

TUMORES EPITELIALES DE OVARIO DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD (BORDERLINE) EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL ONCOLÓGICO PADRE MACHADO

DR. MARKO A. REZIC S.*, DR. FRANCO J. CALDERARO DI RUGGIERO**, DRA. PRISCILLA PALACIOS MIRABAL***

RESUMEN: Objetivo: Presentar la experiencia obtenida en el manejo de los tumores epiteliales de ovario de bajo potencial de malignidad.

Ambiente: Servicio de Ginecología, Hospital Oncológico Padre Machado, Caracas, Venezuela.

Metodo: Se trata de un estudio retrospectivo de 25 historias clínicas de pacientes con tumores epiteliales de ovario de bajo potencial de malignidad en un período de ocho años comprendido entre Julio de 1991 y Junio de 1998.

Resultados: La edad promedio de las pacientes fue de 39 años. El motivo de consulta más frecuente fue dolor abdominal (44%) y masa abdominal (28%). De los 11 pacientes que tenían Ca125 pre-operatorio solo 5(45,45%) lo tenían elevado. La variedad histológica más frecuente fue: serosa en 14 pacientes (56%) y mucinosa en 9 pacientes (36%). Solamente 4 eran bilaterales (16%). Dieciséis pacientes fueron tratadas inicialmente en otros centros siendo re-intervenidas en nuestro hospital 10 para completar el protocolo de ovario. Se lograron estadiar en forma adecuada, según la FIGO, a 19 pacientes (76%), realizándose cirugía preservadora de fertilidad a una sola de estas pacientes. Trece pacientes (68,42%) fueron clasificadas como Estadio I, una como Estadio II (5,26%) y 5 como Estadio III (26,31%). Siete pacientes recibieron quimioterapia postoperatoria. El promedio de seguimiento fue de 18,95 meses con una sobrevida del 100%.

Conclusiones: Los tumores epiteliales de ovario de bajo potencial de malignidad tienen un pronóstico a largo plazo favorable. Todos los pacientes deben ser estadiados quirúrgicamente. Se recomienda la cirugía conservadora de fertilidad en pacientes jóvenes con enfermedad localizada.

PALABRAS CLAVES: TUMORES EPITELIALES DE OVARIO - BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD - BORDERLINE

INTRODUCCION

Los tumores epiteliales de ovario de bajo potencial de malignidad, también denominados Borderline o proliferantes atípicos, fueron descritos, por primera vez, por

Taylor en 1929, pero no fue sino hasta 1971 cuando esta entidad fue reconocida por la FIGO^(1, 2, 3).

Representan el 15% de todos los tumores epiteliales del ovario e histológicamente se caracterizan por la presencia de papilas marcadas, estratificación celular del epitelio, actividad mitótica aumentada, atipias nucleares y por la ausencia de invasión del estroma. Sin embargo, se describen implantes peritoneales en el

-
- * Cirujano General. Residente III año de Post grado de Cirugía Oncológica (HOPM)
 - ** Cirujano general - Cirujano Oncólogo M.T.S.V.C. - M.T.S.V.O. - F.A.C.S.
 - *** Cirujano general- Cirujano Oncólogo. Jefe del Servicio de Ginecología HOPM. M.T.S.V.C. - M.T.S.V.O.

20% de los casos, los cuales pueden ser invasivos o no invasivos (dependiendo de la infiltración o no del estroma de los implantes extraováricos)^(4, 5).

Estos tumores afectan predominantemente a las mujeres en edad fértil. Afortunadamente entre el 80 al 90% son Estadio I con una supervivencia global a los 10 años del 90%. Sin embargo cuando existen implantes peritoneales invasivos la supervivencia a los 5 años es de un 60 a 70%^(4, 5).

En vista de poseer un comportamiento biológico menos agresivo que los cánceres epiteliales de ovario, actualmente se preconiza la cirugía preservadora de fertilidad en los estadios I^(1, 2).

El objetivo del presente trabajo es el de evaluar la experiencia en el manejo de estos tumores en el Servicio de Ginecología del Hospital Oncológico Padre Machado.

POBLACION Y METODO

Se trata de un estudio retrospectivo de 25 historias clínicas de pacientes con tumores epiteliales de bajo potencial de malignidad evaluados en el Servicio de Ginecología del Hospital Oncológico Padre Machado, Caracas, Venezuela, en un período de 8 años, comprendido entre Julio de 1991 y Junio de 1998.

Los criterios que se tomaron en cuenta para el diagnóstico histológico de estas lesiones fueron: ausencia de invasión estromal, estratificación celular, atipicidad celular, atipicidad nuclear, aumento de la actividad mitótica y presencia de papilas marcadas. Se excluyeron a pacientes con focos de microinvación del estroma.

Se tomaron en cuenta los siguientes parámetros: edad al momento del diagnóstico del tumor, paridad, sintomatología, hallazgos eco-

sonográficos preoperatorios, Ca 125 pre y postoperatorio, tipo de tratamiento quirúrgico realizado inicialmente en otros centros hospitalarios y en nuestra institución, resultados de anatomía patológica en cuanto al corte congelado, la variedad histológica de estos tumores, uni o bilateralidad y la presencia o no de implantes peritoneales, además se evaluó la estadiación quirúrgica según la FIGO, tratamiento coadyuvante, seguimiento y supervivencia.

RESULTADOS

La edad promedio fue de 39 años con un rango de 24 a 72 años, 18 pacientes eran premenopáusicas (72%). En cuanto a la paridad solo una paciente era nulípara, 7 tenían un parto, 6 tenían dos partos y 11 eran multíparas.

El motivo de consulta más frecuente fue el dolor pélvico en 11 pacientes (44%), masa abdominal en 7 (28%), aumento de volumen abdominal en 6 (24%) y solo una paciente era asintomática.

Se reportan 15 ultrasonidos pélvicos preoperatorios siendo 6 sospechosos para tumor de ovario maligno (40%) y 9 no sospechosos (60%).

Solamente 11 pacientes tenían valores preoperatorios de Ca 125 de los cuales 6 tenían valores normales (54,54%) y 5 elevados (45,45%). Ver Gráfico 1. Relacionando al Ca 125 preoperatorio con respecto a la variedad histológica de los tumores epiteliales de bajo potencial de malignidad observamos que en tres de siete pacientes con tumores serosos el Ca 125 estaba elevado (42,85%) y de cuatro tumores mucinosos solo uno lo tenía elevado (25%). Según el estadio de la enfermedad, de 9 pacientes con Estadio I dos tenían el Ca 125 preoperatorio elevado y los dos pacientes con Estadio III lo tenían elevado. Ver Tabla I.

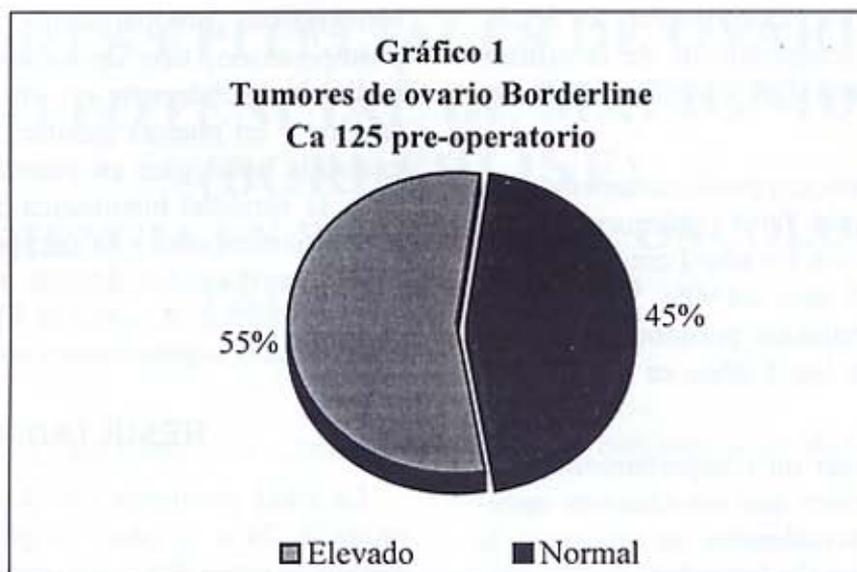


Tabla I
Ca 125 Pre-Operatorio Según el Estadio

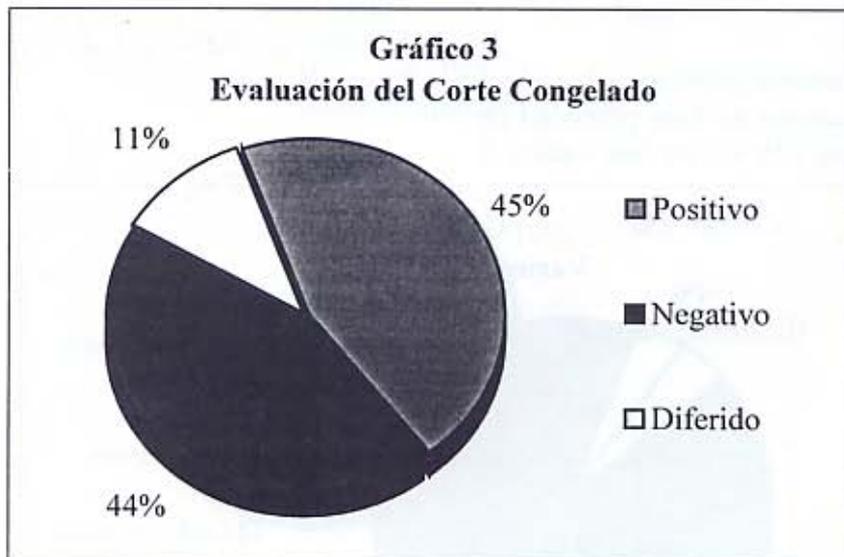
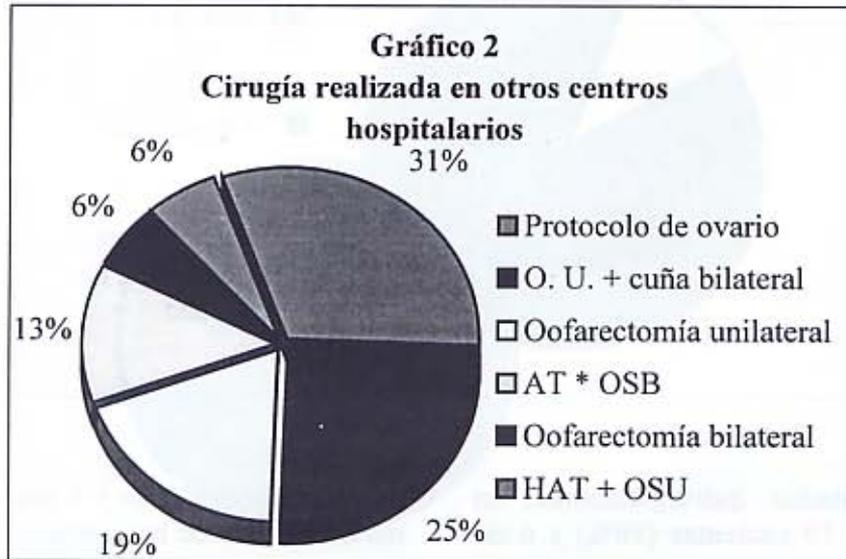
ESTADIO	ELEVADO	NORMAL
I (n=9)	2	7
III (n=2)	2	0

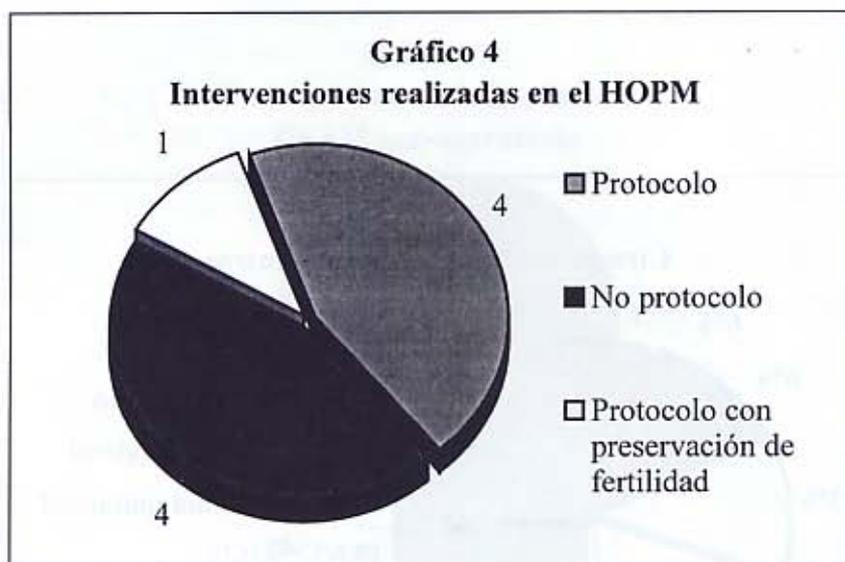
Fuente: Archivos médicos HOPM

Dieciséis pacientes (64%) fueron intervenidos quirúrgicamente en otros centros hospitalarios y luego referidos a nuestro hospital. El tipo de cirugía realizado fue: Protocolo de ovario a cinco pacientes, ooforectomía unilateral mas biopsia en cuña del ovario contralateral a 4, ooforectomía unilateral a 3, ooforectomía bilateral mas hysterectomía total abdominal a 2, ooforectomía bilateral a 1 y ooforectomía unilateral mas hysterectomía total abdominal a 1. Ver Gráfico 2.

Diez de los 16 pacientes tratados inicialmente en otros centros hospitalarios fueron reintervenidos en nuestra institución para completar el protocolo de ovario: a nueve se les realizó relaparotomía estadiadora y a una laparoscopia estadiadora. Cuatro de estas pacientes tenían enfermedad extraovárica en el reporte de anatomía patológica.

Nueve pacientes fueron tratadas inicialmente en nuestro centro (36%), realizándosele corte congelado de los cuales 4 fueron positivos (44,44%), 4 negativos (44,44%) y uno diferido 11,11%. Ver Gráfico 3. A tres de las pacientes con corte congelado positivo se les realizó protocolo de ovario completo y a la otra con c.c. positivo se le preservó el útero y el ovario contralateral, realizándosele previamente biopsia en cuña mas corte congelado, siendo negativo el ovario contralateral, ya que presentaba paridad incompleta y tenía al momento de la intervención quirúrgica 24 años de edad. A las 4 pacientes cuyo corte congelado fue negativo no se les realizó el protocolo de ovario. A la paciente con corte congelado diferido se le realizó protocolo de ovario ya que había sospecha de malignidad y su paridad era completa. Ver Gráfico 4.

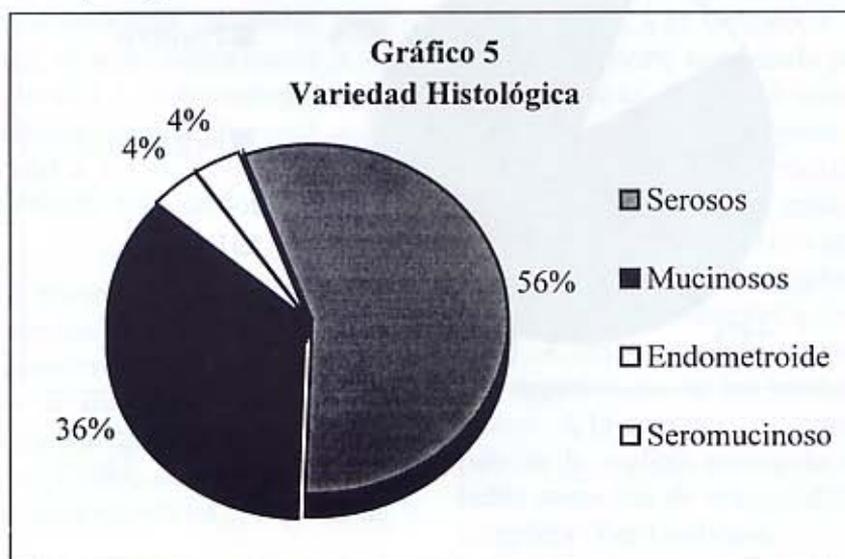




Se lograron estadiar quirúrgicamente, en forma completa, a 19 pacientes (76%) y 6 no fueron estadiadas adecuadamente: 4 que fueron intervenidas inicialmente en nuestro centro siendo el corte congelado negativo y dos intervenidas en otros centros, decidiéndose realizarles seguimiento a las seis pacientes con TAC y/o US Abdominopélvico más Ca 125.

El reporte de anatomía patológica fue el siguiente: Tumores serosos de bajo potencial de malignidad 14 casos (56%), de los cuales 9

eran serosos papilares y 5 serosos puros, tumores mucinosos de bajo potencial de malignidad 9 casos (36%) siendo 2 de la variedad intestinal, tumor endometroide de bajo potencial de malignidad un caso (4%) y tumor seromucinoso de bajo potencial de malignidad un caso (4%). Ver Gráfico 5. Solamente 4 eran bilaterales (16%): 3 de 14 tumores serosos eran bilaterales (21,42%) y 1 de 9 mucinosos era bilateral (11,11%).



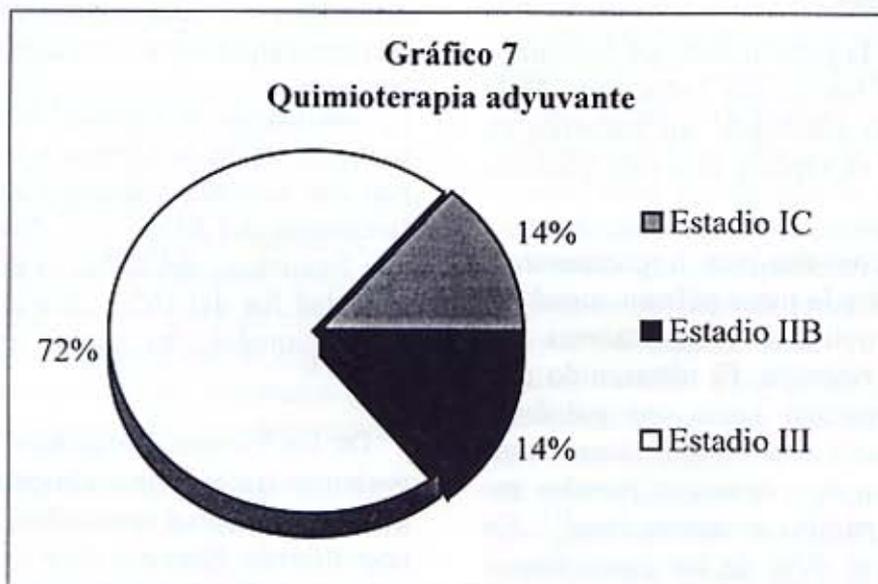
De los 19 pacientes estadiados quirúrgicamente: 13 eran estadio I (68,42%) siendo: 10 estadio IA, 1 estadio IB y 2 estadio IC. Solo hubo un caso en estadio II, (IIB) (5,26%), y

cinco en estadio III (26,31%) de los cuales uno era IIIA y 4 IIIC. No se registraron casos en estadio IV. Ver Gráfico 6.



Siete pacientes (28%), recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia: un paciente con Estadio IC, uno con estadio IIB y cinco con estadio III. Ver Gráfico 7. El esque-

ma de tratamiento empleado fue: endoxanplatino 4 casos, taxol-platino 2 casos y ciclofosfamida platino un caso. El promedio de ciclos recibidos fue de VI.



A dos pacientes con estadio IIIC se les realizó second look: evidenciándose en una paciente un foco microscópico de neoplasia en el fondo de Saco de Douglas por lo que recibió dos ciclos

adicionales de Taxol-platino y en la otra paciente no hubo evidencia de enfermedad decidiéndose controles trimestrales en la consulta.

Se realizó seguimiento trimestral a 21 pacientes en forma clínica, con TAC y/o US abdominopélvico, Rx de tórax y Ca 125. Las seis pacientes que no fueron estadiadas quirúrgicamente en forma adecuada tenían la TAC abdominopélvica y el Ca 125 en el post operatorio inmediato dentro de límites normales por lo que

se concluyó que la enfermedad estaba localizada a los ovarios, no recibiendo tratamiento coadyuvante. Solo hubo una paciente con Ca125 post operatorio elevado por progresión de enfermedad. El promedio de seguimiento fue de 18,95 meses reportándose solo una paciente con progresión y una sobrevida del 100%. Ver Tabla II.

Tabla II
Tumores Epiteliales de Bajo Potencial de Malignidad. Seguimiento

Pacientes	Meses	RANGO
N=21 (1991-98)	18,95	3-72
N=11 (1991-95)	25,18	5-72
N=10 (1996-98)	12,10	3-33

Fuente: Archivos Médicos HOPM

DISCUSION

Los tumores epiteliales de ovario de bajo potencial de malignidad afectan predominantemente a mujeres jóvenes, siendo la edad promedio de 40 años, dos décadas menos que las mujeres con cáncer de ovario, lo cual se evidenció en nuestra serie donde la edad promedio fue de 39 años^(1, 2, 6).

Se ha asociado la infertilidad, los trastornos de la ovulación y las drogas inductoras de la ovulación con esta patología, sin embargo en nuestra serie sólo se reporta una sola paciente nulípara^(2, 3).

El motivo de consulta mas frecuentemente descrito es el dolor y la masa pélvica, siendo el dolor pélvico el motivo de consulta mas frecuente en nuestra revisión. El ultrasonido pélvico nos puede orientar hacia una patología maligna con una alta sensibilidad cuando evidenciamos el tumor de ovario con paredes engrosadas, septos, papilas y ascitis libre⁽¹⁾. En nuestra serie solo el 40% de los casos fueron sospechosos para patología maligna de ovario al ultrasonido.

El uso del marcador tumoral Ca 125 para el diagnóstico de este tipo de tumores no ha sido beneficioso para diferenciarlos de patología

benigna de ovario, por lo que un valor normal de Ca 125 no descarta el diagnóstico de los tumores epiteliales de bajo potencial de malignidad. Sin embargo valores elevados de Ca 125 se han relacionado con estadios avanzados de la enfermedad⁽⁸⁾. En nuestra serie se reportaron 11 pacientes con Ca 125 preoperatorio de los cuales 9 eran estadio I, estando elevado solo en dos casos, y 2 eran estadio III estando elevado en forma significativa en ambos (100%).

Analizando la variedad histológica de estos tumores según la literatura revisada, predominan los tumores serosos y mucinosos en una frecuencia del 85%^(4, 5, 7). Nosotros obtuvimos una frecuencia del 92%. El porcentaje de bilateralidad fue del 16%, cifra inferior a las series internacionales, las cuales reportan cifras del 30%^(1, 6).

De los 9 cortes congelados realizados en los pacientes tratados inicialmente en nuestro centro se reportaron 4 resultados falsos negativos y uno diferido. Esto nos dice de la dificultad que tiene el patólogo para diagnosticar esta patología en el acto operatorio, ameritándose un alto índice de sospecha y una gran experiencia.

Los implantes peritoneales ocurren en el 20 a 30% de los casos, siendo no invasivos el 90%

e invasivos el 10%, estos últimos presentan una sobrevida a los cinco años del 64%^(4, 5). En nuestra serie se reportaron 6 implantes peritoneales extraováricos (24%), de los cuales 5 eran invasivos y uno no invasivo. Se ha tratado de explicar la presencia de estos implantes peritoneales y se piensa que los no invasivos se debe a una probable multifocalidad del tumor y los invasivos a que pudiera tratarse de un cáncer epitelial de ovario no diagnosticado o a la presencia de un tumor primario de peritoneo^(1, 4, 5).

Estos tumores son estadiados de igual manera que los cánceres epiteliales de ovario, según la clasificación de la FIGO, siendo el estadio I afortunadamente, el más frecuente^(1, 2). En nuestra revisión también predominó el Estadio I (68,42%).

Cuando no realizamos un protocolo completo de ovario corremos el riesgo de subestimar a los pacientes en un 20 a 33% de los casos⁽⁴⁾. De los 10 pacientes reintervenidos en nuestro hospital para completar el protocolo 4 (40%) presentaron enfermedad extraovárica (una paciente con Estadio IIB, una con IIIA y dos con estadio IIIC). Seis pacientes, estadiados en forma incompleta no fueron reintervenidos, decidiéndose realizarle seguimiento trimestral con TAC y/o US abdominopélvico mas Ca 125, los cuales fueron normales. Nosotros concluimos que estos pacientes debieron ser reintervenidos para ser estadiados adecuadamente, a menos que se decidiera de entrada no dar tratamiento coadyuvante por la edad de la paciente, por sus condiciones generales o por que la paciente se negara a una reintervención.

El tratamiento de estos tumores es similar al de los cánceres epiteliales de ovario, sin embargo debido a que su pronóstico es más favorable, la fertilidad debe ser preservada cuando sea posible en pacientes jóvenes con paridad incompleta y con el tumor localizado en un solo ovario^(1, 2).

Si la paridad está completa o hay enferme-

dad extraovárica lo recomendable es realizar un protocolo completo de ovario. Si encontramos enfermedad avanzada debemos realizar citoreducción dejando, en lo posible, enfermedad macroscópica menor de 1 cm; ya que este es el factor pronóstico que más afecta la sobrevida de estos pacientes^(1, 2).

El tratamiento coadyuvante con quimioterapia en pacientes con enfermedad extraovárica sigue siendo controversial, ya que como estos tumores tienen un comportamiento biológico menos agresivo que los cánceres epiteliales de ovario y su sobrevida es mayor, no se ha demostrado que mejore la sobrevida. Sin embargo hasta que no se encuentren los factores pronósticos que predigan el comportamiento agresivo de un subgrupo de estos pacientes, la tendencia actual es la de dar quimioterapia a partir del estadio II. Así mismo el papel de la cirugía de segundo miramiento (Second Look), no ha sido definido en esta patología^(1, 6, 9).

Se siguieron 21 pacientes en forma trimestral clínicamente, con TAC y/o US abdominopélvico y Ca 125. El promedio de seguimiento fue de 18,95 meses con un rango que oscila entre 3 y 72 meses. El promedio de seguimiento ideal, para evaluar la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global de estos tumores, debe ser de por lo menos cinco años, reportándose en series internacionales tasas de sobrevida global superiores al 90%^(1, 2, 6, 9). No logramos obtener un promedio de seguimiento mayor en nuestra serie ya que 12 pacientes fueron tratados a partir de 1996 por lo que necesitaríamos realizar una revisión de estos casos dentro de cinco años. No se reportó ninguna muerte durante el seguimiento, sin embargo una paciente con Estadio IIIC presentó progresión de enfermedad desconociéndose su evolución, ya que se negó a recibir tratamiento. En pacientes con implantes peritoneales invasivos se describe una recaída del 45%, afortunadamente la mayoría de los pacientes son Estadio I⁽⁵⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Hall Don. Ovarian epithelial tumors of low malignant potential. G.O.G. Newsletter. 1997.
2. Gotlieb, Flikker et al. Borderline tumors of the ovary. *Cancer* 1998; 82(1):141-146.
3. Iscovich, Shushan et al. The incidence of borderline ovarian tumors in Israel. *Cancer* 1998 82(1):147-151.
4. Gershenson, Silva et al. Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer* 1998, 82(6):1096-1103.
5. Seidman, Kurman. Subclasificación de serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. *The American J. of S. Pathology* 1996, 20(11): 1331-1345.
6. Hassan, Houmantaki et al. Low malignant potential epithelial tumors of the ovary: a clinicopathological study. *Eur. J. Gynaec. Oncol.* 1998; XIX(2):170-171.
7. Kennedy, Hart. Ovarian papillary serus tumors of low malignant potential. *Cancer* 1996;78(2) 278-285.
8. Rice, Lage et al. Preoperative Serum Ca 125 levels in borderline tumors of the ovary. *Gynecologic Oncology* 1992; 46:226-229.
9. Barakat, Benjamin et al. Platinum based chemotherapy for advanced stage serous ovarian carcinoma of low malignant potential. *Gynecologic Oncology.* 1995; 59:390-393.