclonal anti-CA125 es envuelto en exceso en ELSA, el cual es fijado en el fondo del tubo.
2. ***¹²⁵I anti-CA125 anticuerpo monoclonal:*** reactivo listo de usar (30 ml/vial). El marcador se diluye en buffer con proteínas animales, ácido sódico y colorante rojo. La radioactividad en el vial no excede de 481 Kbq (13 μ ci) a la fecha de embarque.
3. ***Estandar 0:*** listo para utilizar (10 ml/vial). Contiene suero animal y ácido sódico.

4. **Estándar CA125:** reactivo listo para usar (1 ml/vial). Contiene suero animal, ácida sódica y CA125 a las concentraciones siguientes:
15-30-80-200-500 u/ml.
5. **Control:** reactivo listo para usar (1 ml/vial). Contiene suero animal, ácida sódica y una concentración de CA125 a 120 u/ml.
6. **Bolsa plástica:** sirve para conservar los tubos ELSA no usados.

II.2.3. Recolección y preparación de la muestra

El ensayo se prepara directamente sobre suero o plasma. No deben usarse muestras hemolizadas o hiperlipidésicas y si el ensayo se demora 24 horas las muestras deben guardarse a 2-8° C. En cualquier otra situación, las muestras deben conservarse a -20°C.

Diluciones

Cuando se esperan altos niveles de CA125, la dilución se realiza con estándar "0" en el kit. Es recomendable usar tubos plásticos para las diluciones.

II.2.4. Material necesario

1.	Tubos ELSA	4 paquetes (4x24 tubos ELSA)
2.	¹²⁵ I anti CA125 anticuerpo monoclonal	1 vial
3.	Estándar 0	1 vial
4.	Estándar 1	1 vial
5.	Estándar 2	1 vial
6.	Estándar 3	1 vial

7.	Estándar 4	1 vial
8.	Estándar 5	1 vial
9.	Control	1 vial
10.	Bolsa plástica	1 unidad

II.2.5. Otro material requerido

1. Micropipeta de precisión o similar equipada con punta disponible para arrojar 100 ml, 300 ml. Su calibración debe ser regulada regularmente.
2. Agua destilada.
3. Tubos plásticos disponibles.
4. Vortice tipo mixto.
5. Contador centelleo gamma calibrado para medir la emisión γ del ^{125}I .

II.2.6. Procedimiento

La distribución de los reactivos en los tubos ELSA (Tabla 11) deben llevarse a cabo a temperatura ambiente (18-25°C). La distribución debe ser realizada según el siguiente orden:

1. Dispensar 100 ml de estándar, control o muestra, dentro de los tubos ELSA marcados apropiadamente.
2. Añadir 300 ml del anticuerpo monoclonal, ^{125}I anti CA125, dentro de cada tubo ELSA.
3. Mezclar suavemente cada tubo.
4. Incubar por 20 ± 2 horas a temperatura ambiente (18-25°C).
5. Lavado automático de los tubos ELSA. Para obtener resultados reproducibles, los diferentes pasos de lavado deben ser eficientes. Para este propósito nosotros aconsejamos el uso del material anteriormente descrita.

6. Medida de la radioactividad unida a ELSA en el contador centelleo gamma.

Tabla 11. Distribución de los reactivos en los tubos ELSA

Grupos de tubos	Estandares control o muestras MI	¹²⁵ I Anti Ca125 anticuerpo monoclonal ml			
Estandar 0-5	100	300			C A
Control	100	300	Mezclar suavemente	Lavar los tubos	L C
Muestra	100	300	Incubar 20±2 horas a 18-25°C	3 veces	U L A R

CIS Biointernational 1993

II.2.7. Resultados

Para la expresión de los resultados en cada grupo de tubos se ha determinado el valor medio de la medida, previa restación del valor basal, dibujándose a continuación una curva estándar concentración versus cpm.

Una vez construida la curva estándar, los valores de las muestras se leen directamente a través de la misma para corrección por los valores de dilución, si es necesario. Las tablas 12 y 13 resume el procedimiento seguido.

II.2.8. Características específicas de la ejecución

1. **Imprecisión.** Esto ha sido estudiado en "pools" de sueros a diferentes concentraciones: Dentro del mismo ensayo se han hecho n medidas individuales. Entre n ensayos, con diferentes lotes reactivos usados dentro

de sus variedades de validez. El valor obtenido es entonces el valor medio de un duplicado.

Tabla 12. Sin-run

Muestras	n	x u/ml	c.v. %
A	15	26	3.9
B	15	120	2.7
C	15	352	1.6

CIS Biointernational, 1993

Tabla 13. Entre-run

Muestras	n	x u/ml	c.v. %
D	12	47	4.2
E	12	144	3.3
F	12	440	3.2

CIS Biointernational, 1993

2. **Test de recuperación.** Cantidad conocida de CA125 fue añadida al suero humano, la recuperación de CA125 de las muestras usadas está dentro del rango de 97-105%. (Resumen del procedimiento en tabla 14).

$$\% \text{ recuperación} = \frac{\text{Valor obtenido}}{\text{Valor endógeno} + \text{valor añadido}} \times 100$$

Tabla 14. Resumen del test de recuperación

Muestras	Valor endógeno u/ml	Valor añadido u/ml	Valor obtenido u/ml	Recuperación %
G	66	15	83	102
	66	40	105	99
	66	100	172	104
	66	250	314	99
	159	15	169	97
	159	40	196	98
H	159	100	273	105
	159	250	413	101

CIS Biointernational, 1993

3. **Especificidad.** Los anticuerpos usados en este ensayo no presentan reacción cruzada con marcadores tumorales conocidos tales como CEA, AFP, CA19-9 y CA15-3.

4. **Límite de detección.** Esto ha sido determinado por debajo de 0.5 u/ml.

II.2.9. Utilización de los marcadores tumorales en el diagnóstico del cáncer

Cuando mediante la utilización de un test diagnóstico determinado se intenta definir una situación patológica cualquiera, son posibles cuatro situaciones definidas por otras tantas fracciones a saber:

1. FNV (fracción negativa verdadera): porcentaje de sujetos normales que ofrecen tras la aplicación de un test diagnóstico un resultado normal.
2. FPF (fracción positiva falsa): porcentaje de sujetos normales que tras la aplicación del test diagnóstico arrojan un resultado patológico.

3. FNF (fracción negativa falsa): porcentaje de sujetos que estando afectados por la enfermedad estudiada ofrecen, tras la aplicación del test, un resultado comprendido dentro de los límites normales.
4. FPV (fracción positiva verdadera): porcentaje de sujetos con enfermedad en los que la aplicación del test arroja un resultado anormal.

La propia definición de los anteriores conceptos conduce a las relaciones siguientes:

$$FNV + FPF = 1$$

$$FNF + FPV = 1$$

La elección definitiva de un umbral de decisión normal/anormal para cualquier test diagnóstico surge siempre de la búsqueda intencionada de una solución de compromiso entre un porcentaje no muy elevado de falsos negativos y una baja tasa de falsos positivos de tal forma que sea posible conseguir el mejor grado de acierto diagnóstico.

Para la valoración del mismo existen ciertas relaciones (sensibilidad, especificidad y precisión) obtenidas a partir de las fracciones FNV, FPV, FNF y FPF anteriormente definidas. Así, entendemos por sensibilidad la relación existente entre el número de casos patológicos diagnosticados como tales y el número total de casos que realmente son patológicos.

$$\text{sensibilidad} = \text{FPV} = \frac{\text{PV}}{\text{PV} + \text{NF}}$$

Definimos, por otra parte, la especificidad como la relación existente entre el número de casos negativos en los que el test arroja un resultado normal respecto al total de casos realmente normales:

$$\text{Especificidad} = \text{FNV} = \frac{\text{PV}}{\text{NV} + \text{PF}}$$

Por último, la precisión puede ser definida mediante la relación:

$$P = SF_1 + EF_2$$

donde,

S= sensibilidad

E= Especificidad

$$F_1 = \frac{\text{número de casos positivos}}{\text{Nº total de casos estudiados}}$$

$$F_2 = \frac{\text{Número de casos negativos}}{\text{Nº total de casos estudiados}}$$

y es un índice del acierto diagnóstico global de un test. Es evidente que cualquier modificación de valores FPV= 1 y FPF= 0, ocasionaría que S, E, P sean inferiores a su valor máximo.

60 pacientes con valores de CA125 sérico <35 U/ml, 57 de los cuales daban resultados de anatomía patológica "negativa para células malignas y las otras tres pacientes daban resultados "positiva para células malignas".

* La fracción negativa verdadera (FNV)= porcentaje de resultados normales en sujetos normales:

$$\text{FNV} = \frac{57 \times 100}{60} = 95\%$$

- * La fracción positiva falsa (FPF)= porcentaje de resultados anormales en sujetos normales:

$$FPF = \frac{3 \times 100}{60} = 5\%$$

15 pacientes con enfermedad metastásica y recidiva, 13 de las cuales daban valores séricos de CA125 >35 U/ml y las otras dos pacientes daban valores <35 U/ml.

- * Fracción negativa falsa (FNF)= porcentaje de resultados de sujetos afectados por la enfermedad y el resultado dentro de los límites normales:

$$FNF = \frac{2 \times 100}{15} = 13.3\%$$

- * Fracción positiva verdadera (FPV)= porcentaje de resultados anormales en sujetos con enfermedad.

$$FPV = \frac{13 \times 100}{15} = 86.7\%$$

sensibilidad=

$$\text{Fracción positiva verdadera} = \frac{\text{Positiva verdadera}}{\text{Positiva verdadera} + \text{negativa falsa}}$$

13 pacientes daban valores de CA125 sérico >35 U/ml, coinciden con los resultados de la anatomía patológica "negativas para células malignas y dos pacientes teniendo la enfermedad daban valores de CA125 < 35 U/ml.

$$FPV = 86.7\% = \frac{13}{13 + 2} = \frac{13}{15}$$

La sensibilidad de CA125 sérico en estas pacientes es igual a 86.7%. Esta cifra está dentro de los valores obtenidos por muchos autores según los artículos publicados.

Especificidad=

$$\text{Fracción negativa verdadera} = \frac{\text{Positiva verdadera}}{\text{Negativa verdadera} + \text{positiva falsa}}$$

II.3. SERIE DE PACIENTES

El estudio comprende 75 pacientes diagnosticadas y tratadas en el Servicio de Ginecología del Hospital Clínico de Granada de cáncer de ovario en diferentes estadios clínicos y tipos histológicos. La edad de las pacientes oscila entre 22-82 años (media 52 años) y el periodo de seguimiento de las mismas se extiende de 12 a 36 meses.

Se ha obtenido en total 408 muestras de sangre durante tres años de seguimiento. Clasificadas por estadios hemos dispuesto de 16 pacientes en estadio I, 6 pacientes en estadio II, 29 pacientes en estadio III y 11 pacientes en estadio IV 7 pacientes casos borderline y en otros 7 el estadio no se pudo determinar con exactitud. Por tipos histológicos, la distribución de los casos fue la siguiente: 26 casos fueron cistoadenocarcinomas serosos, 25 adenocarcinomas endometrioides, 14 cistoadenocarcinomas mucinosos, 5 adenocarcinomas de células claras, 2 carcinomas de ovario tipo transicional y 1 caso de tumor de la granulosa.

En todos los casos de cáncer de ovario se llegó a un diagnóstico de certeza tras una historia clínica detallada, exploraciones clínicas y complementarias y un estudio anatomopatológico tras cirugía o laparotomía "second-look". En todos los casos se practicó un estudio radiológico, bioquímico y gammagráfico completo. También en todas ellas se practicaron revisiones periódicas, con extensión citológica.

III. RESULTADOS

El presente estudio se ha realizado sobre 75 pacientes diagnosticadas y tratadas de cáncer de ovario en el Hospital Clínico de Granada. La edad de las pacientes osciló entre 22-82 años (media de 52 años) y el período de seguimiento de las mismas se extendió de 12-36 meses.

Se ha analizado un total de 408 muestras de sangre pertenecientes a esas pacientes durante tres años de seguimiento clínico. Según los estadios (Tabla 15), las enfermas se han clasificado en 16 pacientes en estadio I (21.3%), 6 de estadio II (8%), 28 en estadio III (37.3%), 11 en estadio IV (14.6%), 7 borderline (tumor de baja malignidad) (9.3%) y 7 sin estadio determinado (9.3%). Según el tipo histológico, se observaron (Tabla 16) 28 casos diagnosticados de cistoadenocarcinoma seroso (37.3%), 25 de adenocarcinoma endometroide (33.3%), 14 de cistoadenocarcinoma mucinoso (18.6%), 5 de adenocarcinoma de células claras (6.6%), 2 de carcinoma de ovario de tipo transicional (2.6%) y 1 caso (1.3%) de tumor de ovario de la granulosa.

En todos los casos se llegó al diagnóstico de certeza tras una historia clínica detallada, exploraciones clínicas y complementarias y un estudio anatomopatológico tras cirugía o biopsia durante el second look. En todos los casos se practicó un estudio radiológico, y las exploraciones funcionales hepáticas y gammagrafías óseas, hepáticas, etc. habituales. Se realizaron revisiones periódicas, con extensión citológica.

III.1. RANGO DE LOS VALORES DE CA125

Los resultados de la medida sérica del marcador CA125 efectuada tras el tratamiento quirúrgico y/o quimioterapéutico a que fueron sometidas las pacientes, de acuerdo con su distribución por estadios clínicos, fueron los siguientes (Tabla 17):

Estadio I: El rango de los valores de CA125 fue 1-101 U/ml, estando la mayor

parte de ellos comprendido entre 3-12 U/ml.

Estadio II: El rango de CA125 osciló entre 5-19 U/ml.

Estadio III: Los valores de CA125 oscilaron entre 13-600 U/ml. La mayor parte de ellos estuvo comprendido entre 12-42 U/ml.

Estadio IV: El rango de los valores de CA125 osciló entre 23-600 U/ml, y en la mayor parte de los casos, entre 10-500 U/ml.

Tabla15. Cáncer de ovario. Clasificación por estadios de las pacientes analizadas

Estadio	Nº de casos	%
I	16	21.3
II	6	8.0
III	28	37.3
IV	11	14.6
Borderline (tumor de baja malignidad)	7	9.3
Sin estadio determinado	7	9.3
TOTAL	75	100

Tabla16. Cáncer de ovario. Tipos histológicos

Tipo histológico	Nº de casos	%
Cistoadenocarcinoma seroso	28	37.3
Cistoadenocarcinoma mucinoso	14	18.6
Adenocarcinoma endometroide	25	33.3
Adenocarcinoma de células claras	5	6.6
Tumor ovárico de la granulosa	1	1.3
Carcinoma de ovario tipo transicional	2	2.6
TOTAL	75	

En términos generales, los valores de CA125 estuvieron mucho más elevados en los estadios más avanzados de cáncer de ovario, llegando a un máximo de >600 U/ml.

Tabla 17. Cáncer de ovario. Resultados de CA125 según el estadio clínico

Estadio	Rango CA125 U/ml
I	1-101
II	5-19
III	13-600
IV	23-600
Borderline	5-143

Por otra parte, la determinación de CA125 por cada uno de los tipos histológicos arrojó los resultados que se ofrecen en la tabla 18.

Tabla 18. Cáncer de ovario. Resultados de CA125 según el tipo histológico

Tipo histológico	Rango CA125 U/ml
Cistoadenocarcinoma seroso	3-600
Cistoadenocarcinoma mucinoso	12-180
Adenocarcinoma endometroide	6-400
Adenocarcinoma de células claras	3-12

Los datos de la tabla anterior permiten objetivar que los valores séricos de CA125 se presentaron de forma particularmente elevados en el cistoadenocarcinoma seroso.

III.2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y QUIMIOTERAPEUTICO

Evaluación postterapéutica

De las 75 pacientes con cáncer de ovario incluidas en el presente estudio, 41 fueron tratadas con histerectomía + doble anexectomía + quimioterapia, 16 fueron tratadas con histerectomía radical + quimioterapia + radioterapia, 13 casos fueron tratados con cirugía exclusiva, 5 casos fueron tratados con cirugía + radioterapia, 11 pacientes desarrollaron metástasis durante el seguimiento y 4 pacientes desarrollaron recidiva pélvica durante el seguimiento.

Los resultados de la determinación sérica de CA125 obtenidos en el conjunto de las pacientes descritas se ofrecen en la tabla 19. La medida del marcador se hizo, en valor promedio, después de finalizado el tratamiento.

Tabla 19. Cáncer de ovario. Valores de CA125 después del tratamiento. Serie global

Situación de la enfermedad	Rango de CA125 U/ml
N.E.D.	0-19
EP	39-600
M	50->600
R	39-336

NED= Enfermedad ausente

EP= Enfermedad presente

M= Metástasis

R= Recidiva pélvica

De las 75 pacientes con cáncer de ovario, 35 necesitaron laparatomía second look. En 21 de los 35 se obtuvieron resultados negativos para células malignas en el estudio anatomopatológico posterior del lavado y las biopsias tomadas durante la laparotomía resultado que coincidió con los valores séricos normales del marcador determinados 2-3

meses antes de la laparotomía. En 14 casos, el estudio anatomopatológico del lavado y las biopsias tomadas durante la laparotomía second-look dió resultados de positividad para células malignas (Tabla 20). Estos 14 casos se repartieron así: en 10 de ellos (66.6%) los valores de CA125 determinados 4 meses antes de la laparotomía presentaron valores comprendidos entre 230-600 U/ml. En los 4 casos restantes (33.3%) la medida de CA125 realizada de forma contemporánea con la laparotomía, ofreció valores < 35 U/ml.

En 20/30 pacientes coincidieron por tanto, el hallazgo anatomopatológico post-second-look, con los valores séricos de CA125 medidos 2-3 meses antes de la laparotomía.

Tabla 20. Cáncer de ovario. Marcador tumoral CA125 y laparotomía second-look

Situación de la enferma	Nº de enfermas	CA125 U/ml
Anatomía patológica		
Negativa para células malignas	21	6-17
Positiva para células malignas	10	230->600
Positiva para células malignas	4	<35

III.3. MARCADORES TUMORALES Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD NEOPLÁSICA

Sobre el conjunto de pacientes afectas de cáncer de ovario (todos los casos) en las que la evolución de la enfermedad se ha monitorizado utilizando determinaciones seriadas de CA125 durante un tiempo medio de 24 meses (rango de 12-36 meses), hemos procedido a evaluar los resultados del ensayo en base a la agrupación de los casos en dos subgrupos definidos por aquellas enfermas cuya enfermedad permanece controlada durante el tiempo del estudio y aquellas otras en las que la enfermedad recidiva o bien es progresiva en el curso del tiempo. La confrontación de estas situaciones clínicas con los niveles séricos de CA125 se muestra en la tabla 21.

Tabla 21. Marcadores tumores. Cáncer de ovario. Evolución de la enfermedad

	Nº casos	CA125 normal	CA125 elevado
N.E.D.	60	57/60= 95%	3/60= 5%
Metástasis	11	1/11= 9.9%	10/11= 90.1%
Recidiva pélvica	4	1/4= 25%	3/4= 75%

En la tabla 22, están desarrollados los niveles séricos de CA125 en el período de seguimiento tras el tratamiento quirúrgico exclusivo. En la tabla figura el número de identificación de las pacientes según el protocolo, los niveles de CA125 durante el seguimiento, el rango o promedio de los valores y la situación clínica de la enfermedad.

Tabla 22. Niveles de CA125 según tipo de tratamiento (post cirugía)

Nº identific.	Niveles de CA125	Rango de CA125	Situación de la enfermedad
3	143-28.98-19-19-42-42-11-11	143-11	N
15	17.5-7-7-3-3-3	17.5-3	N
16	12.7-9-9-0.05-2.2	12.7-2.2	N
17	7-3.6-3.4-2-3-	7-3	N
23	6.7-4.5-4.5-0.8-3	6.7-0.8	N
27	28.6-7-10-10	28.6-10	N
29	5-4.9-5-5-4	5-5	N
31	14.8-7	14.8-7	N
33	12-19	12-19	N ¹
65	14	14-	* ²
72	5-4-5	5-5	N

1= Estaba bajo tratamiento hasta el 31-3-93; 2= Nuevo caso bajo tratamiento Julio 97

3= Estaba bajo tratamiento hasta el 8-6-95; 4= Estaba bajo tratamiento hasta el 15-4-96

N= Ausente

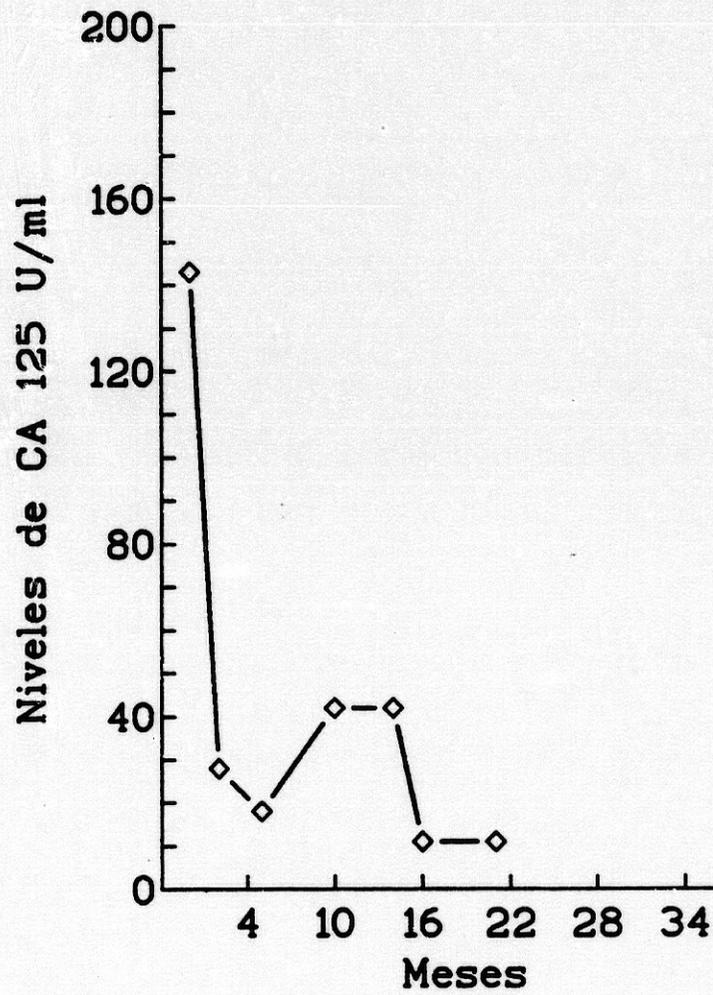


Figura 1. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 3 que presentaba un tumor seroso papilar bilateral tipo borderline. La paciente fue seguida por un período de 22 meses alcanzándose valores mínimos de CA125 a los 2 meses tras cirugía.

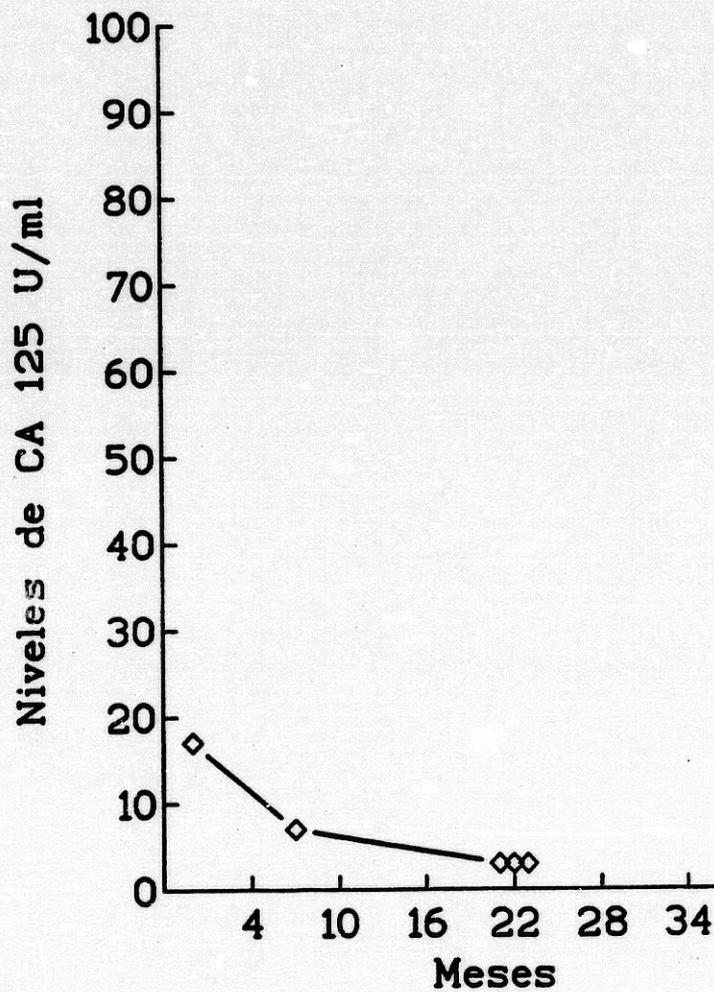


Figura 2. Evolución de los valores séricos de CA125 en la paciente N° 15 que presentaba un carcinoma endometroide del ovario izquierdo, estadio IIIb. La paciente fue seguida por un período de 23 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el período de seguimiento tras cirugía.

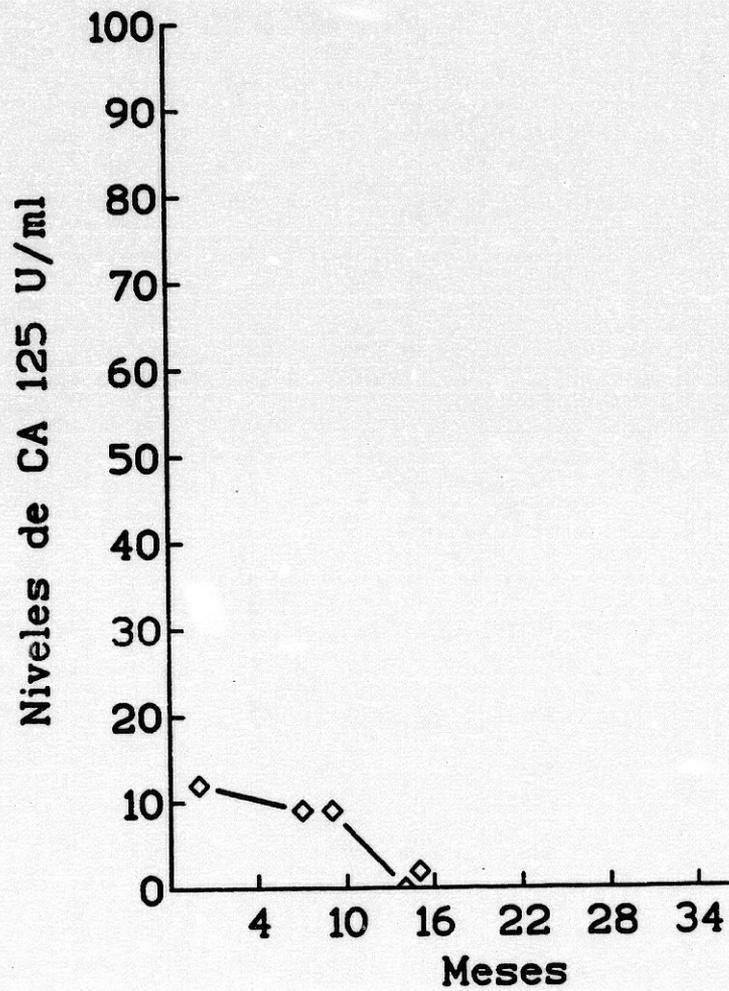


Figura 3. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 16 que presentaba un carcinoma de células claras unilateral, estadio Ia. La paciente fue seguida por un periodo de 16 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el periodo de seguimiento tras cirugía.

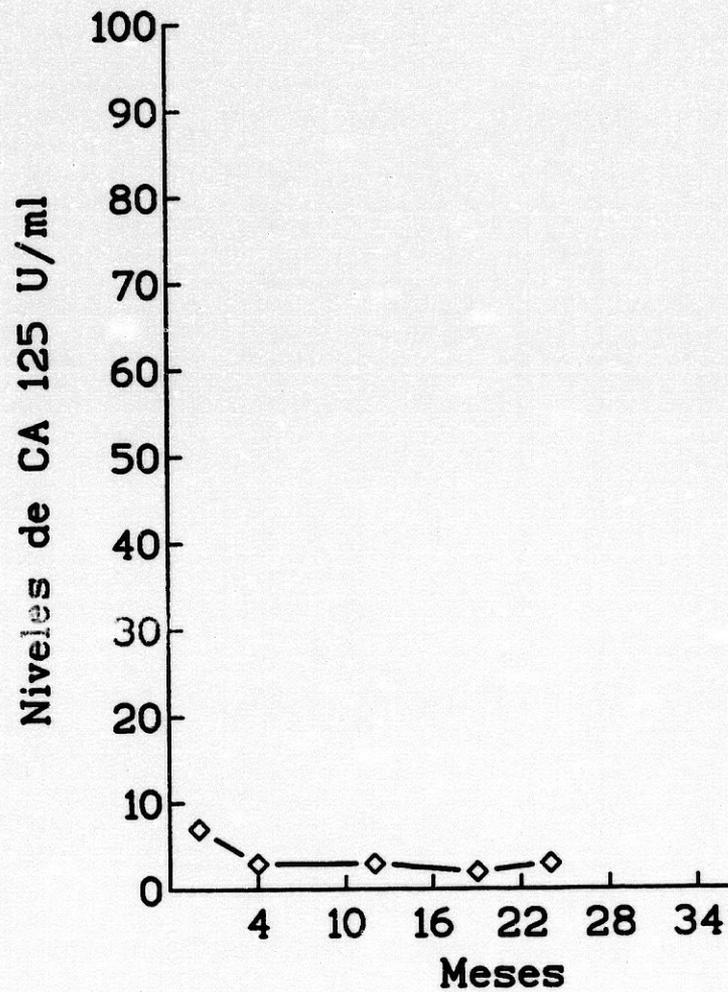


Figura 4. Evolución de los valores séricos de CA125 en la paciente N° 17 que presentaba un cistoadenocarcinoma mucinoso bien diferenciado. La paciente fue seguida por un periodo de 24 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía.

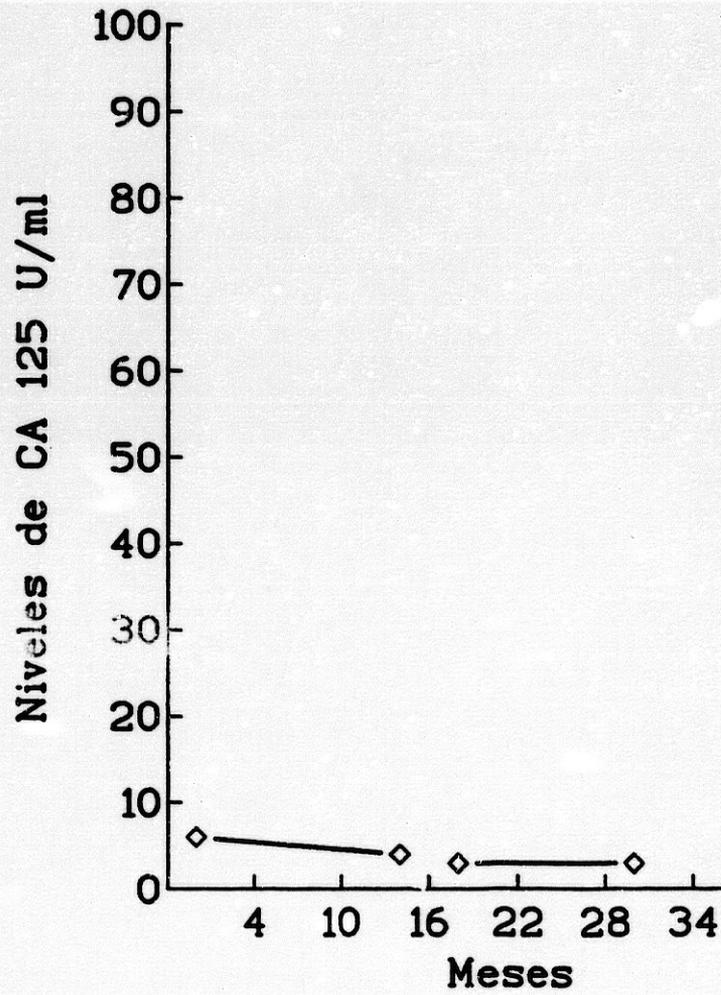


Figura 5. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 23 que presentaba un cistoadenocarcinoma mucinoso, estadio I. La paciente fue seguida por un período de 30 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía.

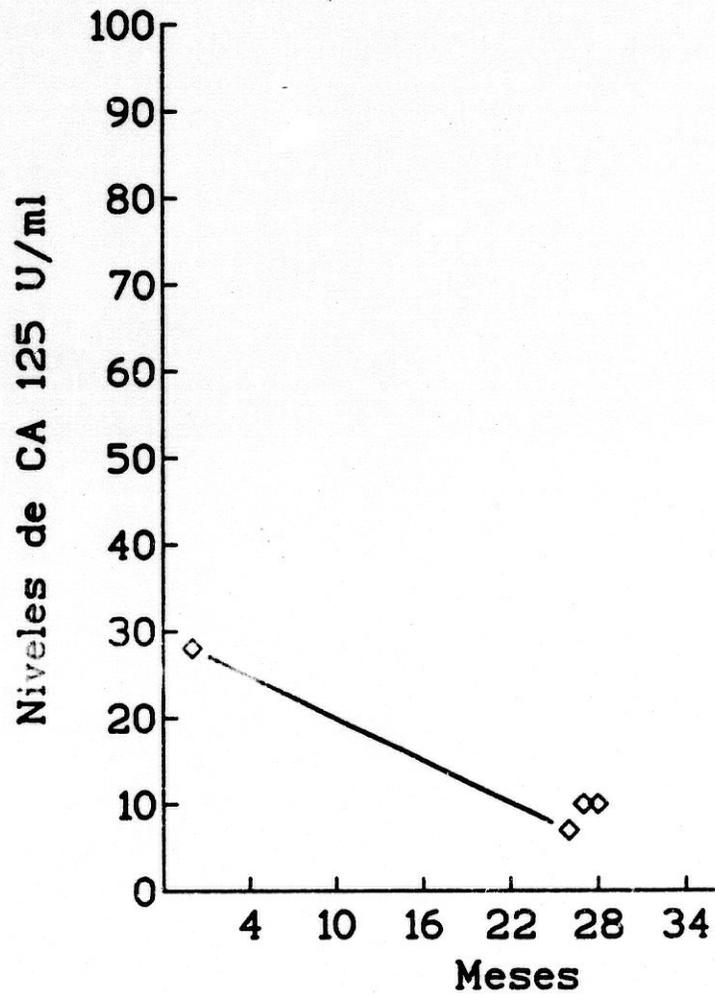


Figura 6. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 27 que presentaba un tumor seroso borderline bilateral. La paciente fue seguida por un periodo de 28 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía.

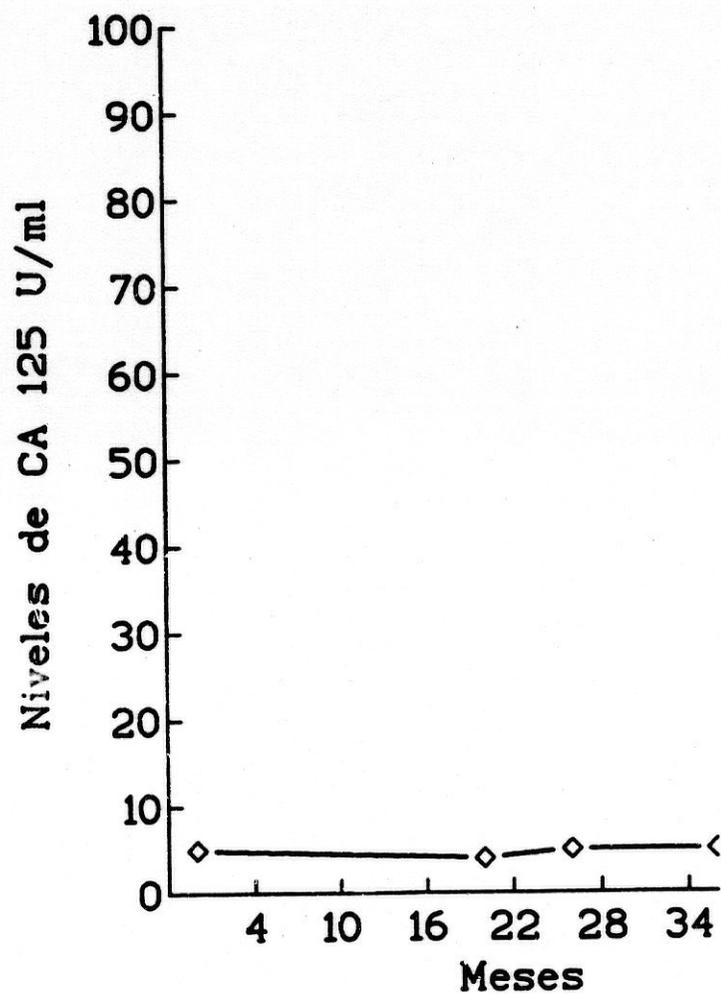


Figura 7. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 29 que presentaba un tumor mucinoso mülleriano borderline. La paciente fue seguida por un período de 36 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía.

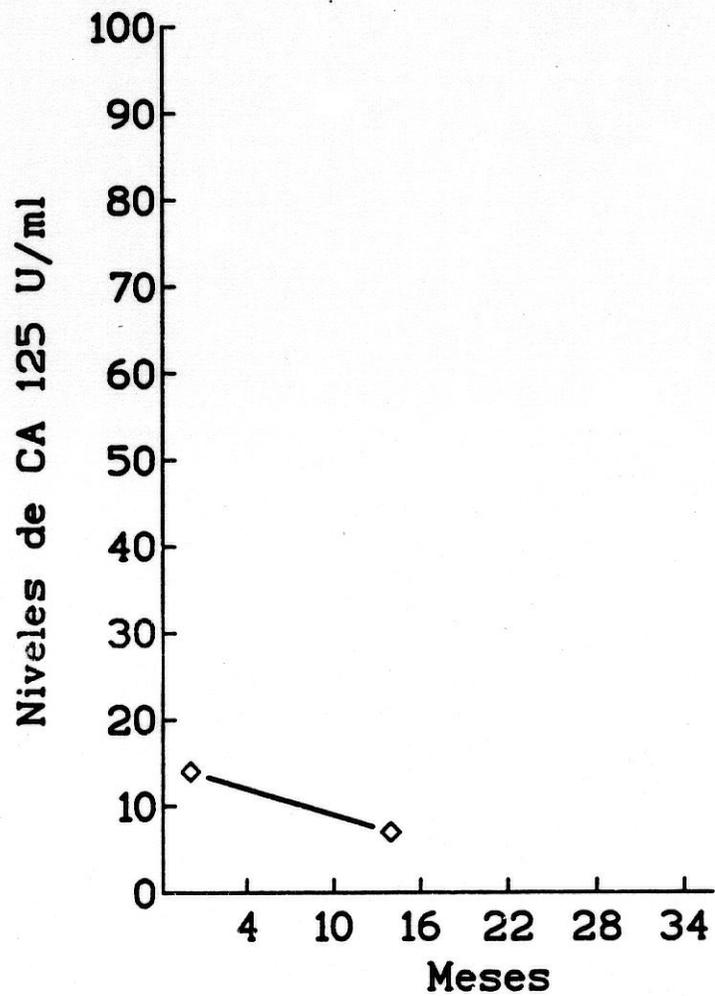


Figura 8. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 31 que presentaba un cistoadenocarcinoma seroso, estadio Ia. La paciente fue seguida por un período de 15 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía.

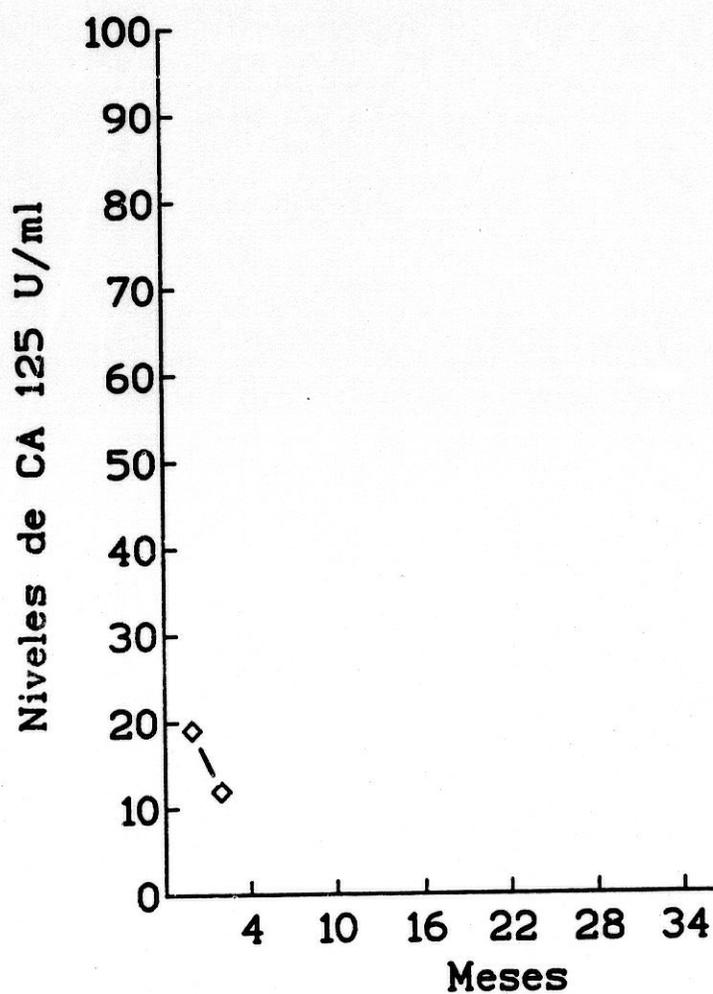


Figura 9. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 33 que presentaba un tumor mucinoso borderline. La paciente fue seguida por un período de 3 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía.

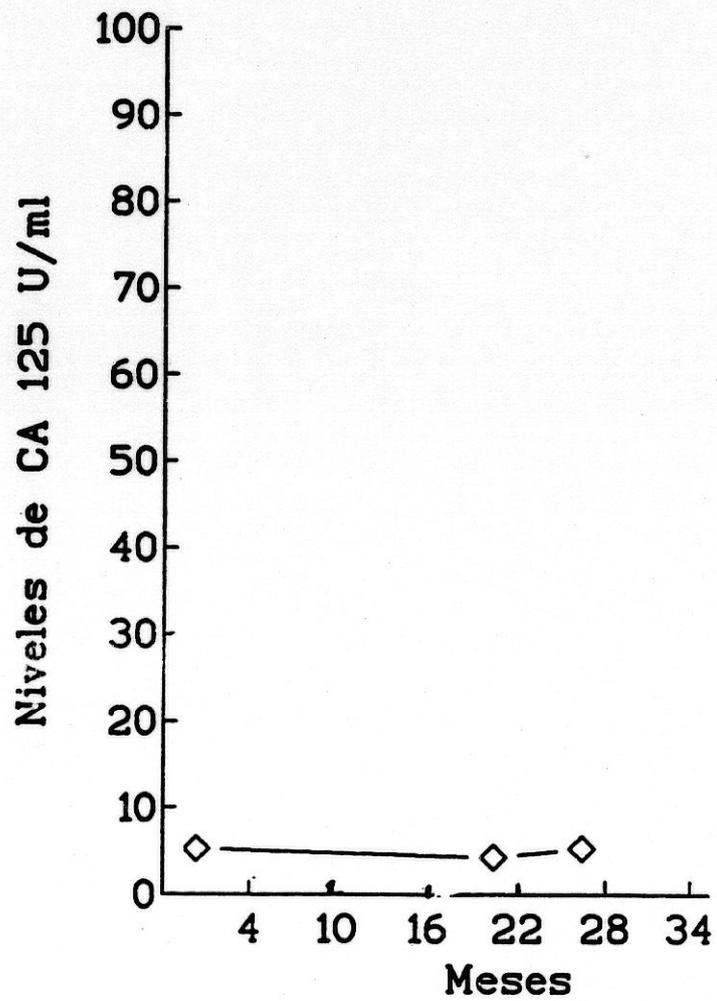


Figura 10. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 72 que presentaba tumor borderline mucinoso Mülleriano. La paciente fue seguida por un periodo de 26 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía.

En la tabla 23, están desarrollados los valores séricos de CA125 en el período de seguimiento tras el tratamiento quirúrgico+quimioterapéutico. En la tabla figura el número de identificación de las pacientes según el protocolo, los niveles de CA125 para cada paciente durante el período de seguimiento, el rango o promedio de los valores y la situación clínica de la enfermedad.

Tabla 23. Niveles de CA125 según tipo de tratamiento (post quimioterapia)

N° identific.	Niveles de CA125	Rango de CA125	Situación de la enfermedad
2	101-9.3-12.6-12.6-11.5-11.5-4-4-3-3-3-4	101-3	N
11	11-8-8-22-5-8-8-5	11-5	N
13	445-14.3-5-7.8-8.7-5.6-7.4-7-6-5	445-5	N
18	180-15-33-14-12-31-8	180-8	N
20	14-11-14-22-13-23.2-7.8	14-7.8	N
21	29.8-20.5-51.8-44-20-22-20.5-35.2-498	29.8-498	M
26	10-7.7-7.7-1-3	10-1	N
38	>600->600->600->600->600->600->600	>600->600	M
42	3-1.3-1.3-1.5-0	3-0	N ¹
47	51.5-113	51-113	R
48	0-7	0-7	N
49	6.8-6.8-6.8-5-6	6.8-6	N
51	>400-42-29	>400-42	N
53	5.4-8-10-10	5.4-10	N ²
54	6.6-5-5-8	6.6-8	N
55	172-141-3-3-8-3-2	172-2	N
56	39-6-6-8-7-29-7	39-7	N
60	>600-550-99-103-11-10-10-6-6-5-12	>600-12	N
67	101.7-5-2-2-5-5-2-6-5-5	101-5	N
69	296-437-70-161-40-38-26-18.5-27-37-70-23-37-42	296-8	N
70	33-9.6-5.2-5.5-6-4.6-5-240-558-52	33-52	N
71	146-114-32-6.5-8-2-3-6-3-3	146-3	N
73	13-35-490->600->600->600->600->600	13->600	M

1= Estaba bajo tratamiento hasta 1-12-95; 2= Estaba bajo tratamiento hasta 27-11-96; N= Ausente; M= Metástasis; R= Recidiva pélvica

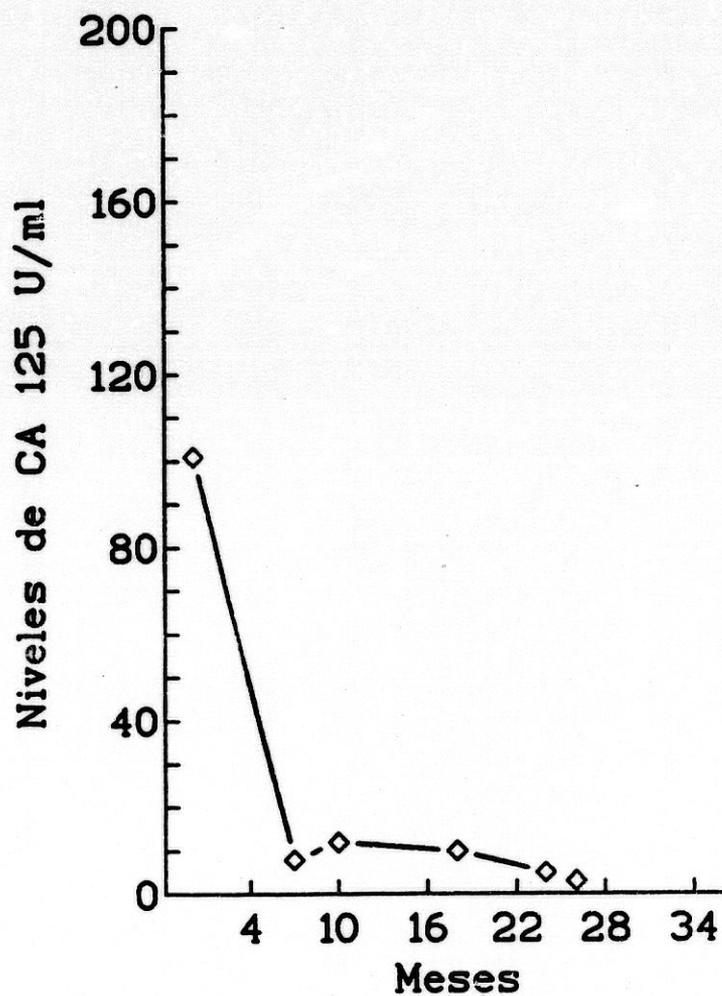


Figura 11. Evolución de los valores séricos de CA125 en la paciente N° 2, que presentaba un adenoma seroso de ovario derecho, estadio Ia. La paciente fue seguida por un periodo de 26 meses alcanzándose valores mínimos de CA125 a los 6 meses tras cirugía + quimioterapia.

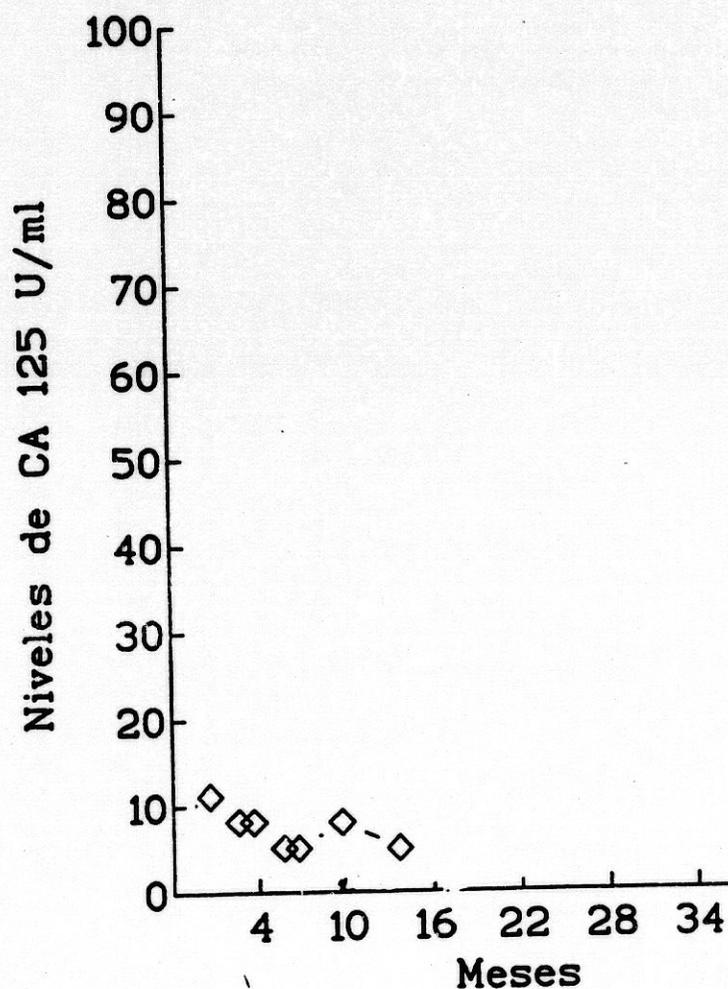


Figura 12. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 11 que presentaba un cistoadenocarcinoma seroso de ovario izquierdo, estadio I. La paciente fue seguida por un período de 14 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante el período de seguimiento tras cirugía + quimioterapia.

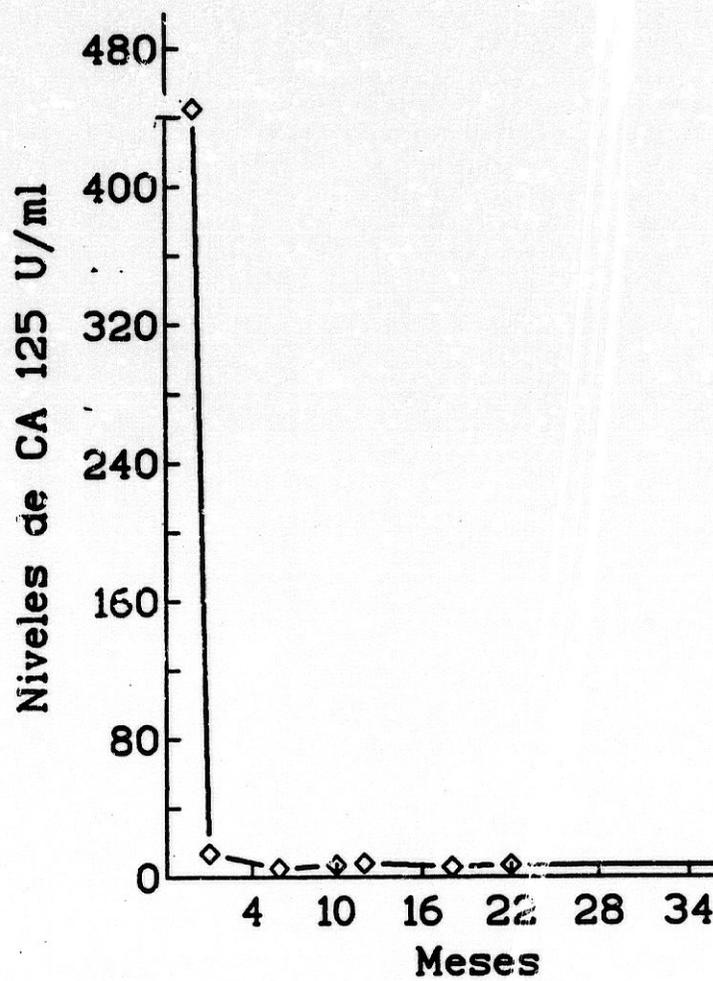


Figura 13. Evolución de los valores séricos de CA125 en la paciente N° 13 que presentaba un adenocarcinoma endometroide de ovario izquierdo, estadio Ia. La paciente fue seguida por un período de 36 meses, alcanzándose valores mínimos a los 2 meses tras cirugía + quimioterapia.

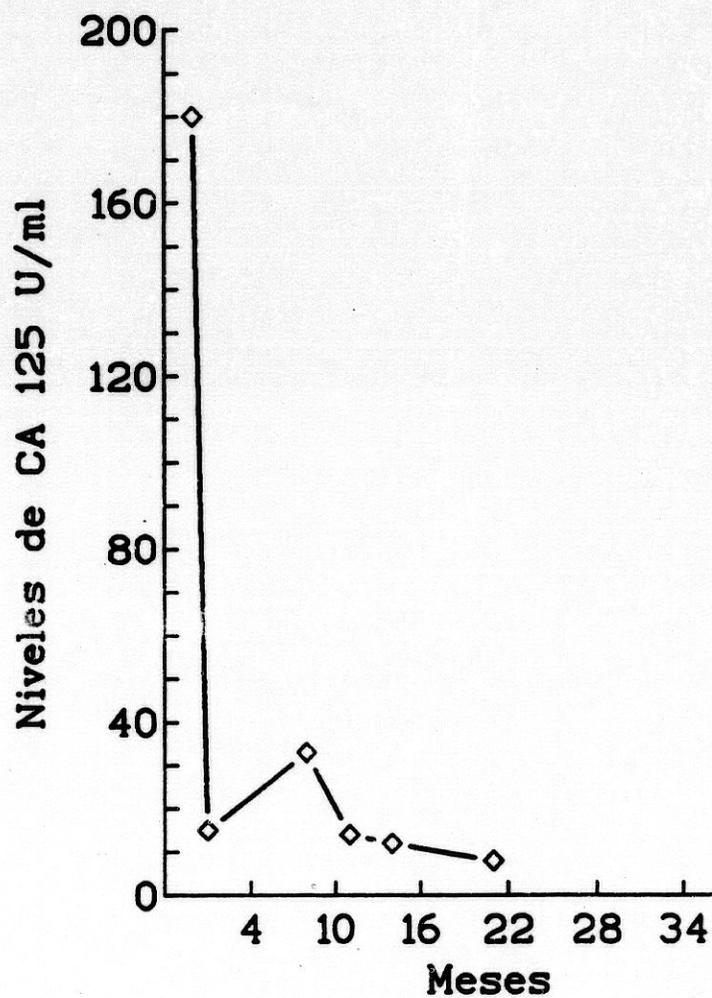


Figura 14. Evolución de los valores séricos en la paciente N° 18, que presentaba un adenocarcinoma mucinoso, estadio II-III. La paciente fue seguida por un período de 22 meses, alcanzándose valores mínimos de CA125 a los 22 meses, tras cirugía + quimioterapia + radioterapia.

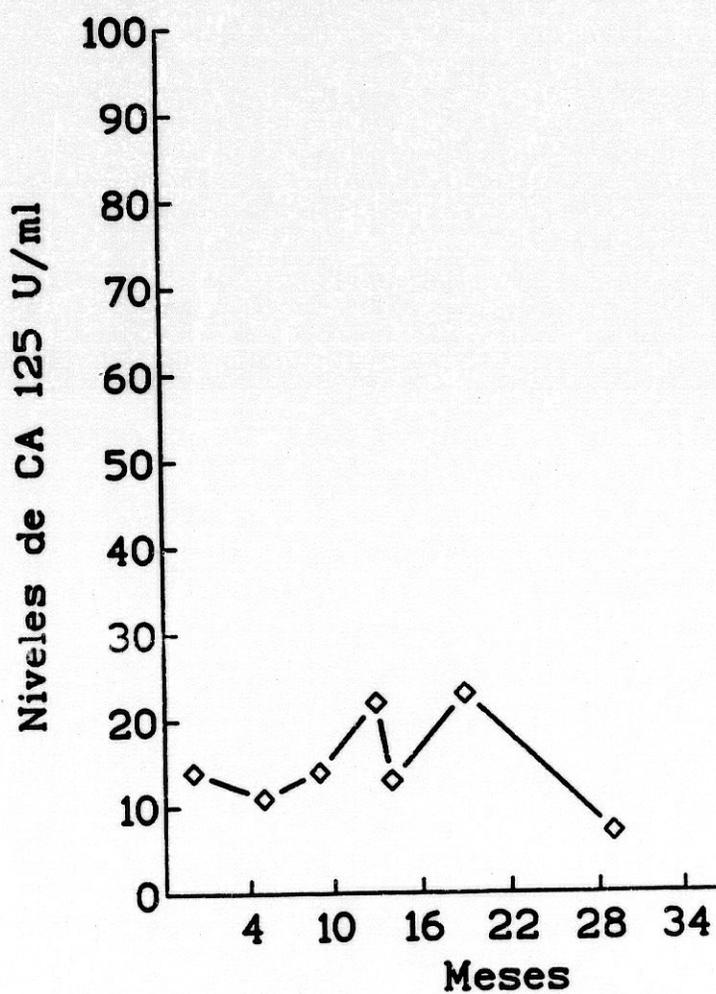


Figura 15. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 20 que presentaba un cistoadenocarcinoma seroso, estadio Ia. La paciente fue seguida por un período de 30 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el período de seguimiento tras cirugía + quimioterapia.

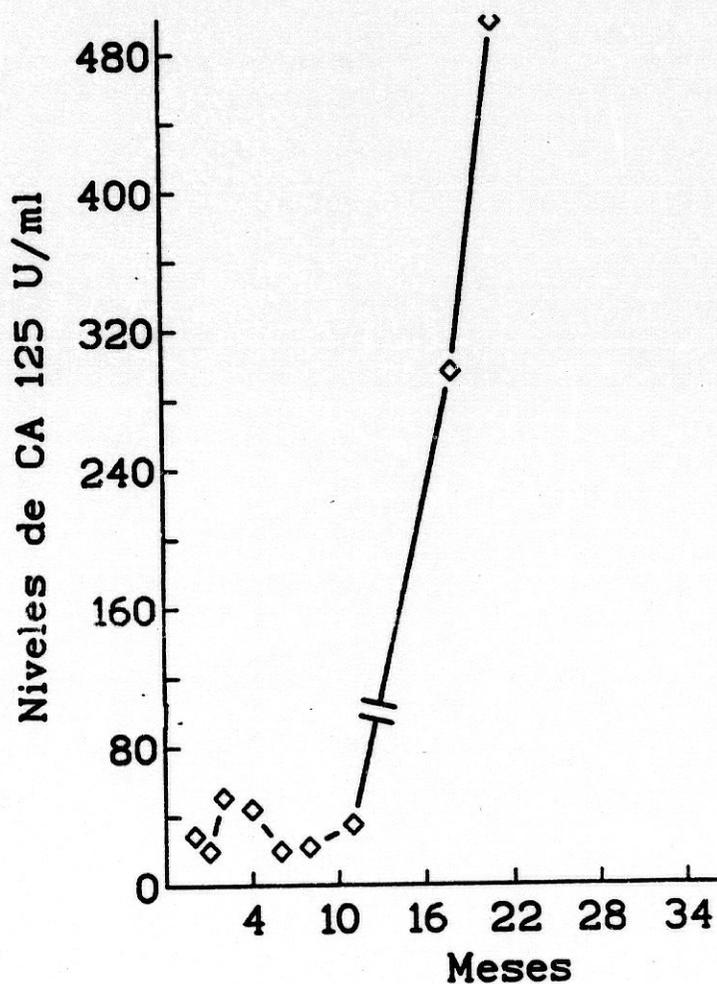


Figura 16. Evolución de los niveles de CA125 sérico en la paciente N° 21 que presentaba un "cáncer papiletero de tipo seroso de la trompa", cáncer de ovario, estadio III. La paciente fue seguida por un período de 16 meses alcanzándose valores mínimos de CA125 a los 3 meses tras cirugía + quimioterapia. Se observa una elevación de los valores de CA125 como consecuencia de metástasis hepática.

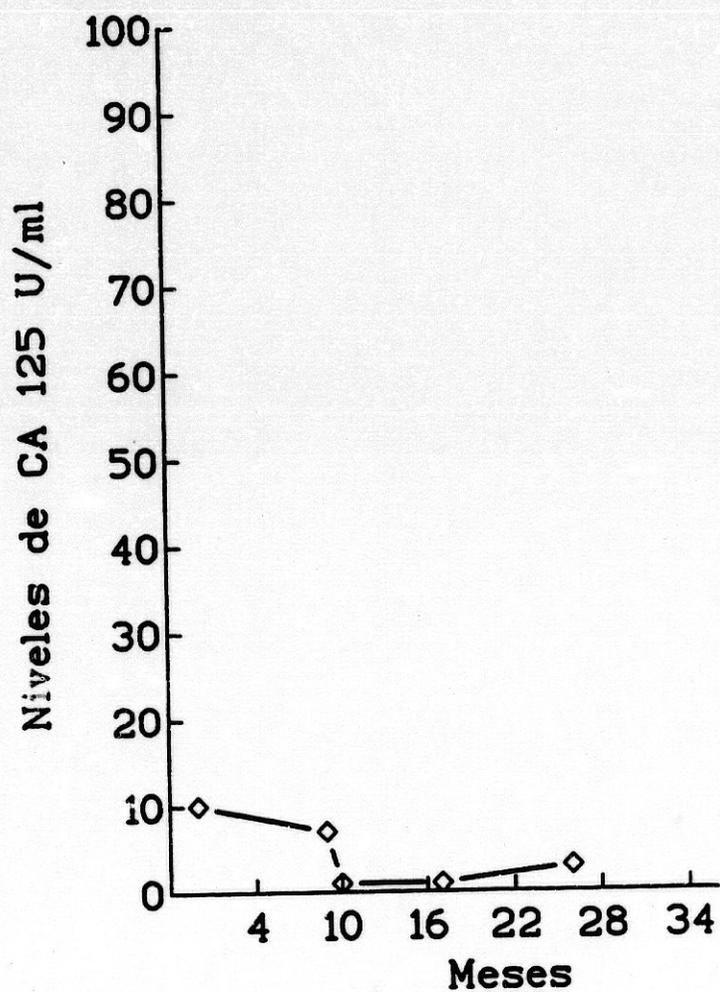


Figura 17. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 26 que presentaba un cistoadenocarcinoma seroso de ovario derecho, estadio III. La paciente fue seguida por un período de 26 meses teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía + quimioterapia + radioterapia.

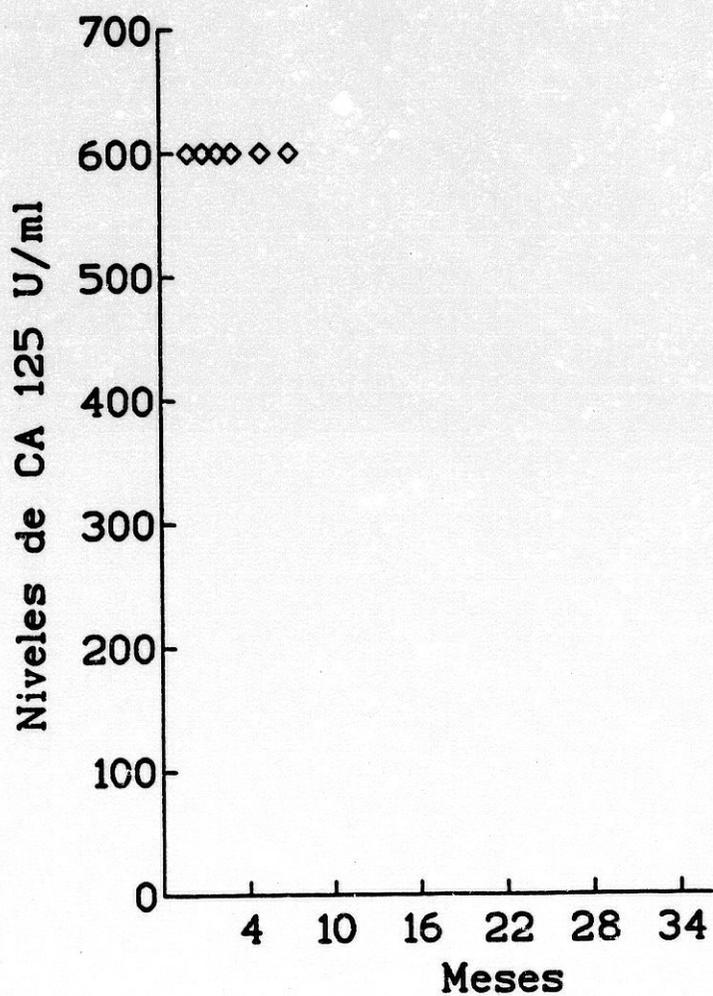
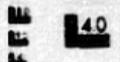
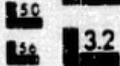


Figura 18. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 38 que presentaba un carcinoma endometroide bilateral, estadio IIb. La paciente fue seguida por un período de 9 meses, teniendo valores muy altos de CA125 durante todo el período de seguimiento, tras cirugía + quimioterapia.



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

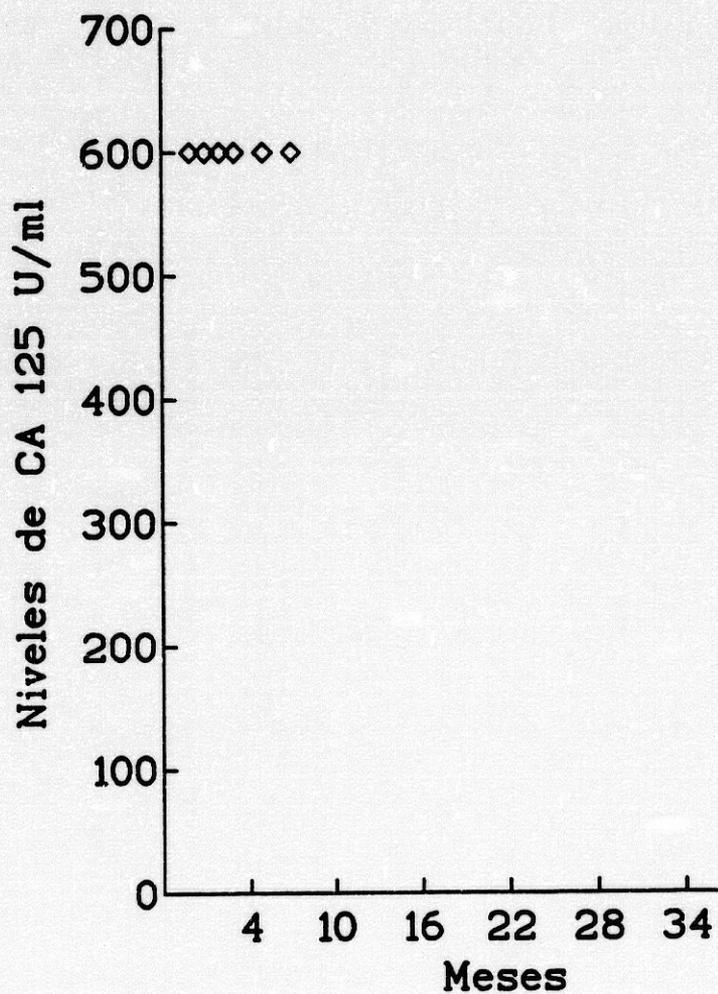


Figura 18. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 38 que presentaba un carcinoma endometroide bilateral, estadio IIb. La paciente fue seguida por un período de 9 meses, teniendo valores muy altos de CA125 durante todo el período de seguimiento, tras cirugía + quimioterapia.

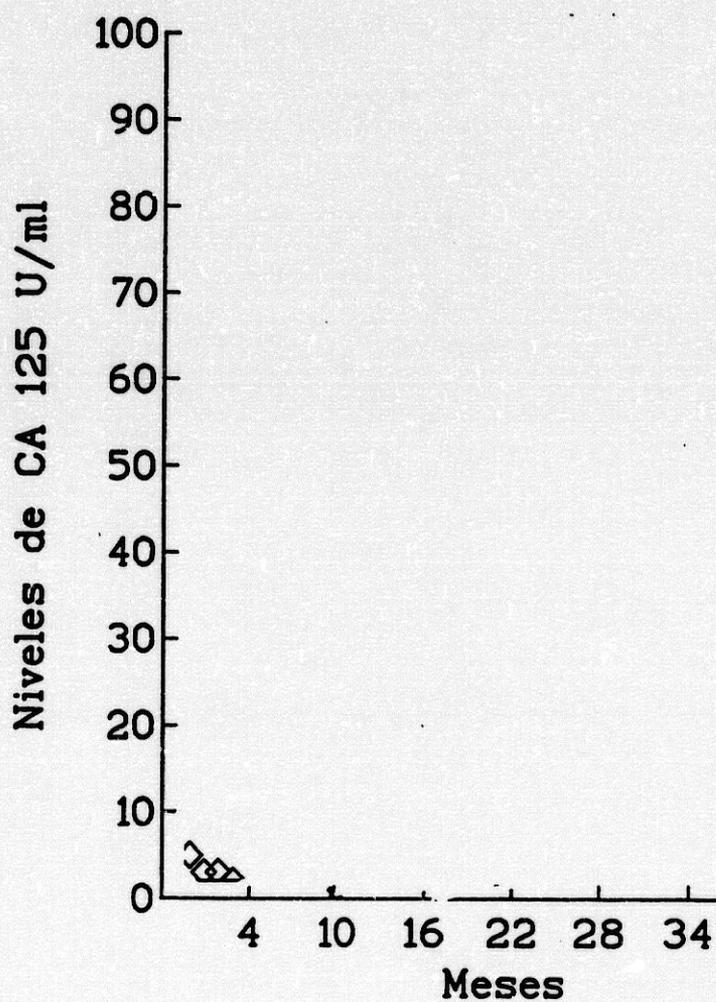


Figura 19. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 42 que presentaba un adenocarcinoma papilar seroso borderline, estadio Ic. La paciente fue seguida por un período de 4 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía + quimioterapia.

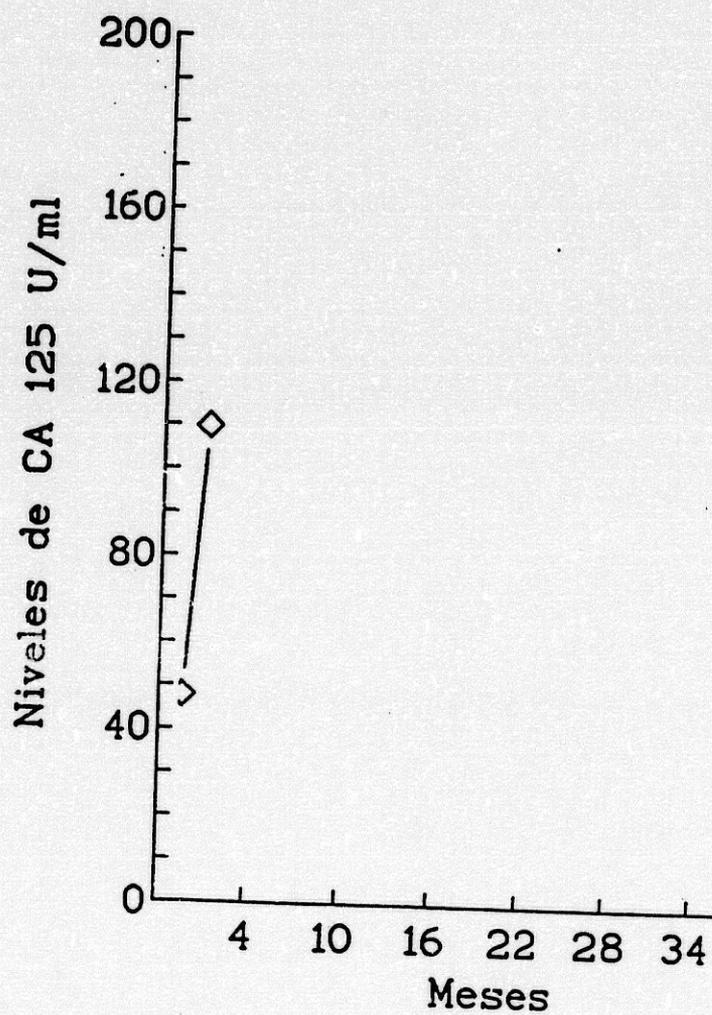


Figura 20. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 47 que presentaba un carcinoma bilateral endometroide, estadio III. La paciente fue seguida por un periodo de 2 meses, observándose elevación de los niveles de CA125, tras cirugía + quimioterapia + radioterapia, como consecuencia de una probable recidiva metástasis de la neo ovárica.

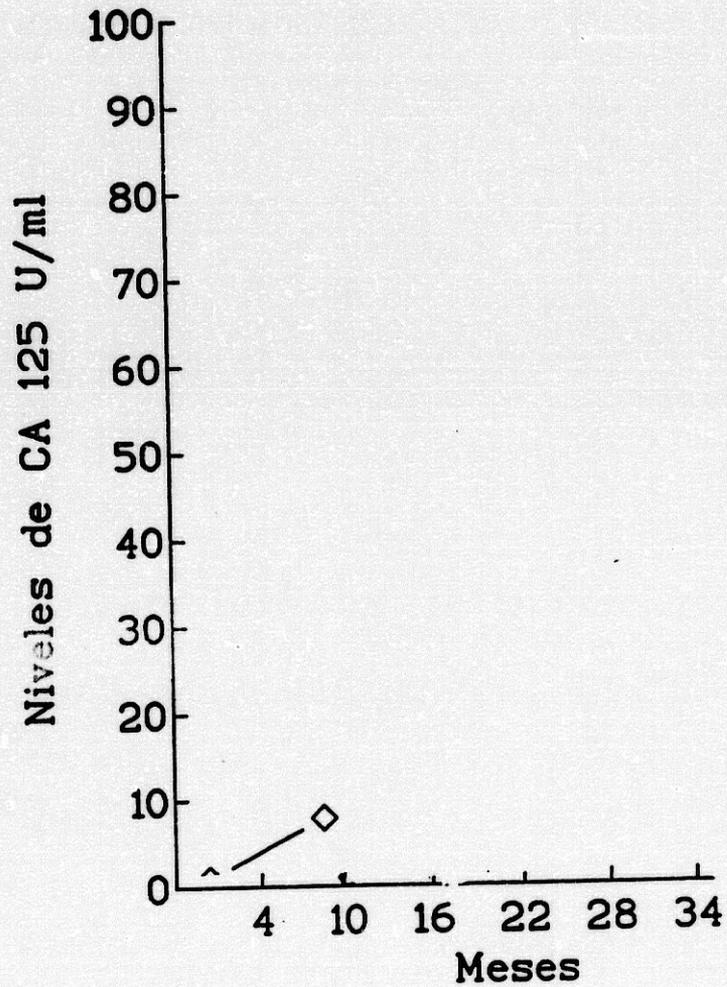


Figura 21. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 48 que presentaba un carcinoma de células claras que afecta a ambos ovarios, estadio III. La paciente fue seguida por un período de 9 meses teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía + quimioterapia + radioterapia.

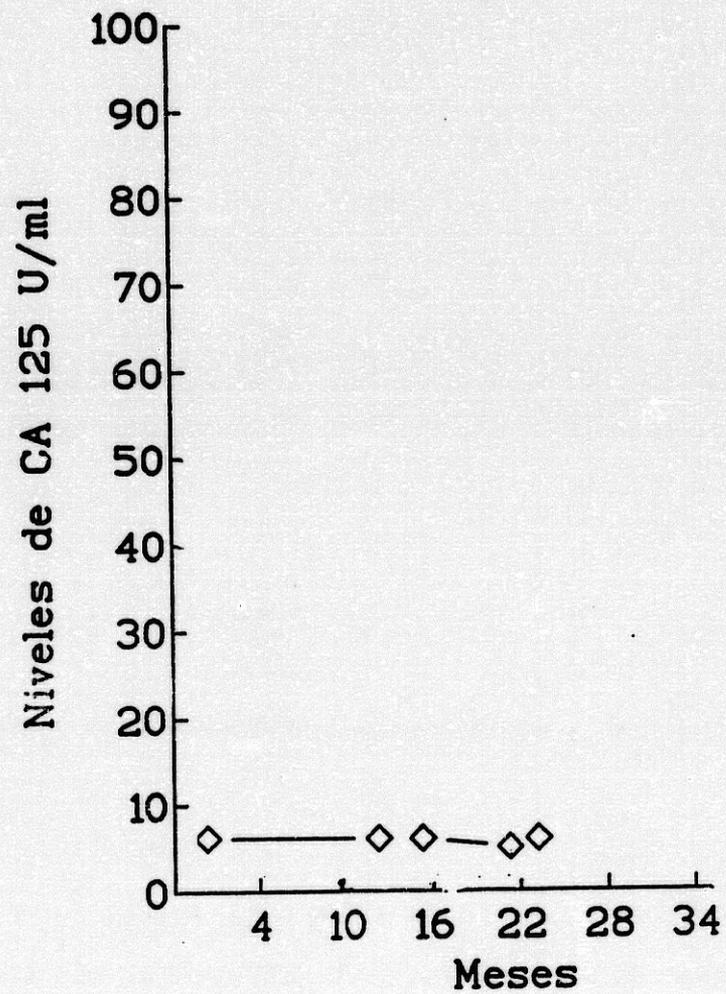


Figura 22. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 49 que presentaba un cistoadenoma mucinoso de ovario derecho, estadio Ic. La paciente fue seguida por un período de 24 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía + quimioterapia.

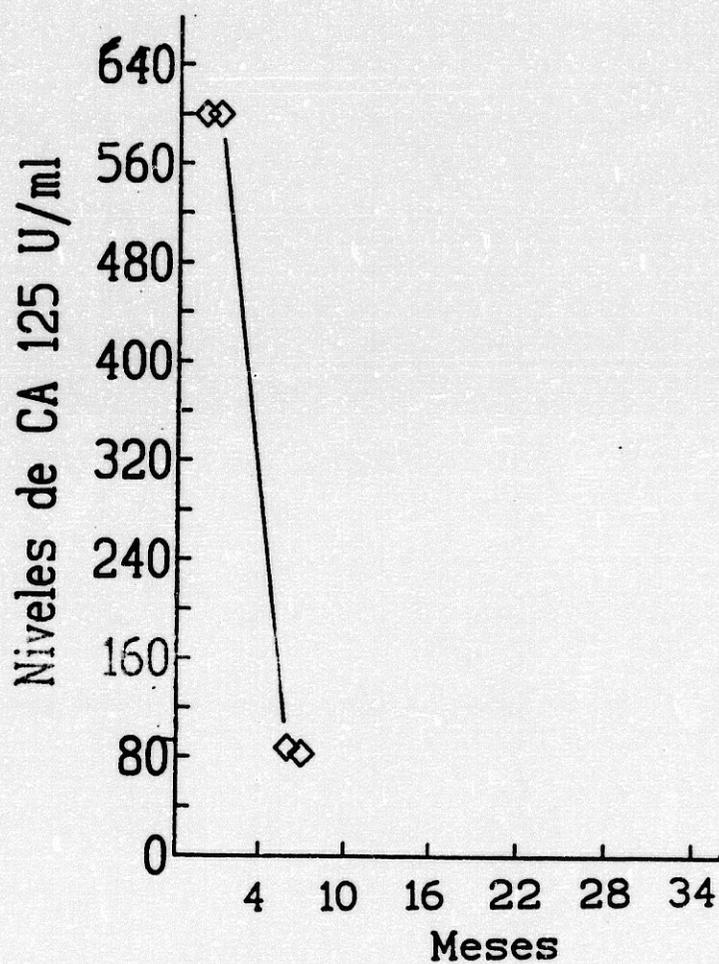


Figura 23. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 51 que presentaba un adenocarcinoma endometroide. La paciente fue seguida por un periodo de 8 meses, alcanzándose valores mínimos de CA125 a los 7 meses tras cirugía + quimioterapia.

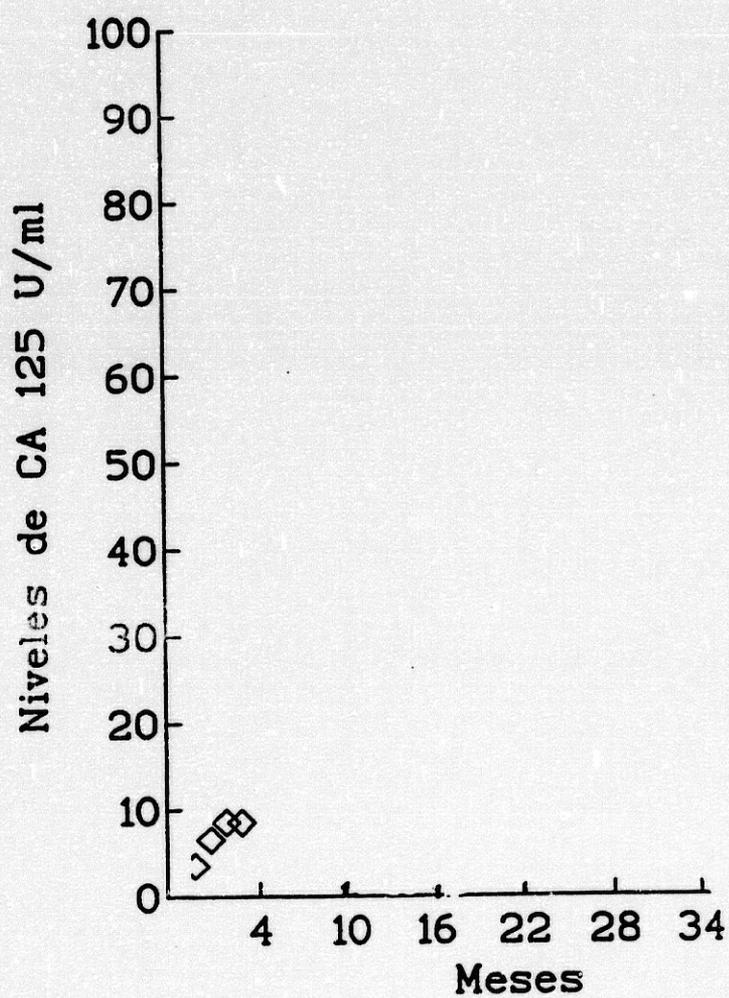


Figura 24. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 53 que presentaba un cáncer endometroide ovárico, estadio III-IV. La paciente fue seguida por un período de 4 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento, tras cirugía + quimioterapia.

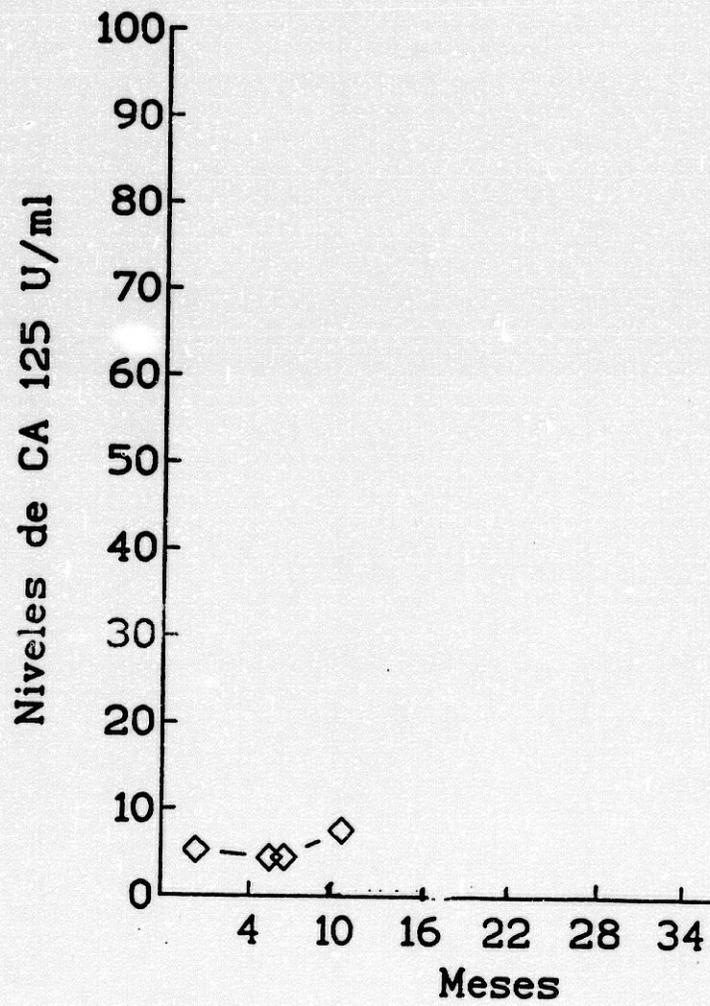


Figura 25. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 54 que presentaba un carcinoma de células claras. La paciente fue seguida por un periodo de 11 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía + quimioterapia.

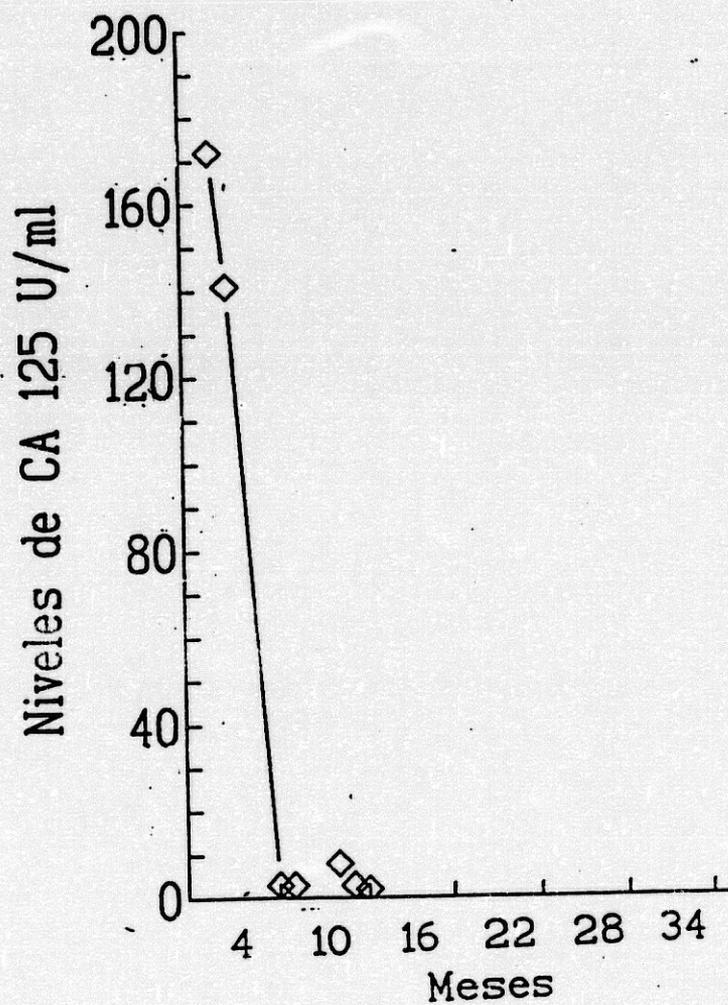


Figura 26. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 55 que presentaba un carcinoma seroso papilar. La paciente fue seguida por un período de 12 meses, alcanzando valores mínimos de CA125 a los 6 meses, tras cirugía + quimioterapia.

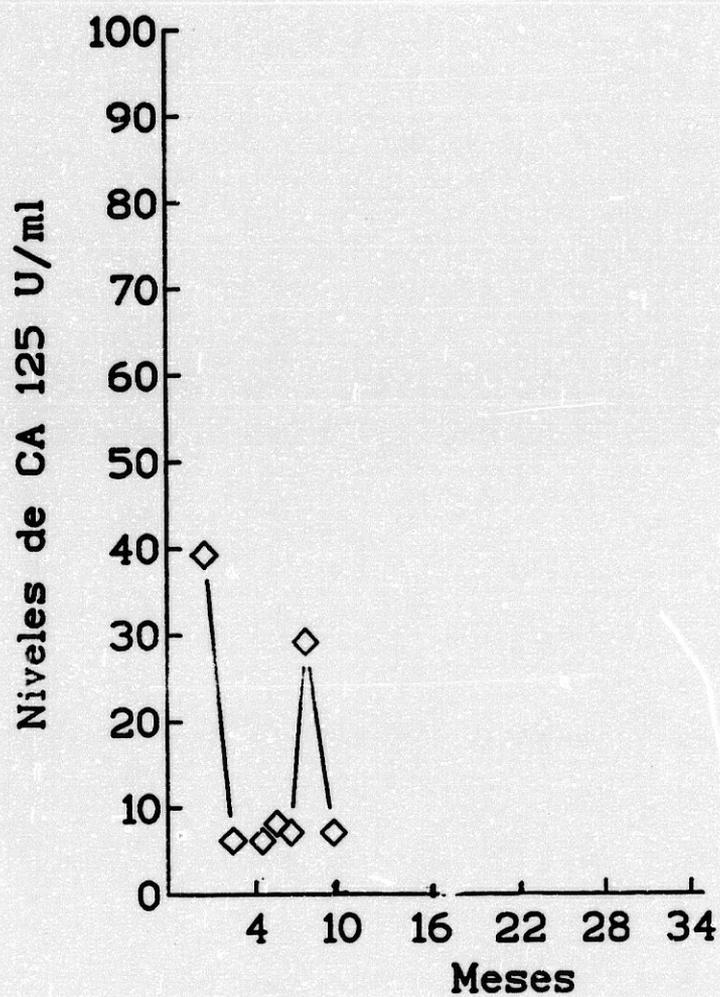


Figura 27. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 56 que presentaba un cistoadenocarcinoma mucinoso de ovario, estadio III. La paciente fue seguida por un período de 10 meses alcanzando valores mínimos a los 3 meses tras cirugía + quimioterapia.

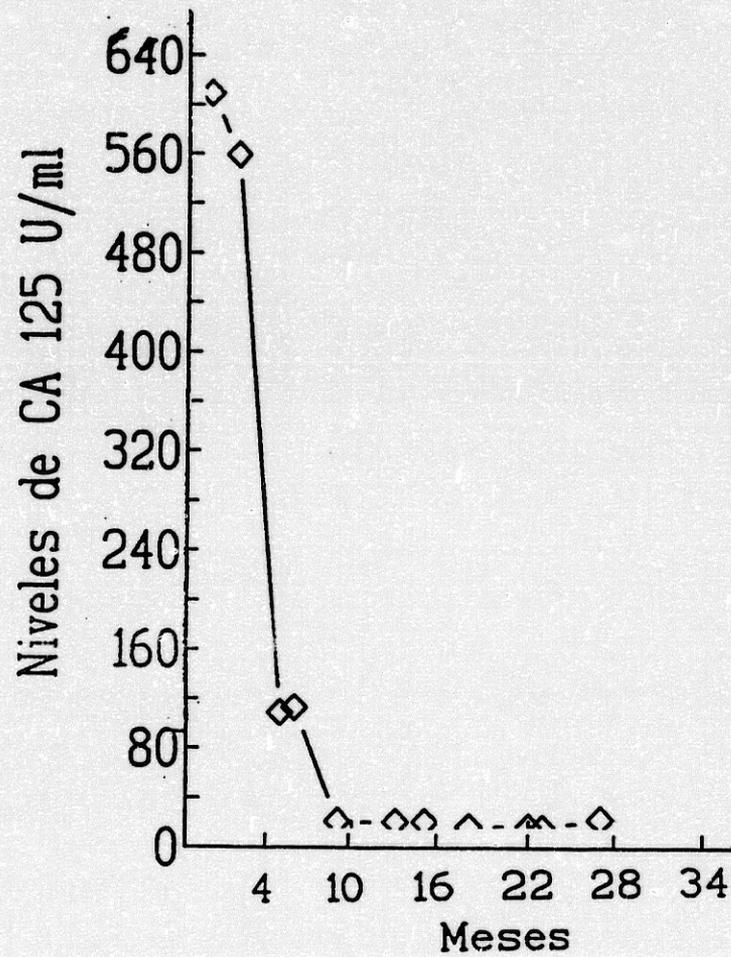


Figura 28. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 60 que presentaba un adenocarcinoma seroso, estadio IIIc. La paciente fue seguida por un período de 28 meses, alcanzando valores mínimos de CA125 a los 18 meses tras cirugía + quimioterapia.

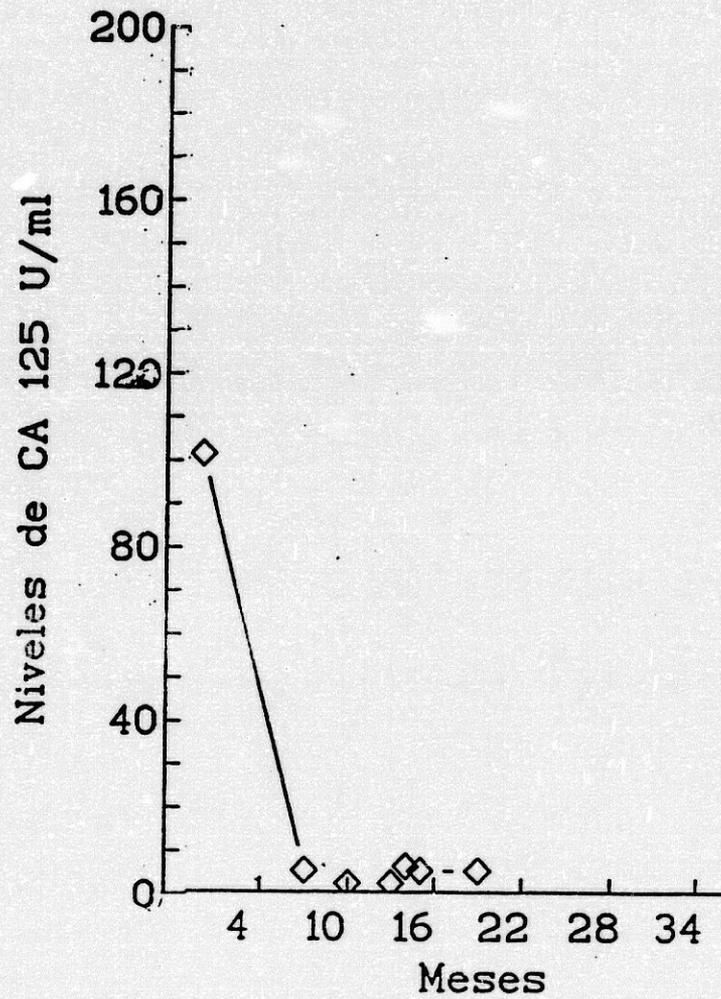


Figura 29. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 67 que presentaba un cistoadenocarcinoma mucinoso, estadio IIC. La paciente fue seguida por un período de 20 meses, alcanzándose valores de CA125 a los 8 meses tras cirugía + quimioterapia + radioterapia.

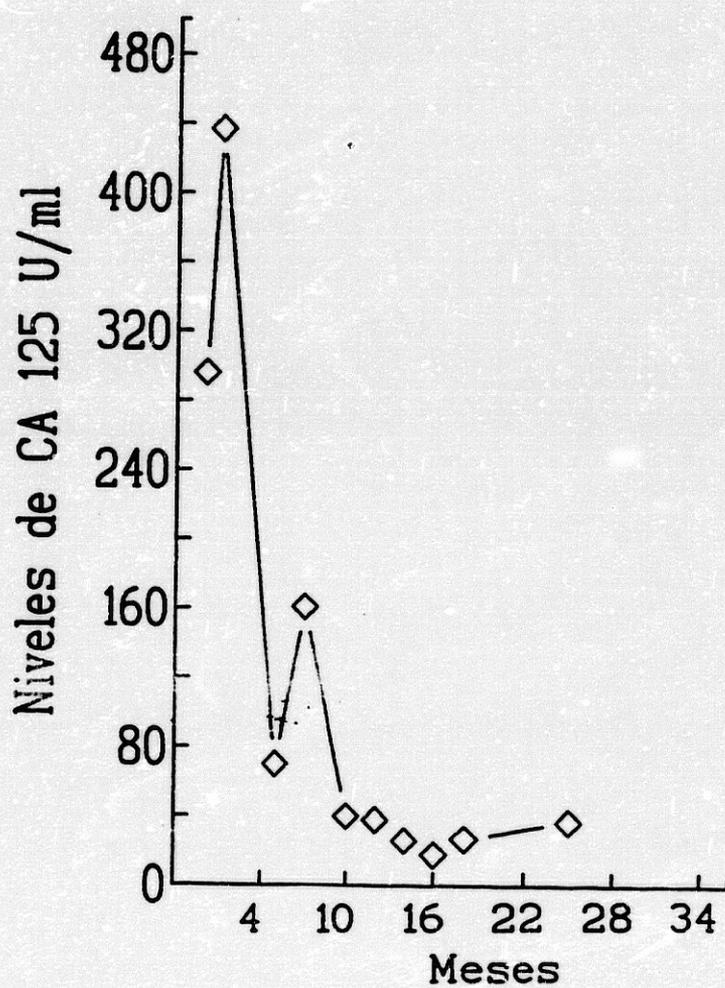


Figura 30. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 69 que presentaba un carcinoma endometroide estadio IV. La paciente fue seguida por un período de 26 meses alcanzando valores mínimos de CA125 a los 16 meses tras cirugía + quimioterapia.

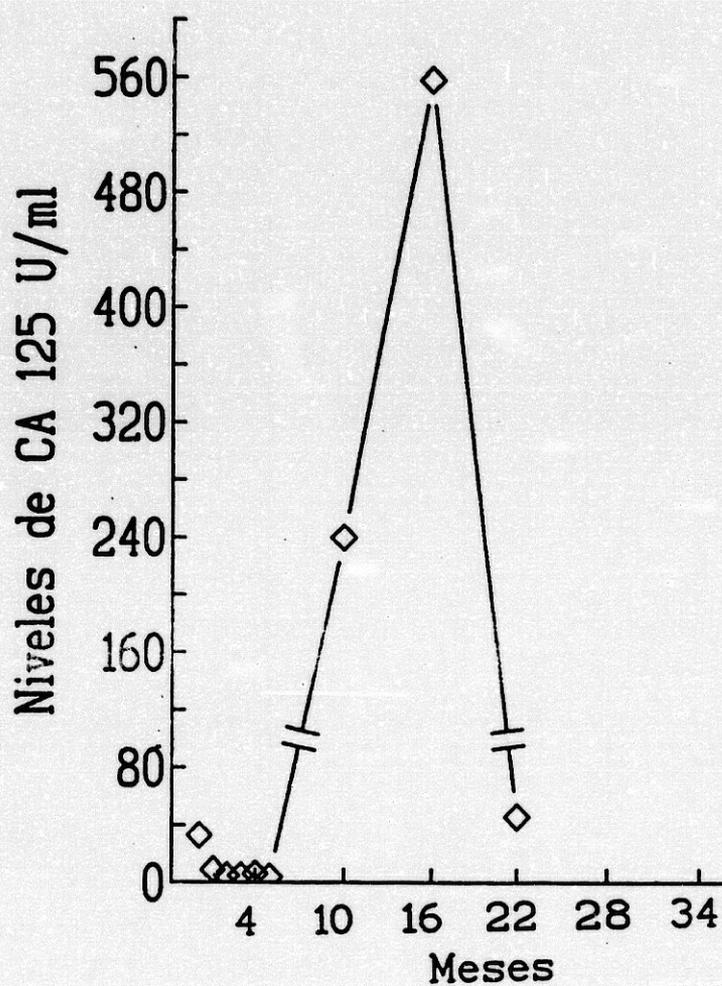


Figura 31. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 70 que presentaba un adenocarcinoma seroso de ovario, estadio III. La paciente fue seguida por un periodo de 22 meses alcanzando valores mínimos de CA125 después se observa una elevación de CA125 es probable como consecuencia de metástasis pélvica (más en pelvis izquierda).

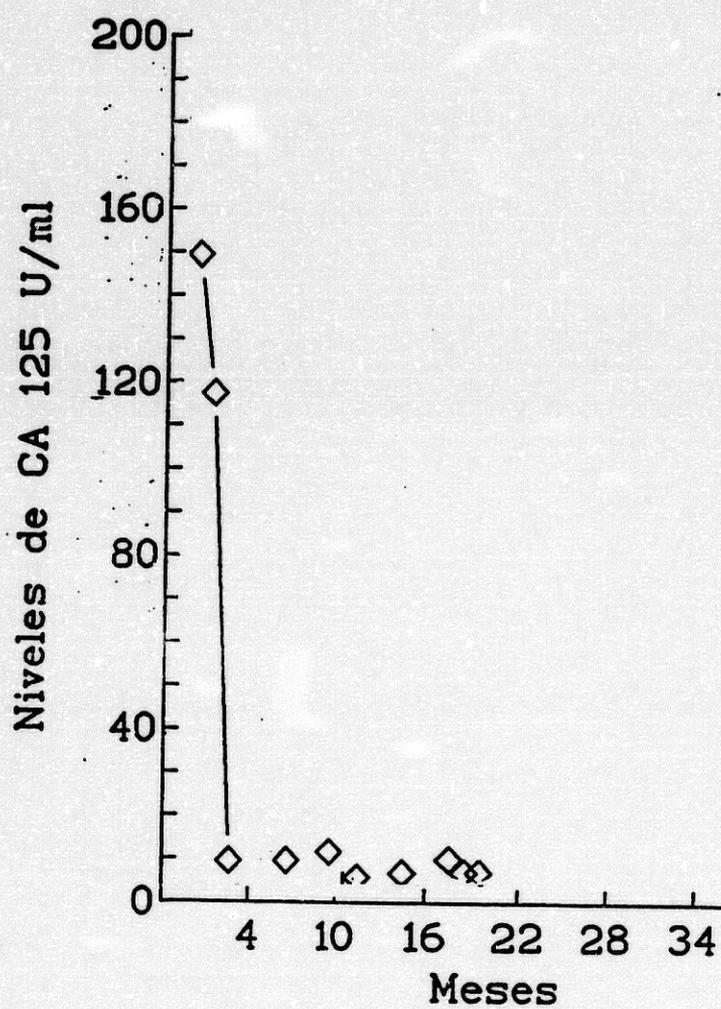


Figura 32. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 71 que presentaba un carcinoma endometroide bilateral de ovario, estadio IV. La paciente fue seguida por un periodo de 20 meses alcanzándose valores mínimos de CA125 a los 3 meses tras cirugía + quimioterapia.

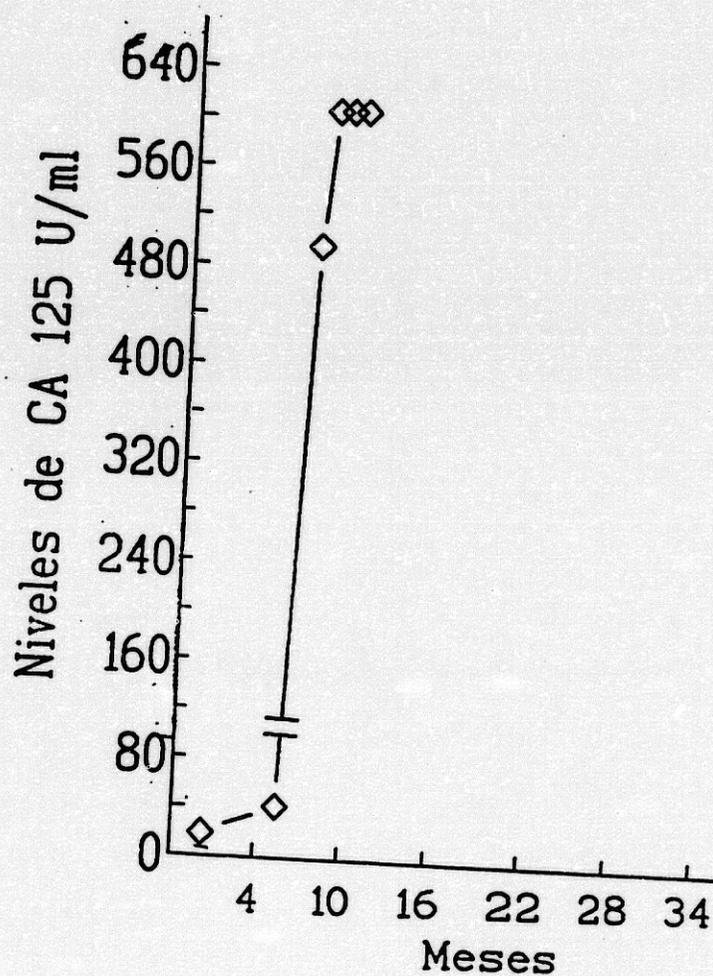


Figura 33. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 73 que presentaba un carcinoma endometroide de ovario izquierdo, estadio IV. La paciente fue seguida por un período de 10 meses, se observa una elevación de los niveles de CA125 tras un período de normalización debido a metástasis retroperitoneal y pleural.

En la tabla 24, están desarrollados los niveles séricos de CA125 en el período de seguimiento tras el tratamiento quirúrgico y durante el tratamiento quimioterapéutico. En la tabla figura el número de identificación de las pacientes según el protocolo, los niveles de CA125 para cada paciente durante el seguimiento, el rango o promedio de los valores y la situación clínica de la enfermedad.

Tabla 24. Niveles de CA125 según tipo de tratamiento (durante quimioterapia)

Nº identif.	Niveles de CA125	Rango de CA125	Situación enfermedad
5	13-336*	13-336	R
7	65*-65-33-32-154-23.5-74-23.3-53-53-49	65-49	M
8	59-65.6-91*-91-34-41	59-34	M
9*	300-390->600-276-359-428.8-483.9-550-390	300-390	M
10	36-26-51.3-41.6-36-12-12-12-13-13-13	36-10	N
12	600-550-70.6-41-6.8-33-33.5-33	600-33	N
22	9.8-6.8-6-6-1-5-5	9.8-5	N
34	41-230-818-500-550*-230	41-230	M
35	14.3-8.7-14.3	14.3-8.7	N
36	27-8.7	27-8.7	N
44	408-50-50-16-15-17-17	408-17	N
58	10-4-4-4-3-5-3	10-5	N
59	27-29-126*-46-46-108	27-108	M
61	>600, 168-168-35-25	>600-25	N
62	>600-27-20	>600-20	N
64	>600->600-125-57	>600-57	B.R
66	158.3-37.46-11.43-10	158-10	N
74	1-24*	1-24	M

N= Ausente; M= Metástasis; R= Recidiva pélvica; B.R= Buena respuesta

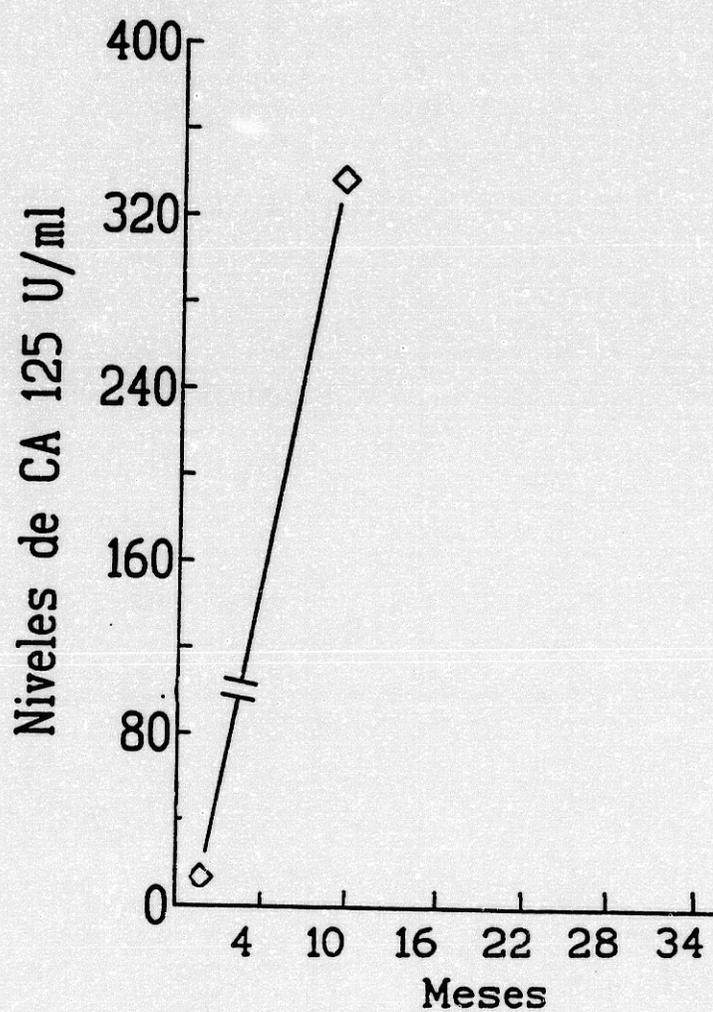


Figura 34. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 5, que presentaba un carcinoma endometroide, estadio Ia. La paciente fue seguida por un período de 10 meses, alcanzándose valores mínimos de CA125 a los 2 meses tras la cirugía + quimioterapia se observa elevación de los niveles de CA125 como consecuencia de la recidiva pélvica.

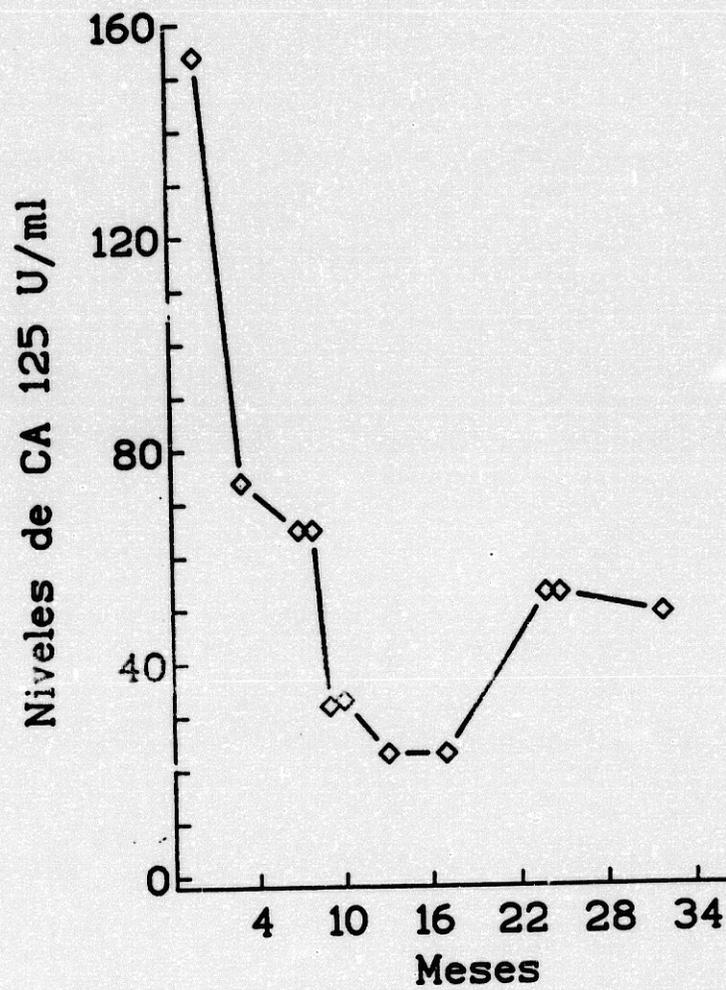


Figura 35. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 7, que presentaba un cistoadenocarcinoma de ovario. La paciente fue seguida por un periodo de 34 meses, alcanzándose valores mínimos de CA125 a los 4 meses tras cirugía + quimioterapia.

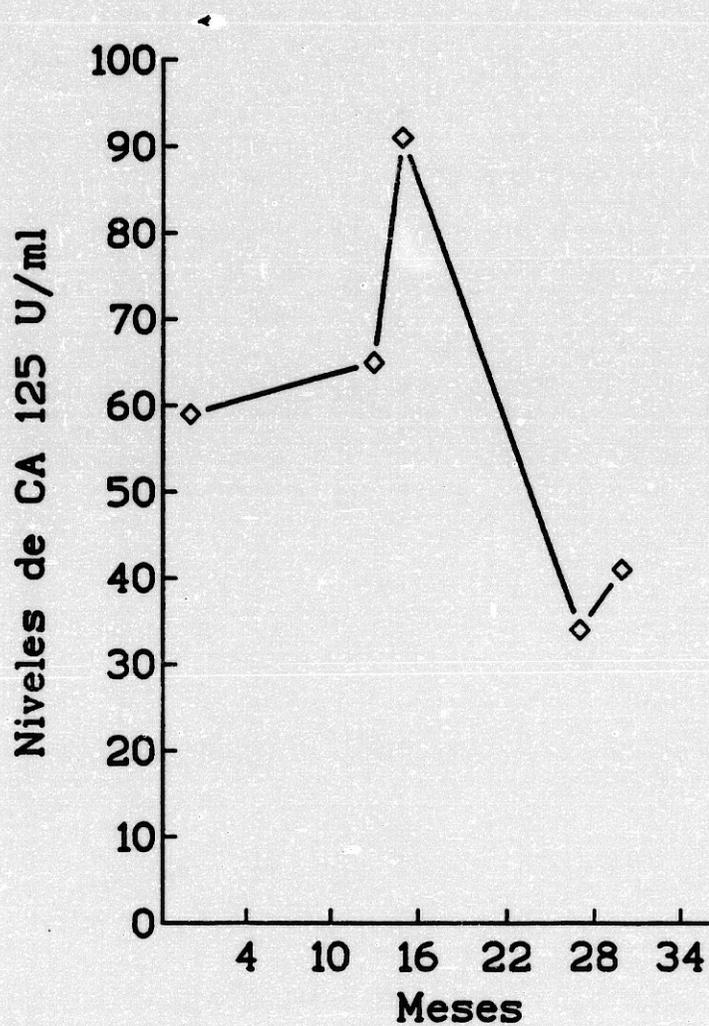


Figura 36. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 8, que presentaba un adenocarcinoma endometroide de ovario, estadio Ia. La paciente fue seguida por un período de 30 meses, alcanzándose valores mínimos de CA125 a los 28 meses tras cirugía + radioterapia + quimioterapia.

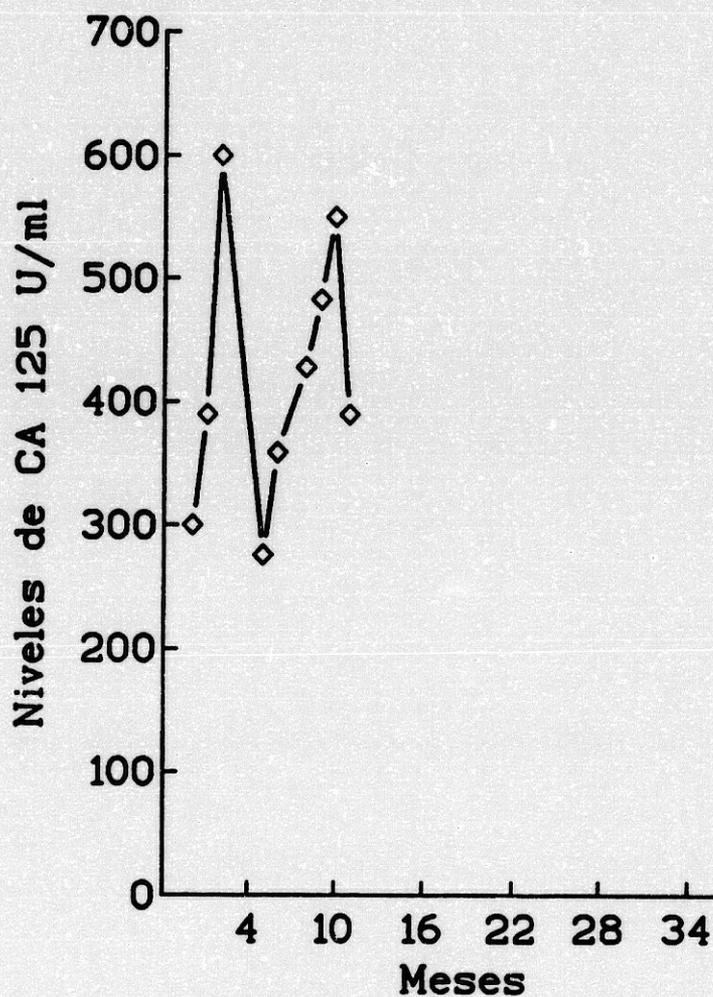


Figura 37. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 9, que presentaba un adenofibroma seroso de ovario, estadio IV. La paciente fue seguida por un periodo de 12 meses, alcanzándose valores mínimos de CA125 a los 6 meses tras cirugía + quimioterapia.

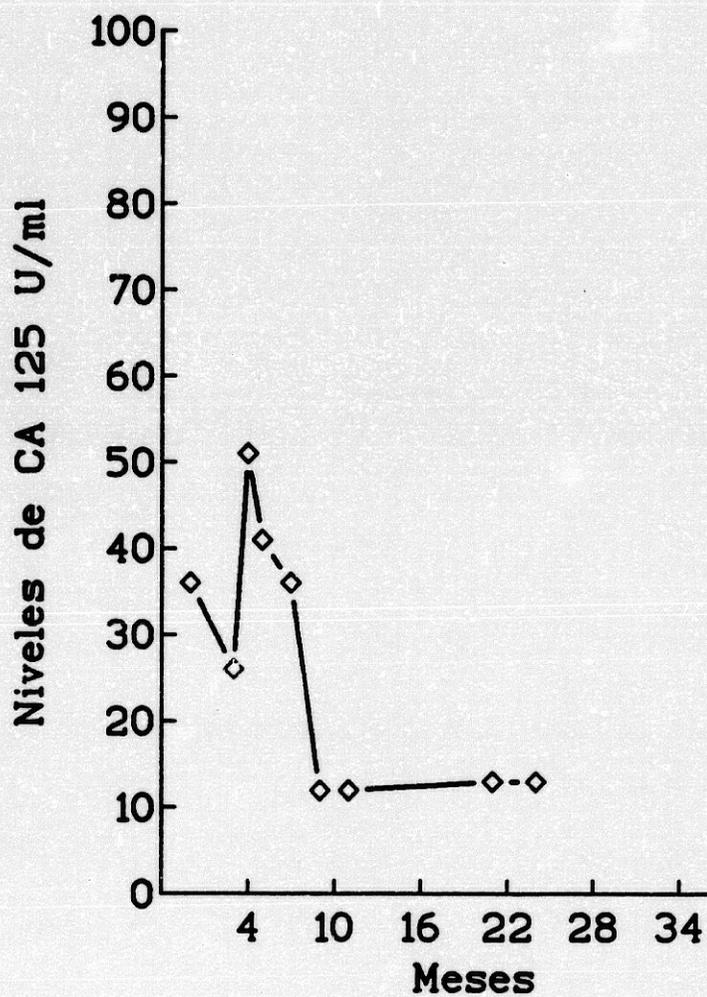


Figura 38. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 10, que presentaba un cistoadenocarcinoma mucinoso de ovario, estadio III. La paciente fue seguida por un periodo de 26 meses, alcanzándose valores mínimos de CA125 a los 10 meses tras cirugía + quimioterapia.

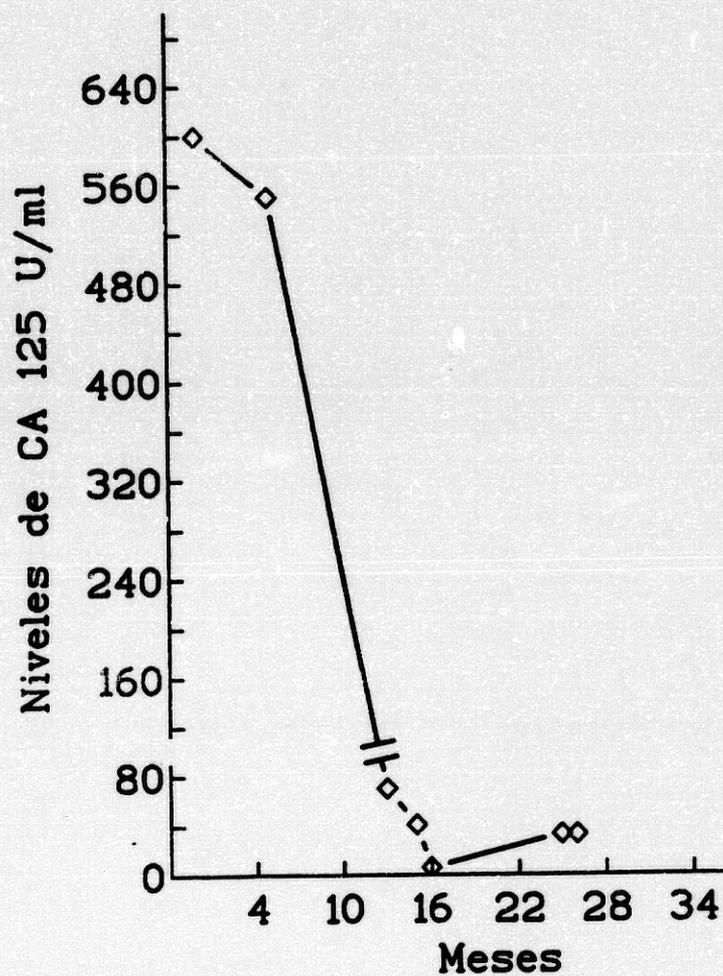


Figura 39. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 12, que presentaba un cistoadenocarcinoma seroso, estadio III-IV. La paciente fue seguida por un período de 28 meses, alcanzándose valores mínimos de CA125 a los 16 meses tras cirugía + quimioterapia + radioterapia.

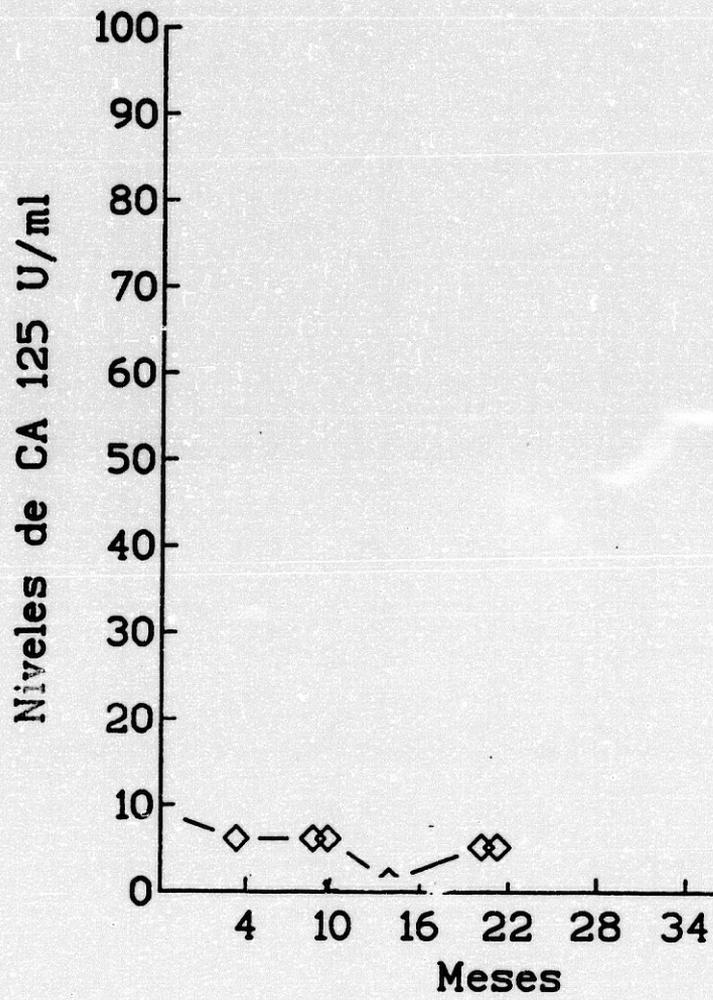


Figura 40. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 22 que presentaba un tumor de ovárico de la granulosa. La paciente fue seguida por un período de 22 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía + quimioterapia.

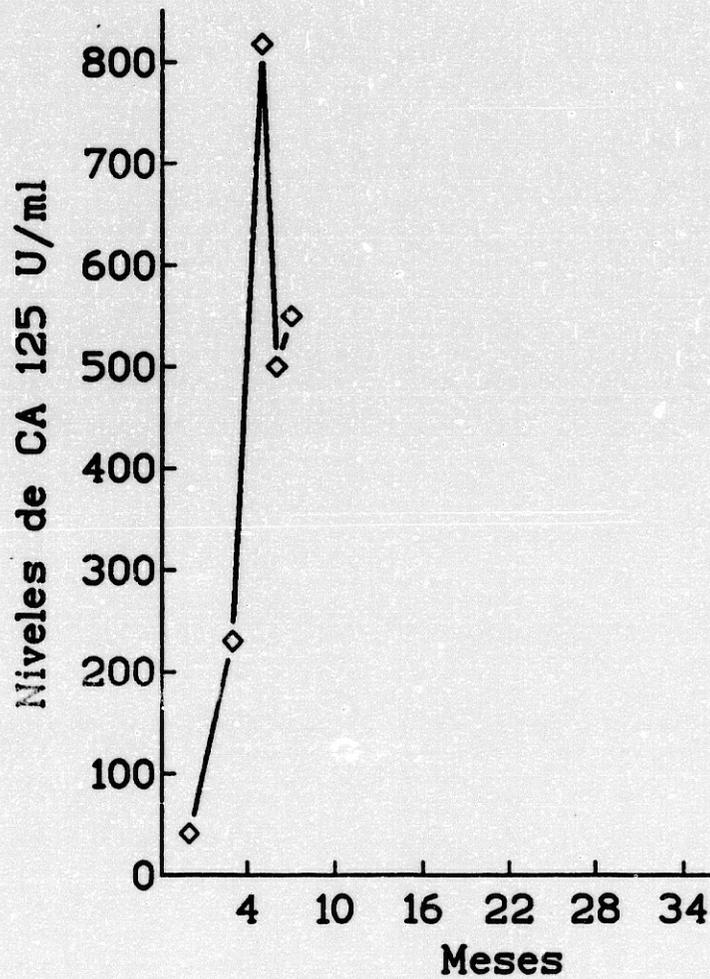


Figura 41. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 34 que presentaba un adenocarcinoma moderadamente diferenciado de predominio endometroide, estadio III. La paciente fue seguida por un período de 8 meses, después de un período de niveles bajos de CA125, comenzó la elevación de los niveles de CA125 a cifras muy altas como consecuencia de invasión peritoneal, tras cirugía + quimioterapia + radioterapia.

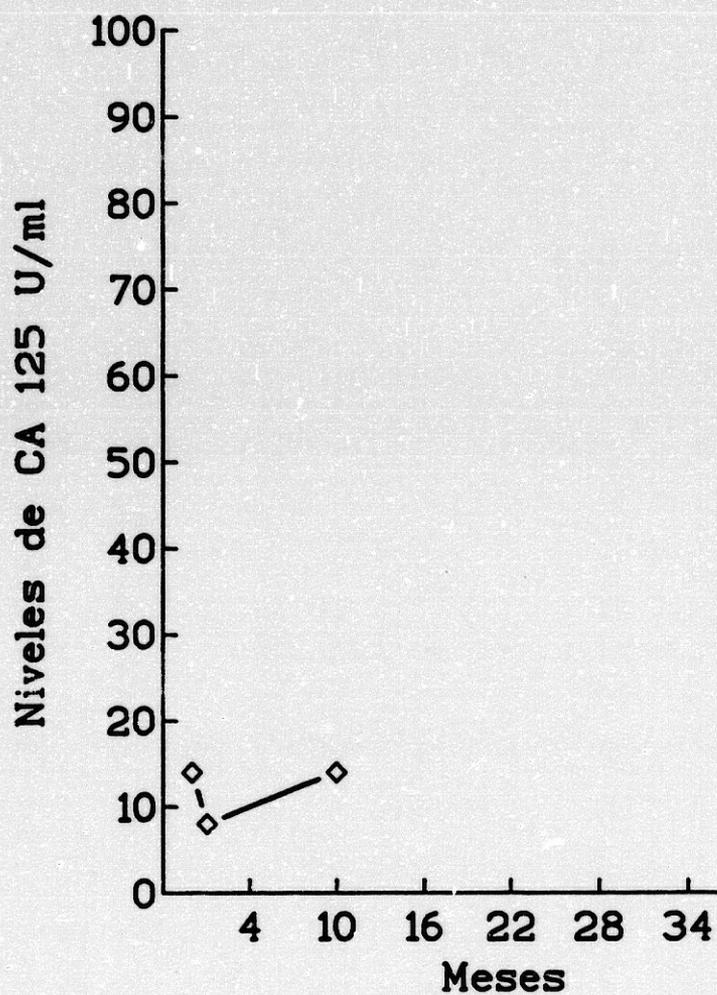


Figura 42. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 35, que presentaba un cistoadenocarcinoma papilar seroso de ovario derecho, estadio IIIb. La paciente fue seguida por un periodo de 10 meses, teniendo niveles mínimos de CA125 durante todo el tiempo se seguimiento tras cirugía + quimioterapia.

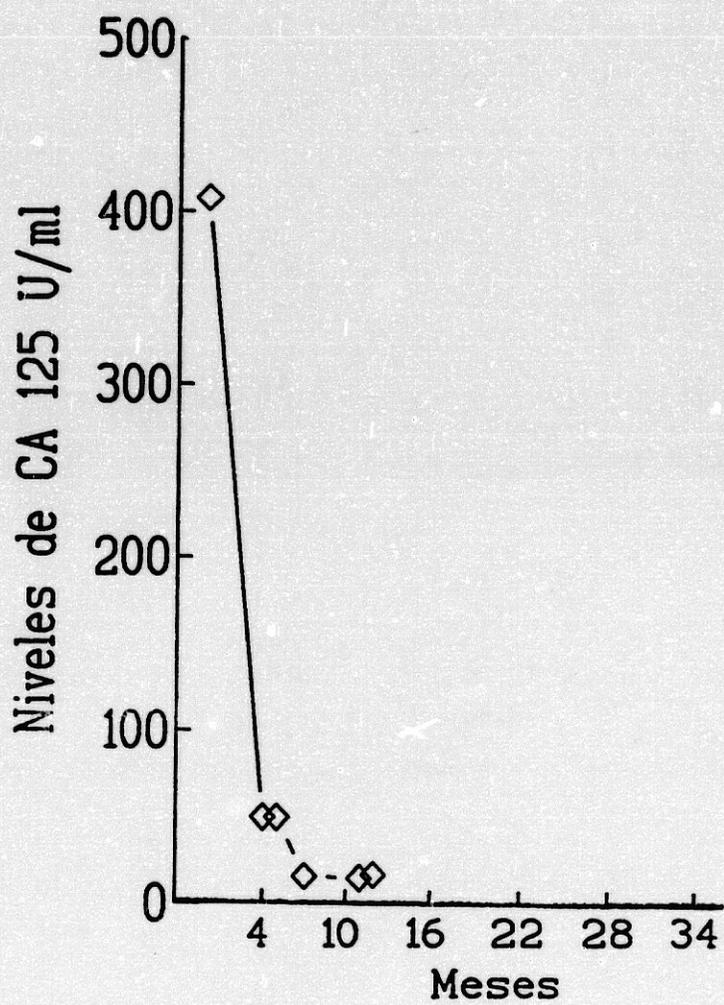


Figura 43. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 44, que presentaba un carcinoma endometroide, estadio III-IV. La paciente fue seguida por un periodo de 12 meses, alcanzándose valores mínimos de CA125 a los 6 meses tras cirugía + quimioterapia.

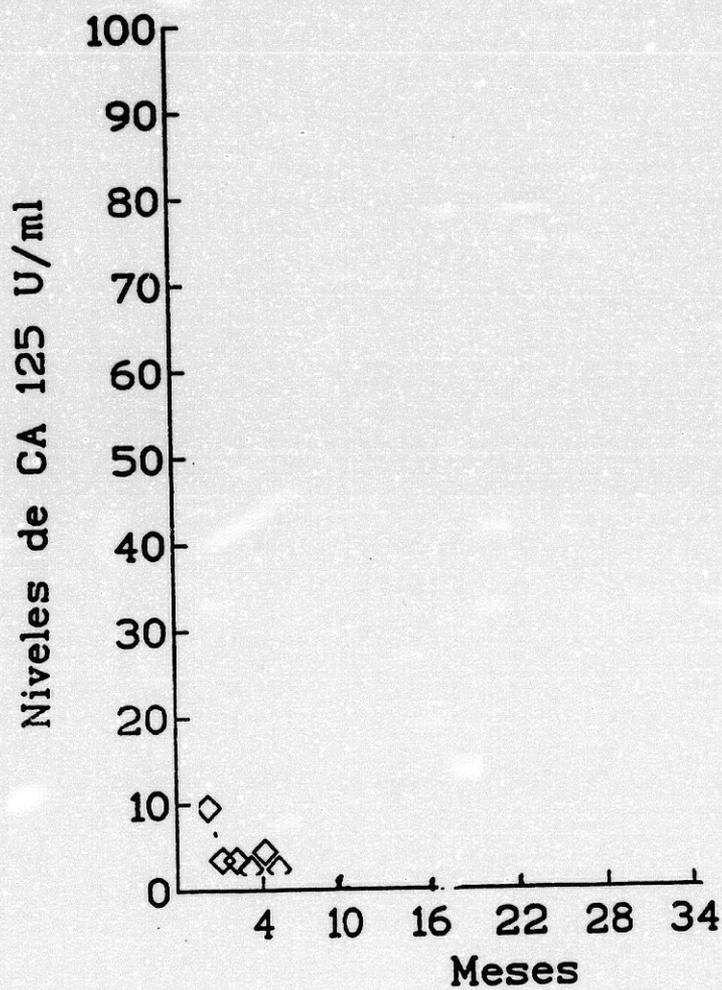


Figura 44. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 58, que presentaba un cistoadenocarcinoma seroso papilefero de ovario derecho, estadio Ic. La paciente fue seguida por un período de 6 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía + quimioterapia.

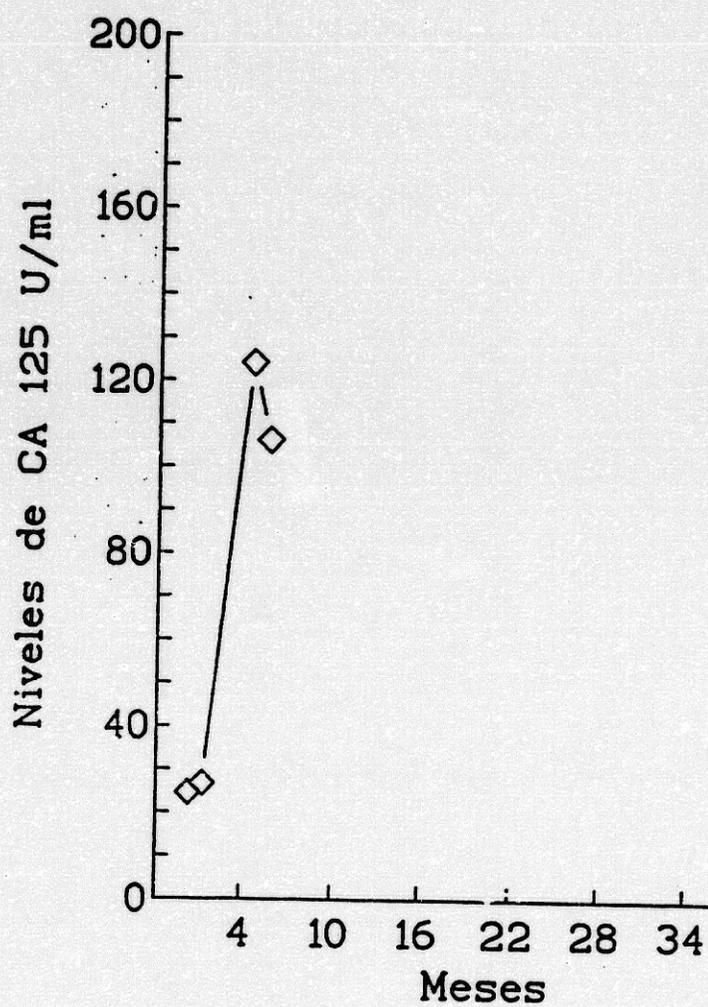


Figura 45. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 59, que presentaba un adenocarcinoma de células claras de ovario, estadio III. La paciente fue seguida por un período de 6 meses, se observa una elevación de los niveles de CA125, como consecuencia de metástasis hepática.

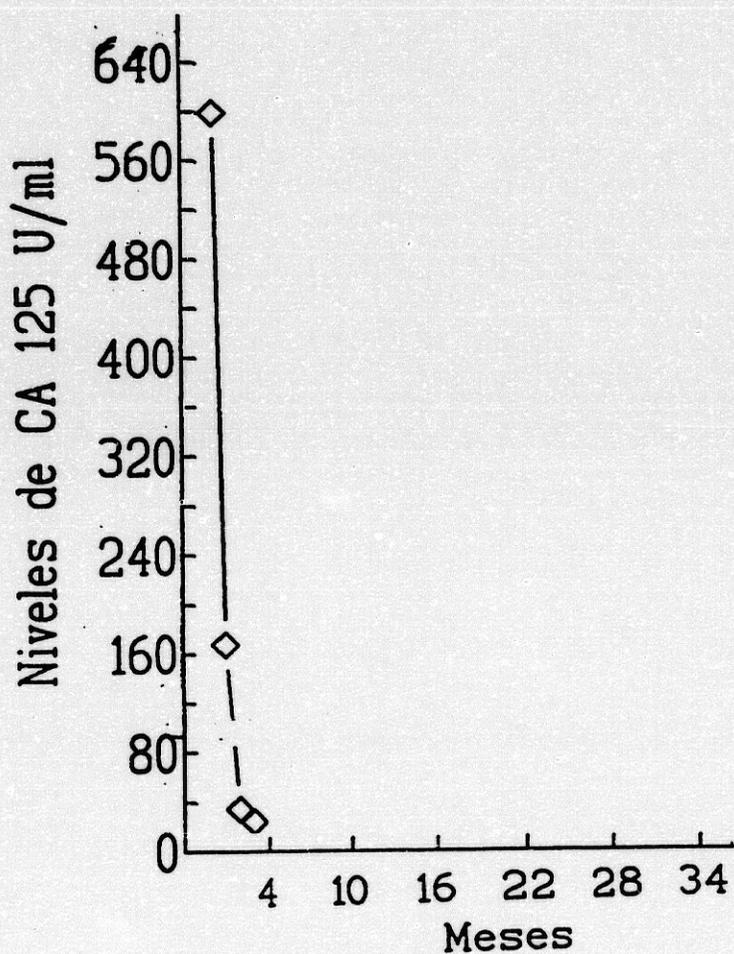


Figura 46. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 61, que presentaba un carcinoma seroso papilar, estadio III. La paciente fue seguida por un período de 3 meses, alcanzando valores mínimos de CA125 a los 3 meses tras cirugía + quimioterapia.

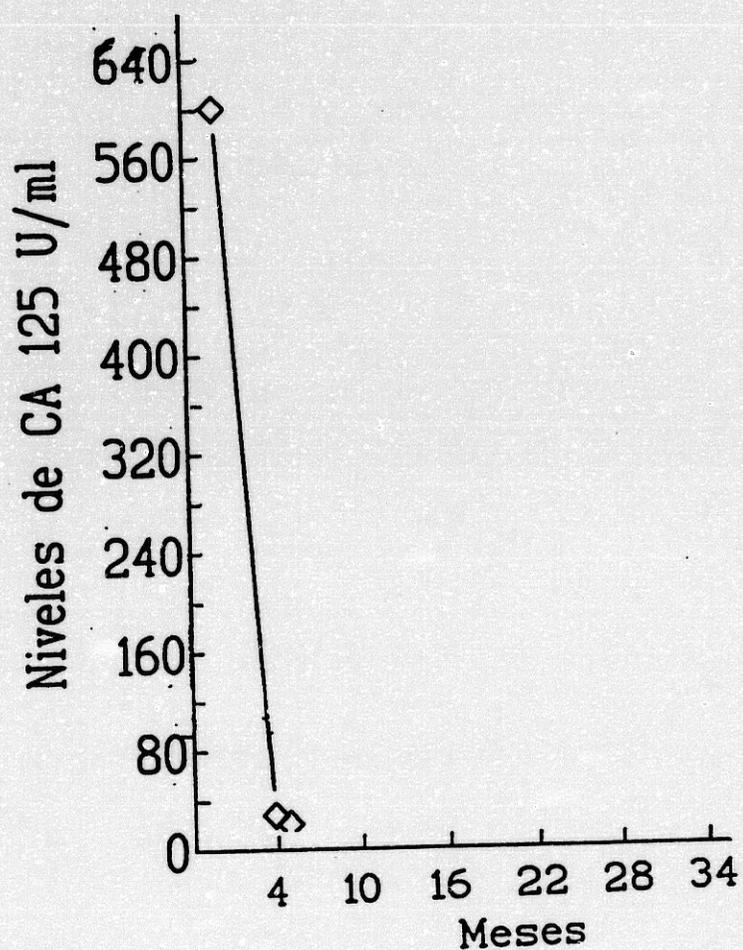


Figura 47. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 62, que presentaba un adenocarcinoma de ovario, estadio IV. La paciente fue seguida por un período de 6 meses, alcanzándose valores mínimos de CA125 a los 4 meses tras cirugía + quimioterapia.

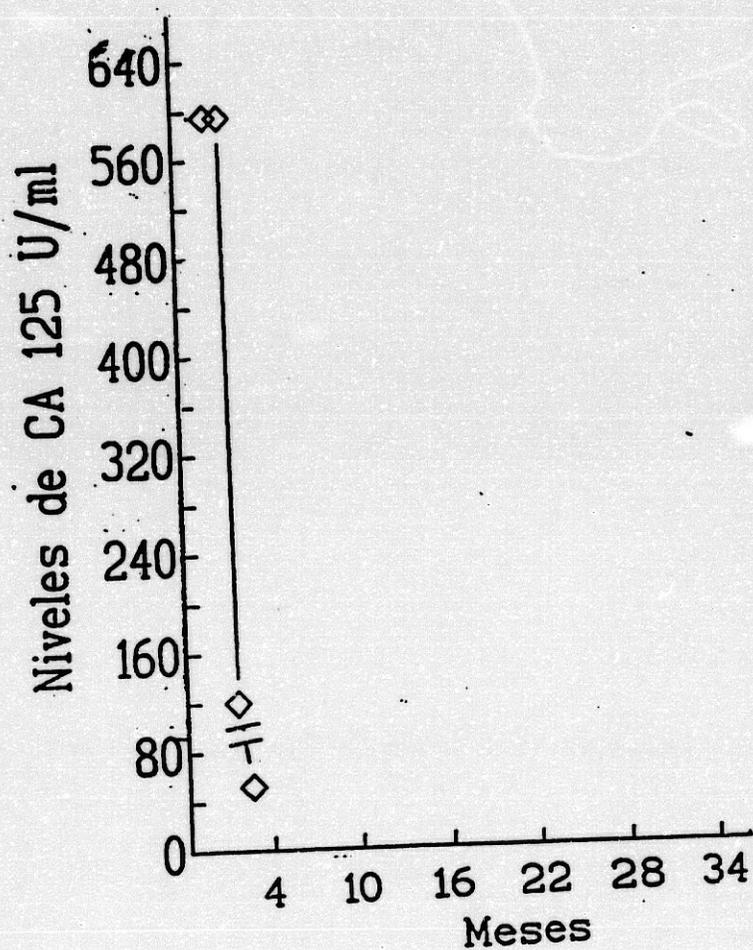


Figura 48. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 64, que presentaba un adenocarcinoma seroso bilateral, estadio IV. La paciente fue seguida por un periodo de 4 meses, alcanzando valores mínimos de CA125 a los 4 meses tras cirugía + quimioterapia.

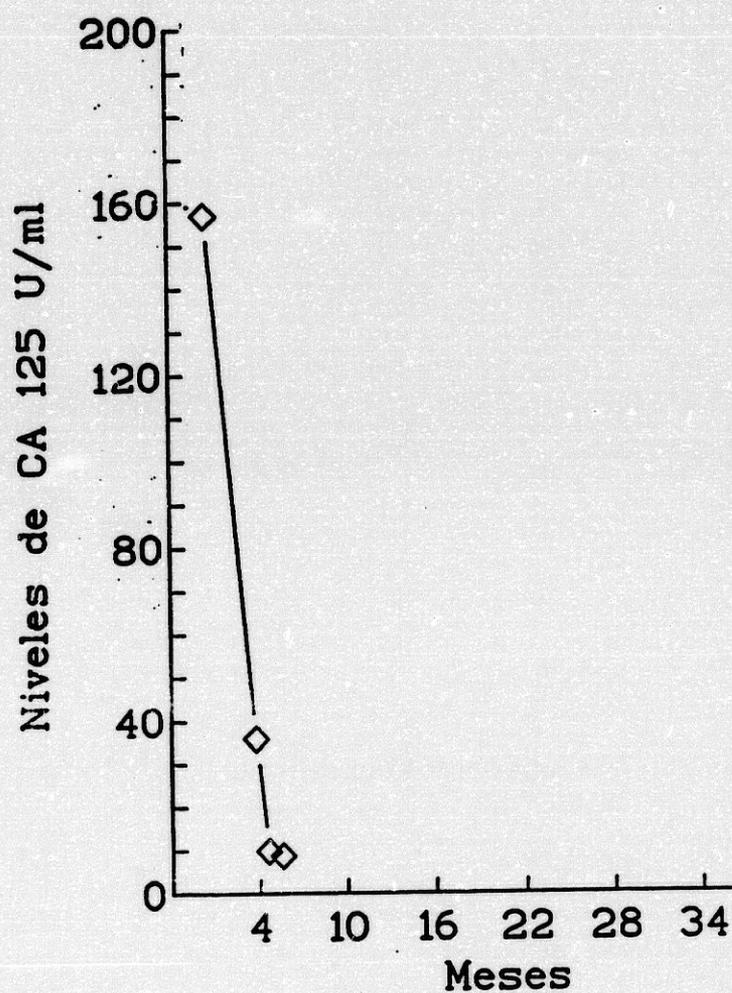


Figura 49. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 66 que presentaba un cistoadenocarcinoma seroso, estadio IIIa. La paciente fue seguida por un período de 5 meses alcanzando valores mínimos de CA125 a los 4 meses tras cirugía + quimioterapia.

En la tabla 25, están desarrollados los valores séricos de CA125 en el periodo de seguimiento tras el tratamiento quirúrgico+postradioterapia y durante quimioterapia. En la tabla figura el número de identificación de las pacientes según el protocolo, los niveles de CA125 durante el seguimiento, el rango o promedio de los valores y la situación clínica de la enfermedad.

Tabla 25. Niveles de CA125 según tipo de tratamiento (post radioterapia durante quimioterapia)

Nº identif.	Niveles de CA125	Rango de CA125	Situación de la enfermedad
1	12-8-5.6-5-5-6-6-5	12-6	N
4	38-38-39. 2 años + tarde*	38-39*	R ¹
14	168-133.7-42-11.3-25-380-6.4*-9.5-9.3-32.2-32-145	168-145	R ⁴
19	14-10-19.5-6-7-6	14-7	N
24	19-19-18.7-17-13-18.7-13	19-18.7	N
25	5.4-5.4-10.6-7-7-1.4-1.4-4	5.4-4	N
30	21.7-7-7-7	21.7-7	N
32	6-6-10-10	6-10	N
39	48-42-45-51-44-50-27-27-25-25-23-23-21	48-23	N
40	5.7-4-8-5.1-11-6-10-15-21	5.7-5	N
41	5.5-5.5-8	5.5-8	N ²
45	8-9.4	8-9.4	N ³
46	114-24-22-20	114-20	N
52	>400-42-29	400-29	N
57	350-38.8-60-43.8-26-6-25-127-118-152-125-102-45	350-45	N
63	46.4-54*-27.2*-20-13.3-56-43-50-22-61-61-203	46-203	M
68	39.6-18-30-38-22.8-21.2-23.4-5.3-34.2	39-23	N

1= Estaba bajo tratamiento hasta 14-6-95; 2= Estaba bajo tratamiento hasta 22-4-96

3= Estaba bajo tratamiento hasta 5-11-96; 4= Post radioterapia+post quimioterapia

*= Ausencia de procesos neoplásicos

N= Ausente; M= Metástasis; R= Recidiva pélvica

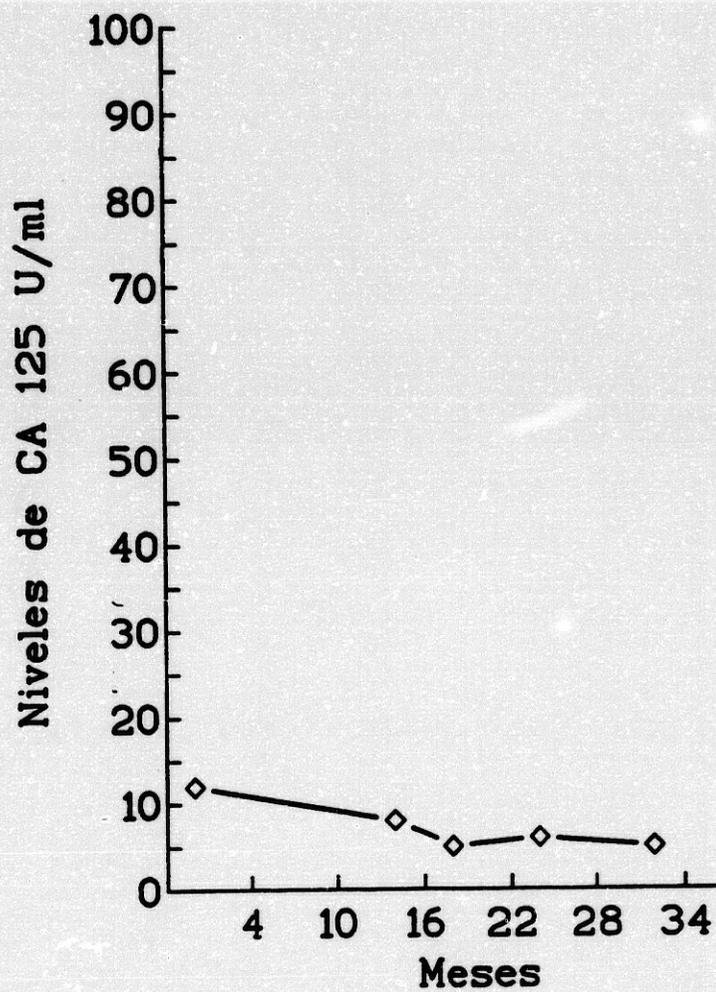


Figura 50. Evolución de los valores séricos de CA125 en la paciente N° 1 que presentaba un adenocarcinoma de células claras de ovario, estadio Iia. La paciente fue seguida por un período de 32 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía + quimioterapia + radioterapia.

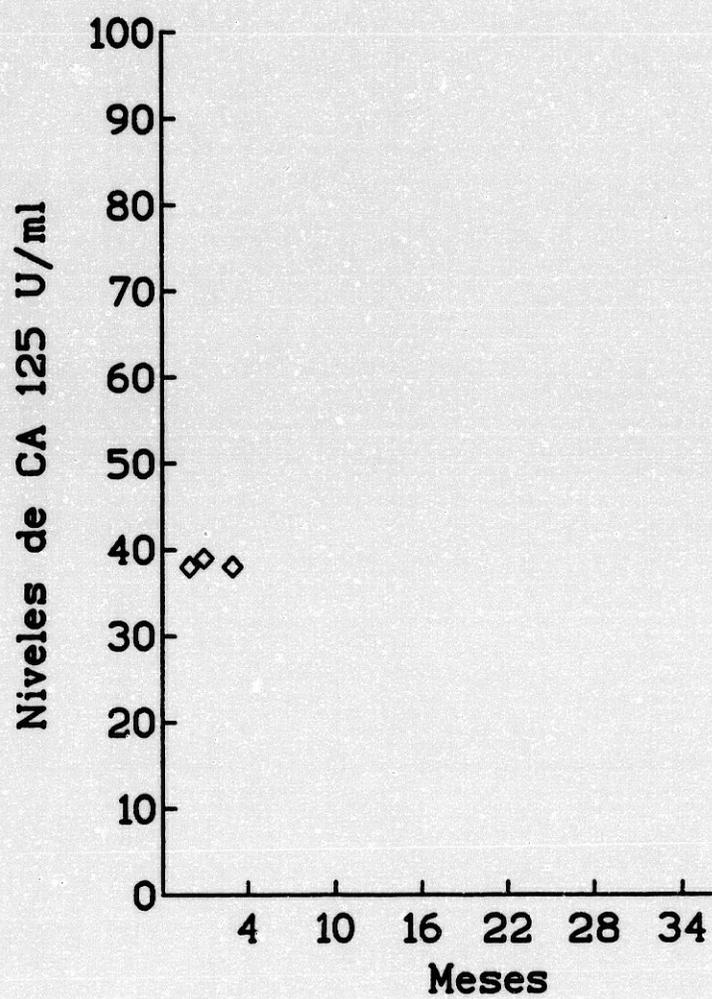


Figura 51. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 4 que presentaba un adenocarcinoma endometroide de ovario, estadio III. La paciente fue seguida por un período de 4 meses teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el período de seguimiento tras cirugía + quimioterapia.

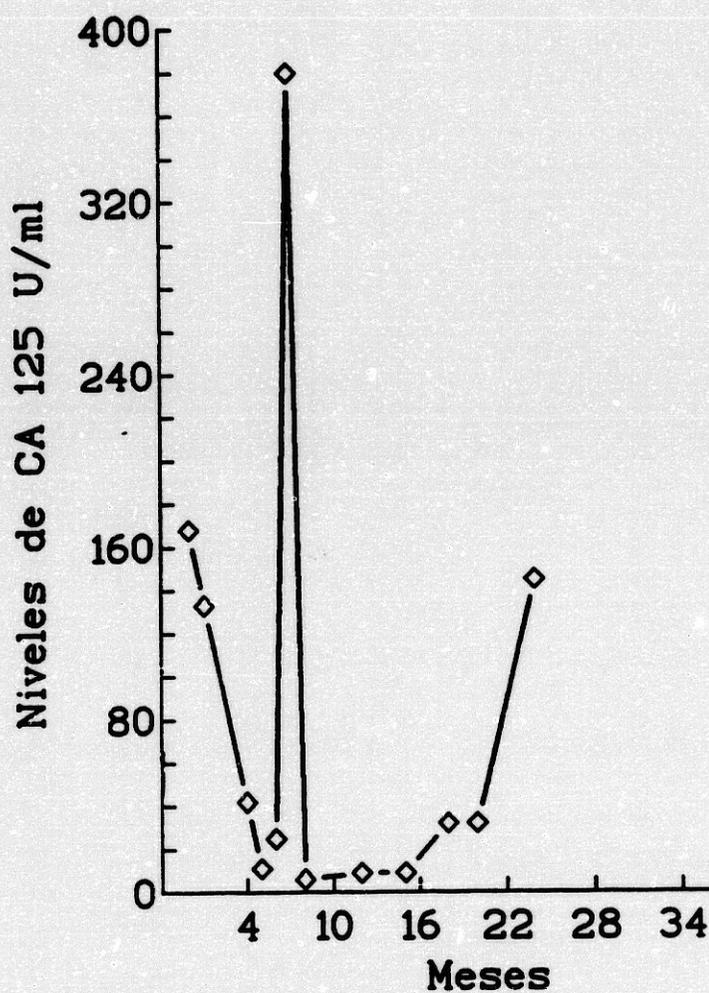


Figura 52. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 14 que presentaba un cáncer endometroide de ovario derecho, estadio III. La paciente fue seguida por un período de 22 meses, alcanzándose valores mínimos a los 4 meses tras cirugía + quimioterapia + radioterapia, se observa una elevación de los valores de CA125, como consecuencia de la recidiva pélvica.

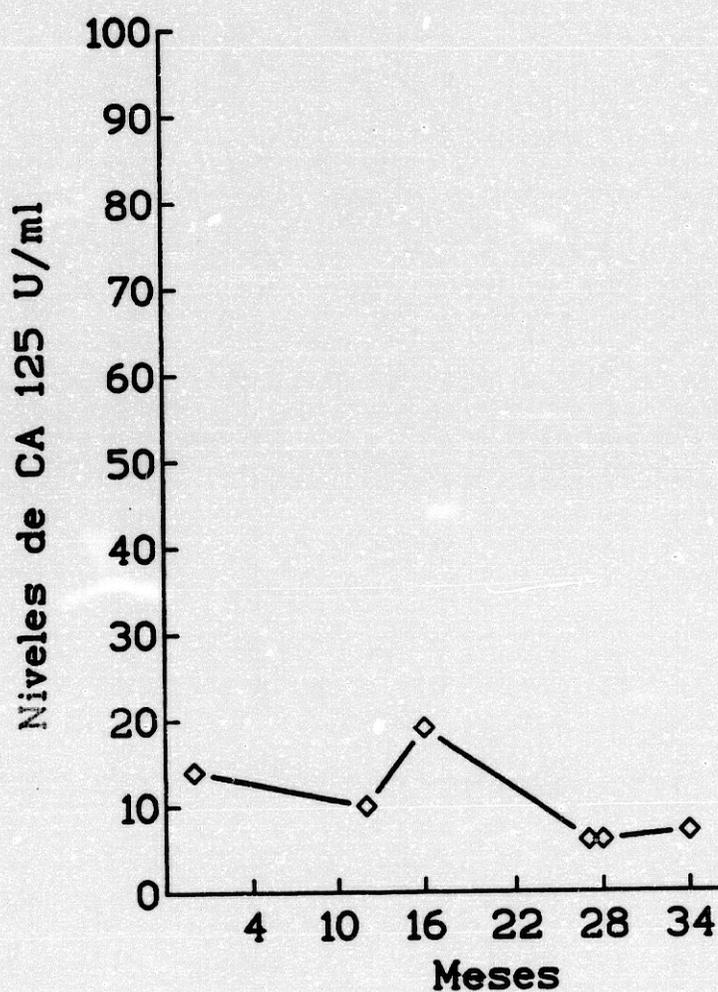


Figura 53. Evolución de los valores séricos de CA125 en la paciente N° 19 que presentaba un cistoadenocarcinoma seroso mucinoso, estadio III. La paciente fue seguida por un período de 34 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento, tras cirugía + quimioterapia + radioterapia.

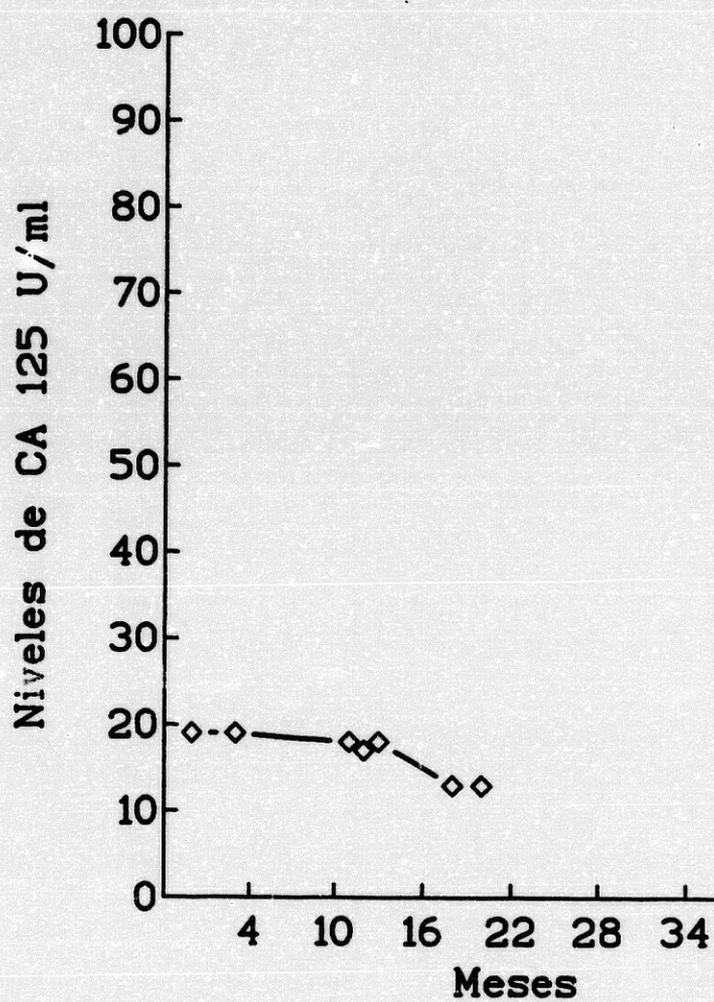


Figura 54. Evolución de los niveles de CA125 en la paciente N° 24 que presentaba un adenocarcinoma endometroide de ovario, estadio II. La paciente fue seguida por un período de 20 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía + quimioterapia.

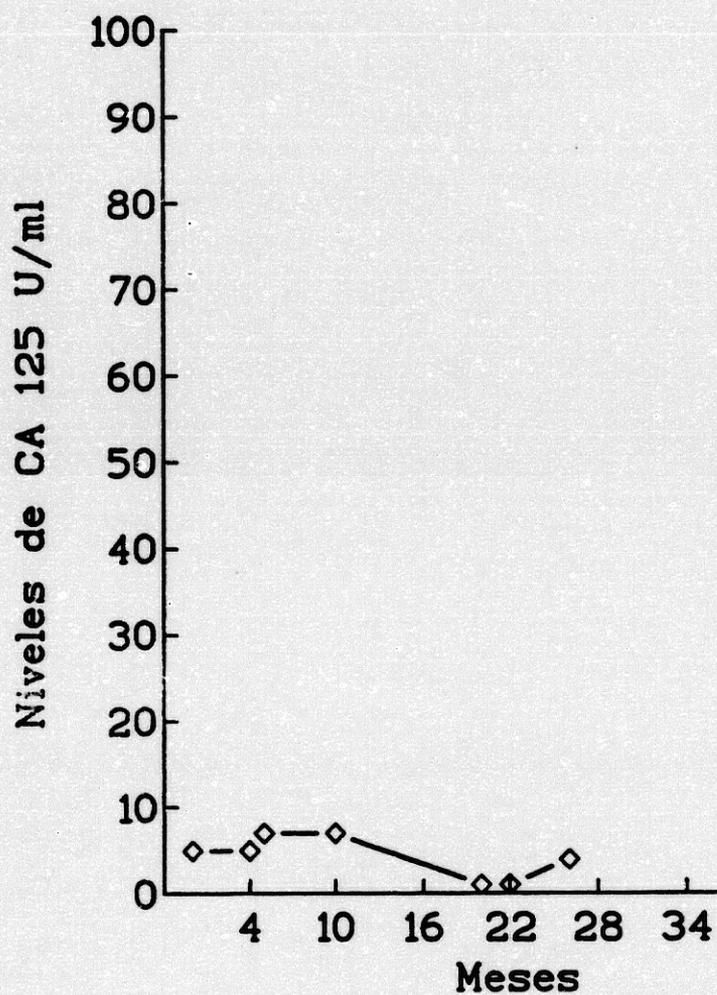


Figura 55. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 25 que presentaba un cistoadenocarcinoma mucinoso de ovario, estadio III. La paciente fue seguida por un periodo de 26 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía + quimioterapia + radioterapia.

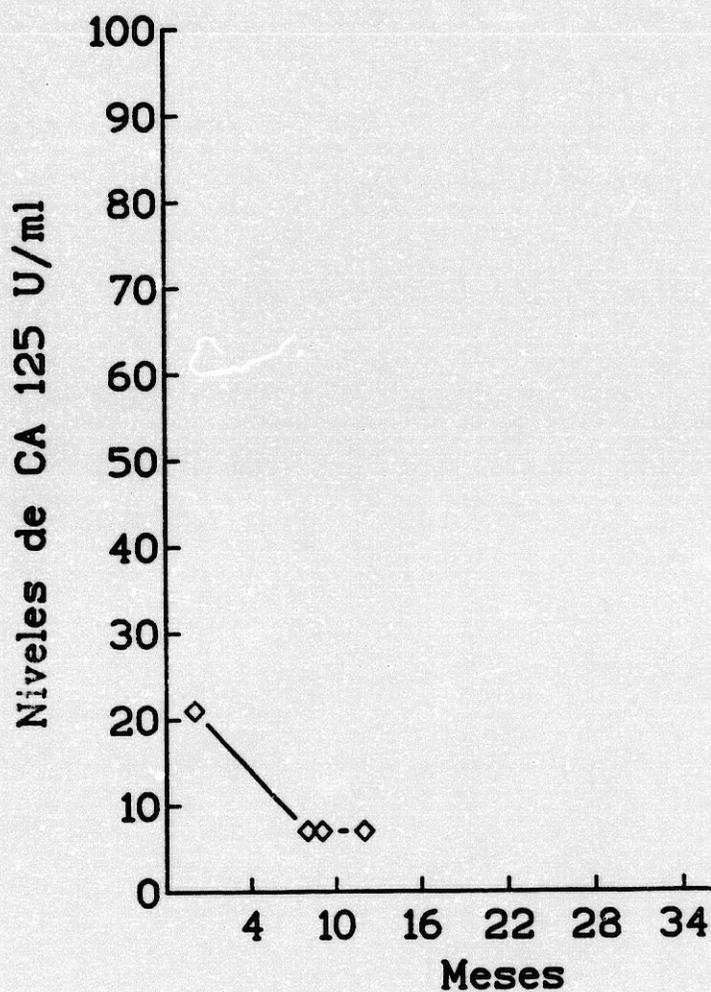


Figura 56. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 30 que presentaba un carcinoma de tipo transicional, estadio III. La paciente fue seguida por un período de 14 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía + quimioterapia + radioterapia.

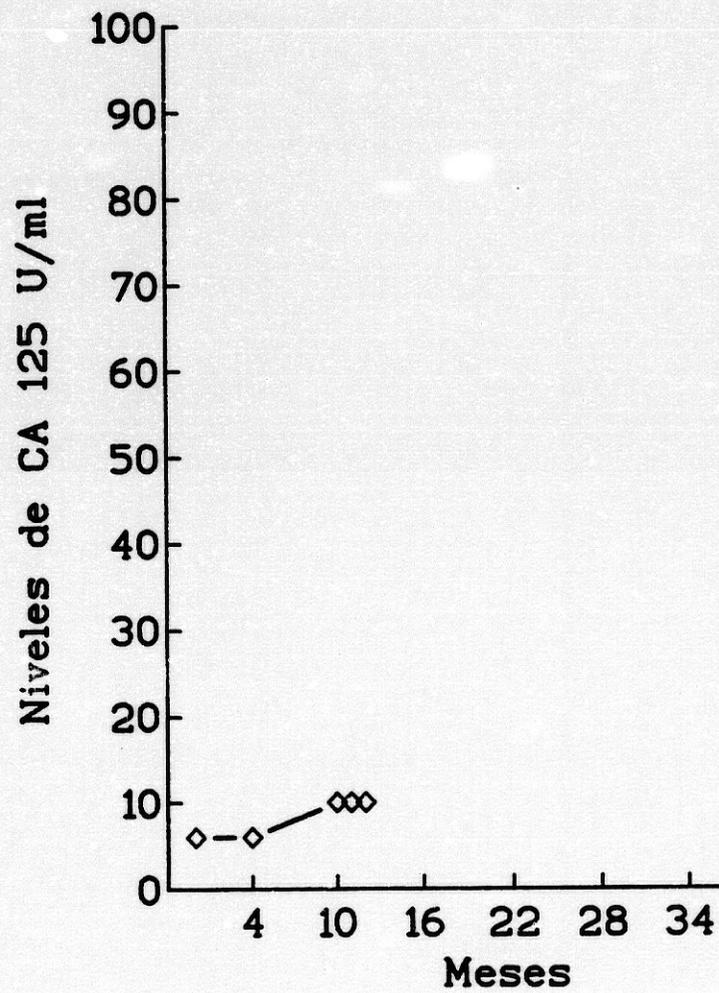


Figura 57. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 32 que presentaba un cistoadenocarcinoma seroso de ovario izquierdo, estadio Ib. La paciente fue seguida por un periodo de 12 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía + quimioterapia + radioterapia.

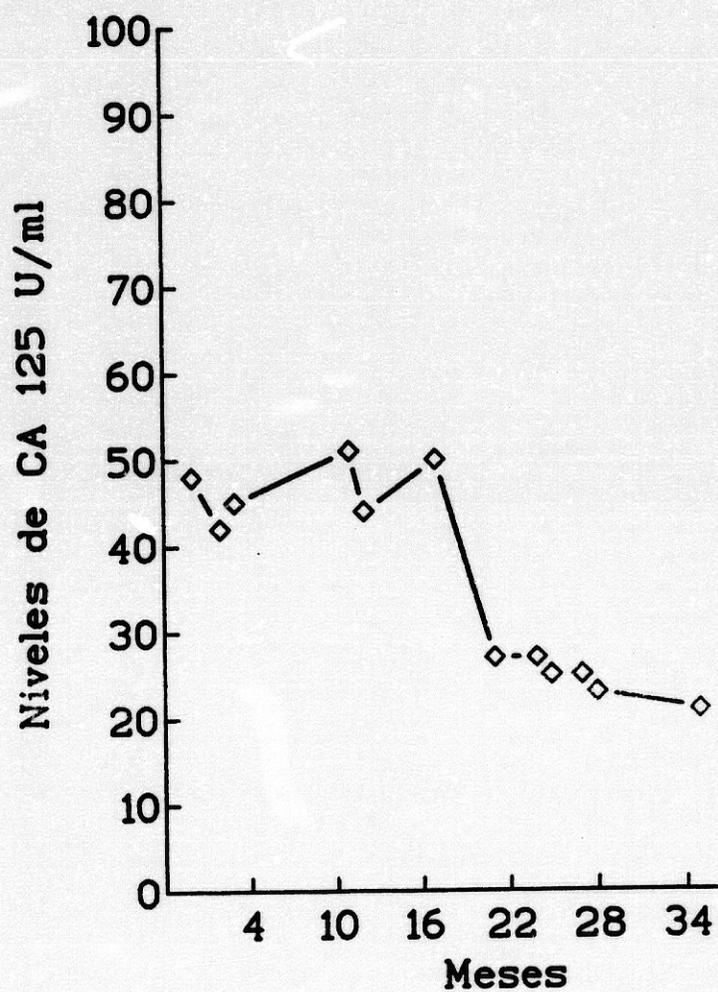


Figura 58. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 39 que presentaba un adenocarcinoma endometroide, estadio II-III. La paciente fue seguida por un período de 34 meses, alcanzándose valores mínimos de CA125 a los 22 meses, tras cirugía + quimioterapia + radioterapia.

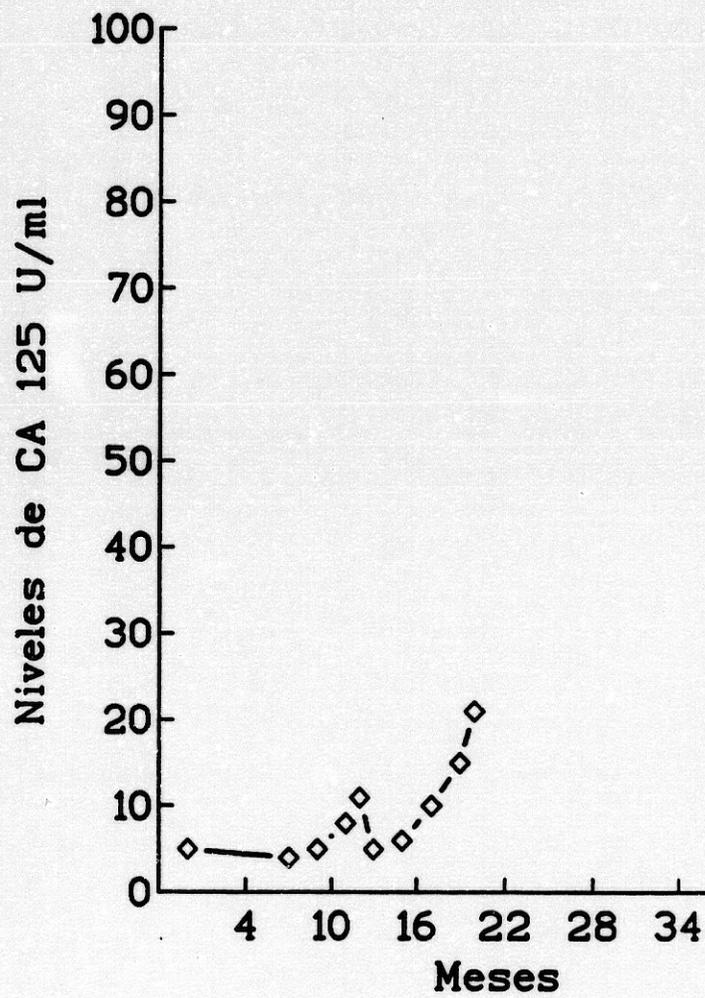


Figura 59. Evolución de los niveles de CA125 séricos en la paciente N° 40 que presentaba un cistoadenocarcinoma seroso de ovario. La paciente fue seguida por un periodo de 20 meses, teniendo niveles mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía + quimioterapia + radioterapia.

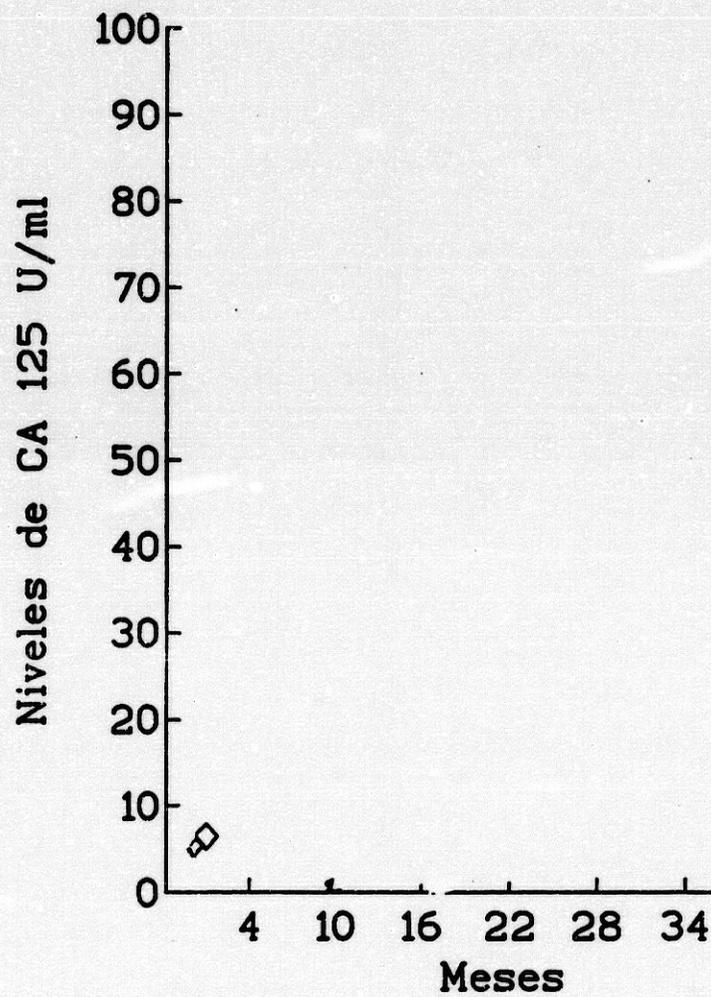


Figura 60. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 45 que presentaba un cistoadenocarcinoma papilar seroso, estadio III. La paciente fue seguida por un periodo de dos meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante estos dos meses, tras cirugía + quimioterapia + radioterapia.

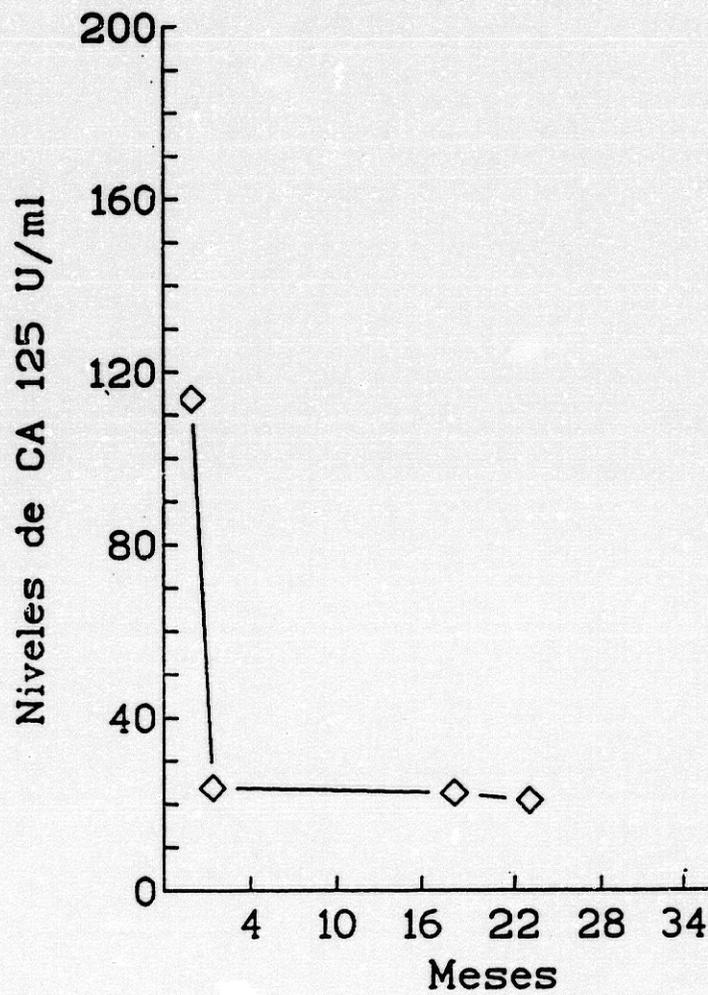


Figura 61. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 46 que presentaba un carcinoma de tipo transicional con metástasis a ovario contralateral, estadio III-IV. La paciente fue seguida por un período de 24 meses alcanzándose valores mínimos de CA125 a los 2 meses tras cirugía + quimioterapia + radioterapia.

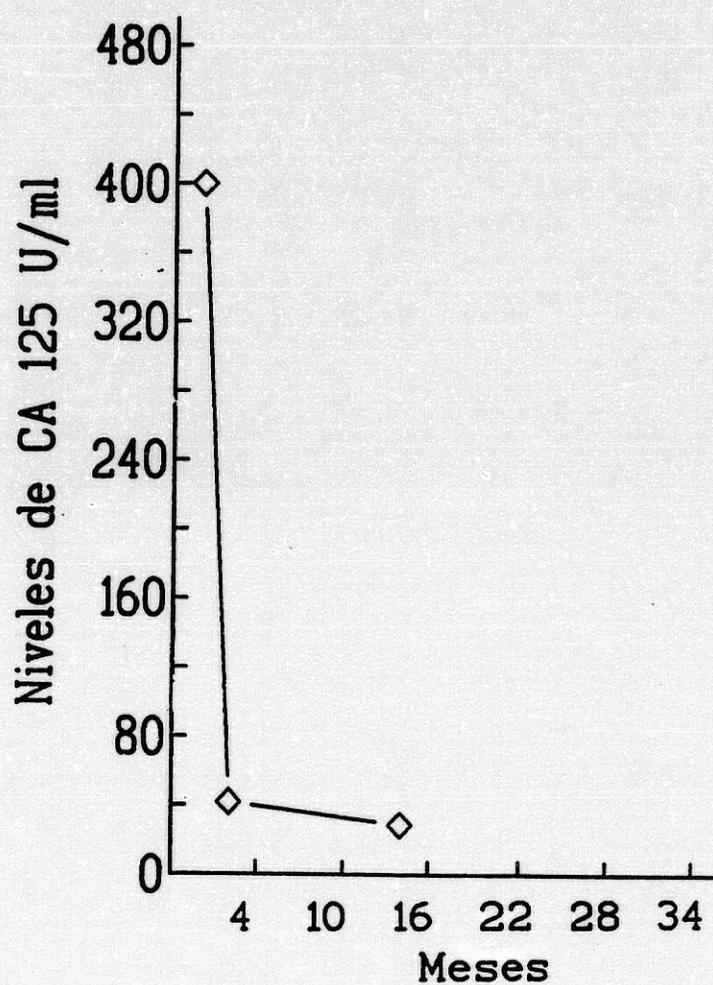


Figura 62. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 52 que presentaba un carcinoma endometroide estadio Ic. La paciente fue seguida por un período de 15 meses, alcanzándose valores mínimos de CA125 a los 2 meses tras cirugía + quimioterapia + radioterapia.

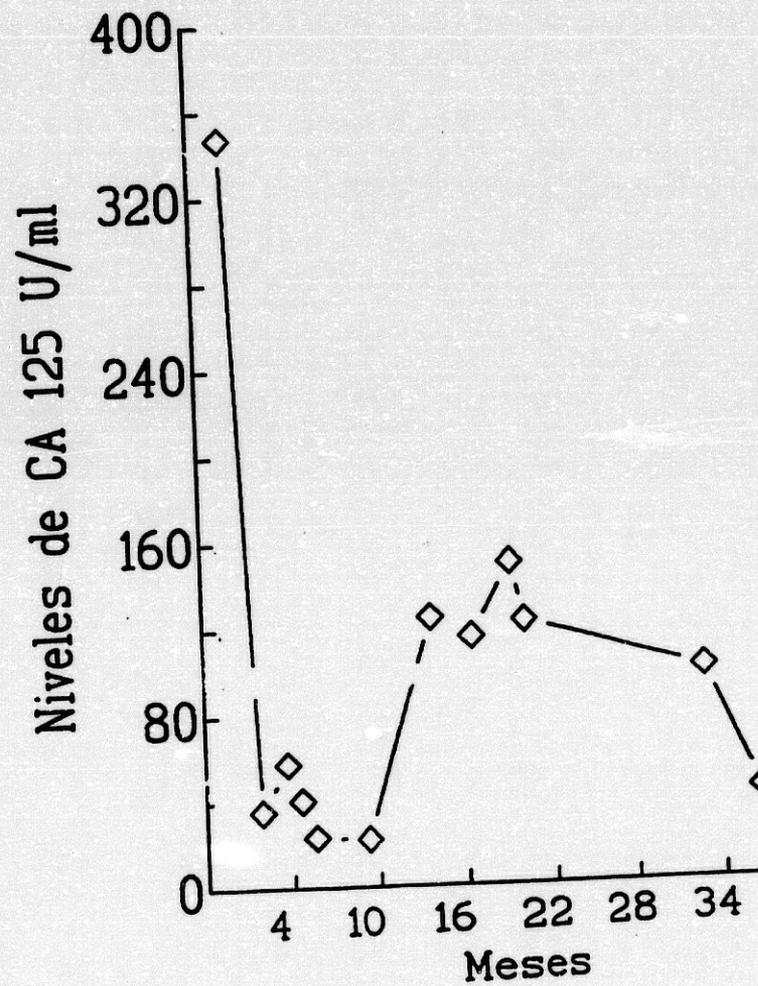


Figura 63. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 57 que presentaba un carcinoma endometroide de ovario, estadio Ic. La paciente fue seguida por un período de más de 34 meses, alcanzándose valores mínimos de CA125 a los 2 meses tras cirugía + radioterapia + quimioterapia.

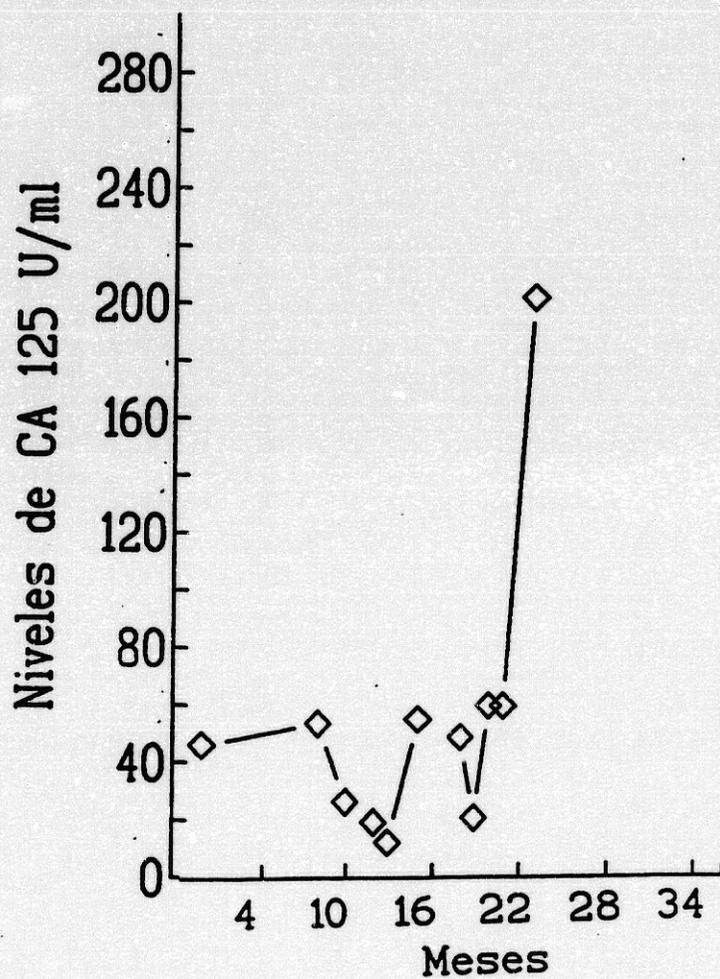


Figura 64. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 63 que presentaba un cistoadenocarcinofibroma endometroide bilateral, estadio I. La paciente fue seguida por un período de 20 meses alcanzando valores mínimos de CA125 a los 14 meses, se observa una elevación de los niveles de CA125 como consecuencia de la metástasis de carcinoma ovárico.

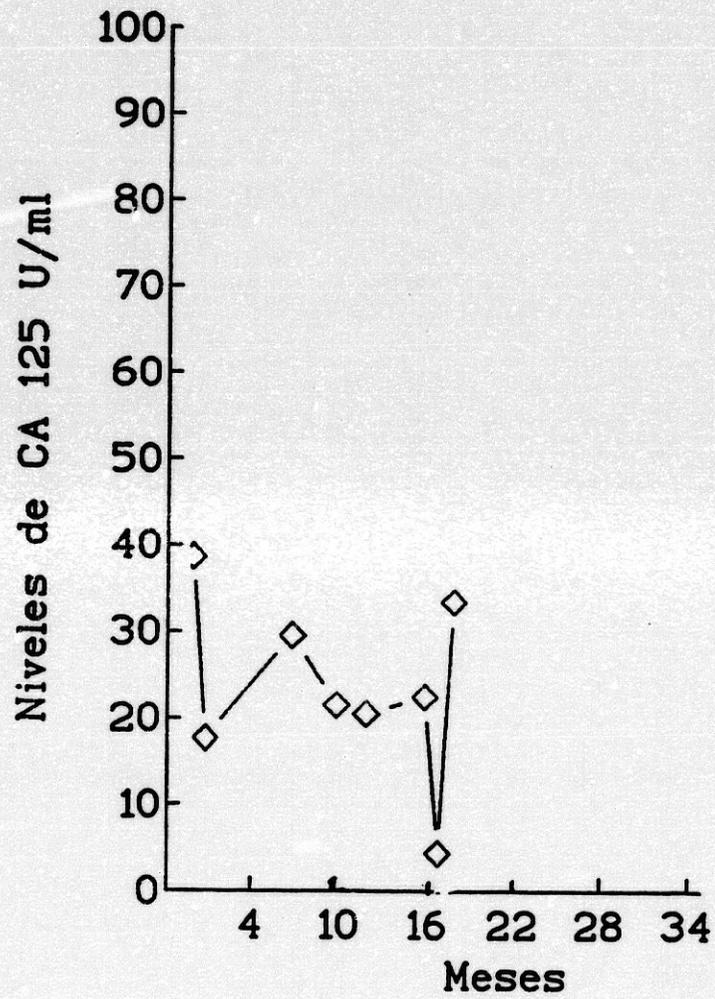


Figura 65. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 68 que presentaba un carcinoma endometroide, estadio III. La paciente fue seguida por un período de 16 meses alcanzando valores mínimos a los 2 meses tras cirugía + quimioterapia + radioterapia, se observa una elevación de los niveles de CA125 como consecuencia de recidiva pélvica.

En la tabla 26, están desarrollados los niveles séricos de CA125 en el periodo de seguimiento tras el tratamiento quirúrgico+postradioterapia. En la tabla figura el número de identificación de las pacientes según el protocolo, los niveles de CA125 durante el seguimiento, el rango o promedio de los valores y la situación clínica de la enfermedad.

Tabla 26. Niveles de CA125 según tipo de tratamiento (post radioterapia)

Nº casos	Niveles de CA125	Rango de CA125	Situación de la enfermedad
6	16-14-26-8-8	16-8	N
28	26-32-32-16	26-16	N
43	31.5-7-6-7	31.5-7	N ¹
50	8.6-7-7-10	8.6-7-7-10	N
75	17-16.4-12.5-7.8-6-4	17-4	N

1= Estaba bajo tratamiento hasta 5-11-96

N= Ausente

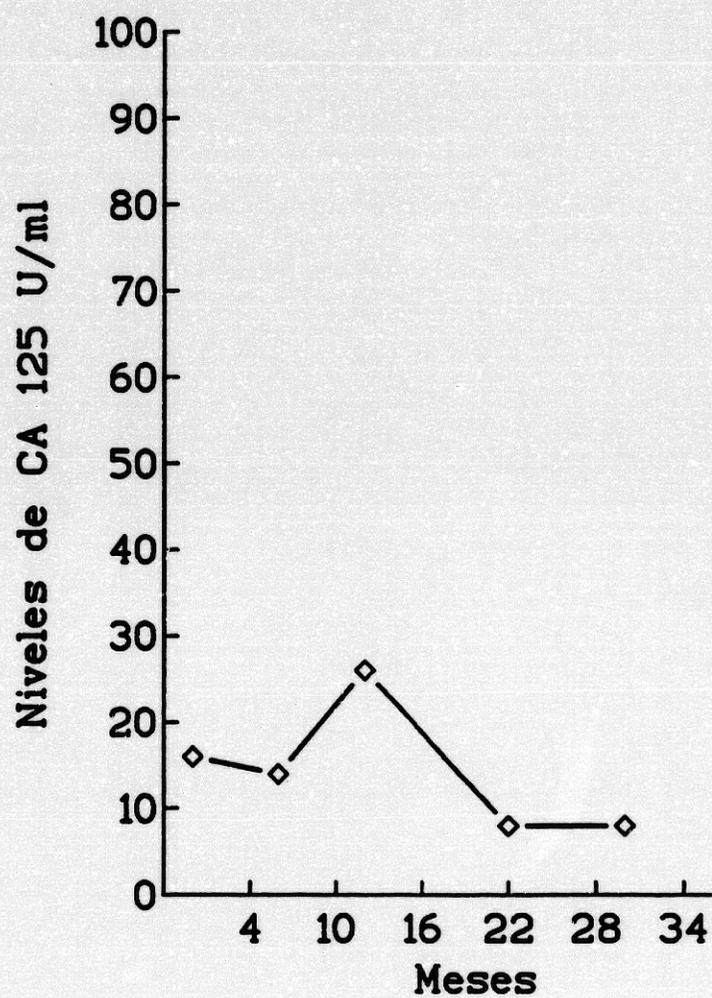


Figura 66. Evolución de los valores séricos de CA125 en la paciente N° 6 que presentaba un cistoadenocarcinoma papilefero de bajo grado Borderline bilateral. La paciente fue seguida por un periodo de 30 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el periodo de seguimiento, tras cirugía + radioterapia.

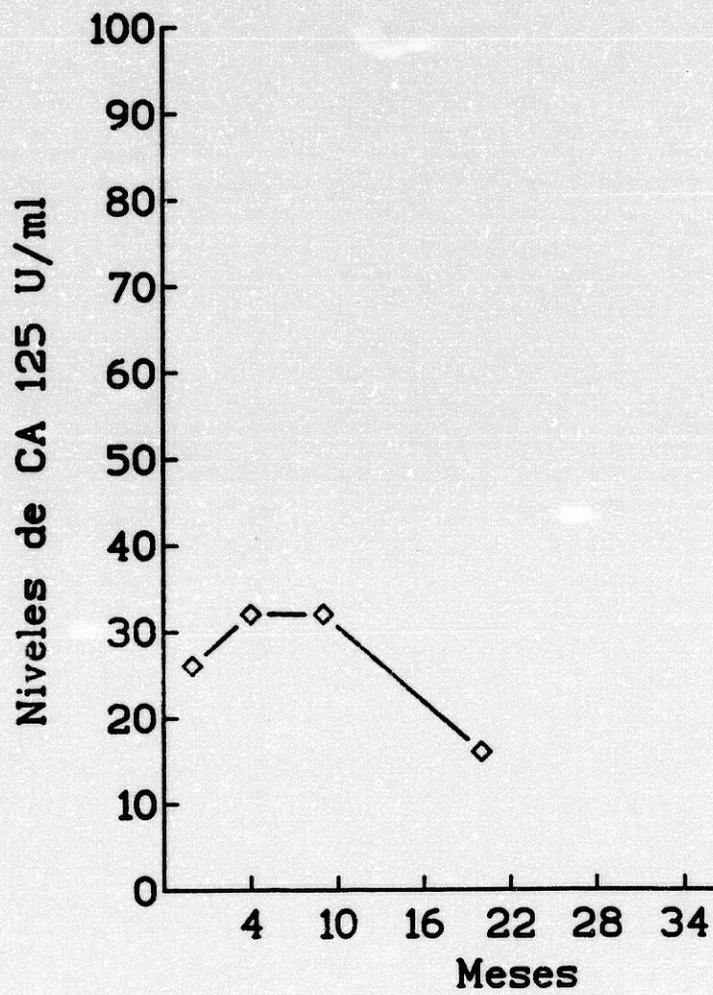


Figura 67. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 28 que presentaba un carcinoma endometroide, tipo células claras, estadio Ia. La paciente fue seguida por un periodo de 20 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía + radioterapia.

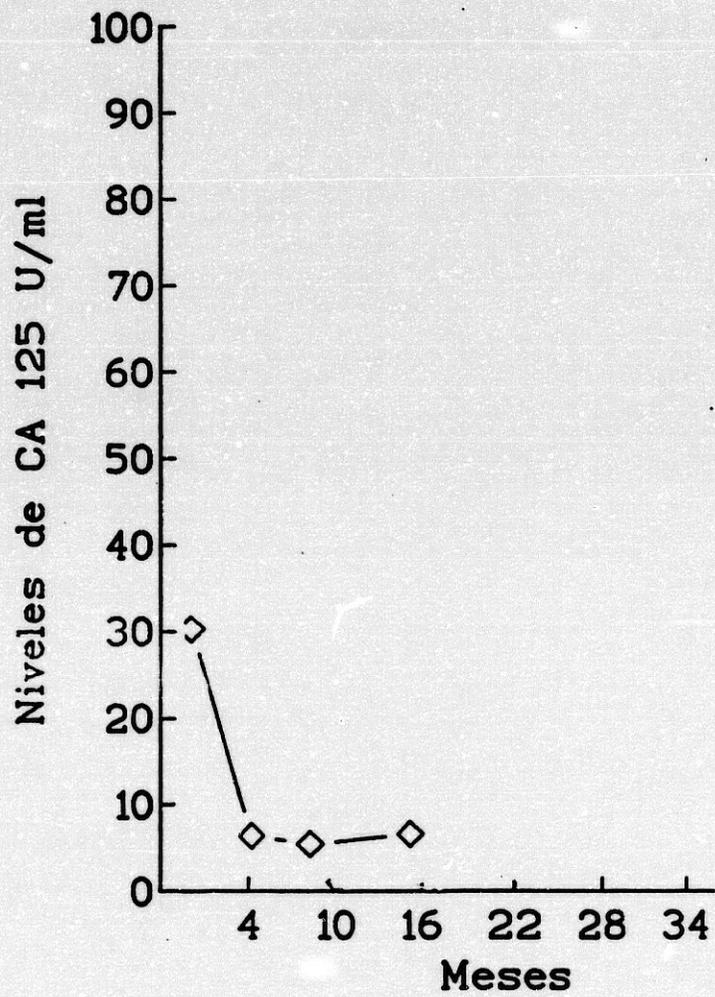


Figura 68. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 43 que presentaba un cistoadenocarcinoma mucinoso, estadio II. La paciente fue seguida por un período de 16 meses, teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía + radioterapia.

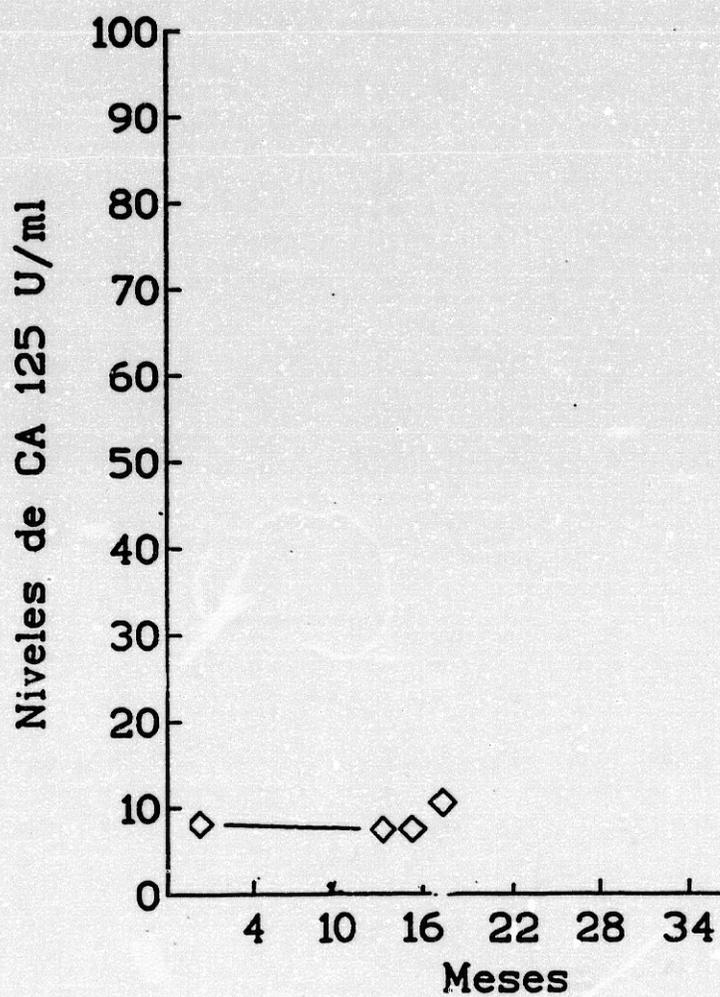


Figura 69. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 50 que presentaba un adenocarcinoma de ovario, estadio I. Lapaciente fue seguida por un período de 17 meses teniendo valores mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento tras cirugía + radioterapia.

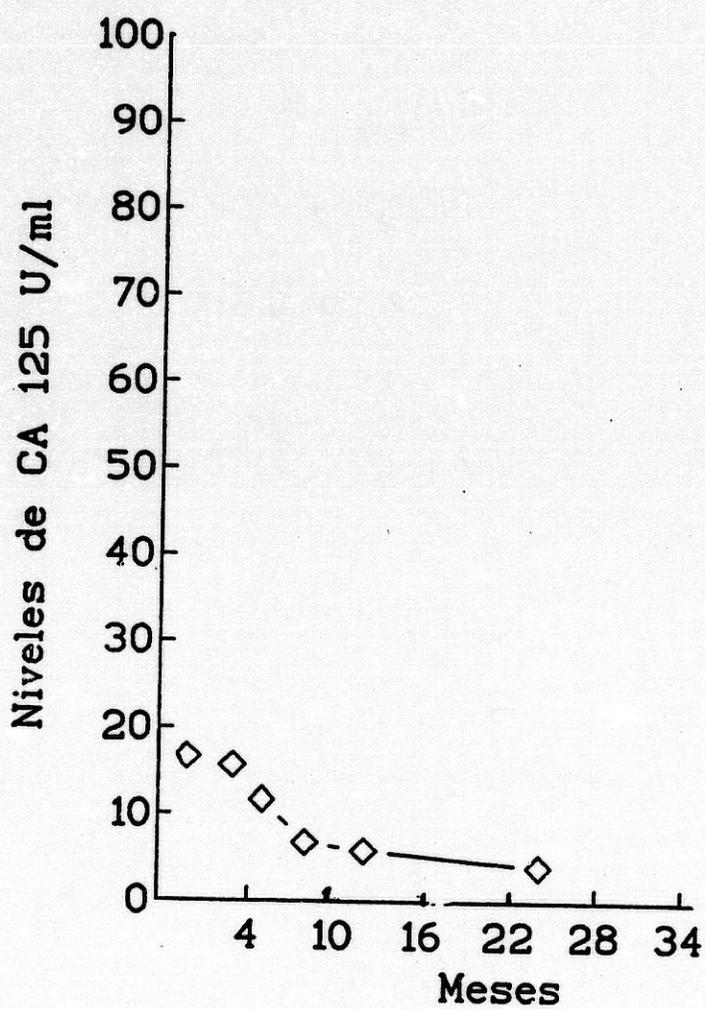


Figura 70. Evolución de los niveles séricos de CA125 en la paciente N° 75 que presentaba un cistoadenocarcinoma seropapilefero de ovario derecho, estadio II. La paciente fue seguida por un periodo de 24 meses, teniendo niveles mínimos de CA125 durante todo el tiempo de seguimiento, tras cirugía y radioterapia.

En las tablas 27, 28, 29, 30 y 31 están agrupadas las pacientes según los estadios, en cada estudio figura el número de identificación de la paciente según el protocolo y el período de seguimiento desde o hasta un año, de 1 año a dos y más de dos años y en estos periodos se anotan los niveles séricos de CA125 para cada paciente.

Tabla 27. Período de seguimiento según los estadios. Estadio I

Nº identif.	0-12 meses	12-24 meses	+ de 24 meses
2	101-9.3-12.6	11-4-11-4-12	3-3
8	59-65.6	91-91	34-41
11	11-8-8-5-8-5	5	
13	445-14.3-5-7.8	8.7	6.5-7.4-7-6-5
16	9-12.7-9-0.05	2.2	
20	14-11-14	22-13-23	7.8
23	6.7	4.5-0.8	3
28	26-32-32	16	
31	14.8	7	
32	6-6-10-10	10	
42	3-1.3-1.3-0-1.5		
50	8-6-7	7-10	
52	>400-42	29	
57	350-38.8-60-43-26.6-25	127-118-152-125	102-45
58	10-4-3-4-5-7		
63	46.4-54-27.2	20-13.3-56-50-43-22-61	61-203

Tabla 28. Período de seguimiento según los estadios. Estadio II

N° identif.	0-12 meses	12-24 meses	+ de 24 meses
1	12	8-5.6-5	6-5
24	19-19-18.7-17-18.7	13-13	
26	27	8.7	
43	31.5-7-6	7	
67	101.7-5-2	2-5-5-6-5	
75	17-16.4-12.5	7.8-6	4

Tabla 29. Periodo de seguimiento según los estadios. Estadio III

N° identif.	0-12 meses	12-24 meses	+ de 24 meses
4	38-38-39		
10	36-26-51.3-41.6-36	12-12-12-13	13-13
5	13-336		
14	168-133.7-42-11.3-25-380-6.4	9.5-9.3-32-32.2	145
15	17.5-7	3-3	3
19	14-10	19.5	6-6-7
21	29.8	20.5-51.8-44-20-22-35.5-498-296-35.5	
25	5.4-5.4-10.6	7-7-1.4-1.4	4
26	10-7.7	7.7-1	3
30	21.7-7-7-7		
34	41-230-818-500-550		
35	14.3-8.7-14.3		
38	>600->600->600->600->600->600		
41	5.5	8-5.5	
18	180-15-14-33	12-31	8
45	8-9.4		
39	42-45-44-48-51	27-27-25-50	23-21
47	51.5-113		
48	0-7		
56	39-6-6-8-7-29-7		
59	27-29-126.4-108		
60	>600-550-99-103-11	10-10-6-6-5	12
61	168->600-168-35-25		
66	158.3-37.4-11.4-10		
68	18-39.5-22.8-30.38	21.2-23.4-5.3-34.2	
74	1-24		
70	33-9.6-5.2-5.5-6-4.6-5-240	558-46-52	

Tabla 30. Período de seguimiento según los estadios. Estadio IV

Nº identif.	0-12 meses	12-24 meses	+ de 24 meses
7	154-74-65-65-33	32-23.5-23.3-53-53	49
9	300-390->600-276-359-428.8-550-390		
62	>600-27-20		
64	>600->600-125-57		
71	146-114-32-6.5-8-2	3-6-3-3	
73	13-35-490->600->600->600		
12	>600-550-70.6-41-6.8	33-6.8-33	
44	408-50-50-16-15-17		
46	114-24	22-20	
52	5.4-8-10-10		
69	296-437-70-161-40-38	37-23	26-18.5-27-37-42-70

Tabla 31. Período de seguimiento según los estadios. Borderline

Nº identif.	0-12 meses	12-24 meses	+ de 24 meses
3	143-28.98-19-42	42-11-11	
6	16-14-26	8-8	
27	28.6	7	10-10
29	5-4.9	5	5-4
33	12-19		
65	14		
72	5	5-4	

IV. DISCUSSION

IV.1. MARCADORES TUMORALES Y CÁNCER DE OVARIO

Para definir la utilidad del marcador tumoral CA125 en el cáncer de ovario, hemos incluido en este trabajo un numeroso grupo de enfermas afectas de este proceso neoplásico en estadios clínicos y situación de la enfermedad diferentes. El conjunto total de casos (75) fue subdividido de acuerdo con la clasificación por estadios clínicos del tumor en el momento del diagnóstico y por la situación clínica en la que se encontraba la enferma en el momento de realizar la dosificación de CA125, situación que ha sido definida de acuerdo con las siguientes iniciales:

N.E.D.	Sin evidencia de enfermedad
E.P.	Enfermedad tumoral presente
R.	Recidiva
M.	Metástasis

Todos los ensayos se realizaron en el período post-operatorio de las enfermas incluidas en el estudio sin relación temporal ninguna con el acto quirúrgico inicial.

IV.2. CLASIFICACIÓN POR ESTADÍOS

La asociación entre los hallazgos físicos en el cáncer de ovario y el pronóstico de la enfermedad es una noción universalmente aceptada. Sin embargo, la respuesta a la terapia, tanto en lo referente a intervalo libre de la enfermedad, como a la supervivencia tras el tratamiento inicial es heterogénea. El estadio postquirúrgico se determina utilizando los hallazgos histológicos encontrados tras el examen de la pieza tumoral.

El estadiaje del cáncer de ovario es esencial para permitir la evaluación del proceso neoplásico y determinar la extensión del tratamiento. Existen varios esquemas útiles para

la clasificación por estadios del cáncer de ovario. En nuestro estudio hemos seguido la clasificación de la FIGO de 1987 ya descrita.

IV.3. MARCADORES TUMORALES Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD NEOPLÁSICA

Durante la pasada década los estudios referentes a la utilización de marcadores tumorales, en el análisis de las características clínicas y comportamiento biológico de ciertos tipos de tumores, han tenido una difusión considerable. Inicialmente, la medida de los niveles plasmáticos y urinarios de tales marcadores se consideró como una especie de panacea en lo que al diagnóstico precoz y control de la evolución de algunos cánceres se refiere. Trabajos posteriores han demostrado el papel de los marcadores tumorales en el cáncer de ovario (16).

Efectivamente, considerando que el marcador ideal debe ser: a) suficientemente sensible como para detectar pequeñas cantidades de tumor; b) específico de cáncer de ovario y c) de fácil realización y coste económico reducido, se ha demostrado que en la patología tumoral ovárica, la tecnología del marcador CA125 ha sido capaz de suministrar datos de orden pronóstico, susceptibles de uso de modo rutinario.

Aunque el ensayo de CA125 no se puede recomendar como un procedimiento de "screening" para descubrir cáncer en la población general, su aplicación está ampliamente aceptada como ayuda en el tratamiento de pacientes afectadas de cáncer (87).

Frecuentemente los niveles séricos de CA125 se elevan en pacientes con carcinoma de endometrio (136, 50), trompa de falopio (136), endocervix (170, 136), y páncreas (70,170) y menos frecuente se eleva en pacientes con cáncer de pulmón (170), mama (170), colorrectal (170), del conducto biliar (70, 170), gástrico (70, 170), hepáticos (170). El nivel

del marcador también se eleva después de una laparotomía, y en diferentes condiciones no malignas como son la cirrosis (24, 127), hepatitis (127, 170), endometriosis (24, 107), embarazo de primer trimestre (72, 188), quistes ováricos (136, 152) y enfermedad inflamatoria de la pelvis (136, 72). También se ha registrado un aumento de niveles de CA125 durante el ciclo menstrual (115, 152).

La elevación del nivel de CA125 generalmente se asocia con la progresión de la enfermedad, la elevación de CA125 tiene valor para predecir la enfermedad persistente después de una terapia quimioterapéutica en pacientes que no tienen evidencia clínica de enfermedad, mientras que CA125 de nivel normal no sirve para afirmar la presencia o ausencia de enfermedad. La revisión de la literatura científica parece confirmar que el nivel de CA125 se eleva en relación con los estadios de cáncer epitelial de ovario (estadio I= 50%, estadio II= 90%, estadio III= 92% y estadio IV= 94%) y con el tipo de tumor: cáncer epitelial seroso= 80%, mucinoso= 69%, endometroides= 75%, células claras= 78% y carcinoma de ovario indiferenciado= 80% (87). Por otra parte, las pacientes con niveles de CA125 en el suero menores de 65 U/ml en el pre y en el postoperatorio, tienen mejor pronóstico que las pacientes con niveles de CA125 superiores a 65 U/ml preoperatorio, aunque se disminuye por debajo de 65 U/ml en el postoperatorio (126). Todas las pacientes con enfermedad residual de < 2 cm después de la cirugía pero con niveles de CA125 sérico de más de 65 U/ml en el postoperatorio mueren dentro de 42 meses, en comparación con el 48% de tasa de supervivencia a los 74 meses en pacientes con niveles de CA125 por debajo de 65 U/ml en el postoperatorio. Otros autores (103) informan que, cuando los niveles de CA125 no bajan por debajo de 35 U/ml después de tres meses de tratamiento quimioterapéutico el riesgo de encontrar enfermedad persistente en el examen clínico o después de una laparotomía "second-look" es significativamente más alto que cuando los niveles de CA125 bajan por debajo de 35 U/ml después de tres meses.

Es además interesante recordar que se ha demostrado que en enfermedad residual en laparotomía "second-look" en el 96% de las pacientes con niveles de CA125 elevado en

el preoperatorio, en comparación con solo el 46% de pacientes con niveles normales de CA125 en el preoperatorio. Por otra parte, la elevación de los niveles de CA125 está relacionada con el tamaño de la enfermedad residual: microscópico= 21%, <1 cm= 38%, <2 cm= 46%, >1 cm= 79%, <2 cm= 70% y >10 cm = 100% (87).

Aunque se han utilizado otros anticuerpos monoclonales (CEA, CA19-9, NB170K, B72.3 y F36-22), complejo inmune y marcadores enzimáticos (fosfatasa alcalina placentaria, galactosyltransferasa) demostrándose cierta utilidad como marcadores de cáncer de ovario, ninguno de ellos es superior al marcador CA125, estudios recientes indican que la combinación de mediciones de plasma lipido-ácido siálico asociado con niveles de CA125 quizás mejora la tasa de sensibilidad y especificidad en pacientes monitorizadas con cáncer epitelial de ovario (195).

Nuestros resultados ofrecen algunas similitudes con lo publicado hasta ahora. El análisis de nuestros resultados experimentales ha puesto de manifiesto los siguientes hechos:

- a) En situación N.E.D. y cualquiera que fuese el estado clínico considerando (I a IV) los títulos séricos de CA125 permanecieron sistemáticamente por debajo de los límites normales.
- b) La presencia de enfermedad tumoral residual, se asocia con elevación de los niveles periféricos de CA125.
- c) En todos los estadios (de I a IV) los niveles de CA125 se mantuvieron elevados en la presencia de enfermedad tumoral, y las determinaciones seriadas se mantienen por encima del límite superior de la normalidad en situaciones de enfermedad presente (EP), debido bien a metástasis (M), bien a recidiva local (RL).

- d) Las diferencias entre los valores medios de CA125 objetivados en las pacientes de los grupos N.E.D. y E.P. se hacen evidentes. Desde un punto estadístico y considerando globalmente el conjunto total de casos incluidos en el presente trabajo los niveles de significación de los binomios N.E.D., E.P., M, R, se encuentran presentados en la tabla 19, es fácil advertir que las diferencias observadas en los niveles periféricos de CA125 son claras y significativamente diferentes.

Resultados concidentes con los nuestros han sido publicados en la literatura (87) y respecto a los mismos cabe hacer las siguientes reflexiones: a) la presencia de metástasis distales del cáncer de ovario, se asocia sistemáticamente con niveles periféricos de CA125 situados por encima del rango normal; b) el hallazgo en la dosificación de CA125 en sangre periférica, de un resultado normal parece excluir la existencia de enfermedad clínica y c) en situación de recidiva local los niveles periféricos de CA125 se encuentran por encima del rango normal, d) hay enfermedad residual en laparotomía "second-look" en el 88% de las pacientes con CA125 elevado en el postoperatorio.

Efectivamente las determinaciones de marcadores tumorales a intervalos regulares, tras la terapia con intención curativa o paliativa, ha demostrado ser un parámetro que suministra información útil y que en muchos casos revela la recurrencia de la enfermedad antes que aparezcan síntomas clínicos o datos semiológicos que pongan en manifiesto este hecho. La evolución de control en todas las pacientes de cáncer de ovario, tras el tratamiento inicial debe incluir gammagrafias óseas y hepáticas, radiografía de tórax y determinaciones séricas de CA125. Cuando todas las exploraciones de control inicial (incluida naturalmente la clínica y bioquímica elemental) son normales, el seguimiento periódico de las enfermas debe incluir cada tres meses, scan óseo y las determinaciones séricas de marcadores tumorales y de enzimas. En este sentido, hemos incluido en este trabajo, un grupo de 75 pacientes en las que la evolución de la enfermedad se ha monitorizado mediante la utilización de los marcadores tumorales CA125, durante un

periodo de tiempo no inferior, en ningún caso, a 6 meses.

IV.4. CA125 EN MONITORIZACIÓN DEL CURSO CLÍNICO DEL CÁNCER DE OVARIO

Es difícil detectar el cáncer de ovario por el examen físico rutinario y también es difícil detectarlo por el test de laboratorio sobre todo en los estadios precoces, en que no se asocian los resultados del laboratorio con los síntomas de la enfermedad.

El mejor ejemplo para monitorizar el curso de la enfermedad en pacientes de cáncer de ovario es la utilización del marcador CA125, según los resultados obtenidos podemos clasificar el curso clínico de la enfermedad en:

- * Remisión completa (RC). 36 pacientes que han sido objeto de seguimiento durante 24-36 meses con valores de CA125 < 35 u/ml, el tratamiento ha sido cirugía radical más quimioterapia.
- * Buena respuesta al tratamiento 24 pacientes que han sido objeto de seguimiento durante 12-24 meses con valores de CA125 < 35 u/ml.
- * Recidiva y metástasis (RM): para las 11 pacientes con metástasis, los valores de CA125 oscilan entre 38-600 U/ml y para las 4 pacientes con recidiva los valores de CA125 oscilan entre 22->600 U/ml.

Dos casos de recidivas habían sido tratados con cirugía radical y quimioterapia y los otros dos casos habían sido tratados con cirugía radical, radioterapia y quimioterapia. Los cuatro casos no respondían al tratamiento quimioterapéutico. En tres de los cuatro casos ha sido cambiado el tratamiento quimioterapéutico a otro régimen pero los valores de

CA125 seguían elevados y el otro caso seguía con el mismo tratamiento inicial. Todos estos casos de cáncer de ovario han sido de estadio III.

Ocho casos de metástasis, habían sido tratados con cirugía y quimioterapia y los otros tres casos con cirugía, quimioterapia y radioterapia, ningún caso respondía al tratamiento mencionado anteriormente, todos los casos tenían valores entre 38->600 u/ml. En estos casos cuando los valores de CA125 no respondían al tratamiento, se cambió el tratamiento quimioterapéutico a otro régimen, donde los valores de CA125 no bajaban por debajo de <35 U/ml a pesar de cambiar el tratamiento a otro. Entre estos casos había cuatro casos en estadio IV, cinco casos en estadio III y dos casos en estadio I y II.

IV.5. NIVELES DE CA125 SEGÚN TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y DE RADIOTERAPIA

En la última década, se han producido muchos cambios en el manejo de las pacientes con cáncer de ovario, particularmente relacionados con la elección de la quimioterapia más óptima y el papel de la cirugía demasificadora. Además se ha incrementado el entendimiento de la función de la radioterapia en abdomen y pelvis (RT abdomen-pelvis), especialmente en el cuidado de las pacientes con enfermedad en estadios precoces óptimamente operadas. A pesar de todo no existe un consenso en relación con el tratamiento más adecuado para pacientes en estadio precoz. La reducción relativa de las tasas de mortalidad pueden ser calculadas como sigue a continuación: supervivencia a los 5 años con radioterapia pélvica fue del 51%, mientras que con RTAP la supervivencia a los 5 años fue del 78% (47).

En nuestro material, de cinco pacientes con cáncer de ovario que fueron tratadas con cirugía y radioterapia, los niveles de CA125 en el período de seguimiento fueron: < 35 U/ml en el 80% de las pacientes, estos niveles normales de CA125 coinciden con los resultados negativos para células malignas de la anatomía patológica postlaparotomía

"second-look", mientras que en el 20% de las pacientes los niveles de CA125 también fueron normales, pero la anatomía patológica daba resultados positivos para células malignas.

IV.6. NIVELES DE CA125 SEGÚN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Aunque el tratamiento del cáncer de ovario debe ser realizado bajo una perspectiva global, el quirúrgico adquiere una relevante importancia dado que de él depende una buena estadificación, así como una decisiva influencia sobre los resultados obtenidos con quimioterapia o radioterapia posterior (45).

La cirugía tiene tres funciones primordiales en el cáncer de ovario: 1) el establecimiento definitivo de la etapa de diseminación; 2) el tratamiento primario de la enfermedad, tanto en su forma localizada como en la mayor parte de los casos de las formas extendidas; 3) por último, es responsable de las operaciones de revisión "second-look".

Aunque en estadios precoces es técnicamente posible la extirpación del tumor, el porcentaje de pacientes curadas solo por la cirugía es muy pequeño, por lo que parece indicado en un gran número de casos otro tratamiento coadyuvante posterior (53)

Se realizará histerectomía total con anexectomía bilateral dada la afectación simultánea y sincrónica o metástasis del ovario contralateral.

En nuestro material de doce pacientes con cáncer de ovario (siete de ellas con cáncer de ovario Borderlin -de baja malignidad- y tres en estadio I), fueron tratadas con cirugía en exclusiva, los niveles de CA125 en el período de seguimiento fueron < 35 U/ml en el 100% de los casos, estos niveles normales de CA125 coinciden con los resultados negativos para células malignas de la anatomía patológica postlaparotomía "second-look".

IV.7. NIVELES DE CA125 SEGÚN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y QUIMIOTERAPÉUTICO

De los estudios publicados hasta ahora, se desprende que las enfermeas con tumor en estadio IA o IB con buen grado de diferenciación no requieren tratamiento adyuvante, ya que las tasas de supervivencia a 5 años exceden el 90% para el resto de los subgrupos, estadios IA o IB pobremente diferenciados, estadio Ic y estadio II, histología de células claras y presencia de adherencias, existe un riesgo de recidiva que justifica el tratamiento complementario a la cirugía. El papel de la quimioterapia será definido apropiadamente por los estudios que actualmente están en marcha, que sin duda son los que despiertan mayor interés. Sobre la base de los resultados de los estudios de GOG, los estudios italianos y otros estudios, la mayoría de los clínicos consideran que cisplatino o sus combinaciones son tratamiento efectivo (37, 118).

Los estudios realizados (37) sobre la administración de quimioterapia en el primer mes después de la cirugía demostró que la supervivencia actual a 7 años y la supervivencia libre de recidiva fueron 76% y 61% respectivamente.

En nuestro material de 41 pacientes de cáncer de ovario tratadas con cirugía y quimioterapia, los niveles de CA125 en el periodo de seguimiento fueron <35 U/ml para el 66% de los casos, estos niveles normales de CA125 coinciden con los resultados negativos para células malignas de la anatomía patológica postlaparotomía "second-look".

IV.8. NIVELES DE CA125 SEGÚN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO, RADIOTERAPÉUTICO Y QUIMIOTERAPÉUTICO

En 16 pacientes de cáncer de ovario que fueron tratadas con cirugía, quimioterapia y posteriormente con radioterapia, los niveles de CA125 en el periodo de seguimiento

fueron <35 U/ml para 12 pacientes (75% de los casos), estos niveles normales coinciden con los resultados negativos para células malignas de la anatomía patológica postlaparotomía "second-look", mientras que una paciente tenía niveles >35 U/ml y la anatomía patológica daba resultados negativos para células malignas postlaparotomía "second-look". Las otras tres pacientes (18.7% de los casos) daban resultados positivos para para células malignas.

IV.9. NIVELES DE CA125 COMO GUÍA PARA DETERMINAR EL TIEMPO DE LA LAPAROTOMÍA SECOND-LOOK

Varios autores (54, 88, 120, 146, 160, 198), han publicado que el aumento en la concentración de CA125 siempre está acompañado de recidivas o enfermedad progresiva. La disminución de la concentración indica que la enfermedad responde al tratamiento y aconsejan hacer laparotomía cuando los niveles de CA125 bajan a nivel estable y comienza el tratamiento secundario cuando los niveles empiezan a subir de nuevo.

La utilización de los niveles de CA125 en la monitorización de las enfermas con cáncer de ovario facilita además la decisión adecuada sobre el momento en que realizar la laparotomía "second-look". Efectivamente cuando los niveles de CA125 se elevan la presencia de tumor residual histológico en laparotomía "second-look" es sistemática, por esta razón las pacientes con CA125 elevado no deben ser operadas de second-look en este tiempo (120).

En nuestro material, 35 de las 75 pacientes con cáncer de ovario de todos los estadios que fueron tratadas anteriormente, fueron sometidas a laparotomía "second-look", 21 pacientes (60% de los casos) daban resultados negativos para células malignas en el estudio anatomopatológico post second-look, este resultado coincide con los niveles séricos normales de CA125 tomados 2-3 meses antes de la laparotomía "second-look" y 10

pacientes (28.6%) daban resultados positivos para células malignas en el estudio anatomopatológico post second-look, este resultado coincide con niveles séricos de CA125 oscilan entre 230 ->600 U/ml tomados 3-4 meses antes de la laparotomía second-look. En tres casos la anatomía patológica fue negativa para células malignas, mientras que los niveles séricos de CA125 estaban >35 U/ml y en un caso la anatomía patológica fue positiva para células malignas, y los niveles de CA125 fueron <35 U/ml. En 31 de las pacientes (88.6% de los casos), coincide el hallazgo anatomopatológico post second-look con los niveles séricos de CA125 tomados 2-4 meses antes de la laparotomía.

V. CONCLUSIONES

El problema actual del diagnóstico de extensión para las enfermas operadas de cáncer de ovario, consiste en detectar recidivas, incluso antes de que se hagan visibles al diagnóstico con imágenes.

La principal aplicación clínica de los marcadores tumorales consiste en utilizarlos en el seguimiento de las pacientes neoplásicas, permitiendo conocer así la respuesta a la terapia y la detección precoz de la recidiva y/o metástasis.

El antígeno CA-125 es común a la mayoría de los tumores epiteliales de ovario y se ha identificado un anticuerpo monoclonal (OC-125) que permite su detección fácil en sangre.

1. La elevación de CA-125 la hemos asociado con el hallazgo de enfermedad residual en la revisión quirúrgica. Hemos comprobado que el citado aumento de CA-125 precede generalmente a la demostración de enfermedad. Creemos que estos niveles aumentados de marcador pueden confirmarse 5-4 meses antes de comprobarse la recidiva tumoral.
2. Cifras crecientes en sangre de CA-125 indican progresión y/o recidiva de la enfermedad.
3. La disminución de la concentración de los niveles de CA-125 indica que la enfermedad responde al tratamiento.
4. Aconsejamos:
 - * Hacer la laparotomía cuando los niveles de CA-125 se estabilicen post-QT.

- * Reiniciar el tratamiento, generalmente QT, cuando los niveles de CA-125 vuelvan a elevarse, aunque no podemos demostrar, en principio, enfermedad macroscópica.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. AABO K; ADNITT P; ADAMS M; et al. 1991. "Chemotherapy in advanced ovarian cancer: An overview of randomized clinical trials". *BMJ* 303: 884-893.
2. ALBERTS DS; MOON TE; STEPHENS RA; et al. 1979. "Randomized Study of Chemoinmunotherapy for Aduanced Ovarian Cancer: a Preliminary Report of Southwest Oncology Group Study". *Cancer treatment Report* 63: 325.
3. ALBERTS DS; GREEN S; HANNIGAN EV; et al. 1992. "Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: Final report by the south west oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer". *Journal of Clinical Oncology* 10: 706-717.
4. ALBERTS DS; LIU PY; HANNIGAN EV; et al. 1995. "Phase III study of intraperitoneal (IP) cisplatin (CDDP)/intravenous (IV) cyclophosphamide (CPA) vs IV CDDP/IV CAP in patients with optimal disease stage III ovarian cancer". *ASWOG-GOG-ECOG intergroup study (INTOOSI) process of American Society of Clinical Oncology*, 14: 273.
5. AMERICAN CANCER SOCIETY; 1980. *Cancer: Facts and Figuers*. New York.
6. ANDERSON T; YOUNG RG; 1977. "Recente Advance in the Staging and Treatment of Ovarian Cancer". *Medicine Clinical of North America*, 16, 1001.
7. ARBUK SG. 1994. "Paclitaxel: what sohedul? What dose?". *Clinical Oncology*, 12: 233-236.
8. BALAGUERO LLADO L; 1983. *Oncología Ginecológica*. Edición Toray, S.A. Barcelona.

9. BALLON SC; PORNUFF JC; SIKIC BI, et al. 1984. "Second look laparotomy in epithelial ovarian carcinoma: precise definition, sensivity and specificity of the operativo procedure". *Gynecology Oncology*, 17: 154-160.
10. BARBER HR; GRABER EA; 1971. "The PMPO (postmenopausal ovary sindrome)". *Obstetric Gynecology*, 38: 921.
11. BARBER HRK. 1978. "Ovarian carcinoma. Etiology, diagnosis and treatment". Masson Publishing USA, New York.
12. BARBER HR. 1982. "Ovarian carcinoma: Etiology, diagnosis and treatment". 2nd ed. New York: Masson Publishing.
13. BARBIERI RL; NILOFF JM; BAST RC. 1986. "Elevated serum concentrations of CA125 in patients with advanced endometriosis" *Fertill Steril*, 45: (5): 630.
14. BARKER BR; et al. 1974. "The role of lymphography in patients with ovarian cancer". *Cancer*, 34: 100.
15. BARKER LM; GRIFFITHS CT; YANKEE RA; et al. 1978. "Combination chemotherapy with adriamycin-ciclophosphamide for advanced ovarian carcinoma". *Process of American Society of Clinical Oncology*, 19: 399.
16. BARTEL U; JOHANNSEN B; ELLING D; 1989. "The value of CA125 determination in the serum of patients with ovarian cancer". *Zentralbla TT Feur Gynakologie*, 111(5): 301-9.
17. BAST RC Jr.; KLUG TL; St, JOHNE, et al. 1983. "A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer". *English*

Journal Medical, 309: 883.

18. BAST CR; BOYER CM; JACOBS I; et al. 1993. "Cell growth regulation in epithelial ovarian cancer". *Cancer*, 71: 1597-1601.
19. BENEDET TI; PANICI P; SCAMBIA G; BAIOCCHI G; 1989. "Predictive value of multiple tumor marker assay in second-look procedures for ovarian cancer". *Gynecologic Oncology*, Dicembre 35(3): 286-290.
20. BEREK JS; GRIFFITHS CT; LEVENTHAL JM. 1981. "Laparoscopy for second-look evaluation in ovarian cancer". *Obstetric and Gynecology*, 58: 192-198.
21. BEREK JS; HECKER NF; LAGASSE LD; et al. 1982. "Lower urinary tract resection as part of cytoreductive surgery for ovarian cancer". *Gynecologic Oncology*, 13: 87-92.
22. BEREK JS; HECKER NF; LAGASSE LD; et al. 1983. "Survival in patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer". *Obstetric and Gynecology*, 61: 189.
23. BEREK JS; HECKER NF; LAGASSE LD; et al. 1984. "Second look laparotomy in stage III epithelial ovarian carcinoma: clinical variables associated with the disease status". *Obstetric and Gynecology*, 64: 207-212.
24. BERGMANN JF; BEAUGRAND M; LABADIE H. 1986. "CA125 (ovarian tumor associated antigen) in ascitic liver disease". *Clinical Chemical Acta*, 155: 163.
25. BERNARDINO ME; DODD GD. 1981. "Imaging of the pelvic contents in the female oncologic patient". *Cancer*, 48: 504.

26. BERTELSEN K; HANSEN MK; PEDERSEN PH; et al. 1984. "The prognostic and therapeutic value of second-look laparotomy in advanced ovarian cancer". *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 64: 207-212.
27. BHATTACHARYA M; BARLOW JJ; 1973. "Immunologic studies of human serous cystadenocarcinoma of ovary. Demonstration of tumor associated antigen". *Cancer*, 31: 588.
28. BIDART JM; BELLET D. 1989. "Value of biological markers in the diagnosis and monitoring of cystadenocarcinoma. *Review Prat*, November 11 39(26): 2317-20.
29. BOOKMAN MA; Mc GUIRE WP; KILPATRICK D; et al. 1995. "Phase I gynecologic oncology group (GOG) study of 3-H and 24-H paclitaxel with carboplatin as initial therapy for advanced epithelial ovarian cancer". *Process of American Society of Clinical Oncology*, 14: 271.
30. BRASCHO DJ. 1980. "Ultrasound gynecologic oncology, en diagnostic ultrasound applied to obstetric and gynecology". (Andy E Sabbagha, Ed). Harper Row. Hagerstown maryland.
31. BRUZZONE M; REPETTO L; CHIARA S; et al. 1990. "Chemotherapy versus radioterapy in the management of ovarian cancer patients with pathological complete response or minimal residual disease at second-look". *Gynecologic Oncology*, 38 (3): 392-395.
32. BURGHARDT E. 1993. "Epithelial ovarian cancer, surgical treatment. En: Surgical Gynecologic Oncology. Burghardt E. Ed. Thieme medical publishers, Nueva York.
33. CAIN JM; SALGO PE; PIERRE UK; et al. 1986. "Areview of scond look

- laparotomy for ovarian cancer". *Gynecologic Oncology*, 23: 14-25.
34. CALVERT AH; NEWELL DR; GUNBRELL LA; et al. 1989. "Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function". *Journal of Clinical Oncology*, 7: 1748-1756.
 35. CASADO HERRAEZ JL; ALONSO ROMERO JV; ALVAREZ GALLEGO. 1997. "Quimioterapia del cáncer de ovario estadios I y II FIGO". Revisión. *Cáncer*, 10, 5: 222-228.
 36. CASTALDO TW; PETRILLI ES; BALLOWS SC; et al. 1981. "Intestinal operations in patients with ovarian carcinoma". *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 139: 80.
 37. CHIARA S; MAMMOLITI S; OLIVA C; et al. 1991. "High-risk early ovarian cancer randomized trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus whole abdominal radiotherapy". *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*, 17 (1): 72-76.
 38. COLE LA; NAM JH; 1989. "Urinary gonadotropin fragment (UGF) measurements in the diagnosis and management of ovarian cancer". *Yale Journal of Biology and Medicine*, Jul-Aug 62(4): 367-78.
 39. CREASMAN WT; ABU-GHAZALEH S; SCHMIDT HJ; 1978. "Retroperitoneal metastatic spread of ovarian cancer". *Gynecologic Oncology*, 4: 447.
 40. CRUICKSHANK DJ; FULLERTON WT; KLOPPER A; 1987. "The clinical significance of preoperative serum CA125 in ovarian cancer". *British Journal of Obstetric and Gynaecology*, 94: 692-695.

41. CRUICKSHANK BJ; TERRY PB; FULLERTON WT; 1991. "The potential value of CA125 as a tumor marker in small volume, non-evaluable epithelial ovarian cancer". *International Journal Biology of Markers*, Oct-Dec 6(4): 247-252.
42. DAVIDSON NG, KHANNA S; KIRWAN PH; et al. 1991. "Prechemotherapy serum CA125 level as a predictor of survival outcome in epithelial carcinoma of the ovary". *Clinical Oncology (R. Coll. Radiology)*, Jan 3(1): 32-6.
43. DAY TG; SMITH JP; 1975. "Diagnosis and staging of ovarian carcinoma". *Seminar Oncology*, 2: 217.
44. DEKER DG; et al. 1982. "Cyclophosphamide plus cis-platinum in combination: Treatment program for stage III or IV ovarian carcinoma". *Obstetric and Gynecology*, 60: 481.
45. DEMBO AJ; BUSH RS; BEALE FA; et al. 1979. "Ovarian carcinoma: improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with a completed pelvic operation". *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 134: 793-800.
46. DEMBO AJ; BUSH RS; BEALE FA; et al. 1982. "Choice of postoperative therapy based on prognostic factors". *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 8: 893.
47. DEMBO AJ; BUSH RS; BEALE FA; et al. 1983. "A randomized clinical trial of moving strip versus open field whole abdominal radiation in patients with invasive epithelial cancer of the ovary". *Process of American Society of Clinical Oncology*, 2: 146.
48. DEMBO AJ; DAVY M; STENWIG AE; et al. 1990. "Prognostic factors in patients

- with stage I epithelial ovarian cancer". *Obstetric and Oncology*, 75: 263-273.
49. DISAIA; PHILIP J; CRESMAN; et al. 1994. "Oncología Ginecológica clínica". Cuarta edición. Vol 1, 738.
 50. DUCK JM; AALDERS JG; FLEUREN GJ; et al. 1986. "Auseful Marker in endometrial carcinoma". *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 155: 1097.
 51. EINHORN N; BAST RC; KNAPP RC; 1986. "Preoperative evaluation of serum CA125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer". *Obstetric and Gynecology*, 67: 414.
 52. EINZIG AL; et al. 1992. "Phase II study and long-term follow-up of patients treated with taxol for advanced ovarian adenocarcinoma". *Journal of Clinical Oncology*, 10: 1748-1753.
 53. ESCUDERO MI; CRISTOBAL MA; HERRAIZ JA; et al. 1997. "Estudio de extensión y papel de la cirugía en el cáncer de ovario". Revisión. *Cáncer*, 10, 5: 179-188.
 54. FINKLER NJ; KANLNICK SJ; GRIFFITHS CT; et al. 1988. "Elevated CA125 serum levels and epithelial ovarian cancer metastasic to retruperitoneal lymph nodes". *Gynecologic Oncology*, Mar 29 (3): 356-360.
 55. FISCHER A. 1930. *Über die entwicklung der keimdrhssen der Menschen Zeit Ges Anat*, 92: 34.
 56. FISHER RL; YOUNG RC. 1978. "Chemotherapy of ovarian cancer". *Surgical*

clinic of North America, 58: 143.

57. FISKEN J; ROULSTON JE; STURGEON C; et al. 1991. "Serological monitoring of epithelial ovarian cancer". *Disease Markers*, May-Aug 9(3-4): 175-190.
58. FRANCIS P; et al. 1994. "Phase II trial of docetaxel in patients with platinum-refractory ovarian cancer". *Journal of Clinical Oncology*, 12: 2301-2308.
59. FUKS Z; BAGSHAW M. 1975. "The rationale for curative radiotherapy for ovarian carcinoma". *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1: 21.
60. FUKS Z. 1980. "Patterns of spread of ovarian carcinoma: Relation to therapeutic strategies". *Advance in Biosciences*, 26: 39-51.
61. GADDUCCI A; MARRAI R; BAICCH IU; et al. 1995. "The measurement of plasma Dadimer (DD) levels in follow-up of patients with ovarian cancer". *Anticancer Research*, Nov-Dec. 15(68): 2683-2686.
62. GEARY M; FOLEY M, LENEHAN P; et al. 1995. "Recurrent ovarian carcinoma: diagnosis and second-line therapy". *Irish Medical Journal*, Mar-Apr 88(2): 68-70.
63. GERSHESON DM; COPELAN LJ; WHARTON TJ; et al. 1985. "Prognosis of surgically determined complete responders in advanced ovarian cancer". *Cancer*, 55: 1129-1135.
64. GILLMAN J. 1948. "The development of the gonads in man, with a consideration of the role of fetal endocrines and the histogenesis of ovarian tumors". *Contributions to Embriology Carneg Institut*, 32: 81.

65. GONZALEZ MERLO J. 1993. "Tumores del ovario" *Ginecología*. Sexta Edición, Reimpresión, Barcelona.
66. GORE ME. 1996. "The role of doxorubicin in advanced ovarian cancer. Proceedings international symposium, advanced ovarian cancer optimal therapy, update". Valencia, Octubre 4.
67. GOSSARD F; BRUN G. 1979. "Les indications de la coelioscopie dans les tumerus malignes de l'ovaire". *Journal of Gynecologic Obstetrics Biological Reproduction*, 8: 497.
68. GREEN WALD EF. 1975. "Ovarian tumors". *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 18: 61.
69. GRIFFITHS CT; PARKER LM; FULLER AF; et al. 1979. "Role of cytorreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer". *Cancer Treatment Report*, 63: 235.
70. HAGA Y; SAKAMOTO K; EGAMI H; et al. 1986. "Evaluation of serum CA125 values in ealthy individuals and pregnant woman". *American Journal of Medicine Science*, 292: 25.
71. HAGA Y; SAKAMOTO K; EGAMI H; et al. 1986. "Clinical significance of serum CA125 values in patients cancers of the digestive systems". *American Journal of Medicine Science*, 292: 30.
72. HALILA H; STENMAN UH; SEPPALA M. 1986. "Ovarian cancer antigen CA125 levels in pelvic inflammatory disease and pregnancy" *Cancer*, 27: 1327.

73. HAKER NF; BEREK JS; LAGASSE LD; et al. 1983. "Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer". *Obstetrics and Gynecology*, 61: 413-420.
74. HAKER NF; BEREK JS; LAGASSE LD; et al. 1983. "Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer". *Obstetric Gynecology*, 61: 413-420.
75. HAKER NF; BEREK JS; LAGASSE LD; et al. 1987. "Intraperitoneal cis-platinum as salvage therapy for refractory epithelial ovarian cancer". *Obstetric and Gynecology*, 70: 759.
76. HAN LE; CRUIELLO MS. 1986. "Técnicas iconográficas en la clasificación de los tumores ginecológicos". *Clinicas Obstétricas y Ginecológicas*, 3: 907.
77. HAWKINS RE; ROBERTS K; WILTSHA2 E; et al. 1989. "The prognostic significance of the half-life of serum CA125 in patients responding to chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma". *British Journal of Obstetric and Gynaecology*, 96: 1395-1399.
78. HERNADI Z; MOLNAR V; JUHAS ZB; et al. 1992. "Predictive value of the tumor marker combination CA125 and beta-2 microglobulin in ovarian cancer". *Zentralblatt Fuer Gynekologie*, 114(1): 6-9.
79. HOGDALL CK; HORDING U; NORGAARD-PEDERSEN B; et al. 1994. "Serum tetranectin and CA125 used to monitor the course of treatment in ovarian cancer patients". *European Journal of Obstetric and Gynecologic Reproductive Biology*, Dec 57(3): 175-178.
80. HOGDALL CK; HOGDALL EV; HORDING Y. 1996. "Use of tetranectin, CA125 and CASA to predict residual tumor and survival at second and third look

- operations for ovarian cancer". *Acta Oncologica*, 35(1): 63-69.
81. HOSKINS WMJ; LICHTER AS; WHITTINGTON R; et al. 1985. "Whole abdominal and pelvic irradiation in patients with minimal disease at second look". *Surgical Reassessment for Ovarian Carcinoma Gynecological Oncology*, 20: 271.
 82. HOWELL SB; ZIM S; MARKMAN M; et al. 1987. "Long-term survival of advanced refractory ovarian carcinoma patients with small-volume disease treated with intraperitoneal chemotherapy". *Journal of clinical oncology*, 5: 1607.
 83. HOWELL SB. 1988. "Intraperitoneal chemotherapy for ovarian carcinoma". *Journal of clinical Oncology*, 6: 1673.
 84. HRESHYCHYSHYN MW; PARK RC; BLESSING JA. 1980. "The role of adjuvant therapy in stage I ovarian cancer". *American Journal of Obstetric and Gynecology*, 138: 139.
 85. HUBBARD SM; et al. 1978. "Adriamycin therapy for advanced ovarian carcinoma after chemotherapy". *Cancer Treatment Report*, 62: 1375.
 86. HUSBARD JE; BLAQUIRE RM. 1985. "Computed tomography in the assesment of gynecological malignancy". Willians CJ; Whitehouse JM, Eds: *Cancer of femal reproductive system*. Chisterter John Wiley Sons, 19: 23.
 87. JACOBS I; BAST RC. 1989. "The CA125 tumor associated antigen: a review of the literature". *Human Reproduction*, 4: 1.
 88. JAGER W; ADAM R; WIIDT L; et al. 1988. "Serum CA125 as a quideline for the rining of a second-look operation and second-line treatment in ovarian cancer".

Archives of Gynecology and Obstetric, 243(2): 91-99.

89. JIBIKI K; TAKEDA M; ABE H. 1990. "A clinical evaluation of the CA72-4 serum level as a possible tumor marker". *Gan No rinchu*, Oct 36(12): 2146-2152.
90. JOHNSON RJ; BLACKLEDER G; EDDLESTON B; et al. 1983. "Abdomin pelvic computed tomography in the management of ovarian carcinoma". *Radiology*, 146: 447.
91. KARLAN BY; LAWRENCE D. 1994. "The current status of ultrasound and color doppler imaging in screening for ovarian cancer". *Gynecologic-Oncology*, 55:528-533.
92. KAWAI M; INAGAKI S; YAMASHITA H; et al. 1989. "Changs in CA125 concentration in ovarian cancer patients during the remission statemean attenciating curve and the effectiveness of surgery and chemotherapy". *Sippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, May 41(5): 537-42.
93. KENEMANS P; BAST RC Jr; YEDEMA CA; et al. 1988. "Mucins and mucinlike antigens as serum markers". *Cancer Review*, 4: 1.
94. KENEMANS P; VERSTRAETEN AA; VAN KAMP GJ. 1995. "The second generation CA125 assay". *Annal of Medicine*, Feb 27(1): 107-113.
95. KENT SW; McKAY DG. 1960. "Primary cancer of the ovary". *American Journal of Obstetric and Gynecology*, 80: 430-438.
96. KLAASSEN D; STARREVELD A; SHELLY W; et al. 1985. "External beam pelvic therapy plus intraperitoneal, radioactive chronic phosphate in early stage

- ovarian cancer: a toxic combination". *Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 11: 1801.
97. KLAASSEN D; SHELLEY W; STARREVELD A; et al. 1988. "Early stage ovarian cancer: a randomized clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, melphalan, and intraperitoneal chronic phosphate: a national cancer institute of Canada Clinical Trials Group Report". *Journal of Clinical Oncology*, 6: 1254-1263.
98. KOLBL H; TATRA G; SCHIEDER K; et al. 1988. "Comparative studies on the value of acute phase proteins and CA125 for monitoring patients with ovarian cancer". *Strahlenther Onkologie*, Dec 164(12): 724-728.
99. LAHOUSEN M; STETTNER H; PURSTNER P. 1990. "Tumor marker combination versus second-look operation in ovarian cancer". *Zentralblatt fuer Gynekologie*, 112(9): 561-566.
100. LAMBERT HE; BERRY RJ. 1985. "High dose cisplatin compared with high dose cyclophosphamide in the management of advanced epithelial ovarian cancer (FIGO stage III and IV): Report from the North Thames Cooperative Group. *British Medical Journal*, 290: 889-892.
101. LAMBERT HE; et al. 1985. "High dose cisplatin compared with high dose cyclophosphamide in the management of advanced epithelial ovarian cancer". *British Medical Journal*, 290: 889-892.
102. LAMBERT HE; RUSTIN GJS; GREGORY WM; et al. 1993. "A randomized trial comparing single-agent carboplatin followed by radiotherapy for advanced ovarian cancer: a North Thames ovary Group Study". *Journal of Clinical Oncology*, 11: 440-448.

103. LAVIN PT; KNAPP RC; MALKASIAN G; et al. 1987. "CA125 for monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy". *Obstetric and Gynecology*, 69: 223.
104. LAWTON F; LUESLEY D; BLACKLEDGE G; et al. 1990. "A randomized trial comparing whole abdominal radiotherapy with chemotherapy following cisplatin cytoreduction in epithelial ovarian cancer". *Clinical Oncology*, 2: 4-9.
105. LEDERMANN JA; DEMBO AJ; STURGEON JF; et al. 1991. "Outcome of patients with unfavorable optimal cytoreduced ovarian cancer treated with chemotherapy and whole abdominal radiation". *Gynecologic Oncology*, 41: 30-35.
106. MAC DONALD F; BIRD R; STOKES H; et al. 1988. "Expresion of CEA, CA125, CA19-9 and human milk fat globule membrane antigen in ovarian tumors". *Journal of Clinical Pathology*, Mar 41(3): 360-264.
107. MALKASIAN GD; PODRATZ KC; STANHOPE CR; et al. 1986. "CA125 en Gynecologic practice". *American Journal of Obstetric and Gynecology*, 155: 515.
108. MANETTA A. 1990. "Hexamethylmelamine as a single second-line agent in ovarian cancer". *Gynecologic Oncology*, 36: 93-96.
109. MANGIONI C; COLOMBO N; MARSONI S; et al. 1986. "Treatment of advanced ovarian cancer (OC): a randomized trial comparing different platinum (p) combinations". Presented at the 17 th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists, Palm Springs, California, Feb 2-5.
110. MANGIONI C; BOLIS G; PECORELLI S; et al. 1989. "Randomized trial in advanced ovarian cancer comparing cisplatin and carboplatin". *Journal of National Cancer Institut*, 81: 1464-1471.

111. MARKMAN M; HOWELL SB. 1985. "Intraperitoneal chemotherapy for ovarian carcinoma in": Alberts DS and surwit EA (eds) ovarian cancer. Martinus Nihoff, Boston, 179.
112. MARKMAN M. 1996. "A platinum agent plus paclitaxel should be considered standard therapy of advanced ovarian cancer. Process International Symposium. Advanced ovarian cancer optimal therapy update. Valencia, Octubre, 4.
113. MARKOWSKA J; MANYS G; SZEWIERSKI Z. 1992. "CA125 in monitoring clinical course in ovarian cancer patients. A prospective clinical study". *European Journal of Obstetric and Gynecology*, 13(2): 201-204.
114. MARTONI A; BELLUCCO A; MARABINI A; et al. 1986. "CA125 monitoring during chemotherapy for ovarian cancer". *International Journal of Biological Markers*, Sep-Dec 1(3): 121-128.
115. MASAHASHI T; MATSUZAWA M; OHSAW M; et al. 1988. "Changes of CA125 levels in patients with endometriosis: changes of CA125 level during menstruation". *Obstetric and Gynecology*, 72 (3): 328.
116. Mc GOWAN L. 1975. "Peritoneal fluids profiles". *National Cancer Institut Monogr*, 42: 76.
117. Mc GUIRE WP; HOSKINS WJ; BRADY MF; et al. 1995. "Taxol and cisplatin (TP) improves outcome in advanced ovarian cancer (AOC) as compared to cytoxan and cisplatin (CP)". *Process of American Society of Clinical Oncology*, 14: 771.
118. Mc GUIRE W; HOSKINS WJ; BRADY MF; et al. 1996. "Cyclophosphamide and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer". *New England*

Journal of Medicine, 334: 1-6.

119. Mc GUIRE W; HOSKINS WJ; BRADY MF; et al. 1996. "Cyclophosphamide and cisplatin compared with paxtaxol and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer". *New England Journal of Medicine*, 334: 1-6.
120. MEIER W; STIEBER P; FATH-MOGHADAM A; et al. 1988. "Serum CA125 values and histologic findings at the time of second-look laparotomy in ovarian cancer". *Geburtshilfe Frauenheilkd*, May 48(5): 331-333.
121. MEIER W; STIEBER P; FATH-MOGHADAM A; et al. 1992. "Prognostic significance of the CA125 half-life for further outcome of ovarian cancer". *Geburtshilfe Frauenheilkd*, Sep. 52(9): 526-532.
122. MEISEL M; STRAUBE W; WEISE J; et al. 1995. "A study of serum CASA and CA125 levels in patients with ovarian carcinoma". *Archives of Gynecology and Obstetric*, 256(1): 9-15.
123. MENDIOLA C; ORLANDO Y; CORTES H. 1993. "Cancer de ovario". *Oncología Clínica Patología especial*, 204-214.
124. MENDIOLA C; LOPEZ BREA M; et al. 1997. "Phase II study of paclitaxel in 1 hour infusion with dose escalation and fixed cisplatin in untreated advanced ovarian cancer: a trial of spanish group for ovarian cancer". *Proceeding of American Society of Clinical Oncology* (in press).
125. MIWA K; DOZONO H; IEMURA K; et al. 1991. "The prognosis of ovarian cancer depends on the CA125 value at the end of induction therapy". *Nippon Snaka Fujinka Gakkai, Zasshi*. May 43(5): 557-561.

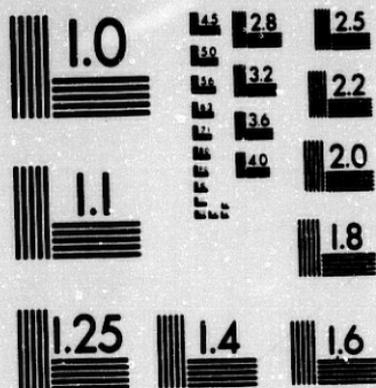
126. MEBUS V; KREIBERG R; CROMBACH G; et al. 1988. "Evaluation of CA125 as a pronostic and predictive factor in ovarian cancer". *Journal of Tumor Marker of Oncology*, 3(2): 251-258.
127. MOLINA R; BALLESTA AM; CASALS E; et al. 1984. "Value of CA125 antigen as a tumor Marker: preliminary results. In: Peeters H, editor, profides of the biological fluids. Brussels. Proc of the 32 and Colloquium, 613.
128. MORROW CP. 1992. "Malignant and borderline epithelial tumors of ovary: clinical feature, staging, diagnosis, intraoperative assessment and review of managment" *Gynecologic Oncology*, 889-915.
129. MUSUMECI R; DE PALO G; KENDA et al. 1980. "Retroperitoneal metastasis from ovarian carcinoma: Reassessment of 365 patients studied with lymphography". *American Journal of Roentgendogy*, 134: 499-552.
130. MUSUMECI R; DE PALO G. 1985. "Radiological assessment in gynecological malignancies". Willians CJ; Whitehouse JM, Eds. "Cancer of the female reproductive system". Chisterter J; Wiley Sons. 1-17.
131. NAGELE F; PETRU E; MEDL M; et al. 1995. "Preoperative CA125 an independent pronostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer". *Obstetric Gynecology*, 86: 259-264.
132. NEIJET JP; TEN BOKKEL HUININK WW; VAN DER BURG MEL; et al. 1984. "Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (HEXA-CAF v5 CHAP-5) in advanced ovarian carcinoma". *Lancet*, 2: 594-600.
133. NEIJET JP; TEN BOKKEL HUININK WW; VAN DER BURG MEL; et al. 1991.

- "Long-term survival in ovarian cancer: Mature data from the Netherland Joint Study Group for Ovarian Cancer". *European Journal of Cancer*, 27: 1367-1372.
134. NEIJET JP. 1996. "New therapy for ovarian cancer". *New England Journal of Medicine*, 334: 50-51.
135. NIH CONSENSUS CONFERENCE. 1995. "Ovarian cancer screening, treatment, and follow-up". *Journal of American Medical Association*, 273: 491-497.
136. NILOFF JM; KNAPP RC; SEHAETZL E; et al. 1984. "CA125 antigen levels in obstetric and gynecologic patients". *Obstetric and Gynecology*, 64: 703.
137. O'CONNELL GJ; RYAN E; MURPHY KJ; et al. 1987. "Predictive value of CA125 for ovarian carcinoma in patients presenting with pelvic masses". *Obstetric and Gynecology*, 70: 930.
138. OMURA G; MORROW CP; BLESSING JA; et al. 1983. "A randomized comparison of melphalan versus melphalan plus hexamethylmelamine versus adriamycin plus cyclophosphamide in ovarian carcinoma". *Cancer*, 51: 783.
139. OMURA G; BLESSING JA; ERLICH LE; et al. 1986. "A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study". *Cancer*, 57: 1725-1730.
140. OMURA G; BUNDY B; WILBANKS G; et al. 1987. "A randomized trial of cyclophosphamide (c) plus cisplatin (p) with or without adriamycin (A) in ovarian cancer (Abstr)". *Process of American Society of Clinical Oncology*, 6: 439.
141. ONETTO M; BRUZZONE M; CONTE PF; et al. 1989. "Evaluation of the ovarian

- cancer antigen, CA125 as a tumor marker". *Oncology*, 46(2): 117-122.
142. ONSRUD M; SHABANA A; AUSTGULEN R. 1996. "Soluble tumor necrosis factor receptors and CA125 in serum as markers for epithelial ovarian cancer". *Tumour Biology*, 17(2): 90-96.
143. OZOLS RF; THIGPEN JT; DAUPLAT J; et al. 1993. "Dose intensity". *Annal Oncology*, 4 (suppl 4): 49-50.
144. PABST T; LUDWIG C. 1995. "CA125 a tumor marker?". *Schweiz erische Medizinische Wocheschrift*, Jun 17 125(24): 1195-1200.
145. PALING MR. 1985. "Ultrasounographic assessment of gynecological malignancies". Williams, CJ, Whitehouse JM. *Cancer of female productive system* chichester John Wiley Sons, 19-23.
146. PATSNER B; ORR JW Jr; MANN WJ Jr; et al. 1990. "Does serum CA125 level prior to second-look laparotomy for invasive ovarian adenocarcinoma predicte size of residual disease?". *Gynecologic Oncology*, Sep 38(3): 373-376.
147. PEARSE WH; BEHRMAN SJ. 1954. "Carcinoma of the ovary". *Obstetric and Oncology*, 3: 32.
148. PEARSE WH; BEHRMAN SJ. 1954. "Carcinoma of the ovary". *Obstetric and Gynecology*, 3: 32-45.
149. PEEL KR. 1986. "Los tumores benignos y malignos del ovario". En Dewhurst's *Textbook of Obstetrics and Gynecology for Postgraduates*. 733-754.

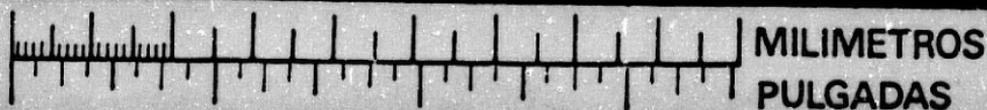
150. PEREZ CA; BRADFIELD JS. 1972. "Radiation therapy in the treatment of carcinoma of the ovary". *Cancer*, 29: 1027.
151. PICCART MJ; et al. 1995. "Docetaxel: an active new drug for treatment of advanced epithelial ovarian cancer". *Journal of National Cancer Institut* 87: 676-678.
152. PITTAWAY DE; FAYEZ JA; DOUGLAS JW. 1987. "Serum CA125 in the evaluation of benign Adnexal Gysts". *American Journal of Obstetric and Gynecology*, 157: 1426.
153. PIVER MS; LELE SB; BARLOW JJ. 1976. "Preoperative and intreaoperative evaluation in ovarian malignancy". *Obstetric and Gynecology*, 48: 312-315.
154. PIVER SM; LELE SB; BACSHI; et al. 1988. "Five and ten year estimated survival and disease-free rates after intraperitoneal chronic phosphate stage I ovarian carcinoma". *American Journal of Clinical Oncology*, 11: 515-519.
155. PIVER SM; MEI.FETANO J; BAKER TR; et al. 1989. "Adjuvent cisplatin based chemotherapy for stage I ovarian adenocarcinoma: a preliminary report". *Gynecologic Oncology*, 35: 69-72.
156. PIVER SM; MELFETANO J; BAKER TR; et al. 1992. "Five-year survival for stage Ic or stage I grade III epithelial ovarian cancer treated with cisplatin based chemotherapy". *Gynecologic Oncology*, 46: 357-360.
157. PODRATZ KC; MALKASIAN GD Jr; HILTON JF; et al. 1985. "Sccond-look laparotomy in ovarian cancer: evaluation of pathologic variables". *American Journal of Obstetric and Gynecology*, 152: 230.

ETD



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

1:24



150. PEREZ CA; BRADFIELD JS. 1972. "Radiation therapy in the treatment of carcinoma of the ovary". *Cancer*, 29: 1027.
151. PICCART MJ; et al. 1995. "Docetaxel: an active new drug for treatment of advanced epithelial ovarian cancer". *Journal of National Cancer Institut*, 87: 676-678.
152. PITTAWAY DE; FAYEZ JA; DOUGLAS JW. 1987. "Serum CA125 in the evaluation of benign Adnexal Gysts". *American Journal of Obstetric and Gynecology*, 157: 1426.
153. PIVER MS; LELE SB; BARLOW JJ. 1976. "Preoperative and intreaoperative evaluation in ovarian malignancy". *Obstetric and Gynecology*, 48: 312-315.
154. PIVER SM; LELE SB; BACSHI; et al. 1988. "Five and ten year estimated survival and disease-free rates after intraperitoneal chronic phosphate stage I ovarian carcinoma". *American Journal of Clinical Oncology*, 11: 515-519.
155. PIVER SM; MELFETANO J; BAKER TR; et al. 1989. "Adjuvent cisplatin based chemotherapy for stage I ovarian adenocarcinoma: a preliminary report". *Gynecologic Oncology*, 35: 69-72.
156. PIVER SM; MELFETANO J; BAKER TR; et al. 1992. "Five-year survival for stage Ic or stage I grade III epithelial ovarian cancer treated with cisplatin based chemotherapy". *Gynecologic Oncology*, 46: 357-360.
157. PODRATZ KC; MALKASIAN GD Jr; HILTON JF; et al. 1985. "Scond-look laparotomy in ovarian cancer: evaluation of pathologic variables". *American Journal of Obstetric and Gynecology*, 152: 230.

158. POSADA A; TORRES M; RUIZ DE ALMODOVAR M; et al. 1983. "Marcadores tumorales en oncología. Screening y evaluación de pacientes neoplásicos. Ponencia IX Congreso Nacional de Medicina Nuclear. Tenerife, 93-100.
159. POWELL JL; BURREL MO; KIRCHNER AB. 1987. "Intraperitoneal radioactive chronic phosphate p-32 in the treatment of ovarian cancer. *Southern Medical Journal*, 80: 1513.
160. QUARANTA M; COVIELLO M; DONALDED A; et al. 1991. "Measurement of the ovarian cancer-associated antigen CA125 in monitoring tumor border and response to chemotherapy". *Tumori*, Apr. 30, 77(2): 167-169.
161. REDMAN CW; BLACKLEDGE CR; KELL Y; et al. 1990. "Can early serum CA125 response predict outcome in epithelial ovarian cancer?". *European Journal of Cancer*, 26: 593-596.
162. REGELSON W; PARKER G. 1986. "The routinization of intraperitoneal (entracavitary) chemotherapy and immunotherapy". *Cancer Investigation*.
163. RICHARDSON GS; SCULLY RE; NIKRU IN; et al. 1985. *New England Journal of Medicine*, 312/7: 415-424.
164. ROBERTS WS; HODEL K; RICH WM; et al. 1982. "Second-look laparotomy in the management of gynecologic malignancies". *Gynecologic Oncology*, 13: 345-355.
165. ROSEN A; SEVELDA P; KLEIN M. 1990. "A CA125 score as a prognostic index in patients with ovarian cancer". *Archives Gynecology of Obstetric*, 247: 125-129.

166. ROSENSHEIN NB; LEICHNER PK; VOGELSANG G. 1979. "Radiocolloids in the treatment of ovarian cancer". *Obstetric and Gynecology Survey*, 34: 708.
167. RUBESIN SE; LEVINE MS. 1985. "Omental cakes: colonic involvement by omental metastases". *Radiology*, 154: 5553.
168. RUBIN SC; LEWIS JL Jr. 1988. "Second-look surgery in ovarian cancer". *CRC Critical Reviews in Oncology*, 8: 75.
169. RUBIN SC. 1993. "Monoclonal antibodies in the management of ovarian cancer. A clinical perspective". *Cancer*, Feb. 15, 71(suppl 4): 1602-1612.
170. RUIBOL A; ENCABO G; MIRALES EM; et al. 1984. "CA125 seric levels in non ovarian pathologies". In Peeters H, editor. *Profides of the biological fluids*. Brussels: Proc of the 32 and Colloquium, 605.
171. RUSTIN GJS; GENNINGS JN; NELSTROP AE; et al. 1989. "Use of CA125 to predict survival of patients with ovarian carcinoma". *Journal of Clinical Oncology*, 7: 1667-1671.
172. RUSTIN GJ; VAN DER BURG ME; BEREK JS. 1993. Advanced ovarian cancer. Tumor Markers". *Annals of Oncology*, 4(suppl 4): 71-77.
173. RUSTIN G; TUXEN M. 1996. "Use of CA125 in follow-up of ovarian cancer". *Lancet*, Jul 20, 348(9021): 191-192.
174. SALL S; WEINGOLD AB; SONNENBLICK B; et al. 1963. "Ovarian cancer and vaginal bleeding". *Surgical of Gynecologic and Obstetric*, 117: 601.

175. SALL S; STONE ML. 1973. "The treatment of ovarian cancer". *Progress in Clinical Cancer*, 5: 249.
176. SANDERS RC; McNEIL BJ; FINBERG HJ; et al. 1983. "A prospective study of computed tomography and ultrasound in the detection and staging of pelvic masses". *Radiology*, 146: 439.
177. SCAMBIA G; BENEDETTI PANICI P; PERRONE Z; et al. 1988. "CA 15-3 serum levels in ovarian cancer". *Oncology*, 45: 263-267.
178. SCAMBIA G; TESTA U; BENEDETTI PANICI P; et al. 1995. "Prognostic significance of interleukin 6 serum levels in patients with ovarian cancer". *British Journal of Cancer*, Feb. 71(2): 354-356.
179. SCHILLER JH; STORER B; TUTSCH K; et al. 1994. "Phase I trial of 3 hour infusion of paclitaxel with or without granulocyte colony stimulating factor in patients with advanced cancer". *Journal of Clinical Oncology*, 12: 241-248.
180. SCHWART PE; SMITH JP. 1980. "Second-look operation in ovarian cancer". *American Journal of Obstetric and Gynecology*, 138: 1124.
181. SCHWARTZ PE; LAWRENCE R; KATI M. 1981. "Combination chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective randomized trial comparing hexamethylmelamine and cyclophosphamide to doxorubicin and cyclophosphamide". *Cancer Treatment Report*, 65: 137.
182. SEVELDA P; SCHEMPER M; SPONA J. 1989. "CA125 as an independent prognostic factor for survival in patients with epithelial ovarian cancer". *American Journal of Obstetric of Gynecology*, 161: 1213-1216.

183. SHI W; ZHANG JY; JIANG CY. 1994. "The sensivity of the CA125 immunoradiometric assay for patients with epithelial ovarian cancer and it's correlation with complex treatment". *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chin*, Oct 29(10): 604-606.
184. SMIRZ LR; STEHMAN FB; ULBRIGHT TM; et al. 1985. "Second-look laparotomy after chemotherapy in the management of ovarian malignancy". *American Journal of Obstetric and Gynecology*, 152: 661.
185. SMITH JP; SCHWARTZ PE. 1980. "Second-look laparotomy and prognosis related to extent of residual disease. In van oosterom. Muggia (eds): Therapeutic progress in ovarian cancer. Testicular cancer and sarcomas". The Hague, Martinus Nihoff publishers.
186. SNEDECOR GW; COCHRAN WG; Editors. 1980. "The random effects model. in: statistical methods (seventh edition). Ames, Iowa". The Iowa state university press, 238-254.
187. SWENERTON K; JEFFREY J; STUART G; et al. 1992. "Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. A randomized phase III study of the National Cancer Institut of Canada Clinical Trials Group". *Clinical Oncology*, 10: 718-726.
188. TAKAHASHI K; YAMANE Y; YOSHINO K; et al. 1985. "Studies of serum CA125 levels in pregnant women". *Acta of Obstetric and Gynecology*, JPN 37: 1931.
189. TAYLON AE; WILTSHAW E; GORE ME; et al. 1994. "Long-term follow-up of the first randomized study of cisplatin versus carboplatin for advanced epithelial

- ovarian cancer". *Journal of Clinic Oncology*, 12: 2066-2070.
190. THIGPEN JT; et al. 1994. "Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum based chemotherapy. A GOG study". *Journal of Clinical Oncology*, 12: 1748-1753.
191. THOMAS GM. 1994. "Radiotherapy en early ovarian cancer". *Gynecologic Oncology*, 55: 573-579.
192. TRIMBLE EL; ADAMS JD; VENA D; et al. 1993. "Paclitaxel for platinum refractory ovarian cancer: results from the first 1000 patients registreted to National Cancer Institute treatment referral center 9103". *Journal of Clinical Oncology*, 11: 2405-2410.
193. TORRETA L; BALESTRERI D; FASOLA M; et al. 1990. "Diagnostic alternatives to second look in ovarian cancer". *Europen Journal of Gynecologic Oncology*, 11 (2): 145-148.
194. VANDER BURG; LAMMES FB; VAN PUTTEN; et al. 1988. "Ovarian cancer: the prognostic value of the serum half-life of CA125 during induction chemotherapy". *Gynecologic Oncology*, 30: 307-312.
195. VARDI JR; RADROS GH; FOEMMEI R; et al. 1989. "Plasma lipid-associated sialic acid and serum CA125 as indicator of disease status with advanced ovarian cancer". *Obstetric and Gynecology*, 74: 379.
196. VASILEV SA; SCHLAERTH JB; CAMPEAU J. 1988. "Serum CA125 levels in preoperative evaluation of pelvic mases". *Obstetric and Gynecology*, 71: 751.

197. VERGOTE IB; BORMEN OP; ABELER VM. 1987. "Elevation of serum CA125 levels in the monitoring of ovarian cancer". *American Journal of Obstetric and Gynecology*, 157: 88-92.
198. VINOKUROV VL; DUDAREV AL; JURKOVA LĚ; et al. 1992. "Tumor marker CA125 in diagnosis, monitoring management and follow-up of patients with ovarian cancer". *European Journal of Gynecologic Oncology*, 13(2): 205-208.
199. WADLER S; YEAP B; VOGL S; et al. 1996. "Randomized trial of initial therapy with melphalan versus cisplatin-based combination chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer". *Cancer*, 77; 733-742.
200. WANGENSTEEN OH. 1951. "Cancer of the colon rectum". *Wisconsin Medical Journal*, 48: 591.
201. WAY S. 1951. "Malignant disease of the female genital tract". *Ralkiston*, Filadelfia.
202. WELANDER CE. 1992. "What do CA125 other antigens tell us about ovarian cancer biology?". *Acta of Obstetric and Gynecology Scandinavean*, Suppl 155: 85-93.
203. WHARTON JT; HERSORI J. 1981. "Surgery for common epithelial tumors of the ovary". *Cancer*, 48: 582.
204. WHARTON JT; EDWARDS CL; STRINGER CA. 1985. "Técnicas quirúrgicas para la clasificación por etapas y cirugía citorreductora". *Clinicas Obstétricas y Ginecológicas. Ed. Interamérica*, 4: 1001-1009.
205. WHARTON JT; HERSON J. 1981. "Surgery for common epithelial tumors of the

ovary". *Cancer*, 48: 589.

206. WILLIAMS TJ; SYMMONS RE; LITWAK O. 1973. "Management of unilateral and encapsulated ovarian cancer in young women". *Gynecologic Oncology*, 1: 143-148.
207. WILLIAMS CJ; STEWART L; PARMAR M; et al. 1992. "Meta-analysis of the role of platinum compounds in advanced ovarian cancer". *Seminars of Oncology*, 19: 120-128.
208. WU AR; WANG EY; WANG XX; et al. 1988. "Application of monoclonal antibody OC125 in gynecologic oncology". *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih*, 10 (2): 132-136.
209. XU FJ; YU YH; DALY L; et al. 1993. "OVXI radioimmunoassay complements CA125 for predicting the presence of residual ovarian carcinoma at second-look surgical surveillance procedures". *Journal of Clinical Oncology*, Aug. 11(8): 1506-1510.
210. YOUNG RC; et al. 1974. "The chemotherapy of ovarian carcinoma". *Cancer Treatment Review*, 1: 99-110.
211. YOUNG RC; DEKER DG; WHARTON JJ; et al. 1983. "Staging laparotomy in early ovarian cancer". *Journal of American Medical Association*, 250: 3072.
212. YOUNG CR; et al. 1993. "Cancer of the ovary. En de Vita V; Hellmans SY.
213. Rosenberg (eds). *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia, Lippincott.

214. YOUNG RC; WALTON L; ELLEMBERG SS; et al. 1990. "Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Result of two prospective randomized trials". *New England Journal of Medicine*, 322: 1021-1027.
215. YOUNG RC. 1995. "The treatment of early stage ovarian cancer". *Seminars in Oncology*, 22 (5): 76-79.
216. YU Q; LIAN LJ. 1991. "CA125 and radioimmunoimaging in monitoring of epithelial ovarian carcinoma". *Chung Hua Fu Chan Kotsa Chih*, Jul 26(4): 235-238; 252.
217. YUE K; BIAN M; IHU D; et al. 1995. "Serum lipid-associated sialic acid (LSA) in diagnosis and monitoring ovarian cancer". *Chung Kou I Hsueh Yuan Hsueh Pao*, Apr. 17(2): 128-132.