

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EN EL CANCER DE OVARIO

Por los Dres. J. EDUARDO VALDIVIA P. y RICARDO GALDOS H.

EL estudio de los tumores malignos primitivos del ovario, constituye uno de los capítulos más importantes de la Ginecología; en primer lugar, por la frecuencia con que se presentan ya que su incidencia es del 3 al 4 por ciento entre las neoplasias malignas del aparato genital femenino; en segundo lugar por su intrincado, difícil y discutible de su histopatología y en tercer lugar por lo deprimente, tanto en lo difícil del diagnóstico precoz, en lo solapado de su evolución clínica como en los escasos resultados terapéuticos.

La histogénesis del ovario brinda el conocimiento para la comprensión de los diferentes grupos de tumores que tienen su origen en este órgano, algo más, el estudio histológico muestra la oportunidad de ver, dentro de un mismo grupo de tumores, tipos celulares muy parecidos y otros muy variados que verdaderamente dejan confundido al estudioso observador, llevando a hacer diagnósticos diferentes a patólogos competentes e incluso al mismo patólogo.

El conocimiento de la histogénesis nos dirá que el ovario es capaz de generar varios grupos de tumores benignos y malignos. El estudio histológico nos ayudará a comprender que cada uno de estos grupos son entidades diferentes; la clínica, que cada uno tiene un comportamiento igualmente diferente, ahondados más, por los factores inmunobiológicos del huésped (1, 9, 7, 12, 5, 2, 14). Es decir, que existen datos y hechos que nos orientan a afirmar que hay varios grupos de cánceres y ovario y que por consiguiente el manejo en el tratamiento no puede ser uniformado como se ha venido haciendo hasta el presente.

Desde el punto de vista clínico, estos tumores en su estado inicial son completamente asintomáticos. El ovario es un órgano pequeño y libre en la pelvis menor, que no se puede apreciar sino con un minucioso examen bimanual y muchas veces es completamente imposible concluir sobre él, por razones de orden físico. Como está libre, no altera el funcionamiento de otras vísceras vecinas, y algo más curioso, tampoco produce alteración en su función, hecho que sí se ve los tumores secundarios (T. KRUKEMBER) (6). Los síntomas y signos cuando aparecen, es cuando el tumor de ovario es de volumen considerable, es decir, el estado clínico de evolución de la enfermedad, es avanzado. Es en estas circunstancias en que el paciente generalmente llega al médico, traído por la tumoración del bajo vientre, por el dolor debido al creci-

miento de la misma; en este momento, el estado evolutivo de la enfermedad es avanzado, generalmente con ascitis y ciembras metastásicas y como en todo carcinoma, el pronóstico es malo.

Todos estos hechos son fundamentales de tenerlos presente para ofrecer un mejor diagnóstico y mejores posibilidades de curación.

Hasta el presente se ha venido ofreciendo: Cirugía, Cirugía y Radiaciones, Radiaciones solas y desde hace pocos años quimioterapia según el producto en boga. Esta standarización que aún se ve, es producto de la práctica y de una rutina indiscriminada y llena de ignorancia.

Este trabajo tiene dos objetos fundamentales: el primero, es mostrar la realidad del cáncer de ovario en nuestro medio, es decir, cómo llegan estas pacientes a la consulta, qué se hizo con ellas y qué resultados se ha obtenido con la rutina de trabajo que hemos seguido durante los cinco primeros años en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; y, el segundo objetivo es tratar de mejorar las perspectivas de las futuras pacientes.

MATERIAL DE ESTUDIO

Durante un período de 5 años (del 1º de Junio de 1952 al 1º de Junio de 1957) hemos visto en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 78 casos de cáncer de ovario. De ellos, 23 casos carecen de estudio histopatológico y aunque hayan sido seguidos hasta su descenso y exista la evidencia clínica de tratarse de tales, hemos visto prudente referirnos sólo a 55 casos que han sido debidamente confirmados.

Con todo, el material ha sido nuevamente re-examinado para la mejor comprensión de este trabajo. El 95 por ciento de casos, tienen un control de 5 años.

ALGUNAS CONSIDERACIONES CLINICO-PATOLOGICAS

Con el fin de entender mejor nuestro material, hemos creído conveniente agruparlo siguiendo el criterio formativo de NOVAK (13), por un lado, y por otro apreciar someramente, las características clínico-patológicas que han mostrado estos tumores. De acuerdo con NOVAK (13), hemos agrupado estos tumores en dos grandes grupos:

1º—Tumores de los cuales hemos visto 27 casos.

2º—Tumores sólidos de los cuales tenemos 22. Además tenemos un grupo de tumores no determinados, que comprenden 6 casos de carcinomas, cuyas informaciones quirúrgicas e histológicas no son suficientes para colocarlos como sólidos o quísticos.

Los carcinomas sólidos son más frecuentes que los quísticos.

NEOPLASIAS MALIGNAS PRIMITIVAS DEL OVARIO: DISTRIBUCION.

Estudio de 55 casos atendidos en el I.N.E.N. de Junio 1952 a Junio 1957

		Nº casos	Por ciento
T. QUISTICOS	Cistoadeno-Ca. Seroso Papilifero	20	36.3
	Cistoadeno-Ca. Pseudomucinoso	7	12.7
CARCINOMAS	No determinados	6	12.7
	Carcinomas Sólidos	13	23.6
	Disgerminomas	4	7.2
	T. Maligno a Células Granulosas	2	3.6
	Masculino Ovo-blastoma	1	1.8
	Ahrrenoblastoma	1	1.8
TOTAL		55	99.7

La distribución por edades de cada una de estas variedades, las ofrecemos a continuación.

NEOPLASIAS MALIGNAS PRIMITIVAS DEL OVARIO,

Distribución por edades

Décadas	Cist. ad. Ca. Serop.	Cistoad. Ca. Pssu.	Ca. No Determ	Ca. Sólid.	Disgermin.	T. M. C. Granul.	Mascul. Ovo. Bla.	Arreno Blast.	Sa. Fib. Blast.
Menos 10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 a 19	0	1	1	0	3	0	0	0	0
20 — 29	1	0	0	0	1	0	1	1	0
30 — 39	3	1	0	2	0	0	0	0	0
40 — 49	7	2	2	2	0	0	0	0	0
50 — 59	6	0	3	5	0	1	0	0	1
60 — 69	3	0	0	2	0	1	0	0	0
70 — 79	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Total	20	7	6	13	4	2	1	1	1
E. Máxima	66	63	58	73	24				
E. Mínima	29	18	14	39	12				
E. Promed.	48	47	44	54	17				

Localización.—En cuanto a la localización, tenemos que 14 han tenido localización derecha, 13 izquierda y 7 fueron bilateral. En 21 casos la localización no fue precisada por el avance de la neoplasia. Se ve pues, que no hay preferencia por uno u otro ovario; las posibilidades son iguales y el conservar un ovario, no tiene ni puede tener otra base que la simple circunstancia de la sanidad local (4).

NEOPLASIAS MALIGNAS PRIMITIVAS DEL OVARIO: Localización

Localiz.	Cist. ad. Ca. S. P.	Cist. ad. Ca. Pseud.	Ca. No Determ.	Ca. Sólido	Disgerminoma	T. M. C. Granul.	Mascul. Ovo Bl.	Arreno Blast	Sa. Fibr Blast.	TOTAL
Derecho	6	2		3		1			1	14
Izq.	4	1	2	5		1				13
Bilat.	2	2		1			1	1		7
No determ.	8	1	4	3	4					21

Sintomatología.—El cuadro siguiente muestra que la tumoración es el signo más frecuente para la mayoría de estos cánceres; se presentó en el 56.3

NEOPLASIAS MALIGNAS PRIMITIVAS DEL OVARIO.— Sintomatología

Sintoma	Cist. Ad. Ca. S. Pap.	Cist. ad Ca. Pseud.	Ca. No Deter.	Ca. Sólido	Disgermin.	T. M. Cel. Gran.	Masc. Ovo. Blast.	Arreno Blast.	Sa. Fib. Blast	Total	Por ciento
Tumoración	14	4	4	7	1			1	1	31	56.3
Dolor	2	2	1	3	1	1				10	18.1
Geborragia Gen.	4	1	1	2						8	14.5
No precisada				1	3	1				5	9.1
Amenorrea acn Hirsut.							1			1	1.8

por ciento de los casos, sigue el dolor con el 18.1%. Otros síntomas son menos frecuentes y pueden estar en relación con otros factores, como es el caso de los tumores funcionales o con el avance de la enfermedad.

La ascitis se ha encontrado en el 50 por ciento de los casos (15, 16).

Estados evolutivos.—Los estados evolutivos de la enfermedad, nos sirven para comprender mejor los resultados de nuestra casuística. Esquemáticamente apreciamos los estados clínico-patológicos de evolución de la enfermedad.

En la figura (a), representamos el *cáncer In Situ*, estado clínico o intra-epitelial, cuya existencia aunque teórica, debe existir, en él no hay invasión del estroma.

En el estado clínico I, el cáncer permanece dentro de la cápsula del ovario.

En el estado clínico II, hay una ruptura de la cápsula, sin infiltrar órganos vecinos. Su variedad II A, representa la invasión del ovario opuesto.

En el estado clínico III, existe compromiso de los órganos vecinos y del peritoneo pelviano.

En el estado clínico IV, las metástasis han salido de la pelvis y el cáncer se encuentra en los intestinos, hígado, pulmones, etc.

La mayoría de los Cisto-adenocarcinoma Sero Papilíferos (14 de los 20 vistos por nosotros), fueron encontrados en estado clínico IV. De los 7 Cisto-adenocarcinoma Pseudomucinosos, 5 estaban en este estado IV, y 9 de los 13 carcinomas sólidos, igualmente estuvieron en este órgano. O sea que 38 casos — 9 por ciento) estaban en estado IV, lo que quiere decir en etapas avanzadas de la enfermedad.

NEOPLASIAS MALIGNAS PRIMITIVAS DEL OVARIO: Estados Clínicos

Estado Clí.	Cist. ad. Ca. Ser P.	Cisto. ad. Ca. Seud.	Ca. No Determ.	Ca. Sólido	Disgermin.	T. M. Cél. Gran.	Masc. Ovo. Blast.	Arreblast.	Sa. Fi. Blást.	Total	Por ciento
I	4	1		1						6	10.9
II	1						1			2	3.7
III	1	1		3	3				1	9	16.3
III	14	5	6	9	1	2		1		38	69.0
Total	20	7	6	13	4	2	1	1	1	55	99.9

TRATAMIENTOS

Se han practicado diferentes tratamientos, según el estado de avance de la enfermedad.

NEOPLASIAS MALIGNAS PRIMITIVAS DEL OVARIO: Tratamientos, Resultados.

Tratamiento	Nº c.	Por Ciento	Muertos	— 5 años %	Supervivencia	
					5 años %	— 10 años %
Cirugía	4	7.3	1	6 23.3	2 7.7	1 3.8
Cirugía + Radiac.	26	47.2	17		3 75.0	
Radiaciones	12	21.8	12			
Quimioterapia	5	9.4	4	1 20.0		
No tratados	8	14.5	8			
Total	55	99.8	42	7 15.0	5 10.7	1 2.1

Cirugía sola se efectuó en 3 casos de estado clínico I, con el 66 por ciento de supervivencia a los 5 años. Igualmente se realizó este tratamiento en un caso de estado clínico II A (Histerectomía total con Ooforo-salpinguectomía bilateral) que sobrevive sin enfermedad.

La supervivencia global de 5 años para el tratamiento con Cirugía sola, es del 75 por ciento.

a) De los 55 casos tuvieron solamente laparotomía explorada y biopsia, 11 casos, o sea el 20.0 por ciento ya que el avance de la enfermedad impedía un intento mayor.

b) La extirpación de un anexo sin histerectomía se llevó a cabo en 6 casos, o sea el 10.9 por ciento. Este tratamiento incompleto fue realizado teniendo en cuenta el estado de la enfermedad, las condiciones de la enferma, o cuando se deseaba obtener todo el tumor principal para un estudio anatómopatológico apropiado. Todos estos casos estuvieron en estado clínico IV, y su tratamiento se completó con Rayos X.

c) La Ooforosalinguectomía bilateral, fue practicada en 7 casos (12.8 por ciento), 4 de ellos en estado clínico IV y los restantes en estado III. El tratamiento fue completado con radiaciones y quimioterapia en 5 casos, uno de ellos murió a los 30 días de la intervención y el otro se perdió de vista al salir de alta. Todos han fallecido entre 1 y 11 meses.

d) Ooforosalinguectomía con histerectomía total, se han practicado en 14 casos (más otro que tuvo histerectomía sub-total en provincia); en 4 de ellos se hizo también omentectomía (siguiendo a Pémberton); 11 de estos casos han completado su tratamiento con rayos X, complementando en dos casos con quimioterapia, por el comportamiento de la neoplasia.

La roengenterapia, con rayos X (máquina de 180 y 250 Kv.), se ha usado como complemento de la cirugía, o como tratamiento exclusivo en los estados avanzados (III y IV), en 35 casos, o sea, en el 66 por ciento del total. Se complementó en 3 casos de estado I, de los cuales sólo vive uno 36 meses sin enfermedad. En un caso de estado II que falleció pocos meses después del tratamiento.

En estado clínico III, se practicó cirugía y radiaciones en 6 casos, de los cuales 3 viven: 14, 47 y 60 meses respectivamente. En los restantes, la mortalidad se produjo entre 1 y 11 meses:

En estado IV, 15 casos recibieron cirugía y radiaciones, 3 casos recibieron además tratamiento adicional con quimioterapia, de ellos viven sin enfermedad 3: 14, 49 y 45 meses; los demás han fallecido entre 1 y 16 meses.

De los 12 casos que recibieron radiaciones solas, todos han fallecido entre 2 y 29 meses, con un promedio de supervivencia de 11 meses.

TECNICA DE LAS RADIACIONES

En la mayoría de los casos, este tratamiento fue iniciado inmediatamente después de la intervención (8 a 15 días), en pocos se esperó un tiempo más conveniente. Un pequeño grupo recibió hasta dos series de tratamiento, con rayos X y otro complementó con quimioterapia.

La terapia profunda con rayos X en nuestra serie 1952-1957, no ha cambiado mayormente la calidad de terapia en unidades y en el método de aplicación. En los últimos años, estamos usando Cobalto 60.

La terapia está dirigida a la cavidad abdómino-pelviana, siendo el límite superior la tercera vértebra lumbar, se usan campos anteriores y posteriores de 15 por 25 cms. y se hace aplicaciones 5 días por semana, totalizando 50 a 60 sesiones bajo los siguientes factores: 180 ó 250 Kv., 10,000 amperios, una placa hemirreductora de 1 mm. de cobre o 1/2 de aluminio y distancia focopiel de 50 cms.

Con esta técnica se estima dar una dosis de 3.000 r (últimamente rads) tumor, como promedio, viendo siempre la tolerancia de la piel que generalmente varía entre: 4,500 a 5,000 r. Fácil es concebir que existen variaciones según el estado clínico.

Tratamiento con quimioterapia.—Fue usado en 5 casos, con enfermedad en estado avanzado y como complemento de la cirugía más radiaciones en algunos casos aislados. Sus resultados son paliativos, sin embargo, debemos considerar que sobrevive un caso menos de 5 años.

La quimioterapia se ha ensayado pero sin mayores resultados. Entre las neoplasias genitales, las del ovario, han ofrecido ciertas posibilidades de beneficio, utilizando la mostaza nitrogenada y sus derivados tales como: el triethylenmelanina (T.E.M.), y Thio-triethylen fosforamida (THIO-TEPA) (10, 15).

El thio-tepa usualmente se administra por vía intravenosa y a dosis de 10 a 20 miligramos por vez (por inyección), corrientemente 3 inyecciones por 1 ó 2 semanas, según la depresión trombo-leucocitaria. Las series se repiten hasta las dosis de 300 ó 500 mgrs., cuidando la leucopenia y trombocitopenia que puede producirse en los tratamientos intensos o prolongados.

Con todo, tenemos una supervivencia global del 10.7 por ciento a los 5 años, cifra parecida a la referida por otros autores.

Actualmente están en observación otros quimioterápicos de los cuales la ciclofosfamida cobra importancia.

COMENTARIO

Frente a estos hechos tan deprimentes que acabamos de ver, no nos cabe sino dar un paso a SATANLEY WAY, quien con razón ha dicho que el problema DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS DEL OVARIO ES IMPORTANTE, INTRINCADO

Y DEPRIMENTE; importante por su frecuencia, ya que ocupa el segundo lugar entre las neoplasias del aparato genital pelviano; intrincado, por lo difícil y discutible de su histopatología y deprimente por los escasos beneficios que brinda la terapéutica. Meditando, vemos que existen dos grandes escollos en el manejo del cáncer del ovario. El primero es el referente al diagnóstico, hace falta quizá un método bioquímico u otro que pueda ayudar a un diagnóstico precoz y el segundo, está en tratamiento a seguir en cada caso. Y, justamente aquí nuestro propósito, es tratar de seleccionar un grupo de pacientes con características clínicas, funcionales, histológicas, celulares, químicas, etc., que pueda ser susceptible de las radiaciones, otro grupo que pueda ser susceptible de un quimioterápico definido; otro grupo, de otra sustancia diferente; mientras que otros o la mayoría, permanecerían dentro de los beneficios de la Cirugía o de un tratamiento mixto bien discriminado.

Esto nos llevará a un mejor conocimiento de las características biológicas de cada tumor, tomando mayor experiencia y ofrecer mejores resultados en el tratamiento; en suma, a presentar una filosofía en la conducta terapéutica frente a los cánceres del ovario.

Las diferencias con los resultados obtenidos por otros autores, no pueden buscarse en las técnicas quirúrgicas empleadas, ni en los métodos de irradiación, ya que ellos son similares. Son otros los factores que pueden influenciar en éstos:

- a) La histogénesis del tumor,
- b) El grado histológico de diferenciación,
- c) La histoquímica, y
- d) La extensión clínica de la enfermedad (11).

A medida que la enfermedad sale de los ovarios, el pronóstico para los 5 años de sobrevida, cae notablemente.

En nuestra serie, el 66 por ciento ha tenido evidencia macroscópica de extensión peritoneal, con metástasis viscerales en momento de la intervención, y un grupo no menor evidenció estas siembras microscópicamente.

El diagnóstico precoz, es el factor más importante para mejorar las cifras de supervivencia de 5 años. Este requiere la ayuda de todos los métodos posibles para un mejor examen físico, ya bajo anestesia, ya laparoscópico, ya culdoscópico u otro.

La cultura sanitaria y la existencia de Centros Detectores de Cáncer, son otros factores favorables en este diagnóstico.

El futuro tiene mucho que hacer en el manejo del cáncer del ovario, ya tanto en mejorar los métodos precoces de diagnóstico como el tratamiento.

No olvidemos en el momento presente:

1.—Que la cirugía debe ser radical: La histerectomía total con ooforosalinguectomía bilateral y Omentectomía debe ser la regla, ello se funda en

la experiencia de que el otro ovario con el epiplon tienen metástasis con gran frecuencia. Muy contadas circunstancias harán tomar conducta.

2.—Las circunstancias locales serán la indicación de otros tratamientos en particular de la quimioterapia.

C O N C L U S I O N E S

1.—El programa Educativo Sanitario, debe intensificarse hasta lograr conciencia de la necesidad del examen genital pelviano.

2.—El ovario genera varios grupos de cánceres y cada uno con variedades diferentes. Cada grupo difiere del otro en todos sus aspectos: Cito e histológico, funcional, patológico y también en cuanto a la sensibilidad frente a las radiaciones o a la quimioterapia y por tanto a las posibilidades de curación.

3.—Creemos que la Roentgenerapia en los cánceres de ovario tienen un papel muy limitado a los tumores que son realmente sensibles como los disgerminomas. Y, su uso indiscriminado en el post operatorio de todos los otros grupos de cánceres, no tienen valor agregando más bien los efectos dañinos de las radiaciones. Como hemos visto, las radiaciones solas, en los estados III y IV, no han brindado ningún caso de supervivencia a 5 años, ni mucho menos prolongado la vida, por un período apreciable y en condiciones satisfactorias.

4.—La quimioterapia ofrece otra perspectiva en los tumores de ovario, pero la crítica aquí, estará igualmente nublada por lo enmarañado que son estos tumores y por la caprichosa evolución de los mismos. Este es el hecho que ha llevado a conclusiones igualmente erróneas a la roentgenerapia. La experiencia muy limitada con la quimioterapia (Thio Tapa) nos ha dado el 20 por ciento de beneficio paliativo.

5.—Desgraciadamente, las series son tan pequeñas para establecer conclusiones de valor sobre la relación de histopatología tratamiento y supervivencia, pero podemos decir: a) que confirmamos la opinión clásica de que el Disgerminoma es un tumor Radiosensible, b) que los carcinomas papilíferos tienen un comportamiento caprichoso y que casi son insensibles a las radiaciones, pudiendo sobrevivir más de 5 años sin tratamiento alguno, c) lo mismo puede decirse de los pseudomucinoso.

6.—La sobrevida global de 5 años para los cánceres de ovario es del 10 por ciento, lo que está hablando claramente de la malignidad de estos tumores y del estado avanzado en que llegan estas pacientes.

7.—Los carcinomas del ovario siguen siendo los cánceres menos curables del aparato genital femenino.

8.—Creemos que el diagnóstico precoz es lo ideal para el tratamiento en estos tumores y con ello establecemos: que "toda masa tumoral de más de 6 cms. de diámetro es un anexo, es tributaria de laparotomía".

9.—Las estadísticas demuestran que la cirugía en los estados iniciales de la enfermedad, brinda los mejores resultados de curación.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—AHUMADA, Y COL. El Cáncer Ginecológico II 62-276; Ateneo Bs. Aires, 1954.
- 2.—AMROMIN G.D.; HAUMEDER E.M. 77; 645; 1949.
- 3.—BOVARD ROBERT E.; SCHAEFFER FRANCIS C. BEHRING FRIEDRICH R. Am. J. Obst. and Gyn. 74; 927; 1957.
- 4.—FARRAR H. K., BYRAN R. Am. J. Obst. and Gyn. 80: 1085, 1960.
- 5.—FREDA, VINCENT J.; MONTIMURR JOSEPH A.
- 6.—KASILAG F.B.; RUTLEDGE FELIX. N° 74; 189; 1957. Am. J. Obst. and Gyn.
- 7.—LARSON, NORMAN F.; DOCKERTY, MELCOLM B. and PRATT, JOSEPH H. Am. J. and Gyn. 77; 1365; 1959.
- 8.—LATOUR J.P.; Davis B.A. 74: 968, 1957. A.M.J. Obst. and Gyn.
- 9.—LEE, ARTHUR B.H. and BOWES PAUL. Am. J. Obst. and Gyn. 80: 1083; 1960.
- 10.—MASTERTON, JOHN G.; CALAME RICHARD; NELSON JAMES. Am. J. Obst. and Gyn. 79: 1002. 1960.
- 11.—MUNNEL EQUINN, TAYLOR HOWARD C. Am. J. Obst.: 58, 943, 1949.
- 12.—NISSEN, EDWARD D. Am. J. Obst. and Gyn.: 77, 663, 1959.
- 13.—NOVAK EMIL, Gynecological and Obstetrical Pathology W.B. Saunders Comp.
- 14.—NOVAK EDMUND R. and WOODRUFF, J. DONALD. 77: 632; 1959.
- 15.—SHIMANOVSKY R.N. and WERMWL E.M. Am. J. Obst. and Gyn.: 81, 1287; 1961.
- 16.—VALDIVIA PONCE, J. EDUARDO; CAMPOS R. DE C.J. y ALZAMORA O: Rev. de Ginecología y Obstetricia Peruana.
- 17.—VALDIVIA PONCE, J. EDUARDO CAMPOS R. DE C. y MEZA JORGE. En prensa.