

Casos Clínicos

TUMOR BORDERLINE MUCINOSO OVÁRICO GIGANTE CON MICROINVASIÓN

René Rivera Z.¹, Raúl Barrero P.¹, Gladys García M.², David Barrero V.^a, Angélica Larraín H.^b

¹Servicio de Obstetricia y Ginecología, ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Félix Bulnes C.

^aAlumno, Escuela de Medicina, Universidad de Chile.

^bMatrona, Escuela de Obstetricia, Universidad de Santiago de Chile.

RESUMEN

Se presenta caso clínico de tumor borderline mucinoso gigante de ovario derecho operado. Se describe una breve revisión de la literatura, incluyendo los conceptos de microinvasión, arquitectura micropapilar, implantes, así como algunas características de su patogenia y tratamiento.

PALABRAS CLAVES: *Tumor borderline mucinoso, ovario, microinvasión, micropapilar, implantes, patogenia*

SUMMARY

A clinical case of giant borderline mucinous tumor of right ovary operated is presented. A short review of literature, including concepts of microinvasion, micropapillary architecture, implants, as well as some characteristics of its pathogenesis and treatment are described.

KEY WORDS: *Borderline mucinous tumor, ovary, microinvasion, micropapillary, implants, pathogenesis*

INTRODUCCIÓN

Los tumores de ovario borderline, también llamados tumores de bajo potencial maligno (1), inicialmente descritos por Taylor en 1929 como tumores "semimalignos" o como variantes hiperplásticas del cistoadenoma (2), han sido objeto de estudio para precisar su etiopatogenia, así como los factores que representan mal pronóstico en términos de recurrencia y mortalidad. La clasificación histológica en este tipo de tumores ha presentado modificaciones, fundamentalmente respecto de la atipia celular, variante micropapilar serosa y en relación al concepto de microinvasión (3). Se presenta un caso clínico de un tumor

borderline mucinoso ovárico gigante, con focos de microinvasión operado, incluyendo una revisión de la literatura.

CASO CLÍNICO

Paciente de 41 años, consulta el 27/11/05 por dolor y aumento de volumen abdominal de dos meses de evolución. Entre sus antecedentes mórbidos destaca hipertensión arterial crónica y obesidad mórbida (IMC: 51,7). Al examen ginecológico se aprecia cuello uterino de aspecto sano, no se logra delimitar útero ni ovarios. Se palpa gran tumor que ocupa la cavidad abdominopélvica, que rechaza diafragma y bases pulmonares. Eco-

grafía y TAC abdominal confirman la presencia de tumoración sólido-quística compleja, de probable origen ovárico de 35 x 26 cm, sin ascitis ni adenopatías. CA-125: 67,6 U/ml.

El 05/12/05 se practica laparotomía exploradora, realizándose tumorectomía de gran lesión ovárica derecha (Figuras 1, 2 y 3). Biopsia intraoperatoria informa tumor borderline mucinoso sólido-quístico de 13,8 kg con sospecha de invasión. Se toma muestra para estudio citológico, efectuándose histerectomía total más anexectomía izquierda, omentectomía infracólica y apendicectomía. Exploración de superficie subdiafragmática, hígado, correderas parietocólicas y trayecto aortocava sin evidencias de tumor. Biopsia diferida concluye: tumor borderline mucinoso mülleriano ovárico, con focos de microinvasión menores de 3 mm, sin compromiso de cápsula ni infiltración vascular (Figuras 4 y 5). Omento, apéndice y citológico sin evidencia de neoplasia. La paciente evoluciona satisfactoriamente y es dada de alta el 10/12/05.

DISCUSIÓN

Los tumores de ovario borderline, representan el 15% de los tumores epiteliales de ovario (4), pudiendo corresponder a la estirpe serosa, mucinosa, endometriode, células claras o células transicionales (tumor de Brenner) (1). Las estirpes serosa y mucinosa corresponden a las más frecuentes con un 63 y 37%, respectivamente (5).

Histológicamente, presentan estructura quístico-papilar, estratificación celular y grados variables de atipia celular (6). La microinvasión, definida como la infiltración estromal de células neoplásicas aisladas o en grupos, con una extensión máxima en profundidad de 3 a 5 mm o una superficie de



Figura 1. Gran tumor que ocupa la cavidad abdominopélvica.



Figura 2. Exteriorización de tumor de 13,8 kg.



Figura 3. Sección de tumor ovárico derecho.

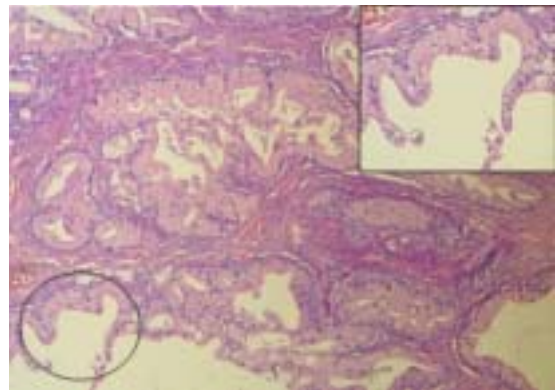


Figura 4. Tumor borderline mucinoso variedad mülleriana. Estructura multiquistica y papilar con células cilíndricas, mucoproductoras, atipia leve, sin respuesta estromal.

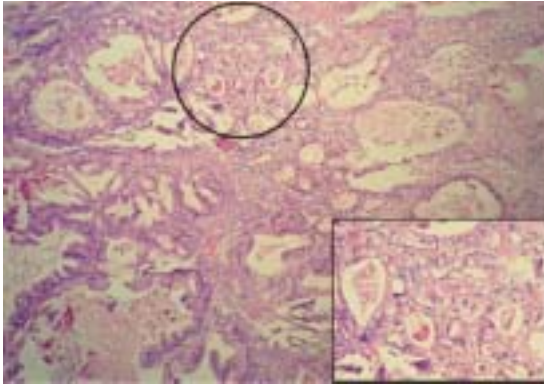


Figura 5. Focos microinvasivos de células atípicas, aisladas y en estructuras tubulares, vecinos al tumor borderline mucinoso.

hasta 10 mm² (7,8,9) ha sido encontrada en el 10 a 15% de los tumores borderline serosos y entre el 9 a 19% de los de estirpe mucinosa (6,10,11). Actualmente no se ha precisado si el número de focos microinvasivos, así como el grado de atipia celular presente en ellos cambian el pronóstico. Otro elemento en discusión es el número de secciones histológicas que se deberían realizar, dado que al existir duda de invasión el número de éstas aumenta más allá del número promedio actualmente indicado (1 sección por cm de diámetro máximo tumoral), según criterio del patólogo (8).

La variante micropapilar, presente en el 12% de los tumores borderline serosos (12), ha sido definida por la presencia de un centro o eje fibrovascular del cual emergen micropapilas delgadas de gran longitud ("aspecto de medusa") que deben ocupar un área mayor de 5 mm de dimensión máxima, con o sin microinvasión (13). La importancia de esta variante sería la asociación con un mayor compromiso ovárico bilateral, mayor presentación en estadios avanzados, así como de una mayor frecuencia de implantes invasivos. Ésta última característica ha sido vinculada al peor pronóstico presente en este tipo de tumores (12).

Respecto de los implantes peritoneales, actualmente se clasifican como no invasivos e invasivos (10,13). En el primer grupo se describen los epiteliales y los desmoplásticos. En el segundo, aparece infiltración tumoral del estroma subyacente, a una profundidad variable (14). El pronóstico, en términos de supervivencia a 5 años, se reduce significativamente en el grupo con implantes invasivos (66% versus 95,3% para implantes no invasivos) (10). Respecto de recurrencias, en el

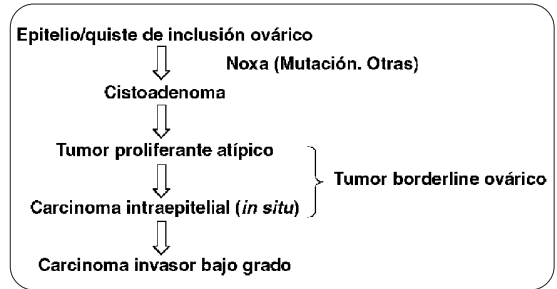


Figura 6. Esquema de progresión neoplásica. Tumor borderline ovárico correspondería a una etapa en el desarrollo del carcinoma invasor de bajo grado.

grupo con implantes invasivos se describen hasta en un 83%, comparado a un 33% en el grupo con implantes no invasivos (15). Los mecanismos descritos para el desarrollo de este tipo de lesión son (16):

1. La transformación maligna en un tumor borderline, que origina metástasis a sitios extra-ováricos.

2. Desprendimiento de células del tumor borderline y por vía intracavitaria peritoneal o por vía linfática se alcanzarían sitios a distancia.

3. Desarrollo de un implante extraovárico invasivo, independiente del tumor borderline ovárico primario, con la participación de clones celulares separados.

Se ha propuesto un nuevo concepto en la patogenia de este tipo de neoplasias, que contrasta con el desarrollo de los carcinomas de ovario de alto grado. En este modelo, aplicable para los tipos serosos, mucinosos, endometrioides, células claras y transicionales, los tumores borderline se desarrollarían a partir de alteraciones producidas en el epitelio ovárico, en quistes de inclusión o en focos endometriósicos (17). Estas alteraciones han sido estudiadas principalmente en tumores borderline serosos y mucinosos, los cuales concentran una alta frecuencia de mutaciones en ciertos genes como KRAS y BRAF (18). También se describe en ellos aumento en la expresión de la kinasa dependiente de ciclina CDKN1A (P21/WAF1), así como desbalance alélico progresivo en regiones cromosómicas discretas como 1q, 5q, 8p, 18q, 22q, Xp (19,20). El cistoadenoma sería la lesión morfológica inicial, progresando un grupo de éstos a tumor proliferante atípico, carcinoma intraepitelial *in situ* (micropapilar en los tumores serosos), pudiendo finalizar un subgrupo en un carcinoma invasor de bajo grado (G1) (Figura 6)

(21,22). El tumor borderline seroso y mucinoso puede ser dividido en 2 tipos (23): Tumor proliferante atípico y carcinoma intraepitelial (*in situ*). Como puede verse, el tumor borderline ovárico, representaría una etapa en la progresión a un carcinoma invasor de bajo grado. Del mismo modo, la atipia puede ser severa, representada en el carcinoma *in situ*.

La etapa más frecuente es la I con un 71 a 90% (24). Respecto de los exámenes de apoyo habitualmente utilizados, el CA-125 se encuentra elevado en el 30 a 83% de los casos (25). La ultrasonografía transvaginal informa características quísticas, sólidas o complejas (25,26), sin embargo, al igual que el CA-125, representan formas de estudios inespecíficos (27).

Respecto de los factores pronósticos, solo los implantes peritoneales y probablemente la arquitectura micropapilar, representan un pronóstico adverso, en términos de recurrencia y sobrevida (1). El compromiso ganglionar linfático pélvico y lumboaórtico, presente en el 7 a 18% de los casos, no cambia el pronóstico (1,28).

El tratamiento recomendado en pacientes jóvenes que desean mantener fertilidad es la cirugía conservadora (quistectomía, ooforectomía o salpingo-ooforectomía unilateral según extensión tumoral), con recurrencias del 18,5%, las cuales se tratan quirúrgicamente, sin afectar la sobrevida (28). En pacientes mayores, con paridad cumplida la histerectomía total más salpingo-ooforectomía bilateral logra recurrencias de 4,7%; la linfadenectomía pélvica o lumboaórtica no ha demostrado ser de utilidad en el manejo de tumores borderline ováricos (28). La sobrevida a 10 años alcanza un 99% para la etapa I, reduciéndose a un 77% en la etapa IV (1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ayhan A, Guven Guvendag ES, Guven S, Kucukali T. Recurrence and prognostic factors in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;98:439-45.
2. Taylor HC. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1929;48:204-30.
3. Rabban JT, Bell DA. Current issues in the pathology of ovarian cancer. *J Reprod Med* 2005;50:467-74.
4. DiSaia PJ, Creasman WT, Burger RA, Monk BJ, Match DG. La masa anexial y el cáncer ovárico precoz. DiSaia PJ, Creasman WT. *Oncología Ginecológica Clínica*. 6ª ed. Madrid: Harcourt, SA. 2002; 259-288.
5. Boger-Megiddo I, Weiss NS. Histologic subtypes and laterality of primary epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;97:80-3.
6. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24(1):4-25.
7. Shappell HW, Riopel MA, Smith Sehdev AE, Ronnett BM, Kurman RJ. Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors. *Am J Surg Pathol* 2002;26(12):1529-41.
8. Nomura K, Aizawa S. Noninvasive, microinvasive, and invasive mucinous carcinomas of the ovary. *Cancer* 2000;89:1541-6.
9. Dubé V, Roy M, Plante M, Renaud MC, Tetu B. Mucinous ovarian tumors of Mullerian-type: an analysis of 17 cases including borderline tumors and intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24(2):138-46.
10. Bell DA, Longacre TA, Prat J, Kohn EC, Soslow RA, Ellenson LH, et al. Serous borderline (low malignant potential atypical proliferative) ovarian tumors: Workshop Perspectives. *Hum Pathol* 2004;35:934-48.
11. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, David-Montefiore E, Poncelet C, Darai E. Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors. *Cancer* 2004;100:1145-51.
12. Eichhorn JH, Bell DA, Young RH, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns: a study of 40 cases and comparison with 44 cases without these patterns. *Am J Surg Pathol* 1999;23(4):397-409.
13. Seidman JD, Soslow RA, Vang R, Berman JJ, Stoler MH, Sherman ME, et al. Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoint on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. *Hum Pathol* 2004;35:918-33.
14. Gershenson DM, Silva EG, Levy L, Burke TW, Wolf JK, Tornos C. Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer* 1998;82:1096-103.
15. Boran N, Cil AP, Tulunay G, Ozturkoglu E, Koc S, Bulbul D, et al. Fertility and recurrence results of conservative surgery for borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;97:845-51.
16. Sherman ME, Birrer MJ, Cho KR, Ellenson LH, Gorstein F, Seidman JD. Current challenges and opportunities for research on borderline ovarian tumors. *Hum Pathol* 2004;35:961-70.
17. Körner M, Burckhardt E, Mazzucchelli L. Different proportions of aneusomic cells in ovarian inclusion cysts associated with serous borderline tumours and serous high-grade carcinomas support different pathogenetic pathways. *J Pathol* 2005;207:20-6.
18. Singer G, Oldt III R, Cohen Y, Wang BG, Sidransky D, Kurman RJ, et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:484-86.
19. Crispens MA. Borderline ovarian tumours: a review of the recent literature. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:39-43.

20. Meinhold-Heerlein I, Bauerschlag D, Hilpert F, Dimitrov P, Sapinoso LM, Orłowska-Volk M, et al. Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential. *Oncogene* 2005;24:1053-65.
 21. Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis. A proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004;164(5):1511-8.
 22. Bell DA. Origins and molecular pathology of ovarian cancer. *Modern Pathol* 2005;18:S19-S32.
 23. Singer G, Stöhr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao D-F, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 2005;29(2):218-24.
 24. Sherman ME, Mink PJ, Curtis R, Cote TR, Brooks S, Hartge P, et al. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma a population-based analysis. *Cancer* 2004;100(5):1045-52.
 25. Behtash N, Modares M, Abolhasani M, Ghaemmaghami F, Mousavi M, Yarandi F, et al. Borderline ovarian tumours: clinical analysis of 38 cases. *J Obstet Gynaecol* 2004;24(2):157-60.
 26. Horiuchi A, Itoh K, Shimizu M, Nakai I, Yamazaki T, Kimura K, et al. Toward understanding the natural history of ovarian carcinoma development: a clinico-pathological approach. *Gynecol Oncol* 2003;88:309-17.
 27. Exacoustos C, Romanini ME, Rinaldo D, Amoroso C, Szabolcs B, Zupi E, et al. Preoperative sonographic features of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:50-9.
 28. Tinelli R, Tinelli A, Tinelli F, Cicinelli E, Malvasi A. Conservative surgery for borderlie ovarian tumors: A review. *Gynecol Oncol* 2006;100:185-91.
-