



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE MEDICINA

COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO "DR. JOSÉ ANTONIO O'DALY"

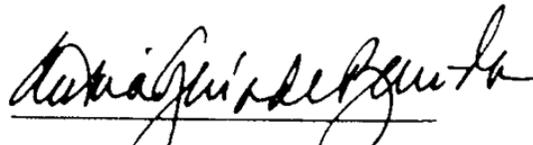
TUMORES MUCINOSOS DEL OVARIO. ESTUDIO CLÍNICO-PATOLÓGICO

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Anatomía
Patológica

Ana Isabel Perdomo Gallípoli

Tutor: Victoria García de Barriola

Caracas, diciembre 2014



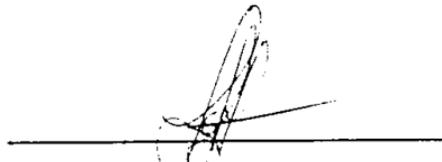
Dra. Victoria García de Barriola.

Tutor.



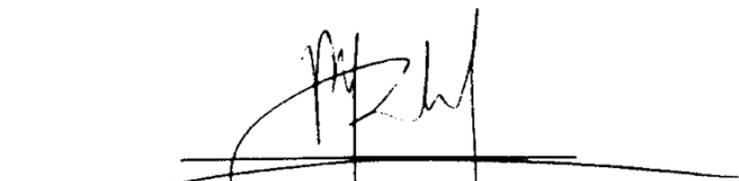
Dra. Maria Eugenia Orellana.

Directora del curso de especialización en Anatomía Patológica.



Dra. Leticia Hamana.

Coordinadora del curso de especialización en Anatomía Patológica.



Dr. Pablo Dabed Ramírez.

Asesor.

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	27
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	37
REFERENCIAS	53
ANEXOS	62

TUMORES MUCINOSOS DEL OVARIO. ESTUDIO CLÍNICO-PATOLÓGICO

Ana Isabel Perdomo Gallípoli, C.I. 15.178.452. Sexo: Femenino, E-mail: anaperdomogallipoli@gmail.com. Telf: 0416-8207123. Dirección: Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly. Curso de Especialización en Anatomía Patológica;

Tutor: **Victoria García de Barriola**, C.I. 4.075.368. Sexo: Femenino, E-mail: vickygbarriola@gmail.com. Telf: 0414-3271989. Dirección: Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly. Especialista en Anatomía Patológica.

RESUMEN

Objetivo: Caracterizar los aspectos clínico-patológicos de los tumores mucinosos primarios del ovario, a través del estudio de los casos diagnosticados en el Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly” (Universidad Central de Venezuela). **Métodos:** Se seleccionaron 113 biopsias diagnosticadas como tumores mucinosos primarios del ovario durante el periodo 2000 al 2012. **Resultados:** Se estudiaron 113 biopsias de tumores mucinosos del ovario, en el Instituto Anatomopatológico en un periodo de 12 años. Según clases: las lesiones benignas representaron 79%, seguido por los carcinomas en 16%, y por último los tumores borderline en 5%. El subtipo histológico intestinal fue más frecuente, 62,8%. Ambos subtipos histológicos de carcinomas mucinosos se presentaron en estadio I. Los de tipo intestinal fueron principalmente de bajo grado (64,2%), mientras que los de tipo seromucinoso sobre todo de alto grado (75%) y en mujeres más jóvenes. Los tumores de tipo intestinal presentaron asociación con: tumor de Brenner en 7% y teratoma quístico maduro en 7%. Los tumores de tipo seromucinosos con endometriosis en 11.9%. **Conclusiones:** Al igual que en investigaciones previas, en este estudio se observaron diferencias morfológicas y clínicas entre los subtipos histológicos de tumores mucinosos. Además se encontró asociación entre: el tumor mucinoso de tipo intestinal con tumor de Brenner y teratoma quístico maduro. Así como, los tumores de tipo seromucinoso con endometriosis. Todos estos hallazgos sugieren una vía de tumorigenesis diferente para ambos subtipos histológicos con implicaciones clínicas de importancia, que requieren futuros estudios.

Palabras claves: Ovario, tumor, mucinoso, intestinal, seromucinoso, endometriosis.

ABSTRACT

MUCINOUS TUMORS OF THE OVARY. A CLINICALPATHOLOGICAL STUDY.

Objective: To characterize the clinical and pathological aspects of the primary mucinous ovarian tumors diagnosed in the Institute of Pathology “Dr. José A. O’Daly” (Central University of Venezuela). **Methods:** 113 biopsies diagnosed as primary mucinous tumors of the ovary during the period 2000 to 2012 were selected. **Results:** 126 biopsies mucinous tumors of the ovary were studied over a period of 12 years. Benign lesions accounted for 79%, followed by carcinomas in 16%, and finally borderline tumors by 5%. The intestinal subtype was more frequent, 62.8%. Both histological subtypes of mucinous carcinomas were in stage I. The intestinal were mainly low-grade (64.2%), while those of type seromucinoso were high grade tumors (75%) and occurred in younger women. Intestinal type tumors showed association with: Brenner tumor in 7% and mature cystic teratoma in 7%. Seromucinosos type tumors showed association with endometriosis in 11.9%. **Conclusions:** As in previous research, this study establishes clinics and morphological differences between the histological subtypes of mucinous tumors. Association between mucinous tumor of intestinal type with Brenner tumor and mature cystic teratoma also was found. Tumors of seromucinoso type were associated with endometriosis. All these findings suggest a different way of tumorigenesis for the two histological subtypes of mucionus tumors with important clinical implications that require further investigations.

Keywords: Ovarian tumor, mucinous, intestinal, seromucinoso, endometriosis.

INTRODUCCIÓN

Los tumores epiteliales del ovario son la neoplasia más frecuente de este órgano, y representan alrededor del 58% de todos los tumores ováricos. Dentro de esta categoría los cistoadenomas seroso y mucinoso son los más comunes, y juntos son el 30% de todos los tumores del ovario. Por su parte, los carcinomas representan el 90% de los tumores malignos⁽¹⁻⁴⁾.

Los tumores epiteliales ocurren principalmente en mujeres en edad reproductiva o pasada esta, y son poco comunes en niñas y adolescentes⁽¹⁻⁴⁾.

El carcinoma de ovario es la sexta causa de cáncer en mujeres y es, aproximadamente, el 30% de todas las neoplasias malignas del aparato genital femenino a nivel mundial^(1,2). La tasa de incidencia es mayor en los países industrializados, donde son casi igual de frecuentes que los carcinomas de cuello uterino y de endometrio⁽¹⁻³⁾.

Histológicamente están constituidos por uno o más tipos de epitelio y su comportamiento biológico varía según el tipo histológico. Adicionalmente se clasifican en benigno, tumor borderline o de malignidad fronteriza y maligno^(1,4).

Los tumores mucinosos, son neoplasias epiteliales que se definen por la presencia de mucina intracitoplasmática, pudiendo recordar a las células gastrofoveolares, intestinales, o endocervicales^(1,4).

El cistoadenoma mucinoso es el tumor mucinoso más común del ovario. El carcinoma mucinoso y el tumor borderline, son menos frecuentes^(1,4).

Planteamiento y delimitación del problema

Dado que los tumores mucinosos del ovario han sido los menos estudiados de todos los tumores epiteliales, posiblemente por su baja frecuencia y su tasa de mortalidad mucho menor^(1,2,4,5), se plantea identificar ¿cuál es su verdadera incidencia en nuestro Instituto?

Adicionalmente, con la revisión de estos casos, se buscarán las lesiones señaladas como posibles precursores de los estos tumores, comprendidas por las siguientes: nidos de células transicionales (con presencia o no de tumor de Brenner), teratoma quístico maduro y endometriosis. Siendo estas lesiones una importante y potencial teoría sobre el origen de los tumores mucinosos, y ha sido recientemente propuesta en los estudios morfológicos y de biología molecular a nivel mundial ⁽⁶⁾.

Esto pudiera contribuir, aunque sea de forma descriptiva, al mejor entendimiento de la enfermedad y a establecer correlaciones de importancia entre los datos clínicos y morfológicos. Además de aportar, una información actualizada y útil para la práctica médica e investigaciones futuras.

En este trabajo se revisaron todos los casos (datos clínicos y preparados histológicos) de los tumores mucinosos primarios del ovario diagnosticados en el Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly” de la Universidad Central de Venezuela, en el período de Enero de 2000 a Diciembre de 2012.

Justificación e importancia

En Venezuela, los estudios sobre tumores mucinosos primarios del ovario han sido pocos, y se desconoce su verdadera frecuencia en nuestro país. Debido a esto, es necesario realizar nuevas investigaciones epidemiológicas, clínicas y patológicas. Con esta motivación se realizó este trabajo, para conseguir datos actualizados y necesarios para el diagnóstico oportuno de estos tumores, adaptados a las situaciones y condiciones de nuestro país.

Por otra parte, los actuales modelos de histopatogénesis del cáncer de ovario han dado nuevas luces sobre los posibles orígenes de los tumores mucinosos. Muchos de estos estudios proponen: los nidos de células transicionales (con presencia o no de tumor de Brenner), las células germinales del teratoma quístico maduro y la endometriosis, como posibles precursores y las claves para entender el inicio de estos tumores ^(6 - 9). Con este estudio se investigará, también, las relaciones entre los tumores mucinosos y estas lesiones, con la intención de encontrar, igualmente, datos de importancia clínica.

Antecedentes

Los estudios sobre los tumores mucinosos del ovario en Venezuela son escasos.

En 1997 Estrada et al ⁽¹⁴⁾, realizaron un trabajo de análisis morfológico de los tumores epiteliales malignos del ovario en el Instituto Anatomopatológico de la Universidad Central de Venezuela. Revisaron 261 casos entre los años 1987 y 1994. Con respecto a los tumores mucinosos encontraron que únicamente 4 casos se diagnosticaron como carcinoma mucinoso.

Posteriormente en el 2007, Jiménez ⁽¹⁵⁾ realizó un estudio de diez años sobre tumores metastásicos al ovario. Encontró que el 52% de los casos estudiados correspondían a carcinomas mucinosos primarios del tubo gastrointestinal, de los cuales la mayoría fueron tumores de Krukenberg y en segundo lugar carcinoma mucinoso.

Con respecto al estudio de las lesiones precursoras, en el año 2012 Rebolledo et al ⁽¹⁶⁾, publicaron un trabajo de dos casos de teratomas quísticos maduros del ovario, en los cuales se observó malignización. Uno de los casos estaba asociado a un tumor mucinoso borderline.

Marco teórico

En el mundo, el cáncer de ovario es la sexta causa más frecuente de cáncer y la séptima causa de muerte por esta enfermedad. Anualmente se presentan alrededor de 204.000 nuevos casos y 125.000 defunciones. Además, es la neoplasia ginecológica que produce mayor número de fallecimientos ⁽²⁾.

En general, el cáncer de ovario es más común en los países industrializados donde la paridad es baja, y la incidencia es diferente según el grupo étnico que se estudie. Las mujeres caucásicas presentan altas tasas de incidencia en comparación con mujeres negras y asiáticas. ⁽¹⁷⁾

Durante las últimas décadas se ha reportado un incremento de la incidencia mundial de los tumores del ovario ⁽¹⁷⁾.

Los tumores borderline o de bajo potencial maligno tiene una baja prevalencia mundial. Sumado a esto, los datos epidemiológicos de incidencia poblacional son escasos ⁽¹⁸⁾. En países como Suecia, donde los tumores de ovario son muy frecuentes, la incidencia de los tumores borderline es de 6,6 por cada 100.000 ⁽¹⁹⁾.

En Venezuela, el cáncer de ovario es el tercero más frecuente de la esfera ginecológica, después del carcinoma de cuello uterino y de endometrio ⁽²⁰⁾.

Durante el año 2011 hubo 10.905 muertes por cáncer en mujeres en Venezuela. Siendo el cáncer ginecológico la primera causa de muerte en las edades reproductiva (25 - 44) y post menopáusica (45 - 64). De estas muertes, 458 (3,8%) fueron por cáncer de ovario ⁽²⁰⁾.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud para el año 2012, Venezuela tiene una tasa de incidencia de cáncer de ovario de 5,1 por cada 100.000 habitantes, con un riesgo acumulativo de 0,52% ⁽²¹⁾.

Los estudios epidemiológicos de los tumores mucinosos del ovario en Venezuela son inexistentes. La incidencia real se desconoce, sin embargo se presume que debe ser parecida a la reportada en los países latinoamericanos ⁽²¹⁾.

A través de los años de investigación se han identificado muchos factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de ovario. Muchos estudios han demostrado que el cáncer de ovario se incrementa con la edad. La edad es un factor de riesgo independiente ^(22, 23). La edad promedio de aparición varía sustancialmente según las formas de patogénesis de los carcinomas y la presencia o no de síndromes hereditarios ⁽²⁴⁾.

La literatura sugiere que los factores reproductivos son importantes elementos predisponentes en el cáncer de ovario. Estos son la paridad, el uso de anticonceptivos orales, menarquía temprana, menopausia tardía y el embarazo como factor protector para algunos tipos de cáncer ⁽²⁵⁾.

Se considera que la ovulación es uno de los principales factores de riesgo. La teoría de que la ovulación incesante interviene en el desarrollo del cáncer de ovario, es ampliamente conocida y aceptada por muchos autores. Se piensa que la ovulación constante traumatiza repetidamente la superficie epitelial del ovario, lo que estimula la proliferación y formación de

un medio que predispone a la transformación maligna de este epitelio de superficie. Esta hipótesis es apoyada por las observaciones estadísticas de correlación entre el número de ovulaciones (años de edad reproductiva ininterrumpida por embarazos o por uso de anticonceptivos orales) y el riesgo de cáncer de ovario ^(26, 27).

Patogénesis y biología molecular del carcinoma de ovario

Hasta hace poco tiempo se pensaba que las neoplasias epiteliales del ovario seguían una secuencia continua de transformación de benigno, borderline y maligno, independientemente del tipo histológico ⁽⁶⁾.

Actualmente, en base a los datos moleculares y clínico-patológicos, se sabe que no es así para muchos de los carcinomas. Los nuevos modelos de histopatogénesis dividen estos tumores en dos grandes categorías, tipo I y tipo II. Esta clasificación se refiere a las vías de tumorigénesis. Posiblemente este sistema estará sometido a constantes cambios en los años venideros según se produzcan más avances ^(6, 10 - 13).

Los carcinomas tipo I son tumores de bajo grado, relativamente indolentes que se originan de un precursor conocido (como: tumor proliferante atípico o borderline, endometriosis, entre otros) y se presentan clínicamente con mayor frecuencia en estadio I. Los tumores tipo I incluyen: el carcinoma mucinoso, el carcinoma seroso de bajo grado, carcinoma endometriode de bajo grado, y tentativamente el carcinoma de células claras ^(6, 10 - 13).

Los tipo I, por lo general, presentan mutaciones somáticas recurrentes en genes que codifican proteínas cinasas específicas y otras señales moleculares. Estas mutaciones recurrentes pueden ser posibles objetivos para terapias específicas dirigidas. Entre estos se encuentran KRAS, BRAF, PIK3CA, y ERBB2. Los otros genes presentes en estos carcinomas, con mutaciones que codifican otras señales moleculares específicas, son PTEN y CTNNB1 (β -catenina) ⁽⁶⁾.

Los carcinomas tipo II son neoplasias de alto grado, muy agresivas. La gran mayoría corresponden al carcinoma seroso de alto grado. Generalmente, al momento del diagnóstico se encuentran en estadios avanzados (III o IV) ^(6, 28).

El carcinoma seroso de alto grado representa el 70% de todos los carcinomas de ovario y es responsable del 90% de las muertes por cáncer de ovario. Por lo tanto los carcinomas del ovario tipo II son la primera causa de neoplasias malignas del ovario y la mayor causa de muerte ^(6, 29, 30).

Más del 75% de los tumores tipo II tienen la mutación TP53, inclusive en aquellos casos de carcinoma en estadio I. Lo que implica que el carcinoma seroso es un tumor de alto grado tanto morfológicamente como a nivel molecular ^(6, 31).

La identificación de anormalidades genéticas compartidas en algunos tipos histológicos de carcinomas de ovario, y la identificación de las lesiones precursoras y asociadas, son hechos claves para el entendimiento de las vías de patogénesis del cáncer ^(6, 10 - 13).

Lesiones precursoras en el cáncer de ovario

La mayoría de las lesiones precursoras en el cáncer de ovario son desconocidas. Además, el estudio de estos precursores es difícil, ya que los ovarios no son órganos accesibles para screening. Por otro lado, la mayoría de los carcinomas se presentan en estadios avanzados, obliterando y haciendo irreconocible cualquier lesión precursora que pudiera estar presente. La identificación de lesiones precursoras está basada en el examen microscópico completo del espécimen, lo que hace prácticamente imposible observar la historia natural de la enfermedad ⁽³²⁾.

Los quistes simples son los precursores más aceptados para los tumores epiteliales. Son hallazgo frecuente en la corteza de los ovarios normales. El origen de estas inclusiones es desconocido, se ha planteado que se forman por la reparación del epitelio de superficie dañado por la ovulación ⁽³³⁾. Otros autores proponen que estos quistes provienen del epitelio de la fimbria tubárica, la cual es muy cercana por aposición a la superficie del ovario. Estos quistes de inclusión con epitelio mucinoso son un hallazgo extremadamente infrecuentes ⁽³⁴⁾.

La endometriosis es la lesión precursora para el cáncer de ovario más documentada y mejor entendida. Es una patología común y está presente en el 10% de las mujeres en

edad reproductiva. El riesgo de transformación maligna de la endometriosis es muy bajo. En el ovario parece ser significativamente más propensa a sufrir estos cambios que en cualquier otra parte, y se asocia en más de 20% al cáncer de ovario. ^(35,36).

Los carcinomas que se originan de la endometriosis son tipo I, principalmente el carcinoma endometriode y de células claras, lo que implica que son de crecimiento lento. Actualmente no existen datos suficientes que relacionen la patogénesis del carcinoma mucinoso con la endometriosis. Sin embargo, algunas investigaciones han encontrado que el tumor mucinoso borderline de tipo seromucinoso está asociado a endometriosis ^(37 - 40).

Por último, se ha demostrado por estudios moleculares que, los tumores borderline son lesiones precursoras para los tumores tipo I (carcinomas serosos de bajo grado, endometrioides y mucinosos) ^(6, 10 - 13).

Factores hereditarios

Por lo menos el 10% de los carcinomas del ovario se originan en mujeres con predisposición genética autosómica dominante. El carcinoma hereditario de ovario se ha descrito recientemente. Tres grupos de predisposición genética se han identificado para el carcinoma de ovario, e incluyen: cáncer de ovario de sitio específico, cáncer de ovario/mama hereditario y cáncer colorectal no-poliposis hereditario (Síndrome de Lynch II) ⁽⁴¹⁾.

Ni los tumores mucinosos, ni ninguna variedad de tumores borderline se han encontrado en estos grupos de predisposición genética. Prácticamente todos los casos asociados a mutaciones parecen ser carcinomas serosos de alto grado ⁽⁴²⁾.

Tumores mucinosos

Los tumores mucinosos primarios del ovario incluyen: el cistoadenoma, el tumor borderline o proliferante atípico y el carcinoma en ese orden de frecuencia ⁽¹⁾.

El cistoadenoma y el tumor borderline son no invasivos, e histológicamente se distinguen por el grado de complejidad arquitectural y la proliferación epitelial de este último. El carcinoma se define por la presencia de invasión al estroma ^(1,4).

Además existen otras tres entidades dentro de los tumores mucinosos, el cistoadenoma con proliferación epitelial focal, el tumor borderline con carcinoma intraepitelial y tumor borderline con carcinoma microinvasor. Lo que sugiere un posible continuo progresivo en la secuencia de la carcinogénesis mucinosa del ovario ^(1,43).

Los carcinomas mucinosos metastásicos se observan con alta frecuencia en el ovario. Son principalmente de origen gastrointestinal, como por ejemplo, el tumor mucinoso de bajo grado de malignidad del apéndice. Estas entidades pueden simular tumores mucinosos primarios ⁽⁴⁴⁾.

Cistoadenoma mucinoso

El cistoadenoma mucinoso representa el 13% de todas las neoplasias benignas del ovario. Es unilateral en el 95% de los casos, y la edad media de aparición es alrededor de los 50 años. Macroscópicamente es un tumor quístico uni o multilocular, de tamaño variable (2 a 30 cm). La cápsula tumoral es gruesa y blanquecina y al corte es de contenido mucoso ^(1,4).

El 80% de los cistoadenomas mucinosos, son de tipo intestinal. Histológicamente, esta lesión está compuesta por quistes y glándulas revestidas por epitelio mucinoso simple, que recuerda al epitelio de las foveolas gástricas o un epitelio intestinal que contiene células caliciformes. En general, el epitelio carece de atipias ^(1,4).

El cistoadenoma mucinoso puede presentar áreas de epitelio proliferante, que recuerda a los tumores proliferantes atípicos (borderline), estas áreas deben ser menores del 10% de la

superficie total tumoral. A estos casos se les denomina cistoadenoma mucinoso con proliferación focal o con atipia focal ^(45, 46).

Las calcificaciones son poco frecuentes en el cistoadenoma. Suelen ser espiculadas, más que psamomatosas. Otros hallazgos histológicos relativamente comunes en 40 a 50% de los casos son: mucífagos, células pseudoxantomatosas y células del estroma luteinizadas ^(1, 4).

El pseudomixoma ovarii, que consiste en mucina acelular disecando el estroma del tumor y/o el parénquima ovárico adyacente, se observa en el 10% de los casos. Este rasgo se observa principalmente del cistoadenoma mucinoso de tipo intestinal ^(1, 4, 47).

El otro tipo de cistoadenoma mucinoso muestra un epitelio endocervical. Habitualmente se le denomina de tipo endocervical; también se utilizan los términos: de tipo mülleriano y/o cistoadenoma seromucinoso. Macroscópicamente es un quiste uni o multilocular, y microscópicamente suele tener una arquitectura papilar, en contraste con el patrón puramente glandular de los de tipo intestinal. El epitelio recuerda al epitelio mucoso endocervical con células columnares con mucina apical y un núcleo basal; aunque, pueden presentar también en una proporción menor al 10% otros epitelios como seroso ciliado, endometriode, escamoso, entre otros ^(1, 4, 47, 48).

Muchos autores no utilizan el término endocervical ya que, el epitelio endocervical es muy parecido al epitelio gástrico foveolar ⁽⁴⁸⁾. En el presente trabajo se tomo en consideración este hecho y se utilizó el término “seromucinoso” para todas las clases de tumores mucinosos de este tipo (cistoadenoma, tumor borderline y carcinoma).

Cuando la neoplasia mucinosa benigna es sólida y de aspecto adenofibromatoso, se le denomina adenofibroma mucinoso; y este último es mucho menos frecuente que el cistoadenoma. ^(1, 4)

El cistoadenoma y el adenofibroma mucinoso pueden tener recurrencia si son incompletamente resecados. La ruptura tumoral durante el acto quirúrgico no se ha asociado con recurrencia. ⁽¹⁾

Tumor mucinoso proliferante atípico, de bajo grado de malignidad o borderline

La Conferencia de Tumores Borderline de Ovario, en el 2003, estableció los términos: tumor mucinoso proliferante atípico, tumor mucinoso borderline y tumor mucinoso de bajo potencial maligno como sinónimos, con el fin de unificar y establecer la adecuada nomenclatura ^(45, 46).

Al igual que el cistoadenoma mucinoso, el tumor mucinoso borderline puede ser de tipo intestinal o de tipo seromucinoso (mülleriano o endocervical) ^(1, 4).

El tumor mucinoso borderline de tipo intestinal suele ser una lesión de gran tamaño con un promedio de 20 a 22 cm, quístico y multilocular. En un 95% de los casos son unilaterales. Los lóculos usualmente están llenos de material mucinoso y la pared interna suele ser lisa, sin evidencia de formaciones papilares ^(1, 4).

En el estudio microscópico del subtipo intestinal, los quistes están delineados por un epitelio mucinoso gastrointestinal estratificado y con características de proliferación. Puede mostrar crecimientos papilares eventualmente, y frecuentemente villoglandulares o gemaciones entre las glándulas. Los núcleos tienen grados variables de atipia (usualmente leve a moderada) y por definición no hay invasión estromal ^(1, 4).

El comportamiento clínico de este tumor es benigno. La gran mayoría de los tumores mucinosos borderline de este subtipo son de buen pronóstico. En la literatura se han reportado menos del 1% de muertes debido a la enfermedad. En estudios actuales se habla hasta del 100% de supervivencia ^(45, 49, 50).

Raramente, el tumor mucinoso borderline está asociado a colecciones de mucina en el peritoneo pélvico, con o sin fragmentos de epitelio mucinoso benigno; este hallazgo no debe considerarse como implantes peritoneales y se debe probablemente a la ruptura de la cápsula del tumor ^(51 - 52).

El tumor mucinoso proliferante atípico de tipo seromucinoso o mülleriano (endocervical) se diferencia del de tipo intestinal en el aspecto macroscópico, microscópico y en el marcaje de inmunohistoquímica. Este tumor es mucho menos común, más pequeño y con mayor frecuencia bilateral ^(53 - 55).

Tiene una arquitectura papilar, más que glandular. Estas papilas son menos prominentes que en los tumores borderline serosos y están revestidas principalmente por epitelio mucinoso de aspecto endocervical. También, puede presentar en menos del 10%, una combinación de epitelios: seroso ciliado, endometrioide, escamoso entre otros. Estos tumores muestran también abundante a moderado infiltrado inflamatorio mixto con polimorfonucleares neutrófilos ^(53, 55).

El término “seromucinoso” es más adecuado que “de tipo endocervical”, ya que refleja las características morfológicas y de comportamiento que comparte con el tumor borderline seroso. Este tumor es de buen pronóstico, incluyendo aquellos que presentan implantes, carcinoma intraepitelial o carcinoma microinvasivo ^(43, 53, 56, 57).

Carcinoma mucinoso intraepitelial

Los criterios diagnósticos del carcinoma intraepitelial son citológicos y arquitecturales, además de la premisa de que no se observa invasión al estroma. Esta lesión se describe como áreas con sobrecrecimiento del epitelio tumoral, mayor atipia nuclear, pseudoestratificación, proliferación intraglandular, patrón cribiforme, formación de puentes interglandulares, presencia de micropapilas y/o patrón sólido, presente en un tumor borderline o en un cistoadenoma mucinoso. ^(47, 49, 50, 58).

Anteriormente este carcinoma fue llamado carcinoma no invasivo, luego carcinoma intraglandular y por último, en 1999, la OMS adoptó el término de carcinoma intraepitelial ^(45, 47, 49, 58).

El carcinoma intraepitelial es de excelente pronóstico, con aproximadamente 95% de sobrevida y algunos autores mencionan incluso el 100% ^(45, 49 - 58). En ocasiones, los carcinomas intraepiteliales no son fáciles de interpretar, debido a que pueden presentarse en múltiples áreas contiguas simulando un carcinoma mucinoso bien diferenciado con patrón de invasión expansivo. Ante esta situación, muchos autores prefieren considerar el diagnóstico de carcinoma invasor; ya que, el carcinoma intraepitelial es la lesión precursora inmediata de este último ^(11, 47).

Carcinoma mucinoso microinvasor

El tumor borderline mucinoso con foco de carcinoma microinvasor es muy infrecuente. La microinvasión se define como pequeños focos de invasión estromal, determinada por la presencia de células epiteliales únicas, estructuras glandulares (simples, confluentes o cribiformes) o pequeños grupos o nidos de células mucinosas ^(45, 49 - 58).

El tamaño de la microinvasión varía según el autor ^(45, 47). Generalmente se considera la microinvasión como un foco individual menor o igual de 3 mm en dimensión máxima, o un foco individual menor a 10 mm² de área (sin que ninguna de las dos dimensiones exceda los 3 mm) ^(49, 57). Otros investigadores utilizan un máximo de 2mm ⁽⁵⁰⁾ o 5 mm ^(45, 58), y el número de focos permitido no está establecido.

Por ahora no existen estudios que validen o demuestren el valor pronóstico del tamaño y número de focos. En base a estudios de seguimiento clínico, su comportamiento es incierto y se desconoce si existe recurrencia o muerte por la enfermedad ^(45, 47, 49 - 58).

En cuanto a la capacidad de metástasis de este tumor no ha sido bien documentada. Sin embargo, se cree que es menor que la de su contraparte seroso ⁽⁴⁵⁾.

Tumores mucinosos asociados a pseudomixoma peritoneal

El pseudomixoma peritoneal se define como la presencia de mucina, ya sea en forma de ascitis o nódulos mucosos adheridos a la superficie peritoneal. Recientemente se ha considerado al pseudomixoma peritoneal como un síndrome clínico-patológico en el cual una ascitis mucinosa está acompañada de una neoplasia mucinosa de bajo grado de malignidad ⁽⁵²⁾. Hay evidencia, por estudios de moleculares e inmunohistoquímicos, que virtualmente todos los casos de pseudomixoma peritoneal son derivados de tumores mucinoso del tracto gastrointestinal bajo, principalmente el tumor de bajo grado malignidad del apéndice, y que el compromiso del ovario es secundario ^(51, 52, 59).

Es muy importante tener en cuenta este hecho, especialmente en la consulta intraoperatoria, donde el diagnóstico de un pseudomixoma peritoneal con un tumor mucinoso

del ovario debe ser indicativo de apendicetomía y de la evaluación del tubo gastrointestinal y pancreatobiliar ^(51, 52, 59).

Actualmente se recomienda el uso del término “adenomucinositis peritoneal diseminada” para el diagnóstico histopatológico específico de estos casos de pseudomixoma peritoneal con tumor mucinoso de bajo grado ^(51, 52, 59). El término pseudomixoma peritoneal queda reservado exclusivamente para la descripción del síndrome clínico ⁽⁶⁰⁾.

Por otro lado y a pesar de lo anteriormente dicho, se han descrito casos de pseudomixoma peritoneal asociado a tumores mucinosos primarios del ovario, y ocurre principalmente cuando el tumor mucinoso se origina de un teratoma quístico maduro ⁽⁶⁰⁾.

Ante la presencia de un pseudomixoma peritoneal, existen características morfológicas que permiten la distinción entre un tumor mucinoso que compromete secundariamente al ovario y un tumor mucinoso primario del ovario. Entre estas se consideran: el tamaño, que en el tumor mucinoso primario es mayor (media de 22 cm) y el tumor mucinoso secundario suele ser más pequeño (media de 14 cm); y la lateralidad, los secundarios en un 80% son bilaterales y el primario ovárico, casi en su totalidad, unilaterales ⁽⁶¹⁾.

También, la localización del tumor en las distintas áreas anatómicas del ovario. Los secundarios suelen encontrarse con mayor frecuencia afectando la superficie y corteza superficial del ovario, y de manera focal o en nódulos; mientras que el tumor mucinoso primario se observa, la mayoría de las veces, sustituyendo totalmente el parénquima ovárico ⁽⁶¹⁾.

Nódulos murales

Las neoplasias mucinosas del ovario de cualquier tipo pueden presentar nódulos murales. Tres variedades de nódulos murales se describen e incluyen: verdaderos sarcomas, nódulos tipo sarcoma y focos de carcinoma anaplásico. En general los nódulos de verdadero sarcoma y de carcinoma anaplásico suelen ocurrir en pacientes mayores, y son de comportamiento agresivo. Morfológicamente, son lesiones de gran tamaño, pobremente circunscritas con una población monótona de células malignas fusiformes para el sarcoma y con diferenciación carcinomatosa para los focos de carcinoma anaplásico ^(1, 4).

Algunos autores consideran los tumores mucinosos con nódulos murales malignos como variantes del carcinosarcoma; son fatales en el 50% de los casos ^(1,4).

El nódulo mural tipo sarcoma se presenta en mujeres más jóvenes, es de menor tamaño, bien delimitado, solitario o múltiple. Microscópicamente, está constituido por una población de células heterogéneas, con variada apariencia histológica, tales como: pleomórfica, tipo epulis, con células gigantes multinucleadas, fusiforme, de células gigantes tipo histiocíticas, o una mezcla de estas. La hemorragia, necrosis e inflamación son comunes ^(1,4).

La presencia de los nódulos tipo sarcoma no ha demostrado ningún impacto en el pronóstico de la enfermedad. No es del todo claro si los nódulos murales tipo sarcoma son verdaderas neoplasias o una reacción secundaria a la hemorragia o a la mucina de los quistes rotos. En la inmunohistoquímica son similares a los verdaderos sarcomas, ya que son reactivos a la vimentina de forma fuerte y difusa, y citoqueratina débil y focal ^(1,4).

Carcinoma mucinoso invasor

El carcinoma mucinoso de tipo intestinal es un tumor poco común ^(30, 47, 62). Algunos autores ⁽⁶³⁾ mencionan una frecuencia relativa solo del 3%, en relación a todos los carcinomas del ovario, otros mencionan entre el 6 y 10% ⁽⁶²⁾.

Por lo general, se presenta unilateral, sin evidencia de compromiso de la superficie tumoral y sin enfermedad extra ovárica ^(1, 4, 30).

Macroscópicamente es similar al tumor mucinoso borderline. De gran tamaño (media de 18 a 22 cm), quístico multilocular, de contenido mucoso, con una cápsula blanca lisa. En la pared interna es común encontrar áreas sólidas, focos de hemorragia y necrosis ^(1, 4, 30).

La definición histológica clásica del carcinoma mucinoso requiere la presencia de infiltración destructiva del estroma por epitelio mucinoso maligno. El carcinoma mucinoso de tipo intestinal histológicamente presenta arquitectura bien diferenciada con una variedad de patrones glandulares, con epitelio “entérico”. Incluso pueden observarse células de Paneth,

células neuroendocrinas o células caliciformes; estas últimas no son un requisito para clasificar un carcinoma mucinoso como de tipo intestinal. Es frecuente encontrar áreas adyacentes de tumor borderline ^(1, 4, 30, 62, 63).

El carcinoma mucinoso de tipo seromucinoso (de tipo mülleriano o tipo endocervical) es mucho menos frecuente que el de tipo intestinal. Es clínica y morfológicamente muy parecido al tumor proliferante atípico de este tipo, con la diferencia que presentan invasión destructiva del estroma o suficiente componente de arquitectura compleja (papilar o crecimiento glandular confluyente) para calificar como carcinoma ^(43, 48).

Grado histológico

No existe un sistema de gradación establecido para los carcinomas del ovario. Los sistemas más comúnmente utilizados son el sistema de gradación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ^(1, 4, 17).

El sistema de la FIGO se basa en las características arquitecturales para la gradación del carcinoma (presencia de estructuras glandulares, papilares y áreas sólidas) y establece tres grados de diferenciación. El grado 1 corresponde a tumores con componente sólido menor al 5%, el grado 2 con componente sólido mayor del 5% hasta 50%, y el grado 3 mayor del 50% de componente sólido. El sistema de gradación de la OMS está basado tanto en las características arquitecturales como citológicas y contiene igualmente tres grados de diferenciación ^(1, 4, 17).

En la actualidad hay una tendencia creciente de utilizar diferentes sistemas de gradación para cada subtipo histológico del carcinoma de ovario, y esta práctica ha sido recomendada ampliamente por muchos autores ^(63, 64).

La gradación histológica del carcinoma mucinoso no está bien establecida. En general, este tumor es de bajo grado; y está casi siempre organizado en una arquitectura glandular y/o papilar ^(1,4). En este trabajo se utilizará el sistema de gradación binario (alto y bajo grado),

como se utiliza en el carcinoma seroso, y como se recomienda en las literaturas actualizadas ^(4, 17, 64).

El sistema binario, para establecer el grado histológico, utiliza principalmente la medida morfométrica del área nuclear, de esta forma los carcinomas se clasifican en bajo y alto grado ^(65, 66). En el caso de los carcinomas serosos, el sistema bimodal se basa además en el perfil genético molecular, que distingue el carcinoma seroso de alto grado del de bajo grado ^(6, 67). Para los carcinomas mucinoso no existen estudios que comparen diferencias genéticas sustanciales entre el carcinoma de alto y bajo grado, que permitan una gradación más precisa; y se utilizan simplemente las características morfológicas nucleares ^(4, 64).

Los carcinomas de bajo grado serosos, se caracterizan por un núcleo uniforme con atipia leve a moderada. Los carcinomas de alto grado presentan núcleos con marcada atipia, tamaño y morfología muy variable. El grado nuclear, constituye el discriminador para establecer el grado histológico. Este sistema de gradación binario no requiere de conteo mitótico ^(1, 4, 17, 64).

Muchos estudios no han mostrado correlación entre el grado histológico de los carcinomas mucinosos y su comportamiento, independientemente del estadio clínico. A diferencia de esto, el patrón de invasión parece ser un factor pronóstico más determinante que el grado histológico ^(1, 17, 64).

Patrón de invasión

Se describe que el patrón de invasión del carcinoma mucinoso ovárico es de tipo glandular confluyente o expansivo, y de tipo infiltrativo. En el primero, el componente glandular está muy aglomerado e interconectado como formando un laberinto, con escaso estroma entre las glándulas e invadiendo de una forma expansiva. Este patrón de invasión es muy característico de los carcinomas mucinosos que presentan tumor borderline asociado ⁽⁶⁸⁾.

El patrón de invasión de tipo infiltrativo, que es más característico en los carcinomas mucinosos secundarios, se presenta como pequeños grupos de glándulas o células tumorales que irrumpen y destruyen el parénquima ovárico de una forma desorganizada. En muchas

ocasiones pueden observarse los dos tipos de patrón de invasión en un mismo carcinoma ^(49, 58, 63, 69).

El carcinoma mucinoso con patrón de invasión infiltrativo, tiene peor pronóstico y un curso más agresivo que el carcinoma con patrón de invasión glandular confluyente ^(49, 58, 63, 69).

Los carcinomas mucinosos metastásicos son difíciles de diferenciar de los primarios del ovario y existen ciertas características morfológicas que ayudan en su distinción. Las metástasis son con mayor frecuencia bilaterales, de pequeño tamaño (de 10 a 12 cm), involucran principalmente la superficie ovárica y la cortical superficial. El patrón de infiltración macroscópico suele ser en nódulos y, microscópicamente, el patrón de invasión estromal es infiltrativo destructivo, difuso y al azar ^(44, 58, 63, 70).

Muchos estudios señalan, que un tamaño tumoral menor a 13 cm es un valor predictivo con una exactitud hasta del 90% para el origen metastásico. Sin embargo, muchas metástasis pueden producir tumores de gran tamaño ^(4, 70).

Inmunohistoquímica de los tumores mucinosos

En general, todos los tumores mucinosos del ovario, incluyendo los de tipo intestinal, se caracterizan por expresión difusa para citoqueratina 7 y expresión variable para citoqueratina 20 ⁽⁷¹⁾. También exhiben expresión para CDX2 (nuclear), p16 focal ^(72, 73).

Por otro lado los tumores secundarios originados del tracto gastrointestinal bajo presentan un patrón de inmunohistoquímica con citoqueratina 7 usualmente negativa y citoqueratina 20 positiva difusa ^(60,71).

La inmunohistoquímica es de gran valor para la distinción de los tumores mucinosos primarios y secundarios, especialmente los derivados de colo-recto, tracto pancreático biliar, endocervix y apéndice ^(44, 70).

Reconocer estos tumores como metástasis es especialmente problemático cuando la primera manifestación de la enfermedad es el tumor en el ovario. En general, ante la presencia de un tumor mucinoso del ovario con existencia de enfermedad extraovárica, siempre debe

considerarse primeramente la posibilidad de metástasis, y es necesaria la evaluación clínica para la búsqueda de fuentes ocultas ^(44, 70).

La expresión de los receptores de estrógeno y progesterona se ha estudiado también en los tumores mucinosos primarios del ovario. En un estudio de 154 tumores mucinosos ⁽⁷²⁾, se observó que la expresión de receptores de estrógeno y progesterona fue exclusiva en el tumor proliferante atípico de tipo seromucinoso, mientras que los tumores mucinosos de tipo intestinal de cualquier grado no mostraron casi ninguna expresión. Dado los hallazgos, en este trabajo ⁽⁷²⁾ se propuso que el tumor borderline seromucinoso es una entidad con orígenes distintos a los tumores de tipo intestinal.

Patogénesis, biología molecular y posibles lesiones precursoras de los tumores mucinosos

La patogénesis del carcinoma mucinoso no es bien comprendida. Los cambios moleculares de los tumores mucinosos del ovario no han sido tan bien estudiados como los de los tumores serosos, probablemente por su baja frecuencia ⁽⁶⁾.

Con la exclusión de los carcinomas mucinosos metastásicos, muchos estudios moleculares han analizado un limitado número de casos de auténticos carcinomas mucinosos del ovario, por lo tanto la verdadera prevalencia de las alteraciones moleculares específicas de estos tumores permanece desconocida ^(6, 11, 74, 75).

La mutación del KRAS es una alteración molecular muy común (75% de los casos), y se ha detectado en los diferentes tipos de tumor (cistoadenoma, borderline y maligno), lo que apoya la teoría de un continuo morfológico de progresión tumoral ^(6, 11, 74, 75).

Otros estudios indican, que en aproximadamente 15% de los carcinomas mucinosos hay sobreexpresión y amplificación del gen HER2, no necesariamente asociado a pronóstico pero si al tratamiento de pacientes ⁽⁶⁾.

La mutación del KRAS y la amplificación del HER2 son casi mutuamente excluyentes, aquellos casos donde no se presentan ninguna de las dos anormalidades moleculares suelen ser de peor pronóstico ⁽⁶⁾.

Otros investigadores ⁽⁷⁶⁾, identificaron un patrón de expresión de genes en los tumores mucinosos del ovario utilizando técnicas con microarreglos de oligonucleótidos de alta densidad. Estos genes de mucina (MUC2, MUC3 y MUC17) se expresan en un gran número; pero, a pesar de que son genes característicos para tumores mucinosos, no diferencian el tejido que los originó.

El gen MUC1 codifica una mucina transmembrana que está sobreexpresada en los carcinomas mucinosos y se ha demostrado su influencia en la capacidad de metástasis de este tumor ⁽⁷⁷⁾.

El gen MUC4 codifica una mucina de alto peso molecular de unión de membrana y se expresa de forma aberrante, se utiliza en la clínica como un marcador biológico de cáncer de ovario ⁽⁷⁷⁾.

Los tumores mucinosos de tipo intestinal presentan, además, expresión de genes que codifican marcadores de diferenciación intestinal como CDX1 y CDX2, que son factores de transcripción intestinal-específicos ^(76, 78).

El gen LGALS4 codifica una molécula de adhesión de la superficie de las células intestinales, la cual está sobreexpresada en los carcinomas intestinales. El análisis inmunohistoquímico de la expresión LGALS4 en las neoplasias de ovario, muestra que esta molécula no es detectable en el epitelio normal de la superficie del ovario pero se expresa en niveles altos en el cistoadenoma, tumor borderline y carcinoma mucinoso ⁽⁷⁶⁾.

Lesiones precursoras

Otras teorías se han propuesto para explicar el origen de los tumores mucinosos. A pesar de que el acuerdo general es que las neoplasias mucinosas del ovario se originan de las células de la superficie ovárica. Muchos investigadores se apoyan en el hecho de que no se ha

demostrado la presencia de epitelio mucinoso en ninguna estructura del ovario normal, y que los quistes de inclusión mucinosos o con metaplasia mucinosa son hallazgos muy infrecuentes (79).

En muchos casos se han asociado lesiones de otra índole con los tumores mucinosos y se cree que estas lesiones podrían ser posibles precursores de estos tumores. Entre éstas se mencionan los nidos de células transicionales (con presencia o no de tumor de Brenner), el teratoma quístico maduro y la endometriosis.

Se han comprobado con estudios de biología molecular que las neoplasias mucinosas benignas y borderline son las lesiones precursoras de la mayoría de los carcinoma. Sin embargo, este hecho no ha permitido revelar por completo el enigma del origen de las neoplasias mucinosas (11, 43, 49, 48).

Tumores benignos y borderline mucinosos (continuo morfológico).

Muchos estudios demuestran la coexistencia del carcinoma mucinoso con tumor borderline en 67 al 69 % en el subtipo intestinal (11, 49, 58, 80); y para el carcinoma mucinoso de tipo seromucinoso indican 75 al 100% de coexistencia de tumor borderline de este tipo (11, 43, 48, 80). Estos hallazgos morfológicos sugieren que el carcinoma mucinoso puede originarse de una lesión benigna y/o borderline preexistente (89).

Algunos autores, han observaron similitudes importantes en la sobreexpresión de oncogenes y de genes supresores de tumorogénesis en todo el espectro histológico de los tumores mucinosos. Por ejemplo, la expresión de la mutación del gen KRAS puede presentarse en las diferentes áreas de benigno, borderline y maligno en un mismo tumor, lo que sugiere que esta mutación es un evento temprano en la tumorogénesis de los tumores mucinosos (75, 80 - 82).

Con respecto a la mutación p53, se ha comprobado que es mucho menor en el tumor mucinosos borderline (13%) que en el carcinoma (40%), apuntando a que esta mutación es un evento tardío en la vía de génesis tumoral (80, 81).

Estos estudios proponen que muchos de los carcinomas mucinosos se originan de la secuencia benigno-borderline- maligno con la activación de la vía molecular RAS-RAF por la mutación del gen KRAS ^(75, 80 - 82).

Tumor de Brenner (células transicionales)

Las células transicionales dentro del parénquima ovárico son un hallazgo poco común. Se observan con mayor frecuencia en el peritoneo peri tubo-ovárico y en la serosa de la trompa uterina. Forman pequeños grupos denominados nidos de Walthard ^(17, 83).

Algunos autores defienden la hipótesis de una posible vía de patogénesis de los tumores mucinosos derivada de la neoplasia de células transicionales ⁽⁷⁹⁾. Esto se debe principalmente a que los tumores mucinosos contienen nidos de células transicionales en una frecuencia variable de 16 - 18%. Y, por otro lado, el tumor de Brenner puede presentar células mucinosas en el centro de los nidos de las células transicionales (metaplasia mucinosa), que eventualmente pueden transformarse en quistes con revestimiento mucinoso, iguales a un tumor mucinoso ^(47, 79).

Esta relación entre las neoplasias mucinosas y el tumor de Brenner es enigmática. Este hallazgo es referido también como “componente de tumor de Brenner o tumor de Brenner concurrente”, y casi siempre se observa como un discreto nódulo en los tumores mucinosos ^(47, 79).

En el año 1999 Pejovic et al ⁽⁸⁴⁾, realizaron un estudio molecular para encontrar la relación histogenética entre los tumores de Brenner y los tumores mucinoso. Utilizaron hibridización genómica para analizar estos tumores que se originaban de manera simultánea. Se encontró amplificación de secuencias de 12q14-21 en ambos componentes. La presencia de la misma alteración genética sugirió que puede existir una relación de clonalidad.

Por su parte, el origen histogenético del tumor de Brenner es desconocido; se han propuesto muchos posibles: las células epiteliales de la superficie ovárica, remanentes mesonéfricos, la rete ovarii, nidos de Walthard, teratomas y las propias neoplasias mucinosas.

La mayoría de los estudios se inclinan más por las células de Walthard, debido a la morfología idéntica con las células transicionales del tumor de Brenner ⁽⁷⁹⁾.

Teratoma quístico maduro (células germinales)

En general, como se ha mencionado anteriormente, la gran mayoría de los tumores mucinosos son de origen epitelial. Sin embargo, se presume, que un pequeño porcentaje son de origen germinal. Se menciona una incidencia de 2 al 11% de teratoma quístico maduro asociado a tumores mucinosos ^(60, 85).

El teratoma quístico maduro es una de las neoplasias benignas más frecuentes del ovario y se presenta principalmente en mujeres jóvenes. Histológicamente está constituido por las tres líneas germinales, lo que se expresa en una variedad de epitelios. Comúnmente presenta distintos tipos de epitelios mucinosos; algunas veces estas áreas sufren proliferación, transformación quística y forman tumores mucinosos. ^(1, 4)

En general estos tumores mucinosos de origen germinal presentan un epitelio intestinal columnar hipermucinoso, abundantes células caliciformes y mayor frecuencia de pseudomixoma ovarii. Además, es posible observar estructuras específicas intestinales como células de Paneth y endocrinas, lo que implica un sobrecrecimiento del endodermo del teratoma ⁽⁸⁶⁾. También, estos tumores muestran el espectro histológico típico de cistoadenoma, tumor proliferante atípico y carcinoma ^(60, 85).

La expresión inmunohistoquímica es más heterogénea en estos tumores mucinosos ⁽⁶⁰⁾. Ya que, el origen germinal, les confiere características diferentes y los asemeja más al epitelio que los originó. En su gran mayoría son similares principalmente a los tumores del tracto gastrointestinal bajo, y presentan reacción para citoqueratina 7 focal o negativa y citoqueratina 20 difusa. E incluso, pueden presentarse con el síndrome clínico de pseudomixoma peritoneal ⁽⁸⁵⁾.

Por lo tanto, el diagnóstico diferencial en estos tumores son las neoplasias del tracto gastrointestinal bajo. De aquí la importancia de realizar una búsqueda adecuada macroscópica e histológica del componente de teratoma, además de una acuciosa evaluación clínica ⁽⁸⁵⁾.

Los autores Talerman y Vang ⁽⁸⁷⁾, proponen utilizar una nomenclatura diferente para los tumores mucinosos primarios del ovario que presentan características histológicas e inmunohistoquímicas análogas a los tumores de tracto gastrointestinal bajo (específicamente a los del apéndice cecal). Plantean utilizar el término “neoplasia mucinosa adenomatosa de bajo grado” y lo sustentan en el hecho de estos tumores son de origen germinal y no epitelial.

Endometriosis

La endometriosis es la lesión precursora del cáncer de ovario más documentada y mejor entendida (se asocia en más del 20%). Se conoce también que el riesgo de transformación maligna de la endometriosis es bajo, sin embargo es significativamente más propensa a sufrir malignización en el ovario, que en cualquier otra parte ^(35, 36).

En un estudio de endometriosis ovárica ⁽⁸⁸⁾ se buscó la relación entre la presencia de metaplasia en endometriosis y las neoplasias epiteliales del ovario. No hubo correlación de importancia entre los tipos de metaplasia y los tumores ovárico; excepto por los únicos cuatro casos de endometriosis con cambios de metaplasia mucinosa, en los que se observó tumor mucinoso borderline de tipo seromucinoso.

Otros investigadores han encontrado esta misma asociación de endometriosis y tumores borderline mucinosos de tipo seromucinoso ⁽⁵⁵⁾. Sin embargo, actualmente no existen datos suficientes que relacionen la patogénesis del carcinoma mucinoso con la endometriosis ^(37 - 40).

Objetivo general

Caracterizar los aspectos clínicos y anatomopatológicos de los tumores mucinosos primarios del ovario diagnosticados en el Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly” en el período 2000-2012.

Objetivos específicos

1. Determinar la prevalencia de tumores mucinosos del ovario en el Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly”
2. Determinar edad y localización de los tumores en las pacientes.
3. Definir la frecuencia de los cistoadenomas, tumores borderline y carcinomas mucinosos del ovario y de los subtipos histológicos (tipo intestinal vs tipo seromucinoso).
4. Establecer la frecuencia de las posibles lesiones precursoras coexistentes en los tumores mucinosos: teratoma quístico maduro, tumor de Brenner y endometriosis.
5. Establecer las características macroscópicas más frecuentes de los tumores mucinosos del ovario (tamaño, aspecto, composición quística, aspecto del contenido y arquitectura de la pared interna).

Aspectos éticos

Todas las muestras analizadas en este estudio proceden del archivo de bloques y láminas del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly”. Cada una de las muestras cuenta con su orden de solicitud de biopsia en el archivo de documentos. Todas las biopsias de nuestro instituto son debidamente procesadas, archivadas y conservadas, con el objetivo de mantenerlas en estado óptimo para la docencia e investigación.

Se garantizó el anonimato (confidencialidad) de las pacientes, ya que los datos tomados del archivo de informática del instituto no incluyeron identificación personal (Anexo 1). Los dos únicos datos clínicos (edad y localización del tumor) que se tomaran en cuenta para esta investigación, fueron previamente aportados por el médico tratante en la hoja de solicitud de biopsia. Por otra parte, dada la naturaleza descriptiva y morfológica de este estudio, no se realizaron experimentos directos en las pacientes evaluadas.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo.

Población y muestra

La población estuvo constituida por todas las biopsias diagnosticadas como tumores mucinosos primarios del ovario en el Instituto Anatomopatológico “Dr. José A O’Daly” durante el período 2000-2012.

Criterios de inclusión

- Todos los tumores mucinosos primarios del ovario, diagnosticados en el Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly” en el período 2000 al 2012.

Criterios de exclusión

- Casos sin láminas y/o bloques en el archivo del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly”.
- Tumores mucinosos del ovario procedentes de otras localizaciones (tumores mucinosos metastásicos al ovario).

Procedimiento

Se revisó el sistema de informática del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly” en búsqueda de todos los casos diagnosticados como tumores mucinosos primarios del ovario, entre el período 2000-2012. Posteriormente se analizó cada informe de resultado, junto con las boletas de solicitud, con el fin de extraer las variables que se estudiaron.

A sí mismo, se solicitaron al archivo del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly” las láminas histológicas y las láminas del estudio de inmunohistoquímica de dichos casos para su reevaluación y captación de datos de importancia para comparación.

Se registraron los datos para cada caso de forma manual en dos hojas de recolección, una para los datos clínico (Anexo 1), los datos histológicos (Anexo 2) y los datos macroscópicos (Anexo 3). Posteriormente se transcribió los datos a tablas de Excel para la elaboración del análisis estadístico.

Los datos clínicos seleccionados y captados de cada caso fueron: la edad, el ovario comprometido (derecho e izquierdo) y la lateralidad (unilateral o bilateral).

De las características macroscópicas se tomaron en cuenta: el tamaño del tumor y el aspecto quístico, sólido y/o mixto. Para el aspecto quístico se captó la cantidad de lóculos (unilocular o multilocular para más de dos), el aspecto de la pared interna (lisa, irregular), el aspecto del contenido (seroso, mucoso, hemorrágico, otros), la presencia de áreas papilares, áreas sólidas y/o áreas de necrosis. Para el aspecto sólido se registrará la presencia de material mucoso, necrosis y hemorragia.

El estudio histológico consistió en: reevaluar y cuantificar las lesiones según su clase: benigno, borderline y maligno; y categorizar los tumores mucinosos según su subtipo histológico (tipo intestinal y tipo seromucinoso).

En los carcinomas se realizó una reclasificación del grado histológico utilizando el sistema binario de clasificación de los tumores seroso en bajo y alto grado ⁽⁶⁴⁾. También se evaluó el tipo de invasión tumoral presente (glandular confluyente o expansivo e infiltrativo) y se buscó y cuantificó la presencia de metástasis.

Simultáneamente se investigó, la presencia concomitante de las lesiones con posible relación histogenética en los tumores mucinosos (teratoma quístico maduro, tumor de Brenner y endometriosis); y características de progresión morfológica a categorías de mayor grado (proliferación epitelial atípica focal, carcinoma intraepitelial, carcinoma microinvasor) descritas en el modelo dualístico de tumorigenesis ^(11, 87, 88, 89).

Se evaluaron también otros hallazgos histológicos en el ovario tumoral (pseudomixoma ovarii, torsión, clasificaciones, entre otras), de la trompa uterina ipsilateral (hidrosalpinx, embarazo ectópico tubárico) y las presencia de lesiones del ovario contralateral.

RESULTADOS

Entre el período de Enero de 2000 a Diciembre de 2012, se estudiaron 126 biopsias con el diagnóstico de tumores mucinosos del ovario, en el Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly” (**Figura 1**).

De estos 126 casos, tres fueron excluidos por no contar con láminas histológicas ni bloques de parafina en el archivo del Instituto. Posteriormente, durante la revisión histológica, diez casos más fueron eliminados, ya que no correspondían a tumores mucinosos. Estos diez casos, se reclasificaron como cistoadenomas serosos (7), quiste folicular (1) e hidrosalpinx (1). El caso restante era un carcinoma mucinoso que por estudio de inmunohistoquímica correspondió a un carcinoma mucinoso metastásico al ovario. En definitiva se estudiaron 113 casos de tumores mucinosos primarios del ovario.

El 51,3% de los casos eran procedentes del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Caracas. El resto de la casuística procedía de los servicios de cirugía del HUC 15,9% y de otros centros hospitalarios a nivel nacional 32,7%. Por otro lado, de los casos foráneos, el 7% correspondió a material de revisión y/o segunda opinión (láminas histológicas y/o bloques de parafina) (**Figura 2**).

Se realizó consulta intraoperatoria al 74,1% de los casos procedentes de Hospital Universitario de Caracas. De estos casos, 26 correspondían a tumores benignos, seis tumores borderline y diez carcinomas mucinosos.

Con respecto a la localización, el ovario izquierdo fue el más afectado en 51,3%, seguido por el ovario derecho en 39,8%. Las lesiones bilaterales representaron el 4,4%, de las cuales la mayoría eran de tipo intestinal (4) y una sola de tipo seromucinoso. Solo en muy pocas ocasiones no se refirió la lateralidad del tumor (5).

Tumores mucinosos de tipo intestinal

Los tumores mucinosos de tipo intestinal representaron la mayoría de los casos en este estudio, 62,8%. El cistoadenoma fue el tumor más frecuente de este subtipo histológico, 45,1%. Además, fue el más común de todas las lesiones de este trabajo. Seguido del carcinoma mucinoso de tipo intestinal en 12%, y por último, el tumor borderline de tipo intestinal en 5,3% (**Figura 3**).

Estas lesiones se presentaron en edades comprendidas entre 16 a 82 años con una media de 51 años y más predominancia en la sexta década de la vida. Las lesiones benignas mostraron una media de 55 años de edad. Los carcinomas estaban entre los 30 y 68 años con una media de 48 años. Los tumores borderline mostraron edades comprendidas entre 20 y 52 años y una media de 38 años de edad (**Figura 4**).

La mayoría de las lesiones de tipo intestinal se presentaron en el ovario izquierdo, 30%; en el ovario derecho en 27,4%, y los cuatro casos de lesiones bilaterales (3,5%) correspondieron a dos cistoadenomas y dos carcinomas.

Las características macroscópicas analizadas en los tumores de tipo intestinal fueron: el tamaño tumoral, la configuración quística o sólida, el aspecto del contenido y los rasgos de la superficie interna de la pared quística. Se consideró 2 cm como tamaño tumoral mínimo, como establece la literatura ^(1,4).

Incluyendo las 71 neoplasias de tipo intestinal, el tamaño tumoral menor observado fue de 3 cm y el mayor de 38 cm, con una media de 14,5 cm. Por separado, los cistoadenomas estaban en un rango de tamaño entre 3 y 30 cm, y la mayoría de estos se observaron con una medida entre 11 y 18 cm y una media de 14,5 cm. Los tumores borderline presentaron tamaños entre 4 y 33 cm, con una media de 14,5 cm. Los carcinomas estaban en un rango entre 13 a 38 cm, con una media de 22,5 cm.

Con respecto a la configuración macroscópica, el 90% de los tumores de tipo intestinal fueron lesiones quísticas, con una predominancia de multiloculares en un 55%, seguido por uniloculares en un 35,2%.

Del aspecto del contenido, la mayoría presentó contenido mucoso, 60,5%. El contenido seroso se encontró en 18,3%. También se observó contenido untuoso o de aspecto sebáceo en 4,2 %, estos casos asociados a teratoma quístico maduro. Otros contenidos mencionados fueron, en dos casos, de tipo denso sin más especificaciones y serohemático respectivamente.

Los rasgos estudiados de la pared interna de las lesiones quísticas de tipo intestinal, fueron: la textura de la superficie (lisa o irregular), la presencia de papilas, de áreas sólidas y áreas de necrosis.

Se observó predominio de textura lisa de la pared interna en 72%, que en su mayoría fue en los cistoadenomas. La pared interna de textura irregular se observó en 18,3%, principalmente en los carcinomas. Las áreas sólidas se encontraron en 12 lesiones (16,9%); seis de estas lesiones eran cistoadenomas asociados a tumor de Brenner (4) y a teratoma quístico maduro (2), las otras seis lesiones con áreas sólidas eran carcinomas. La presencia de papilas en los tumores de tipo intestinal fue ocasional (5,6 %), principalmente en los carcinomas (3). Igualmente la necrosis se observó en solo 4 casos (5,6 %) de los 71 de tipo intestinal y se observó siempre en carcinomas.

Solo dos casos (1,7%), de todo el estudio, correspondieron a lesiones sólidas, ambas carcinomas de tipo intestinal. Macroscópicamente, estos carcinomas sólidos midieron 14 y 30 cm y en la superficie de corte presentaron material mucoso y áreas de necrosis. Uno de estos casos, además, fue bilateral.

El estudio histológico de los tumores mucinosos de tipo intestinal consistió en re-evaluar y clasificar las lesiones según su categoría: benigna, borderline y maligna. El cistoadenoma de de tipo intestinal representó la mayoría de las lesiones en este estudio, 45,1% (**Figura 5**). El carcinoma mucinoso de tipo intestinal se presentó en 12%. Y, por último, el tumor borderline de tipo intestinal en 5,3%.

Los carcinomas de tipo intestinal (14) fueron principalmente lesiones de bajo grado, en 64,2% (**Figura 6**); las lesiones de alto grado correspondieron al 35,8%. Con respecto al tipo de invasión tumoral, se observó un predominio del patrón glandular confluyente o expansivo, en 57,1%. El tipo de invasión infiltrativo se encontró en 28,7%. El resto de los casos (2) presentaron ambos tipos de invasión, y en ambos predominó el tipo glandular confluyente.

Con respecto a las metástasis, se observó en cuatro casos (28,5%). Dos de los casos fueron carcinomas de bajo grado con invasión de tipo infiltrativo, y metastásicos ambos a peritoneo. Otro caso fue un carcinoma de alto grado con patrón de invasión infiltrativo y metástasis a peritoneo. Y por último, un carcinoma de bajo grado con patrón de invasión glandular confluyente y metástasis a epiplón, hígado y peritoneo (estadio IV).

Las manifestaciones de progresión tumoral, caracterizadas por la presencia de cambios histológicos graduales hacia malignidad dentro de una misma lesión, se observaron en 16,9% de los casos de tumores mucinosos de tipo intestinal. De estos, tres eran cistoadenoma presentes en tumores borderline y nueve eran tumores borderline en carcinomas, la mayoría de estas lesiones tenían un tamaño mayor a 20 cm. En esta misma línea de acontecimientos, se observaron dos casos de proliferación epitelial atípica focal en cistoadenomas. Y además, se encontró un tumor borderline de tipo intestinal en el ovario contralateral de un carcinoma igualmente de tipo intestinal, este evento no se consideró como criterio de bilateralidad.

Con respecto a la ocurrencia de lesiones con posible relación histogenética se observó que, 7% de los casos estaban asociados a teratomas maduros. Estos casos se hallaron en cuatro cistoadenomas y en un carcinoma de tipo intestinal.

El caso del carcinoma asociado a teratoma, correspondió a una lesión de 21 cm, constituido por un teratoma mixto (Struma carcinoide y teratoma quístico maduro), y por un carcinoma mucinoso de tipo intestinal de bajo grado con patrón de invasión tipo glandular confluyente. Ambas lesiones se observaron íntimamente relacionadas, como parte de un mismo tumor con predominancia del carcinoma mucinoso (**Figura 7**).

Los otros cuatro casos de cistoadenomas asociados a teratomas, consistieron en lesiones entre 10 y 26 cm, constituidas por teratomas quísticos maduros en relación directa con un cistoadenoma mucinoso de tipo intestinal.

La aparición del tumor de Brenner se presentó en el 7% de los tumores de tipo intestinal, cuatro en cistoadenomas y uno en un carcinoma. El caso del carcinoma fue una lesión quística de 27 cm, con áreas sólidas en su pared interna; histológicamente estaba constituido por un carcinoma mucinoso de tipo intestinal de bajo grado, en relación directa con

un tumor de Brenner, en el que se observó metaplasia mucinosa en los nidos de células transicionales y quistificación de estos.

Las otras lesiones asociadas a tumor de Brenner correspondieron a cuatro cistoadenomas de tipo intestinal, con tamaños entre 7 y 22 cm y áreas sólidas en la superficie de la pared interna. Microscópicamente tres de los cistoadenomas presentaban relación directa con el tumor de Brenner en el que se evidenció metaplasia mucinosa de las células transicionales (**Figura 8**). En el cistoadenoma restante, no se observó transición entre el tumor de Brenner y el cistoadenoma.

El pseudomixoma ovarii se encontró únicamente en este tipo histológico, en 9,8% de los casos; cuatro en cistoadenomas mucinoso, uno en un tumor borderline y dos en carcinomas (**Figura 9**).

Entre otros hallazgos, se encontró un caso de un tumor borderline tipo intestinal con un nódulo mural, que correspondió a un carcinosarcoma comprobado por estudio de inmunohistoquímica. Por otro lado, tres cistoadenomas y un tumor borderline presentaron características morfológicas relacionadas con torsión; y con respecto a la trompa uterina ipsilateral, se evidenció un hidrosalpinx en un cistoadenoma; y dos embarazos ectópicos tubáricos, también en cistoadenomas.

En el estudio de los ovarios contralaterales se encontró: dos casos de cistoadenomas seroso concomitantes, un caso de tumor de Brenner y un fibrotecoma. En el caso del tumor de Brenner no se encontraron indicios de bilateralidad y este no presentó metaplasia mucinosa en los nidos de células transicionales.

Se debe mencionar que el 70,4% de los tumores mucinoso de tipo intestinal no presentaban clasificación del subtipo histológico en los diagnósticos emitidos en nuestro Instituto. Así mismo, la reclasificación a tipo intestinal se realizó en el 22% de estos tumores, de los cuales la mayoría eran cistoadenomas mucinoso previamente diagnosticados en el Instituto como de tipo endocervical. Por otro lado, un caso con diagnóstico de carcinoma mucinoso de tipo intestinal se reclasificó a tumor borderline; y un caso diagnosticado como cistoadenoma de tipo intestinal se reclasificó a tumor borderline.

Tumores mucinosos de tipo seromucinoso

Los tumores mucinosos de tipo seromucinoso, en general fueron menos frecuentes que los de tipo intestinal, representando 37,2%. El cistoadenoma fue el más común en 24,7% de este subtipo; siendo además el segundo tumor en frecuencia en la casuística total del estudio. Seguido, el carcinoma seromucinoso en 7% y, por último, el tumor borderline en 5.3% que se presentó en igual proporción que el de tipo intestinal (**Figura 3**).

Estas lesiones se presentaron en edades comprendidas entre 20 a 75 años, con una media de 44,5 años. Las lesiones benignas se presentaron entre los 20 y 75 años, con una media de 44,5 años. Los carcinomas mostraron edades comprendidas entre 34 y 58 años, con una media de 54 años. Por último, los tumores borderline estaban comprendidos entre 23 y 73 años con una media de 43 años (**Figura 10**).

La mayoría de las lesiones de tipo seromucinoso, al igual que de tipo intestinal, se localizaron en el ovario izquierdo, 21,2%, en el ovario derecho 7%, y un único caso (0,9%) bilateral correspondió a un tumor borderline.

Las características macroscópicas analizadas en los tumores de tipo seromucinoso fueron también: el tamaño tumoral, la configuración quística, el aspecto del contenido quístico y los rasgos de la superficie interna de la pared quística. Cabe mencionar que no se encontraron tumores sólidos en este subtipo histológico; además tres de los casos estudiados correspondían a material de revisión (bloques y láminas).

El tamaño tumoral osciló entre 3 cm y 30 cm, con una media de 14,5 cm. Las neoplasias benignas tenían un tamaño entre 3 y 30 cm, con una media de 6,5 cm, debido a que una gran proporción de estas lesiones se encontraban en un rango entre 3 y 10 cm. Los tumores borderline mostraron tamaños entre 5 a 23 cm, con una media de 14,5 cm. Los carcinomas estaban entre 10 y 24 cm con una media igualmente de 14,5 cm.

Con respecto a la configuración macroscópica, todas las lesiones de tipo seromucinoso eran de aspecto quístico, con una predominancia leve de las multiloculares en 52,3%, seguido por las uniloculares en 40,4%.

Del aspecto del contenido, se observó la misma proporción para el contenido mucoso y el seroso, 38%. Se describió también, contenido de tipo denso sin más especificaciones en dos tumores y serohemático en un solo caso.

Los rasgos de la pared interna estudiados en las lesiones de tipo seromucinoso, fueron: la textura de la superficie (lisa o irregular), la presencia de papilas, de áreas sólidas y áreas de necrosis.

Se observó predominio de la textura lisa de la pared interna en 64,2%, de estos casos la mayoría eran cistoadenomas. La pared interna con textura irregular se describió en 28,5%, principalmente en el carcinoma seromucinoso. Las áreas sólidas se encontraron en 21,4%, la mayoría de estas en carcinomas. La presencia de papilas en los tumores de tipo seromucinoso fue de 14,2 %, principalmente en los carcinomas. Igualmente la presencia de necrosis se observó en 9,5 %, siempre en carcinomas.

En el estudio histológico de los tumores de tipo seromucinoso, se encontró que la principal lesión de tipo seromucinoso fue el cistoadenoma en 24,7%, de estas lesiones benignas solo un caso correspondió a un cistoadenofibroma de tipo seromucinoso (0,8%). Seguido, el carcinoma seromucinoso en 7% y, por último, el tumor borderline en 5,3% (**Figura 11**).

Los carcinomas de tipo seromucinoso (8), a diferencia de los de tipo intestinal, fueron principalmente tumores de alto grado en un 75%, los de bajo grado representaron el otro 25%. Con respecto al tipo de invasión tumoral, se observó un predominio del patrón infiltrativo en 50%, el patrón glandular confluyente o expansivo se encontró en 25%. El resto de los casos (2) presentaron ambos tipos de invasión, ambos con predominio del patrón infiltrativo (**Figura 12**).

Con respecto a las metástasis, se observaron en dos casos; uno de ellos un carcinoma de alto grado con patrón de invasión predominantemente invasivo y metástasis a epiplón. El otro caso, un carcinoma de bajo grado con patrón de invasión infiltrativo metastásico a peritoneo; ambos en estadio III.

Las manifestaciones del continuo morfológico de progresión tumoral, se observaron en tres casos. Dos eran cistoadenoma presentes en tumores borderline y un caso de tumor borderline en un carcinoma. También, se encontró un cistoadenoma con proliferación epitelial atípica focal y un tumor borderline con carcinoma intraepitelial (**Figura 13**).

La endometriosis, que figura como la lesión propuesta con posible relación histogenética, se observó en 11,9%. De estos casos, tres eran cistoadenomas, un tumor borderline y un carcinoma. Los tres cistoadenomas asociados a endometriosis, se describieron macroscópicamente como lesiones quísticas con tamaños entre 3 y 9 cm, de pared interna lisa. Microscópicamente, se encontró la endometriosis (glándulas y estroma endometrial) en contacto directo en un solo cistoadenoma; en los otros dos casos, se observaron vestigios de endometriosis (fibrosis y presencia de hemosiderofagos) en la pared de los quistes (**Figura 14**).

El tumor borderline asociado a endometriosis fue un caso para segunda opinión (bloques y láminas) que microscópicamente mostraba vestigios de endometriosis en la pared quística tumoral. Por último, el carcinoma asociado a endometriosis era una lesión quística de 15 cm, con áreas sólidas en la superficie de la pared interna y de contenido seroso; histológicamente era de alto grado con patrón de invasión infiltrativo; presentaba un quiste endometriósico sin relación al área de carcinoma mucinoso.

Entre otros hallazgos de interés histológico, se encontró: cambios relacionados a torsión tumoral en un cistoadenoma y en un tumor borderline seromucinoso; un solo caso de displasia endocervical asociado a un carcinoma. Se debe mencionar, además, que un cistoadenoma seromucinoso presentó asociado un teratoma quístico trifásico, no se observó relación directa o transición entre ambas lesiones.

Del estudio del ovario contralateral se encontró: dos casos de cistoadenomas seroso concomitante y un cistoadenofibroma seroso.

Por otro lado, similar que en los casos de tipo intestinal, el 30,9% de los tumores mucinoso de tipo seromucinoso no presentaban la clasificación de tipo histológico en los diagnósticos emitidos en nuestro Instituto. No hubo casos de reclasificación.

DISCUSIÓN

Los tumores mucinosos del ovario se encuentran en el grupo de tumores derivados del epitelio superficial según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud ⁽¹⁾, y se definen por la presencia de mucina intracitoplasmática. Se clasifican histológicamente en benigno (cistoadenoma y cistoadenofibroma), tumor proliferante atípico o borderline y carcinoma (intraepitelial, microinvasor e invasor) ^(1, 4). En la actualidad existe controversia sobre el origen de estas lesiones y se han propuesto varias teorías, hasta ahora ninguna demostrada.

En Venezuela, la incidencia real de los tumores mucinosos se desconoce y los estudios sobre estos son muy escasos ⁽²¹⁾. En el año 1997, en nuestro Instituto, Estrada et al ⁽¹⁴⁾ realizaron un estudio de 261 tumores epiteliales del ovario en un periodo de 7 años; el 79% de las lesiones eran benignas, el 16% carcinomas y el 5% de tumores borderline. En esta investigación, solo 4 tumores (9%) correspondieron a carcinomas mucinosos. A pesar de que Estrada et al ⁽¹⁴⁾ incluyeron tumores epiteliales de cualquier tipo histológico, en este estudio, se obtuvo una proporción similar de categorías, constituida por 70% benignos, 20% carcinomas y 10% tumores borderline (**Figura 3**). Llama la atención que en los trabajos realizados en el Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly”, la prevalencia de los tumores borderline es menor que la de los carcinomas, ocurriendo lo contrario en las diferentes series de estudio internacionales ^(43, 45, 48 - 50, 54, 56-58, 72).

Durante mucho tiempo la clasificación de los tumores mucinosos solo se realizó en base a las categorías benigno, borderline y maligno. Durante los últimos 20 años se comenzó a utilizar la clasificación en subtipos histológicos (de tipo intestinal y de tipo seromucinoso), inicialmente para los tumores borderline y luego para los carcinomas; ya que con el curso de las investigaciones se ha demostrado que ambos subtipos presentan perfiles clínicos y morfológicos distintivos.

Muchos autores no clasifican las lesiones benignas mucinosas en subtipos histológicos ^(49, 68, 69, 89). En el presente estudio el 70% de las lesiones correspondieron a lesiones benignas (98,7% cistoadenomas y 1,3% cistoadenofibroma).

Las lesiones benignas de este estudio presentaron diferencias histológicas, en ocasiones significativas, entre las de tipo intestinal y las de tipo seromucinoso. Al igual que en los tumores borderline de tipo seromucinoso, en los cistoadenomas de este subtipo, se observaron epitelios müllerianos, principalmente mucinoso de tipo endocervical y seroso ciliado. Con respecto a los cistoadenoma de tipo intestinal, se caracterizaron por la presencia de epitelio mucinoso gastrofoveolar y en la mayoría de los casos se pudieron identificar células caliciformes. De esta forma, el 64,5% de los cistoadenomas fueron clasificados a tipo intestinal y el 35,5% a tipo seromucinoso, ambas neoplasias fueron las lesiones más frecuentes de todo el estudio.

Muy pocos series de estudios incluyen las lesiones benignas dentro de su casuística para evaluar los tumores mucinosos. Similar a lo observado en este trabajo, Shiohara et al ⁽⁹⁰⁾ en 1997, evaluaron 47 tumores mucinosos del ovario. De los cuales 61,7% eran cistoadenomas, el 62% de tipo seromucinosos y 38% de tipo intestinal.

Tumores mucinosos de tipo intestinal (borderline y carcinoma)

El subtipo histológico intestinal es el más frecuente en las lesiones mucinosas primarias del ovario. En este trabajo representó el 62,8% de los 113 tumores estudiados.

Tumor borderline mucinoso de tipo intestinal

En este estudio se evidenciaron solo 6 tumores borderline de tipo intestinal (5%). En contraste, De Nictolis et al ⁽⁸⁹⁾ en el año 1991 publicaron un estudio de 12 años con 57 casos de tumores mucinosos, de los cuales el 56% correspondieron a tumores borderline. Posteriormente en año 2000, Lee y Scully ⁽⁴⁹⁾ presentaron una investigación de 24 años con 196 casos de tumores mucinosos de tipo intestinal, de estos, el 87% eran tumores borderline.

Con respecto a la edad, la media de edad de las pacientes con tumores borderline de tipo intestinal de este estudio fue menor (38 años) a la reportada en las series de De Nictolis et al ⁽⁸⁹⁾ (46,2 años) y Lee y Scully ⁽⁴⁹⁾ (44 años).

Macroscópicamente, las lesiones borderline de tipo intestinal de este trabajo fueron en el 100%, quísticas, multiloculares, de pared interna lisa y de contenido mucoso. Lee y Scully⁽⁴⁹⁾ describen características similares, con 84% de lesiones quísticas, multiloculares de contenido mucoso, y además reportaron la presencia de áreas sólidas en 35% y presencia de papilas en 10%; estos hallazgos no se observaron en los tumores borderline de tipo intestinal de este trabajo. Igualmente, De Nictolis et al⁽⁸⁹⁾ describieron las lesiones borderline como quísticas y multiloculares en el 62% de los casos.

Carcinoma mucinoso de tipo intestinal

El carcinoma mucinoso de tipo intestinal es una neoplasia bien diferenciada con una variedad de patrones glandulares con diferenciación intestinal^(1, 4, 30, 62, 63). Además, este tumor frecuentemente presenta una variedad de espectros morfológicos dentro de la misma lesión, pudiéndose encontrar un continuo morfológico neoplásico desde tumor borderline, carcinoma intraepitelial, carcinoma microinvasor hasta carcinoma invasor^(49, 63, 89). Estos hallazgos indican que este tumor es de crecimiento progresivo, y por ello suele ser de gran tamaño, de bajo grado, en mujeres de mayor edad y, en la mayoría de los casos, confinado al ovario al momento del diagnóstico (estadio I).

En este estudio el carcinoma de tipo intestinal correspondió al 12% de los tumores mucinosos. En el trabajo de De Nictolis et al⁽⁸⁹⁾ se observó una proporción similar de 17,5%, e igualmente Lee y Scully⁽⁴⁹⁾ mostraron 12,7% de incidencia.

La media de edad fue de 48 años. Lee y Scully⁽⁴⁹⁾ encontraron una ligera diferencia con una media de edad de 44 años; a sí mismo, De Nictolis et al⁽⁸⁹⁾ reportaron una media de 44,5 años.

El tamaño del carcinoma de tipo intestinal en este estudio obtuvo una media de 22,5 cm. De Nictolis et al⁽⁸⁹⁾ reportaron una media menor, de 15,5 cm.

Macroscópicamente, las dos series describieron los carcinomas como lesiones quísticas, en su mayoría multiloculares, 66%⁽⁸⁹⁾ y 80%⁽⁴⁹⁾. Además Lee y Scully⁽⁴⁹⁾ reportaron contenido mucoso en todas las lesiones y presencia de áreas sólidas. En este trabajo

se describió una mayoría de lesiones quísticas con contenido mucoso en 85,7%, multiloculares en 64,2% y con presencia de áreas sólidas en 43%. A diferencia de las dos investigaciones mencionadas ^(49, 89), en este trabajo se presentaron dos carcinomas de tipo intestinal sólidos.

Con respecto al grado de diferenciación, en este estudio se observó 64% de carcinomas de tipo intestinal de bajo grado. De Nictolis et al ⁽⁸⁹⁾ puntualizaron que los 25 casos de carcinomas de tipo intestinal eran de bajo grado. Por el contrario, Lee y Scully ⁽⁴⁹⁾ reportaron una mayor cantidad de carcinomas de alto grado, 56%.

El tipo de invasión que principalmente se presentó en los 14 carcinomas de tipo intestinal de este trabajo, fue glandular confluyente en 57,1%, el patrón mixto se observó en 14,2% de los casos y en todos ellos predominó el patrón glandular confluyente. Lee y Scully ⁽⁴⁹⁾ observaron igualmente prevalencia del patrón glandular confluyente en 48%; también describieron patrón de invasión mixto en 8%, pero con predominio infiltrativo. De Nictolis et al ⁽⁸⁹⁾ hallaron únicamente patrón de invasión glandular confluyente en los carcinomas.

Del estudio comparativo entre grado histológico y tipo de invasión, en este trabajo se observó que los tumores de bajo grado presentaban mayor proporción de patrón de infiltración glandular confluyente (50%). Igualmente, los carcinomas de alto grado presentaron patrón de invasión glandular confluyente (21,4%). Por su parte, Lee y Scully ⁽⁴⁹⁾ encontraron que los tumores de bajo grado tenían mayoritariamente patrón de invasión expansivo en 32%, y los carcinomas de alto grado (grado II y grado III) predominio del patrón invasivo con 40%. De Nictolis et al ⁽⁸⁹⁾ presentó solamente carcinomas de bajo grado con patrón de invasión glandular confluyente.

En este trabajo, la mayoría de los carcinomas de tipo intestinal se encontraban confinado al ovario, en estadio I. El 21,4% fueron carcinomas en estadio III con enfermedad metastásica que involucró epiplón y peritoneo; y 7,1% en estadio IV con metástasis hepáticas. De forma similar, Lee y Scully ⁽⁴⁹⁾ reportaron 12% de carcinomas en estadio III y 4% en estadio IV. En el estudio de De Nictolis et al ⁽⁸⁹⁾ todos los casos eran estadio I.

Tumores mucinosos de tipo seromucinosos (borderline y carcinoma)

Los tumores mucinosos de tipo seromucinoso son entidades clínicas y morfológicamente distintas a los tumores de tipo intestinal ⁽⁴⁸⁾. Por otro lado, estos tumores tienen asociación con la endometriosis.

La clasificación de estos tumores no es sencilla, ya que un epitelio mucinoso simple puede recordar tanto al epitelio gastrofoveolar como al epitelio endocervical. En el presente estudio, para realizar la clasificación y el estudio de estos tumores, se utilizaron los criterios propuestos por Rutgers y Scully ⁽⁵³⁾ en 1988, quienes denominaron estas lesiones “tumor mülleriano mucinoso”, y posteriormente en el 2002, Shappell et al ⁽⁴³⁾ renombraron como “tumor de tipo seromucinoso”.

Durante la revisión histológica se observó que, la gran mayoría de las lesiones seromucinosas de este trabajo (en especial las benignas y borderline) exhibieron una mezcla de epitelios müllerianos. Estos epitelios fueron principalmente mucinoso de tipo endocervical y seroso ciliado, en menor grado se observó epitelio de células no específicas de citoplasma eosinófilo y ocasionalmente células de tipo endometrial. En ningún momento se observó diferenciación intestinal (células caliciformes o células de Paneth). Por estos motivos se optó por denominar a este grupo de tumores como “de tipo seromucinoso” y no utilizar el término “de tipo endocervical”.

Tumor borderline de tipo seromucinoso

En el estudio de 1988 de Rutgers y Scully ⁽⁵³⁾ observaron que, en un periodo de 15 años, los tumores borderline de tipo seromucinoso presentaban una incidencia de 16%. Otros autores reportan una casuística un poco mayor; en el 2006 Vang et al ^(72, 54) realizaron dos estudios de lesiones mucinosas en periodos de 15 y 13 años, encontrando que el tumor borderline de tipo seromucinoso tenía una frecuencia de 21% ⁽⁷²⁾ y de 27% ⁽⁵⁴⁾ respectivamente. Por otro lado, en el 2005 Dube et al ⁽⁵⁶⁾, estudiaron una casuística de 17 casos de tumores borderline seromucinosos durante 15 años.

En el presente estudio los tumores borderline de tipo seromucinoso representaron solo 5.3% (6) de las 113 lesiones estudiadas en 12 años, siendo las lesiones menos frecuentes de todas (incluso menos frecuentes que los carcinomas de tipo seromucinoso).

La media de edad de las pacientes con tumores borderline seromucinoso de este trabajo fue 43 años con un rango entre 23 y 53 años. En el estudio de Dube et al ⁽⁵⁶⁾ se reportó la media en 44 años. En la serie de 27 casos de Rutgers y Scully ⁽⁵³⁾ de 1988, la media de edad encontrada fue de 10 años menos, 34 años.

Los tumores borderline de tipo seromucinoso, del trabajo de Rutgers y Scully ⁽⁵³⁾, se describieron con tamaños entre 3 y 24 cm, con una media de 8 cm; y reportaron 40% de bilateralidad. Por su parte Dube et al ⁽⁵⁶⁾, tenían medidas de 2 cm a 18 cm con una media de 9,7 cm y la bilateralidad menor, en 12%. En este trabajo, se vieron tamaños entre 5 y 23 cm, con una media un poco mayor de 14,5 cm. La bilateralidad fue en un solo caso, que correspondió al 0,9%. Se debe mencionar que Rutgers y Scully ⁽⁵³⁾ presentaron mayor número de casos bilaterales ya que incluyeron los cistoadenomas de tipo seromucinoso del ovario contralateral como criterio de bilateralidad.

En los trabajos de Rutgers y Scully ⁽⁵³⁾ y Dube et al ⁽⁵⁶⁾ todas las lesiones fueron quísticas, al igual que en este estudio. Dube et al ⁽⁵⁶⁾ presentó 77 % de lesiones multiloculares y el 23% restantes eran uniloculares; además en el 76% de las lesiones se observó presencia de papilas en la superficie interna de la pared quística. Por el contrario, Rutgers y Scully ⁽⁵³⁾ reportaron 63% de lesiones uniloculares y 47% multiloculares, y la presencia de papilas en 87% de los casos. En este estudio se observó también predominio de lesiones uniloculares, en 50%, y el 33% restante lesiones multiloculares. La presencia de papilas se observó en menor cuantía, en el 50% de los casos.

Rutgers y Scully ⁽⁵³⁾ describieron en 5 casos, correspondiente al 18%, implantes en peritoneo y epiplón. Estos implantes se describieron como de tipo invasivo, constituidos por glándulas de epitelio no diferenciado con atipia leve. En este estudio se encontró solo un caso con implantes peritoneales, igualmente de tipo invasivo y multifocales, constituido por epitelio seroso ciliado y glándulas de epitelio esonofílico no diferenciado.

Carcinoma mucinoso de tipo seromucinoso

Con respecto a los carcinomas de tipo seromucinosos del ovario, son lesiones muy infrecuentes ^(43, 48) y, en la mayoría de los estudios, no se describen como entidades separadas del carcinoma mucinoso ^(49, 58, 72, 91). En este trabajo se intentó realizar la clasificación del carcinoma en este subtipo histológico, la presencia del tumor borderline fue de gran ayuda para lograrlo. Otras características histológicas, que los distinguen de los carcinomas de tipo intestinal, es la presencia de papilas y los diferentes tipos epiteliales müllerianos que pueden encontrarse como ocurre en los tumores borderline.

Muchos autores coinciden en que este tumor, a diferencia del tipo intestinal, ocurre en mujeres más jóvenes, es con más frecuencia de alto grado y tiene mayor índice de bilateralidad. Sin embargo, al igual que los de tipo intestinal, en la mayoría de los casos se encuentran es estadio I ^(43, 47, 48, 63, 69). Por otro lado, tienen positividad inmunohistoquímica para receptores de estrógeno y progesterona, y poca positividad o negativos para la citoqueratina 20 ^(43, 48, 53).

Otros autores, han asociado este carcinoma con otras lesiones sincrónicas en el epitelio mülleriano de otros órganos (por ejemplo carcinoma de endometrio, displasia endocervical, entre otros) ^(48, 92).

En el presente estudio el carcinoma de tipo seromucinoso fue menos frecuente que el carcinoma de tipo intestinal, representando el 7% (8) de las 113 lesiones estudiadas, en comparación con el 12% de este último.

Shappell et al ⁽⁴³⁾, encontraron una prevalencia más alta de carcinomas de tipo seromucinoso, del 13%. Por otro lado, Lee y Nucci ⁽⁴⁸⁾, estudiaron una serie de solo cuatro casos de carcinomas de este tipo en 20 años. En ambos estudios, la bilateralidad fue llamativa 30% ⁽⁴³⁾ y 50% ⁽⁴⁸⁾, en este estudio no se observó bilateralidad.

Lee y Nucci ⁽⁴⁸⁾, reportan un rango de tamaño de 4 a 19 cm, con una media de 12 cm; el 75% de las lesiones fueron quísticas multiloculadas y el 25% correspondió a tumor sólido. Similar, en el presente trabajo, el tamaño de los carcinomas seromucinosos fue entre 10 y 24

cm, con una media de 14,5 cm. Las lesiones fueron quísticas y multiloculadas en 87,5%, pero no se presentaron tumores sólidos.

Lee y Nucci ⁽⁴⁸⁾, describieron en el 75% de los carcinomas presencia de áreas sólidas, y en el 25% presencia de papilas. Así mismo, en este trabajo, la presencia de áreas sólidas y de papilas en la pared quística fue en la misma proporción, 75% y 25% respectivamente.

La mayoría de los carcinomas seromucinosos de este trabajo se encontraban confinados al ovario, en estadio I; incluso siendo la mayoría de alto grado con patrón de invasión infiltrativo (75%). El 25% fueron carcinomas en estadio III y la enfermedad metastásica involucró epiplón y peritoneo. Igualmente, Lee y Nucci ⁽⁴⁸⁾, obtuvieron 25% de casos en estadio III con enfermedad metastásica a epiplón, peritoneo y ganglios linfáticos iliacos. En el estudio de Shappell et al ⁽⁴³⁾ se reportó mayor número de carcinomas en estadio III con metástasis en 57%. Lamentablemente, en ninguno de estos dos estudios ^(43, 48) se especificó el patrón de invasión del carcinoma.

De las teorías del origen de los tumores mucinosos

El origen de los tumores mucinosos del ovario permanece como un enigma y su patogénesis parece ser heterogénea. Al realizar esta investigación se observó que existen diferencias morfológicas evidentes entre los tipos histológicos intestinal y seromucinoso, y muy probablemente estas estén relacionadas a su histogénesis.

Si bien es aceptado que los tumores epiteliales del ovario provienen del epitelio mülleriano de superficie, no existe un epitelio mucinoso en la superficie del ovario normal y la incidencia de quistes de inclusión mucinoso o de metaplasia mucinosa del epitelio de revestimiento del ovario es extremadamente rara ^(6, 11-13).

Es por este motivo, que en las últimas décadas, se ha propuesto un origen alternativo para estas neoplasias. Y, se ha tomado la pista en las lesiones que, a través de la historia, se han visto asociadas a los tumores mucinosos: endometriosis, células transicionales (procedentes del tumor de Brenner) y células germinales (del teratoma quístico maduro). Sin embargo la

gran mayoría de los tumores mucinosos no presentan evidencias morfológicas de coexistencia con estas lesiones.

Fue de interés principal en este trabajo encontrar la incidencia de estas lesiones, propuestas como posibles precursores, y describir las relaciones morfológicas que presentaron con los tumores mucinosos.

Comencemos por mencionar el modelo dualístico de patogénesis. Si bien este modelo no clarifica el origen de un epitelio mucinoso en el ovario normal; expone una vía de progresión tumoral para los tumores tipo I, que inicia con la lesión benigna, progresa a un tumor borderline hasta el carcinoma. Existen evidencias morfológicas y moleculares que apoyan que los tumores mucinosos, de ambos tipos histológicos, pueden resultar de esta vía de tumorigénesis ^(6, 80 - 82).

En muchos estudios se reporta coexistencia de los tumores de menor grado con los de mayor grado; por ejemplo, Lee y Scully ⁽⁴³⁾ reportaron la coexistencia de tumores borderline de tipo intestinal en más del 67% de los carcinomas, mientras que Riopel et al ⁽⁵⁸⁾ reportaron 69% de coexistencia. Muy semejante a las dos series, en este estudio se observó 64,2% de tumores borderline presentes en el carcinoma de tipo intestinal.

En los carcinomas de tipo seromucinoso se ha reportado igualmente manifestaciones de progresión tumoral. Shappell et al ⁽⁴³⁾ encontraron 70% de carcinomas con tumor borderline asociado. Igualmente, Lee y Nucci ⁽⁴⁸⁾ observaron 75% de coexistencia. Diferente a esto, en esta investigación se encontró una incidencia mucho menor de 12,5% de carcinomas seromucinoso con presencia de tumor borderline.

Por otro lado, la existencia de cistoadenomas con proliferación epitelial focal, tumores borderline con carcinoma intraepitelial y/o con áreas de carcinoma microinvasor, es otra evidencia fehaciente de la progresión tumoral en las neoplasias mucinosas.

En el estudio de Riopel et al ⁽⁵⁸⁾ se menciona, 23% de tumores mucinosos borderline de tipo intestinal con carcinoma intraepitelial, y presencia de carcinoma microinvasor en 6%. En este estudio no se encontraron casos de carcinoma intraepitelial ni microinvasor en los tumores borderline de tipo intestinal.

Shappell et al ⁽⁴³⁾ en su estudio de 54 tumores borderline de tipo seromucinoso, encontraron 9% de carcinoma intraepitelial y 15% de carcinoma microinvasor. Muy semejante, en otro estudio de Rodriguez et al ⁽⁵⁷⁾, se observó carcinoma intraepitelial en 13% y carcinoma microinvasor en 23% de los tumores borderline. En este trabajo se presentó el carcinoma intraepitelial en una proporción semejante de 12,5%, no se encontraron casos de carcinoma microinvasor.

La mutación del KRAS, es la base molecular más importante para explicar la progresión de los tumores mucinosos en el modelo dualístico. Cuatrecasas et al ⁽⁸¹⁾ en 1997, fueron los primero en demostrar que la mutación del KRAS era un evento temprano en la génesis de los tumores mucinoso y, además, progresivo en el tiempo (cistoadenoma 62%, tumor borderline 83% y carcinoma 100%) ^(6, 80, 82). A pesar de todos estos hallazgos, este modelo de patogénesis sigue sin aclarar el origen de las neoplasias mucinosas.

De las teorías del origen de los tumores mucinoso de tipo intestinal

Los tumores mucinosos de tipo intestinal se presentan con frecuencia asociados a células transicionales y/o al tumor Brenner, y al teratoma quístico maduro.

Tumor de Brenner (células transicionales)

La incidencia de los tumores mucinosos que contienen tumor de Bernner, o viceversa, es bien conocida y se estima en aproximadamente en 1,3% ⁽⁷⁹⁾. Los nidos de células transicionales son hallazgos infrecuentes en el ovario y estos nidos (asiladas o en el tumor de Brenner) pueden mostrar diferenciación o metaplasia mucinosa ⁽⁸³⁾.

Seidman y Fatemeh ⁽⁷⁹⁾ en año 2008, realizaron un estudio de 40 cistoadenomas mucinosos de tipo intestinal, y encontraron que el 25% presentaban tumor de Brenner. En el presente estudio se encontró una la relación menor, de 7,8%, entre cistoadenomas mucinosos y tumor de Brenner. Por otro lado, Nomura y Aizawa, ⁽⁹³⁾ estudiaron 458 de tumores mucinosos

de tipo intestinal y obtuvieron una asociación con tumor de Brenner de 1,7%, en este estudio la asociación se determinó en 7% (**Cuadro 1**).

El desarrollo de los tumores mucinoso de tipo intestinal a partir de las células transicionales, representa una vía de tumorigénesis probable. En la cual, el componente mucinoso metaplásico de las células transicionales sufre una transformación neoplásica con sobrecrecimiento de la misma. Sin embargo no todos los tumores mucinosos de variedad intestinal tienen evidencia de componente transicional.

Los estudios moleculares para soportar esta teoría son muy escasos en la literatura. En el año 1999, Perjovic et al ⁽⁸⁴⁾ encontraron amplificación de 12q14-21 tanto en el carcinoma mucinoso como en el tumor de Brenner asociado, lo que sugirió una analogía clonal entre las dos lesiones.

Teratoma quístico maduro (células germinales)

Otra de las lesiones conocidas por su asociación con tumores mucinosos, son los teratomas quísticos maduros.

En el año 2007, Van et al ⁽⁸⁵⁾ estudiaron 44 casos de tumores mucinosos de tipo intestinal y observaron una asociación del 8% con teratoma quístico maduro. En otro estudio realizado por Mc Kenny et al ⁽⁶⁰⁾ la asociación se reportó en 2%, adicionalmente mencionaron la presencia de pseudomixoma peritoneal. En este estudio se encontró una proporción de asociación de 7% entre los tumores mucinosos de tipo intestinal y el teratoma quístico maduro, no se observaron casos de pseudomixoma peritoneal (**Cuadro 1**).

Al igual que en las células transicionales, esta vía de tumorigénesis propone que el componente epitelial mucinoso de un teratoma, sufre transformación neoplásica con sobrecrecimiento del mismo. Lo que se implica que los tumores mucinoso asociado a teratomas son origen germinal.

Por otra parte, se ha observado que estos tumores mucinosos de origen germinal, son heterogéneos en su morfología, inmunohistoquímica y comportamiento. Esto se debe a que el

epitelio mucinoso puede proceder de cualquiera de los diferentes componentes de un teratoma quístico maduro (epitelio de tracto respiratorio, tracto gastrointestinal alto, vías pancreaticobiliares, colónico, apendicular) ^(11, 60, 83, 85) E, incluso, cuando se originan de un epitelio germinal de tracto digestivo bajo logran simular lesiones secundaria del ovario ^(60, 85).

Se ha mencionado que el sobrecrecimiento del tumor mucinoso por encima de la lesión que lo originó (tumor de Brenner, teratoma), ocasiona en muchos casos la pérdida de esta en el estudio macroscópico y microscópico del tumor mucinoso ^(60, 79, 85). Se recomienda para todos los casos de tumor mucinoso un amplio muestreo de la lesión en busca de componentes histológicos que puedan asociarlo a sus precursores.

De las teorías del origen del tumor mucinoso de tipo seromucinoso

El tumor mucinoso de tipo seromucinoso o mülleriano es morfológica y clínicamente diferentes al de tipo intestinal. Además es mucho menos frecuente ^(54, 55). En el año 1988, Rutgers y Scully ⁽⁵³⁾ describieron este tumor como una lesión que presentaba principalmente una arquitectura mixta de glándulas y papilas, con una mezcla de epitelios müllerianos (seroso ciliado, endocervical, endometrioide y escamoso). Lo denominaron “cistoadenoma papilar mixto-epitelial de tipo mülleriano”. Actualmente, se ha unificado esta gama de variantes morfológicas en el término “de tipo seromucinoso o de tipo mülleriano”. Otra de las características resaltantes en estos tumores es que se han asociado a endometriosis ^(54 - 56, 48, 72).

En el estudio realizado por Dube et al ⁽⁵⁶⁾, en un período de 15 años con 17 casos de tumores mucinosos únicamente de tipo seromucinoso, se reportó asociación con endometriosis en el 47% de los casos.

Fukunaga et al ⁽⁸⁸⁾ estudiaron la endometriosis ovárica y los cambios metaplásicos en esta. Describieron 54 casos de tumores epiteliales de diferentes tipos histológicos con presencia de endometriosis. Ellos hallaron la asociación de los tumores mucinosos de tipo seromucinoso con la endometriosis en 7,4%. Se debe mencionar también que observaron metaplasia mucinosa de la endometriosis solo en los casos de tumores seromucinosos. Similar a esta investigación, en este estudio se observó la presencia de endometriosis en los tumores

seromucinosos en el 11,9%, no se encontraron casos con metaplasia mucinosa de la endometriosis (**Cuadro 2**).

A pesar de estos hallazgos, actualmente no existen datos suficientes que relacionen la patogénesis del carcinoma mucinoso con la endometriosis ^(37 - 40) y los estudios moleculares y morfológicos de esta asociación son muy limitados. ⁽⁵⁴⁾ Por otra parte, se menciona igualmente que el sobrecrecimiento de la lesión mucinosa puede ocultar o desaparecer la endometriosis del estudio macroscópico y microscópico.

En resumen, al establecer la comparación entre los tumores mucinosos de tipo intestinal y los tumores mucinosos de tipo seromucinoso de este trabajo, encontramos: que los de tipo intestinal son en su mayoría de mayor tamaño, quísticos multiloculados y de contenido mucoso. Histológicamente, están constituidos por glándulas de epitelio mucinoso gastrointestinal o gastrofoveolar, con presencia variable de células caliciformes y con diferentes grados de complejidad; además, presentan con mayor frecuencia pseudomixoma ovarii y los carcinomas están principalmente en estadio I. Por otro lado, están asociados en un porcentaje no despreciable al teratoma quístico maduro y al tumor de Brenner, lo que podría ser un factor determinante para explicar su origen, por lo menos para una parte de ellos.

. Por su parte, los tumores mucinosos de tipo seromucinoso de esta investigación, son menos frecuentes y se presentan en mujeres un poco más jóvenes. Al examen macroscópico, son lesiones más pequeñas, quísticas con presencia de papilas. Histológicamente, estos tumores están compuestos por una mezcla de epitelios müllerianos, que en este estudio fue principalmente mucinoso de tipo endocervical y seroso ciliado. Además, tienen tendencia a presentar implantes extraováricos principalmente de tipo seroso; y poseen una asociación evidente con la endometriosis. Estas características clínico-patológicas los distinguen y los hacen más similares a los tumores serosos que a los tumores mucinosos de tipo intestinal. Se debe mencionar que en este estudio la bilateralidad de las lesiones seromucinosas no fue una característica resaltante a diferencia de los estudios comparativos ^(53, 56). En el **Cuadro n° 3** se resumen y comparan los hallazgos clínico-morfológicos de los tumores mucinosos de tipo intestinal y de tipo seromucinoso.

Los tumores mucinosos primarios del ovario son un desafío para el patólogo, primeramente por la dificultad para diferenciarlos de los tumores metastásico y, segundo, por la heterogeneidad entre subtipos. Por lo tanto requieren una evaluación juiciosa y extensa en todos sus aspectos: clínica y morfológicos. Este estudio retrospectivo se realizó con la intención de encontrar la casuística de los tumores mucinosos del ovario y su asociación con las lesiones precursoras, y se obtuvo resultados muy similares a los de las diferentes y escasas series de estudio. Por otro lado, también se evidenció que la clasificación en subtipos histológicos no se hace de rutina en nuestra institución.

Conclusión

Los tumores mucinosos de este estudio se presentaron en el siguiente orden de frecuencia según su clase: cistoadenoma (70%), carcinoma (20,4%) y tumor borderline (10,6%).

La mayoría de los tumores mucinosos estudiados en esta casuística correspondieron al subtipo histológico intestinal (62,8%).

Los tumores mucinosos de tipo intestinal y de tipo seromucinoso tienen perfiles clínico-patológicos distintos.

Los tumores mucinosos de tipo intestinal de este trabajo, fueron en su mayoría cistoadenomas, seguido por carcinomas y tumores borderline. En general, macroscópicamente, eran lesiones quísticas y multiloculares de contenido mucoso. Histológicamente estaban constituidos por glándulas de epitelio mucinoso gastrointestinal o gastrofoveolar, con presencia variable de células caliciformes. La mayoría de las lesiones malignas eran estadio I.

Los tumores mucinosos de tipo seromucinoso presentaron menor frecuencia que los de tipo intestinal. La mayoría correspondió igualmente a cistoadenomas, seguido por carcinomas y tumores borderline. La edad de incidencia fue menor, al igual que el tamaño. Morfológicamente correspondieron a lesiones quísticas multiloculares, constituidos histológicamente por una mezcla de epitelios müllerianos, principalmente mucinoso de tipo endocervical y seroso.

El origen de los tumores mucinosos del ovario permanece como un enigma y su patogénesis parece ser heterogénea. Las lesiones postuladas como posibles precursores son: el tumor de Brenner, y el teratoma quístico maduro para los tumores del subtipo intestinal; y la endometriosis para el subtipo seromucinoso. Todas estas lesiones de potencial precursor, se encontraron en porcentaje variable en los tumores mucinosos de este estudio y se observaron relaciones histológicas innegables.

Los tumores mucinosos de ambos subtipos, principalmente el de tipo intestinal, exhibieron características de progresión morfológica; es decir, se observó dentro de una misma lesión cambios histológicos graduales de un tumor borderline hacia un carcinoma.

En base al presente estudio, y a la literatura analizada, se puede concluir que los tumores mucinosos del ovario son un grupo heterogéneo de lesiones, que se diferencian en base a sus características histopatológicas, clínicas y moleculares.

Por último, muy posiblemente, los distintos tumores mucinosos que conocemos no pertenezcan al mismo grupo en el que se les clasifica actualmente y con futuros estudios moleculares serán reclasificados adecuadamente.

AGRADECIMIENTOS

Debo agradecer ante todo a la Universidad Central de Venezuela y al Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly”, dadores vitales de mis conocimientos médicos y científicos.

A la Sección de Patología Ginecológica. A la Dra. Vicky por su instrucción incondicional, empuje, paciencia y calidez. A mis compañeros y amigos, el Dr. Pablo y la Dra. Adriana por sus conocimientos en cada momento de consulta, y aliento durante la realización de este trabajo.

Al personal de Secretaría del Instituto de Anatomopatológico, por su afectuosa colaboración en la búsqueda de los casos.

Al personal de Informática, de Archivo y del Laboratorio General, quienes aportaron con su trabajo diario una valiosa ayuda.

Y, muy afablemente, a todas aquellas personas que de alguna manera colaboraron y participaron para lograr esta investigación.

REFERENCIAS

1. Lee K, Tavassoli F. Surface epithelial-stromal tumors. In Tavassoli F editor. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization classification of tumours. Lyon: International Agency for research on cancer (IARC); 2003. p 117–145.
2. Sana E. Brooks. Cancers of the female reproductive tract. In Stewart B editor. World Cancer Report. Lyon: International agency for research on cancer (IARC); 2003. p 215–222.
3. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2012 (base de datos en linea) Francia: GLOBOCAN 2012 International agency for research on cancer / World Health Organization (IARC/WHO) (fecha de acceso 01 de abril de 2014) Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/bar_sex_site_sel.aspx
4. Zaloudek Ch. Tumors of the female genital tract: Ovary, Fallopian tube and broad and round ligaments. In Fletcher Ch Editor. Diagnostic histopathology of tumors. 3th. Ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2007. p 567–651.
5. Seidman J, Kurman R, Ronnett B. Primary and metastatic mucinous adenocarcinoma in the ovaries: incidence in routine practice with new approach to improve intraoperative diagnosis. Am J Surg Pathol 2003; 27: 985–993.
6. Gurung A, Hung T, Morin J, Gilks C. Molecular abnormalities in ovarian carcinoma: clinical, morphological and therapeutic correlates. Histopathology 2013; 62: 59–70.
7. Enotomo T, Weghorst Ch, Inoue M, Tanizawa O, Rice J. K-ras activation occurs frequently in mucinous adenocarcinoma and rarely in other common epithelial tumors of the human ovary. Am J Pathol 1991; 139: 777–785.
8. Shih I, Kurman R. Review: Ovarian tumorigenesis. A proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. Am J Pathol 2004; 16: 1511–1518.
9. Landen Ch, Birrer M, Sood A. Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 995–1005.
10. Cho K, Shih I. Ovarian Cancer. Ann Rev Pathol Mech Dis 2009; 4: 287–313.
11. Kurman R, Shih I. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. Int Gynecol Pathol 2008; 27: 151–160.
12. Kurman R, Shih I. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol 2010; 34: 433–443.

13. Kurman R, Visvanathan K, Roden R, Wu T, Shih I. Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease based on a new model of carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 351–356.
14. Estrada S, Gómez de M. García de V. Tumores epiteliales malignos del ovario: análisis morfológico. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1997; 57: 105–113.
15. Jimenez L. Tumores metastásicos al ovario. Estudio morfológico y diagnóstico diferencial. [Trabajo especial de investigación para optar al título de especialista en anatomía patológica]. Universidad Central de Venezuela. 2007.
16. Rebolledo V, Barrios B, Isler L, Barillas I. Malignización de teratoma madura de ovario. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2012; 72: 28-35.
17. Seidman J, Cho K, Ronnett B, Kurman R. Surface epithelial tumors of the ovary. In Kurman R editor. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. Sixth edition. New York: Springer-Verlag; 2004. p 1063–1101.
18. Miller K, Price J, Dobbs S, McClelland R, Kennedy K , McCluggag W. An immunohistochemical and morphological analysis of post-chemotherapy ovarian carcinoma. *J Clin Pathol* 2008; 61: 652–657.
19. Granstrom C, Sundquist J, Hemminki K. Population attributable fractions for ovarian cancer in Swedish woman by morphological type. *Br J Cancer* 2008; 98: 199–205.
20. Anuario de mortalidad 2011. (base de datos en línea) Venezuela: Ministerio del poder popular para la salud (fecha de acceso 01 de abril de 2014) Disponible en: http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=11:anuarios-de-mortalidad&Itemid=915
21. Ovary - Estimated incidence, all ages 2012 (base de datos en línea) Francia: GLOBOCAN 2012 International agency for research on cancer / World Health Organization (IARC/WHO) (fecha de acceso 01 de abril de 2014) Disponible en: http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site.html.asp?selection=22182&title=Ovary&sex=2&type=0&>window=1&africa=1&america=2&asia=3&
22. Gilks C, Ionescu D, Kalloger S, Köbel M. Tumor cell type can be reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma. *Hum Pathol* 2008; 39: 1239–1251.
23. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Hoppenau B et al. Impact of age on outcome in patients with advanced ovarian cancer treated within a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2006; 100: 300–307.

24. Thrall M, Zahurak M, Bristow R, Díaz-Montes T. BRCA 1 expression in a large series of sporadic ovarian carcinomas: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 166–171.
25. Kurian A, Balise R, Mc Guire V, Whittemore A. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? *Gynecol Oncol* 2005; 96: 520–530.
26. Fleminga J, Beauglé C, Haviv I, Chenevix-Trench G, Tan O. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: Revisiting old hypotheses. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 247: 4–21.
27. Purdie D, Bain C, Siskind V, Webb P, Green A. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2003; 104: 228–232.
28. Kindelberger D, Lee Y, Miron A, Hirsch M, Feltmate C, Medeiros F et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a casual relationship. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 161–169.
29. Guth U, Huang D, Bauer G, Stieger M, Wight E, Singer G. Metastatic patterns at autopsy in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 1272–1280.
30. Seidman J, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice C, Kurman R, Ronnett B. The histological type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23: 41–44.
31. Folkins A, Jarboe E, Saleemuddin A, Lee Y, Callahan M, Drapkin R et al. A candidate precursor to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with heterozygous BRCA mutations. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 168–173.
32. Seidman J, Wang B. Evaluation of normal-sized ovaries associated with primary peritoneal serous carcinoma for possible precursors of ovarian serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 201–206.
33. Murdoch W. Carcinogenic Potential of ovulatory genotoxicity. *Biology of Reproduction* 2005; 73: 586–590.
34. Kurman R, Shih I. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer. Shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011; 42: 918–931.
35. Melin A, Sparén P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer, *Hum Reprod* 2006; 21: 1237–1242.
36. Seidman J. Prognostic importance of atypical and hyperplasia in endometriosis. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 1–9.

37. Ali-Fehmi R, Khalifeh I, Bandyopadhyay S, Lawrence D, Silva E, Liao D et al. Patterns of loss of heterozygosity at 10q23.3 and microsatellite instability in endometriosis, atypical endometriosis, and ovarian carcinoma arising in association with endometriosis. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25: 223–229.
38. Wells M. Recent advances in endometriosis with emphasis on pathogenesis, molecular pathology, and neoplastic transformation. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23: 316–320.
39. Koneer M, Burckardt E, Mazzucchelli I. Higher frequency of chromosomal aberrations in ovarian endometriosis compared to extragonadal endometriosis: a possible link to endometrioid adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2006; 19: 1615–1623.
40. Stern R, Dash R, Bentley R, Snyder M, Haney A, Robboy S. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20: 133–139.
41. Russo A, Caló V, Bruno L, Rizzo S, Bazan V, Di Fede G. Hereditary ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69: 28–44.
42. Patrice W, Bützow R, Lynch H, Mecklin J, Järvinen H, Vasen H et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 223–228.
43. Shappell H, Riopel M, Smith S, Ronnett B, Kurman R. Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors: atypical proliferative (borderline) tumors, intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1529–1541.
44. Logani S, Oliva E, Arnell P, Amin M, Young R. Use of novel immunohistochemical markers expressed in colonic adenocarcinoma to distinguish primary ovarian tumors from metastatic colorectal carcinoma. *Mod Pathol* 2005; 18: 19–25.
45. Ronnett B, Kajdacsy-Balla A, Gilks C, Merino M, Silva E, Werness B et al. Mucinous borderline ovarian tumors: points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria and behavior. *Hum Pathol* 2004; 35: 949–960.
46. Seidman J, Soslow R, Vang R, Berman J, Stoler M, Sherman M et al. Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoint on terminology and diagnostic criteria with illustrative image. *Hum Pathol* 2004; 35: 918–933.
47. Hart, William. Mucinous Tumors of the Ovary: A Review. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 41: 4–25.

48. Lee K, Nucci M. Ovarian mucinous and mixed epithelial carcinoma of müllerian (endocervical-like) type: a clinicopathological analysis of four cases of a uncommon variant associated with endometriosis. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22: 42–51.
49. Lee K, Scully R. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including a evaluation of 11 cases with “pseudomyxoma peritonei”. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1447–1464.
50. Noruma K, Alzawa S, Hano H. Ovarian mucinous borderline tumors of intestinal type without intraepithelial carcinoma: are they still tumors of low malignant potential? *Pathol Int* 2004; 54: 420–424.
51. Ronnett B et al. Pseudomyxoma peritonei in women: A clinicopathologic analysis of 30 cases with emphasis on site or origin, prognosis, and relationship to ovarian mucinous tumor of low malignant potential. *Hum Pathol* 1995; 26: 509–524.
52. Ronnett B, Yan, H, Kurman K, Shmookler B, Wu L, Sugarbaker P. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer* 2001; 92: 85–14.
53. Rutgers J y Scully R. Ovarian Mullerian Mucinous Papillary Cystadenomas of Borderline Malignancy. *Cancer* 1988; 61: 340-348.
54. Vang R, Gown A, Barry T, Wheeler D, Ronnett B. Ovarian atypical proliferative (borderline) mucinous tumors: gastrointestinal and seromucinous (endocervical-like) types are immunophenotypically distinctive. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25: 83–89.
55. Nagai Y, Kishimoto T, Nikaido T, Nishihara K, Matsumoto T, Suzuki C et al. Squamous predominance in mixed-epithelial papillary cistoadenoma of borderline malignancy of mülleriano type arising in endometriotic cysts: a study of four cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 242–247.
56. Dubé V, Roy M, Plante M, Renaud M, Tetu B. Mucinous ovarian tumors of müllerian-type: an analysis of 17 cases including borderline tumors and intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24: 138–146.
57. Rodriguez I, Irving J, Prat J. Endocervical-like mucinous borderline tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 31 cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1311–1318.
58. Riopel M, Ronnett B, Kurman R. Evaluation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal-type mucinous tumors: atypical proliferative (borderline) tumors and intraepithelial, microinvasive, and metastatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 617–635.

59. Ferreira C, Carvalho J, Soares F, Siqueir S, Carvalho F. Mucinous ovarian tumors associated with pseudomyxoma peritonei of adenomucinosi type: immunohistochemical evidence that they are secondary tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 59–6.
60. McKenny J, Soslow R, Longacre T. Ovarian mature teratoma with mucinous epithelial neoplasms: morphologic heterogeneity and association with pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 645–655.
61. Bradley R, Stewart J, Russell G, Levine E, Geisinger K. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: a clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 551–559.
62. Tabrizi A, Kalloger S, Köbel M, Cipollone J, Roskelley C, Mehl et al. Primary ovarian mucinous carcinoma of intestinal type: significance of pattern of invasion and immunohistochemical expression profile in a series of 31 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29: 99–107.
63. McCluggage W. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathol* 2011; 43: 420–432.
64. Malpica, Anais M.D. Grading of Ovarian Cancer: A Histotype-Specific Approach *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 175–181.
65. Hsu C, Kurman R, Vang R, Wang T, Baak J, Shih I. Nuclear size distinguishes low- from high-grade ovarian serous carcinoma and predicts outcome. *Hum Pathol* 2005; 36: 1049–1054.
66. Seidman J, Horkayne-Szakaly I, Haiba M. Testing of two binary grading system for FIGO stage III serous carcinoma of the ovary and peritoneum. *Gynecol Oncol* 2007; 103:703-708.
67. Bodurka D, Deavers M, Tian Ch, Sun Ch, Malpica A, Coleman R et al. Reclassification of Serous Ovarian Carcinoma by a 2-Tier. *Cancer* 2011; 118: 3087-3094.
68. Soslow R. Review: Histologic Subtypes of Ovarian Carcinoma: An Overview. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27:161–174.
69. Chen S, Leitao MM, Tornos C, Soslow R. Invasion patterns in stage I endometrioid and mucinous ovarian carcinoma: a clinicopathologic analysis emphasizing favorable outcomes in carcinomas without destructive stromal invasion and the occasional malignant course of carcinoma with limited destructive stromal invasion. *Mod Pathol* 2005; 18: 903–911.
70. Yemelyanova A, Vang R, Judson K, Wu L, Ronnett, B. Distinction of primary and metastatic mucinous tumors involving the ovary: analysis of size and laterality data by

primary site with reevaluation of an algorithm for tumor classification. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 128–138.

71. Vang R, Gown A, Barry T, Wheeler D, Yemelyanova A, Seidman J et al. Cytokeratins 7 and 20 in primary and secondary mucinous tumors of the ovary: analysis of coordinate immunohistochemical expression profiles and staining distribution in 179 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1130–1139.
72. Vang R, Gown A, Barry T, Wheeler D, Ronnett B. Immunohistochemistry for estrogen and progesterone receptors in the distinction of primary and metastatic mucinous tumors in the ovary: an analysis of 124 cases. *Mod Pathol* 2006; 19: 97–105.
73. Vang R, Gown A, Wu L, Barry T, Wheeler D, Yemelyanova A et al. Immunohistochemical expression of CDX2 in primary ovarian mucinous tumors and metastatic mucinous carcinoma involving the ovary: comparison with CK20 and correlation with coordinate expression of CK7. *Mod Pathol* 2006; 19: 1421–1428.
74. Samuel Chi-Ho Mok, Debra A. Bell, Robert C. Knapp, et al. Mutation of the K-ras protooncogene in human ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. *Cancer Res* 1993; 53: 1489-1492.
75. Ishikawa Y, Nishida M, Suzuki H. Mutation of K-ras protooncogene is associated with histological subtypes in human mucinous ovarian tumors. *Cancer Res* 1994; 54: 33–35.
76. Heinzelmann-Schwarz V, Gardiner-Garden M, Henshall S, Scurry J, Scolyer R, Smith A et al. A distinct molecular profile associated with mucinous epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 904–913.
77. Chauhan S, Singh A, Ruiz F, Johansson S, Jain M, Smith L et al. Aberrant expression of MUC4 in ovarian carcinoma: diagnostic significance alone and in combination with MUC1 and MUC16 (CA125). *Mod Pathol* 2006; 19: 1386–1394.
78. Shin J, Bae J, Lee A, Jung Ch, Yim H, Park J et al. CK7, CK20, CDX2 and MUC2 Immunohistochemical staining used to distinguish metastatic colorectal carcinoma involving ovary from primary ovarian mucinous adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 208–213.
79. Seidman J, Khedmati F. Exploring the Histogenesis of Ovarian Mucinous and Transitional Cell (Brenner) Neoplasms and Their Relationship With Walthard Cell Nests: A Study of 120 Tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1753–1760.
80. Debra A Bell. Origins and molecular pathology of ovarian cancer. *Mod Pathol* 2005; 18: 19–23.

81. Cuatrecasas M, Villanueva A, Matias-Guiu X, Prat J. K-ras mutations in mucinous ovarian tumors. A clinicopathologic and molecular study of 95 cases. *Cancer* 1997; 79: 1581–1586.
82. Ichikawa Y, Masato N, Hiromichi S, Sadao Y, Hajime T, Takeshi K et al. Mutation of K-ras protooncogene is associated with histological subtypes in human mucinous ovarian Tumors. *Cancer Res* 1994; 54: 33–35.
83. Gilks B, Clement P. Ovary. In Mills S editor. *Histology for pathologists*. 4a. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p 423–452.
84. Pejovic T, Bürki N, Odunsi K, Fiedler P, Achong N, Schwartz P et al. Well-differentiated mucinous carcinoma of the ovary and a coexisting Brenner tumor both exhibit amplification of 12q14-21 by comparative genomic hybridization. *Gynecol Oncol* 1999; 74:134-137.
85. Russell V, Gown A, Zhao Ch, Barry T, Isacson C, Richardson M et al. Ovarian mucinous tumors associated with mature cystic teratoma. Morphologic and immunohistochemical analysis identifies a subset of potential teratomatous origin that shares features of lower gastrointestinal tract mucinous tumors more commonly encountered as secondary tumors of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 854-861.
86. Tang P, Soukkary S, Kahn E. Case report: Mature cystic teratoma of the ovary associated with complete colonic wall and mucinous cystadenoma. *Ann Clin Lab Sci* 2003; 33: 465–470.
87. Aleksander Talerman, Russell Vang. Germ cell tumors of the ovary. In Kurman R editor. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. Sixth edition. New York: Springer-Verlag; 2004. p 848–897.
88. Fukunaga M, Ushigome S. Epithelial metaplastic changes in ovarian endometriosis. *Mod Pathol* 1998; 11: 784-788.
89. De Nictolis M, Montironi R, Tommasoni S, Valli M, Pisani E, Fabris G et al. Benign, Borderline, and Well-Differentiated Malignant Intestinal Mucinous Tumors of the Ovary: A Clinicopathologic, Histochemical, Immunohistochemical, and Nuclear Quantitative Study of 57 Cases. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13: 10-21.
90. Shiohara S, Shiozawa T, Shimizu M, Toki T, Ishii K, Nikaido T et al. Histochemical analysis of estrogen and progesterone Receptors and gastric-type mucin in mucinous ovarian tumors with reference to their pathogenesis. *Cancer* 1997; 80: 908 -916.
91. Guerrieri C, Hogberg 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.

92. Wu Ch, Mao T, Vang R, Ayhan A, Wang T, Kurman R et al. Endocervical-type mucinous borderline tumors are related to endometrioid tumors based on mutation and loss of expression of ARID1A. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31: 297–303.
93. Nomura K, Aizawa S. A histogenetic consideration of ovarian mucinous tumors based on an analysis of lesions associated with teratomas or Brenner tumors. *Pathol Int* 1997; 47: 862-865.

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos clínicos

Biopsia

Edad

Lateralidad

Unilateral

Bilateral

Localización

Derecho

Izquierdo

Anexo 2. Hoja de recolección de datos histológicos

Diagnóstico	Benigno	Proliferación epitelial atípica focal
	Borderline	Carcinoma intraepitelial Carcinoma microinvasor
	Maligno	Carcinoma invasor
Subtipo histológico	Intestinal	
	Seromucinoso	
Lesiones asociadas al tumor	Teratoma	
	Tumor de Brenner	
	Endometriosis	
	Otros tumores epiteliales del ovario	
	Pseudomixoma ovarii	
Lesiones asociadas al ovario contralateral	Teratoma	
	Tumor de Brenner	
	Endometriosis	
	Otros tumores epiteliales del ovario	
	Pseudomixoma ovarii	

Anexo 3. Hoja de recolección de datos macroscópicos

Tamaño

Aspecto quístico

Unilocular

Multilocular

Pared interna lisa

Pared interna irregular

Áreas papilares

Áreas sólidas

Contenido seroso

Contenido mucoso

Contenido hemorrágico

Necrosis

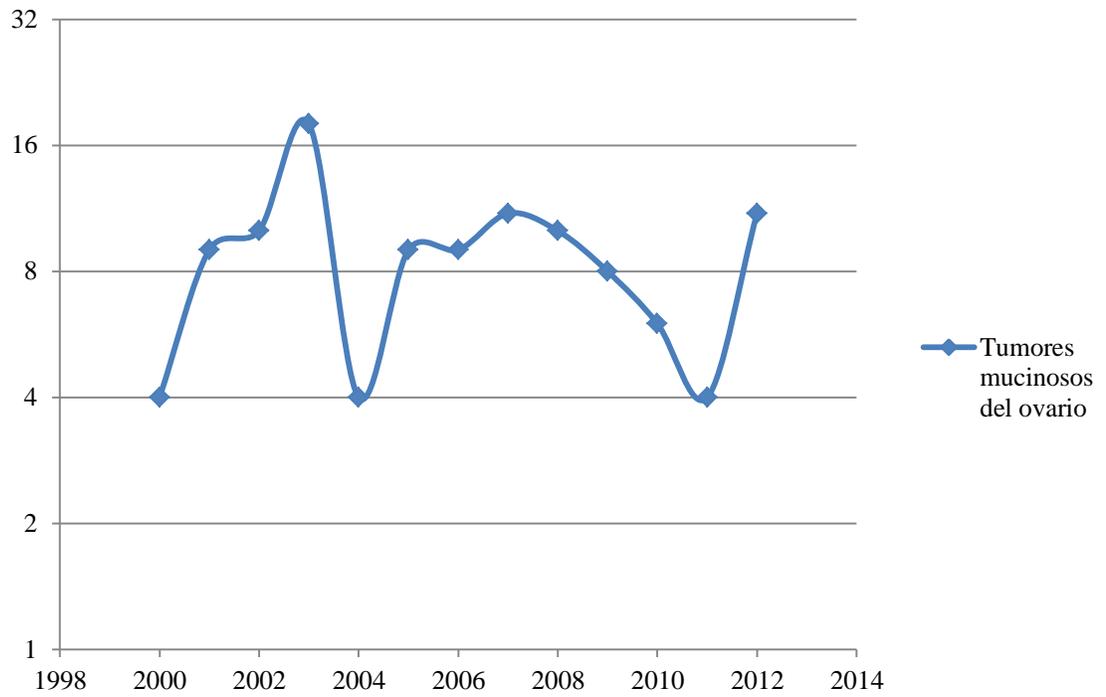
Aspecto sólido

Presencia de moco

Hemorragia

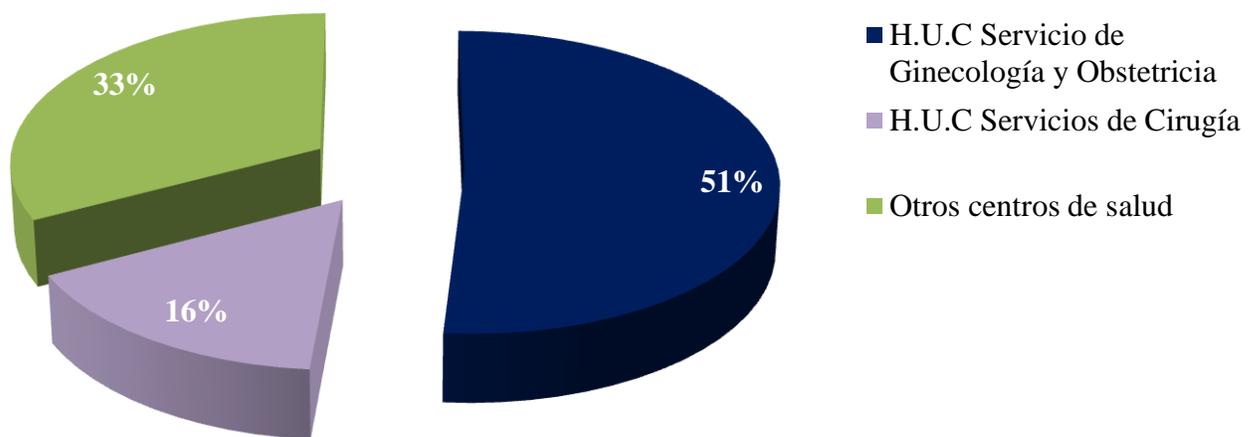
Necrosis

Figura1. Distribución por año por número de tumores mucinosos.



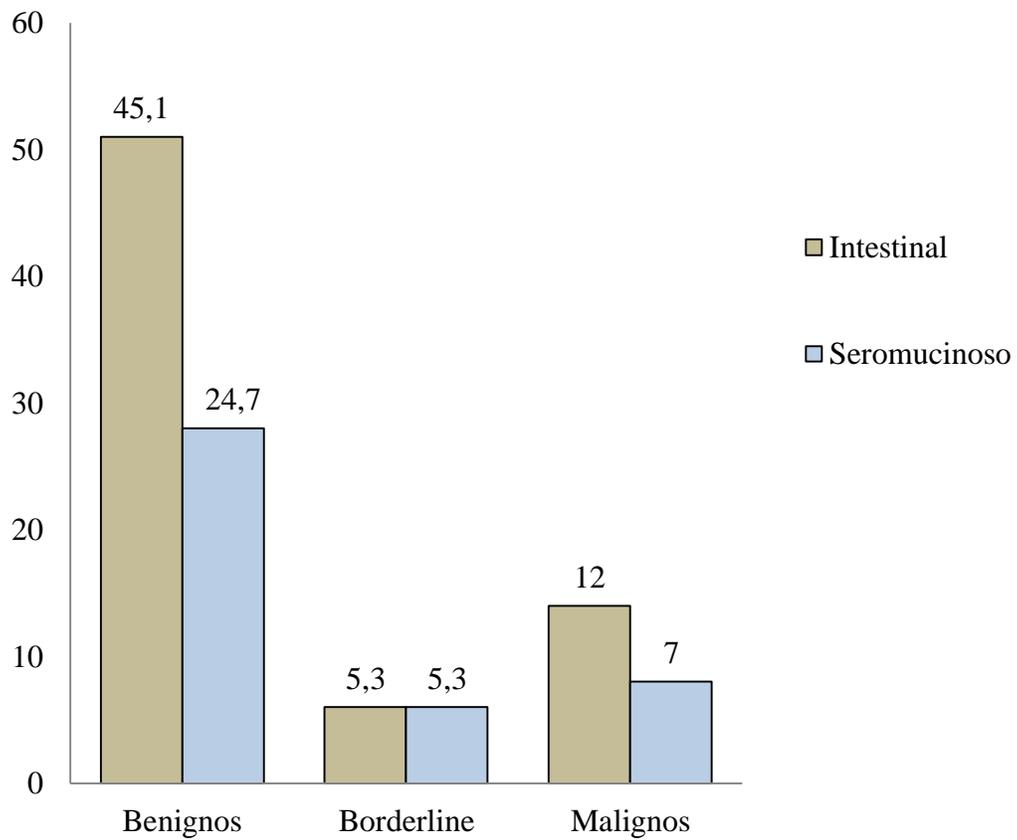
Fuente: Archivo IAP-UCV.

Figura 2. Distribución por procedencia de los tumores mucinosos.



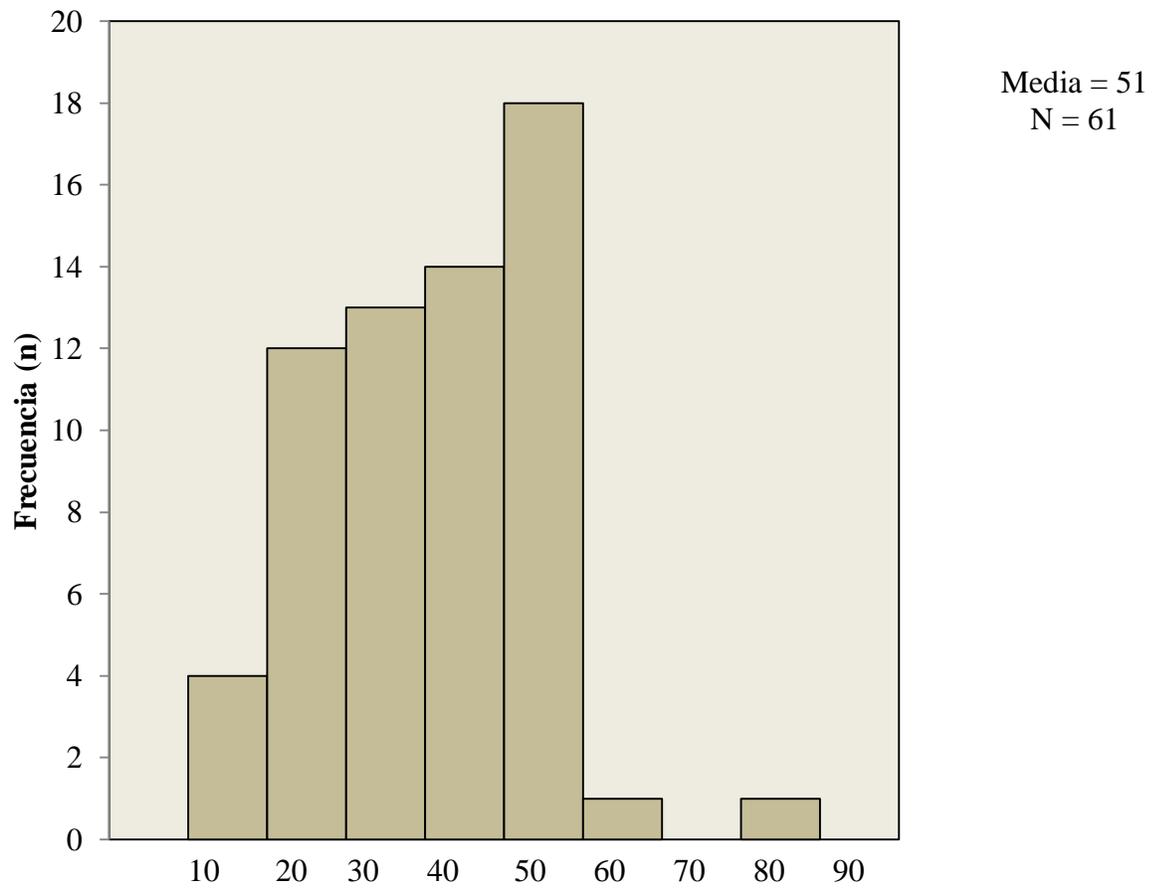
Fuente: Archivo IAP-UCV.

Figura 3. Frecuencia (%) por clase de los tumores mucinosos según subtipo histológico.



Fuente: Archivo IAP-UCV.

Figura 4. Distribución por grupo de edad de los pacientes con tumores mucinosos de tipo intestinal.



Fuente: Archivo IAP-UCV.

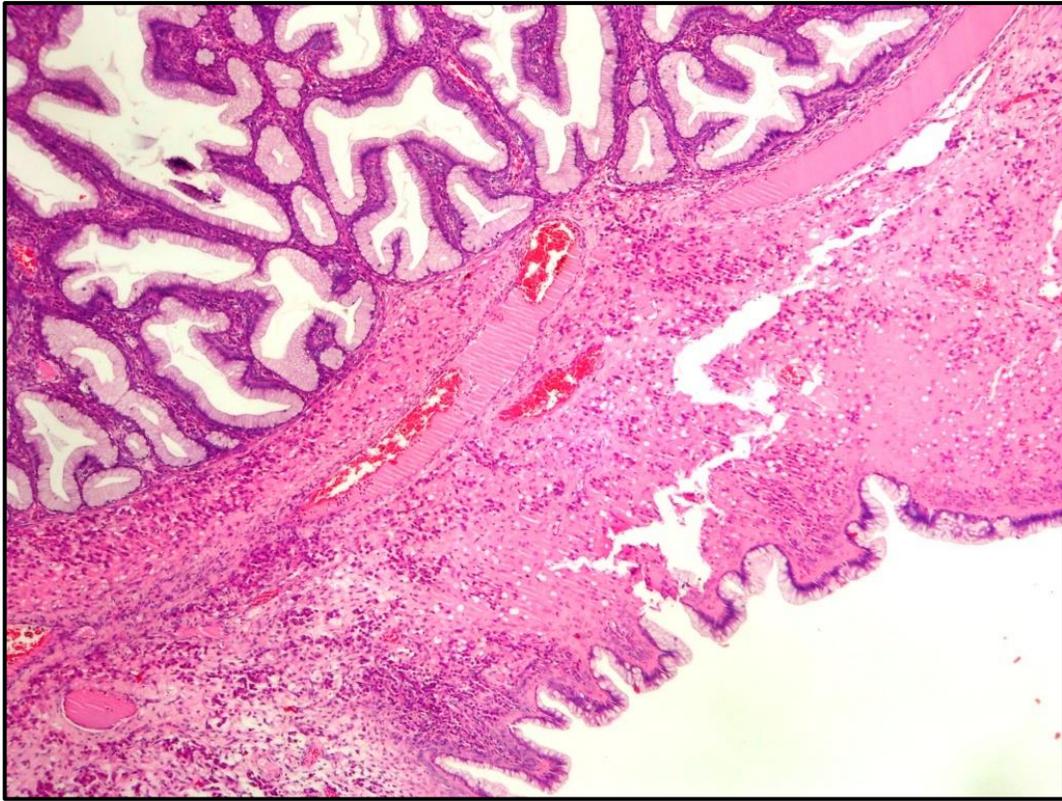


Figura 5. Cistoadenoma mucinoso de tipo intestinal 10x.

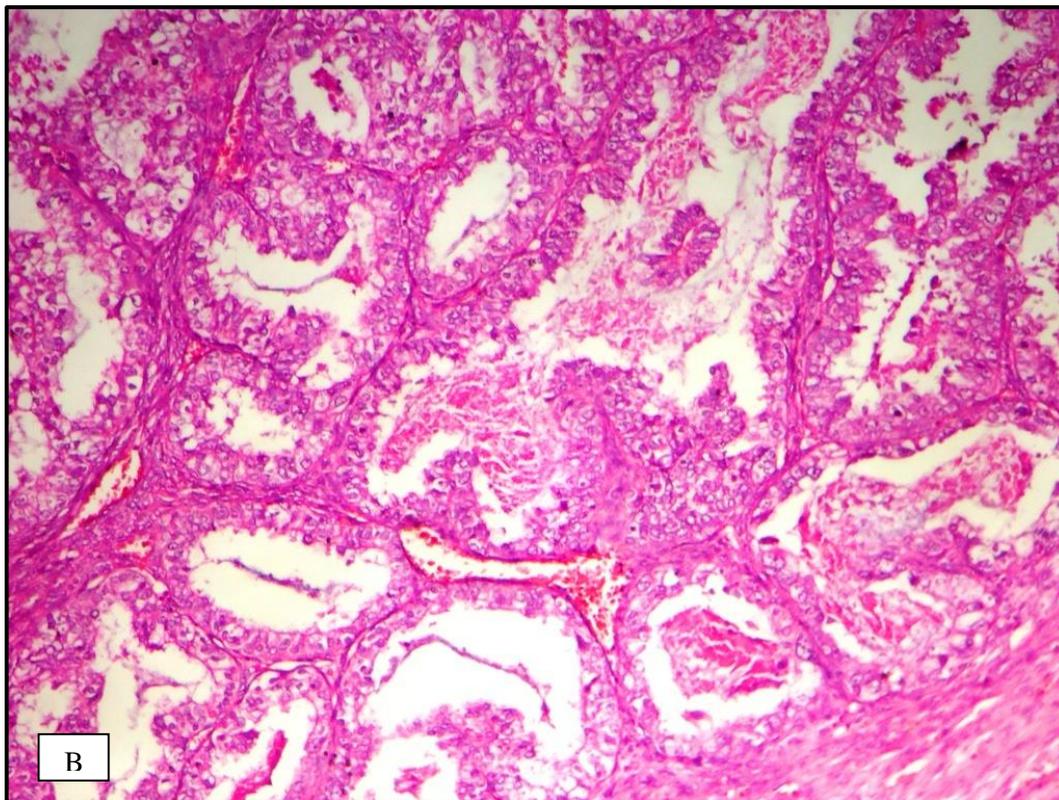
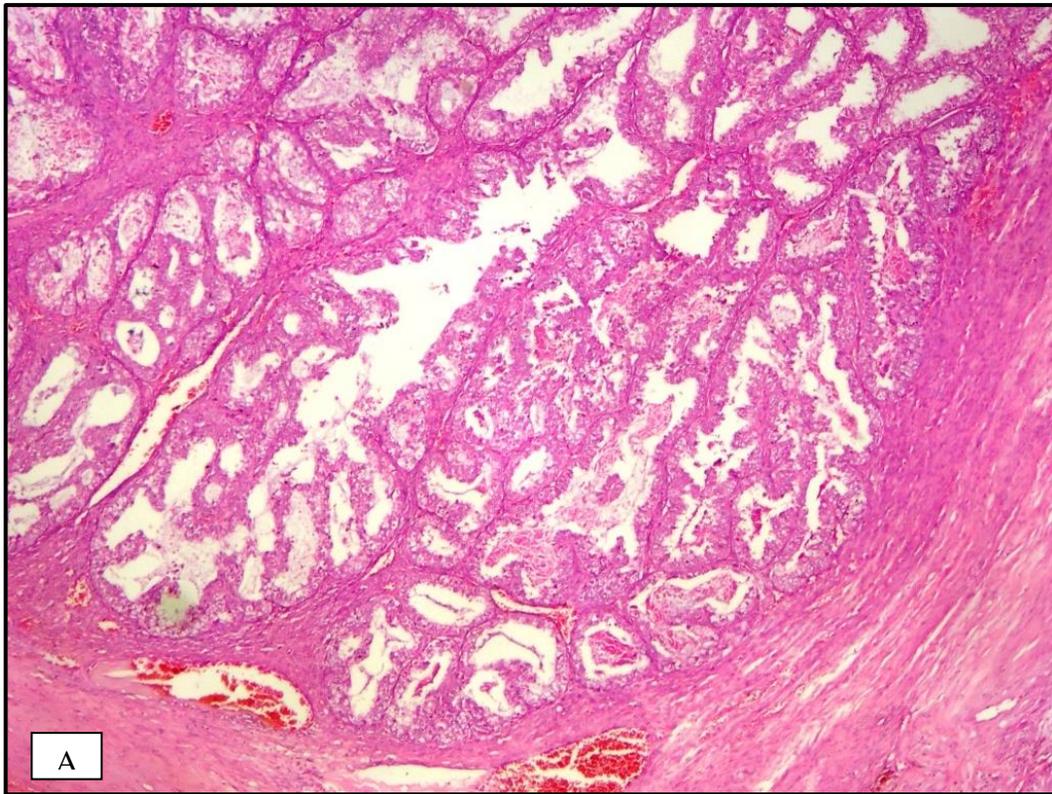


Figura 6. A) Carcinoma mucinoso de tipo intestinal de bajo grado 10x. B) 40x.

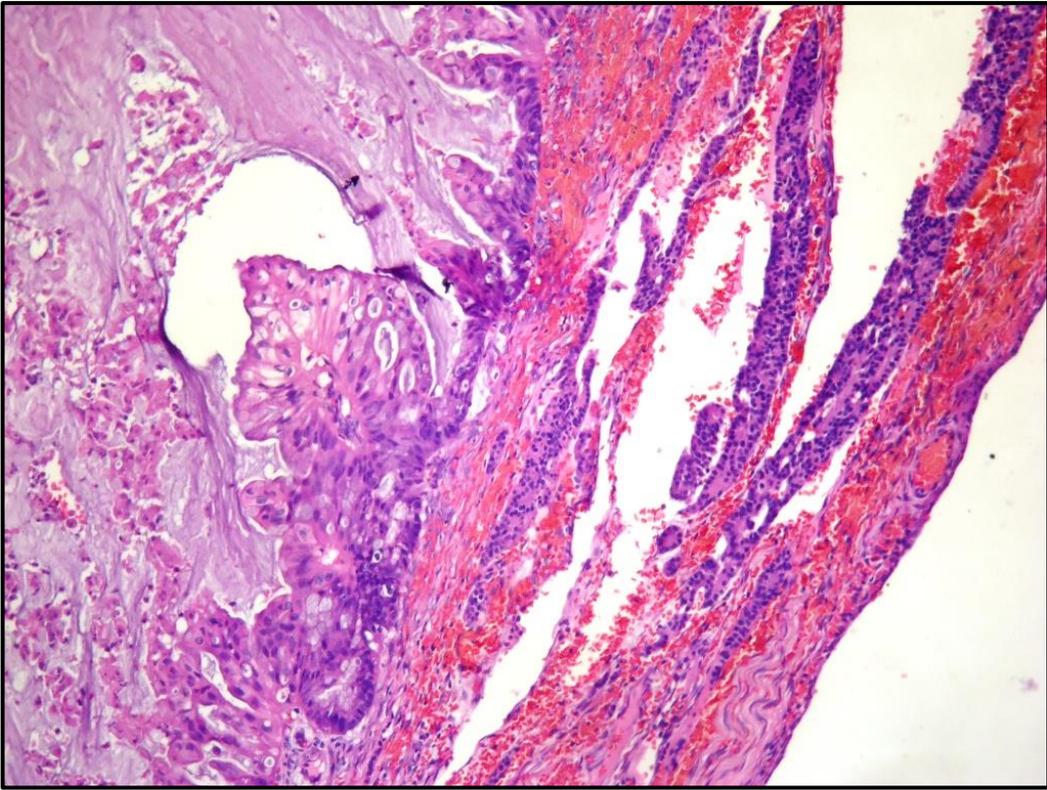


Figura 7. Carcinoma mucinoso de tipo intestinal con área adyacente de struma carcinóide procedente de teratoma mixto 40x.

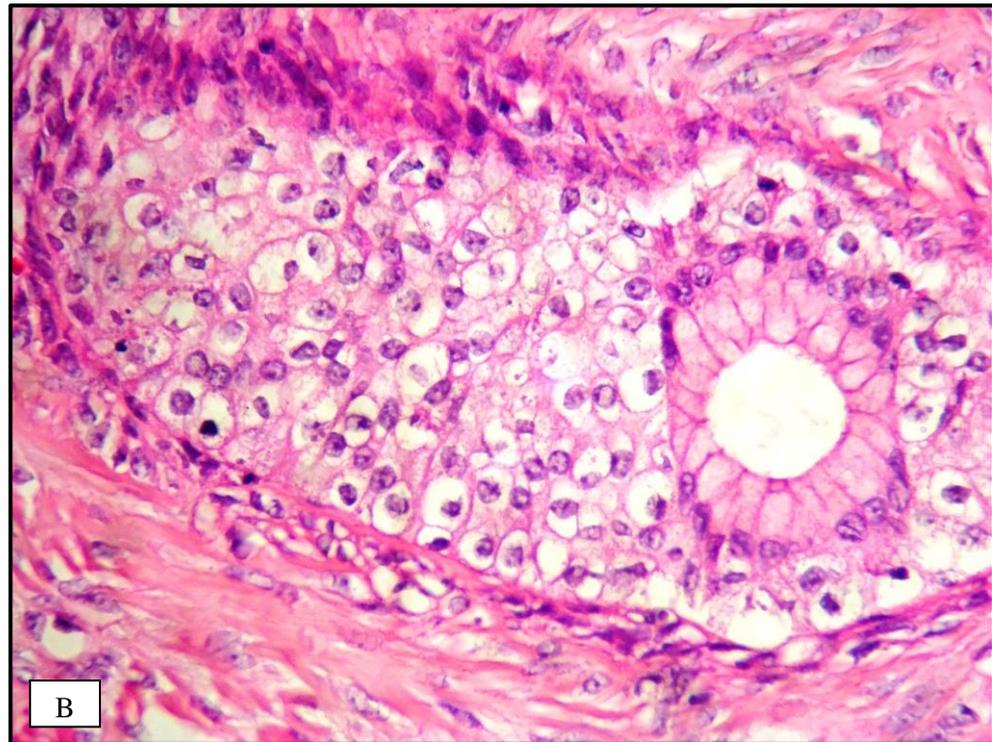
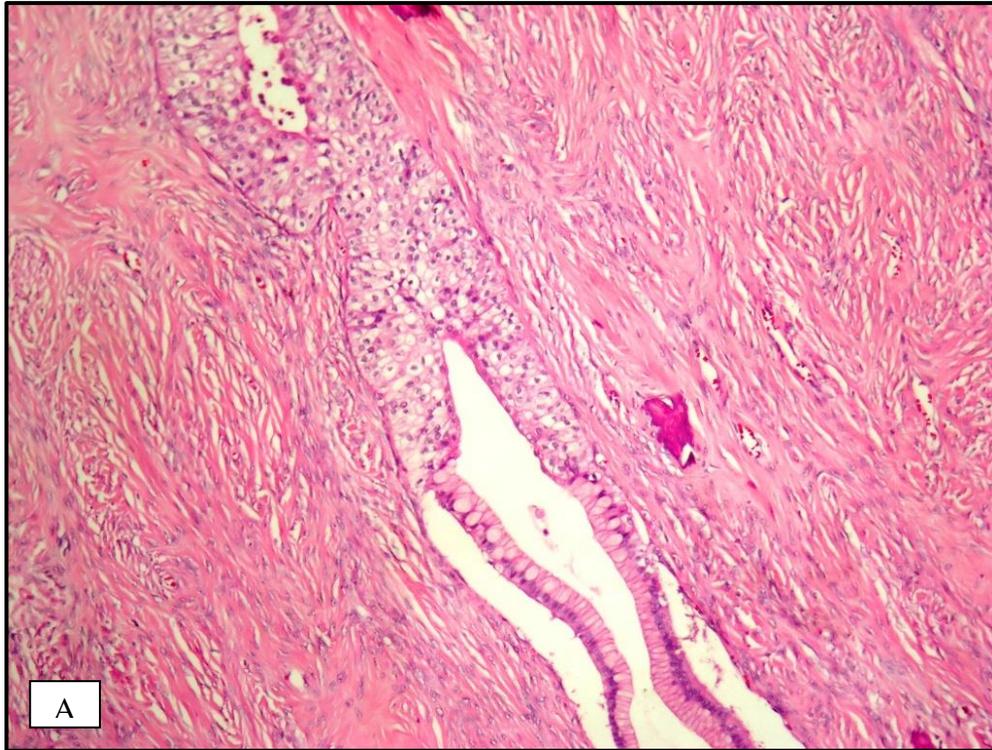


Figura 8. A) Cistoadenoma mucinoso con áreas de tumor de Brenner con metaplasia mucinosa de los nidos de células transicionales 40x. B) 100x.

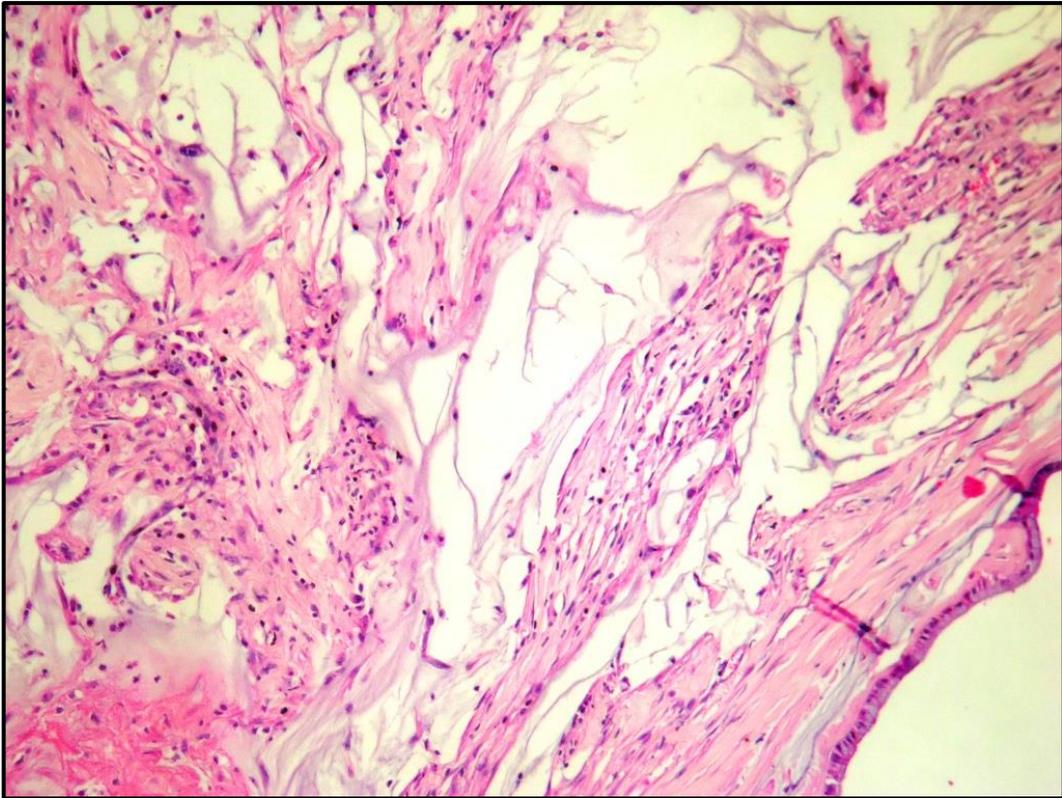
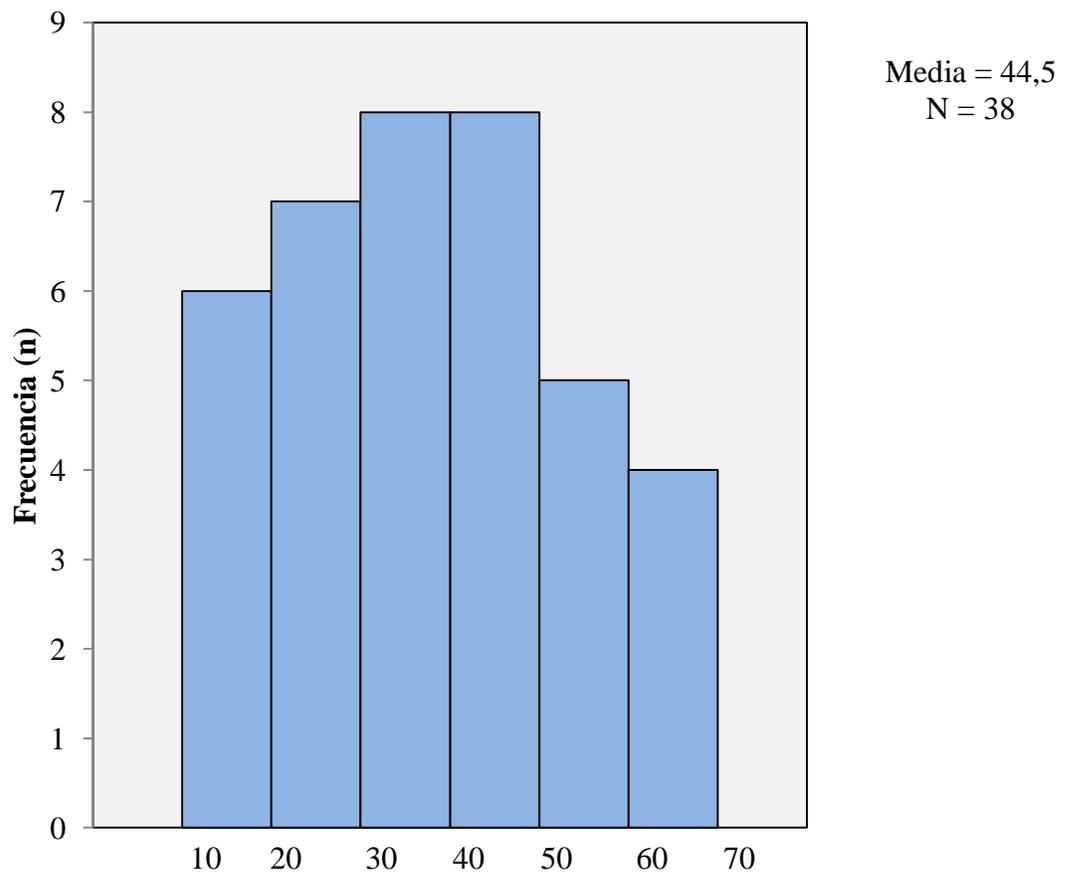


Figura 9. Pseudomixoma ovarii en cistoadenoma mucinoso 40x.

Figura 10. Distribución por grupo de edad de los pacientes con tumores mucinosos de tipo seromucinosos.



Fuente: Archivo IAP-UCV.

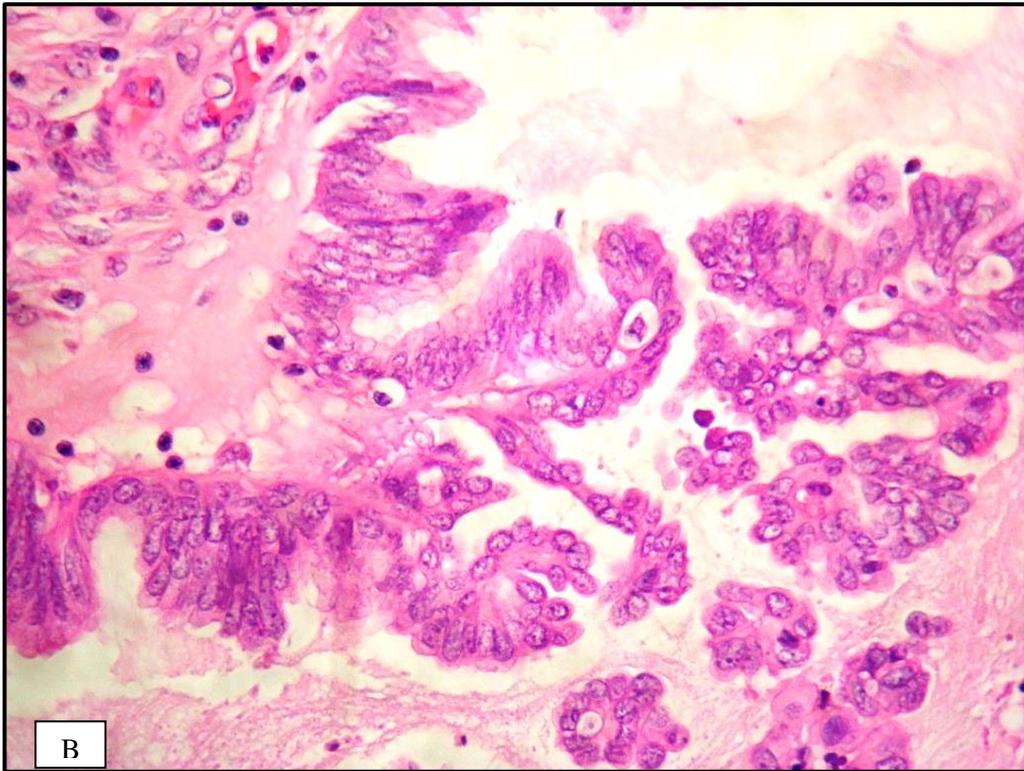
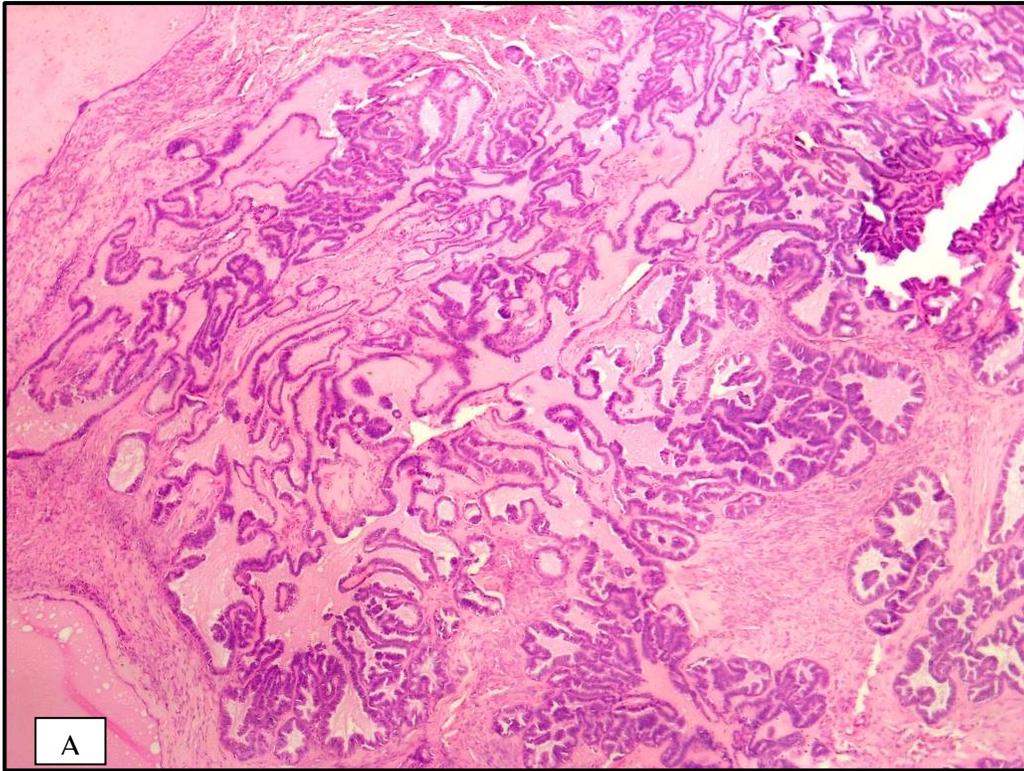


Figura 11. A) Tumor borderline mucinoso de tipo seromucinoso 10x. B) 100x

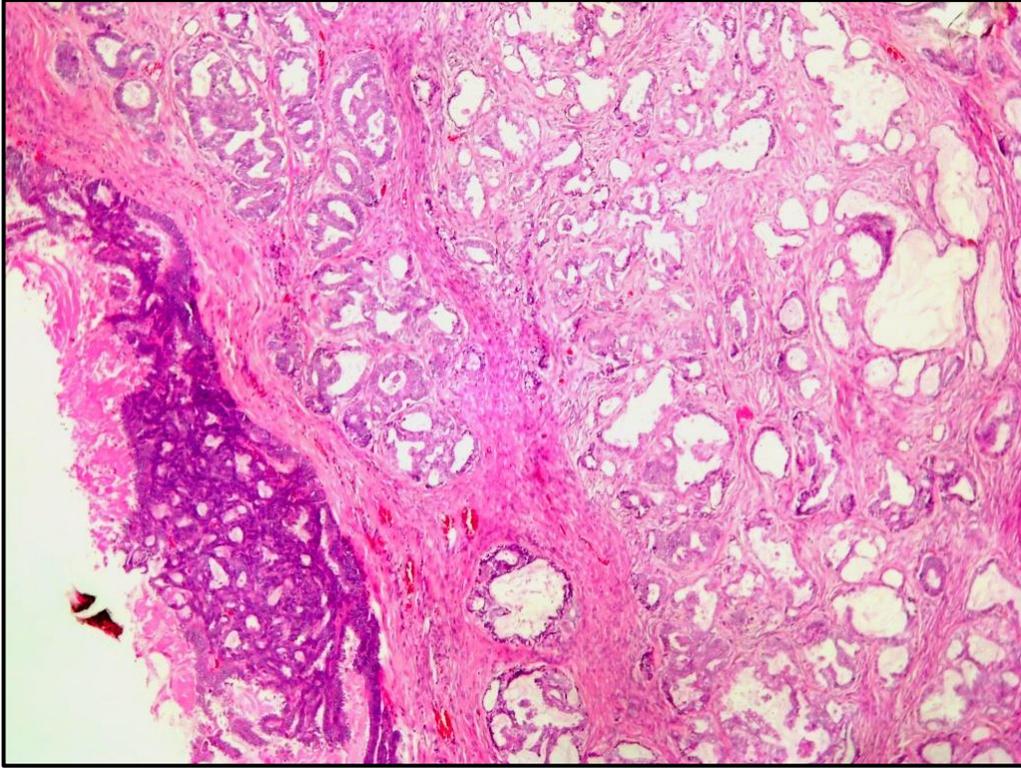


Figura 12. Carcinoma mucinoso de tipo seromucinoso, de alto grado y con patrón de invasión infiltrativo.40x.



Figura 13. Tumor mucinoso borderline con carcinoma intraepitelial 40x.

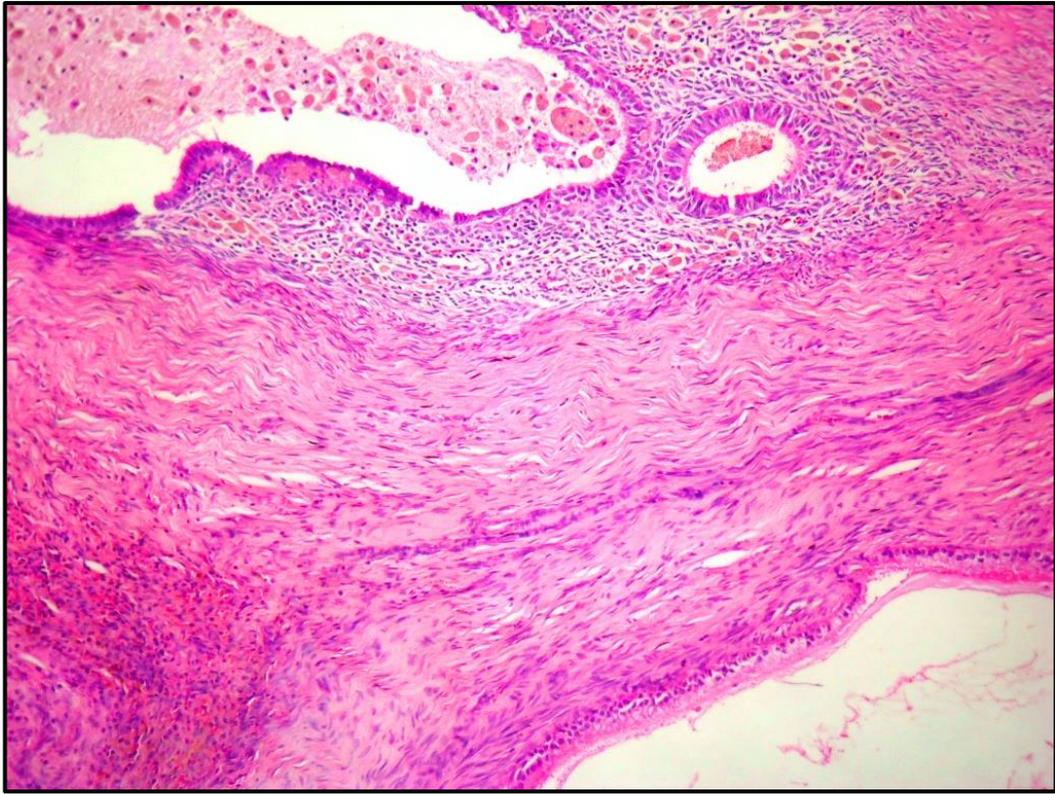


Figura 14. Cistoadenoma mucinoso de tipo seromucinoso asociado a endometriosis.

Cuadro 1. Comparación de frecuencia de lesiones precursoras de los tumores mucinosos de tipo intestinal.

	Perdomo (2014)	Seidman y Fatemeh (2008)	Mc Kenny et al (2008)	Van et al (2007)	Noruma y Aizawa (1997)
	71 TMTI†	40 TMTI	42 TMTI	44 TMTI	458 TMTI
Tumor de Brenner	5 (7%)	10 (25%)	-	-	8 (1,7%)
Teratoma quístico maduro	5 (7%)	-	1 (2%)	3 (8%)	-

†TMTI: Tumores mucinosos de tipo intestinal

Cuadro 2. Comparación de frecuencia de lesiones precursoras (endometriosis) en los tumores mucinosos de tipo seromucinoso.

	Perdomo (2014)	Dube et al (2008)	Fukugana et al (1998)
	42 TMSM†	17 TMSM	4 TMSM
Endometriosis	5 (11,9%)	8 (47%)	4 (100%)

†Tumores mucinosos de tipo seromucinoso

Cuadro 3. Comparación de características clínico-morfológicas de los tumores mucinosos según tipo histológico

		Tumores mucinosos de tipo intestinal	Tumores mucinosos de tipo seromucinoso
Nº de casos		71 (62,8%)	42 (37,2%)
Edad (años)	Media	51	44,5
	Rango	16 – 82	20 – 75
Tamaño (cm)	Promedio	14,5	13,6
	Rango	3 – 38	3 – 30
Bilateralidad		4 (3,5%)	1 (0,9%)
Multilocular		39 (55%)	22 (52,3%)
Contenido	Mucoso	43 (60,5 %)	16 (38 %)
	Seroso	13 (18,3%)	16 (38 %)
Papilas intraquísticas		4 (5,6%)	6 (14,2%)
Pseudomixoma ovarii		7 (9,8%)	1 (0,9%)
Implantes extra ováricos		0	1 (0,9%)
Endometriosis		0	5 (11,9%)
Tumor de Brenner		5(7%)	0
Teratoma quístico maduro		5(7%)	1(2,3%)