

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN No 3 DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES UMAE SIGLO XXI**

**ANÁLISIS CLINICO PATOLÓGICO DE LOS CARCINOMAS
Serosos de Ovario**

**TESIS QUE PRESENTA
DRA ANA CRISTINA VARGAS CALDERON
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE
ANATOMIA PATOLÓGICA**

**ASESORA
DRA ISABEL ALVARADO CABRERO**

MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todas las personas que hicieron posible la realización de ésta tesis. A mi asesor la Dra Isabel Alvarado, que sin su ayuda, orientación constante y trabajo continuo, no sólo asesoró constantemente en éste proyecto, sino además contribuyó significativamente en mi preparación y conocimiento dentro de la patología ginecológica.

Agradezco a mi familia, el apoyo constante, sin el cual hubiera sido muy difícil el poder llevar a cabo la terminación de ésta tesis.

Agradezco a mi Profesor titular del curso la Dra Ma Lourdes Cabrera, que sentó las bases del curso de especialidad, facilitándonos a todos la comprensión y aprovechamiento en ésta área.

DEDICATORIAS

Dedicó ésta tesis a mis padres que siempre incondicionalmente han estado conmigo y me ha apoyado en todo lo que he emprendido.

Y la dedico a mi esposo José Antonio González, quién ha demostrado toda su comprensión, apoyo e interés en ésta tesis, como en mi carrera.

INDICE

INDICE.....	1
AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA.....	2
RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN	4
MATERIAL, PACIENTES Y METODOS	8
VARIABLES Y PROCEDIMIENTOS	9
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXOS	33

RESUMEN

Objetivo: El carcinoma seroso de ovario se ha estandarizado como un solo grupo, perteneciente a las neoplasias epiteliales; mientras que en los últimos tiempos se ha observado que dos grandes grupos se desprenden que son los carcinomas de alto y bajo grado, con una histogénesis propuesta también distinta.

El objetivo de éste estudio, es saber si realmente existen diferencias en el comportamiento clínico patológico entre ambos y analizar la frecuencia de lesiones precursoras concomitantes.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y comparativo, obteniendo del archivo de patología del hospital de oncología, todos los casos registrados con diagnóstico de tumor seroso de ovario, entre Enero de 1999 a Diciembre del 2005; con evaluación de laminillas y bloques de parafina por dos observadores quienes seleccionaron los grupos. Se realizó seguimiento mediante el expediente clínico y se llevó a cabo un estudio comparativo de frecuencia.

Resultados: Se obtuvo un total de 300 tumores serosos, de los cuales, el 54.6% correspondió a carcinomas serosos de alto grado y 8.6% a carcinomas serosos de bajo grado. Con resultados similares en ambos grupos en cuanto edad, etapa clínica, sintomatología, paridad, tabaquismo y antecedentes oncológicos, incluyendo cáncer de mama.

Diferencias entre ambos se observó referente a los niveles de Ca-125 al momento del diagnóstico; administración de hormonales, incidencia de cáncer de mama concomitante y evolución.

Con un aspecto morfológico indistinguible en ambos grupos, pero con unas diferencias microscópicas que permiten la categorización rotunda entre ambas neoplasias.

Conclusiones: El carcinoma seroso de alto y bajo grado, sí se comportan como dos entidades distintas, con diferencias significativas en su evolución clínico patológica y lesiones precursoras distintas, lo que subyace a mecanismos moleculares, genéticos e histogenéticos distintos.

. INTRODUCCIÓN

El carcinoma seroso es el tipo de cáncer ovárico más común y la neoplasia ginecológica más letal. El estudio de los mecanismos de alteración presentes en estas neoplasias ha facilitado el entendimiento de las vías carcinogénicas que se presentan en este tipo de carcinomas. De esta forma, en la actualidad, se propone que existen dos grandes grupos de carcinomas serosos de ovario, los de bajo grado, cuya lesión precursora corresponde a los tumores limítrofes o de bajo potencial maligno y los carcinomas de alto grado, cuya lesión precursora se consideran los quistes de inclusión cortical.

A continuación se describe con mayor detalle las características morfológicas de las neoplasias descritas y el concepto de lesiones precursoras.

Los tumores serosos limítrofes (TSL) se definen como tumores epiteliales serosos que muestran proliferación epitelial y ausencia de invasión estromal ovárica (excepto los casos con microinvación, aceptada hasta 10 mm²). Con una proliferación de al menos, el 10% de la extensión del tumor para designarlo de esta manera.ⁱ

Estos tumores implican una proliferación papilar intraquística con ramificación jerárquica, que puede comprender una mezcla de componentes exofíticos e intraquísticos. La ramificación jerárquica se refiere a la presencia de papilas de mayor calibre, que se ramifican sucesivamente hacia papilas de menor tamaño, con aspecto arborizante. Cuando las papilas son cortadas tangencialmente pueden dar la impresión de glándulas conteniendo papilas, embebidas en el estroma. Estas no están rodeadas por un estroma desmoplásico o edematoso. Las células que revisten las papilas, están estratificadas con formación de penachos y frecuentemente hay células únicas o grupos de células que parecen desatadas, no unidas al resto del epitelio. Las células son cúbicas a columnares, con citoplasma eosinofílico y pueden contener cilios. Los núcleos son redondos a ovoides con contornos nucleares lisos. Algunas células contienen hendiduras o incluso de cromatina abierta y nucléolo evidente con grado nuclear 1 o 2.

Puede presentarse calcificación.ⁱⁱ

En estudios prospectivos, se ha demostrado una supervivencia del 99.5% para los tumores en estadio I y del 66% a 5 años para aquellos con implantes invasivos.ⁱⁱⁱ

Tumores serosos limítrofes con microinvación. Constituyen el 10 al 15% de los casos.

El patrón de microinvación fue primero descrito por Katzenstein y cols^{iv} y subsecuentemente por Tavassoli como invasión estromal temprana.^v

Bell y Scully posteriormente establecieron el criterio de 3 mm en su máxima dimensión y describieron estos focos microinvasivos como nidos sólidos infiltrantes, papilas o agregados cribiformes y especificaron que estos focos no fueran asociados con reacción estromal significativa.^{vi}

Ha habido controversias por otros autores respecto al tamaño de los focos, considerando hasta un máximo 5 mm, o de 10 mm² por cada foco microinvasor.

Múltiples focos de microinvasión son permitidos y se considera que no son sumativos.^{vii}

Tumores serosos limítrofes con patrón micropapilar (TSLM): Constituyen el 26% de los tumores serosos limítrofes.

Se define como un TSL que contiene al menos un área ininterrumpida de proliferación micropapilar de al menos 5 mm en su máxima dimensión y que carece de invasión estromal.

Una distribución papilar no jerárquica distingue ésta variante, constituido por tallos fibrovasculares, rodeados por micropapilas delgadas, digitiformes, en filigrana creando una apariencia en cabeza de Medusa. Se ha sugerido que las micropapilas sean cinco veces más largas, que anchas. Puede también tener un patrón cribiforme o una mezcla de ambos.

Con una interface entre la proliferación epitelial y el tallo fibrovascular lisa, a diferencia de los TSL, en donde la interfase es irregular, con hendiduras, resultando en un contorno festoneado, dando inclusive la impresión de pseudoinvasión.

Citológicamente las micropapilas están constituidas por células monótonas, redondeadas o cúbicas, con escaso citoplasma y un alto índice núcleo - citoplasma, con mitosis infrecuentes. Puede haber células en tachelas y células ciliadas, pero son raras, a diferencia de los TSL típicos.

El núcleo es ligeramente hiper cromático y puede contener un pequeño nucleolo y atipia grado I ó 2.

Otra característica es la tendencia a desarrollar gran cantidad de cuerpos de psamoma; que los ha relacionado en algunas series al psammocarcinoma.^{viii}

Al igual que los TSL, éstos pueden asociarse con implantes peritoneales; los cuales recapitulan el patrón micropapilar.

El consenso general es que los TSLM se comportan más agresivamente que los TSL típicos, con hasta el 50% de los casos asociados a implantes peritoneales invasivos; en comparación con el 5% de implantes invasivos vistos en los TSL típicos.^{ix, x}

Manifestaciones extraováricas asociadas a tumores serosos.

Existen varios tipos de manifestaciones extraováricas en los TSL, tanto convencionales como micropapilares. Algunas como la endosalpingiosis y la afectación a ganglios linfáticos es importante reconocerlas para evitar un diagnóstico erróneo de metástasis y las otras más importantes desde el punto de vista pronóstico son los implantes.

Implantes peritoneales: La variable apariencia de los implantes y su posible significado pronóstico fue examinado en varios estudios entre 1979 y 1986. Donde se documentó como un factor de pronóstico adverso por Mc Caughey y cols y por Bell y Scully quienes distinguieron entre implantes invasivos y no invasivos^{xi, xii}.

Tipos de implantes peritoneales:

No invasores: Una proliferación epitelial de tipo seroso que involucra la superficie peritoneal y carece de invasión. Puede ser de dos tipos: Epitelial y desmoplásico.

El implante epitelial es caracterizado por una proliferación papilar, de epitelio seroso que se encuentra sobre la superficie del peritoneo y no presenta invasión del tejido subyacente.

El implante desmoplásico esta constituido por una proliferación tipo fibroblástico que contiene papilas, glándulas y células únicas. Puede asociarse a un patrón pseudoinvasivo. Es fácil dibujar una línea entre el implante y el tejido adyacente.^{xiii}

Implantes peritoneales invasivos: Es aquel implante que presenta invasión del tejido subyacente y semeja un carcinoma seroso. Exhiben un patrón de crecimiento infiltrativo, destructivo y desorganizado. Involucra además de peritoneo, el tejido subperitoneal, omento y serosas viscerales, tal como el intestino. La atipia citológica es variable, hasta severa.^{xiv, xv, xvi}

Carcinomas serosos de bajo grado (CSBG): También llamados carcinomas serosos micropapilares (CSMP) o grado I, son aquellos con morfología semejante al TSLM florido, en donde se agrega además la presencia de invasión estromal y/o enfermedad extraovárica en la forma de implantes invasores.

Se considera de acuerdo a la biología tumoral, que los TSLM pueden representar la transición o paso intermedio en la progresión de TSL típicos a CSBG.^{xvii, xviii}

En una serie publicada de 26 casos por R.T.Burks, M.E.Sherman y R.Kurman de tumores serosos micropapilares, los autores concluyeron que la invasión estromal fue uno de los hallazgos mas constantes relacionados a comportamiento agresivo, y que la etapa clínica fue un pronóstico de recurrencia.

Esta fué la primera serie revisada del comportamiento clínico patológico de éstas neoplasias; y hasta el momento se han reportado 6 series más, sumando un total de 200 casos. Las conclusiones de éstas series revisadas, tienden a ser similares. Todos encontraron una edad media de presentación similar respecto a los limítrofes típicos; mayor frecuencia de afectación a la superficie ovárica, bilateralidad e implantes peritoneales al momento de la presentación y zonas adyacentes de tumores limítrofes convencionales o adenofibromas, a partir de los cuales se supone se originan.

También se reportó un índice mas alto de mortalidad.

Carcinomas serosos de alto grado (CSAG): Implican aquellos casos con patrón papilar y glandular iniflrante y destructivo del estroma, asociado a características nucleares de alto grado, descrita como grado 3. Pueden presentar patrón de crecimiento sincicial, sólido, con casos de diferenciación sarcomatoide. Habitualmente se acompañan de necrosis y mitosis numerosas. Con un comportamiento clínico muy agresivo, alto índice de enfermedad pélvica y peritoneal diseminada al momento del diagnóstico y mortalidad global del 40% a 5 años.^{xix}

Diversas vías en la tumorigénesis del carcinoma seroso de ovario: De acuerdo a su histogénesis los carcinomas serosos de ovario se han dividido en dos grupos distintos: Carcinomas serosos de bajo (micropapilares) y alto grado (convencionales)

1.- Los carcinomas serosos de bajo grado se cree que se desarrollan a partir de la progresión de: Tumor seroso limítrofe - Tumor seroso limítrofe micropapilar - Carcinoma seroso de bajo grado

Mutaciones de k-ras han sido encontradas casi el 40% de los tumores serosos limítrofes y en el 50% de los carcinomas serosos de bajo grado, sugiriendo que pueden corresponder a precursores de los CSBG.

También se ha demostrado una frecuencia similar de mutaciones de BRAF en TSL típicos, TSLM y CSBG, las cuales tampoco se han demostrado en CSAG. Conforme los precursores evolucionan, van adquiriendo gradualmente más anomalías genéticas.

También se han demostrado mutaciones de k-ras en los quistes de inclusión mülleriana o endosalpingiosis, en proporciones similares a los TSL, lo cual podría constituir un vínculo en la génesis, dentro de las lesiones de bajo grado. Todos éstos hallazgos sugieren que los carcinomas serosos de bajo grado se originan a partir de una secuencia adenoma-carcinoma, análogo a lo que sucede en cáncer de colon.^{xx, xxi, xxii}

En la segunda vía, un CSAG (o de tipo convencional) se desarrolla por transformación del epitelio celómico o a partir de los quistes de inclusión cortical, sin estadios intermedios reconocibles, morfológicamente. Con frecuente expresión de mutaciones de p53.

Así como altos niveles de imbalances alélicos; con alteraciones en el cromosoma 5q y 1p; los cuales no fueron observados en los TSL ni CSBG, indicando una vía carcinogénica distinta.

También se demostró un índice proliferativo (con ki-67) significativamente más elevado; esto permite indicar una rápida progresión en el CSAG, con una profunda pérdida de la regulación del ciclo celular, la cual ocurre muy temprano en su desarrollo.

En contraste, mutaciones de p53 todavía no han sido detectadas en el CSBG.^{xxiii, xxiv, xxv}

El carcinoma seroso de bajo grado de ovario es mucho menos frecuente que el carcinoma seroso de alto grado, su conducta biológica es menos agresiva, su crecimiento es lento e insidioso. La secuencia evolutiva de estas neoplasias es por lo tanto, diferente al carcinoma de alto grado.

¿Cuáles son las diferencias clínico patológicas entre el carcinoma seroso de alto y bajo grado?

¿En que proporción en nuestra población podemos observar la asociación con lesiones precursoras; quistes corticales de inclusión, tumores serosos limítrofes y limítrofes micropapilares?

Se efectuará éste estudio clínico patológico comparativo para entender las diferencias entre dos neoplasias que a pesar de corresponder al tipo epitelial, seroso, son biológicamente distintas.

Material, Pacientes y Métodos

Estudio Comparativo y retrospectivo.

Se buscaron en los archivos de patología del Hospital de Oncología, del UMAE Siglo XXI, todos los casos con el diagnóstico de Tumores serosos de ovario, en el periodo comprendido de Enero de 1999 a Diciembre del 2005.

Se incluyeron en el estudio todos aquellos casos que tenían un mínimo de 10 laminillas, y que contaban además con bloques de parafina.

Los casos fueron revisados por dos observadores en donde se analizaron:

- a. La categoría tumoral: Tumor limítrofe, carcinoma de bajo o alto grado y la presencia de enfermedad extraovárica.
- b. El tipo histológico, seroso y sus variantes.
- c. Para el diagnóstico de tumores limítrofes se tomaron en cuenta los criterios morfológicos de Scully y col.
- d. Para el diagnóstico de carcinomas de alto grado se tomaron en cuenta los criterios morfológicos propuestos por Kurman.
- e. El grado histológico de las neoplasias fue evaluado de acuerdo con los criterios propuestos por Silberverg y que tiene como base la clasificación de Scarff-Bloom y Richardson de las neoplasias mamarias.
- f. En todos los casos se buscó intencionadamente la existencia de una lesión precursora: Para los carcinomas serosos de bajo grado, la existencia dentro de la misma lesión de Tumor limítrofe convencional o de tipo micropapilar; y para los Carcinomas serosos de alto grado, la presencia de quistes de inclusión cortical. En la evaluación de las lesiones precursoras se tomaron en cuenta los conceptos recientes propuestos por Kurman.
- g. Se formuló un cuestionario a través del cual se realizó seguimiento por medio del expediente clínico, a aquellas pacientes con diagnóstico de carcinoma de alto y bajo grado, con análisis comparativo entre ambos grupos.

Descripción de las variables

Variable independiente.

Carcinoma seroso de ovario de alto y bajo grado

Variable dependiente

- Edad al momento del diagnóstico
- Antecedentes heredofamiliares oncológicos generales
- Antecedentes heredofamiliares oncológicos específicos para Cáncer de mama y ovario.
- Antecedentes gineco-obstétricos, incluyendo Paridad y Método anticonceptivo.
- Tabaquismo, alcoholismo u otras toxicomanías.
- Sintomatología al momento del diagnóstico
 - Niveles séricos de Ca-125 al momento del diagnóstico
 - Etapa clínica
 - Evolución durante el seguimiento: Persistencia, Recurrencia, Remisión y/o defunción.
 - Frecuencia y sitio de metástasis.

Procedimientos:

-Se buscarán en los libros del archivo de patología del Hospital de Oncología UMAE XXI, del tiempo comprendido (Enero de 1999 - Diciembre del 2005), todos los casos que tengan el diagnóstico de cistadenomas serosos, tumores serosos limítrofes y carcinomas serosos de ovario, de especímenes quirúrgicos y de Revisión de laminilla.

-Se coleccionarán del archivo los bloques de parafina y laminillas de los casos seleccionados.

- Las laminillas de los casos serán analizadas por dos observadores quienes seleccionarán los casos de carcinomas serosos de bajo y alto grado; valorarán la presencia o ausencia de posibles lesiones precursoras (quistes de inclusión cortical y tumores serosos limítrofes de ovario); y llevarán a cabo la exclusión de los casos previamente diagnosticados como serosos y que no correspondan a éstos (carcinomas endometrioides, células claras, etc).

- De los casos seleccionados se separarán en las siguientes categorías:

1. Carcinomas serosos de bajo grado
2. Carcinomas serosos de alto grado

- Se realizará seguimiento clínico a todas aquellas pacientes que cuenten con expediente clínico completo y número correcto de matrícula en la Solicitud de Estudio Patológico; donde se aplicará el cuestionario ya descrito. (Ver anexo 1)

- Los resultados del seguimiento clínico comprenderán los siguientes datos:
 - a) Edad al momento del diagnóstico
 - b) Antecedentes heredofamiliares oncológicos generales

- c) Antecedentes heredofamiliares oncológicos específicos para Cáncer de mama y ovario.
- d) Antecedentes gineco-obstétricos, incluyendo Paridad y Método anticonceptivo.
- e) Tabaquismo, alcoholismo u otras toxicomanías.
- f) Sintomatología principal al momento del diagnóstico
- g) Niveles séricos de Ca-125 al momento del diagnóstico
- h) Etapa clínica
- i) Evolución durante el seguimiento: Persistencia, Recurrencia, Remisión y/o defunción.
- j) Frecuencia de metástasis, así como principales sitios afectados.

RESULTADOS

De un total de 410 tumores ováricos, obtenidos en el período de 1999-2005, la gran mayoría correspondieron a carcinomas serosos (190), seguidos por carcinomas endometrioides (46) y carcinomas de células claras (19).

Se obtuvo un total de 300 tumores serosos de ovario, de los cuales, el 25% correspondió a cistadenomas serosos; el 11.6% a tumores serosos limítrofes (También llamados De bajo potencial maligno o tumor proliferativo atípico); el 8.6% a carcinomas serosos de bajo grado y el 54.6% a carcinomas serosos de alto grado. Tabla 1

Tabla 1

TOTAL DE TUMORES SEROSOS.	%
TOTAL DE TUMORES SEROSOS:	300 (100%)
CISTADENOMAS SEROSOS	75 (25%)
TUMORES LIMÍTROFES	35 (11.6%)
CA SEROSOS DE BAJO GRADO	26 (8.6%)
CA SEROSOS DE ALTO GRADO	164 (54.6%)

1.- Seguimiento clínico

El seguimiento por medio del expediente clínico se obtuvo en el 71.3% (117 casos) de las pacientes con carcinoma seroso de alto grado y en el 73% (19 casos) de las pacientes con carcinoma seroso de bajo grado.

Tabla 2.

Tabla 2

SEGUIMIENTO EN EXPEDIENTE CLINICO		
	ALTO GRADO	BAJO GRADO
CON SEGUIMIENTO CLINICO	117	19
SIN SEGUIMIENTO CLINICO	47	7
TOTAL	164	26
% DE SEGUIMIENTO	71.3%	73%

2.- Edad al momento del diagnóstico

En cuanto a la edad de las pacientes al momento del diagnóstico, no se observó ninguna diferencia respecto a carcinomas serosos de alto y de bajo grado, con una edad promedio en ambos grupos de 58 años (30-85); con una edad 15 años menor para las contrapartes benigna y limitrofe: 43 (18-78).

Cabe mencionar que en ambos, no se observó ningún caso antes de los 20 años y una proporción mínima después de los 80. Tabla 3

Tabla 3

EDAD AL DX	MENOS DE 20	21 – 30	31- 40	41- 50	51- 60	61- 70	71-80	MAS DE 81	EDAD NO OBTENIDA
BAJO	0	3 (15.7%)	3 (15.7%)	6 (31.5%)	5 (26.3%)	0	1 (5.2%)	1 (5.2%)	7 (36.8%)
ALTO	0	2 (1.3%)	13 (8.9%)	41 (28%)	40 (27.3%)	30 (20.5%)	17 (11.6%)	3 (2%)	18 (12.3%)

3.- Etapa clínica (FIGO 2003)

En cuanto al estadio o etapa clínica de acuerdo a la clasificación de la FIGO 2003, en ambos grupos de carcinoma seroso de alto y bajo grado, la mas frecuente fue la Etapa III, correspondiendo al 78.6% para el grupo de alto grado, respecto a 63.1% para el de bajo grado; y para ésta misma etapa, la IIIC predominó.

Con un mayor porcentaje de carcinomas de bajo grado que se diagnosticó en etapa I (31.5%), respecto a los de alto grado (1.7%). Así como una mayor proporción de casos de carcinomas serosos de alto grado (17%) que debutó con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico (Etapa IV), lo cual no se observó en ningún caso de los carcinomas de bajo grado.

Tablas 4 y 5

Tabla 4

ESTADIO	ALTO GDO	BAJO GDO
ETAPA I	2 (1.7%)	6 (31.5%)
ETAPA II	3 (2.5%)	1 (5.2%)
ETAPA III	92 (78.6%)	12 (63.1%)
ETAPA IV	20 (17%)	0

Tabla 5

ESTADIO CLINICO	CA SEROSO ALTO GDO	CA SEROSO BAJO GDO
IA	1	2
IB	0	2
IC	1	2
IIA	0	0
IIB	0	0
IIC	3	1
IIIA	1	2
IIIB	4	1
IIIC	87	9
IV	20	0
TOTAL	117	19

4.- Manifestaciones clínicas iniciales al momento del diagnóstico

Las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes en ambos grupos, fueron dolor abdominal, síntomas gastrointestinales inespecíficos, ascitis y pérdida de peso. Cabe mencionar que la pérdida de peso fue mucho más frecuente en el grupo con carcinoma seroso de alto grado (76.9%) respecto al de bajo grado (42.1%). Lo cual también se observó con la presencia de sangrado transvaginal: 25.6% en carcinomas serosos de alto grado vs 15.7% para los de bajo grado. Tabla 6

El 8.5% de las pacientes con carcinoma de alto grado, debutó con algún tipo de manifestación extraovárica secundaria a metástasis, lo cual no se observó en ningún caso de las de bajo grado.

Tabla 6

MANIFESTACIONES CLINICAS AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO	DOLOR ABDOMINAL	PERDIDA DE PESO	SANGRADO TV	ASCITIS
CA SEROSO DE ALTO GRADO	115 (98.2%)	90 (76.9%)	30 (25.6%)	70 (59.8%)
CA SEROSO DE BAJO GRADO	100%	8 (42.1%)	3 (15.7%)	12 (63.1%)

MANIFESTACIONES CLINICAS AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO
CA SEROSO DE ALTO GRADO

CA SEROSO DE BAJO GRADO	STS DIGESTIVO	FIEBRE	ASINTOMÁTICAS	EXTRAOVARIANAS POR METASTASIS
	110 (94%) 100%	20 (17%) 3 (15.7%)	0 2 (10.5%)	10 (8.5%) 0

5.- Niveles séricos de Ca-125 al momento del diagnóstico

Los carcinomas serosos de bajo grado presentaron niveles normales de Ca-125, o menores a 250 ng/ml en el 42.1% de los casos, respecto al 26.4% de las pacientes con carcinomas de alto grado.

La mayoría de las pacientes con carcinoma seroso de alto grado, elevó el marcador entre 500 a 1000 ng/ml (29%), respecto a sólo el 15.7% de las de bajo grado.

Los casos sin referencia del marcador sérico, correspondieron a aquellas pacientes procedentes de otros centros de referencia, en donde no se tomó el valor inicial de Ca-125 por no contar con éste recurso. Tabla 7

Tabla 7

ALTO GRADO NIVELES DE CA-125 AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO				
0-250	250-500	500-1000	MÁS DE 1000	NO REFERIDO
31	11	34	13	28

BAJO GRADO NIVELES DE CA-125 AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO				
0-250	250-500	500-1000	MÁS DE 1000	NO REFERIDO
8	2	2	3	4

6.- Antecedentes hereditarios

La frecuencia de antecedentes oncológicos generales (no correspondientes a carcinoma mamario u ovárico) en ambos grupos fué en promedio de 37%, y los antecedentes de carcinoma mamario se presentaron en el 11% en ambos casos.

En cuanto a antecedentes oncológicos de cáncer de ovario sólo se presentaron en el 2.5% de las pacientes con carcinoma seroso de alto grado, sin observarse ningún caso en los de bajo grado.

El 4.2% de las pacientes con carcinoma seroso de alto grado, desarrollaron un segundo primario en mama, diagnóstico que generalmente precedió al de ovario y que además se asociaban a familiares de primer y/o segundo grado con cáncer de mama. En todos éstos casos, el tipo histológico fue de Carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico.

En ningún caso de las neoplasias de bajo grado se presentó carcinoma mamario en las pacientes. Tabla 8

Tabla 8

ALTO GRADO ANTECEDENTES ONCOLÓGICOS			PAC CON CA MAMA
DE CUALQUIER TIPO	CA DE MAMA	CA OVARIO DE	
43	14	3	5

BAJO GRADO ANTECEDENTES ONCOLÓGICOS			PAC CON CA MAMA
DE CUALQUIER TIPO	CA DE MAMA	CA OVARIO DE	
7	2	0	0

7.-

Paridad

Se observó un promedio de nuliparidad en ambos de 15.5%; siendo la única diferencia, que sólo el 10.5% de las pacientes con carcinomas serosos de bajo grado no habían iniciado vida sexual (pacientes núbiles) a diferencia del 50% de las de alto grado sin inicio de vida sexual. Tabla 9

Tabla 9

ALTO GRADO GESTAS		
NULIGESTAS	GESTA 1-4	GESTA MAS DE 5
18	71	28

BAJO GRADO GESTAS		
NULIGESTAS	GESTA 1-4	GESTA MAS DE 5
3	12	4

8.- Antecedentes de administración de hormonales

En cuanto métodos de planificación familiar el 31.5% de las pacientes con carcinomas serosos de bajo grado refirieron la administración de alguna forma de presentación hormonal respecto a sólo el 11.1% de las de alto grado. Tabla 10

Tabla 10

ALTO GRADO METODOS DE PLANIFICACIÓN FAMILIAR		
HORMONAL ES	NO HORMONALE S	SIN METODO O NO REFERIDO
13	31	73

BAJO GRADO METODOS DE PLANIFICACIÓN FAMILIAR		
HORMONAL ES	NO HORMONALE S	SIN METODO O NO REFERIDO
6	5	12

9.- Tabaquismo, alcoholismo y otras toxicomanías

En cuanto a otros antecedentes patológicos de importancia, se valoró la frecuencia de tabaquismo, alcoholismo u otras toxicomanías, encontrando una frecuencia similar de tabaquismo, en global de 25%, con un promedio mayor a 5 cigarros/día. Ni alcoholismo ni otras toxicomanías fueron referidas. No se observó diferencia entre ambos grupos en éste rubro. Tabla 11

Tabla 11

ALTO GRADO TOXICOMANIAS	
TABAQUISMO	ALCOHOL U OTROS
26	0

BAJO GRADO TOXICOMANIAS	
TABAQUIS MO	ALCOHOL U OTROS
5	1

10.- Evolución clínico patológica

En cuanto a la evolución clínico patológica de las pacientes con carcinoma seroso de alto grado durante un seguimiento variable, que en promedio fue de 5 años, se observó un porcentaje de recurrencia del 29% (34); considerando como recurrencia, aquellas pacientes que lograron una remisión clínico, radiológica y bioquímica (Ca-125) de la enfermedad y que posteriormente mostraron actividad de la enfermedad en el sitio original, u otro relacionado.

La recurrencia fue similar, comparativamente en el grupo de bajo grado: 21% (4).

Cabe mencionar que dentro de éste grupo se presentaron las recurrencias tardías de la enfermedad, a 12 y 20 años respectivamente.

El tiempo mas frecuente en que se presentaron las recurrencias fue a 1 año del diagnóstico, seguido de 4 años. Con la recurrencia mas tardía observada a 8 años.

Persistencia de la enfermedad en el grupo de alto grado, se observó en el 70% (82) de los casos; considerada como aquellas pacientes que siempre mostraron datos clínicos, radiológicos y/o bioquímicos de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento.

La persistencia en el Carcinoma seroso de bajo grado fue del 36.8% (7)

Estas pacientes se mostraron refractarias al tratamiento quirúrgico y la mayoría con resistencia a mas de tres líneas de fármacos quimioterápicos, lo cual requirió paliación en muchos de los casos.

Remisión prolongada se observó en el 9.4%(11) de los casos del grupo de Alto grado.

A diferencia del 40% (8) de las pacientes de bajo grado.

El desarrollo de metástasis durante el seguimiento clínico se observó en el 21.3% de los casos del grupo de alto grado. Esta se observó con la misma frecuencia durante el primer año y a los 3 años de seguimiento.

En el Ca seroso de bajo grado sólo el 5.2% desarrolló metástasis.

En ambos grupos, los sitios de metástasis mas frecuentes, fueron hígado (15 casos); seguido de ganglios linfáticos (10) de los cuales se encontraron paraaórticos, inguinales, iliacos, retroperitoneales e incluso mediastinales y supraclaviculares.

También fue frecuente el derrame pleural maligno, metástasis pulmonares (6) y esplénicas (5).

Como sitios poco frecuentes de metástasis se encontraron: cervix, pared abdominal, pericardio, SNC y páncreas.

Defunción durante el seguimiento se observó en el 11.1% (13) de los casos de alto grado. En su mayoría a los 3 años del diagnóstico de la neoplasia.

La defunción se observó en el 5.2% (2) de las pacientes con carcinoma seroso de bajo grado. En uno de los casos asociado a trombosis venosa profunda.

Es importante considerar que éstas categorías no son mutuamente excluyentes y que algunas pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad, la cual posteriormente fue persistente; evolucionó con metástasis (progresión a etapa IV), o incluso defunción.

Es importante considerar que a todas las pacientes se administró tratamiento de acuerdo a los estándares para etapa clínica, con citorreducción primaria, requiriendo en varios casos de citorreducción secundaria (principalmente las pacientes procedentes de otros centros hospitalarios). Así como quimioterapia combinada, a base de dos o tres líneas de fármacos.

En menos del 10% de los casos se requirió Radioterapia, administrada con fines de paliación, generalmente.

En el 20% de los casos no se administró quimioterapia, debido a enfermedades subyacentes que pueden potenciar mayor morbilidad.

Esto es considerando ambos grupos: De alto y bajo grado que en general fueron tratadas de la misma manera.

Hallazgos patológicos

Carcinomas Serosos de alto grado

Descripción macroscópica:

Los carcinomas de alto grado fueron unilaterales en el 70% de los casos y sólo el 30% fueron bilaterales.

El tamaño de las neoplasias varió de 8 a 15 cm, con una mediana de 11.5 cm. La cápsula se encontró íntegra en 85% y rota en el 15% de los casos. Con tumor en la superficie ovárica en un 30%.

Al corte, el 60% fueron sólido-quísticos; el 40% fueron completamente sólidos; no se encontraron casos enteramente quísticos. En los cortes seriados se apreció en las lesiones con componente quístico, la salida de líquido desde hemorrágico, serohemático y en algunos casos con abundante material necrótico; que alternaba dentro de las áreas sólidas gris blanquecinas con zonas cerebróides y papilares y extensa necrosis y hemorragia. Figura 1 y 2.



i

Figura 1: Carcinoma seroso de alto con tumor en la superficie ovárica, en forma de proyecciones papilares y tejido sólido



Figura 2: Carcinoma seroso de aspecto sólido quístico con numerosas proyecciones papilares

Carcinomas de bajo grado

El tamaño de las neoplasias fue de 7 a 20 cm, con una media de 13.5 cm; el 70% de los tumores fueron sólido-quísticos; el 5% quísticos y el 25% sólidos; la cápsula se encontró íntegra en el 97% de los casos, con ruptura pre o intraoperatoria en sólo el 3% de los casos.

Se observó tumor en la superficie ovárica en el 50% de los casos.

En los cortes seriados se apreció un aspecto sólido quístico en general, gris blanquecino, con áreas dispersas de aspecto arborescente o papilar mezcladas con áreas sólidas. En los cortes seriados algunos tumores mostraron múltiples nódulos que emergían de forma intraquística. Figura 3.

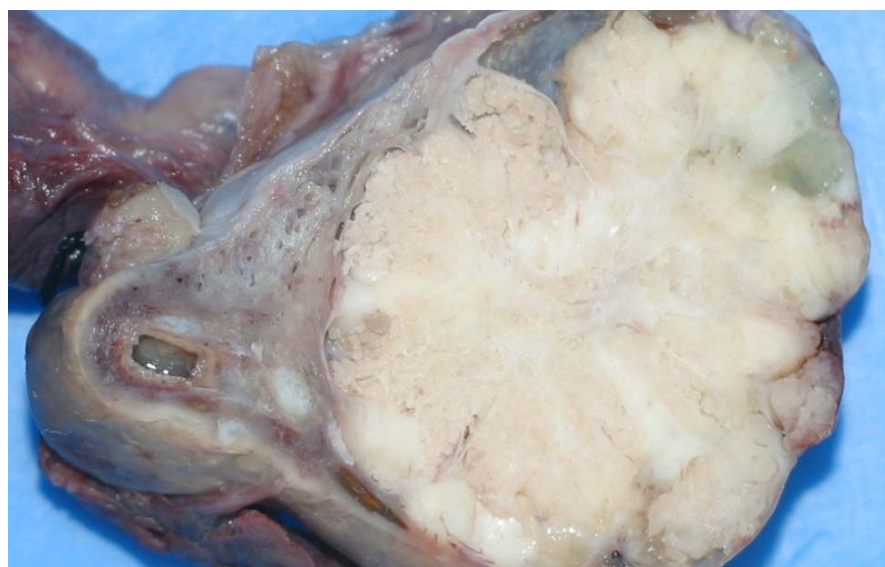


Figura 3: Carcinoma seroso de bajo grado, confinado al ovario, con áreas quísticas periféricas escasas.

Características microscópicas

Carcinomas serosos de alto grado.

En el estudio histopatológico, la mayoría de los casos, mostraron proyecciones papilares, ramificadas, con tallos fibrovasculares largos, arborescentes, que se mezclaban frecuentemente con áreas con formación de hendiduras, combinadas con áreas sólidas. A mayor aumento (40x) se observó que las papilas se encontraban revestidas por células epiteliales poliestratificadas, con epitelio de tipo seroso semejante al de la salpínges, formando un patrón arborescente complejo. Figura 4.

El grado nuclear en el 85% de las neoplasias fue de 3; con núcleos ovoides, vesiculosos, con nucleolos grandes prominentes, únicos o múltiples, con un patrón de cromatina fina, dispersa; el número de mitosis fue de 10 a 20/10 campos a 40X, llegando en algunos casos a ser superior a 20 mitosis, y hasta 40/campo a 40 X.

El 30% de los casos, mostraron áreas completamente sólidas con formación focal papilar, poco perceptible y en algunos casos, las papilas fueron de aspecto confluyente de manera que recordaba un patrón glandular cribiforme y sólido.

En el 5% de los casos el grado nuclear fue de 2, pero el patrón arquitectural correspondió a un carcinoma seroso invasor sin formación de micropapilas.

En el 10% de los casos, los núcleos fueron grandes, pleomórficos, con gran irregularidad en sus contornos, y nucleolos múltiples aparentes, constituyendo con éstas características, la variante sero anaplásica, la cual sólo se observó en las neoplasias con patrón sólido, con mínima o ninguna formación de papilas.

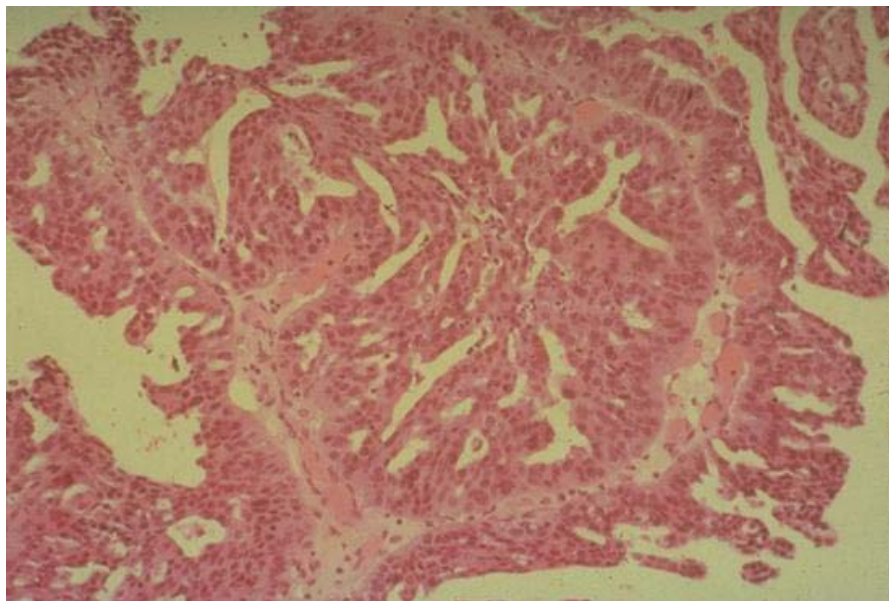


Figura 4: Carcinoma seroso (10x) conformado por múltiples papilas con tallo fibrovascular, ramificación jerárquica y alto grado nuclear.

Independientemente del grado nuclear, se observaron patrones poco frecuentes de diferenciación dentro de éste grupo; con diferenciación sarcomatoide (7% de los casos); diferenciación transicionaloide (5%); patrones mixtos, observado en todos los casos con carcinoma endometrioide (5%); y serosos con diferenciación mixta mulleriana con elementos heterólogos, como cartílago hialino (8%).

La enfermedad extraovárica, se caracterizó por enfermedad metastásica a peritoneo, omento, ganglios linfáticos, serosas y órganos a distancia.

Carcinomas serosos de bajo grado.

Los carcinomas serosos de bajo grado se caracterizaron por su patrón de crecimiento en "micropapilas", con una extensión mayor a 5 mm las cuales carecen de un tallo fibrovascular verdadero, constituidas por grupos de células cúbicas, con citoplasma eosinófilo, núcleos redondos, de bajo grado. Habitualmente grado 1 o 2. Algunas de estas micropapilas estaban bordeadas por espacios con aspecto de hendiduras o de retracción y con crecimiento infiltrante. Figura 6.

Se observó extensa calcificación en forma de cuerpos de psamoma, en todos los casos.

También fueron numerosas las llamadas células en "tachuela". Casos de microinvasión estromal no fueron observados. Todos los casos presentaron invasión estromal franca y/o enfermedad peritoneal extensa.

No hubo gran variación entre el aspecto histopatológico entre las neoplasias, con un aspecto monótono, a diferencia de la gran variación que se puede ver en los de alto grado.

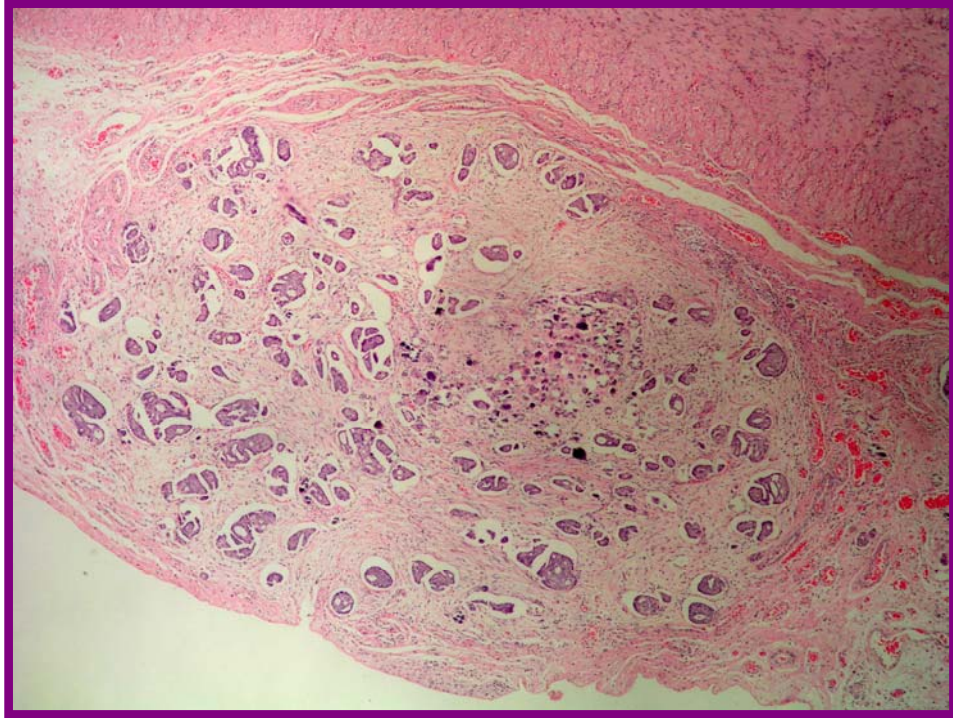


Figura 6: Carcinoma seroso de bajo grado con configuración micropapilar en cabeza de medusa

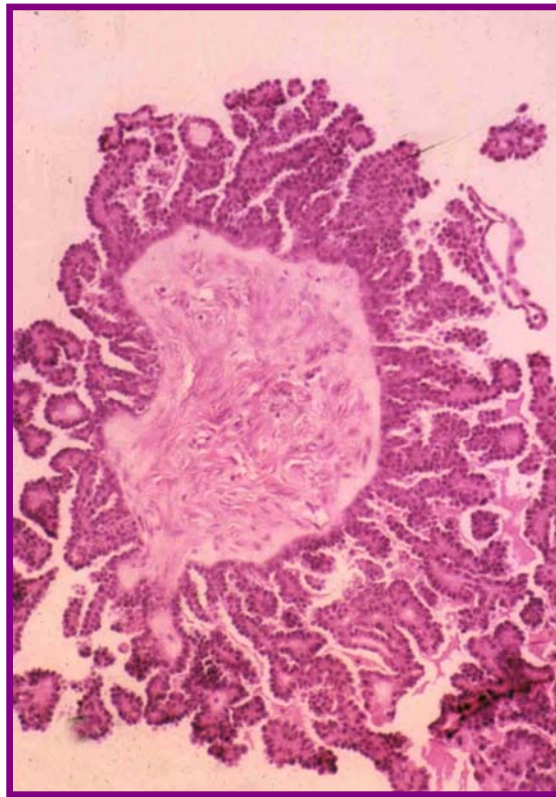


Figura 7: Implante peritoneal invasivo (10x) ccon recapitulación del patrón micropapilar en cabeza de medusa

La enfermedad extraovárica se caracterizó por la presencia de micropapilas idénticas a las del tumor ovárico, que aunque de bajo grado, se diseminaba en forma extensa por la cavidad pélvica y abdominal. Figura 7

En el 70% de los casos con enfermedad extraovárica, la enfermedad infiltraba en forma extensa, serosas vísceras como la de colon, en un patrón similar al del mesotelioma peritoneal. Figuras 8 y 9.

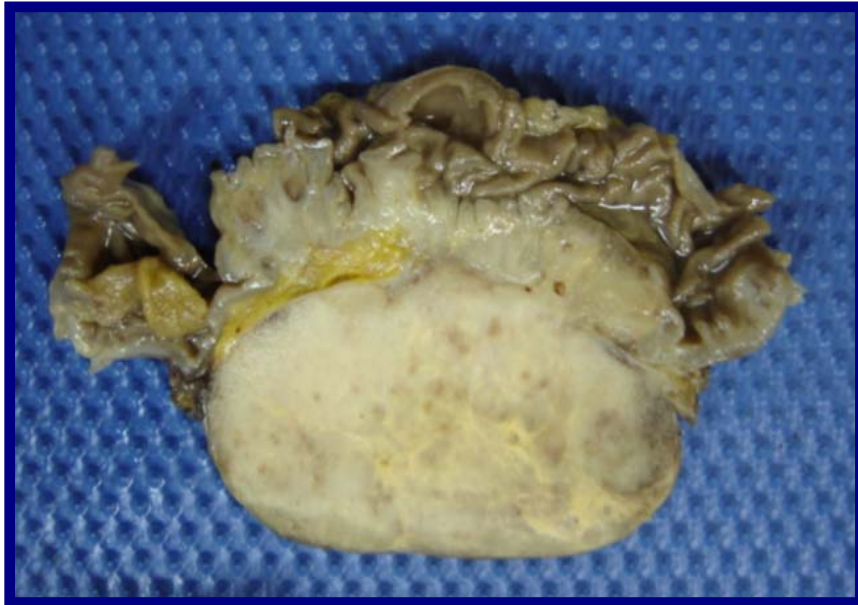


Figura 8: Recurrencia de carcinoma seroso de bajo grado en omento y serosa de colon

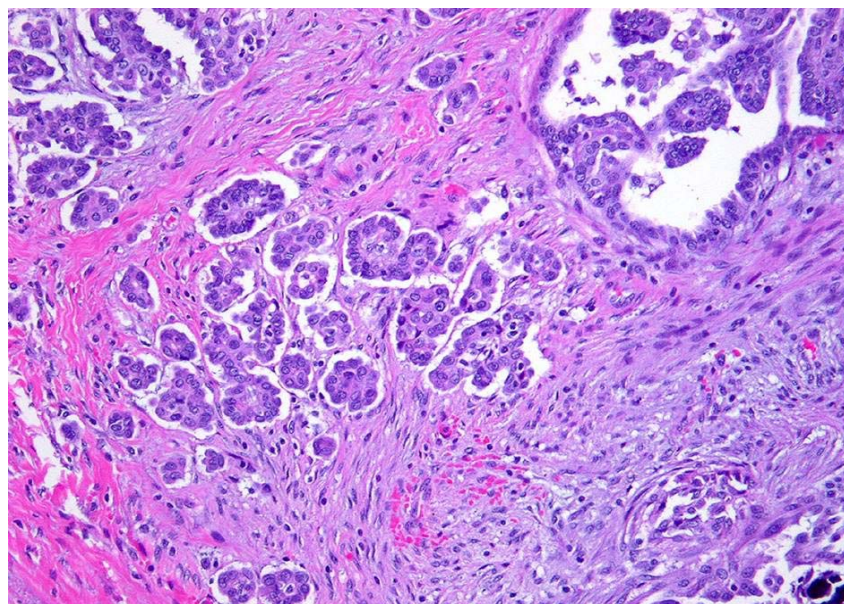


Figura 9: Micropapilas infiltrando la mucosa y serosa del colon

Lesiones precursoras

Carcinomas de alto grado:

En el 40% de los casos, los carcinomas de alto grado se observaron adyacentes y hasta en zonas en contiguidad con quistes derivados del epitelio celómico, conocido como quistes de inclusión cortical.

El aspecto de éstos quistes, fué variable, en algunos casos, fueron escasos, revestidos por células cúbicas; hasta constituidos por numerosas estructuras quísticas coalescentes asociadas a cuerpos de psamoma.

En el 10% de los casos se apreció atípia citológica en las células que revestían dichos quistes y en otro 10%, incluso se observó proliferación epitelial.

No se observó variación entre las diferentes características de los carcinomas serosos asociados a éstos quistes; como grado nuclear, patrón sólido o papilar, grado de diferenciación o variantes (sarcomatoide, mixto mulleriano, transicionaloide).

Carcinomas de bajo grado

El 30% de los carcinomas estaban asociados a tumores serosos limítrofes convencionales.

En el 25% se observaron áreas adyacentes de tumor limítrofe micropapilar.

En el 10% de los casos se encontró como enfermedad primaria confinada al ovario un tumor seroso limítrofe micropapilar y en el peritoneo y omento, una gran actividad tumoral en forma de enfermedad metastásica extensa. Figura 10.

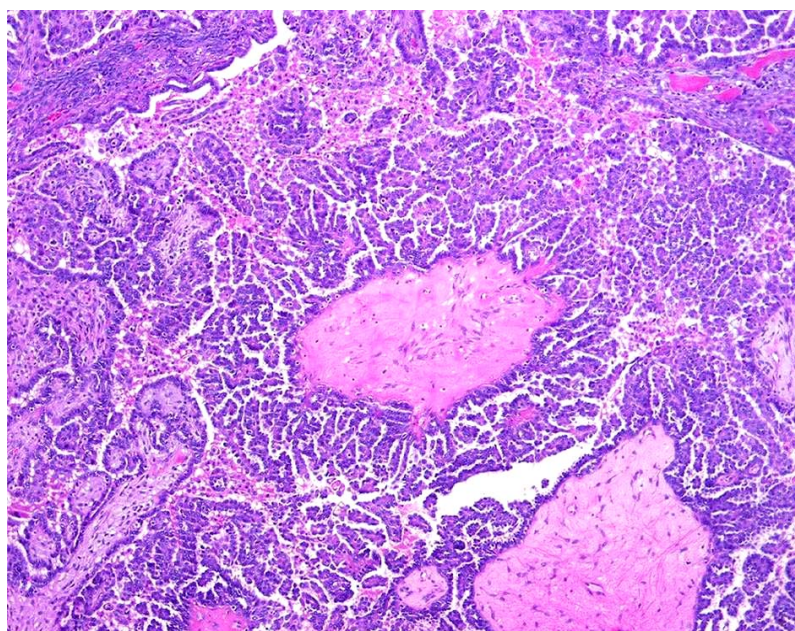


Figura 10: Tumor seroso limítrofe con patrón micropapilar.

DISCUSIÓN

Como ya se mencionó de un total de 300 tumores serosos de ovario, el 25% correspondió a cistadenomas serosos; el 11.6% a tumores serosos limítrofes; el 8.6% a carcinomas serosos de bajo grado y el 54.6% a carcinomas serosos de alto grado.

Como observamos, la gran mayoría de los carcinomas serosos encontrados, correspondieron a los de alto grado, con una proporción menor para los de bajo grado, que correspondió sólo al 8.6%; ésta cifra coincide con lo reportado en la literatura, ya que al igual por ejemplo, que los carcinomas peritoneales primarios que también son de bajo grado, representa un grupo muy poco común de neoplasias, mismas que deben reconocerse ya que algunas de ellas no ameritan de un tratamiento adyuvante con quimioterapia.

Esta estadística no refleja lo reportado en la literatura de acuerdo a la proporción de tumores benignos, limítrofes y malignos. Se debe tomar en cuenta que se realizó en un centro de referencia oncológico, de manera que la mayoría de los tumores benignos encontrados fueron hallazgos a otro procedimiento quirúrgico y los limítrofes habían llegado con un diagnóstico inicial de carcinoma, en donde de cualquier manera (a pesar de conocerse como limítrofes), se debe realizar etapificación y vigilancia.

Esto tiene implicaciones terapéuticas, ya que la mayoría de las pacientes con tumores limítrofes se encuentran en sus años reproductivos, por lo que se puede ofrecer un tratamiento conservador, mientras que en los carcinomas, las mujeres postmenopáusicas debe realizarse un tratamiento radical.

En cuanto a la edad de las pacientes al momento del diagnóstico, no se observó ninguna diferencia respecto a carcinomas serosos de alto y de bajo grado, con una edad promedio en ambos grupos de 58 años (30-85); con una edad 15 años menor para las contrapartes benigna y limítrofe 43 (18-78). Tal como sucede con las cifras reportadas en la literatura.

Lo que sí fue significativo respecto a la edad, fue un inicio mas temprano para las pacientes con carcinoma seroso de bajo grado, con un predominio antes de los 50 años, a diferencia de las de alto grado, que inició su ascenso después de ésta edad, coincidiendo con una disminución muy importante en el diagnóstico para las neoplasias de bajo grado.

Cabe mencionar que de acuerdo a lo reportado en la literatura y confirmado en nuestro estudio es la baja prevalencia en el diagnóstico de cáncer de ovario de éste tipo histológico por debajo de los 20 años, a pesar de la presencia de casos familiares, ya que no encontramos ningún caso; y la proporción mínima de diagnóstico después de los 80.

En cuanto al estadio o etapa clínica de acuerdo a la FIGO, no existieron diferencias en ambos grupos de carcinoma seroso de alto y bajo grado, para la

presentación frecuente en Etapa III, involucrando de acuerdo a la clasificación mencionada, la presencia de tumor que involucra uno o ambos ovarios, asociado a implantes peritoneales mayores o menores a 2 cm fuera de la cavidad pélvica y/o metástasis a ganglios linfáticos regionales.

Predominó la etapa IIIC, en donde las pacientes acudieron con carcinomatosis y por lo tanto implantes peritoneales múltiples mayores de 2 cm, afectando además omento, superficies serosas, ocasionalmente pared abdominal, diafragma, derrame pleural y con un líquido de ascitis positivo a células neoplásicas.

Estos hallazgos, similares a lo reportado en la literatura, corrobora que el carcinoma seroso de ovario, es una neoplasia silenciosa que se manifiesta clínicamente cuando la enfermedad está avanzada con gran actividad peritoneal.

En cuanto a las diferencias observadas, un mayor porcentaje de carcinomas de bajo grado se diagnosticó en etapa I (31.5%), respecto a los de alto grado (1.7%). Así como una mayor proporción de casos de carcinomas serosos de alto grado (17%) que debutó con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico (Etapa IV), lo cual no se observó en ningún caso de los carcinomas de bajo grado.

Esto nos permite confirmar el curso más agresivo para las pacientes con carcinomas serosos de alto grado.

No hubo gran variación en cuanto a la presentación clínica, con dolor abdominal, síntomas gastrointestinales inespecíficos, ascitis y pérdida de peso.

Cabe mencionar que la pérdida de peso fue mucho más frecuente en el grupo con carcinoma seroso de alto grado (76.9%) respecto a los de bajo grado (42.1%). Lo cual también se observó con la presencia de sangrado transvaginal: 25.6% en carcinomas serosos de alto grado vs 15.7% para los de bajo grado.

El 8.5% de las pacientes con carcinoma de alto grado, debutó con enfermedad metastásica (Etapa IV), lo cual no se observó en ningún caso de las de bajo grado.

En cuanto a los estudios de laboratorio, como sabemos, el marcador sérico Ca-125 es el de mayor utilidad en el diagnóstico del carcinoma epitelial de ovario, fundamentalmente seroso; pero tiene una mayor utilidad en el seguimiento, respuesta al tratamiento, persistencia o recurrencia de la enfermedad. Generalmente se ha considerado que los carcinomas epiteliales elevan el marcador tres veces por arriba de la cifra considerada como normal, con una cifra total mayor a 200 ng/ml.

A pesar de que hubo variaciones importantes en el nivel sérico de Ca-125, es importante considerar que los carcinomas serosos de bajo grado se

presentaron en una mayor proporción de casos sin elevar el marcador, con cifras normales o bajas de Ca-125, en el 42.1% de los casos.

Pero también tomar en cuenta que hasta el 26.4% de las pacientes con carcinomas de alto grado se mostraron con cifras séricas normales. Esto sin embargo fue mucho menos frecuente que en el primer grupo, lo cual se traduce por el rápido crecimiento, infiltración y destrucción tisular más rápida en las lesiones de alto grado.

Sólo el 15.7% de las pacientes con carcinoma de bajo grado elevó el marcador por encima de 500 ng/ml. Aún cuando se presentaran con carcinomatosis

Esto apoya, como se ha mencionado por diferentes autores en cuanto a que el Ca-125 no puede utilizarse como una prueba de screening en la población. Pero sigue siendo de mucha utilidad, durante la vigilancia de pacientes ya conocidas con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario.

No hubo diferencias significativas entre la incidencia de antecedentes oncológicos en ambos grupos.

Lo que fué significativo es considerar que en ningún caso de las neoplasias de bajo grado se presentó carcinoma mamario en las pacientes; a diferencia del 4.3 % (7 pacientes) del grupo de alto grado.

Esto parecería indicar que la asociación conocida de cáncer de ovario-mama, generalmente implica sólo a carcinomas serosos de alto grado, sin mostrar relación aparente con los de bajo grado.

No existen datos en la literatura en cuanto al desarrollo específico de ésta variante micropapilar en las pacientes con cáncer de mama-ovario.

Se observó una frecuencia mucho mas alta del antecedente de administración de hormonales en el grupo de alto grado (31.5%) en comparación con 11.1% de las de bajo grado. Se ha comprobado a través de numerosos estudios que los estrógenos y progesterona tanto exógenos, como endógenos no incrementan el riesgo de cáncer de ovario; esto con la excepción de aquellas pacientes con mutaciones en la línea germinal BRCA-1, BRCA-2, en donde si se contraindica la terapia hormonal de remplazo. Aquí dentro de nuestros resultados debemos de considerar, que varias de las pacientes con Carcinoma de alto grado, mostraron también cáncer de mama familiar y propio y es el grupo donde se observó mayor frecuencia de hormonales.

No contamos sin embargo, con el medio para poder detectar éste tipo de mutación, de manera que aunque no se puede precisar, se dice que la frecuencia con que se encuentra éstas mutaciones en pacientes con cáncer de mama-ovario y familiares de primer y segundo grado, asciende al 40% para BRCA1.

La nuliparidad como sabemos se ha asociado a cáncer de ovario, en nuestro estudio comprendió el 15.5% de ambos grupos; siendo la única diferencia, una mayor incidencia de pacientes que nunca habían iniciado vida sexual activa dentro del grupo de alto grado, respecto a bajo grado (50% vs 10.5%)

La frecuencia de tabaquismo fue del 25%, con un promedio mayor a 5 cigarros/día. Ni alcoholismo ni otras toxicomanías fueron referidas. Estos factores no han sido demostrados en la literatura como incremento del riesgo de cáncer de ovario.

En cuanto a la evolución clínico patológica no hubo diferencias en el porcentaje de recurrencias entre alto y bajo grado (29 vs 21%). Lo que si se observó de diferencia fue el tiempo al cual se presentó la recurrencia, con recurrencias en general tempranas para el grupo de alto grado, y tardías para el de bajo grado; siendo de 20 años la recurrencia mas tardía observada en los de bajo grado.

La persistencia fue prácticamente del doble (70% vs 36.8%) en el grupo de alto grado.

Remisión prolongada se observó en el 9.4% de los casos de alto grado.

Desarrollo de metástasis en una proporción casi cuatro veces superior en las de alto grado (21.3% vs 5.2). Sin variación en el sitio al cual se presentaron: hígado, ganglios linfáticos, pulmonares y esplénicas.

También la frecuencia de defunción fue superior: 11.1% vs 5.2% de alto y bajo grado, respectivamente. Siendo el promedio de éstos casos, a los 3 años del diagnóstico.

En el grupo de carcinoma seroso de bajo grado, existe una subestimación, importante tanto de los casos persistentes, recurrencias, progresión y defunción; esto es debido al tiempo de seguimiento de las pacientes que en promedio fue de 5 años, pero en algunos casos fue de menos tiempo (3 años) y se sabe que de acuerdo al comportamiento biológico de éstas neoplasias, también tienen un alto índice de evolución tórpida, implicando porcentajes similares de recurrencia, metástasis y persistencia de la enfermedad pero siempre, a largo plazo que es superior a 5 años, hasta 8 a 15 años. De manera que se requiere un estudio con un seguimiento mas prolongado para tener cifras reales en cuanto a evolución del Carcinoma seroso de bajo grado.

En cuanto a las características patológicas, sabemos que morfológicamente son neoplasias diferentes, siendo similares únicamente en cuanto al aspecto macroscópico, sólido-quístico en general, pero con diferencias fácilmente reconocibles al microscopio de luz, mencionadas durante los resultados.

En cuanto a la frecuencia de aparentes lesiones precursoras encontrada, hasta en un 40% de los casos, los carcinomas de alto grado se observaron adyacentes y hasta en continuidad con quistes derivados del epitelio celómico, conocido como quistes de inclusión cortical. Algunos quistes mostraron proliferación epitelial e incluso atipia citológica, estableciendo un probable vínculo. Mientras que en el 55% de los de bajo grado se asoció una lesión en forma de limítrofe convencional o micropapilar.

CONCLUSIONES

Concluimos que el Carcinoma seroso de alto y bajo grado, a pesar de corresponder al mismo tipo de neoplasias desde el punto de vista de su origen a partir del epitelio mulleriano de tipo seroso o tubárico, se comportan como dos entidades biológicamente distintas, con diferencias significativas no sólo de sus mecanismos moleculares, genéticos, histogénesis a partir de diferentes lesiones precursoras , presentación clínica con diferencias significativas, evolución clínica y respuesta al tratamiento.

De ahí la importancia para el patólogo, reconocerlas como dos probables entidades y establecer un vínculo adecuado con el Médico tratante para poder establecer un manejo mas adecuado del paciente.

También consideramos que debemos contribuir al hallazgo de las posibles lesiones precursoras, para en algún futuro poder evitar el desarrollo de éstas neoplasias, con el conocimiento adecuado de su histogénesis.

BIBLIOGRAFIA.

- ¹ Bordeline ovarian tumors: Diverse contemporary viewpoints on terminology and Diagnostic Criteria with illustrative images. Jeffrey D. Seidman, Robert A.Soslow, Russell Vang et al. *Hum Pathol* 2004; 35: 918-933.
- ² Serous bordeline (Low malignant potential atypical proliferative) ovarian tumors: Workshop perspectives. Debra A.Bell, Teri A.Longacre, Jaime Prat, et al. *Hum Pathol* 2004; 35: 934-948.
- ³ Symposium: Ovarian Tumors of Bordeline Malignancy. Elvio G.Silva, Robert J.Kurman, Peter Russell et al. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 281-302.
- ⁴ Katzenstein A-LA, Mazur MT, Morgan TE, et al. Proliferative serous tumors of the ovary. Histologic features and prognosis. *Am J Surg Pathol* 1978; 2: 339-335.
- ⁵ Tavassoli FA. Serous tumor of the low malignant potential with early stromal invasión (serous LMP with microinvasion). *Mod Pathol* 1988; 1: 407-414.
- ⁶ Bell DA, Scully RE. Ovarian serous bordeline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol* 1990; 21: 397-403.
- ⁷ Kennedy AZ, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of the low malignant potential (serous bordeline tumors). A long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastases and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 278-86.
- ⁸ Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low grade carcinoma related to serous bordeline tumors. R.Trucker Burks, Mark E. Sherman, Roibert J.Kurman. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1319-1330.
- ⁹ Eichhorn JH, Bell DA, Young RH, Scully RE. Ovarian serous bordeline tumors with micropapillary and cribiform pattern. A study of 40 cases and comparison with 44 cases without these patterns. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 397-4409.
- ¹⁰ Deavers MT, Gershenson D, Tortolero-Luna G et al. Micropapillary and cribiform patterns in ovarian serous tumors of low malignant potential: a study of 99 advaced cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1129-41.
- ¹¹ Mc Caughey WTE, Kirk ME, Lester W.Dardick. Peritoneal epithelial lesions associated with proliferative serous tumors of the ovary. *Histopathol* 1984; 8: 195-208.
- ¹² Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous bordeline tumors. Histologic features and pronosis. *Cancer* 1988; 62: 2212-22.
- ¹³ Gershenson DM, Silva EG, Tortolero-Luna G. Et al. Serous bordeline tumors with noinvasive peritoneal implants. *Cancer* 1998; 83: 2157-63.

¹⁴ Gershenson DM, Silva EG, Tortolero-Luna G. Et al. Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer* 1998; 82: 1096-1103.

¹⁵ Steven G, Silverberg, Debra A, Bell, Robert J. Kurman et al. Borderline ovarian tumors: Key points and workshop summary. *Hum Pathol* 2004; 35: 910-917.

¹⁶ Jeffrey D. Sedman, Robert Kurman. Ovarian serous tumors: A critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 2000; 31: 539-549.

¹⁷ Lee KR, Castrillon DH, Nucci MR. Pathologic findings in eight cases of ovarian serous borderline tumors, three with foci of serous carcinoma, that preceded death of morbidity from invasive cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20: 329-334.

¹⁸ Zanetta G, Rota S, Cari S, Bonazzi C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence and progression to invasive carcinoma: A prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2658-2664.

¹⁹ Stanley J. Robboy, Malcolm C. Anderson, Peter Russell. *Pathology of the female reproductive tract*. 2002. pp: 539-550.

²⁰ Singer G, Shih IM, Truskinovsky A, Umudum H, Kurman R. Mutational analysis of K-ras segregates ovarian serous carcinomas into two types: Invasive MPSC (low-grade tumors) and conventional serous carcinoma (high grade tumor). *Int J Gynecol Pathol* 2002; 22: 37-41.

²¹ Singer G, Oldt R III, Cohen Y, Wang BG, Sidransky D, et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low grade ovarian serous carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 2003; 95: 484-486.

²² Angeles A. Alvarez, William F. Moore, Stanley J. Robboy. K-ras Mutations in Mullerian inclusions cysts associated with serous borderline tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 201-206.

²³ Singer G. Kurman RJ, Chang HW, Cho KRS, Shih LM et al. Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma. *Am J Pathol* 2002; 160: 1223-1228.

²⁴ Caduff R, Svoboda-Newman S, Ferguson A, Johnston C, et al. Comparison of mutations of Ki-ras and p-53 immunoreactivity in borderline and malignant epithelial ovarian tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 323-328.

²⁵ Dodson MK, Hartmann LC, Cliby WA, Delacey KA et al. Comparison of loss of heterozygosity patterns in invasive low-grade and high-grade epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1993; 53: 4456-4456

ANEXOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD CUESTIONARIO CARCINOMA DE OVARIO																
ENTREVISTADOR: _____	FECHA: _____	FOLIO <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>														
I. FICHA DE IDENTIFICACION																
Nombre: _____	No. Afiliación: _____	DELEGACION _____ U.M.F. _____														
Dirección: _____		Teléfono: _____														
II. DATOS SOCIODEMOGRAFICOS																
No escriba en esta columna		<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>														
Fecha de Nacimiento: <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	Día Mes Año	3. Años cumplidos <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>														
III. ANTECEDENTES FAMILIARES																
1. Antecedentes de Cáncer en la familia	1. Si 2. No → <input type="button" value="pase a la siguiente sección"/>	<input style="width: 20px;" type="text"/>														
2. Parentesco con la paciente		<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>														
3. Tipo de Cáncer		<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>														
IV. ANTECEDENTES OBSTETRICOS																
1. Se ha embarazado la paciente	1. Si 2. No → <input type="button" value="pasa a la pregunta 7"/>	<input style="width: 20px;" type="text"/>														
2. Número de embarazos	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>														
3. Número de partos	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>														
4. Número de Cesáreas	<input style="width: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px;" type="text"/>														
5. Número de abortos	<input style="width: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px;" type="text"/>														
6. Edad de la paciente al primer embarazo	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>														
7. Uso de anticonceptivos.	1. Si 2. No → <input type="button" value="pase a la siguiente sección"/>	<input style="width: 20px;" type="text"/>														
8. ¿Cuáles y durante cuánto tiempo los ha utilizado? (el tiempo se dará en meses)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">MÉTODO</th> <th style="width: 50%;">TIEMPO DE USO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>PASTILLAS</td><td></td></tr> <tr><td>INYECCIONES</td><td></td></tr> <tr><td>DISPOSITIVO</td><td></td></tr> <tr><td>CONDON</td><td></td></tr> <tr><td>OPERACION</td><td></td></tr> <tr><td>OTRO, ¿cuál?</td><td></td></tr> </tbody> </table>	MÉTODO	TIEMPO DE USO	PASTILLAS		INYECCIONES		DISPOSITIVO		CONDON		OPERACION		OTRO, ¿cuál?		<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>
MÉTODO	TIEMPO DE USO															
PASTILLAS																
INYECCIONES																
DISPOSITIVO																
CONDON																
OPERACION																
OTRO, ¿cuál?																
IV. ANTECEDENTES GINECOLOGICOS																
1. Edad de la menarca	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>														

2. Edad de inició sus relaciones sexuales	<input type="text"/>	<input type="text"/>
V. DATOS CLINICOS		
1. Diagnóstico Clínico en este Hospital		<input type="text"/>
2. Etapa Clínica		<input type="text"/>
3. Diagnóstico Histopatológico		<input type="text"/>
4. Fecha de Diagnóstico Histopatológico.		<input type="text"/>
5. No. Quirúrgico.		<input type="text"/>
6. Tipo de cirugía que se realizó:	1. Etapificadora 2. De tumorización	<input type="text"/>
7. Recibió tratamiento con Quimioterapia	1. Si 2. No	<input type="text"/>
8. La paciente ha presentado Metástasis.	1. Si 2. No	<input type="text"/>
9. Lugar de las metástasis.		<input type="text"/>
10. La paciente ha presentado Persistencia del tumor		<input type="text"/>
11. La paciente ha presentado Recurrencia		<input type="text"/>
VI CARACTERISTICAS MORFOLÓGICAS DE LOS TUMORES		
1. Patrón micropapilar	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. Porcentaje de papilas	<input type="text"/>	<input type="text"/>

3. Número de mitosis en 10 campos	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4. Pleomorfismo Nuclear	1. Presente 2. Ausente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ALTERACIONES GENÉTICAS		
1. Mutación deKras/BRAF	1. Presente 2. Ausente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. Mutación de p53	1. Presente 2. Ausente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3. Mutación en BCRA1	1. Presente 2. Ausente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4. Mutación en BCRA2	1. Presente 2. Ausente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>