

# Original

## Tumores serosos ováricos no invasores con patrón micropapilar

B. Weil-Lara y M.S. Martínez-Martín

*Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Materno-Infantil, Complejo Hospitalario Carlos Haya, Málaga.*

### SUMMARY

*Background: According to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) and the World Health Organization (WHO), stromal invasion is the sole criterion which distinguishes serous borderline tumors from clearly invasive serous carcinomas. In 1996, Burks et al. introduced the "micropapillary serous carcinoma" and described it as a morphologically distinctive serous neoplasm that recurs and disseminates like serous carcinoma, even though destructive invasion of the ovarian stroma in the primary tumor is usually absent. In 1999, Eichhorn et al. identified 40 non invasive cases, but believed that these tumors should remain within the borderline category, with a notation that their prognosis is poor if they are associated with invasive peritoneal implants. Material and methods: We reviewed the slides from ovarian serous borderline tumors from our hospital between 1982 and April 2000. Results: We found four cases with micropapillary pattern in 39 ovarian borderline tumors. Conclusions: We could not come to any significant conclusions because of the small number of cases. It was therefore concluded that the results of the published series should be taken into account, and that this pattern in ovarian serous neoplasm should be recognized. Rev Esp Patol 2001; 34(1): 19-24.*

**Key words:** Ovary - Serous borderline tumor - Micropapillary serous carcinoma

### RESUMEN

*Planteamiento: Según la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) y la World Health Organization (WHO), el único criterio que distingue los carcinomas serosos ováricos de los tumores serosos borderline es la ausencia de invasión estromal. En 1996 Burks y cols. introducen el carcinoma micropapilar seroso, que describen como una neoplasia serosa morfológicamente distintiva que recurre y disemina como el carcinoma seroso a pesar de la usual ausencia de invasión destructiva del estroma en el tumor primario. En 1999 Eichhorn y cols. describen 40 casos no invasores, si bien opinan que estos tumores deberían mantenerse en la categoría borderline con una distinción señalando que su pronóstico es malo si están asociados con implantes peritoneales invasores. Material y métodos: Hemos revisado los cortes histológicos de los tumores borderline serosos ováricos diagnosticados por nosotros entre 1982 y abril de 2000. Resultados: Hemos encontrado cuatro casos de este nuevo cuadro en nuestro hospital en un total de 39 tumores serosos borderline. Conclusiones: Por el escaso número de casos, nuestros resultados no permiten emitir conclusiones significativas. Pensamos que los resultados de las series publicadas merecen nuestra atención y, por lo tanto, reconocer este patrón en las neoplasias serosas ováricas. Rev Esp Patol 2001; 34(1): 19-24.*

**Palabras clave:** Ovario - Tumor seroso *borderline* - Carcinoma seroso micropapilar

## INTRODUCCIÓN

La categoría seroso de bajo potencial maligno (*borderline*) para los tumores ováricos fue introducida por la FIGO hace 46 años, y a lo largo del tiempo en distintas series se ha comprobado su excelente pronóstico tras extirpación quirúrgica y su buen pronóstico incluso con implantes peritoneales. Algunos autores han demostrado que los raros tumores de mal pronóstico son fundamentalmente los asociados con implantes peritoneales invasores (1-3).

Burks y cols. (4) describen el carcinoma micropapilar seroso ovárico incluyendo tanto tumores invasores como no invasores, mientras que en un artículo posterior Eichhorn y cols. (5) opinan que se debería mantener la categoría *borderline* para tumores micropapilares no invasores.

De un total de 39 casos de tumores serosos *borderline* ováricos diagnosticados en nuestro centro entre 1982 y abril de 2000 hemos encontrado cuatro con las características morfológicas micropapilares descritas por estos autores.

## DATOS CLÍNICOS

Hemos seleccionado y revisado los cortes histológicos de los tumores *borderline* serosos ováricos diagnosticados por nosotros entre 1982 y abril de 2000. De 39 casos *borderline* serosos, cuatro presentaron un patrón micropapilar predominante. La forma de presentación, el tratamiento y la evolución extraída de las historias clínicas y datos anatomopatológicos fueron los siguientes:

- 1) 22 años. Afectación bilateral y superficial bilateral. Implantes no invasores. Histerectomía con doble anexectomía, omentectomía y quimioterapia. Asintomática a los ocho años.
- 2) 31 años. Afectación unilateral. Teratoma y endometriosis en el ovario contralateral. Sin implantes. Histerectomía con doble anexectomía, omentectomía y apendicectomía. Asintomática a los cuatro años.
- 3) 48 años. Afectación bilateral y superficial unilateral. Histerectomía con doble anexectomía, apendicectomía y quimioterapia. Asintomática a los tres meses.
- 4) 56 años. Afectación bilateral y superficial bilateral. Sin implantes. Histerectomía con doble anexectomía, omentectomía y quimioterapia. Asintomática a los siete meses.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Histológicamente el carcinoma micropapilar seroso se caracteriza por la presencia de papilas centrales anchas, redondeadas, de estroma laxo o densamente fibroso, que sugieren una apariencia adenofibromatosa, de la que parten abundantes finas y elongadas micropapilas con mínimo o sin soporte fibrovascular, adoptando una disposición que en áreas recuerda una medusa. A partir de las papilas filiformes se observa la formación de una red de diminutas micropapilas con ejes de escaso estroma, que en áreas, debido a la mayor cantidad y agrupamiento de las mismas, simulan una tumoración sólida. Las células tienden a ser redondeadas o cuboidales y uniformes, adoptando la apariencia de una proliferación mesotelial. Generalmente los núcleos son de baja atipia, los citoplasmas escasos y existe una alta relación N/C (Figs. 1 y 2).

## DISCUSIÓN

En los tumores *borderline* clásicos las papilas tienen contornos más irregulares, geográficos, se dividen en ramas papilares secundarias más pequeñas de forma más errática y terminan en agrupamientos celulares redondeados que se desprenden hacia la luz, sin que se observe el patrón en filigrana descrito en los tumores micropapilares. Las células del tumor *borderline* clásico son más heterogéneas, predominando las columnares de tipo tubárico con estratificación (Fig. 3.). El tumor *borderline* seroso micropapilar tiene un patrón histológico característico que permite su identificación, sin embargo la mayoría de los casos pueden presentar áreas de seroso *borderline* típico.

Burks y cols. (4), en una revisión de más de 400 tumores serosos *borderline* y carcinomas serosos bien diferenciados, identifican 26 con patrón micropapilar, 17 no invasores y nueve que además presentaban áreas invasoras. El patrón seroso clásico se asociaba con esta nueva variante en 24 de los 26 casos. De los 17 no inva-



Figura 1. Papilas anchas a partir de las que se forma un patrón de papilas filiformes y micropapilas (original, HE).

sores, diez fueron bilaterales (59%) en comparación con el 25% a 30% que se describe en la literatura en tumores *borderline* (6). También es llamativo que 11 de los 17 tenían componente superficial (papilas de superficie), nueve de los cuales también eran bilaterales. En general,

en la mayoría de los casos el patrón micropapilar fue multifocal o difuso. La estadificación se realizó en 15 casos (cinco eran estadio I, tres estadio II y siete estadio III), y diez presentaban implantes al inicio del diagnóstico. Recurrieron cinco de los 17 casos. Es de destacar



Figura 2. Aproximación: proliferación micropapilar con escasa atipia citológica (original, HE).

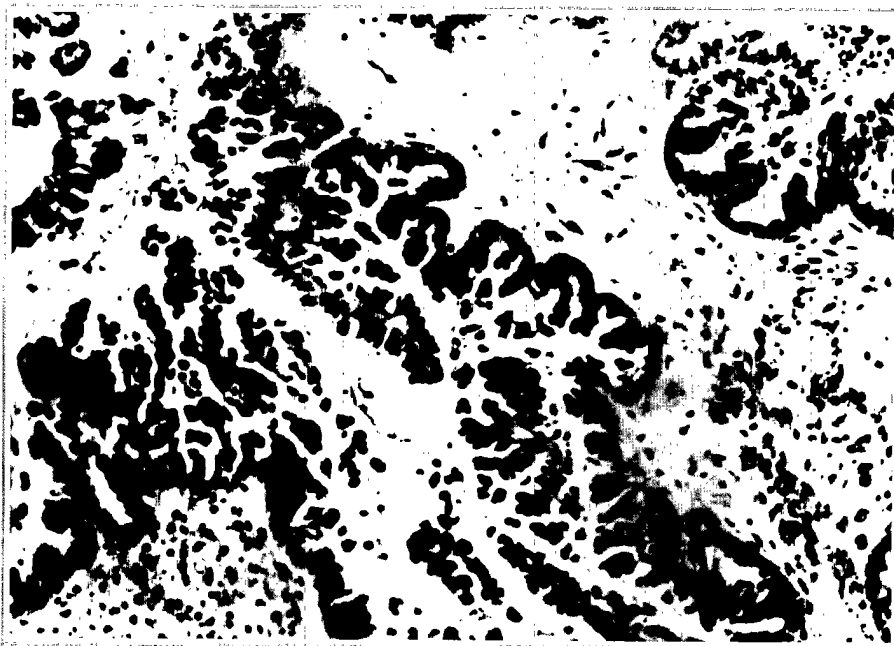


Figura 3. Tumor *borderline* clásico con papilas de patrón geográfico de las que se desprenden grupos celulares (original, HE).

que seis de los nueve tumores micropapilares con invasión estromal presentaban al inicio implantes peritoneales invasores.

En las primeras publicaciones también se describe un patrón cribiforme similar al patrón morfológico del carcinoma intraductal de la mama. Estos patrones, micropapilar y cribiforme, aunque inicialmente fueron descritos por Burks como asociados, en la serie de Eichhorn, de los 40 casos estudiados, la mayoría (37) fueron puros, micropapilares (26) o cribiformes (11), y sólo tres casos fueron mixtos (5). No observamos patrón cribiforme en nuestros casos, y el patrón micropapilar predominó de forma difusa sobre el patrón *borderline* clásico.

Autores como Seidman y Kurman (7) se centran en el estudio de tumores serosos no invasores en estadios avanzados, con implantes peritoneales, diagnosticados entre 1980 y 1989 en la AFIP. De 65 casos descritos, 54 eran de tipo clásico y 11 micropapilares. Los autores utilizan como criterio la presencia de 5 mm de patrón micropapilar en cualquier corte para separar el carcinoma micropapilar seroso del tumor *borderline* seroso típico con sólo áreas focales micropapilares. Es de destacar que diez de los 11 casos tenían implantes invasores. Sin embargo, en siete casos los autores señalan que los implantes eran de patrón micropapilar parecido al tumor primario, y en cuatro de estos siete también se asociaba

un patrón de implante invasor clásico. La frecuencia de recurrencia invasora en los pacientes con carcinoma micropapilar seroso fue del 45% en contraste con el 4% en los *borderline* típicos con implantes no invasores. Debe señalarse que sólo tres casos de *borderline* típico presentaban implantes invasores. Según los autores, siempre que un muestreo adecuado en el tumor primario no demuestre invasión, estos casos deberían interpretarse como tumores serosos proliferativos atípicos con carcinoma seroso extraovárico concomitante. Los tumores sin invasión en el tumor primario pero con patrón micropapilar deberían designarse como carcinomas micropapilares serosos, mientras que los tumores serosos de patrón típico sin patrón invasor ni micropapilar deberían identificarse como tumores serosos atípicos proliferantes. La alta recurrencia y mortalidad de pacientes con carcinoma micropapilar seroso y tumores serosos con implantes invasores según estos autores indicaría que estos casos deberían tratarse de forma similar a mujeres con carcinomas serosos en estadio avanzado.

Eichhorn y cols. (5) describen 40 casos micropapilares exclusivamente no invasores y los comparan con 44 casos clásicos. Observan una mayor frecuencia de estadios avanzados, destacando que el 48% eran estadios II o III comparados con sólo el 35% en el grupo de tumores *borderline* típicos (4). En general en la literatura se

señala que los tumores *borderline* son estadios II o III en el 32% (1). También observan una mayor frecuencia de casos bilaterales y crecimiento en superficie, tal y como señalaban Seidman y Kurman (7). En la serie de Eichhorn (5), en un seguimiento de al menos cinco años, 11 casos en estadio I sobrevivieron sin enfermedad; un caso recurrió con un tumor pélvico a los 2,8 años y vive a los 3,3 años; ocho casos en estadios II o III sobreviven sin enfermedad, y un caso en estadio III con implantes invasores murió. Ningún paciente con tumor micropapilar e implantes peritoneales no invasores tuvo enfermedad progresiva. Sobre la base de estos datos los autores opinan que los tumores serosos no invasores con patrón micropapilar, cribiforme o mixto pueden acompañarse de implantes peritoneales invasores más frecuentemente que los serosos típicos, y en estos casos la enfermedad puede ser progresiva y fatal. Según estos autores no hay una evidencia de que los tumores con patrón micropapilar en estadio I o con implantes invasores o no invasores se comporten peor que el *borderline* seroso clásico con estas mismas características. Asimismo, parece que tienen mejor pronóstico tanto en estadios II como III que los carcinomas serosos en estos mismos estadios, por lo que los autores recomiendan mantenerlos en la categoría *borderline*.

Hay que destacar que Seidman y Kurman (7) señalan que el 76% de los tumores micropapilares en estadios avanzados tenían implantes invasores comparados con el 16% en la serie de Eichhorn y cols. (5). Nos enfrentamos a una problemática a la hora de comparar estas series ya que los diferentes criterios a la hora de evaluar los implantes peritoneales y catalogarlos como invasores o no invasores pueden determinar los diferentes porcentajes publicados.

Nosotros observamos que tres de los cuatro casos encontrados en nuestra revisión tenían afectación bilateral y/o superficial, en concordancia con los mayores porcentajes de bilateralidad y afectación superficial señalados en otras series. Sólo presentaba al inicio implantes no invasores uno de los tres casos a los que se realizó omentectomía. Los cuatro casos, tres de los cuales recibieron quimioterapia, han evolucionado favorablemente aunque el seguimiento sólo fue mayor de cinco años en un caso.

Katabuchi y cols. (8) evaluaron la expresión inmunohistoquímica de la proteína p53 y determinaron por PCR las mutaciones del gen p53 en 18 casos de carci-

noma micropapilar seroso sin invasión estromal comparándolos con tumores *borderline* serosos clásicos y carcinomas serosos típicos. La mayoría de los carcinomas micropapilares serosos presentaban positividad de moderada intensidad en >50% de las células, mientras que en los tumores clásicos sólo un número pequeño de células se teñían débilmente. La mayoría de los carcinomas serosos típicos presentaban una tinción positiva muy intensa y difusa o no se teñían. Los tumores micropapilares y los *borderline* típicos no presentaron en los casos analizados mutaciones de la proteína p53 a diferencia del carcinoma seroso clásico. Según los autores estos datos apoyarían la hipótesis de que los tumores micropapilares representan un cuadro distintivo.

La terminología en los tumores serosos ováricos no invasores se enfrenta al dilema que plantea el 10% a 20% de casos que presentan un curso clínico progresivo, con implantes peritoneales y fallecimiento de los pacientes en cinco años. El término *borderline* se sigue utilizando en la clasificación WHO de 1999; sin embargo, ya que en los raros casos de recurrencia el pronóstico es usualmente malo, autores como Silva, Scully y Dietel recomiendan mantener la expresión de tumor seroso ovárico de bajo potencial maligno. Esta terminología pone sobre aviso al cirujano para la obtención de biopsias peritoneales y para la realización de un seguimiento correcto. En cuanto al carcinoma micropapilar seroso, en el cual se describen más implantes peritoneales y mayor enfermedad progresiva, la WHO ha tomado nota del patrón micropapilar aunque sin etiquetarlo como cuadro separado (9, 10).

Pensamos que el tumor seroso ovárico con características micropapilares y/o cribiformes presenta dificultades diagnósticas, no sólo en reconocer el patrón histológico por su escasa frecuencia en forma de presentación difusa tumoral sino también por su asociación con el patrón *borderline* típico. Esta asociación puede ser incluso focal. Es de destacar la presencia de áreas histológicas de tumor micropapilar no invasor en cinco de los nueve casos de tumores micropapilares con invasión estromal que Burks y cols. (4) describen. Además los autores señalan que en una revisión de más de 350 casos de tumores *borderline* sin patrón micropapilar sólo un caso tenía transición histológica a carcinoma invasor. Todos estos datos, aunque llamativos, se enfrentan a la difícil tesitura de separar tumores ováricos con patrón micropapilar sin invasión estromal del rango de los tu-

mores *borderline*, y situarlos en el rango de los carcinomas. Probablemente, y vistas las diferencias en las primeras series, necesitaremos otros estudios retrospectivos así como prospectivos amplios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bell D, Weinstock MA, Scully RE. *Peritoneal implants in ovarian serous borderline tumours. Histological features and prognosis.* Cancer 1988; 62: 2212-2222.
2. De Nictolis M, Montironi R, Tommasoi S y cols. *Serous borderline tumours of the ovary. A clinicopathologic, immunohistochemical, and quantitative study of 44 cases.* Cancer 1992; 70: 152-160.
3. McCaughey WTE, Kirk ME, Lester W, Dardick I. *Peritoneal epithelial lesions associated with proliferative serous tumours of the ovary.* Histopathology 1984; 8: 195-208.
4. Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ. *Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumours.* Am J Surg Pathol 1996; 20: 1319-1330.
5. 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.
6. Pettersson F. Annual report of the results of treatment in gynecological cancer. International Federation of Gynecology and Obstetrics, Stockholm 1991.
7. 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.
8. Katabuchi H, Tashiro H, Cho KR, Kurman RJ, Ellenson LH. *Micropapillary serous carcinoma of the ovary: An immunohistochemical and mutational analysis of p53.* Int J Gynecol Pathol 1998; 17: 54-60.
9. Silva EG, Kurman RJ, Russell P, Scully RE. *Symposium: Ovarian tumors of borderline malignancy.* Int J Gynecol Pathol 1996; 15: 281-303.
10. Dietel M, Hauptmann S. *Serous tumors of low malignant potential of the ovary. 1. Diagnostic pathology.* Virchows Arch 2000; 436: 403-412.