

REVISIÓN DE LITERATURA

ENFOQUE CLÍNICO DEL CÁNCER DE OVARIO

Dr. Roberto Martínez López () Dr.
Luis E. García Quiroz (**)*

INTRODUCCIÓN:

Cualquier mujer blanca nacida desde la década 1970 tiene un 1.50/o de probabilidades de adquirir cáncer de ovario. Hay cerca de 17,000 casos nuevos de cáncer de ovario en los U.S.A., por año.

Es la quinta causa de muerte por cáncer femenino, con 10,464 muertos por año en mujeres de todas las edades, 8,100 de las mujeres de 35 a 74 años de edad (U.S.A.)- Se le puede atribuir el 50/o de todos los nuevos cánceres en mujeres de todas las edades y el 60/o de todas las muertes por cáncer al año.

El 10 o/o de los cánceres que comprometen el ovario son metastásicos; técnicas del diagnóstico deben incluir medidas apropiadas.

La edad es importante, ya que la gran mayoría de los casos ocurren entre los 35-75 años de edad y el pico es en la sexta década. En el mismo estudio (11) se corroboró que la multiparidad es más común en mujeres con cáncer de ovario, pero la paridad o nuliparidad no asegura que la mujer quede libre de riesgo de padecerlo.

Como en otros cánceres la historia familiar es importante. En una serie de la Clínica Mayo se encontraron varias madres e hijos que sucumbieron al cáncer ovárico; en nuestro estudio (11) no había relación alguna

Muchos pacientes pueden presentar síntomas gastrointestinales vagos y este puede ayudar para el

(*) Residente III, Ginecología y Obstetricia, Hospital Escuela, Honduras, C. A. (**) Residente II, Radioterapia, Hospital México, Costa Rica, C. A.

diagnóstico temprano de cáncer de ovario. El ovario no puede ser palpado en una mujer post-menopáusica si está libre de enfermedad y cualquier ovario palpable en estas mujeres debe garantizar una exploración quirúrgica.

En la mujer peri-menopáusica o mayor de 35 años con cualquier lesión de 5 cms. o más de diámetro se le debe remover quirúrgicamente.

DIAGNOSTICO:

A.- EVALUACIÓN F RE -TRATAMIENTO:

— Se debe recoger una adecuada historia clínica y una buena historia familiar. Molestias vagas y (dolor difuso) en parte baja del abdomen es un síntoma común.

El examen físico debe incluir un examen cuidadoso de las áreas de los ganglios y exploración del abdomen superior para evidenciar hepatomegalia, lo mismo que el área pélvica. Cualquier masa en la pelvis de una niña antes de la menarquía debe explorarse quirúrgicamente. Una masa + 5 cms. de diámetro antes de los 35 años puede observarse por 1-2 ciclos y si es mayor de 35 años debe explorarse quirúrgicamente.

B.- El estudio de laboratorio y gabinete debe incluir un examen hematológico completo, pruebas de función renal, electrolitos, P.F.H. y fosfatasa alcalina, radiografía de tórax debe hacerse de rutina, P.I.V., colon por enema debe hacerse si hay evidencia de diseminación del primario o enfermedad metastásico a la pelvis.

C- MARCADORES TUMORALES:

— Sustancias como el antígeno carcinoembrionario, deshidrogenasa láctica y alfa feto proteínas pueden ser identificadas y existir en cantidades elevadas, pero ninguna es específica para carcinoma de ovario y no ayuda en el diagnóstico temprano de la enfermedad.

El líquido peritoneal ha sido analizado para bioquímica y citología lo cual ha ayudado para una clasificación temprana del cáncer de ovario.

Me. Gowan y asociados (1) han evaluado el líquido peritoneal y establecido un patrón bioquímico que distingue enfermedades malignas del ovario de enfermedades benignas. Ellos además extendieron estos estudios para sugerir que el patrón bioquímico podría ser útil para determinar la eficacia del tratamiento. Graham y asociados (2) reportaron detección de carcinoma de ovario invasivo por aspiración del fluido del fondo de saco y análisis citológico. Ellos demostraron que el 90o/o de los cánceres de ovario clínicos descamaban células malignas al fondo de saco en su experiencia

Anstey y Shytle encontraron productos de degradación de fibrina en la sangre de 94o/o de mujeres que se conocían portadoras de cáncer de ovario.

D.- TOMOGRAFIA COMFUTARIZADA Y ULTRASONIDO:

Su valor en el cáncer de ovario no se ha demostrado. El ultrasonido es de ayuda valiosa para determinar estructuras vecinas y saber si el tumor es sólido, quístico o mixto y delimitar áreas para la paracentesis.

E.- La aspiración pélvica de una masa es condenada ya que si se punciona la neoplasia y el líquido cae en la cavidad peritoneal la sobrevida disminuye.

F.- Laparoscopia está indicada en la paciente en la cual la historia de razones para sospechar, pero que el examen físico es negativo.

CLASIFICACIÓN :

El grado histológico fue discutido por Broder en el año de 1926. Los grados de malignidad fueron designados por el porcentaje de células indiferenciadas presentes:

I	0.25o/o	III	50.75o/o
II	25.50o/o	IV Mayor	75o/o

ACTUALMENTE TODOS LOS AUTORES COINCIDEN QUE EL TIPO CELULAR, EL ESTADIO Y EL GRADO HISTOLÓGICO SON DE SUMA IMPORTANCIA PARA PLANEAR EL TRATAMIENTO Y POR LO TANTO EL PRONOSTICO.

La Federación Internacional de Ginecología(4) y Obstetricia (FIGO) publicó una definición de estadios para cáncer de ovario en el año 1971, la cual fue revisada en el año 1974, (tabla 1).

EL USO ADECUADO DE ESTA CLASIFICACIÓN AYUDA EN:

1.- Mejor programa de tratamiento. 2.- Uso más constante de estos planes de tratamiento. 3.- Reportajes más uniformes.

A pesar de que esta clasificación ayuda en el planeamiento del tratamiento no toma en cuenta el grado histológico ni el volumen del tumor remanente de la cirugía, lo cual se ha demostrado que es importante.

Una adecuada clasificación por estadios es absolutamente necesario para un tratamiento apropiado. El examen laparoscópico puede contribuir sólo si los hallazgos son positivos, la apariencia negativa del omento, superficie peritoneal órganos abdominales no son suficientes.

Para una buena clasificación de estadios I—III es necesario la laparotomía. Una vez que el abdomen está abierto, los siguientes pasos son necesarios:

1.- Bópsia excisional para congelación. 2.- Colección de líquido ascítico o lavado peritoneal. 3.- Biopsias del piso pélvico, paredes laterales de

la pelvis, ganglios retroperitoneales, superficie inferior del diafragma. 4.- Remoción del omento mayor.

Después de la Histerectomía total abdominal más Salpingooforectomía bilateral en los estadios tempranos y los procedimientos anteriores, es necesario evaluar el tamaño de la masa para la terapia posterior.

El tamaño y la localización de la lesión residual (*incluyendo marcadores radiopacos*) son de suma importancia para el uso posterior de radioterapia.

En ambos procedimientos esta información es de valor pronóstico, ambos tanto el tamaño como la localización.

TABLA 1:

Carcinoma primario de ovario.
Clasificación de la F.I.G.O.

ESTADIO I:

Crecimiento limitado a los ovarios la: Un ovario sin ascitis. la-t: No tumor en la superficie externa, (cápsula intacta).

la[^]: Tumor en la superficie externa o cápsula rota.

Ib: Crecimiento limitado ambos ovarios, sin ascitis.

Ib1 — Ib2: Igual a la_x — 2

Ie: la o Ib con ascitis o lavado peritoneal positivo

ESTADIO II:

Uno o ambos ovarios con extensión pélvica.

2a: Extensión o metástasis al útero y/o a las trompas.

2b: Extensión a otros tejidos pélvicos.

2c: 2 a o 2b pero con ascitis o lavado peritoneal (+)■

ESTADIO III:

Crecimiento en uno o ambos ovarios con metástasis intrap entone ales fuera de la pelvis y/o ganglios retroperitoneales (+).

Tumor limitado a la pelvis verdadera con extensión microscópica a intestino u omento.

ESTADIO IV:

Uno o ambos ovarios con metástasis a distancia. Si hay derrame pleural debe haber citología (+) para que sea IV. Metástasis a hígado se clasifica como estadio IV.

TABLA 2: CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE TUMORES DE OVARIO.

1.- TUMORES EPITELIALES:

- a) Seroso.
- b) Mucinoso.
- c) Endometrioide.
- d) Mesonefroide o de células claras.
- e) Sólido y/o indiferenciado.
- f) Brenner.

2.- CORDÓN SEXUAL:

- a) Granuloso
- b) Células de la teca.
- c) Sertoli o LeyLeydig.
- d) Células hiliares.

3.- TUMORES GERMINALES:

- a) Disgerminoma.
- b) Seno endodérmico.
- c) Carcinoma embrionario.
- d) Teratomas:—inmaduro (embrionario)
—sólido— quístico.

4.- LINFOMA: Burkittfs

CORRELACIONES TERAPÉUTICAS PATOLÓGICAS:

1.- TUMORES EPITELIALES:

Los tumores epiteliales constituyen la gran mayoría de los tumores de ovario, son cerca del 90o/o de los tumores de ovario y el 75o/o de los tumores malignos de ovario. En la revisión de nuestro Hospital (11) de 116 pacientes se encontró una incidencia de 75 casos de tumores epiteliales, de los cuales 47 pacientes 46-51o/o cistoadenocarcinoma seroso. 14 casos 12.06o/o cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma endometroide 9 casos 7.75o/o, carcinoma mesonefroide 4 casos 3.44o/o y T. Brenner 1 caso 0.860/0 (11).

En este estudio no se efectuó grado histológico de malignidad. Los criterios de clasificación de los tumores epiteliales han sido incorporados ambos en la F.I.G.O. Una completa clasificación histológica comprende en clasificarlos en borderline (carcinoma de baja malignidad) y lesiones de gran potencial maligno. El borderline tiene un 24o/o de mortalidad, no invaden el estroma y pueden dar metástasis (hematógeno y linfático).

LOS CRITERIOS PARA TUMORES MALIGNOS BORDERLINE SON:

- a) Ausencia de invasión.
- b) índice mitótico ausente.

En una serie de 741 pacientes con cáncer de ovario epiteliales en la Clínica Mayo en 1973, por estadio e incluyendo todos los tipos celulares se encontraron que 267 (37o/o) de las lesiones fueron estadio I, 95 (13o/o) fueron estadio II, 111 (42o/o) fueron estadio III y 57 (8o/o) fueron estadio IV.

Por grado, con todos los estadios, incluyendo tipos celulares, 231 (32o/o) fueron grado I, 180 (25o/o) fueron grado 2, 224 (30o/o) fueron grado 3 y 95 (13o/o) fueron grado 4.

En toda la serie hubo 493 Cistoadenocarcinomas serosos, 28o/o de los cuales fueron de bajo grado (grado 1-2), bajo estadio (estadio I-III) y 40o/o de los cuales fueron de alto grado y de alto estadio.

De los 154 carcinomas mucinosos, 75o/o fueron de bajo grado, de bajo estadio y 5o/o fueron de alto grado y lesiones de alto estadio.

De los 36 carcinomas endometrioides, 44o/o fueron de bajo grado y bajo estadio, 19o/o fueron de alto grado y alto estadio.

De los 47 adenocarcinomas sólidos, 17o/o fueron de bajo grado y bajo estadio y 47o/o fueron de alto grado y alto estadio.

Estos pacientes fueron todos con Histerectomía total abdominal, Salpingooforectomía bilateral y Omentectomía. Radiación fue usada en aquellos pacientes que tenían tumor remanente o en quienes el potencial de diseminación de la enfermedad era posible.

La sobrevida de los grupos fue analizada a los 5 años- Los dos grupos tenían cirugía completa y cirugía incompleta, demostrándose sobrevida a 5 años de 89.3o/o y 88.2o/o respectivamente. Estos grupos tenían similar tipo celular y grado histológico. Los grupos tratados con cirugía completa e irradiación tuvieron una sobrevida a 5 años de 73.4o/o y 52.0o/o respectivamente. Estos rangos de sobrevida fueron menores en los pacientes que recibieron cirugía sola.

2.- TUMORES GERMINALES:

En el año 1964 algunos autores(6) examinaron su experiencia con Disgerminomas, demostrándose que el 11.70o/o son unilaterales y encapsulados con una sobrevida a 5 años de 35.95o/o.

Tasa de recurrencia fue de 15.9 - 52.3o/o. El 35o/o de las recurrencias fueron el ovario contralateral. (11) 22:18.96o/o.

En este estudio la tasa de sobrevida a 5 años para los pacientes con disgerminomas unilaterales y encapsulados era de 82.8o/o y la recurrencia fue de 52.4o/o para aquellos tratados conservadoramente con Salpingooforectomía unilateral, y la concepción fue 37.7o/o en el grupo tratado conservadoramente; sin embargo la Histerectomía total más S.O.B., con irradiación pélvica y nodal es el tratamiento de escogencia.

Los tumores de células germinales tienden a dar metástasis ganglionares más que los epiteliales y que los del cordón sexual, de allí que se deben incluir los ganglios paraaórticos e ilíacos en la radioterapia.

Los tumores del seno endodérmico y el carcinoma embrionario (11) lo/o, O.860/0 son altamente malignos, aún cuando el tumor sea estadio I, la sobrevivida a 5 años es menor de 1 año. El tratamiento en estos casos además de la cirugía total y la radioterapia debe incluir tratamiento con quimioterapia múltiple por cinco ciclos de curso como mínimo.

Los teratomas malignos, (11) 7:6.03o/o con una excepción aquellos con los elementos neutros son altamente malignos y requieren Histerectomía total abdominal y Salpingoogorectomía bilateral y Omentectomía para todos los estadios, seguido de quimioterapia. En estos tumores la radioterapia no es efectiva.

3.- TUMORES DE CORDÓN SEXUAL:

Entre estos tumores el más frecuente es el tumor de células de la granulosa

Los tumores de la teca son de bajo potencial de malignidad. (11) 80/0, 6.89o/o.

Los tumores de células de Sertoli y Leydig siguen el mismo patrón que el de células de la granulosa.

Recientemente, la experiencia con 118 tumores de las células de la granulosa tratados en la Clínica Mayo⁷ fue revisado. Ellos encontraron que constituían el IO0/0 de todos los tumores de ovario.

El tratamiento fue de Histerectomía total más S.O.B. y en algunos con S.O.U., cuando la cirugía fue conservadora 1/3 parte tuvieron recurrencia. La radioterapia para estadios II o lesiones grandes no mostró mejoría en la sobrevivida. El tratamiento de escogencia es la cirugía total, pero lesiones estadio la grandes podrían recibir la misma terapia que los tumores epiteliales.

Si hay pacientes con estadio la y que desean mantener la lactancia pueden ser manejados con Ofo-

rectomía unilateral, pero una vez que finalice, la remoción de órganos pélvicos debe ser efectuada.

VÍAS DE DISEMINACIÓN DEL CARCINOMA DE OVARIO⁸

El carcinoma de ovario se difunde por cuatro rutas diferentes: Por contigüidad e implantación intraperitoneal, por vía linfática retroperitoneal, por la ruta linfática, diafragmática y por vía sanguínea.

La vía primaria de extensión del carcinoma de ovario es intraperitoneal por contigüidad y diseminación.

La cavidad peritoneal contiene en el sujeto normal cerca de 50 cc. (Hisaba Yashi y Graham, 1970), los cuales se originan de trasudación de los capilares sanguíneos (Feldman y Knapp 1974).

Las células tumorales de la neoplasia son transmitidas a través del abdomen por el fluido peritoneal e implantadas en la superficie peritoneal, en el omento y en el diafragma.

La fluctuación de la presión intraabdominal asociada con los movimientos respiratorios hace que el fluido se mueva de la pelvis y del fondo de saco de Douglas a través del canal paracólico, siendo esta la principal comunicación entre los compartimientos supracólico e infracólico de la cavidad abdominal.

Las células tumorales de la superficie peritoneal del diafragma podrían penetrar durante la expiración a través de espacios submicroscópicos dejados entre las células mesoteliales y endoteliales hasta la red linfática del peritoneo diafragmático.

Las células tumorales implantadas en el diafragma peritoneal pueden crecer primero en la superficie y luego en profundidad. La obstrucción total de los linfáticos del diafragma por células tumorales, reducen la movilización del fluido intraperitoneal, siendo este el mayor factor patogénico de la asquitis carcinomatosas.

Finalmente la cuarta vía de diseminación es el sistema vascular, el cual es menos común que la difusión intra y retroperitoneal.

TRATAMIENTO:ORO RADIATIVO:

La instalación intraperitoneal de oro radiactivo se ha usado en varios centros.

En la Clínica Mayo se hizo un estudio (1950-1965)⁸ con un total de 142 pacientes a quienes se les dio tratamiento con oro radiactivo, escogiéndose como candidato a aquellos pacientes:

- 1.- Evidencia definitiva de metástasis peritoneal o lesiones menores o iguales a 2 mm. de diámetro.
- 2.- Ruptura del quiste con cavidad peritoneal potencialmente contaminado.
- 3.- Superficie externa del quiste con tumor.

Se compararon grupos idénticos (misma edad, tipo celular, estadio y grado histológico) y se vio que la sobrevida a cinco años fue de 80o/o para aquellos que recibieron oro y de 43o/o para los que no recibieron, otra experiencia reportada en la Clínica Mayo no mostró mejoría en el uso de oro radiactivo para aquellos pacientes que tenían tumor recurrente.

RADIOTERAPIA

Entre los tumores no epiteliales del ovario el disgerminoma es el de mayor interés ya que es muy sensible y altamente curable con la radiación.

La radiación pélvica sola no mejora los resultados por cirugía.

La irradiación a la cavidad abdominal es difícil ya que el volumen total a irradiar es muy grande y la tolerancia de los órganos de la cavidad abdominal es limitada, se requiere una reducción de la dosis y prolongación del tratamiento y además el efecto es menor que el deseado.

Durante la segunda parte de los 50's G.H. Fletcher del M.D. Anderson Hospital adoptó la técnica de bandas a una Unidad de Co⁶⁰, esto dio una reduc-

ción en la dosis además que hizo más efectivo el tratamiento. Esta efectividad fue demostrada en pacientes que tenían tumor residual menor de 2 cms. de diámetro, obteniéndose una sobrevida a cuatro años del orden del 72o/o en pacientes en los cuales se había resecado la mayor parte del tumor.

El desarrollo de nuevos agentes químicos ha demostrado mayor eficacia en pacientes con tumores residuales grandes. Recientemente se reportó en el Hospital Princesa Margaret de Toronto, Canadá un estudio que demostrándose mayor ventaja para el grupo que fue irradiado.

Este estudio ha sido criticado porque las dosis de clorambucil fueron bajas.

Las pacientes que tienen tumor residual mayor que 6 cms. tienen una sobrevida a cinco años 0o/o.

En resumen la radioterapia es útil como coadyuvante de la cirugía en el carcinoma de ovario para tumor con estadios bajos o lesiones residuales pequeñas.

En aquellos casos en que la lesión es grande y el estadio elevado, la terapia sistémica con agentes químicos es superior.

CIRUGÍA

Ooforectomía unilateral debe ser reservada para aquellas mujeres jóvenes que desean tener hijos y que están en estadios Iai, de bajo grado, epitelial o disgerminomas.

Histerectomía total abdominal más S.O.B.: Es satisfactorio para estadios Iai o Ibi, para tumores epiteliales o del cordón sexual.

TRATAMIENTO COMBINADO:

- 1.- Histerectomía total abdominal + S.O.B. + quimioterapia (agente alquilante por 1 - 2 años) para tumores Iai de grado histológico 2 - 4, para tumores Iaii, Ibi, Ibií, Ie.
- 2.- Histerectomía + S.O.B. + Quimioterapia múltiple: Para todos los tumores germinales

excepto el disgerminoma (cirugía más radioterapia).

- 3.- Histerectomía total abdominal + S.O.B- + P³² es apropiado para tumores epiteliales Iai de alto grado.

También es apropiado para el 2a - 2b y 2c sin enfermedad residual.

QUIMIOTERAPIA:

Los agentes quimioterápicos se incluyen básicamente en tres grupos diferentes:

- 1.- Agentes alquilantes originan destrucción DNA y dificultan formación de RNA. thiotepa chlorambucil, cytoxin, sarcolysin.
- 2.- Antimetabolitos-interfieren con la cadena metabólica de acontecimientos que ocurren en la célula tumoral; todos son análogos del ácido fólico (metrotexate) y análogos de purinas y pirimidinas (5 fluorouracilo y 6 mercaptopurina).
- 3.- Antibióticos-actúan primariamente sobre DNA (actinomicina d) la dosificación depende del peso corporal y superficie del paciente y la toxicidad guarda relación con la dosis.

— Es el tratamiento de elección en el manejo del cáncer avanzado de ovario y se ha dejado para aquellos pacientes en quienes ha fallado la cirugía y la radioterapia. Es la terapia primaria para pacientes con estadios III o IV seguido de cirugía

Se han usado numerosos agentes entre ellos los alquilantes (melfalán) como tratamiento con mono-

droga y con agentes múltiples, para los que hay numerosos esquemas y combinaciones.

De los más usados en el servicio de Oncología de este Hospital (11) está el siguiente:

- Cis platinum.
- Adriamicina
- Ciclofosfamida

La terapia previa es el factor predictivo mayor de falta de respuesta a la quimioterapia.

"SECOND LOOK": Es importante tratar al paciente hasta que una respuesta completa se haya obtenido.

Por esta razón, el paciente frecuentemente requiere procedimientos invasivos para determinar el estado de la enfermedad.

Algunos pacientes responden en forma rápida a la quimioterapia, esto es importante ya que el procedimiento de Second Look no debe ser llevado tempranamente y para el tratamiento con quimioterapia no sea parado prematuramente.

Los pacientes quienes han tenido buena respuesta clínica a los agentes alquilantes deberían ser tratados de 18 a 24 meses antes de la reexploración.

Si la laparotomía no revela evidencia de enfermedad, el tratamiento debe ser terminado.

El incremento de la toxicidad de la quimioterapia múltiple justifica la cesación de la terapia después de 6-12 ciclos si la laparotomía documenta respuesta completa.

Se aconseja efectuar Second-Look a los 6 meses.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Me. Gowan, Davis RH, Bunnag S: The biochemical diagnosis of ovarian cancer: Am J Obstet Gynecol 116:760 1973.
- 2.- Graaham R. M. Schueller Ef, Graaham J.B.: Detección of ovarian cancer at an early Stage. Obstet Gynecol 26: 151,1965-
- 3.- Broders A.C.: Carcinoma: Grading and Practical application arch pathology 2: 376, 1926.
- 4.- F.I.G.O. News I J. Gynecol Obstet: 9: 172, 1971.
- 5.- Decker D. G. Mussey E, Williams T.J., Taylor Wf: Grading of Gynecol malignaney. Erithelial ovarian cancer. Proc. Notl cancer conf: 7: 223 -1973.
- 6.- Malkasian G D Jr, Symmonds RE: Treatment of the unilateral encapsulated ovarian dysgerminoma. Am J Pbstet Gynecol 90: 379, 1964.
- 7.- Evans at III, Gattey T.A. Malkasim G.D. Jr, Annegers JF A Clínica Pathologic Review of 118 granulosa and 82 theca cell tumor: Obstet Gynecol 55: 231, 1980.
- 8.- Decker DG, Webb MJ, Holbrook M.A.: Radiogold treatment of epithelial cancer of ovary. Late results. Am J Obstet Gynecol 115: 751,1973.
- 9.- Simposium internacional sobre el tratamiento ultidisciplinario del cancer geneeológico Mayo 1983.
- 10.- Texthook of Radioterapy Gilbert H. Fletcher tercera edición.
- 11.- Revisión 116 casos de neoplasias ovario en Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social, Costa Rica, Centro América.