

Tumores endometrioides y de células claras.

Dr. J. Palacios. Grupo de Cáncer Mamario y Ginecológico. CNIO. Madrid

Carcinoma endometriode de ovario(CEO).

El CEO representa el 10-20% de los carcinomas de ovario y muestra una marcada similitud morfológica con su contrapartida ovárica y se presenta en mujeres en la quinta o sexta década de la vida como tumores sólido-quísticos unilaterales en el 80% de los casos y en estadio I en el 30% de las ocasiones. El 40% de los CEO se asocian a endometriosis pélvica o en el mismo ovario y hasta en el 20% de los casos se ha descrito endometriosis con cambios atípicos en el ovario ipsilateral (1).

Morfológicamente, los CEO se presenta más frecuentemente con un patron glandular o glandulo-papilar muy semejante al carcinoma endometriode de endometrio. Un dato característico, hasta en el 30% de los CEO es la metaplasia escamosa en forma de mórulas. El CEO se gradua con criterios similares al endometrial Pueden ocurrir, aunque son raras, las variantes mucosas, secretoras y de célula oxifilas. En ocasiones los CEO muestran áreas de crecimiento trabecular y tubular que asemeja tumores de células de Sertoli o Sertoli-Leydig; no obstante, la presencia de áreas glandulares típicas y de metaplasia escamosa ayudan a la correcta tipificación de las lesiones.

El CEO puede confundirse en ocasiones con metástasis de carcinomas de colon. La presencia de necrosis y la bilateralidad es muy sugestiva de metástasis. El estudio inmunohistoquímico con citokeratinas 7 y 20 sirven para confirmar el origen de la lesión (CEO:CK7+/CK20-; metástasis: CK7-/CK20+).

El pronóstico del CEO depende, fundamentalmente, del estadio en el momento del diagnóstico. La supervivencia a los 5 años es del 78% en estadio I y del 6% en estadios IV.

En los CEO las alteraciones moleculares más comúnmente descritas son las mutaciones de beta-catenina (16%-40%), PTEN (13%-20%), RAS (4%-35%), e inestabilidad de microsatélites (MSI) (14%)(2-7). Los estudios moleculares disponibles hasta el momento tienden a sugerir que los carcinomas endometrioides de

bajo y alto grado representan dos vías distintas de tumorigénesis, tal como ha sido sugerido por Gilks (8). En una revisión de tres estudios que analizaban la presencia de mutaciones en CEO donde el grado era conocido, 21 (58%) de 36 CEO grado 1 presentaban mutaciones de este gen, mientras que esta alteración sólo estaba presente en 1 (3%) de 36 CEO grado 3 (3,4,6). De la misma manera, las mutaciones de PTEN con más frecuencia se han demostrado en carcinomas grado 1/estadio I en algunos estudios (5). Probablemente, las mutaciones de p53 y alteraciones en genes como BRCA1 o BRCA2 estén principalmente implicadas en la iniciación de CEO de alto grado (9,10).

El estudio de estas alteraciones moleculares es de gran ayuda para la adecuada tipificación de los tumores endometrioides sincrónicos del ovario y endometrio. En el contexto clínico-patológico apropiado, la presencia de más de dos alteraciones moleculares idénticas apoyaría un origen común (metástasis), mientras que la demostración de alteraciones distintas indicaría la independencia de ambos tumores (11).

Carcinoma de células claras de ovario (CCC).

Los tumores de células claras constituyen un espectro de neoplasias de distinto grado de malignidad caracterizadas por estar constituidas por células claras, en tachuela o eosinófilas. Los adenofibromas y tumores borderline de células claras son muy infrecuentes. Los CCC se presentan a una edad media de 57 años como lesiones uniuísticas unilaterales, y en la tercera parte de los casos en estadio I. El carcinoma de células claras (CCC) es el carcinoma de ovario que con más frecuencia se asocia a endometriosis. El CCC presenta 3 patrones histopatológicos principales: tubulo-quístico, papilar y sólido. Con frecuencia el tumor está constituido por una mezcla de más de un patrón. Las células son poligonales claras, en tachuela o de tipo oxífilo. En algunos casos, los CCC presentan un patrón "targetoide" por la presencia de células en anillo de sello con material eosinófilo en el citoplasma. Debido a que los CCC con frecuencia muestran una mezcla de patrones de crecimiento y

atipia nuclear, son tumores que no suelen graduarse desde un punta de vista histológico (1).

El diagnóstico diferencial más importante del CCC es el tumor del saco vitelino (TSV). La edad joven de la paciente y las cifras elevadas de alfa-fetoproteína (AFP) son más características del TSV, aunque se han descrito casos ocasionales de CCC positivos para AFP. El patrón histológico (reticular, microvesicular, etc.) es más complejo en el TSV, que además puede presentar cuerpos de Schiller-Duval. En casos de patrones papilares, la presencia de ejes conectivos hialinizados es muy característica de CCC.

Con respecto al pronóstico, los CCC suelen tener un ligero peor pronóstico que otros carcinomas de ovario en estadio similar. Se estima que la supervivencia a los 5 años oscila entre el 69% y 4% en los estadios I y IV respectivamente.

En los CCC se han descrito alteraciones moleculares similares al CEO, pero con distinta frecuencia: mutaciones de beta-catenina (5%), PTEN (5%-8%), RAS (15%-30%), e inestabilidad de microsatélites (MSI) (5%)(5,7,12).

Alteraciones moleculares en la endometriosis.

La endometriosis se considera una lesión precursora de los CEO y de los CCC. Diferentes estudios han analizado la presencia de alteraciones moleculares en ésta lesión, siendo las que afectan a PTEN las más comunes. Así, Sato et al (5) han descrito LOH y mutaciones de PTEN en el 56% y 20% respectivamente de los quistes endometriósicos analizados. Además, Martín et al (13) ha demostrado expresión alterada de PTEN en el 15% de las endometriosis. Respecto a otras alteraciones moleculares, se ha descrito hipermetilación del promotor de hMLH1 asociada a ausencia de expresión proteica en el 9% de las endometriosis en estadio IV, lo que implicaría a la inestabilidad de microsatélites en el proceso de transformación maligna de algunas endometriosis, aunque no todos los estudios han demostrado ésta alteración. Aunque han sido evaluadas, no se han detectado mutaciones de KRAS o p53 en endometriosis. Hasta el momento, no existen estudios de la implicación de las mutaciones de beta-catenina en el desarrollo de la endometriosis.

En un estudio reciente, hemos demostrado que el 90% de los TBE presentan mutaciones de beta-catenina, mientras que las mutaciones de PTEN, RAS y la presencia de MSI es prácticamente inexistente.

Bibliografía

- 1.- **Tavassoli F, Devilee P.** WHO Classification of Tumors. Tumors of the breast and female genital organs. IARC Pres, Lyon 2003.
- 2.- **Palacios J, Gamallo C.** Mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res.* 1998;58:1344-7.
- 3.- **Wright K, Wilson P, Morland S, Campbell I, Walsh M, Hurst T, Ward B, Cummings M, Chenevix-Trench G.** beta-catenin mutation and expression analysis in ovarian cancer: exon 3 mutations and nuclear translocation in 16% of endometrioid tumours. *Int J Cancer.* 1999;82:625-9.
- 4.- **Gamallo C, Palacios J, Moreno G, Calvo de Mora J, Suarez A, Armas A.** beta-catenin expression pattern in stage I and II ovarian carcinomas: relationship with beta-catenin gene mutations, clinicopathological features, and clinical outcome. *Am J Pathol* 1999;155:527-36.
- 5.- **Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, Noguchi M.** Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res* 2000 15;60:7052-6.
- 6.- **Wu R, Zhai Y, Fearon ER, Cho KR.** Cancer Diverse mechanisms of beta-catenin deregulation in ovarian endometrioid adenocarcinomas. *Cancer Res* 2001;61:8247-55.
- 7.- **Catasus L, Bussaglia E, Rodriguez I, Gallardo A, Pons C, Irving JA, Prat J.** Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas. *Hum Pathol* 2004;35:1360-8.
- 8.- **Gilks B.** Subclassification of ovarian surface epithelial tumors based on correlation of histologic and molecular pathologic data. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:200-5.
- 9.- **Hilton JL, Geisler JP, Rathe JA, Hattermann-Zogg MA, DeYoung B, Buller RE.** Inactivation of BRCA1 and BRCA2 in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1396-406.
- 10.- **Okuda T, Otsuka J, Sekizawa A, Saito H, Makino R, Kushima M, Farina A, Kuwano Y, Okai T.** p53 mutations and overexpression affect prognosis of ovarian endometrioid cancer but not clear cell cancer. *Gynecol Oncol* 2003;88:318-25.
- 11.- **Moreno-Bueno G, Gamallo C, Perez-Gallego L, de Mora JC, Suarez A, Palacios J.** beta-Catenin expression pattern, beta-catenin gene mutations, and microsatellite instability in endometrioid ovarian carcinomas and synchronous endometrial carcinomas. *Diagn Mol Pathol* 2001;10:116-22.
- 12.- **Cuatrecasas M, Erill N, Musulen E, Costa I, Matias-Guiu X, Prat J.** K-ras mutations in nonmucinous ovarian epithelial tumors: a molecular analysis and clinicopathologic study of 144 patients. *Cancer* 1998;82:1088-95.
- 13.- **Martini M, Ciccarone M, Garganese G, Maggiore C, Evangelista A, Rahimi S, Zannoni G, Vittori G, Larocca LM.** Possible involvement of hMLH1, p16(INK4a) and PTEN in the malignant transformation of endometriosis. *Int J Cancer* 2002;102:398-406.