

## Cáncer seroso micropapilar invasor. Informe de un caso bilateral de ovario

Vladimir Abdel Espinosa de los Monteros Franco,\* Álvaro Lezid Padilla Rodríguez\*,\*\*

### RESUMEN

La terminología y el concepto de tumor seroso limítrofe o borderline de ovario es un tema muy controvertido en los últimos años en el campo de la patología quirúrgica. Hace poco se introdujo el término "cáncer seroso micropapilar" para definir un subtipo de tumores serosos cuya característica sobresaliente es un patrón micropapilar que clínicamente se relaciona con un comportamiento más agresivo que los tumores serosos limítrofes clásicos porque tienen un índice de invasión, recurrencia e implantación tumoral extraovárica más elevado. La mayor parte de estos están incorporados dentro de los tumores limítrofes serosos del ovario, que son los verdaderamente invasores, infrecuentes y con curso clínico más agresivo. Se presenta el caso de una mujer de 52 años de edad con cáncer micropapilar seroso invasor bilateral del ovario.

**Palabras clave:** ovario, micropapilar, invasivo, seroso.

### ABSTRACT

A subject that has been very controversial in the last few years in the field of the surgical pathology has been the terminology and the concept of borderline serous tumor of ovary (TSL). Recently the term of micropapillary serous carcinoma was introduced (CSMP) to define a subtype of serous tumors that are characterized for a micropapillary grow pattern and that clinically associated with a more aggressive behavior than the classic TSL since they have an increased risk of invasion, recurrence and extraovarian tumor implantation. The majority of these cases are included within the serous bordering tumors of ovary, being the truly invasive tumors even more infrequent and with more aggressive clinical course. We reported the case of a 52 years old woman with bilateral invasive micropapillary serous carcinoma of ovary.

**Key words:** ovary, micropapillary, invasive, serous.

### RÉSUMÉ

La terminologie et le concept de tumeur séreuse limitrophe ou borderline d'ovaire est un sujet très controversé dans les dernières années dans le domaine de la pathologie chirurgicale. Il y a peu de temps qu'on a introduit le terme «cancrème séreux micro-papillaire» pour définir un sous-type de tumeurs séreuses dont la caractéristique remarquable est un patron micro-papillaire qui se lie cliniquement avec un comportement plus agressif que les tumeurs séreuses limitrophes classiques parce qu'elles ont un indice d'invasion, récurrence et implantation tumorale extra-ovarienne plus élevé. La plupart de celles-ci sont incorporées dans les tumeurs limitrophes séreuses de l'ovaire, qui sont vraiment les invasives, rares et d'un cours clinique plus agressif. On présente le cas d'une femme de 52 ans avec carcinome micro-papillaire séreux invasif bilatéral de l'ovaire.

**Mots-clés:** ovaire, micro-papillaire, invasif, séreux.

### RESUMO

A terminologia e o conceito de tumor seroso limítrofe ou borderline de ovário é um tema muito controverso nos últimos anos no campo da patologia cirúrgica. Há pouco introduziu-se o termo "cáncer seroso micropapilar" para definir um subtipo de tumores serosos cuja característica destacada é um padrão micropapilar que clinicamente se relaciona com um comportamento mais agressivo do que os tumores serosos limítrofes porque tem um índice de invasão, recorrência e implantação tumoral extra-ovárica mais elevado. A maior parte destes está incorporada dentro dos tumores limítrofes serosos do ovário que são os verdadeiramente invasores, infreqüentes e com curso clínico mais agressivo. Apresenta-se o caso de uma mulher de 52 anos de idade com carcinoma micropapilar seroso invasor bilateral do ovário.

**Palavras chave:** ovário, micropapilar invasivo, seroso.

**E**l carcinoma micropapilar invasor se reconoció, recientemente, como una variante distinta y poco frecuente de carcinomas en distintos sitios anatómicos, como la glándula mamaria, la vejiga, el pulmón, la glándula salival y el ovario.<sup>1-11</sup> Desde el punto de vista histológico, la morfología de esta variante es muy particular, independientemente del órgano al que afecte, y se caracteriza por la existencia de nidos pequeños de células neoplásicas aglomeradas a manera de mórrulas que “flotan” en los espacios vacíos producto de la retracción del estroma. Sin embargo, de mayor importancia es la elevada frecuencia con la que esta variante se relaciona con la invasión vascular linfática y, en consecuencia, metástasis ganglionares. Por tanto, las pacientes con este tipo de neoplasia suelen estar en estadios avanzados de la enfermedad al momento del diagnóstico. En estos casos sólo la variante histológica se ha asociado con mal pronóstico por el curso clínico agresivo, en comparación con pacientes con carcinomas convencionales.<sup>9,12-14</sup>

En el ovario, el carcinoma micropapilar se agrupó, originalmente, como parte de los tumores serosos limítrofes como una variante particular y, posteriormente, se dividió en dos grupos: invasor y no invasor, estos últimos extremadamente raros.

En este artículo se expone un caso de esta variante poco frecuente de carcinoma micropapilar de ovario bilateral e invasor.

## INFORME DEL CASO

Se trata de una mujer de 52 años de edad, que inició su padecimiento con disnea progresiva hasta ser de

reposo y tos con expectoración hialina; estos fueron los motivos por los que solicitó atención médica. Se encontró derrame pleural izquierdo del 100%, de probable origen neoplásico. Se realizaron marcadores tumorales y el CA-125 se reportó de 1298 UI, por lo que se le hizo un ultrasonido, que permitió la identificación del tumor ovárico bilateral. Se le practicó salpingo-ooftometomía bilateral.

### Hallazgos macroscópicos

Se recibió el producto de la ooforectomía bilateral. El ovario derecho midió 5.5 cm de eje mayor y pesó 32.5 g. El ovario izquierdo midió 4.5 cm de eje mayor y pesó 19.8 g. En ambos ovarios la superficie externa era irregular, con áreas de aspecto papilar, de color marrón amarillento y de consistencia blanda. Al corte se identificaron áreas sólidas, de color blanco amarillento que alternaban con áreas de extensa hemorragia.

### Hallazgos microscópicos

En ambos ovarios hubo los mismos hallazgos microscópicos, que eran grupos pequeños de células neoplásicas que forman micropapilas sin verdaderos tallos fibrovasculares. Las células que las conformaban eran cúbicas, con escaso citoplasma y elevada relación núcleo-citoplasma. Los núcleos estaban ovalados, con cromatina granular fina y ocasionales nucléolos evidentes. Su índice mitótico era de hasta 13 mitosis en 10 campos de 40 x; sin embargo, no se identificaron figuras de mitosis atípicas. Este patrón micropapilar coexistía en forma extensa en ambos ovarios, en donde se identificaron fácilmente zonas de franca invasión al estroma, con reacción desmoplásica del mismo, con micropapilas dentro de los espacios vacíos, productos de retracción del estroma. Desde la perspectiva focal este patrón micropapilar se hacía más complejo, llegando a fusionarse y formar un patrón cribiforme. En ambos ovarios se identificaron cuerpos de psammoma. En algunas zonas existía alternancia con zonas de carcinoma seroso invasor poco diferenciado con patrón sólido en menor porcentaje. Había invasión vascular linfática multifocal en ambos ovarios, con conservación de la arquitectura micropapilar dentro de la luz de los vasos (figura 1).

Por inmunohistoquímica, las células neoplásicas fueron difusamente positivas para la citoqueratina 7

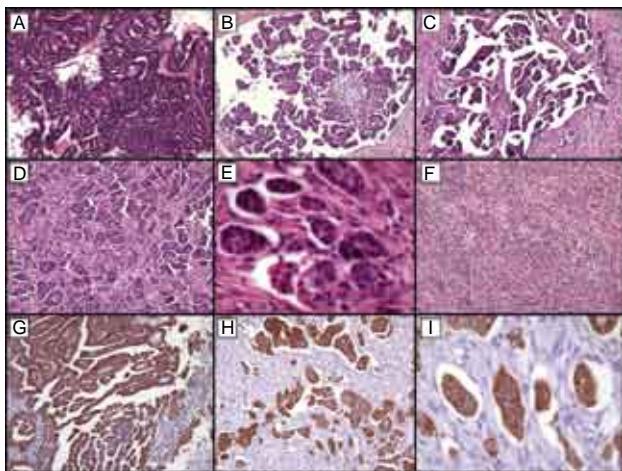
\* Departamento de Patología Quirúrgica, Hospital ABC, México DF.

\*\* Departamento de Biología Celular y Tisular, Universidad Panamericana, México, DF.

Correspondencia: Dr. Álvaro L. Padilla Rodríguez. Departamento de Patología Quirúrgica, Hospital ABC. Sur 136, núm. 116, colonia Las Américas, CP 01120, México, DF. E-mail: vaemf@hotmail.com  
Recibido: septiembre, 2007. Aceptado: octubre, 2007

Este artículo debe citarse como: Espinosa de los Monteros FVA, Lezid PRA. Carcinoma seroso micropapilar invasor. Informe de un caso bilateral de ovario. Ginecol Obstet Mex 2007;75(11):682-6.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)



**Figura 1.** Hallazgos histológicos del tumor ovárico bilateral (A-F). Cortes teñidos con hematoxilina y eosina). A-C: el patrón papilar del tumor se observa a bajo aumento. D. Componente francamente invasor con reacción desmoplásica del estroma. E. Grupos de células flotando en espacios claros, sin recubrimiento endotelial ni tallos fibrovasculares (patrón micropapilar). F. Componente sólido identificado en la lesión de carcinoma seroso invasor poco diferenciado. G-I. Inmunohistoquímica con Citoqueratina 7, donde se resalta el patrón papilar y micropapilar de la lesión.

(CellMarque 1:100) y focalmente positivas para la citoqueratina 20 (CellMarque 1:50) y fueron negativas a los receptores de estrógenos (BioSB, 1:100) y a la calretinina (Dako, 1:30).

Con estos hallazgos se estableció el diagnóstico de carcinoma micropapilar invasor seroso de ovario bilateral.

Se practicó histerectomía total abdominal, omentectomía y apendicectomía; la enfermedad se diseminó a la cavidad abdominal y afectó la serosa del útero, el epiplón y el mesenterio con implantes invasores y franca invasión vascular linfática. En la actualidad, a siete meses del diagnóstico, la paciente recibe tratamiento con quimioterapia y su estado general es bueno.

## DISCUSIÓN

En el ovario, el carcinoma micropapilar es una variante poco frecuente que se considera uno más de los tumores serosos limítrofes. Burks y su grupo la describieron por primera vez en 1996; estos investigadores fueron quienes identificaron un tumor seroso limítrofe con morfología distinta a los convencionales, con diseminación similar al carcinoma seroso y recurrencia frecuente, por lo que se

relacionaba con curso clínico agresivo. En una revisión de 400 casos diagnosticados como tumores serosos limítrofes y carcinomas serosos bien diferenciados, sólo 6.5% (26 casos) se identificaron como carcinoma micropapilar por el patrón de crecimiento, de los cuales 17 casos no tenían infiltración del estroma y en nueve casos había invasión obvia del estroma, de aquí su propuesta de clasificarlos como carcinomas micropapilares invasores y no invasores.<sup>9</sup>

Los tumores serosos limítrofes son neoplasias no invasoras con anormalidades nucleares y actividad mitótica intermedia entre los tumores serosos benignos y el carcinoma seroso; están compuestos por formaciones papilares con crecimiento ramificado y arborescente revestidas por células cúbicas o ciliadas con estratificación nuclear.<sup>15</sup>

En el carcinoma micropapilar seroso no invasor, al microscopio se observan zonas típicas de un tumor seroso limítrofe que alterna con otras zonas con patrón de crecimiento distintivo “micropapilar”, es decir, pequeños grupos de células neoplásicas carentes de tallos fibrovasculares evidentes y que se encuentran flotando en un espacio claro, sin revestimiento endotelial, resultado del efecto de retracción del estroma circundante. Las células que constituyen estos pequeños grupos son cúbicas, con escaso citoplasma eosinófilo, núcleo grande con poca atipia y con escasas o ausentes mitosis. Algunos de los casos pueden tener formación de cuerpos de psammoma, pero todas estas lesiones carecen de invasión al estroma. La coexistencia de tumores serosos limítrofes con un patrón de crecimiento micropapilar induce la hipótesis de que el carcinoma micropapilar se origina de un tumor seroso limítrofe. Un parámetro indispensable para definir a un tumor seroso limítrofe como carcinoma micropapilar es la existencia de un área mínima de  $5 \text{ mm}^2$  con patrón de crecimiento micropapilar.<sup>9,16-18</sup>

También se encuentran carcinomas micropapilares serosos invasores que comparten las mismas características descritas para los no invasores, pero con un componente infiltrante del estroma. Cuando la invasión al estroma es menor de  $3 \text{ mm}^2$  se le denomina microinvasión, y cuando es mayor de  $3 \text{ mm}^2$  se le denomina invasor.<sup>1,9,15,16</sup> Desde la perspectiva microscópica los carcinomas micropapilares invasores suelen contener áreas sólidas y quísticas, con formación de papilas ver-

daderas y alternar con zonas de hemorragia y necrosis, mismas características que reunió la paciente en ambos ovarios.

La bilateralidad de estos tumores, invasores o no invasores, se ha reportado hasta en 82% de los casos.<sup>13</sup>

Cuando coexiste la diseminación peritoneal por lo general es extensa y al estudio microscópico conserva el patrón de crecimiento típico del tumor primario descrito. Las características morfológicas de los tumores serosos limítrofes y del carcinoma micropapilar se resaltan en el cuadro 1.

Incluso hoy en día existe controversia acerca de si este padecimiento debe considerarse verdaderamente un subgrupo dentro de los tumores serosos limítrofes, tal como lo propuso Burks. Lo que es cierto es que estas neoplasias tienen un comportamiento diferente al de los tumores serosos limítrofes, son más agresivas y tienen un pobre pronóstico para las pacientes. Tal como ocurrió en nuestro caso, en donde posterior al diagnóstico en ambos ovarios, la paciente padeció enfermedad dis-

minada a la cavidad abdominal que afectó la serosa del útero, epiplón y mesenterio con implantes invasores con franca invasión vascular linfática.

El diagnóstico diferencial más importante, dejando de lado el origen primario del ovario, es con neoplasias de origen mesotelial como el mesotelioma variante micropapilar, más aún cuando se trata de tumores con afección ovárica bilateral, tal como sucedió en nuestro caso. Este tumor es de comportamiento igual de agresivo, y morfológicamente es casi indistinguible del carcinoma micropapilar.<sup>19,20</sup> Aquí la inmunohistoquímica juega un papel importante en la diferenciación entre estos dos padecimientos, sobre todo con la expresión de marcadores, como la calretinina, una proteína ligada al calcio de 29 kD expresada por varios tipos de células mesoteliales, epiteliales y estromales.<sup>21</sup> Su mayor uso es en el diagnóstico diferencial de mesotelioma con otras neoplasias, tales como adenocarcinoma de pulmón, sarcomas sinoviales, adamantinomas, tumor de los cordones sexuales y, como compete a nuestro caso,

**Cuadro 1.** Características morfológicas típicas de tumores serosos limítrofes y del carcinoma micropapilar

Características	Tumor seroso limítrofe	Carcinoma micropapilar seroso
Arquitecturales	Crecimiento papilar ramificante con jerarquización y disminución progresiva del tamaño de la papila	Tallos fibrosos papilares cubiertos por una proliferación de células con patrón de crecimiento jerárquico y que dan el aspecto de "medusa"; las micropapilas pueden unirse y dar un aspecto cribiforme y, además, crecer directamente de la pared de un quiste.
	La interfase entre el epitelio y el estroma subyacente es irregular y en ocasiones con hendiduras que dan impresión de pseudoinvasión. Células prominentes columnares y a menudo ciliadas con aumento de la relación núcleo citoplasma; algunas células pueden ser redondeadas	Grupos de células sin verdaderos tallos fibrovasculares.
Citológicas	Los núcleos con regulares con cromatina finamente dispersa.	Las células son redondeadas o con aspecto de "tachuela", aumento de la relación núcleo citoplasma; raras células ciliadas.
	Las mitosis son infrecuentes e incluso inexistentes y carecen de características atípicas.	Los núcleos son, por lo general, regulares pero hiperchromáticos y muchos pueden tener nucleolos pequeños.

con tumores serosos primarios de ovario en donde las características morfológicas de las células no bastan para establecer el diagnóstico diferencial. En estos casos, la calretinina es trascendental para el diagnóstico ya que es positiva en los tumores de origen mesotelial y no así en el carcinoma micropapilar de ovario, como aquí quedó asentado. El patrón de expresión de las citoqueratinas 7 y 20 no es de utilidad en el diagnóstico diferencial, pues es similar en mesoteliomas y en tumores serosos de ovario.

## CONCLUSIONES

El carcinoma micropapilar en el ovario es una variante muy poco frecuente de tumor seroso limítrofe que morfológicamente se caracteriza por la formación de micropapilas. Cuando se demuestra la invasión al estroma es muy frecuente encontrar invasión vascular linfática; por lo que su hallazgo se ha relacionado con un comportamiento clínico más agresivo, pues en la mayor parte de los casos para cuando se integra el diagnóstico el tumor ya se ha diseminado. Encontrar un patrón micropapilar en un tumor ovárico es un indicador importante de que quizás exista enfermedad extraovárica al momento del diagnóstico. Por tanto, el muestreo de una pieza quirúrgica que macroscópicamente muestra un patrón de crecimiento papilar debe ser extenso y el estudio microscópico minucioso aplicando las características mencionadas, con el fin de establecer un diagnóstico preciso que permita definir con claridad factores pronósticos para un adecuado seguimiento y conducta terapéutica posterior en las pacientes.

## REFERENCIAS

1. Hind Nassar. Carcinomas with micropapillary morphology. Clinical significance and current concepts. *Adv Anat Pathol* 2004;6:297-303.
2. Siriaunkgul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 1993;6:660-62.
3. Khayyata S, Basturk O, Adsay NV. Invasive micropapillary carcinomas of the ampullo-pancreatobiliary region and their association with tumor-infiltrating neutrophils. *Mod Pathol* 2005;18:1504-11.
4. Sakamoto K, Watanabe M, De La Cruz C, et al. Primary invasive micropapillary carcinoma of the colon. *Histopathology* 2005;47:479-84.
5. Kuroda N, Hamauzu T, Toi M, et al. Pulmonary adenocarcinoma with micropapillary component : an immunohistochemical study. Case report. *APMIS* 2005;113:550-54.
6. Ramalingam P, Middleton LP, Tamboli P, Troncoso P, Silva EG, Ayala AG. Invasive micropapillary carcinoma of the breast metastatic to the urinary bladder and endometrium: diagnostic pitfalls and review of the literature of tumors with micropapillary features. *Ann Diagn Pathol* 2003;7:112-19.
7. Amin MB, Tamboli P, Merchant SH, et al. Micropapillary component in lung adenocarcinoma: a distinctive histologic feature with possible prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 2002;26:358-64.
8. Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T, et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1994;18:1224-32.
9. 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;20:1319-30.
10. Hoshi R, Tsuzuku M, Horai T, Ishikawa Y, Satoh Y. Micropapillary clusters in early-stage lung adenocarcinomas: a distinct cytologic sign of significantly poor prognosis. *Cancer* 2004;102:81-86.
11. Nagao T, Gaffey TA, Visscher DW, et al. Invasive micropapillary salivary duct carcinoma: a distinct histologic variant with biologic significance. *Am J Surg Pathol* 2004;28:319-26.
12. Katabuchi H, Tashiro H, Cho KR, Kurman RJ, Hedrick Ellenson L. Micropapillary serous carcinoma of the ovary: an immunohistochemical and mutational analysis of p53. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17:54-60.
13. Smith Sehdev AE, Sehdev PS, Kurman RJ. Noninvasive and invasive micropapillary (low grade) serous carcinoma of the ovary: a clinicopathologic analysis of 135 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:25-36.
14. Piura B, Rabinovich A, Yanai-Inbar I. Micropapillary serous carcinoma of the ovary: case report and review of literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:374-76.
15. William R Hart. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol* 2005;18:S33-S50.
16. Prat J, De Nicolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1111-28.
17. Sraebler A, Heselmeyer-Haddad K, Bell K, Riopel M, et al. Micropapillary serous carcinoma of the ovary has distinct patterns of chromosomal imbalances by comparative genomic hybridization compared with atypical proliferative serous tumors and serous carcinomas. *Hum Pathol* 2002;33:47-59.
18. 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;20:1331-45.
19. Mark EJ, Shin DH. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura: a clinicopathological study of six patients with a prolonged symptom-free interval or extended survival after biopsy and a review of the literature of long-term survival. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993;422(6):445-51.
20. Butnor KJ. My approach to the diagnosis of mesothelial lesions. *J Clin Pathol* 2006;59(6):564-74.
21. Doglioni C, Tops AP, Laurino L, Luzzulino P, et al. Calretinin: a novel immunocytochemical marker for mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1037-46.