

# Tumores limítrofes (“*borderline*”) del ovario. Limitaciones para el diagnóstico. Rasgos morfológicos y sus implicaciones prácticas

Drs. Pedro J Grases, Francisco Tresserra

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

Los tumores ováricos que tienen su origen en el epitelio de la superficie son los más frecuentes y mayoritariamente de tipo seroso, mucinoso o endometrioide. Pueden ser malignos o benignos y casi siempre quísticos. El diagnóstico morfológico se fundamenta en los hallazgos anatomopatológicos y en general no ofrece demasiadas dificultades (1). Entre unas y otras se encuentra un grupo intermedio, de bajo grado de malignidad, que se conoce en la literatura anglosajona como tumores “*borderline*” y para los cuales se ha propuesto el término de tumores limítrofes (traducción por aproximación). De hecho, equivalen a los calificativos previos de tumores de bajo potencial de malignidad, atipia premaligna, adenocarcinoma *in situ* y neoplasia intraepitelial ovárica. Más recientemente se han renombrado con el término de tumores con proliferación atípica. Inclusive la evolución de algunos tumores limítrofes serosos ha planteado la interrogante de si realmente se trata de lesiones malignas.

Cuando Taylor, en 1929 (2), propuso esta categoría de tumores ováricos, se fundamentó en los resultados de un estudio clinicopatológico retrospectivo que dio como resultado una evolución contra pronóstico de un grupo de pacientes con el diagnóstico de cáncer ovárico. Al revisar la histopatología de esos casos encontró que su aspecto correspondía a lo que primero denominó tumor “semimaligno” o “*borderline*” y años después calificó de “cistadenoma papilar hiperplásico” (3).

El reconocimiento de esta modalidad de tumor ovárico tardó unos años en ser aceptada. Incluso en centros especializados tal como el MD *Anderson Cancer Center* en Texas, EE.UU., no fue reconocida sino a partir del año 1980 (4). Las pacientes con tumores limítrofes diagnosticados antes de ese año fueron tratados agresivamente como si fueran

cánceres epiteliales invasivos grado 1, o sea bien diferenciados. Más tarde la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) (5), como la OMS (Organización Mundial de la Salud) (6) incluyeron el tumor limítrofe de ovario en sus clasificaciones. La reticencia por parte de ginecólogos, cirujanos y patólogos, de aceptar como tumores limítrofes los casos con “metástasis”, ahora llamados “implantes”, tanto en epiplón como en otros sitios del peritoneo, parecía legítima, pero lo cierto es que estas pacientes llegaban a tener una sobrevida a veces muy larga, una vez más fuera de lo previsible.

## Consideraciones vinculadas a algunos rasgos morfológicos

Para los especialistas que están involucrados en el diagnóstico, tratamiento y valoración pronóstica de esta enfermedad es importante tener presente lo siguiente:

Se debe hablar de cáncer invasivo (seroso, mucinoso o endometrioide para sólo citar los tipos más frecuentes) cuando haya evidencia de una proliferación epitelial maligna con infiltración del estroma. Tomando en cuenta los hallazgos quirúrgicos, se procederá a la estadificación según los criterios establecidos por la FIGO. Según el estadio se optará por considerar la cirugía como suficiente o, además, añadir quimioterapia complementaria. La radioterapia se ha utilizado en protocolos combinados con resultados variables. Los factores pronósticos que se toman en cuenta son principalmente los siguientes: el estadio, el tipo y grado histológico, la cantidad de tumor residual, la edad y estado general, los marcadores tumorales (CA 125) la ploidia y la fase S. No tenemos

experiencia con los oncogenes pero, desde luego, se han descrito anormalidades (sobreexpresión del c-erb B2 y mutaciones del p53). Recientemente se ha insistido en el valor de predicción independiente de algunas variables morfométricas del propio tumor.

Cuando se trata de un tumor limítrofe, la proliferación epitelial no infiltra ostensiblemente el estroma. Hemos convenido con nuestro grupo de trabajo evitar el término cáncer limítrofe, es preferible utilizar el término tumor limítrofe. Ahora bien, hay dos situaciones de excepción que merecen consideración aparte y que se fundamentan en sutilezas morfológicas que consignamos en nuestros informes cuando se da el caso.

- Tumor limítrofe con microinfiltración (7): cuando un tumor seroso exhibe evidencias inequívocas de microinfiltración (pequeños focos de tumor infiltrante menores de 3 mm conjuntamente con alteraciones citológicas diversas). De momento, esta subcategoría no ha demostrado que tenga una significación pronóstica distinta a la de un tumor limítrofe convencional.
- Tumor limítrofe con componente micropapilar (8): en los casos con arquitectura y rasgos citológicos de tipo micropapilar, se mantiene el diagnóstico de tumor limítrofe. Se hace mención expresa de este hallazgo debido a que tiene significación pronóstica desfavorable. Una vez más, ello sólo es válido para los tumores serosos.
- Tipos de implantes: ya mencionamos que las siembras de tumor fuera del ovario en los casos de tumor limítrofe no implican necesariamente enfermedad neoplásica. Estos implantes pueden ser no invasivos (de tipo epitelial o desmoplásico) o invasivos en el peritoneo e inclusive en los ganglios linfáticos abdominopelvianos.
- Limitaciones para el diagnóstico anatómo-patológico: en todo momento deben tenerse en cuenta las limitaciones que tiene el patólogo para un dictamen concluyente.

De nuestra experiencia hemos seleccionado algunos ejemplos para ilustrar esta situación.

El patólogo diagnostica tumor limítrofe como conclusión de un estudio per operatorio y resulta tratarse de un carcinoma al completarse el estudio de cortes permanentes del material fijado en formol y adecuadamente muestreado. En esta materia no hay nada que supere la posibilidad de un dictamen

con material bien fijado, con buenas preparaciones histológicas y con el beneficio de poder estudiar varias porciones del tumor.

Se diagnostica en un corte por congelación que se trata de un tumor limítrofe convencional y, posteriormente, se encuentran en los cortes permanentes, áreas con patrón micropapilar. Obviamente que ello implica un hallazgo con connotaciones desfavorables.

Puede ocurrir también que durante la intervención se diagnostique un implante no invasivo en la serosa o ganglio linfático y luego, en los cortes definitivos, se concluya que se trata de un implante invasivo.

Hay veces que el patólogo difiere un diagnóstico per operatorio en lesiones mucinosas complejas que simulan carcinoma infiltrante y que terminan siendo un tumor limítrofe. También hemos encontrado casos con lesiones endometrioides del ovario que sugieren endometriosis quística donde destacan cambios atípicos en el epitelio de revestimiento de considerable magnitud sin que por ello sean tumores limítrofes (9). Resulta por tanto aconsejable en esos casos diferir el diagnóstico por corte congelado hasta tener a mano cortes permanentes.

En cistadenofibromas, la propia existencia de un estroma y su relación con el epitelio proliferado, hace a veces difícil decidir si se trata de infiltración o no.

El estudio de la ploidia y fase S mediante citometría de flujo tiene aún significación pronóstica (10). De momento solamente hemos encontrado un tumor limítrofe con patrón aneuploide y fase S alta de un total de 16, pertenecientes a una serie de 59 pacientes con lesiones epiteliales malignas del ovario en los cuales estudiamos ambos parámetros con la finalidad ulterior de precisar su valor pronóstico.

### **Consideraciones vinculadas a la terapia**

Una vez establecido el diagnóstico de tumor limítrofe no hay que olvidar que la única forma de estadificarlo, según lo pautado por la FIGO, incluye cirugía reglada, es decir: histerectomía con anexectomía contralateral, linfadenectomía de grupos pelvianos y para aórticos, omentectomía apendicectomía (sólo en los tumores mucinosos) y biopsias peritoneales múltiples (en áreas pre-establecidas).

Lo que está planteado hoy en día es si realmente es indispensable realizar cirugía reglada en tumores

que se encuentran en estadio IA, y, en particular, cuando son limítrofes serosos. Este cuestionamiento adquiere especial relevancia en las pacientes jóvenes que desean mantener su capacidad reproductiva. Se trataría por tanto de realizar solamente una salpingo-ooforectomía del lado afectado, o en todo caso cirugía reglada incompleta, con preservación del útero y el anexo contra lateral. En los casos de tumor bilateral se ha considerado inclusive la posibilidad de practicar una quistectomía del ovario menos afectado siempre y cuando ello sea técnicamente factible.

En nuestro grupo de trabajo (Comité de Oncología Ginecológica), algunos miembros tienen reservas legítimas sobre esta alternativa conservadora, y hasta la fecha se ha valorado cada caso de forma individualizada. En esta materia controvertida, bastaría referir los resultados de una revisión bibliográfica que realizamos a partir de lo publicado desde el año 1985 hasta la fecha con los siguientes resultados:

- En algunas series se analizan los resultados de la terapia conservadora sin haber utilizado cirugía reglada. No se menciona el *status* de los ganglios linfáticos.
- En otras publicaciones (minoritarias) se menciona que se practicó linfadenectomía y solamente en un estudio se hace referencia a metástasis ganglionares en tumores limítrofes del ovario en estadio I, sin especificar cuántos se encontraban en estadio IA, es decir limitados a un ovario sin afectación capsular.

Quiere decir que en la literatura médica no existe consenso en esta materia. Queda a juicio de cada grupo aceptar conductas fuera de los protocolos de actuación que a fin de cuentas fueron primordialmente diseñados para el tratamiento de cáncer invasivo.

### Conclusiones finales

A pesar de que conceptualmente el tumor limítrofe del ovario se reconoce como una modalidad de neoplasia con un comportamiento biológico menos agresivo que el cáncer invasor, la interpretación de los hallazgos anatomopatológicos en casos dudosos, requiere de una opinión experta. En ocasiones resulta difícil hacer entender al patólogo y aún menos al ginecólogo o cirujano, que una lesión neoplásica

que se encuentra por ejemplo en ambos ovarios y diseminada por el peritoneo, pueda diagnosticarse como un tumor limítrofe con las implicaciones en algunos de estos casos, de una evolución más favorable (11,12). Algunas de estas pacientes sobreviven muchos años con una calidad de vida relativamente aceptable.

Por otra parte, tal como hemos señalado, hay cambios morfológicos sutiles, que deben conocerse para poderlos detectar y advertir al clínico lo que implica. Es el caso de la existencia de un componente micropapilar de los tumores limítrofes serosos, para citar un ejemplo.

La decisión de una conducta conservadora en mujeres jóvenes que deseen preservar su capacidad reproductiva en modo alguno evita la linfadenectomía, conjuntamente con todo el resto que implica una conducta quirúrgica reglada. De todas formas, al culminar el embarazo, es recomendable completar la cirugía (histerectomía y anexectomía) en razón de que el ovario residual tiene un riesgo aumentado de dar origen a un nuevo tumor.

Como en el caso de afecciones de baja frecuencia se hace necesario estudios con la participación de varios centros de atención médica especializada, con protocolos diagnósticos y de tratamiento estandarizados y con criterios unificados en la selección de las pruebas de valor pronóstico. Sería también deseable incorporar al equipo multidisciplinario o, en su defecto, interactuar con profesionales de las ciencias básicas (biólogos, geneticistas, bioquímicos, especialistas en patología molecular, etc.) para avanzar en el conocimiento de la etiopatogenia de estos tumores.

### REFERENCIAS

1. Dexeus Trias de Bes S, Grases Galofré PJ. Sinopsis de oncología ginecológica. Barcelona: Masson; 1996.
2. Taylor HC. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. Surg Gynecol Obstet 1929;48:204-230.
3. Taylor HC, Wilson EA. Spontaneous regression of peritoneal implantations from ovarian papillary cystadenoma. Am J Cancer 1982;16:338-344.
4. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. Cancer 1990;65:578-585.

5. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971;50:1-7.
6. Serov SF, Scully RE, Sobin LH. International histological classification of tumors. *Histological typing of ovarian tumors*. Ginebra: World Health Organization, 1973.
7. Bell DA, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol* 1990;21:397-403.
8. Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1319-1330.
9. Seidman JD. Prognostic importance of hyperplasia and atypia in endometriosis. *Int J Gynecol Pathol* 1966;15:1-9.
10. Lai CH, Hsueh S, Chang TC, Tseng CJ, Huang KG, Chou HH, Chen SM. The role of DNA flow cytometry in borderline malignant ovarian tumors. *Cancer* 1996;78:794-802.
11. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1331-1345.
12. Kurman RJ, Trimble CL. The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:120-127.

## “Decisiones relacionadas con el tratamiento de recién nacidos seriamente enfermos”

“Ha habido una notable transformación durante los últimos 15 años en el proceso y substancia de decisiones relacionadas con el tratamiento médico de recién nacidos seriamente enfermos o discapacitados. Durante miles de años, los padres han ejercido una virtual propiedad sobre sus niños. El infanticidio era común en Europa Occidental hasta bien avanzado el siglo 19. En Estados Unidos durante el decenio 1970, los tratamientos médicos estándar para desórdenes curables eran omitidos para niños con síndrome de Down, práctica que era apoyada por dos tercios de los pediatras. En 1983, un centro médico mayor, reportó que el tratamiento estándar era omitido en más de la mitad de una cohorte de niños referidos por espina bífida. Estas decisiones eran, a menudo, manejadas por directivas consejeras de los médicos de los niños, con el consentimiento de los padres o sin él. Las Cortes generalmente apoyaban los derechos de los padres biológicos para tomar tales decisiones, aun cuando era improbable que la omisión del tratamiento actuase en interés del niño.

En los años 1980, todo esto cambió. El caso de “Baby Doe”, un niño con síndrome de Down y atresia duodenal que murió sin intervención quirúrgica, fue usado por la administración Reagan como un punto central para regulaciones federales, eventualmente apoyados por un estatuto suministrador de fondos a los Estados para programas de combate contra el abuso de los niños. La definición de abuso de los niños fue cambiada para incluir la “falla en suministrar tratamientos médicamente necesarios”. Las regulaciones “Baby Doe” crearon un nuevo substantivo estándar: el prospecto de discapacidad no debe jugar un papel en las decisiones sobre tratamientos. Se admitieron excepciones en niños en coma irreversible, tratamientos que fuesen fútiles y para aquellos que fuesen “inhumanos”, aun cuando la definición de este término ha sido sujeto de continua controversia” (Fost N. *JAMA* 1999;281:2041-2043).