

Tumores limítrofes del ovario

Pedro J. Grases, Francisco Tresserra Casas

Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Universitario Dexeus, Barcelona – España

CONCEPTO, SINONIMIA Y ORIGEN DEL TÉRMINO

Los tumores del ovario que se originan en el epitelio-estroma de superficie son mayoritariamente de tipo seroso o mucinoso y pueden ser benignos o malignos. Hay una categoría intermedia que evoluciona como un tumor de bajo grado de malignidad. En la literatura anglosajona se denominan “tumores borderline”; para ellos hemos propuesto la denominación en español de “tumores limítrofes”. Se diferencian de un adenocarcinoma porque cuando se examinan microscópicamente no hay invasión destructiva del estroma. Recientemente se ha publicado una revisión crítica sobre esta variedad de tumor ovárico, insistiéndose en que se trata de un grupo heterogéneo mayoritariamente de evolución benigna, motivo por el cual los autores prefieren la utilización del término tumores proliferativos serosos atípicos (1). Creemos que en parte se resuelve utilizando el término tumor limítrofe en vez de cáncer limítrofe del ovario.

Cuando Taylor en 1929 (2) propuso esta categoría especial de tumores ováricos, se basó en los resultados de un estudio clinicopatológico retrospectivo de un grupo de pacientes con el diagnóstico de cáncer ovárico y con una evolución muy favorable. Al revisar la histopatología de esos casos se encontró que dicho subgrupo exhibía rasgos propios de un tumor “semimaligno” o “borderline” (2,3) y posteriormente el propio Taylor los denominó “cistadenomas papilares hiperplásicos”.

Se tardó algún tiempo en reconocer la entidad, al extremo de que en centros especializados como el MD Anderson Cancer Center de Texas, EE.UU, fue reconocida a partir del año 1980. Antes de esa fecha, en ese centro, las pacientes con tumores limítrofes se trataban como si tuviesen neoplasias invasivas. Más tarde tanto la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) como la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyeron el tumor limítrofe de ovario como una categoría separada del resto. Lo que se consideraba clásicamente como metástasis peritoneales o epiploicas, fueron denominados

implantes lo cual resultó difícil de aceptar por los cirujanos oncólogos.

En la literatura se encuentran revisiones detalladas sobre esta modalidad de tumor, las cuales aportan información de utilidad (1,4-13). En sus comienzos la categoría de tumores limítrofes estaba reservada para las lesiones papilares. A partir del año 1955 se reconoce la variedad mucinosa (14).

CLÍNICA

Frecuencia: representan entre un 10 y un 15 % de los tumores malignos del ovario (3). En los Estados Unidos cada año se presentan unas 3 000 pacientes nuevas con este tipo de neoplasia ovárica. Su incidencia en ese país es de $2,5 \times 10^5$ pacientes/años (15).

Edad: cuando se comparan las edades promedio de las pacientes con cáncer ovárico y las que padecen un tumor limítrofe, estas son unos 15 años menores (61 y 45 años respectivamente). Con frecuencia afecta mujeres jóvenes interesadas en la conservación de su capacidad reproductiva (15). En el mundo occidental predomina la variedad serosa, en cambio los mucinosos son igualmente prevalentes en el Japón (10).

Factores de riesgo: la infertilidad constituye un factor de riesgo. En cambio el embarazo, la lactancia materna en mujeres entre 50 y 74 años, ejercen una acción aparentemente protectora (16). No hay protección con el uso de anticonceptivos orales. La estimulación estrogénica en obesas, sin el efecto antagonístico de los progestágenos, puede aumentar el riesgo (16). Se ha informado de una manera esporádica de la asociación entre tumores limítrofes y mutaciones del BRCA1 y BRCA2, sin que ello signifique que formen parte del síndrome hereditario de cáncer mamario/ovárico (17). Tanto en la lesión ovárica, como en los implantes extra-ováricos, se han encontrado mutaciones del gen K-ras (18).

Síntomas: hoy en día, en el mundo occidental, la gran mayoría de los tumores limítrofes del ovario se diagnostican en estadios iniciales. Las molestias atribuibles a patología

pelviana son inespecíficas (dolor pelviano y dispareunia) o están ausentes. En estadios más avanzados, los síntomas son los de una masa anexial ocupante de espacio sin cambios atribuibles a una hiperproducción hormonal.

Examen físico: si el tamaño de la masa ovárica lo permite, puede detectarse mediante tacto vaginal bimanual.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Ecografía: en nuestro Instituto el estudio ecográfico transvaginal con Doppler color ha resultado muy útil para la identificación de lesiones ováricas. Cuando se trata de lesiones quísticas con papilas y el Doppler color revela índices de resistencia bajos, debemos interpretarlo como compatible con un tumor limítrofe quístico. Esa ha sido la experiencia de nuestro grupo comparando los hallazgos entre 27 tumores limítrofes quísticos, 35 carcinomas ováricos y 321 quistes benignos (19).

TAC y RM: estas exploraciones pueden aclarar alguna de las características de la lesión y su relación con estructuras vecinas (20). Tiene cierta utilidad en detección de adenomegalias de los grupos pélvicos y para-aórticos. Puede también sospecharse la existencia de implantes peritoneales y epiploicos.

Marcadores: la utilidad de los niveles séricos del CA125 para detectar tumores serosos o del CA19-9 para los mucinosos en etapas evolutivas iniciales no es fiable. El 60 % de los tumores limítrofes en estadio I tienen niveles de CA125 dentro de límites normales. (21). Por otra parte, en mujeres premenopáusicas pueden existir elevaciones significativas asociadas a procesos benignos, principalmente endometriosis. En nuevas series, se han constatado resultados parecidos (22,23), sin embargo en una de ellas (22), la elevación de los marcadores serológicos (CA 125 en los serosos y CA 19-9 en los mucinosos) se anticipó a las manifestaciones clínicas de una recidiva.

HALLAZGOS LAPAROSCÓPICOS

Aunque no todos los centros utilizan la laparoscopia con fines diagnósticos o quirúrgicos, en la experiencia de nuestro grupo, la laparoscopia es un procedimiento útil para establecer la naturaleza de las lesiones ováricas, comprobar si hay afectación de otras estructuras pélvicas y visualizar implantes epiploicos y peritoneales. Por otra parte permite obtener muestras del contenido intraperitoneal para estudio citológico y obtención de muestras tisulares para estudio preoperatorio. Recientemente se han presentado los hallazgos de la experiencia de uno de los centros líder mundial en laparoscopia ginecológica (24). La serie incluye 358 pacientes con tumores limítrofes del ovario, encontrando que la tasa de estadificación inicial basada

en los hallazgos laparoscópicos, como era de esperar, tiene limitaciones. El diagnóstico y estadio definitivo, debe fundamentarse en el estudio anatomopatológico.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Hallazgos macroscópicos

El tipo de espécimen es variable dependiendo de que se haya practicado una quistectomía, anexectomía o una histerectomía con anexectomía bilateral. Cabe igualmente destacar que cuando se realiza una cirugía reglada de estadiaje, se dispone además de los ganglios linfáticos pelvianos y para-aórticos, del epiplón mayor, del apéndice cecal y de pequeñas muestras de diversas regiones del peritoneo parietal.

Estadios tempranos

Quistectomía (Figura 1-A): Suele tratarse de un quiste conteniendo pequeñas porciones de estroma ovárico adyacente a la lesión y en parte cubiertos por una túnica albugínea adelgazada. Los tumores mucinosos suelen ser más voluminosos que los serosos y en general los de tipo intestinal son mayores y más loculados que los de tipo endocervical. La superficie externa es lisa y la mayoría de las veces no se aprecia el contenido porque el quiste se vacía con la finalidad de extraer la lesión por vía laparoscópica. Cuando se realiza una laparotomía y la lesión está íntegra, su contenido puede ser seroso, seromucinoso, mucinoso o espeso y de color pardo rojizo, dependiendo de que se trate de una lesión serosa, mixta, mucinosa o endometriode. En los tumores limítrofes de células claras o en el de Brenner, suele haber un componente sólido. La superficie interna del tipo seroso exhibe áreas papilares (o polipoides), menos friables que las de un carcinoma. Suele ser lisa en cada uno de los lóculos en el mucinoso y rugosa, mate, algo friable y de color pardo rojizo en el tipo endometriode. En el tipo seroso puede haber afectación de la superficie de una forma exclusiva o combinada con la lesión intraquística. Lo importante es que no se detecta invasión destructiva de la cápsula tumoral interpuesta.

Anexectomía

Cuando se trata de una anexectomía los atributos macroscópicos son más evidentes ya que el espécimen se encuentra mejor preservado. La trompa se encuentra libre de afectación neoplásica.

Es necesario tener en cuenta que los adenofibromas y cistadenofibromas del ovario también pueden presentarse como tumores limítrofes. Su apariencia macroscópica incluye proporciones variables de crecimiento sólido de apariencia fibromatosa y por lo general el diagnóstico de

lesión limítrofe constituye un hallazgo microscópico.

ESTADIOS AVANZADOS

En esta situación nos encontramos ante el producto de una cirugía más agresiva. El diagnóstico preoperatorio de tumores limítrofes ováricos con afectación bilateral, extensión a órganos pélvicos e inclusive fuera de la pelvis es más fácil. El tumor, dependiendo del tipo, puede comprometer estructuras diversas, sin que pueda evidenciarse invasión destructiva, aun en los implantes tal como veremos más adelante. La lesión ovárica puede en estos casos tener un componente sólido o exhibir lóculos de tamaño variable en los dos tipos más frecuentes (seroso y mucinoso respectivamente). La neoplasia puede aparecer comprometiendo grandes extensiones del peritoneo abdominopélvico como si se tratase de un cáncer invasor. En estos casos puede inclusive tenerse la percepción al tacto de que hay material "arenoso" como consecuencia de multitud de cuerpos psamomatosos. El estudio del útero y del anexo contralateral, debe hacerse con particular cuidado con la finalidad de descartar alteraciones asociadas (ej., un adenoma maligno del endocervix) o bien presencia de tumor en el ovario contralateral. El tamaño reducido de la lesión endocervical debe tenerse en cuenta, ya que puede asociarse con lesiones ováricas y con pólipos del tracto digestivo que exhiben rasgos propios del síndrome Peutz-Jeghers.

En tumores mucinosos debe examinarse también con especial precaución el apéndice cecal y el resto del colon en búsqueda de lesiones de la misma stirpe. Los ganglios provenientes de los diversos grupos pelvianos y para-aórticos no suelen presentar cambios macroscópicos de significación. No ocurre lo mismo con las muestras de peritoneo, ya que en estadios avanzados pueden detectarse implantes con mayor facilidad y el muestreo está dirigido a este tipo de lesiones.

Hallazgos microscópicos

Las alteraciones histopatológicas comunes a cualquiera de los tipos son las siguientes: proliferación del revestimiento epitelial, con anisocitosis, presencia de mitosis (algunas atípicas) y estratificación de grado variable (a partir de tres hileras celulares).

Tumor seroso limítrofe (Figura 1-B): La proliferación de células epiteliales se dispone formando papilas, las células son de tamaño mediano y hay variación en la forma, tamaño y afinidad cromática de los núcleos (1,6). Pueden encontrarse mitosis atípicas. En algunos casos se visualizan cuerpos psamomatosos y no suele haber ni necrosis, ni hemorragia. El estudio de múltiples bloques tisulares no muestra invasión destructiva del estroma adyacente.

MODALIDADES DE TUMOR

Tumor (Tu) seroso limítrofe con microinvasión: Cuando un tumor seroso limítrofe exhibe pequeños focos de tumor infiltrante menores de 3 mm, conjuntamente con alteraciones citológicas diversas (principalmente eosinofilia citoplasmática), el patólogo debe consignarlo. Estos tumores se comportan como un tumor papilar seroso limítrofe convencional (25-27). Equivalen a la variante con microinfiltración.

Tu seroso limítrofe con componente micropapilar: En los casos con patrón arquitectural y rasgos citológicos de tipo micropapilar, ello debe tenerse en cuenta porque el comportamiento de este subtipo, es más agresivo que el de un tumor limítrofe convencional (28-30), particularmente cuando cursan con implantes peritoneales invasivos. Para Scully (10) esta variante representa un carcinoma intraepitelial y los estudios inmunohistoquímicos, así como el análisis mutacional de la p53, sugieren que esta variante representa una proliferación epitelial neoplásica intermedia entre los tumores limítrofes y el carcinoma convencional (31).

Tumor seroso limítrofe del peritoneo con afectación de la superficie ovárica: Las características histopatológicas de este tumor son de un todo similares al tumor seroso limítrofe del ovario. Se destacan las adherencias y ocasionalmente la lesión coexiste con tumores benignos del ovario, endosalpingiosis o salpingitis crónica inespecífica.

Tumor mucinoso limítrofe (32): Se distinguen dos categorías clinicopatológicas: el tipo intestinal (85 %) y el tipo endocervical (15 %).

Tu mucinoso limítrofe de tipo intestinal (7,13,33,34): El revestimiento interno de la pared quística está constituido por células cilíndricas con atipia nuclear moderada y una cantidad variable de mitosis. Se disponen en una o varias hileras, formando papilas característicamente delgadas y ramificadas. En menor o mayor grado se aprecian células cilíndricas mucosecretantes, gástricas y caliciformes, así como células argirófilas y células de Paneth. Pueden encontrarse segmentos revestidos por epitelio mucinoso benigno.

Como el estroma puede ser similar al estroma ovárico, la determinación de infiltración destructiva no siempre es fácil. La arquitectura irregular y ramificada del epitelio proliferado puede prestarse a interpretaciones equívocas (33). El diagnóstico de microinvasión (no más de 10 mm²), no debe confundirse con los cambios reactivos secundarios a la extravasación de mucina. La significación pronóstica de la microinvasión en esta modalidad de tumores mucinosos

nosos limítrofes es controversial. Algunos autores no han encontrado diferencias (34) en cambio para otros se trata de un hallazgo con una connotación desfavorable (35). Los criterios para distinguir un tumor limítrofe mucinoso de tipo intestinal de un carcinoma mucinoso, continúa suscitando polémicas (32).

En algunos casos pueden encontrarse nódulos murales sarcomatoides. Según Prat (6) se trata de lesiones reactivas, en virtud de su pequeño tamaño, grado de circunscripción y multifocalidad. Consiste en una mezcla de células gigantes tipo épulis, células fusiformes atípicas, células binucleadas gigantes o mononucleadas pleomórficas.

Tu mucinoso limítrofe de tipo endocervical (13,,36-38): Puede asociarse con endometriosis (30 a 50 %) y no es tan frecuente en comparación con la variedad intestinal. Las pacientes son algo más jóvenes y se encuentran con mayor frecuencia implantes peritoneales o metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico. Aunque el patrón suele ser adenomatoso las células cilíndricas de tipo endocervical pueden disponerse en frondas con arborización, las cuales por su complejidad, estratificación celular y características nucleares, se asemejan a los tumores papilares. Puede haber células ciliadas y células con citoplasma acidófilo. No hay diferenciación intestinal (no hay células caliciformes, ni neuroendocrinas y tampoco células de Paneth). En general hay poca atipia nuclear. Con frecuencia se aprecia inflamación aguda y ocasionalmente es intensa. También puede haber microinvasión aunque sin aparente repercusión en el pronóstico (33).

Cuando en un tumor mucinoso limítrofe se encuentran focos de atipia de alto grado o proliferación epitelial dispuesta formando cuatro o más capas celulares superpuestas, debe considerarse como un carcinoma in situ. Esta interpretación ha sido mantenida como tal, bajo el nombre de carcinoma mucinoso no invasivo (36) y posteriormente se han propuesto los términos carcinoma intraglandular o carcinoma intraepitelial. Este último ha sido adoptado por la clasificación más reciente de la OMS (39).

Tu endometrioide limítrofe: Esta variedad de tumor limítrofe es bastante menos frecuente que los considerados previamente. No hay experiencia suficiente para valorar la significación de ciertos hallazgos. El diagnóstico se fundamenta en la presencia de hiperplasia y atipias del epitelio de revestimiento con rasgos endometrioides. Al igual que en los tumores limítrofes serosos o mucinosos, pueden haber focos de microinfiltración, únicos o múltiples (40). Cuando individualmente ocupan un área menor de 10 mm², se menciona en el informe sabiendo que ello no lleva implícito una evolución menos favorable. En nuestra experiencia, tal como ya se ha señalado en la literatura, los tumores endo-

metrioides limítrofes del ovario suelen tener un componente sólido (cistadenofibroma endometrioide limítrofe). Al igual a lo que se observa con otros tumores del ovario, puede asociarse con endometriosis (41).

Tu de células claras limítrofe: La lesión suele asociarse con endometriosis y el diagnóstico se fundamenta en el hallazgo de células claras con atipias sin encontrarse invasión destructiva, dispuestas en varias hileras (10). Ha recibido denominaciones diversas hasta que se consolidó su histogénesis mülleriana. Se ha descrito en asociación con lesiones endometriósicas y coexistiendo con carcinoma de células claras del ovario (42).

Tu de Brenner limítrofe: Microscópicamente predomina la proliferación de células transicionales con grados variables de atipia en medio de un estroma similar al de la cortical ovárica (43,44). Ocasionalmente el estroma exhibe cambios focales propios de un tcoma. Pueden encontrarse focos de diferenciación mucinosa o escamosa. Se ha propuesto utilizar el término proliferativo para designar los tumores de Brenner limítrofes que contienen células con atipias grado 1 ó 2, de la misma manera que otros prefieren la designación de tumor limítrofe con carcinoma intraepitelial en aquellos casos en los cuales las células proliferadas muestran atipias grado 2 y 3 (10).

Tu de células transicionales limítrofe: Histopatológicamente la población celular proliferada puede ser de apariencia variable (45). Las células claras y con núcleos en "tachuela" suelen aparecer mezcladas con células oxifílicas e inclusive con células vacuoladas con el aspecto de anillo de sello. Tal como es el caso en los tumores endometrioides o de Brenner, el criterio para aceptar un tumor de células transicionales claras como limítrofe se fundamenta en el hallazgo de proliferación epitelial atípica en ausencia de invasión destructiva franca del estroma.

IMPLANTES

Tal como hemos mencionado en los tumores limítrofes pueden encontrarse implantes en la superficie del peritoneo parietal o visceral (46,47). La mayoría ocurren en los tumores papilares y en la variedad mucinosa, se identifican excepcionalmente en el curso de la primera intervención quirúrgica. Es posible encontrar implantes que comprometen el epiplón mayor sin que necesariamente afecten también el resto del peritoneo. No hay que olvidar que pueden existir implantes con escasa expresión macroscópica, que son detectables en el muestreo peritoneal y epiploico como parte de la cirugía reglada. Algunos casos de citología peritoneal positiva en ausencia de implantes pueden expli-

carse por la existencia de lesiones no detectadas en la visualización directa del revestimiento peritoneal, ya sea mediante laparoscopia o en el curso de una laparotomía.

Recientemente Bell y col. (48) tomando en cuenta las dificultades que existen para diferenciar los implantes invasivos de los no invasivos enfatizan que en los primeros deben constatarse cualquiera de los tres hallazgos siguientes (aislados o combinados): 1. Invasión del tejido normal subyacente, 2. Arquitectura micropapilar o 3. Nidos epiteliales sólidos rodeados por hendiduras. Proponen que en esos casos se tipifique la lesión extraovárica como un carcinoma seroso bien diferenciado. Para el resto puede seguir utilizándose el término implante no invasivo.

En la mayoría de los implantes típicos, la lesión se manifiesta como papilas, placas o nódulos de tamaño y distribución variables.

Los implantes no invasivos son de dos tipos: epiteliales y desmoplásticos (49). En los primeros se encuentran proliferaciones papilares de células epiteliales semejantes al tumor límite seroso. Están presentes en la superficie o en invaginaciones subperitoneales de contorno regular y liso, y no inducen reacción fibrosa del estroma. En los implantes desmoplásticos la lesión epitelial coexiste con un estroma fibroso en el cual puede encontrarse un infiltrado inflamatorio mixto.

En los implantes invasivos (algo más de un 10 %) la lesión puede encontrarse tanto en el epiplón como en el peritoneo visceral y parietal, pudiendo afectar los tejidos normales adyacentes. Se trata de lesiones con un contorno infiltrante y con cambios histopatológicos indistinguibles de un carcinoma seroso de bajo grado con atipia citológica que puede ser marcada.

LIMITACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO PREOPERATORIO

El patólogo, en algunos casos, confronta limitaciones cuando estudia el tumor preoperatoriamente. En ocasiones son el producto de un muestreo insuficiente, en otras, se agrega la poca calidad de los cortes disponibles. Un corte congelado no es lo mismo que una preparación histológica obtenida con procedimientos convencionales.

El dictamen preoperatorio puede modificarse en cualquier sentido. Pueden haberse interpretado los cambios estructurales como un tumor benigno, resultando en el diagnóstico final un tumor límite; o haberlo interpretado como una lesión límite y resultar en última instancia un adenocarcinoma infiltrante. Merecen especial cautela las lesiones mucinosas complejas que simulan una lesión infiltrante y, más raramente las lesiones endometrioides límites que pueden confundirse con una endometriosis. Algo parecido ocurre con los cistadenofibromas; la propia

existencia de un componente estromal y su relación con el epitelio proliferado, hace a veces difícil decidir si se trata de infiltración o no.

En un estudio reciente del grupo del Hospital General de Massachusetts (50), en un 60 % de los casos se encontró concordancia entre el diagnóstico preoperatorio y el diagnóstico definitivo, apreciándose un valor de predicción positivo del 89,3 %. Los tumores límites serosos ofrecieron mayor discordancia en comparación con los otros tipos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial con lesiones ováricas benignas no ofrece dificultades. Sólo cabe tener presente la posibilidad de que en uno de los bloques o planos de sección examinados microscópicamente aparezcan focos atípicos e inclusive cumpliendo con los criterios de una lesión tumoral límite. En esos casos se habrán de consignar en el informe correspondiente para ser valorados apropiadamente.

Tal como ya hemos señalado, el diagnóstico diferencial con cáncer ovárico se fundamenta en la existencia o no de invasión destructiva. Ya hemos hecho referencia al tema de la microinvasión y su significado. Se reconoce el valor de un dictamen fundamentado en la experiencia que cada quien tenga sobre el tema y no debe tenerse reserva de formular una consulta a un centro de referencia en la búsqueda de una opinión experta. Recordar que cuando confrontamos un caso de tumor límite mucinoso de la variedad intestinal, es necesario excluir cuidadosamente que no se trate de una metástasis ovárica a partir de una lesión primitiva del tubo digestivo (principalmente el apéndice cecal sobre todo cuando hay pseudomixoma peritoneal).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico de esta variedad de tumor ovárico está condicionado por la subespecialidad del cirujano, por la disponibilidad de un diagnóstico preoperatorio fiable, y por el deseo de preservar la capacidad reproductiva de la paciente. Ante todo debe tenerse presente que una proporción apreciable de pacientes con este tipo de neoplasia en etapa evolutiva inicial, se operan sin que el cirujano haya sospechado su existencia.

Tanto en esta situación, como en etapas evolutivas más avanzadas, lo ideal es que el tratamiento quirúrgico esté en manos de un cirujano con experiencia en oncología ginecológica. Sólo así se podrá afrontar la conveniencia de cirugía planificada para una estadificación apropiada. Para ello es indispensable poder valorar el grado de fiabilidad del diagnóstico preoperatorio. Una estrecha relación con el patólogo facilita la toma de decisiones.

El tipo de tratamiento será diferente dependiendo del estado evolutivo y de la necesidad de preservar la fertilidad. Cistectomía o anexectomía unilateral

La cistectomía o la anexectomía unilateral puede ser una opción mientras sea factible y exista alguna indicación para conservar una parte del ovario (ej., anexectomía contralateral previa) (51-53). Si el ovario del lado opuesto se encuentra íntegro y no se aprecian cambios macroscópicos, es preferible no hacer biopsia en cuña. De todas maneras, una vez dictaminado que se trata de un tumor limítrofe debe practicarse cirugía electiva conservadora (lavado peritoneal, biopsias de implantes o adherencias y omentectomía parcial con muestreo linfático). En la literatura se han publicado series con una actitud más conservadora; o no se hace mención a la linfadenectomía, o se expresa que no fue realizada.

CIRUGÍA DE ESTADIFICACIÓN

Constituye el tratamiento estándar y consiste en una histerosalpingooforectomía bilateral previo lavado peritoneal, biopsias de implantes o adherencias o muestreo peritoneal y omentectomía (54). La linfadenectomía debe incluir ganglios linfáticos de diversos grupos pelvianos y ganglios linfáticos para-aórticos (55, 56). En pacientes con tumores mucinosos se hace necesario una apendicectomía y la revisión cuidadosa de órganos del tracto gastrointestinal. Cada vez se encuentran más lesiones interpretadas como tumores mucinosos limítrofes, especialmente cuando hay pseudomixoma peritoneal y en realidad se trata de tumores metastásicos del ovario con una localización primitiva en el tracto digestivo.

CIRUGÍA CITOREDUCTORA

En pacientes con enfermedad neoplásica avanzada debe reserarse la totalidad del tumor visible. Esta actitud agresiva es útil ya que se ha demostrado mejor respuesta en aquellas pacientes con cirugía citoreductora óptima (lesión residual inferior a 1 cm).

De todas formas quedan pendientes un par de situaciones que requieren clarificación (57). La primera: ¿Es acaso cierto que se tiende a sobretratar los pacientes con tumores limítrofes? Y la segunda: ¿Cómo pueden identificarse aquellos pacientes de alto riesgo?. ¿Qué hacer con ellos? ¿Acaso se benefician con tratamiento adyuvante? Será necesario esperar los resultados de la aplicación de protocolos de actuación lo cual aún no se ha logrado.

ESTADIFICACIÓN (FIGO)

Para la estadificación de los tumores limítrofes del

ovario se utilizan los mismos criterios establecidos por la FIGO (Cuadro 2). Hay contribuciones que demuestran la necesidad del estadio quirúrgico ya que una proporción significativa de pacientes con tumores limítrofes del ovario resultan tener diseminación extrapélvica (58). Cabe recalcar que la enfermedad neoplásica de aquellas pacientes que han sido tratadas con cirugía conservadora, no podrán estadiarse.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

El comportamiento biológico global de esta modalidad de tumor ovárico es aceptablemente favorable; recientemente se han descrito casos con recidivas tardías. Se considera en general que el tumor seroso limítrofe mantiene su apariencia microscópica indolente durante años sin progresar a carcinoma invasivo. Kurman y Trimble en 1993 (59) llegaron a cuestionar si algún caso de tumor seroso limítrofe era en realidad maligno. Compilaron información en un total de 953 pacientes publicados en 22 series afirmando “los pacientes mueren con enfermedad y no como consecuencia de la enfermedad”. Claro está que los autores excluyeron de la serie para su análisis, todos aquellos casos con implantes peritoneales invasivos, los cuales consideraban cáncer. Es justamente este subgrupo con estadio III e implantes peritoneales invasivos el que ha demostrado tener peor pronóstico (60)

Más recientemente algunos autores han presentado evidencia para discriminar aquellos casos de tumores limítrofes “benignos” de los “malignos” lo cual equivale en la práctica a prescindir de esta categoría (59,61). Se trataría por lo tanto, por un lado de lesiones proliferativas atípicas (los “benignos”) y de cáncer papilar seroso, ya que la mayoría de los “límitrofes malignos” pertenecen a tumores papilares serosos con implantes invasivos y metástasis en los ganglios linfáticos.

En una contribución reciente basada en la evolución de un total de 14 699 tumores del ovario, se compara la tasa de supervivencia del carcinoma seroso y mucinoso del ovario, con la de los pacientes con tumores limítrofes serosos y mucinosos del mismo órgano (62). Se encontraron diferencias significativas. La supervivencia global relativa a los 10 años de un carcinoma seroso fue de 30,4 % y del 96,9 % para los tumores serosos limítrofes. En el caso del cáncer mucinoso fue del 64,7 % y del 94 % para los tumores mucinosos limítrofes. La sobrevida descende en buena medida en mujeres con tumores limítrofes mucinosos asociados con enfermedad extraovárica, pero al ser menos frecuentes (menos del 10%) la cifra debe tomarse con reservas. Estos datos no incluyen el conocimiento preciso de la causa de muerte por lo tanto no es posible discriminar si el fallecimiento fue debido a enfermedad neoplásica

diseminada, a las adherencias peritoneales o a otras causas.

SEGUIMIENTO (Controles)

En las pacientes tratadas por tener un tumor limítrofe del ovario, el control se realiza mediante examen ginecológico y el empleo eventual de técnicas de imagen complementado con la determinación de los niveles de marcadores tumorales séricos (63).

En aquellas pacientes con diagnóstico de tumor limítrofe no sospechado, excepcionalmente se recomienda una reintervención con fines de estadificación. No olvidar que pueden presentarse recidivas muchos años después del tratamiento quirúrgico primario y que la reintervención es la única alternativa válida.

Hoy en día no existe indicación formal para la utilización de quimioterapia o radioterapia en pacientes con este tipo de tumores. De hecho la evolución tórpida de la neoplasia, tal como hemos señalado, se correlaciona con elevadas tasas de supervivencia.

ESPECTRO CLINICOPATOLÓGICO DE LAS PACIENTES ESTUDIADAS EN NUESTRO INSTITUTO (1982-2004)

Hemos estudiado un total de 76 pacientes con edades comprendidas entre los 19 y 74 años en el momento del diagnóstico. Los hallazgos de los primeros 33 casos ya han sido publicados (64). En cuanto a las manifestaciones clínicas, algunas pacientes consultaron por una masa anexial; en otras se detectó una lesión quística del ovario mediante ecografía transvaginal y en un grupo nada despreciable por su número, la lesión constituyó un hallazgo quirúrgico. La mayoría presentaron una neoplasia en estadio I y el tratamiento fue conservador (anexectomía o quistectomía) o radical con fines de estadificación, consistente en una histerectomía con anexectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y aórtica, omentectomía y apendicectomía. No se realizó sistemáticamente un muestreo peritoneal. En buena medida la decisión estuvo condicionada por el estadio, la edad y el deseo de conservar la fertilidad.

Del total de 76 pacientes, en 55 el tumor limítrofe fue seroso (incluidos 6 seromucinosos), en 19 mucinoso y sólo en dos, endometrioides. Excepcionalmente se encontró afectación ovárica bilateral y la mayoría de los implantes encontrados fueron no invasivos. En dos casos se detectaron "metástasis" en un ganglio linfático pelviano.

Aún no disponemos de un seguimiento adecuado para ofrecer datos sobre la evolución de estas pacientes, aunque en la mayoría la valoración de los factores pronósticos se consideró favorable.

COMENTARIOS FINALES

Los tumores limítrofes ("borderline") del ovario, también conocidos como de bajo potencial maligno o como lesiones proliferativas atípicas, constituyen un grupo de tumores derivados del epitelio de superficie-estroma del ovario. Los hay de diversos tipos (serosos, seromucinosos, mucinosos, endometrioides, etc.) y se diferencian de un adenocarcinoma porque la proliferación atípica no llega a ser tan pronunciada y muy especialmente, porque no hay infiltración destructiva del estroma.

Los recursos empleados para su diagnóstico no difieren de los que se utilizan para el estudio de una "masa ovárica" de cualquier otro tipo.

En manos expertas pueden ofrecerse diversas opciones quirúrgicas: desde la quistectomía (preferiblemente laparoscópica), hasta la cirugía radical con fines de estadificación. El patólogo juega un papel primordial en el diagnóstico preoperatorio y debe tener presente cuales son sus limitaciones. El diagnóstico definitivo debe realizarse con muestras del tumor procesado para cortes histológicos permanentes y solamente así puede emitirse un dictamen concluyente que incluya variables tales como el tipo histológico (incluidas sutilezas como el patrón micropapilar o la existencia de microinfiltración), la presencia o no de tumor en la superficie ovárica o la confirmación de lesiones extraováricas (implantes, metástasis ganglionares, etc.).

El estudio de la ploidía y fase S mediante citometría de flujo, al igual que la sobre expresión de c-erbB2 y las mutaciones del p53, aunque se ha insistido en su valor de predicción, en la práctica no están a la disposición de la mayoría de los Centros.

Los ensayos con terapia adyuvante (quimio, radioterapia) no han demostrado ser efectivos. Solamente se utilizan como último recurso en pacientes con alto riesgo de recurrencia o de extensa diseminación neoplásica.

REFERENCIAS

1. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol.* 2000;31:539-557.
2. Taylor HC Jr. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet.* 1929;48:204-230.
3. Taylor HC Jr. Studies in the clinical and biological evolution of adenocarcinoma of the ovary. *Br J Obstet Gynaecol.* 1959; 66: 827-842.
4. Barakat RR. Borderline tumors of the ovary. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1994;21:93-105.
5. Kuhn W, Marx D, Meidel A, Fattahi-Meibodi A, Korabiowska M, Ruschenburg I et al. Borderline tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 54 cases. *J Obstet Gynaecol Res.* 1998;24:437-445.
6. Prat J. Ovarian tumors of borderline malignancy (tumors of low

- malignant potential): a critical appraisal. *Adv Anat Pathol.* 1999;6:247-274.
7. Rodriguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:139-152.
 8. Silva EG, Kurman RJ, Russell P, Scully RE. Symposium: ovarian tumors of borderline malignancy. *Int J Gynecol Pathol.* 1996;15:281-302.
 9. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratini G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2001;19:2658-2664.
 10. Scully RE, Yong RH, Clement PB. Surface epithelial-stromal tumors, serous tumors. En: Atlas of tumor pathology. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. Fascicle 23, Third series. Bethesda: Armed Forces Institute of Pathology; 1988.p. 81-105.
 11. Seidman JD, Russell P, Kurman RJ. Surface epithelial tumors of the ovary. En: Kurman RJ editor. Blaustein's pathology of the female genital tract. Nueva York: Springer Verlag; 2002.p.791-904.
 12. Prat J, de Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:1111-1128.
 13. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary. *Int J Gynecol Pathol.* 2005;24: 4-25
 14. Rutgers JL, Scully RE. Ovarian müllerian mucinous papillary cystadenomas of borderline malignancy. A clinicopathologic analysis. *Cancer.* 1988;61:340-348.
 15. Mink PJ, Sherman ME, Devesa SS. Incidence patterns of invasive and borderline ovarian tumors among white women and black Women in the United States. Results from the SEER Program, 1978-1988. *Cancer.* 2002;95:2380-2389.
 16. Rimán T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM et al. Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study. *Gynecol Oncol.* 2001;83:575-585.
 17. Werness BA, Ramus SJ, DiCioccio RA, Whittmore AS, Garlinghouse-Jones K, Oakley-Girvan I et al. Histopathology, FIGO stage, and BRCA mutation status of ovarian cancers from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Int J Gynecol Pathol.* 2004;23:29-34.
 18. Diebold J, Seemuller F, Lohrs U. K-RAS mutations in ovarian and extraovarian lesions of serous tumors of borderline malignancy. *Lab Invest.* 2003; 83: 251-258.
 19. Pascual MA, Tresserra F, Grases PJ, Labastida R, Dexeus S. Borderline cystic tumors of the ovary: gray-scale and color Doppler sonography findings. *J Clin Ultrasound.* 2002;30:76-82.
 20. Jung SE, Lee JM, Rha SE, Byun YJ, Jung JI, Hahn ST. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. *Radiographics.* 2002;22:1305-1325.
 21. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomized controlled trial. *Lancet.* 1999; 353: 1207-1210.
 22. Engelen MJ, de Bruijn HW, Hollema H, ten Hoor KA, Willemsse PH, Aalders JG et al. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2000;78:16-20.
 23. Gotlieb WH, Soriano D, Achiron R, Zalel Y, Davidson B, Kopolovic J et al. CA 125 measurement and ultrasonography in borderline tumors of the ovary. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:541-546.
 24. Fauvert R, Boccaro J, Dufournet C, Poncelet C, Darai E. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of Frec. multicenter study. *Ann Oncol.* 2005 (en prensa).
 25. Bell DA, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol.* 1990; 21: 397-403.
 26. Nayar R, Siriaunkgul S, Robbins KM, McGowan L, Ginzan S, Silverberg SG. Microinvasion in low malignant potential tumors of the ovary. *Hum Pathol.* 1996; 27: 521-527.
 27. Powell DE. Low malignant potential tumors of the ovary: does microinvasion matter? *Hum Pathol.* 1996; 27: 517-518.
 28. Burcks RT, Sherman ME, Kurman RJ. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20: 1319-1330.
 29. 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: 397-409.
 30. Goldstein NS, Ceniza N. Ovarian micropapillary serous borderline tumors. Clinicopathologic features and outcome of seven surgically staged patients. *Am J Clin Pathol.* 2000;114:380-386.
 31. Katabuchi H, Tashiro H, Cho KR, Kurman RJ, Hedrick Elleson L. Micropapillary serous carcinoma of the ovary: an immunohistochemical and mutational analysis of p53. *Int J Gynecol Pathol.* 1998; 17: 54-60.
 32. Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases of 'pseudomixoma peritonei'. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24: 1447-1464.
 33. Riopel MA, Ronneti BM, Kurman RJ. Evaluation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal-type mucinous tumors. Atypical proliferative (borderline) tumors and intraepithelial, microinvasive, invasive and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23; 617-635.
 34. Nayar R, Siriaunkgul S, Robbins KM, McGowan L, Ginzan S, Silverberg SG. Microinvasion in low malignant potential tumors of the ovary. *Hum Pathol.* 1996;27:521-527.
 35. Nomura K, Aizawa S. Noninvasive, microinvasive, and invasive mucinous carcinomas of the ovary: a clinicopathologic analysis of 40 cases. *Cancer.* 2000; 89: 1541-1546.
 36. Guerrieri C, Högberg T, Wingren S, Fristedt S, Simonsen E, Boeryd B. Mucinous borderline and malignant tumors of the ovary. A clinicopathologic and DNA ploidy study of 92 cases. *Cancer.* 1994; 74: 2329-2340.
 37. Rodríguez IM, Irving JA, Prat J. Endocervical-like mucinous borderline tumors of the ovary: A clinicopathologic analysis of 31 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1311-1318.
 38. 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: atypical proliferative (borderline) tumors, intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:1529-1541.
 39. Tavassoli FA, Deville P. editores. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press.p.2003.
 40. Chen S, Leitao MM, Tornos C, Soslow RA. Invasión patterns in stage I endometrioid and mucinous ovarian carcinomas: a clinico-

TUMORES LIMITROFES DEL OVARIO

- pathologic analysis emphasizing favorable outcomes in carcinomas without destructive stromal invasión and the occasional malignant course of carcinomas with limited destructive stromal invasion. *Mod Pathol.* 2005; en prensa.
41. Oral E, Ilvan S, Tustas E, Korbeyli B, Bese T, Demirkiran F et al. Prevalence of endometriosis in malignant epithelial ovary tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;109:97-101.
 42. Sugiyama T, Nishida T, Kataoka A, Ocurran, Iwanaga S, Yakashiji M. A pregnant women with clear cell adenocarcinoma of the ovary arising from endometriosis and with benign and borderline adenofibroma of the clear cell and endometrioid types. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;72:47-50.
 43. Woodruff JD, Dietrich D, Genadry R, Parmley TH. Proliferative and malignant Brenner tumors. Review of 47 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;141:118-125.
 44. Roth LM, Dallenbach-Hellweg G, Czernobilsky B. Ovarian Brenner tumors. I. Metaplastic, proliferating, and of low malignant potential. *Cancer.* 1985;56:582-591.
 45. Rantanen V, Grenman S, Kiilholma P, Salmi T, Klemi PJ. Brenner and transitional cell tumors of the ovary. Report of three cases. *Ann Chir Gynaecol.* 1994;208 (Suppl.): 28-32.
 46. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer.* 1988; 62: 2212-2222.
 47. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumor of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer.* 1990;65:578-585.
 48. Bell KA, Smith Sehdev AE, Kurman RJ. Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25: 419-432.
 49. Gershenson DM, Silva EG, Tortolero-Luna G, Levenbak, Morris M, Tornos C. Serous borderline tumors of the ovary with noninvasive peritoneal implants. *Cancer.* 1998; 83: 2157-2163.
 50. Houck K, Nikrui N, Duska L, Chang Y, Fuller AF, Bell D et al. Borderline tumors of the ovary: correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol.* 2000; 95: 839-843.
 51. Gotlieb WH, Flicker S, Davidson B, Korach Y, Kopolovic J, Ben-Baruch G. Borderline tumors of the ovary. Fertility treatment, conservative management, and pregnancy outcome. *Cancer.* 1998; 82: 141-146.
 52. Morice P, Camatte S, Wickart-Poque F, Rouzier R, Pautier P, Pomet C et al. Conservative management of malignant and borderline ovarian tumor. En francés. *Bull Cancer.* 2002;89:1019-1026.
 53. Maneo A, Vignali M, Chiari S, Colombo A, Mangioni C, Landoni F. Are borderline tumors of the ovary safely treated by laparoscopy? *Gynecol Oncol.* 2004; 94: 387-392.
 54. Lackman F, Carey MS, Kirk ME, McLachlin CM, Elit L. Surgery as sole treatment for serous tumors of the ovary with noninvasive implants. *Gynecol Oncol.* 2003;90:407-412.
 55. Dexeus S, Cusido MT, Suris JC, Grases P, Paraira M. Lymphadenectomy in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000; 21: 215-222.
 56. Camatte S, Morice P, Atallah D, Pautier P, Lhomme C, Haie-Meder C et al. Lymph node disorders and prognostic value of nodal involvement in patients treated for borderline ovarian tumor: an analysis of a series of 42 lymphadenectomies. *J Am Coll Surg.* 2002;195:332-338.
 57. Trope CG, Kristensen G, Makar A. Surgery for borderline tumor of the ovary. *Semin Surg Oncol.* 2000 ;19 :69-75.
 58. Lin PS, Gershenson DM, Bevers MW, Lucas KR, Burke TW, Silva EG. The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. *Cancer* 1999; 85: 905-911.
 59. Kurman RJ, Trimble CL. The behaviour of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol.* 1993; 12: 120-127.
 60. Gilks CB, Alkushi A, Yue JJ, Lanvin D, Ehlen TG, Miller D. Advanced stage serous borderline tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 49 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 2003;22:29-36.
 61. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20: 1331-1345.
 62. 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;100:1045-1052.
 63. Lu KH, Gershenson DM. Clinical management of borderline ovarian tumors. *Contemporary Ob/Gyn.* 2000; 7: 89-100.
 64. Cusidó M, Sas A, Tresserra F, Grases P, Labastida R. Tumor epitelial limítrofe (borderline) del ovario: estudio de 33 casos. *Prog Obstet Gynecol.* 1999;42:447-453.

Correspondencia a: Dr. Pedro J. Grases. Servicio de Anatomía Patológica. Instituto Universitario Dexeus. Barcelona - España. e-mail: anat@idexeus.es