

Tumores epiteliales de ovario

Estudio de 70 casos. Análisis de factores de valor pronóstico. Resultados terapéuticos

Dres. Alberto Viola Alles¹, Enrique Barrios², Graciela Sabini¹, Ignacio M. Musé³

Resumen

Se analizan 70 casos de TEO, cuya edad promedio fue de 54 años. Se estadificaron en E I 23 casos (33%), en E II 17 (24%), en E III 20 (29%) y 10 (14%) en E IV. Predominaron las variedades serosas con 29 casos (42%) y mucinosa con 24 (34%), los restantes fueron 8 endometrioides, 7 anaplásicos y un caso de tumor a células claras y de Brenner. El tratamiento fue predominantemente quirúrgico, complementado o no de radioterapia o Melfalán en los E I-II; y con tratamiento sistémico (CMF o Hexa CAF) para los E III-IV. La sobrevida a 5 años fue de 77% en E I, 55% en E II, 38% en E III, y 0% en E IV. No se encontró que la edad, ni los tipos histológicos salvo las formas anaplásicas fueran factores de significación pronóstica. En las formas avanzadas (E III-IV), se marca diferente pronóstico de acuerdo con el volumen tumoral residual post cirugía, sobrevida de 55% a 5 años con volúmenes menores a 2 cm de diámetro y 0% con volúmenes mayores. Se concluye en la importancia de configurar subgrupos en los que se interrelacionen factores de valor pronóstico que orienten el tratamiento. En lo terapéutico se destaca el valor del cisplatino como fármaco básico.

Palabras clave: Tumores de ovario – terapia
Tumores de ovario – valor pronóstico

Summary

The author analyses 70 cases of epithelial tumors of the ovary whose average age was 54; and were stadified as follows: S I, 23 cases (33%), S II, 17 cases (24%), S III, 20 cases (29%), S IV 10 cases (14%). Serous varieties were predominant (29 cases–42%); mucinous with 24 cases (34%); the rest were 8 endometrioid ones, 7 anaplastic and one case of Clear and Brenner cell tumor. Treatment was

mostly surgical, complemented or not with radiotherapy or Melfalan for S I-II, and systemic treatment (CMF or Hexa-CAF) for S III-IV. Survival after 5 years was of 77% for S I, 55% for S II, 38% for S III, and 0% for S IV. Neither age nor histological types (except anaplastic forms) were found to be factors of prognostical significance. In advanced forms (S III S IV), prognosis was based on post surgery tumoral residual volume; 55% 5-year survival in less than 2 cm diameter volumes and 0% for greater ones. The author emphasizes the importance of making subgroups where factors of prognostical value can orientate treatment. As regards therapeutics, Cysplatin is pointed out as a basic drug.

Introducción

Los tumores epiteliales de ovario (TEO), constituyen más del 80% de los cánceres de dicho órgano. Son responsables, en nuestro país de la quinta parte de las muertes por tumores del aparato reproductor femenino. En los últimos años se señala una mayor proporción en los índices de remisión y curación de los TEO, lo que se vincula al mejor aprovechamiento de las técnicas de diagnóstico, y a los nuevos aportes en el área del tratamiento⁽¹⁻⁶⁾.

Presentamos el estudio de nuestra casuística, teniendo como objetivos el analizar elementos clínicos de posible valor pronóstico, así como los resultados terapéuticos en esta serie.

Material y método

Se estudió en forma retrospectiva un total de 83 casos de tumores de ovario, provenientes de instituciones de asistencia médica colectivizada y del Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas; asistidos durante el período 1974–1984. De ellos, 70 (84.3%) correspondieron a TEO, se excluyeron las formas intermedias o *border line*.

Servicio de Oncología Clínica. Departamento de Oncología. Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

¹ Prof. Agr. Oncología Clínica. ² Prof. Adj. Biofísica. ³ Prof. Oncología Clínica.

Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 1 de agosto de 1990

Correspondencia: Dr. Alberto Viola Alles. Ramón y Cajal 2523. Montevideo.

Tabla 1. Cáncer epitelial de ovario. Estadio clínico

	N	(%)
Estadio I	23	33
Estadio II	17	24
Estadio III	20	29
Estadio VI	10	14

Tabla 2. Cáncer epitelial de ovario. Histopatología

	N	(%)
Serosos	29	42
Mucinosos	24	34
Endometrioides	8	11
Anaplásicos	7	10
Células claras	1	1.4
Brenner	1	1.4

El diagnóstico de tumor de ovario fue clínico, ecográfico, tomográfico y/o laparoscópico.

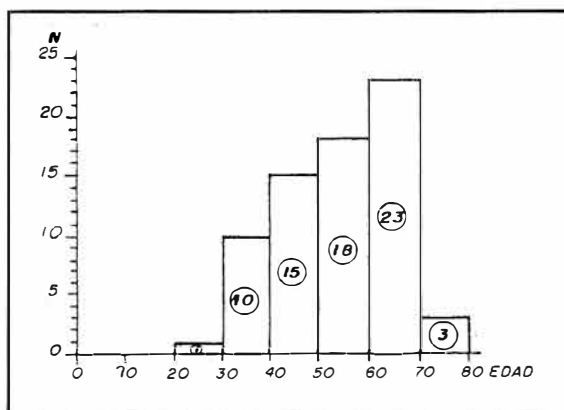
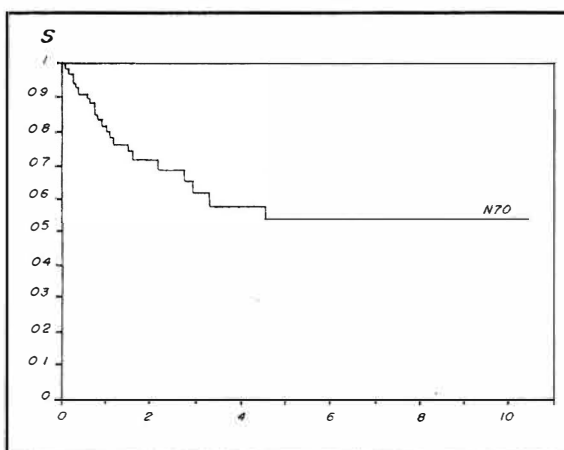
Las directivas quirúrgicas, salvo en los casos que debutaron como cuadros agudos de abdomen, comprendieron histerectomía con anexectomía y ooforectomía bilateral, omentectomía y apendicectomía; el estudio del líquido de ascitis no se efectuó en todos los casos. En los pacientes en quienes no se pudo realizar tal operación, el intento citorreductor fue máximo.

La estadificación clínico-patológica se ajustó a los criterios de FIGO.

Todos los tumores tuvieron confirmación histológica; el grado de diferenciación no fue analizado por no constar en el total de los informes.

Las pautas terapéuticas no fueron randomizadas dentro de cada estadio. En el estadio I (E I), se recurrió a cirugía, complementada o no de radioterapia abdomino-pélvica según técnica de las bandas móviles, administrando una dosis tumoral de 2600–2800 rads en toda la cavidad abdominal, y 2000 rads adicionales en pelvis. De no recurrirse a la irradiación se indicó un agente alquilante como el melfalán, a la dosis de 0.2 mg/kg, vía oral durante 5 días consecutivos; los ciclos se repitieron cada 4 a 5 semanas según control hematológico. En el E II, se asoció siempre a la cirugía irradiación o mostazas nitrogenadas. Las formas avanzadas E III–IV, recibieron poliquimioterapia exclusiva tipo CMF o Hexa-CAF.

El análisis de los intervalos de sobrevida se llevó a cabo utilizando procedimientos actuariales (Kaplan-Meier); se aplicó a la población global, a cada uno de los estadios clínico-patológicos, tomando en cuenta las edades según fueran pacientes mayores o no de

**Figura 1.** Cáncer epitelial de ovario. Distribución etaria**Figura 2.** Cáncer de ovario. Población global.

50 años, y para cada variedad histológica. En los distintos estadios se discriminó la sobrevida según el procedimiento terapéutico empleado; para los demás estadios avanzados se analizó la persistencia de masa tumoral residual postcirugía, considerando que ésta fuera mayor o menor de 2 cm de diámetro.

Resultados

La edad promedio de las 70 pacientes portadoras de TEO fue de 54 años, con un rango oscilante entre 26 y 80 años. El 58.5% de los casos estaba comprendido en la sexta y séptima. (Figura 1).

Agrupados por estadios, 23 (33%), correspondieron al E I; 17 (24%) al E II; 20 (29%) al E III y 10 (14%) al E IV (Tabla 1).

Desde el punto de vista histológico, 29 (42%) fueron diagnosticados como variedad serosa; 24 (34%) mucinosos, 8 (11%) endometrioides, 7 (10%) formas anaplásicas, y 1 caso (1.4%) para cada una de las formas de tumoral de Brenner y a células claras (Tabla 2).

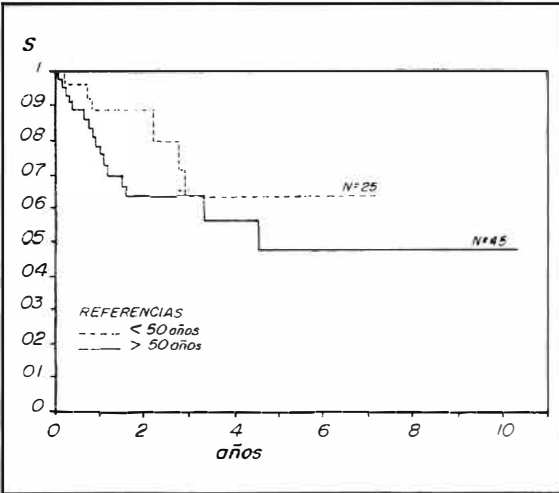


Figura 3. Cáncer de ovario. Edades.

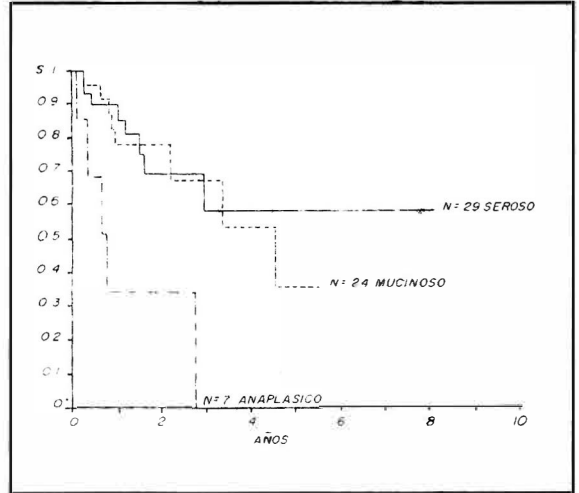


Figura 4. Cáncer de ovario. Tipos histopatológicos.

El análisis actuarial de la supervivencia de la población global (n=70), muestra decrecimiento exponencial que se estabiliza más allá de los 5 años en una tasa de 0.54 (Intervalo de confianza IC=0.19) (Figura 2).

No se encontró diferencia significativa en la supervivencia en los dos grupos etarios en que dividimos la población: mayores y menores de 50 años (Figura 3).

Las variedades histopatológicas predominantes, o sea las mucinosas y las serosas no presentan diferencias significativas en sus tasas de supervivencia; sin embargo existe un descenso mucho más pronunciado de dicha tasa para las formas anaplásicas, con una mediana de 8 meses, y con diferencia significativa con respecto a los tumores serosos y mucinosos (Figura 4). Se estudió, también, la influencia de los tratamientos complementarios en relación a la tasa de supervivencia actuarial. Agrupados los E I y E II como

formas tempranas, no se encontró diferencias significativas entre el grupo de pacientes sometidos a radioterapia o a quimioterapia (Figura 5).

Por su parte los pacientes en E I que recibieron cirugía exclusiva no registraron muertes; dado el bajo número de estos casos no es posible extraer conclusiones. Tal vez pueda pesar en este resultado una selección poblacional de formas clínicas muy favorables.

En los TEO avanzados o en E III y E IV, se analizó la influencia del volumen de la masa residual tumoral en aquellos que fueron sometidos a tratamientos sistémicos. Se nota un decrecimiento más pronunciado en aquellos que fueron sometidos a tratamientos sistémicos. Se nota un decrecimiento más pronunciado para las tasas de supervivencia actuarial en el conjunto de portadoras de masas residuales mayores de 2 cm de diámetro (Figura 6). Si bien el número de casos no permite obtener conclusiones estadísticas, marca la tendencia concordante con la literatura.

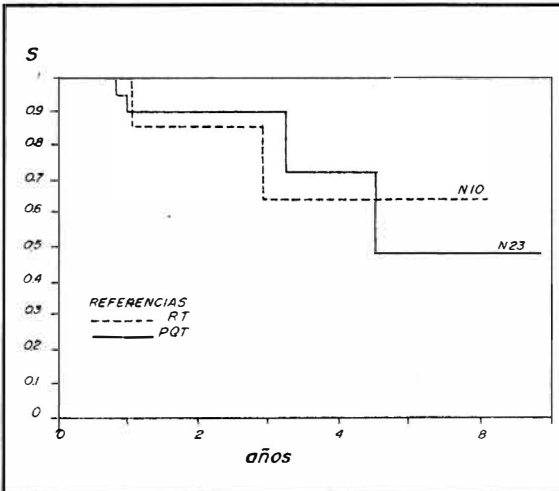


Figura 5. Cáncer de ovario. Estadios I y II.

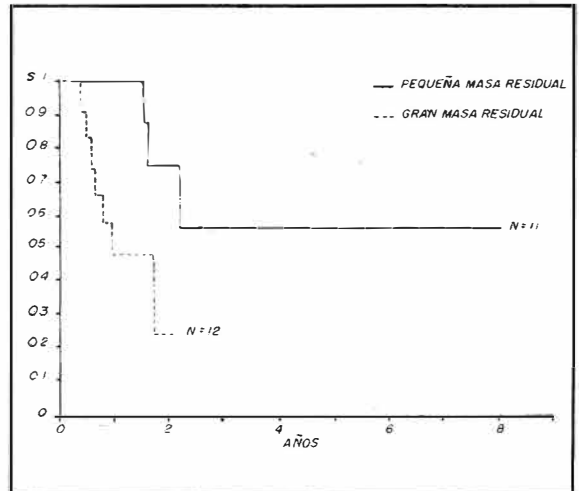


Figura 6. Cáncer de ovario. Estadios avanzados.

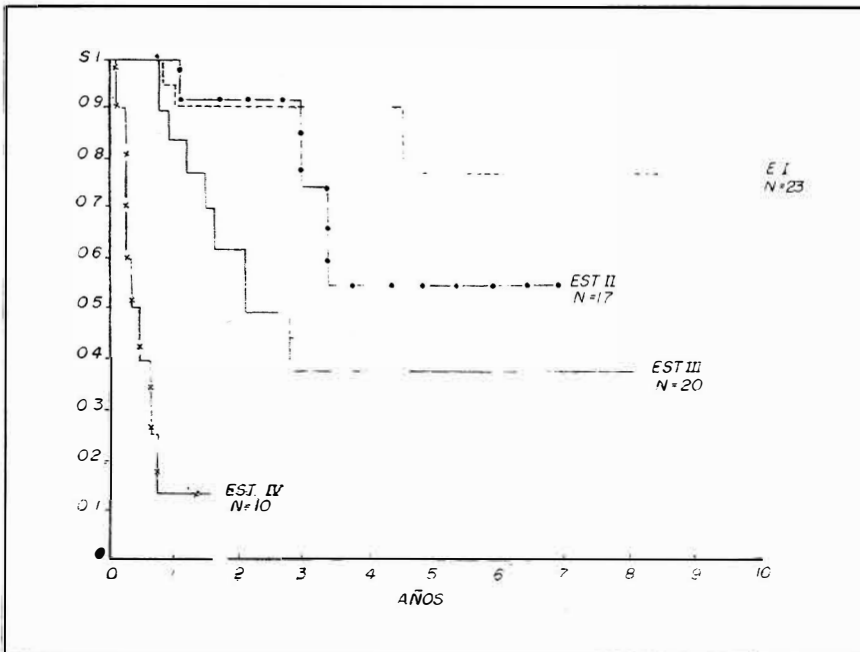


Figura 7. Cáncer de ovario. Estadios clínicos

Discusión

Los datos epidemiológicos de países desarrollados muestran que el cáncer de ovario tiene una tasa de incidencia de 10 a 15 por 100.000, siendo dicha tasa más baja en la población femenina de Latinoamérica (7), Asia y África. En nuestro país, según cifras del Registro Nacional de Cáncer, los tumores de ovario provocan la muerte de unas 100 mujeres por año.

En USA, el cáncer de ovario es una patología de la mujer añosa, predomina en la octava década. En esta serie el pico de máxima incidencia se corresponde con la sexta década, similar a lo comunicado por A. Vassallo; por su parte en el trabajo de A. Mihalsky (4) se da solo un 13% de casos distribuidos en la sesentena, esta aparente discordancia se podría vincular a que en su casuística el autor incluye a todas las variedades histológicas de tumores ováricos, germinales y estromáticos más frecuentes en la mujer joven.

Los TEO son considerados como una afección del peritoneo y potencialmente del sistema ganglionar tributario y de las cavidades serosas vecinas. Tan es así que en muchos centros, las enfermas consultan por primera vez en etapas avanzadas, 43% en nuestra población, 52% y 57% para otros autores nacionales. Este menor porcentaje de formas avanzadas se debería a que un alto número de las pacientes de la serie provienen de centros médicos de asistencia colectivizada, en donde las consultas habitualmente son más precoces que en el ámbito hospitalario (2,4).

Los hallazgos histopatológicos presentan estrecha coincidencia a lo comunicado por FIGO (1971); el

84% de los cánceres de ovario fueron TE y dentro de ellos los más frecuentes correspondieron a los cistoadenocarcinomas serosos: 42% del total, seguidos por los mucinosos con un 34%.

Es idea actual que la mejor comprensión de aspectos de biología neoplásica, así como el perfeccionamiento de los recursos diagnósticos propenden a mejorar sustancialmente los resultados terapéuticos en los TEO. Por otra parte la mayoría de los trabajos apunta a definir dentro de este grupo de tumores aquellos parámetros clínico-patológicos con posible valor pronóstico: edad de las pacientes, estadio clínico, tipo

histológico, gradación citológica, y masa residual postquirúrgica (6,8-11).

En esta serie, la edad de las pacientes, no mostró ser factor que influya en el pronóstico; las curvas de supervivencia tienen similar tendencia para enfermas por encima o debajo de los 50 años, hecho que coincide con lo señalado por la mayoría de los autores.

Los trabajos de Kottmeier y de Tobias (10) muestran un hecho que parece de toda lógica, como es la relación directa entre el estadio clínico y la supervivencia de las pacientes. En nuestra población la supervivencia a 5 años fue de 77% en los E I, 55% en el E II; 38% en E III y ninguno de las 10 portadoras de TEO en EIV vivió más de 2 años. Si bien estos resultados se asemejan a los de la serie de J. Smith (12) no se llega en ninguno de los Estadios a los porcentajes referidos por el autor: se harán consideraciones al respecto al discutir los tratamientos instituidos. Smith da cifras de supervivencia de 86% para el E I; 73-67% para los E II; y 53-40% en los E III (Figura 7).

El tipo histológico, por su parte, no parece ser factor de significado pronóstico, en especial para las variedades serosas y mucinosas que prácticamente superponen sus curvas de supervivencia. Sólo hallamos supervivencias más cortas en las formas anaplásicas, falleciendo todas ellas antes de los 3 años. Las publicaciones de la Clínica Mayo y del M.D. Anderson (13) destacan la importancia del grado de diferenciación tumoral en el pronóstico de los TEO; siendo la supervivencia a 5 años del 78% en los E I-II para aquellos tumores G I; 35% para los G II y 0% para los G III. Estos resultados no los podemos confirmar en virtud

de la imposibilidad de una completa revisión histológica de nuestros casos. Se destaca de cualquier forma lo importante de esta comunicación, con miras a la toma de decisiones terapéuticas ajustadas a la configuración de subgrupos de TEO con creciente riesgo pronóstico. Es así que Dembo ⁽¹⁴⁾ ha impulsado la categorización multifactorial de los TEO. Toma en cuenta estadio, grado patológico y masa residual tumoral, dividiéndolos en formas de bajo, intermedio y alto riesgo; adoptando tratamientos de agresividad creciente para cada uno de ellos, lo que parece marcar una interesante vía de investigación clínica.

Los progresos obtenidos en el tratamiento de los TEO se sustentan en el refinamiento de las técnicas de irradiación y su correcta indicación, pero sobre todo en la incorporación de nuevas drogas citostáticas de alta eficacia, y en la eventual combinación de ambos recursos. La radioterapia tiene como meta el cubrir toda la cavidad abdominal, abarcando ambas cúpulas diafragmáticas, goteras parietocólicas y pelvis. De esa forma se logra abarcar en forma completa las vías de diseminación tumoral; tal objetivo se alcanza por medio de grandes campos abdominales o con la técnica de los segmentos móviles ^(14, 15). A su vez, en quimioterapia, los conceptos sobre combinación de drogas y en especial la incorporación del cisplatino como eje de los esquemas de tratamiento, han incrementado los porcentajes de remisión y curaciones de los TEO ^(5,6,16,17).

Merece destacarse, en esta serie, la evolución de los casos de formas avanzadas de TEO, tratados con poliquimioterapia. Los resultados alcanzan a una supervivencia a 5 años de 38% para los E III; no sobrevive a los 2 años ninguna de las enfermas en E IV. Por el contrario, si las cifras se expresan en función a la persistencia de pequeña o gran masa residual tumoral luego de cirugía citorreductora, la supervivencia a 5 años es de 53% cuando el remanente lesional es de pequeño volumen, con supervivencia del 0% a 2 años para las grandes masas tumorales. Estos resultados son largamente superados por regímenes terapéuticos que incluyen cisplatino, tales como el CAP, HCAP o CHEX-UP, con los que se obtienen índices de respuesta de 60–80%. También dichas series muestran poca efectividad ante masas intra abdominales mayores de 2 cm, en esos casos las remisiones completas no llegan a 15%. Es en estos pacientes en que los ensayos clínicos en curso buscan un mejor aprovechamiento de todos los recursos. Es así que Parker ⁽¹⁸⁾ combina la asociación de fármacos tipo CAP con exitosa cirugía citorreductora en 70% de los casos; por su parte Fuks ⁽¹⁹⁾ muestra resultados preliminares muy alentadores con irradiación abdominal total, seguida de poliquimioterapia tipo CHAD (adriamicina, hexametilmelamina, cisplatino y ciclofosfáida), y luego cirugía complementaria.

Conclusiones

Esta serie retrospectiva de 70 pacientes portadoras de TEO, nos permite revisar y ajustar nuestra metodología de trabajo en una variedad tumoral en la que se han abierto líneas muy definidas en cuanto al pautado diagnóstico, a la evaluación de factores de valor pronóstico, y a la conducción terapéutica.

Surge, así, la necesidad de configurar subpoblaciones tumorales definidas por la interrelación de factores tales como grado de diferenciación histológico, estadificación clínica y persistencia o no de masa residual tumoral postcirugía y su volumen.

Por su parte el tratamiento, si bien ajustado a cada situación, deberá respetar básicamente en lo quirúrgico la más amplia reducción tumoral, con metódico balance abdominal sin descuidar goteras parieto cólicas y espacio subdiafragmático; en lo radiante abarcar todo el volumen pelvi-abdominal; y en lo sistémico incluir necesariamente al cisplatino como fármaco mayor, el que ha confirmado su efectividad en los TEO.

Bibliografía

1. **Barber HRK.** Ovarian cancer. CA 1986; 36 (3): 149.
2. **Giampietro C.** Historia. Epidemiología del cáncer de ovario. Clin Ginecol Obstet Perinatol 1985; 2 (1): 117.
3. **Kasdorf H, Vassallo JA.** Comunicación personal. 1987.
4. **Mihalsky A, Carruca A, Giampietro C et al.** Casuística de los tumores malignos de ovario. Años 1962–1983. Clin Ginecol Obstet Perinatol 1985; 2 (1): 185.
5. **Ozols RF, Young R.** High dose Cisplatin therapy in ovarian cancer. Sem Oncol 1985; 12 (4): 21.
6. **Vogl SE.** Systemic treatment of cancer of the ovary. Current Concepts Oncol 1981; 3: 16.
7. **Vassallo JA.** Cáncer en el Uruguay. Ed. Registro Nacional del Cáncer del Uruguay. 1989.
8. **Fisher RI, Young RC.** Advances in staging and treatment in ovarian cancer. Cancer 1977; 39: 967.
9. **Howell SB.** Intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer. Sem Oncol 1985; 12 (3): 17.
10. **Tobias JS, Griffiths D.** Management of ovarian carcinoma. Current concepts and future prospects. N Engl J Med 1976; 294: 819.
11. **Young R, Chabner BA, Hubbard SP et al.** Advanced ovarian adenocarcinoma. A prospective clinical trial of Melphalan versus combination chemotherapy. N Engl J Med 1978; 299: 1261.
12. **Smith JP, Rutledge FN.** Postoperative treatment of early cancer of the ovary: A random trial between postoperative irradiation and chemotherapy. Natl Cancer Inst Monogr 1975; 42: 149.
13. **Day TG, Gallager EJ, Rutledge RN.** Epithelial carcinoma of the ovary. Prognostic importance of histologic grade. Ntl. Cancer Int. Monogr. 1975; 42: 15.
14. **Dembo AJ.** Radiation therapy in the management of ovarian cancer. Clin Obstet Gynecol 1983; 10: 261.
15. **Delclos L, Braun EJ, Herrera JR et al.** Whole abdominal irradiation by Cobalt-60 moving strip technique. Radiology 1963; 81: 632.
16. **Ozols RF, Young R.** Chemotherapy of ovarian cancer. Sem Oncol 1984; 11(3): 251.
17. **Ozols RF.** Intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer. Sem Oncol 1985; 12(3): 75.
18. **Parker L, Griffiths D, Janis D et al.** Advanced ovarian carcinoma. Interaction of surgical treatment and chemotherapy with cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin. Proc Am Assoc Clin Oncol 1983; 2: 153.
19. **Fuks Z, Rizel S, Anteby SO et al.** The multimodal approach to the treatment of Stage III ovarian carcinoma. Int J. Radit Oncol Biol Phys 1982; 8: 903.