

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICA DEL CANCER
DE OVARIO**

ZOILA JOSEFINA PORTILLO MELGAR

GUATEMALA, SEPTIEMBRE DE 1978.

CONTENIDO

- 1- Introducción
- 2- Objetivos
- 3- Material y Métodos
- 4- Histología de los Tumores de Ovario
- 5- Agrupamiento por Etapas del Carcinoma del Ovario
- 6- Clasificación TNM para el carcinoma de ovario
- 7- Comparación entre las clasificaciones de la FIGO TNM.
- 8- Clasificación Histológica de los tumores de Ovario
- 9- Importancia de Tipos, grados histológicos y etapas en el tratamiento del Cáncer de ovario.
- 10- El problema del diagnóstico del Cáncer de Ovario
- 11- Detección Clínica
- 12- Utilidad del ultrasonido en pacientes con cáncer de ovario
- 13- Peritoneoscopia en diagnóstico y tratamiento del cáncer de ovario
- 14- Inmunodiagnóstico tumoral
- 15- Linfangiografía
- 16- Principios Terapéuticos
- 17- Quimioterapia
- 18- Agentes Quimioterapéuticos antitumorales
- 19- Empleo de radioisotopos en el tratamiento del cáncer de ovario
- 20- Inmunología e Inmunoterapia de los tumores
- 21- Radioterapia
- 22- Radioterapia en Cáncer de Ovario
- 23- Tratamiento del Cáncer de Ovario en el Instituto Nacional de Cancerología de Guatemala
- 24- Conclusiones
- 25- Recomendaciones
- 26- Bibliografía

OBJETIVOS

- 1o. Conocer la clasificación actual de los diferentes tipos de tumores originados en ovario y en especial los de tipo maligno.
- 2o. Hacer una revisión, estudio e informe de los métodos de diagnóstico y la terapéutica actual del carcinoma de ovario.
- 3o. Contribuir modestamente al material de estudio y información para los estudiantes de medicina.
- 4o. Informar acerca de la terapéutica y medios de diagnóstico empleados en el Instituto Nacional de Cancerología.
- 5o. Hacer un informe de las opiniones expresadas en la literatura médica acerca de los logros efectuados y lo que se puede ofrecer en la actualidad al paciente canceroso.

MATERIAL Y METODOS

Para lograr la realización del presente trabajo, se contará con la literatura, nacional y extranjera, acerca del tema, haciendo una revisión y síntesis de la misma.

Mediante entrevista se obtendrá de los Médicos que laboran en el Instituto Nacional de Cancerología los esquemas de tratamiento para el cáncer de ovario seguidos en dicho centro.

Habiendo sido obtenida la información se efectuará un resumen de la misma y el cual será el contenido de Tesis y que llevara el título de Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer del Ovario.

METODOS:

El método fundamental será el retrospectivo, efectuándose revisión de literatura en especial del año 1966, hasta la fecha en que se realiza esta investigación.

La entrevista será también utilizada para la obtención de material informativo, reunido el material necesario, se

procederá al análisis y síntesis de cada artículo o entrevista, para finalmente obtener conclusiones, hacer las recomendaciones pertinentes y redactar el informe final.

HISTOLOGIA DE LOS TUMORES DE OVARIO

Broder hizo la definición de los grados histológicos de los neoplasmas malignos de origen epitelial, en 1926, siendo designados los grados de malignidad - por el porcentaje de células indiferenciadas presentes en la lesión.

0	25%	Grado 1
25	50%	Grado 2
50	75%	Grado 3
más de	75%	Grado 4

Cuando un tumor presenta áreas de grados distintos, se toma el grado de área predominante.

Para hacer una evaluación valedera y segura del carcinoma de ovario, debe tenerse en cuenta el grado, la etapa y el tipo histológico.

AGRUPAMIENTO POR ETAPAS DEL CARCINOMA PRIMARIO DE OVARIO

(Clasificación de la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstétricos)

- ETAPA I Neoplasia limitada a los ovarios
- Ia. Neoplasma limitado a un ovario y sin ascitis.
- 1) Sin tumor en la superficie externa, cápsula intacta.
 - 2) Tumor en la superficie externa y/o cápsula rota.
- Ib. Neoplasia limitada a ambos ovarios y sin ascitis.
- 1) Sin tumor en la superficie externa; cápsula intacta.
 - 2) Tumor en la superficie externa y/o cápsula rota.
- Ic. Tumor en etapa Ia o Ib, pero con ascitis o lavado peritoneal positivo.

- ETAPA II Tumor en uno o en ambos ovarios con extensión pélvica directa.
- IIa. Extensión y/o metastasis en el útero y/o trompas.
- IIb. Extensión a otros tejidos de la pelvis
- IIc. Tumor en etapa IIa. o IIb. pero con ascitis o lavado peritoneal positivo.
- ETAPA III Tumor en uno o ambos ovarios, con metastasis intraperitoneales fuera de la pelvis y o ganglios retroperitoneales positivos.
- Tumor limitado a la pelvis verdadera, con propagación maligna histológicamente comprobada al intestino delgado o epiploon.
- ETAPA IV Tumor que toma a uno o ambos ovarios, junto con metastasis a distancia.
- Si hay derrame pleural, su citología tiene que ser positiva para asignar el caso a la etapa IV, las metastasis en el parenquima

hepático significan etapa IV.

Categoría Especial Casos inexplorados que se suponen carcinoma de ovario.

CLASIFICACION TNM PARA EL CARCINOMA DE OVARIO

- T1 Neoplasma limitado a los ovarios
- T1a Neoplasia limitada a un ovario y sin ascitis
- T1b Neoplasma limitada a ambos ovarios y sin ascitis.
- T1c Neoplasia limitada a uno o ambos ovarios, pero con ascitis y células malignas en el líquido.
- T2 Tumor que toma a uno o ambos ovarios, con propagación a la pelvis.
- T2a. Neoplasma y/o metastásis en el útero y/o trompas solamente.
- T2b Extensión a otros tejidos de la pelvis.
- T2c Lo mismo que arriba pero sin ascitis
- T3 Formación que invade directamente al epiplón, intestino delgado y mesenterio.
- T4 Invasión profunda por contiguidad a la pared de vejiga, recto e intestino delgado, causando úlcera, fis-

- tula, obstrucción o compromiso de la luz intestinal
- NO Sin ganglios
- N1 Ganglios pélvicos positivos
- N1a Unilaterales
- N1b Bilaterales
- N2 Ganglios paraaórticos positivos
- N3 Ganglios pélvicos y paraaórticos positivos
- M1 Implantaciones menores de 1 cm. en el intestino delgado o diafragma.
- M2 Metastásis hepáticas
- M3 Metástasis extraabdominales a distancia.

COMPARACION ENTRE LAS CLASIFICACIONES DE LA FIGO Y TNM.

FIGO	T N M		
I A	T1a	N O	M O
I B	T1b	N O	M O
II A	T2a	N O o N1	M O
II B	T2b	N O o N1	M O
III	T3	N2	M 1
IV	Cualquier T	Cualquier N	M2 o M3

CLASIFICACION HISTOLOGICA DE LOS TUMORES DE OVARIO

I. Tumores Epiteliales Comunes.

A. Tumores Serosos

1. Benignos

a. Cistoadenoma y cistoadenoma papilar.

b. Papiloma superficial

c. Adenofibroma y cistoadenofibroma.

2. De bajo grado de malignidad (neoplasias de comportamiento biológico impredecible)

a. Cistoadenoma y cistoadenoma papilar

b. Papiloma de superficie

c. Adenofibroma y cistoadenofibroma

3. Malignos

a. adenocarcinoma, adenocarcinoma papilar y cistoadenocarcinoma papilar

b. carcinoma papilar superficial

c. adenofibroma maligno y cistoadenofibroma maligno

B. Tumores mucinosos

1. Benignos

a. Cistoadenoma

b. Adenofibroma y cistoadenofibroma

2. De bajo grado de malignidad (neoplasias de comportamiento biológico impredecible)

a. Cistoadenoma

b. Adenofibroma y cistoadenofibroma

3. Malignos

a. Adenocarcinoma y cistoadenocarcinoma

b. Adenofibroma maligno y cistoadenofibroma maligno

C. Tumores endometroides

1. Benignos

a. Adenoma y cistoadenoma

b. Adenofibroma y cistoadenofibroma

2. Tumores de bajo grado de malignidad (neoplasias de comportamiento biológico impredecible)

a. Adenoma y cistoadenoma

b. Adenofibroma y cistoadenofibroma

3. Malignos

a. carcinoma

1) adenocarcinoma

2) Adenoacantoma

3) Adenofibroma maligno y cistoadenofibroma.

b. Sarcomas del estroma del endometrio

c. Tumores Mixtos Mesodérmicos (Mullerianos) Homólogos y heterólogos.

D. Tumores de Células Claras

1. Benignos: Adenofibroma

2. Premalignos o de bajo grado de malignidad (neoplasias de comportamiento biológico impredecible)

3. Malignos: Carcinoma y adenocarcinoma

E. Tumor de Brenner

1. Benigno
2. De bajo grado de malignidad (neoplasias de comportamiento biológico impredecible)
3. Maligno

F. Tumores epiteliales mixtos

1. Benigno
2. De bajo grado de malignidad (neoplasias de comportamiento biológico impredecible)
3. Maligno

G. Carcinomas Indiferenciados.

H. Tumores epiteliales no clasificables

II. TUMORES DEL ESTROMA DE LOS CORDONES SEXUALES

A. Tumores de células de la granulosa y del estroma.

1. Tumores de células de la granulosa
2. Tumores en el grupo de Tecoma-Fibrosa
 - a. Te coma
 - b. Fibroma
 - c. No clasificables.

B. Androblastomas: Tumores de las células de Sertoli-Leydig

1. Bien diferenciados

- a. Androblastoma tubular; Tumor de las células de Sertoli (Adenoma tubular de Pick)
- b. Androblastoma tubular con acumulo de lípidos; tumor de células de Sertoli con acumulo de lípidos. (Foliculoma lípidico de Lesene)
- c. Tumor de células de Sertoli-Leydig (adnoma tubular con células de Leydig)
- d. Tumor de células de Leydig (de células hiliares).

2. De diferenciación intermedia

3. Pobremente diferenciados (sarcomatoides)

4. Con elementos heterólogos

C. Ginandroblastoma

D. No clasificables

III. TUMOR DE CELULAS LIPOIDICAS

IV. TUMOR DE CELULAS GERMINALES

A. Disgerminoma

B. Tumor endodérmico sinusal

C. Carcinoma embrionario

D. Poliembrioma

E. Coriocarcinoma

F. Teratomas

1. Inmaduro

2. Maduro

a. sólido

b. quístico

1) Quiste Dermoide (teratoma quístico
maduro)

2) Quiste dermoide con transformación
maligna

3. Monodérmicos y altamente especializados

a. Estruma ovárico

b. Carcinoide

c. Del estruma ovárico y carcinoide

d. Otros

G. Formas Mixtas

V. GONADOBLASTOMAS

A. Puro

B. Mixtos con disgerminoma u otras formas de tumores de células germinales.

VI. TUMORES DE LOS TEJIDOS BLANDOS NO ESPECÍFICOS DEL OVARIO.

VII. Tumores no clasificables

VIII. Tumores secundarios (metastásicos)

IX. Condiciones que simulan tumor ovárico

A. Luteoma del embarazo

B. Hiperplasia del estroma ovárico e hipertecosis

C. Edema Masivo

D. Quiste solitario folicular y quiste del cuerpo lúteo.

E. Quistes foliculares múltiples (Ovarios poliquísticos).

F. Quistes foliculares múltiples, luteinizados y/o cuerpo lúteo.

G. Endometriosis

H. Quistes de inclusión del epitelio de superficie (quistes de inclusión germinal)

I. Quistes simples

J. Lesiones inflamatorias

K. Quistes paraováricos

IMPORTANCIA DE LOS TIPOS, GRADOS HISTOLOGICOS Y ETAPAS EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DEL OVARIO.

El efecto del grado sobre el pronóstico rige en todos los tipos histológicos, se ha encontrado sobrevida mejor si el grado de malignidad es bajo, pues se confina a la pélvis con mayor frecuencia, mientras que la mayoría de las veces los tumores de grado alto son diseminados, estableciéndose así una correlación con la etapa.

El tipo celular histológico considerado por separado influye sobre la sobrevida: "Los tumores mucinosos suelen tener mejor pronóstico, mientras que los tumores indiferenciados entrañan un pronóstico peor.

Respecto a las etapas, el establecimiento de la misma a una paciente individual, habrá de aumentar la conciencia del Médico sobre el pronóstico y facilita la elección del régimen terapéutico.

ETAPAS DEL CANCER DEL OVARIO:

El nuevo enfoque conceptual en carcinoma de ovario se

basa en reconocer que éste no es un tumor pélvico sino una neoplasia que toma toda la cavidad peritoneal. Los estudios actuales indican que los cánceres en apariencia localizados, en realidad se diseminan de manera oculta, más allá de la pélvis y se hallan en etapas más avanzadas.

En las decisiones terapéuticas, es importante contar con un mapa topográfico del tumor primario y de los ganglios linfáticos tomados.

Para poder establecer una buena clasificación son necesarios los siguientes procedimientos:

- 1- Examen pélvico y abdominal bajo anestesia.
2. Laparatomía exploradora del contenido pélvico abdominal
3. Trazado y marcado con clips de la extensión del tumor primario en uno o ambos ovarios y de las extensiones pélvicas.
4. Biopsia de ganglios sospechosos en el área pélvica

o para aórtica

5. Linfagiografía

6. Biopsia de implantaciones o siembras
intestinales diafragmáticas.

7. Lavado cavidad abdominal para estudio
citológico

8. Peritoneoscopia si se laparatomizó para
evaluar las implantaciones peritoneales
y diafragmáticas

9. Biopsia Vesical

10. Biopsia Diafragmática

11. Investigación de metastasis: radiografía
de tórax, centellograma hepático, recuen-
tos sanguíneos.

EL PROBLEMA DEL DIAGNOSTICO DEL CANCER DE OVARIO

El cáncer de ovario ocupa el tercer puesto entre los cánceres que matan a las mujeres, es motivo de frustración ya que siendo una neoplasia oculta del abdomen, e insidiosa, al llegar la paciente a consulta por regla casi general, el neoplasma está sumamente avanzado, además las recidivas en este tipo de paciente son frecuentes y la sobrevida es corta.

Actualmente solo un equipo que requiere radioterapeutas, patólogos, cirujanos, etc. logran detener el progreso de la enfermedad durante poco tiempo.

La mayoría de personas que actualmente se ocupan del problema coinciden en la unificación de criterios en cuanto a la clasificación, grados histológicos, etapas para lograr los mejores esquemas de tratamiento y medios diagnósticos.

DETECCION CLINICA

Muchas veces las pacientes refieren antecedentes sin-

tomáticos un tanto vagos e inespecíficos. Con frecuencia el examen que conduce al diagnóstico revela grandes masas a pesar que en la paciente, pocos meses antes, no se encontraba ningún signo anormal.

Una masa abdominal indolora con comprensión local y sensación de plenitud abdominal son los signos más frecuentes. Ocasionalmente hay historia de hemorragia irregular o postmenopáusica. No es raro que cuando la paciente consulta por primera vez, ya presente ascitis y siembras metastásicas.

El examen de la pélvis seguirá siendo útil para descubrir a la paciente con cáncer de ovario, debiendo desconfiar mucho y asumir que toda masa anexial es maligna mientras no se demuestre lo contrario.

A todas las mujeres prepuberales, perimenopáusicas y postmenopáusicas con masa anexial palpable se les debe someter a operación exploradora.

En la mujer posmenopáusica, el ovario palpable es anormal

y debe tratarse de la misma manera que la masa anexial para procurar un reconocimiento más temprano.

Las mujeres en edad reproductiva que tengan lesiones quísticas menores de 5 cm. de diámetro deben mantenerse en observación durante breve tiempo. Si no hay contra indicación, y a éstas mismas se les debe operar cuanto antes si la masa anexial es mayor de 5 cm.

Procedimientos Diagnósticos; a no ser una laparatomía y biopsia no hay una vía completamente satisfactoria para determinar la presencia o ausencia de una neoplasia maligna en una masa anexial.

Una buena evaluación sistémica es necesaria para obtener estudios básicos del paciente y descartar un tumor maligno en otro sitio que haya dado metastasis al ovario.

1. Series del tracto gastrointestinal superior e inferior para descartar un tumor primario en el aparato digestivo que haya dado metastasis en el ovario.

2. Pielograma endovenoso para ver el estado de los uréteres.
3. Estudio detallado de las glándulas mamarias y mamografía cuando está indicado para descartar un tumor primario en ella.
4. Frotis por el método de Papanicolau de la cavidad uterina, cuello uterino, fondo de saco vaginal, ya que ocasionalmente pueden encontrarse células anormales que sugieran un proceso neoplásico primario de ovario.
5. La evaluación de rutina de aspiraciones del fondo de saco y análisis de las células anormales se han llevado a cabo en mujeres de edad. Estos test dependen de la habilidad de recoger las células del carcinoma de ovario en el lavado de fondo de saco. Es indudable que cuando el resultado es positivo para células neoplásicas el pronóstico de supervivencia es pobre.

6. La laparoscopia y biopsia a través de una incisión pequeña infra umbilical se está llevando a cabo en varios centros asistenciales.
7. En ciertos casos con ascitis, puede hacerse paracentesis, examinando el sedimento del líquido obtenido, por el método de papanicolau, o bien un bloque celular de parafina pudiendo confirmar el diagnóstico en esta forma. Esto permite realizar un tratamiento inicial con quimioterapia con la esperanza de disminuir el tamaño del tumor de manera que la cirugía definitiva pueda llevarse a cabo más tarde.
8. La laparotomía y la resección son el método diagnóstico inicial.

Con el fin de lograr un diagnóstico temprano se ha tratado de definir una población de alto riesgo, habiéndose llegado a determinar que la edad es importante por la mayor incidencia en los períodos perimenopáusicos y

posmenopáusico(entre los 40 a los 60 años)

Parece ser que la incidencia de Cáncer de Ovario es mayor en las mujeres solteras.

En contraposición a las otras neoplasias malignas del aparato genital femenino previamente mencionadas, el cáncer del ovario no tiene predilección por razas, grupos religiosos o niveles socio económicos, por consiguiente los estudios epidemiológicos hasta la fecha no determinan los agentes causales.

UTILIDAD DEL ULTRASONIDO EN PACIENTES CON CÁNCER DEL OVARIO

En muchos trabajos se menciona la superioridad de la exploración ultrasónica con respecto a las técnicas radiológicas convencionales en la evaluación de las masas pélvicas. Las implantaciones epiplóicas clínicamente ocultas se ponen en evidencia en los ultrasonogramas, sin embargo es difícil reconocer a las que miden menos de 2 cm.

Es de importancia tener presente que la anatomía ultrasónica normal se altera mucho por la presencia de masas pélvicas enfermedad inflamatoria difusa, ascitis y secuelas de intervenciones ginecológicas.

El trazado ultrasónico en pacientes con cáncer en etapas III y IV es tan extraño, que no se consigue identificar ni siquiera el tumor primario.

En el caso de pacientes con carcinoma de ovario los datos clínicos y ultrasónicos se complementan entre

sí, pudiendo llegar a ser, después de establecer correlaciones con las comprobaciones quirúrgicas y necropsicas y haberse establecido su eficacia un buen recurso en el diagnóstico y tratamiento de la paciente con cáncer de ovario.

PERITONEOSCOPIA EN DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL CANCER DEL OVARIO

Ha sido planteado el empleo de la peritoneoscopia para la evaluación inicial y la revisión ulterior en pacientes con carcinoma de ovario para determinar la etapa o extensión inicial de la enfermedad, establecer el grado de respuesta a un tratamiento.

La laparoscopia permite inspeccionar las superficies epiplicas además ver las hojas diafragmáticas. Muchas veces esta visualización no se puede hacer durante la operación exploradora, en especial se hace incisión baja. La peritoneoscopia plantea pocos problemas y escaso riesgo, sin embargo algunos autores consideran que las operaciones abdominales previas contraindican la peritoneoscopia.

INMUNODIAGNOSTICO TUMORAL

La liberación de las sustancias antigénicas por los tumores dentro de la circulación podría suministrar enfoques inmunológicos sensitivos para el diagnóstico temprano de enfermedades neoplásicas.

Por lo general los genes embrionarios no son activos en los adultos normales, mientras que en pacientes cancerosos se producen síntesis de una variedad de proteínas embrionarias, entre ellas:

La isoenzima Regan o fosfatasa alcalina placentaria que se encuentra en variedad de pacientes cancerosos (carcinoma de pulmón, ovario, testículo) siendo los cánceres de ovario, endometrio, cuello uterino, mama, los que presentan con más frecuencia isoenzima Regan.

Gonadotropina Coriónica Humana (Gch) fué detectada en carcinoma de testículo, adenocarcinoma de ovario y páncreas, en líquidos de derrames malignos (ascitis, derrames pleurales).

Antígeno de Kjorklund o antígeno polipeptídico tumoral (APT) aislado en cáncer metastásico, cáncer de ovario. Antígeno carcinoembrionario (ACE) y alfa-proteínas no aparecen estar asociados de manera exclusiva con cáncer de algún órgano en particular. Los ACE están elevados en Ca. de pulmón, mama, órganos digestivos o colónicos, ovario, cuello uterino, útero líquido ascítico de cáncer de ovario.

La alfa-proteína es de probada utilidad en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de ovario y carcinoma embrionario de testículo.

Es aceptado que las células cancerosas producen síntesis de glucoproteínas y comprenden enzimas, hormonas y proteínas de papel fisiológico no definido. Los perfiles de estas sustancias pueden dar oportunidad de indagar con mayor seguridad la índole del cáncer de ovario y llegar a ser un valioso dato clínico y diagnóstico.

LINFANGIOGRAFIA

Hay poca experiencia con la correlación linfográfico histológica, sin embargo en estudios realizados al intentar la confirmación histológica de los linfogramas sugestivos de metastásis dió un índice de 23% y 22% de interpretaciones negativas y un índice de exactitud de 89 y 98%.

Sólo se podrá conocer la verdadera exactitud y utilidad de la linfagografía en el cáncer de ovario cuando se tengan suficientes estudios sobre la correlación histológica.

PRINCIPIOS TERAPEUTICOS

"La primera decisión en cuanto a la elección de tratamiento del cáncer de ovario es el principal determinante de la sobrevivida.

Nuestro enfoque terapéutico actual en todos los carcinomas epiteliales de ovario depende de la etapa y en algunos casos del grado de la lesión.

En las lesiones de etapa Ia, grado I, intraquisticas, no adherentes y no rotas, se puede ofrecer la ooforectomía unilateral con biopsia del ovario contralateral, si es importante el aspecto reproductivo de la mujer de lo contrario se procede a la histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral y omentectomía, sin tratamiento adicional.

En todas las demás lesiones en etapas I se hace histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral y omentectomía, seguida por radicales isotopos intraperitoneales o quimioterapia durante seis meses, según la situación es-

En la enfermedad de etapa II se hace histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral y omentectomía, seguida, por 12 meses de tratamiento con un agente alquilante. A los 12 meses se efectúa una reexploración y, si la paciente no tiene ninguna manifestación clínica de enfermedad y se confirma la ausencia de enfermedad, se suspende la quimioterapia. Si se comprueba la enfermedad se continúa la quimioterapia. En algunos casos especiales se trata a la paciente con irradiación pélvica junto con quimioterapia inicial.

En la enfermedad en etapas III y IV el tratamiento requiere histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral, omentectomía y extirpación de toda la cantidad de tumor que se pueda. A continuación se hace quimioterapia con un agente alquilante. Si la paciente está clínicamente libre de enfermedad y si esto se confirma al reexplorar a los 2 años, se suspende el tratamiento. La enfermedad comprobada justifica quimioterapia adicional. La

radioterapia se reserva para la enfermedad local progresiva que no responde a la quimioterapia. Las pacientes que no responden al tratamiento con agente alquilante se consideran candidatas a las drogas de segunda línea o de investigación.

La reoperación del carcinoma de ovario está indicada en todas las pacientes con enfermedad inicial no reseccable en quienes se dejaron los ovarios y en los cuales se obtiene una regresión clínica al hacer quimioterapia o radioterapia, la reexploración es útil pues en estos casos el tumor ya podría ser reseccable.

Si en la primera operación se extirparon los ovarios, el tumor que se forma después suele fijarse a una amplia superficie peritoneal o en las estructuras profundas de la pelvis, impidiendo así su extirpación total.

Respecto a la revisión quirúrgica o reexploración aún no es aceptada con unanimidad y la misma se hace según las diferentes instituciones con fines diferentes por e-

ejemplo para reseca un tumor que ha entrado en regresión con fines diagnósticos para evaluar el resultado de la quimio o radio terapia, decidir la continuación de la quimioterapia o su omisión.

La peritoneoscopia también puede ser usada como un recurso de revisión ya que estudios al respecto refieren casos en los cuales los exámenes físicos, radiológicos y de laboratorio habían arrojado resultado negativo con prioridad a la peritoneoscopia.

QUIMIOTERAPIA

La necesidad de tener médicos expertos en quimioterapia del cáncer se hace cada vez más urgente debido a el número cada día en aumento de agentes quimioterapéuticos usados ya sea en forma combinada o aislada, además de aprovechar el beneficio terapéutico reduciendo al mínimo la toxicidad de la droga aplicando los conocimientos disponibles de la cinética celular tumoral, farmacología de los agentes, historia natural de la enfermedad tratada.

CLASIFICACION DE AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS ANTITUMORALES

AGENTES ALQUILANTES:

Modo de acción: Forman iones carbono electrofílicos que se alquilan (uniones covalentes), grupos nucleófilos tales como el nitrógeno 7 en la guanina de DNA, produciendo uniones cruzadas y produciendo una estructura básica anormal interfiriendo con la función del ácido nucleico. También reaccionan con grupos sulfhidrilo, fosfato, amino, produciendo múltiples lesiones en las células en estado de no división celular.

De los diferentes estudios se sabe que los agentes alquilantes son efectivos en el carcinoma de ovario y se deduce de los mismos que determinados planes posológicos o dosis en particular sea superior a otro.

Muchos estudios publicados sobre agentes alquilantes comprenden a pacientes no tratadas y a pacientes sometidas a radioterapia con anterioridad, de manera que eso

conduce a respuestas variadas.

Agentes alquilantes usados en cáncer de ovario:

- Melfalán Oral 2 mg. I V 35 mg/m dividida en 5 días por 5 o 6 semanas.
- Clorambucilo Oral 2mg/kg/día. IV 10 mg/día
- Tiotepa 10 mg/día 15 Iv
- Ciclofosfamida Oral o IV 50 a 200 mg/día. o dosis intravenosas intermitentes de 1 gm/m
- Mecloretamina.

AGENTES NO ALQUILANTES USADOS EN CANCER DE OVARIO

5-FU fluorouracilo es un inhibidor de la síntesis de DNA. Se administra por vía oral o intravenosa 15 a 20 mg/Kg por semana (dosis máxima un gramo) o 12 a 15 mg/Kg/día X 5 cada mes.

- b) Adriamicina uso IV 60 mg/m por tres semanas
- c) Hexametilamina (Hexametilmelamina 8mg/Kg/día

P O

- d) Progestágenos 200-600 mg/sem IM
- e) Vincristina 0.025 mg/Kg / sem

f) Vinblastina 0.1 - 0.15 mg/Kg/sem.

g) Cis- Platino(II) 30 mg/m diarios IV por 28 días.

El antimetabolito más estudiado ha sido el 5-fluorouracilo y cualquiera sea la posología, parece que tiene un índice de respuesta del 32%.

En varios estudios la heximetilmelamina ha evidenciado actividad incesante en el cáncer de ovario, los factores que limitan su dosis son su toxicidad gastrointestinal y su neurotoxicidad y no la supresión de la médula ósea, ha demostrado actividad en pacientes que se hicieron refractarias a los alquilantes convencionales.

Otro antimetabolito sometido a estudio fué el Metotrexato que ha sido usado en combinación con agentes alquilantes, en un estudio en que se usó como agente exclusivo en 16 pacientes dió un índice de efectividad del 25%.

Respecto a la adriamicina el índice de respuestas fué de 33% en pacientes tratadas y no tratadas con anterioridad.

Los progestágenos son activos para el carcinoma ovárico

y estudios efectuados indican que muchas pacientes con adenocarcinoma de ovario, pero no todas tienen en las células tumorales receptores que fijan la progesterona, tales estudios serían útiles para definir una población de pacientes que responderían a dicho tratamiento.

EMPLEO DE RADIOISOTOPOS EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE OVARIO

Instilando un radioisótopo en la cavidad peritoneal, se comprueba que este baña las superficies serosas con las del diafragma y epiplón inclusive. El radioisótopo sigue las vías de diseminación del cáncer de ovario.

Al instilar 150 mCi de oro radiactivo en la cavidad peritoneal, la serosa recibe unos 4,000 Rads, el epiplón 6,000 Rads y los ganglios linfáticos retroperitoneales 7000 rads.

La absorción sistémica es desdeñable y las vísceras peritoneales solo reciben dosis mínimas de irradiación Beta.

Las partículas Beta poseen una penetración máxima de 3 - 8 mm, ocurriendo la mayor parte de la ionización en los primeros 1 a 2 mm de tejido. Los macrófagos peritoneales captan a las partículas ultra microscópicas de oro radioactivo y las fijan a las superficies serosas.

Muller fué el primero que empleó isótopos radioactivos en

el tratamiento del Ca. de ovario en 1945 y el interés de su utilización clínica ha variado mucho. Se han usado (Zn) zinc, Itrio(Y) fosfato crómico(PO Cr.)

INMUNOLOGIA E INMUNOTERAPIA DE LOS TUMORES.

La inmunoterapia en el tratamiento del cáncer se remonta a principios de siglo pero probablemente a los fracasos iniciales el interés por este tipo de tratamiento disminuyó por algún tiempo. Actualmente las regresiones de neoplasias humanas en forma espontánea y los diferentes estudios sobre la participación inmune en el cáncer humano han despertado el interés nuevamente.

Los enfoques para inmunoterapia del cáncer humano pueden resumirse en las siguientes clasificaciones:

1. Inmunoterapia no específica: La estimulación no específica del sistema inmune intentando aumentar la respuesta del paciente contra su propio tumor.
2. Inmunoterapia activa: inmunización activa con vacunas de células tumorales intentando provocar autoinmunidad específica.
3. Inmunoterapia Pasiva: Administración de células linfocitos o antisuero de otro huésped que ha sido inmuniza-

do específicamente contra los tejidos cancerosos del paciente intentando aumentar el nivel de inmunidad. Cuando clínicamente se descubren la mayor parte de tumores suelen haber puesto a prueba las defensas inmunes del paciente y es poco probable que la inmunoterapia por sí sola estimule a las defensas del huésped lo suficiente para bloquear el desarrollo tumoral en el paciente con enfermedad avanzada, sin embargo la inmunoterapia es un complemento en la cirugía por los siguientes motivos:

1. Los pacientes que solo tienen un pequeño foco de células cancerosas, después de extirpación quirúrgica de la gran masa tumoral son los que probablemente más de la inmunoterapia, ya que la masa tumoral que debe ser destruida es muy pequeña.
2. La especificidad en la respuesta inmune para células cancerosas brinda una posible arma terapéutica con selectividad para pequeños focos de células can-

cerosas que no se modifican con otras modalidades terapéuticas actualmente disponibles, como la quimioterapia y la irradiación.

3. Los enfermos quirúrgicos son los que presentan mayores probabilidades de responder a cualquier manobra inmunoterápica, pues la competencia inmunológica general del enfermo es máxima cuando la enfermedad todavía está localizada.
4. La inmunoterapia podría pensarse que complementa y no disminuya la acción de otros métodos disponibles para tratar recidivas cancerosas después de la operación como irradiación y quimioterapia.
5. Como la irradiación y la quimioterapia son agentes inmuno supresores, la inmunoterapia lógicamente debe proceder a otras modalidades terapéuticas. Sin embargo, estos dos tipos de tratamiento pueden provocar una respuesta inmune intensa cuando la inmunización se lleva a cabo en condiciones especiales.

Para que aparezca la respuesta inmune en el huésped se ha efectuado el trasplante de antígenos tumorales específicos (Tate) o asociados que ha sido demostrados en varias neoplasias humanas como también en casi todos los tumores experimentales estudiados en animales.

Entre las técnicas usadas para demostrar el Tate en los tumores animales: Técnica del trasplante de tejidos, la inmunofluorescencia, las pruebas de citotoxicidad (usando la captación de colorantes o la liberación de radioisótopos) la prevención del crecimiento del tumor in vitro o in vivo por la exposición a células de tipo linfoides o al suero de donadores inmunizados; las pruebas de hipersensibilidad retardada en la piel y la transformación de linfocitos in vitro.

La presencia de antígenos tumorosociados en los cánceres de ovario se ha sugerido en varios trabajos.

Existe un antígeno que no guarda relación inmunológica con sustancias de grupo sanguíneo, antígenos séricos

y texturales inespecíficos, antígeno carcinoembrionario, alfa proteína, antígenos de histocompatibilidad, ni fibrina humana. Este antígeno denominado antígeno asociado con cistadenocarcinoma ovárico (AACCO) no está presente en el tejido ovárico normal, en los carcinomas ováricos no cistadenocarcinomatosos serosos y mucinosos, y en otras neoplasias malignas ginecológicas o no ginecológicas ensayadas hasta ahora. No se capto AACO en los cistadenomas benignos de ovario.

En vista que los cistadenocarcinomas serosos y mucinosos representan un alto porcentaje de todos los cánceres ováricos la aplicación del AACO como marcador tumoral en el diagnóstico y vigilancia de las mujeres con cáncer de ovario reviste una importancia extraordinaria.

RADIOTERAPIA

La primera descripción del empleo de los rayos Roentgen en el tratamiento de neoplasias de ovario es la de Eyma en 1912. Los principales parámetros de las técnicas radioterapéuticas son energía del haz, dosis tumoral, plan de fraccionamiento y forma de distribución de los campos terapéuticos.

En el cáncer de ovario el tamaño y la forma de los campos de radiación se diseñaron de manera que cubrieran todos los sitios que el cirujano comprueba durante la primera operación y también el peritoneo adyacente.

La selección final de la técnica terapéutica fué el resultado de dos objetivos.

Una dosis de suficiente magnitud aplicada en un campo de suficiente tamaño como para obtener una eficacia máxima entre el tumor y una dosis suficiente baja como para no causar daño permanente en los tejidos normales.

Dos técnicas han sido usadas con buen éxito según lo

tudios publicados.

a) Técnica del campo abierto

b) Técnica de las franjas móviles

La técnica del campo abierto consiste en irradiar a través de 2 grandes compuertas fijas anterior y posterior para abarcar toda la cavidad peritoneal.

La Técnica de las franjas móviles consiste en dividir la cavidad abdominal en una multiplicidad de segmentos horizontales iguales. En cada sesión terapéutica se trata una determinada cantidad de segmentos adyacentes al mismo tiempo.

Suele iniciarse con los segmentos más bajos de la pelvis, hasta llegar sucesivamente a cubrir toda la cavidad abdominal.

Reacciones frecuentes a la radiación son diarrea, náusea, vómitos, anorexia. Se observa reducción del recuento de leucocitos y de trombocitos en sangre periférica que es mayor con la extensión del tratamiento al abdomen superior.

Complicación a largo plazo es la enteritis.

Otro concepto fundamental de la radioterapia curativa implica el empleo de campos de radiación que cubran todos los sitios comprometidos por la enfermedad. Estos campos no solo deben incluir las regiones de enfermedad macroscópicamente clínicamente evidentes, sino también los sitios de compromiso microscópico que podrían no detectarse en el estudio clínico.

La preparación de tales campos debe basarse en un conocimiento detallado de la distribución anatómica y de los modos de diseminación metastásica del carcinoma de ovario.

RADIOTERAPIA EN EL CARCINOMA DE OVARIO.

Los tumores malignos del ovario pueden desarrollarse a partir de cualquiera de las células que componen este órgano. Sin embargo casi todos los carcinomas proceden del epitelio germinal. Teniendo en cuenta su histogénesis, se podría sospechar que los carcinomas del ovario son muy radiosensibles, pero sólo los disgerminomas - caen dentro del grupo de los muy radiosensibles. Los restantes carcinomas ováricos son menos radio sensibles. En radioterapia se utilizan los hallazgos macroscópicos para determinar la necesidad de la irradiación. Gran mayoría de pacientes se presentan con procesos avanzados, con metástasis a distancia. Por su extensión este proceso no puede extirparse quirúrgicamente con éxito y a causa de su gran volumen no puede irradiarse con fines curativos. En las enfermas con estados avanzados la irradiación puede causar la paliación de los síntomas; sin embargo

su evolución suele ser corta y desgraciada. Se cree que se puede hacer más por aquellas enfermas que tienen un proceso localizado, limitado, no resecable y persistente. No se justifica la irradiación pos operatoria cuando se ha realizado una operación radical o se ha demostrado tanto macroscópica como microscópicamente, que tienen una lesión localizada. Se duda del valor de la irradiación post-operatoria en las enfermas con un proceso en estadio I después de una cirugía aparentemente adecuada. Para las enfermas con procesos en estadio II puede darse una irradiación vigorosa a través de generosas puertas pélvicas de (15 X 15 cm) y mediante irradiación abdominal total al igual que en estadio III. En las enfermas con estadio IV, deben irradiarse con pequeñas dosis las lesiones que producen sintomatología. En las pacientes con cáncer residual postoperatorio limitado a la pelvis puede darse una dosis alta de radiaciones a un volumen que abarque a la pelvis y que incluya el cán

cer residual conocido.

En el ovario no solo los diversos tipos celulares responden de forma distinta a la irradiación, sino que en un mismo tipo celular la respuesta variará notablemente de acuerdo con el estadio de la maduración.

Entre las estructuras ováricas, el folículo es la más importante y la que más se ha estudiado. El óvulo situado en un folículo joven es más susceptible a la lesión por irradiación que el que se halla en un folículo maduro. Al contrario las células de la granulosa se hacen más sensibles conforme madura el folículo. Por ejemplo el folículo primario está formado por una sola capa de células granulosas alrededor del óvulo. En el conejo, una dosis única de 1,200 rads a esta estructura produce la muerte inmediata del óvulo. Los residuos son fagocitados por las células granulosas, que luego se desintegran por sí solas. Se necesitan 3-4 días para la completa desaparición del folículo. Una dosis similar al folícu-

lo de Graaf produce altas raciones picnóticas precoces y después la muerte de las células de la granulosa; asimismo alrededor de un mes más tarde, el óvulo se desintegra. Incluso después de la dosis única de 1,200 rads algunos de los folículos primarios se recuperan y posteriormente se reanuda el proceso de la maduración. No se sabe la dosis mínima necesaria para detener la ovogénesis de forma permanente en los seres humanos, pero depende de la edad de la enferma. Una enferma cercana a la menopausia necesita una dosis más pequeña que una mujer joven en la segunda década o a principios de la tercera. Una dosis única del orden de los 200 rads a los ovarios de una mujer joven producirá la supresión temporal de las menstruaciones. Actualmente se piensa que en las enfermas más jóvenes se precisa una dosis de 1,200 a 2,000 en 10 días o 2 semanas.

Con la destrucción de los óvulos y la supresión de la ovogénesis pueden predecirse las alteraciones hormonales

les producidas por la irradiación de los ovarios, también pueden aparecer alteraciones de los caracteres secundarios lo mismo que después de la castración quirúrgica.

El volumen que necesita la irradiación en el carcinoma de ovario siempre es grande. La irradiación de toda la pélvis recomendada en las lesiones en estadio II supone la irradiación de un volumen de localización central de 16 cm. de ancho, 12 cms. de alto y 10 cm. de grueso. Este volumen puede irradiarse en forma homogénea por medio del tratamiento externo con alto voltaje o Co. Pueden darse dosis de 5,500 rads o incluso más en 6 u 8 semanas y en general son bien toleradas, con la misma se cree puede controlar los carcinomas de ovario más sensibles y aunque una mayor puede aumentar las posibilidades de control, la incidencia de graves complicaciones la contraindica.

"Con las estadísticas actuales es difícil demostrar que

hay un aumento de la supervivencia con la combinación de cirugía e irradiación.

Los resultados más valiosos con la radioterapia se encuentran en las enfermas con masas palpables, ascitis, dolor o hemorragia vaginal a causa de un carcinoma inoperable de ovario.

Las grandes puertas que se necesitan para abarcar los procesos más avanzados toleran dosis muy altas. Si se cree adecuada la irradiación de toda la pélvis, el límite superior es una dosis de 2,500 rads en 5 semanas en la línea media. Excepto en el disgerminoma esta dosis puede producir una regresión temporal del tumor y una disminución del crecimiento. Sin embargo la paliación puede ser superior a los efectos colaterales indeseables. En el disgerminoma el volumen a irradiar se calcula por la extensión de la enfermedad, es recomendable la irradiación de toda la pélvis y de los ganglios paraaórticos cuando se sospecha pero no se está seguro, que hay a-

fectación de los ganglios linfáticos regionales. Si existen implantaciones peritoneales, se irradia todo el abdomen a dosis totales de 2,500 a 3,000 rads en 8 semanas. Los riñones deben protegerse después de una dosis de 2,000 rads. Si están afectados los ganglios retroperitoneales, se irradian junto con los ganglios linfáticos mediastínicos aunque la exploración radiológica sea normal.

TRATAMIENTO DEL CANCER DEL OVARIO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA DE GUATEMALA.

El esquema de tratamiento que se expone a continuación es el que se sigue en el Instituto Nacional de Cancerología de Guatemala.

CARCINOMA EMBRIONARIO O SENOS ENDODERMICOS.

1. Cirugía Paliativa
2. Quimioterapia se sigue el siguiente tratamiento que se identifica con las siglas P E B A durante 12 meses.

CARCINOMA EMBRIONARIO O SENOS ENDODERMICOS

1. Cirugía Paliativa
2. Quimioterapia: se sigue el siguiente tratamiento que se identifica con las siglas PEBA durante 12 meses.

- | | |
|----------------|-----------------|
| a) prednisona | 50 mg X 5 días |
| b) Endozan | 400 mg X 4 días |
| c) Bleomicina | 15 mg X 4 días |
| d) Adriamicina | 20 mg X 4 días |

3. Radioterapia (Abdomen)

DISGERMINOMA:

1. Cirugía
2. Radioterapia

a) si no existe actividad tumoral se mantendrá en obs

vación.

b) Si existe actividad tumoral dar quimioterapia. Ciclo 7 fosfamida más adriamicina.

CFA 600 mg X m² s/c

Adriamicina 40 mg X m s/c

3. Radioterapia en caso de no haber recibido.

TRATAMIENTO POR ETAPA CLINICA:

Tumores epiteliales, mucinoso, de endometrio, adenocarcinoma, papilar seroso.

- ETAPA I Cirugía más quimioterapia
- a) sin metastásis
cápsula íntegra-Panhisterectomía
 - b) Invasión a la cápsula
Omentectomía
Aprnedicectomía
Panhisterectomía

Profilactico:

Alkeran oral cíclico cada 6 semanas, 1 mg. por Kg, dosis total dividido en 5-6 días c/6 semanas durante 1 año.

No radioterapia

- ETAPA III
- a) cirugía
 - b) Omentectomía
 - c) Panhisterectomía
 - d) Apendicectomía

ETAPA III Cirugía paliativa más quimioterapia

Actividad tumoral pélvica localizada: Radioterapia.

Quimioterapia con el siguiente esquema:

Endoxan 400 mg I V diario por 5 días, ciclo mensual. Posteriormente de acuerdo a la respuesta Alkeran 1 mg. X Kg. dosis total dividida en 5 días cada 6 semanas durante un período de 24 meses.

- ETAPA IV.
- 1. Cirugía paliativa más quimioterapia siguiendo el mismo esquema anterior
 - 2. Radioterapia localizada.

OTROS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO:

Alkeran 1 mg X Kg. dosis total repartida en 5 días. Vía oral cada 4-6 semanas.

Cis DDP 50 mgX m s/c IV cada 4 - 6 semanas.

Durante 1 año.

		ESQUEMA		2
Endoxan	400 mg	m	s/c	Iv c/ 4 semanas
Adria	40 mg	m	s/c	IV c/ 4 semanas
Cis DDP	50 mg	m	s/c	IV c/ 4 semanas

		ESQUEMA		3
Endoxan	600 mg	m	s/c	IV c/4 semanas
Adriamicina	40 mg	m	s/c	IV c/4 semanas

CONCLUSIONES

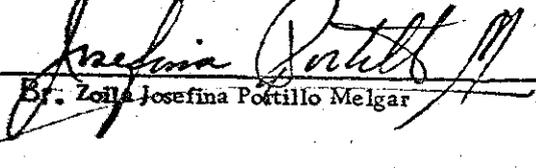
1. Es importante un correcto establecimiento de la etapa del cáncer de ovario en cada paciente ya que de la determinación de la misma depende la desición terapéutica.
2. Si los tumores se evalúan en un solo rasgo (histológico, estadio, grado) se atribuye el pronóstico inadecuadamente, restando importancia al aspecto ignorado.
3. Para hacer comparaciones valaderas de los resultados terapéuticos se requieren procedimientos uniformes para establecer las etapas y grados, aplicados en forma estricta.
4. Los procedimientos diagnósticos para evaluar la enfermedad y la extensión de la misma, en el carcinoma de ovario son inadecuados si se usan aisladamente.
5. El mayor número de medios diagnósticos empleados en cada paciente, acrecienta la infomación disponible proporcionando una mejor oportunidad de lograr un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado.
6. Existen marcadores en los diferentes tipos de cáncer, habiendo algunos de alta especificidad para el carcinoma de ovario, los que pueden ser de utilidad en el diagnóstico, inicio y seguimiento de determinado tratamiento.
7. El diagnóstico temprano debe ser el principal objetivo del médico, manteniendo una cuidadosa vigilancia de las pacientes de la población de alto riesgo.

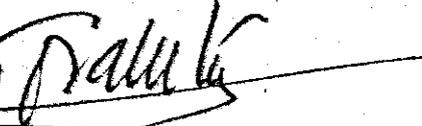
RECOMENDACIONES

1. Mantener una cuidadosa vigilancia de las pacientes de alto riesgo.
2. Sospechar en una paciente de la población de alto riesgo que toda masa anexial puede ser un proceso maligno.
3. Aplicar en forma estricta las clasificaciones internacionales para el carcinoma de ovario.
4. Reconocer que el diagnóstico y tratamiento del - cáncer requiere de un equipo de especialistas con quienes se debe contar para todo diagnóstico y tratamiento.
5. Conocer y admitir que un procedimiento quirúrgico en la paciente con cáncer de ovario es paliativa y debe recurrirse a la radioterapia, quimioterapia inmunoterapia según el caso en particular.
6. Siendo alta la frecuencia de recidivas en el carcinoma de ovario debe ejercerse control periódico y cuidadoso de la paciente que ha presentado, esta enfermedad por muy drástico que haya sido el tratamiento.
7. Siendo el diagnóstico temprano la mejor esperanza de un mejor tratamiento y una sobrevida mayor, el objetivo principal del médico debe ser el diagnóstico precoz.
8. El Médico General debe realizar en la práctica Médica una labor informativa y educativa acerca de los padecimientos o enfermedades ginecológicas y lo insidioso de las enfermedades malignas.

BIBLIOGRAFIA

1. CASTRO F. AGUILAR V., BARILLAS E. Oncología Clínica Capítulos XII y XXVI
2. CHRISTOPHER D., Inmunología de las enfermedades neoplásicas, en su tratado de Patología Quirúrgica. Tomo I Cap. 20 Pag. 514-518. Décima Edición. México 1973.
3. DE VITA Y COLABORADORES. Carcinoma de Ovario: Etapas y Tratamiento Cap. 1-12 Edit. Panamericana. Buenos Aires 1976.
4. FISHER Y COLABORADORES. Advances in the staging and treatment of ovarian cancer. Cancer Supplement. February 1977.
5. FIGO NEWS. Report Presented by the Cancer Committee to the General Assembly of the Federation of Gynecology and Obstetrics. New York. April 1970 Int. J. Gynecol Obstet. 9:172-179, 1971.
6. GOODMAN L. Bases Farmacológicas de la Terapéutica Cap. 62 1, 112-1, 115. Edit Interamericana. México 1976.
7. MOSS WILLIAM. Radioterapia Clínica: Fundamentos, técnicas y resultados. Cap. 19 Pag. 423-433 Edit. Salvat, 1973.
8. SCULLY. Ovarian Tumors. American Journal of Pathology. Vol. 87 No.3 June 1977
9. SCULLY, Ovarian Tumors. American Journal of Pathology Vol. 87 No. 3 June 1977.

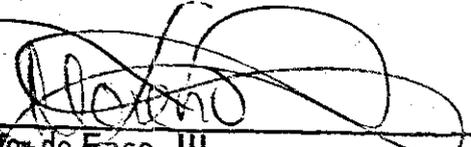

Dr. Zoila Josefina Portillo Melgar


Asesor

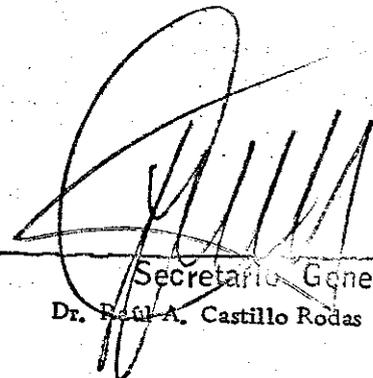
Carlos A. Ovalle López


Revisor

Dr. Héctor Federico Castro Maldonado

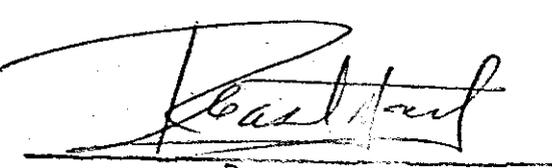

Director de Fase III

Emilio de León Méndez


Secretario General

Dr. Raúl A. Castillo Rodas

Vo.Bo.


Decano

Dr. Rolando Castillo Mescalvo