

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICCIÓN DE RESPUESTA EN CÁNCER DE OVARIO

Antonio González Martín

Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

El carcinoma epitelial de ovario es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente y la quinta neoplasia maligna por orden de frecuencia en la mujer. Se estima que en los EE.UU se diagnosticaron 23.300 casos nuevos en el año 2002 y 13.900 mujeres fallecieron por esta enfermedad en el mismo año ⁽¹⁾. Esto convierte al cáncer de ovario en la neoplasia ginecológica que más muertes causa y la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer después del cáncer de pulmón, mama, colon y páncreas. Como en otras neoplasias resulta de trascendental importancia conocer cual será la evolución de las pacientes sin tratamiento, mediante la definición de factores pronóstico, y como se comportaran ante un determinado tratamiento las que lo precisen, mediante la determinación de factores predictores de respuesta.

El principal factor pronóstico que determina la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario es el estadio quirúrgico de la FIGO al diagnóstico. De forma que, la probabilidad de supervivencia a 5 años está por encima del 80% en las pacientes con estadios I, se estima en un 40-60% para el estadio II, desciende al 10-30% en el estadio III y se sitúa por debajo del 5% en las pacientes con estadio IV.

FACTORES PRONÓSTICO EN ESTADIOS INICIALES

La supervivencia a 5 años tras la cirugía sin tratamiento complementario es superior al 90% en pacientes con estadios IA y IB, y se sitúa en torno al 80% en estadios IC ⁽²⁾. Existe por tanto un 20-30% de pacientes que presentarán recaída de la enfermedad y que se pueden beneficiar de un tratamiento médico complementario. Por ello, se debe intentar identificar estas pacientes de riesgo mediante la definición de factores pronóstico que sean predictores de la recaída y la supervivencia.

Tabla 1: Variables significativas para supervivencia libre de enfermedad en análisis final multivariante.

VARIABLE	HAZARD RATIO (95% IC)	P
Grado		
Bien diferenciado	1.0	
Moderado	3.13 (1.68-5.85)	0.0003
Pobre	8.89 (4.96-15.9)	0.0001
Ruptura pre-cirugía		
No	1.0	
Sí	2.65 (1.53-4.56)	0.0005
Ruptura durante cirugía		
No	1.0	
Sí	1.64 (1.07-2.51)	0.022
Estadio FIGO 1973		
Ia	1.0	
Ib	1.7 (1.01-2.85)	0.046
Edad (por año)	1.02 (1.0-1.03)	0.053

El estudio más importante sobre factores pronóstico de cáncer de ovario en estadio I fue publicado en la revista Lancet en el año 2001. En este estudio se incluyeron un total de 1545 pacientes procedentes de 6 bases de datos de instituciones europeas y canadienses. El análisis multivariante demostró que los únicos factores significativos e independientes para la supervivencia libre de enfermedad son (Tabla 1)⁽³⁾:

- El grado histológico, que resultó sin lugar a dudas el factor más importante.
- La ruptura de la cápsula tanto antes de la cirugía como durante la misma.
- El subestadio FIGO.
- La edad.

Otros factores pronóstico previamente identificados en estudios de menor potencia como, el tipo histológico, la presencia de adherencias, ascitis, el crecimiento extracapsular, o el tamaño del tumor, no resultaron factores pronóstico independientes en este análisis multivariante.

Además, nuevos marcadores biológicos como la ploidía de DNA han demostrado tener significado pronóstico, pero su estandarización parece compleja⁽⁴⁾.

FACTORES PRONÓSTICO Y PREDICTORES DE RESPUESTA EN ESTADIOS AVANZADOS

En las pacientes con enfermedad avanzada, el volumen de enfermedad residual tras la cirugía inicial es el factor pronóstico más importante. Por tanto, el tratamiento inicial del cáncer de ovario avanzado debe consistir en una cirugía de estadificación completa seguida de una cirugía citorreductora cuyo objetivo es extirpar la mayor cantidad de masa tumoral posible.

Este hecho viene avalado por suficientes estudios retrospectivos y dos meta-análisis en los que consistentemente se ha observado una relación entre un menor tamaño de enfermedad residual (< 1 cm) y una mayor supervivencia tanto en estadios III como en estadios IV⁽⁵⁻⁸⁾. En un reciente meta-análisis en el que se analizaron 81 cohortes de pacientes con estadios III y IV (6.885 pacientes), se ha comunicado una mediana de supervivencia de 22,7 meses en aquellas pacientes en las que se realiza una citorreducción de menos del 25% del tumor, frente a una mediana de 33,9 meses en aquellas con citorreducción mayor del 75%, lo que supone un incremento en la supervivencia del 50%⁽⁸⁾.

Desafortunadamente, esta situación de citorreducción inicial óptima menor de 1 cm se consigue en menos del 40% de las pacientes, debido en parte a la extensa afectación abdominal con la que debutan la mayoría de pacientes. Además, es deseable que este tipo de intervenciones sea realizada por equipos quirúrgicos con suficiente experiencia y entrenamiento, pues la pericia del cirujano también se ha asociado a la supervivencia en estas pacientes⁽⁹⁾.

Otros factores clínicos que se han relacionado con la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario avanzado han sido:

- **Edad:** En una serie de pacientes, la mediana de supervivencia fue al menos 2 años superior en pacientes con menos de 65 años que en pacientes con más de 65 años⁽¹⁰⁾.
- **Grado histológico:** No en todos los estudios ha resultado factor pronóstico.
- **Subtipo histológico:** En un estudio del GOG las pacientes con subtipo mucinoso y de células claras presentaron peor pronóstico⁽¹¹⁾.
- **Marcador tumoral CA-125:** El valor del marcador CA-125 suele correlacionarse con el volumen de enfermedad, por lo que el valor postoperatorio se ha asociado con la supervivencia global en algún estudio. Además, el valor de CA-125 tras 2-3 ciclos puede predecir la probabilidad de obtener una remisión completa.

En la última década, hemos asistido al desarrollo de la biología molecular y el mejor conocimiento de los procesos moleculares implicados en los fenómenos de proliferación celular, diseminación, apoptosis y quimiorre-

Tabla 2: Factores pronóstico biológicos y moleculares de cáncer de ovario identificados en análisis multivariante.

FACTORES HISTOLÓGICOS	INFILTRACIÓN DE LINFOCITOS T CD3+ INTRATUMORALES ⁽¹⁹⁾
Factores implicados en el ciclo celular	Ciclina E CDC25 p27 Kip1 p16/cyclin D1/CDK4/pRb pathway
Factores implicados en apoptosis	P53 BCL-2 BAX
Angiogénesis	VEGF
Cascada de señal de transducción celular	EGF-R c-Kit
Proteínas en suero o líquido ascítico	Tetranectina Inhibina A Kalikreina 6 humana Interleukina-12
Marcadores de quimioresistencia	P-glycoprotein inmunoreactivity Multidrug Resistant Proteins (MRP) Major vault protein-LRP Glutathione S- Transferase
Marcadores de proliferación	Ki-67
Factores implicados en metástasis	Cathepsina-D CSF-1 PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor) Metastasis supressor gene (nm32)
Otros	COX-2 DPD (Dihidropirimidina deshidrogenasa)

sistencia. La aplicación de esta tecnología a la búsqueda de factores pronóstico y predictores de respuesta en cáncer de ovario ha permitido identificar algunos factores que pueden resultar relevantes. Sin embargo, la mayoría de estudios adolecen de algunos defectos metodológicos, como escaso número de pacientes o análisis retrospectivos. Este hecho, junto con los resultados discordantes encontrados con algún factor como p53, nos han impedido adoptar aún a la práctica clínica habitual estos factores identificados. En la **tabla 2** se exponen una serie factores biológicos que se han asociado a la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario en análisis multivariante.

Dado que las pacientes con carcinoma de ovario avanzado deben recibir tratamiento quimioterápico, resulta de gran interés poder conocer con antelación qué pacientes responderán al tratamiento estándar basado en taxano y platino. En los últimos años se han identificado varios factores moleculares que se han relacionado con la respuesta a quimioterapia, entre los que cabe destacar:

- **p21:** la expresión de p21 (WAF1/CIP1) se ha asociado con respuesta a quimioterapia basada en platino y ha resultado un factor predictor de supervivencia ⁽¹²⁾.
- **Glicoproteína P:** La ausencia de expresión por inmunohistoquímica de glicoproteína P, una proteína de transporte transmembrana asociada a la resistencia a fármacos (MDR), se asocia a mayor respuesta a quimioterapia y supervivencia en pacientes con cáncer de ovario avanzado ⁽¹³⁾.
- **p53:** La presencia de mutaciones de p53 en el tejido tumoral antes de la quimioterapia ha mostrado resultados contradictorios en diversos estudios ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

- **COX-2:** La determinación por inmunohistoquímica de COX-2 en tejido tumoral ha mostrado que las pacientes con expresión de COX-2 tienen muy pobre respuesta a quimioterapia y una menor supervivencia ⁽¹⁶⁾.
- **LRP:** La expresión de LRP (Lung Resistance Protein), determinada por inmunohistoquímica se asocia a una pobre respuesta a quimioterapia basada en platino y menor supervivencia ⁽¹⁷⁾.
- **hTERT:** la expresión del gen humano de la transcriptasa inversa de telomerasa (hTERT), medida por RT-PCR, se ha demostrado como un marcador independiente de respuesta a quimioterapia basada en platino ⁽¹⁸⁾.

CONCLUSIONES

El principal factor pronóstico en cáncer de ovario continúa siendo el estadio quirúrgico de la FIGO. En las pacientes con etapas iniciales el principal factor pronóstico es el grado, mientras que en las pacientes con enfermedad avanzada, el factor que más determina la supervivencia es la dimensión de la enfermedad residual tras la primera cirugía citoreductora.

Hasta este momento se han identificado varios factores biológicos y moleculares que han demostrado tener significado pronóstico o predictor de respuesta a esquemas basados en platino. Sin embargo, la ausencia de grandes estudios prospectivos que validen los resultados, y la dificultad de su determinación en el contexto asistencial, hacen que no se hayan incorporado aún a la clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Thomas A, Murray T et al. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
2. Ahmed FY, Wilshaw E, A'Hern RP et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2968-2975.
3. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2001; 357: 176-182.
4. Tropé C, Kaern J, Hogberg T et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000; 11: 282-288.
5. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gyn Oncol* 1992; 47: 159-166.
6. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obst Gynecol* 1994; 170: 974-980.
7. Allen DG, Heintz AP, Touw FW. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16: 349-356.
8. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum-era: a Meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-1259.
9. Junor EJ, Hole DJ, McNulty L et al. Specialist gynaecologist and survival outcome in ovarian cancer: A Scottish national study of 1866 patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1130-1136.
10. Markman M, Lewis JL, Saigo P et al. Impact of age on survival of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 49:236-239.
11. Omura GA, Brody MF, Homesley HD et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinomas: the GOG experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1138-1150.
12. Costa MJ, Hansen CL, Walls JE et al. Immunohistochemical markers of cell cycle control applied to ovarian and primary peritoneal surface epithelial neoplasms: p21(WAF1/CIP1) predicts survival and good response to platinum-based chemotherapy. *Hum Pathol* 1999; 30:640-7.
13. Baekelandt MM, Holm R, Nesland JM et al. P-glycoprotein expression is a marker for chemotherapy resistance and prognosis in advanced ovarian cancer. *Anticancer Res* 2000 ; 20:1061-7.
14. Reles A, Wen WH, Schmider A et al. Correlation of p53 mutations with resistance to platinum-based chemotherapy and shortened survival in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2984-97.

15. Lavarino C, Pilotti S, Oggionni M et al. p53 Gene status and response to platinum/paclitaxel-based chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3936-3945.
16. Ferrandina G, Lauriola L, Zannoni GF et al. Increased cyclooxygenase-2 (COX-2) expression is associated with chemotherapy resistance and outcome in ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13: 1169-1171.
17. Izquierdo MA, van der Zee AG, Vermorken JB. Drug resistance-associated marker Lrp for prediction of response to chemotherapy and prognoses in advanced ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1995 Aug 16;87(16):1230-7.
18. Buttitta F, Pellegrini C, Marchetti A et al. Human telomerase reverse transcriptase mRNA expression assessed by real-time reverse transcription polymerase chain reaction predicts chemosensitivity in patients with ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1320-1325.
19. Zhang L, Conejo-García JR, Katsaros D et al. Intratumoral T cells, recurrence and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 203-213.