

G. Hernández-Cortés<sup>1</sup>

E. Ibáñez<sup>2</sup>

E. Asins<sup>3</sup>

S. Menjón<sup>4</sup>

A. Armas<sup>1</sup>

F. Rodríguez-Escudero<sup>2</sup>

J. Llixiona<sup>3</sup>

A. Herruzo<sup>4</sup>

F. Calero<sup>1</sup>

G. Barrenetxea<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Maternal La Paz. Madrid

<sup>2</sup> Hospital Cruces. Baracaldo

<sup>3</sup> Hospital La Fe. Valencia

<sup>4</sup> Hospital Virgen de las Nieves. Granada

**Correspondencia:**

Dr. G. Hernández Cortés

Lago Constanza, 72, 3, 3.<sup>o</sup> A

28017 Madrid

E-mail: gherandezc@sego.es

Fecha de recepción: 6/4/00

Aceptado para publicación: 12/5/00

### Tumores epiteliales de bajo potencial maligno del ovario. Estudio multicéntrico retrospectivo de 162 casos

*Ovarian epithelial tumors with low malignant potential. Multicenter retrospective study of 162 cases*

Hernández-Cortés G, Ibáñez E, Asins E, Menjón S, Armas A, Rodríguez-Escudero F, et al. Tumores epiteliales de bajo potencial maligno del ovario. Estudio multicéntrico retrospectivo de 162 casos. *Prog Obstet Ginecol* 2000;43:365-370.

## RESUMEN

**Objetivo:** Estudiar los casos de tumor epitelial de bajo potencial maligno del ovario tratados en cuatro instituciones españolas dedicadas a la ginecología oncológica.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de 162 pacientes tratadas entre el 20 de octubre de 1977 y el 23 de octubre de 1997 por tumor epitelial ovarico de bajo potencial maligno, analizándose estadio FIGO, histología, tipo de tratamiento y supervivencia.

**Resultados:** La mayoría de las pacientes se diagnosticaron en estadio I, el tipo histológico más frecuente fue el mucinoso y la supervivencia actuarial global fue del 97,1% a 63 meses de seguimiento. Las pacientes tratadas con cirugía y quimioterapia tuvieron peor supervivencia, pero el porcentaje de estadios avanzados en este grupo era mayor que en el grupo tratado sólo con cirugía. Se registraron cuatro fallecimientos en el período de seguimiento.

**Conclusiones:** La cirugía es el tratamiento de elección, pudiendo ser conservadora en caso de

pacientes jóvenes con deseo genésico y estadio I. La cirugía subóptima y los implantes invasivos marcan negativamente el pronóstico. El tratamiento quimioterápico adyuvante sólo parece indicado cuando existen factores de mal pronóstico y estadios avanzados.

## PALABRAS CLAVE

Tumor epitelial ovarico de bajo potencial maligno; Cirugía; Quimioterapia; Pronóstico.

## SUMMARY

**Objective:** We study cases of ovarian tumors of low malignant potential treated in four Spanish institutions especially dedicated to gynecologic oncology.

**Material and methods:** Retrospective study of 162 patients with ovarian tumors of low malignant potential treated between 20/10/1977 and 23/10/1997. We analyzed staging, histopathology, type of treatment and survival.

366 **Results:** We diagnosed most of patients in stage I and mucinous histopathologic type, and overall survival was 97,1 % at 63 months of follow-up. The group of patients treated with surgery and chemotherapy had poorer prognosis than a group treated only with surgery but in the first one there were more cases of advanced stages than in second one. We had four deaths in follow-up of study.

**Conclusions:** Many young patients in stage I who have not completed childbearing can be safely treated with conservative surgery. Suboptimal surgery and invasive implants have a poorer prognosis. Adjuvant chemotherapy is also indicated in cases with poor prognosis factors and advanced stages.

#### KEY-WORDS

Ovarian tumors of low malignant potential; Surgery; Chemotherapy; Prognosis.

#### INTRODUCCIÓN

Los tumores de bajo potencial maligno del ovario constituyen un grupo seleccionado de pacientes de pronóstico favorable cuando se diagnostican en estadio I de la enfermedad, donde se incluyen la inmensa mayoría de casos diagnosticados, pero tienen una evolución desfavorable en estadios avanzados porque en ellos el tratamiento no está bien establecido<sup>(24)</sup>. El diagnóstico de la enfermedad coincide en la mujer joven, lo que tiene importancia decisiva en cuanto a la actitud terapéutica debido a la necesidad en la medida de lo posible de conservar la capacidad funcional y reproductiva de la mujer.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

El período de estudio ha comprendido 20 años, concretamente desde el 20 de octubre de 1977 al 23 de octubre de 1997, incluyéndose casos diagnosticados y tratados en cuatro instituciones españolas, especialmente dedicadas al tratamiento de los tumores ginecológicos, obteniéndose una muestra de 162 pacientes, bastante homogénea, con pequeñas variantes que serán comentadas y que se distribuyen como sigue en sus respectivos centros:

- Hospital Cruces. Baracaldo: 42 casos.
- Hospital Virgen de las Nieves. Granada: 22 casos.
- Hospital La Paz. Madrid: 61 casos.
- Hospital La Fe. Valencia: 37 casos.

En cada centro se realizó un protocolo de estudio que incluyó historia clínica, mapa óseo, ecografía abdominopélvica, analítica preoperatoria y marcadores tumorales.

Se realizó tratamiento quirúrgico en todas las pacientes y se estadificaron de acuerdo a las recomendaciones anatomoquirúrgicas de la FIGO<sup>(1)</sup>. Se realizó cirugía conservadora en 55 pacientes, consistiendo en todos los casos en anexectomía unilateral; la hysterectomía total con doble anexectomía se realiza también en 55 casos; la cirugía radical entendida como hysterectomía total con doble anexectomía, omentectomía y apendicectomía se practicó en 51 pacientes, así como cirugía citorreductora en un caso. Ventiún pacientes recibieron tratamiento quimioterápico coadyuvante, utilizándose melfalán en 12 casos, adriamicina + melfalán en cuatro casos, adriamicina + cisplatino en un caso, cisplatino + ciclofosfamida en tres casos y cisplatino + clorambucil en un caso. Al tratarse de un estudio retrospectivo con un período prolongado de análisis se observa la aplicación de diferentes protocolos terapéuticos. El seguimiento posterior fue trimestral el primer año postratamiento, semestral en los cuatro siguientes y anual el resto de su vida.

El procesamiento de datos se realizó mediante la base de datos File Maker Pro 2.1. Después de un seguimiento medio de 63 meses con rango entre 14 y 220 meses se describe la supervivencia actuarial con el método de Kaplan-Meier basado en el estado clínico más reciente de la pacientes según el procedimiento establecido.

#### RESULTADOS

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 44,6 años, con un rango entre 15 y 81 años. De las 96 pacientes en las que constaba su paridad, el 42,7% eran nulíparas y el 57,3% restante multíparas.

En las **figuras 1 y 2** se resumen las características clínicas y patológicas de las pacientes, destacando que la mayoría se diagnosticaron en estadio I, en concreto el 92,5% de ellas, el 1,9% en estadio II y el 5,5% en estadio III. Siempre se trata de tumores bien

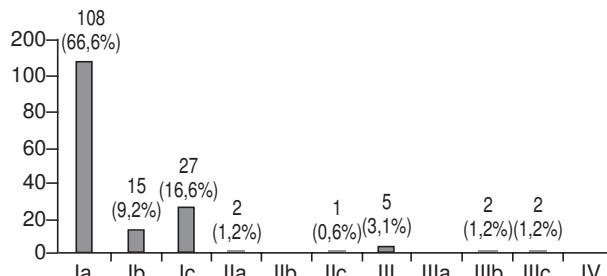


Figura 1. Distribución por estadios FIGO.

diferenciados y las variedades histológicas descritas por orden de frecuencia son mucinoso, seroso, mixto y endometrioide. Analizando la relación del tipo seroso y mucinoso con respecto a la paridad no se evidenciaron diferencias destacables en dicho análisis.

La supervivencia actuarial del conjunto de pacientes es del 97,1% a los 63 meses de seguimiento (Fig. 3), para las enfermas en estadio I del 99,3% y para las pacientes en estadios II-III es del 97,8%.

El tipo de cirugía realizada se describe en la figura 4. Se practicó anexectomía unilateral en 55 pacientes, indicada por tratarse de mujeres jóvenes con deseo de descendencia, consiguiendo posteriormente varias de ellas gestación, no completándose el tratamiento quirúrgico, tal y como plantean algunos autores tras obtención del deseo genésico<sup>(17)</sup>, en ningún caso.

En la evolución de las pacientes se producen seis recidivas o persistencias con muerte en cuatro de estos casos, porque dos casos se rescatan con tratamiento quirúrgico y quimioterápico. Las recidivas se dan en pacientes con enfermedad avanzada en estadios II-III, a excepción de un caso en estadio Ia, que luego comentaremos.

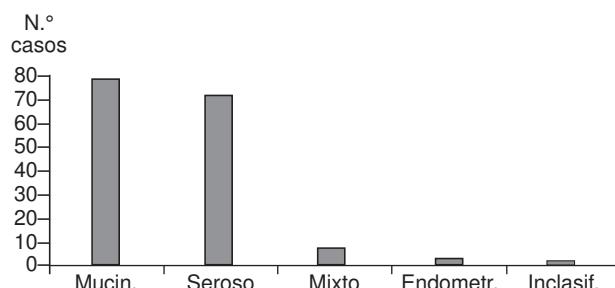


Figura 2. Distribución por tipos histológicos.

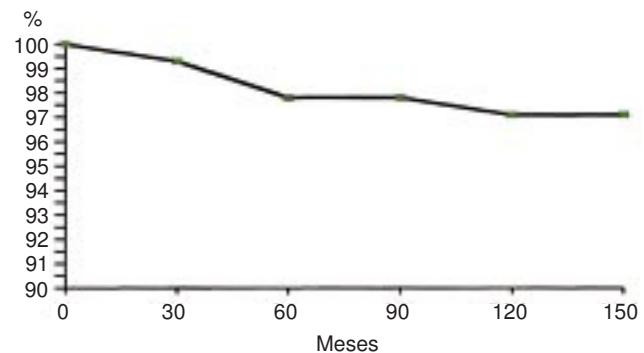


Figura 3. Supervivencia actuarial global.

A efectos meramente ilustrativos se establecen dos grupos de pacientes, uno tratado con cirugía exclusivamente, compuesto por 141 pacientes y otro tratado con cirugía + quimioterapia compuesto por 31 pacientes. En cuanto a los resultados terapéuticos, se observó una respuesta completa del 97,1% en las tratadas sólo con cirugía, recidiendo el 2,9% restante. En las 21 pacientes tratadas con quimioterapia hubo una respuesta completa del 90,4%, recidiendo el 9,6% restante. En este grupo el porcentaje de estadios II y III fue del 33,4% frente al 3,6% del grupo tratado sólo con cirugía, por lo que ambos grupos de tratamiento no son homogéneos en cuanto a proporción de casos avanzados y no son, por tanto, comparables. Se registraron cuatro fallecimientos por cáncer de ovario, siendo tres de ellas estadio III y una de ellas estadio Ia. En el primer caso sólo se pudo realizar cirugía citorreductora, tratándose posteriormente con quimioterapia, tras la cual se evidenció progresión. El segundo caso fue tratado mediante cirugía radical óptima, presentando poste-

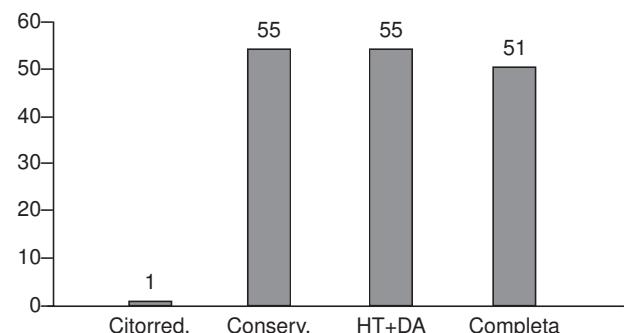


Figura 4. Distribución por tipo de cirugía.

riormente recidiva pélvica, tratada con nueva cirugía, tras la cual se evidenció progresión. El tercer caso se trató con cirugía completa subóptima. Al evidenciarse progresión se trató con nueva cirugía más quimioterapia que no fue eficaz para detener dicha progresión. El último caso era un estadio Ia que se trató mediante histerectomía total con doble anexectomía. Posteriormente presentó recidiva pélvica, siendo tratada mediante cirugía más quimioterapia que no fue tampoco eficaz para evitar la progresión en los meses siguientes. Este caso, aunque estaba tipificado como estadio Ia, probablemente estuviera infraestadiado, lo que podría explicar la mala evolución del mismo. Éste es el caso que justifica el descenso de la supervivencia por debajo del 100% para las pacientes en estadio I, porcentaje que publican otros autores<sup>(18)</sup>.

## DISCUSIÓN

Desde la primera descripción realizada por Taylor<sup>(3)</sup> en 1929 de un grupo de tumores epiteliales de ovario de histología *borderline* y evolución clínica incierta se ha progresado mucho en el conocimiento de los tumores de bajo potencial de malignidad del ovario, que reciben denominaciones diversas a lo largo de la historia de su corta existencia. Así se les denomina tumores *borderline*, potencialmente malignos, semimalignos o dudosamente malignos, e incluso otros autores les denominan de grado 0, grado I, carcinoma de bajo grado o bien diferenciado. Hoy día se les conoce con la denominación de tumores de bajo potencial de malignidad del ovario. En el año 1971 la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología<sup>(4)</sup> reconoce este subgrupo de tumores de ovario. La Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(5)</sup> describe la clasificación de los tumores epiteliales del ovario y los subdivide en cuatro grupos: cistoadenoma benigno, cistoadenoma con actividad proliferativa de células epiteliales y anomalías nucleares, pero sin infiltración del estroma, grupo *borderline* considerado como de bajo potencial de malignidad y cistoadenocarcinoma.

La clasificación patológica de la OMS refiere la existencia de los tumores de malignidad intermedia de manera sinónima como «tumores de malignidad *borderline*» o «carcinoma de bajo potencial de malignidad» en todos los subtipos de cáncer epitelial de ovario, pero los serosos y mucinosos son los más frecuentes al igual que en la casuística que presentamos. Por definición un tumor *borderline* es aquel que tiene

alguna pero no todas las características morfológicas de malignidad de los tumores epiteliales. Los tumores serosos presentan una combinación morfológica susceptible de variaciones de un caso a otro, pero se suelen apreciar varias capas de células epiteliales, con el aspecto aparente de desprendimiento de grupos celulares de su punto de origen, mitosis atípicas, con núcleos en evidente actividad pero intermedia entre los tumores claramente benignos e indudablemente malignos y, por otra parte, no existe invasión del estroma<sup>(5)</sup>. El diagnóstico histológico se basa exclusivamente en el examen del tumor de ovario sin tomar en consideración los implantes alejados del mismo y repitiendo el rasgo histológico característico que es la ausencia de invasión del estroma, a pesar de existir diseminación más allá del ovario, hecho éste que no desempeña papel alguno en su definición<sup>(6)</sup>. La afectación de los ovarios y del peritoneo hacen que se clasifique la enfermedad como estadio III, aunque en estos casos los muy extendidos posiblemente se diagnostiquen mejor de tumores de la superficie peritoneal con metástasis en el ovario. Tras los estudios patológicos del grupo de Katzenstein<sup>(22)</sup> se comunica la posibilidad de encontrar implantes peritoneales infiltrantes basados en su apariencia histológica, pero el significado pronóstico de estos casos es incierto<sup>(7)</sup>.

En los tumores mucinosos todavía persisten las recomendaciones emitidas por Hart y Norris<sup>(8)</sup>, que proponen la evidencia de más de tres capas de células o áreas de crecimiento sólido o cribiforme, para considerarlos malignos y siempre que no exista invasión del estroma.

Los tumores de bajo potencial maligno del ovario representan entre el 10 y el 27% de todos los tumores malignos del ovario. En el último Annual Report<sup>(1)</sup> la frecuencia es del 10,2%, frecuencia que no ha variado a lo largo de los años, llegando al 12,7% en la revisión del Norwegian Radium Hospital<sup>(9)</sup>.

El embarazo y el uso de contraceptivos orales parecen ser factores protectores y la media de edad se sitúa en un intervalo entre 40 y 45 años, dato que se corresponde con nuestro estudio que muestra una media de 44,6 años. En la revisión noruega<sup>(9)</sup> la edad media es de 55 años.

El estadio es el factor pronóstico más importante, hecho que se observa en la revisión de la literatura y en nuestro propio estudio. La cirugía subóptima y los implantes invasivos marcan negativamente el pronóstico, y en los casos de tumores mucinosos

con pseudomixoma peritoneal la mortalidad puede llegar al 45% a 5 años<sup>(12,13)</sup>.

Se investigan nuevos marcadores que intenten añadir algún factor pronóstico más. Así, datos del trabajo del Norwegian Radium Hospital<sup>(9)</sup> muestran que la mayoría de los tumores *borderline* de ovario son diploides con buen pronóstico. Sin embargo, los tumores aneuploides muestran peor pronóstico en cuanto a predicción de recidiva y tiempo de supervivencia, pero este punto no ha sido contrastado por otros autores.

La mutación de p53 no participa en la patogénesis de estos tumores<sup>(21)</sup> aunque un estudio reciente de Caduff del grupo de Ann Arbor<sup>(19)</sup> aporta nuevos datos en cuanto a mayor prevalencia de inmunorreactividad difusa de p53 en tumores malignos que en *borderline*. También estudian mutaciones en el codón 12 del Ki-RAS que son más prevalentes en tumores *borderline* que en tumores malignos del ovario. También se ha observado el aumento de actividad de telomerasa en tumores *borderline* e infiltrantes con respecto a los tumores benignos, siendo dicha actividad un cierto reflejo de la invasividad del tumor<sup>(23)</sup>.

Con respecto al tratamiento existe común acuerdo en que la cirugía es el tratamiento de elección, considerándose como estándar la hysterectomía total con doble anexectomía. En pacientes con enfermedad avanzada está indicada la cirugía citorreductora. En la enfermedad limitada a un ovario es posible recomendar cirugía conservadora, realizando un correcto estudio de extensión que incluya la biopsia de los ganglios pélvicos, aunque no se ha demostrado el beneficio de la misma en los tumores de bajo potencial maligno frente al ya comprobado en los tumores infiltrantes. En los tumores mucinosos, al existir la posibilidad de afectación concomitante del apéndice, las pacientes se podrían beneficiar de la apendicectomía.

En la mujer joven diagnosticada la enfermedad en estadio Ia, siempre que la estadificación se haya realizado correctamente, es posible el tratamiento conservador, especialmente cuando desea descendencia. La cirugía conservadora puede variar desde la quistectomía hasta la anexectomía unilateral o bilateral. A este respecto varios autores refieren que la practican<sup>(18)</sup>. La quistectomía implica persistencia o recidiva de la enfermedad hasta en el 12% de los casos<sup>(15)</sup>, aunque un estudio del Gynecologic Oncology Group (GOG) la refiere en siete casos y en ninguno de ellos observa enfermedad residual en una segunda intervención como se referirá más adelante.

Cuando la enfermedad es multifocal o los márgenes de resección en la quistectomía están afectados se indica, al menos, la anexectomía unilateral. La utilidad de la biopsia de ovario contralateral no está bien establecida y su práctica pudiera comprometer la fertilidad posterior. Una vez conseguidos los deseos genésicos parece razonable completar la cirugía, aunque esto también está en discusión, y de hecho en nuestra casuística esta norma no se cumple<sup>(17)</sup>.

Como se ha visto hasta ahora todavía no se alcanza unanimidad acerca del tratamiento de los tumores epiteliales ováricos de escasa capacidad maligna<sup>(24)</sup>. Para estudiar el problema con más detenimiento el GOG<sup>(16)</sup> realiza un estudio prospectivo a largo plazo para evaluar el comportamiento biológico de estos tumores, la eficacia del melfalán en las pacientes con enfermedad residual clínicamente detectable tras la clasificación quirúrgica y aquellas que progresan o recidivan tras el tratamiento quirúrgico, así como la tasa de respuesta al cisplatino en las que no responden al melfalán. Entran en el estudio 146 pacientes, la edad media es de 43 años, en 21 pacientes se practica anexectomía unilateral y en 123 enfermas se hace hysterectomía total con doble anexectomía. El tumor se rompe durante la operación en el 10% de los casos y la citología peritoneal es positiva en el 12%. En siete pacientes se realiza quistectomía y posteriormente se hace nueva laparotomía para estadiaje, no encontrando tumor residual en ninguna de ellas. Ninguna paciente recibió tratamiento coadyuvante ni de quimio ni de radioterapia. Todas las pacientes viven sin enfermedad después de un seguimiento medio de 42,4 meses. Estos resultados confirman la rareza de la recidiva en los tumores limitados a los ovarios y la posibilidad de un tratamiento quirúrgico conservador con la anexectomía e incluso con la quistectomía.

El tratamiento quimioterápico adyuvante sólo parece indicado cuando existen factores de mal pronóstico y estadios avanzados ya que en los casos precoces no añade mejoría<sup>(20)</sup>. Los aparentes peores resultados del grupo tratado con cirugía + quimioterapia en nuestro estudio se justifican dado el mayor número de casos en estadios avanzados de este grupo con respecto a los tratados únicamente con cirugía.

En conclusión, son precisos nuevos estudios que añadan factores pronósticos más concluyentes y que orienten más al clínico acerca de la naturaleza de estos tumores, su mayor o menor agresividad y un mejor establecimiento de la terapéutica adecuada en cada caso particular.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostatistics* 1998;3:75-102.
- 2 Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
- 3 Taylor HC. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1929;48:204-30.
- 4 International Federation of Gynecology and Obstetrics. Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. *J Int Fed Gynecol* 1965;3:204-29.
- 5 Serow SF, Scully RE, Sabin LH. Histological typing of ovarian tumors n.º 9. Geneva: World Health Organization; 1973.
- 6 Hart WR. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy (carcinomas of low malignant potential). *Human Pathol* 1977;8:541-9.
- 7 Barakat RR. Borderline tumors of the ovary. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21:93-105.
- 8 Hart WR, Norris HJ. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. *Cancer* 1973;31:1031.
- 9 Kaern J, Tropé CG, Abeler VW. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. *Cancer* 1993;71:1810-20.
- 10 Sutton GP. Ovarian tumors of low malignant potential. En: Rubin SC, Sutton GP, eds. *Ovarian cancer*. New York: McGraw-Hill; 1993. p. 432.
- 11 Snider DD, Stuart GCE, Nation JG, et al. Evaluation of surgical staging in stage I low malignant potential ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1991;40:129.
- 12 Cariker M, Dockerty M. Mucinous cystadenomas and mucinous cystadenocarcinomas of the ovary: A clinical and pathological study of 353 cases. *Cancer* 1954;7:302-10.
- 13 Jones CM, Homesley HD. Successful treatment of pseudomyxoma peritonei of ovarian origin with cis-platinum, doxorubicin and cyclophosphamide. *Gynecol Oncol* 1985;22:257-9.
- 14 Rutgers JL, Scully RE. Ovarian Mullerian mucinous papillary cystadenomas of borderline malignancy. *Cancer* 1988;61:340.
- 15 Lim-Tan SK, Cigas HE, Scully RE. Ovarian cystectomy for serous borderline tumors. A follow-up study of 35 cases. *Obstet Gynecol* 1988;72:755.
- 16 Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, Omura GA, Yordan E, Given FT, Kucera PR, Roman LD. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:2752-6.
- 17 Duvillard P, Bognel C, Charpentier P, Prade M. Tumors of the ovary of borderline malignancy. What have they become 60 years after their identification? *Ann Pathol* 1990;10:73-5.
- 18 Cusidó M, Sas A, Treserras F, Grases P, Labastida R. Tumor epitelial límitrofe (borderline) del ovario: estudio de 33 casos. *Prog Obstet Ginecol* 1999;42:447-53.
- 19 Caduff RF, Svoboda-Newman SM, Ferguson AW, Johnston CM, Frank TS. Comparison of mutations of Ki-RAS and p53 immunoreactivity in borderline and malignant epithelial ovarian tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:323-8.
- 20 Armas A, Hernández-Cortés G, Rodríguez R, Calero F. Tumores epiteliales borderline del ovario: estudio retrospectivo de 53 casos. *Prog Obstet Ginecol* 1997;40:637-44.
- 21 Trope C, Kaern J. Management of borderline tumors of the ovary: state of the art. *Semin Oncol* 1998;25:372-80.
- 22 Katzenstein ALA, Mazur MT, Morgan TE. Proliferative serous tumors of the ovary: histologic features and prognosis. *Am J Surg Pathol* 1978;2:339-55.
- 23 Datar RH, Narikotu WY, Li P, Tsao-Wei D, Groshen S, Taylor CR, Imam SA. Analysis of telomerase activity in ovarian cystadenomas, low-malignant-potential tumors, and invasive carcinomas. *Gynecol Oncol* 1999;74:338-45.
- 24 Hinke V, Martin MC. Ovarian carcinoma of low malignant potential treated at the Jewish General Hospital, Montreal, between 1973 and 1997. *Can J Surg* 1999;42:253-7.