

# Características patológicas y moleculares del pseudomixoma peritoneal (ONCOLGroup)

Pathologic and molecular characteristics of pseudomyxoma peritonei (ONCOLGroup)

► Jorge Miguel Otero<sup>1-3</sup>, Fernando Arias<sup>2,4</sup>, Eduardo Londoño<sup>2,4</sup>, Paula Quintero<sup>5</sup>, Hernán Carranza<sup>1-3</sup>, Carlos Vargas<sup>1-3</sup>, Silvia Serrano<sup>3</sup>, Diana Torres<sup>3</sup>, Sabrina Carvajalino<sup>6</sup>, Henry Becerra<sup>1</sup>, Leonardo Rojas<sup>7</sup>, Carlos Iván Rodríguez<sup>5</sup>, John Jairo Granados<sup>5</sup>, Ludovic Reveiz<sup>8</sup>, Juli Katherine Rodríguez<sup>3</sup>, Andrés Felipe Cardona<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>2</sup>Grupo Enfermedades del Peritoneo, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>3</sup>Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC); investigador asociado ONCOLGroup.

<sup>4</sup>Departamento de Cirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>5</sup>Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>6</sup>Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

<sup>7</sup>Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) (México D.F., México).

<sup>8</sup>Red Iberoamericana de la Colaboración Cochrane.

## Resumen

El pseudomixoma peritoneal (PMP) es una condición patológica pobremente entendida, caracterizada por la presencia de ascitis mucinosa relacionada a siembras peritoneales multifocales. Múltiples estudios histopatológicos que incluyeron inmunohistoquímica han sugerido que la mayoría de los PMP, si no todos los casos, derivan de adenomas mucinosos del apéndice más que de lesiones primarias del ovario. Pocos estudios que han evaluado la biología molecular y la genética del PMP se han reportado recientemente; sin embargo, estos trabajos solo han analizado un pequeño número de casos, incluyendo muestras heterogéneas de tumores mucinosos de comportamiento benigno y maligno, originados del apéndice y de los ovarios. Reportes previos han demostrado mutaciones en el KRAS y pérdidas alélicas en los cromosomas 18q, 17p, 5q y 6q, en una cantidad de casos de PMP morfológicamente uniformes que presentan afectación sincrónica del ovario y del apéndice, así como en adenomas mucinosos apendiculares y en tumores ováricos productores de moco que tienen un bajo potencial de malignidad y que no están asociados al PMP. Nuestra revisión soporta ampliamente la conclusión de que los tumores mucinosos que involucran el apéndice y los ovarios en el PMP tienen como origen clonal un solo sitio, siendo el más probable el apéndice cecal.

**Palabras clave:** molecular, genética, apéndice, ovario, pseudomixoma peritoneal.

## Abstract

Pseudomyxoma peritonei (PMP) is a poorly understood condition characterized by mucinous ascites and multifocal peritoneal mucinous tumors. Several previous histopathological and immunohistochemical studies of PMP have suggested that most, if not all, cases of PMP are derived from mucinous adenomas of the appendix rather than from primary ovarian tumors. A few studies of the molecular genetics of PMP have been recently reported. However, these studies analyzed only a small number of cases and some included a heterogeneous group of mucinous tumors, including both benign and malignant appendiceal and ovarian neoplasms. Previous reports demonstrated K-ras mutations and allelic losses of chromosomes 18q, 17p, 5q, and 6q in a substantial number of morphologically uniform cases of PMP with synchronous ovarian and appendiceal tumors as well as in appendiceal mucinous adenomas and ovarian mucinous tumors of low malignant potential unassociated with PMP. Our review strongly support the conclusion that mucinous tumors involving the appendix and ovaries in PMP are clonal and derived from a single site, most likely the appendix.

**Key words:** molecular, genetics, appendix, ovary, pseudomixoma peritonei.

### DATOS DE CONTACTO

**Correspondencia:** Jorge Miguel Otero, MD, y Andrés Felipe Cardona, MD, MS, PhD<sup>a</sup>, Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia). Calle 119 N° 7-75. Teléfono: (+571) 603 0303 ext. 5227.

**Fecha de recepción:** 2 de enero del 2012. **Fecha de aprobación:** 28 de Febrero del 2012.

**Declaración de conflictos de interés:** ninguno.

## Introducción

El pseudomixoma peritoneal (PMP) es una entidad pobremente estudiada y comprendida, descrita inicialmente por Rokitansky, en 1842<sup>1</sup>. Clínicamente, se manifiesta con ascitis mucinosa relacionada con múltiples implantes tumorales peritoneales y mesentéricos (más del 60% de las lesiones tienen moco sin células malignas) que ocasionan compromiso intestinal mecánico, hernias, masas de los anexos y dolor somatovisceral<sup>2</sup>. Menos del 2% de los sujetos con PMP presentan metástasis a los ganglios linfáticos y al hígado, y cerca del 65% de los casos descritos han ocurrido en mujeres<sup>3</sup>. En promedio, la edad de presentación del PMP es de 53 años y la incidencia estimada parece estar alrededor de los 2 casos por cada 10.000 laparotomías (aproximadamente, 1 caso por millón de habitantes)<sup>4,5</sup>.

Ronnett y colaboradores describieron tres variedades histológicas que permiten determinar, en parte, el pronóstico de la enfermedad<sup>4</sup>: la adenomucinosiis, la carcinomatosis mucinosa peritoneal y una forma intermedia, que comparte características de las manifestaciones benignas y malignas del síndrome<sup>4</sup>. La mayoría de los PMP provienen de adenomas mucinosos primarios del apéndice; sin embargo, se han reportado lesiones relacionadas con carcinomas del ovario e, incluso, originadas en la vía biliar, estómago, páncreas, colon, trompas uterinas, uraco, vejiga, mama y pulmón<sup>5</sup>.

A pesar de la controversia que generan las alternativas terapéuticas propuestas para el manejo del PMP<sup>6</sup>, la evidencia se inclina por apoyar la peritonectomía radical y la quimioterapia intraperitoneal como intervenciones primarias basadas en los principios que rigen el comportamiento biológico de la patología, incluyendo el patrón de diseminación local, el depósito de siembras en sitios potencialmente resecables y la biodisponibilidad de los medicamentos en la superficie celómica<sup>7</sup>.

Debido a las restricciones para la realización de la peritonectomía más la administración de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, seguida de quimioterapia regional y sistémica (técnica de Sugarbaker), dos estudios integrativos valoraron la información publicada hasta el 2004<sup>8,9</sup>. Ambos encontraron que la supervivencia global (SG) a dos años para los sujetos con adenomucinosiis tratados con citorreducción más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica fue del 86%; del 50% para los que tenían carcinomatosis mucinosa

peritoneal y del 30% para aquellos manejados con cirugía convencional (debulking).

La morbilidad promedio de la terapia combinada fue del 26%, y la SG a los 5 y 10 años para esta intervención estuvo entre el 75% y 86%, y el 60% y 68%, respectivamente<sup>8,9</sup>. Esta información generó interés en un grupo multidisciplinario de miembros de la Fundación Santa Fe de Bogotá, que emprendió el proyecto de desarrollar estrategias integrales para el diagnóstico y tratamiento de las neoplasias que comprometen el peritoneo. Luego de completar más de 45 intervenciones exitosas, se halló que en el 75% de los casos se logró realizar una citorreducción completa; la mediana para el tiempo quirúrgico, la estancia en UCI, la duración del soporte nutricional y el período de estancia hospitalaria fueron de 12,5 horas, 11,4 días, 13,8 días y 29,1 días, respectivamente. Un paciente falleció seis meses después del procedimiento por múltiples complicaciones asociadas a este, y la morbilidad mayor estuvo relacionada con la presentación de eventos tromboembólicos (41%), bacteremia vinculada con la colocación de catéter (29%), fístulas (29%) y nefrotoxicidad transitoria (25%). Tras recopilar dicha información y valorar la biología del PMP, el Grupo de Enfermedades del Peritoneo presenta un análisis detallado del comportamiento biológico y patológico de tal enfermedad.

### Formato utilizado para la búsqueda de información

La información consignada en esta revisión fue extraída a partir de búsquedas de la literatura médica practicadas en las bases de datos Medline, Biosis y Embase, desde 1966, 1994 y 1974, respectivamente, hasta el 1º de diciembre del 2011, usando la plataforma OVID (Ovid Technologies Inc. US) y múltiples términos clave. Se diseñaron estrategias adicionales para las bases de datos Lilacs y Cinhal usando criterios similares; también, se recopilaron las referencias más representativas encontradas en congresos de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society of Medical Oncology (ESMO) y American Society of Peritoneal Surface Malignancies. Además, algunos datos obtenidos del motor general Google.

### Características histopatológicas del PMP

La mayoría de los PMP provienen de neoplasias mucinosas primarias del apéndice (65%), que se

acompañan en el 40% de los casos de masas ováricas<sup>10</sup>. La adenomucinosi se caracteriza por lesiones adherentes no invasoras, constituidas en parte por epitelio benigno, que ocasiona una reacción con fibrosis hialina multifocal, la cual usualmente presenta buen pronóstico. Por el contrario, la carcinomatosis mucinosa peritoneal tiene lesiones invasoras con atipias celulares, complejidad arquitectónica y estructural, y masas con histología bien, moderada o pobremente diferenciada; entre estas dos, se encuentra una forma intermedia<sup>2</sup>.

En 1940, Woodruff y McDonald clasificaron los tumores quísticos derivados del apéndice en mucocelos benignos y cistadenocarcinomas grado I, este último en presencia de formaciones papilares en la membrana mucosa. No obstante, en 1960, dicha terminología se modificó por la de cistadenomas mucinosos o adenomas vellosos del apéndice. Posteriormente, Carr y colaboradores sintetizaron la terminología en tres grandes subgrupos derivados del análisis de 184 tumores: los adenomas correspondientes a lesiones displásicas sin compromiso de la muscular de la mucosa en presencia de mucina que diseca la pared hasta este punto; los tumores mucinosos con potencial de malignidad incierto debido a la dificultad para clasificar el epitelio mucinoso bien diferenciado que compromete toda la pared con la presencia de mucina en este espacio o fuera del apéndice, lo que implica una pérdida de la integridad de la muscular de la mucosa; y, por último, los adenocarcinomas constituidos por células neoplásicas con evidente proliferación y capacidad de invasión<sup>11,12</sup>.

Con la evolución de la patología, Misdráji y Pai propusieron modificaciones a la clasificación acuñada por Carr y colaboradores, incluyendo, para el adenoma, la presencia de un epitelio columnar estratificado con células globosas que poseen atipia leve o moderada, escasas mitosis de células normales sin invasión al estroma ni extensión extraapendicular; no obstante, para este escenario, está permitida la presencia de ascitis mucinosa acelular. Para el caso de los tumores mucinosos con potencial de malignidad incierto, se incluyó el compromiso del margen proximal y la aparición de mucina en el trayecto de la pared del apéndice sin invasión. En las neoplasias mucinosas de bajo grado de malignidad, se permitió encontrar células tumorales en los implantes peritoneales, característica que comparte con el adenocarcinoma, que puede clasificarse como mucinoso, de patrón intestinal y con células en anillo de sello<sup>13-15</sup>.

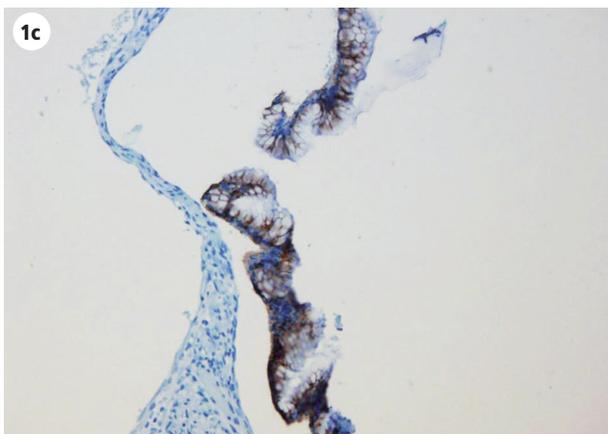
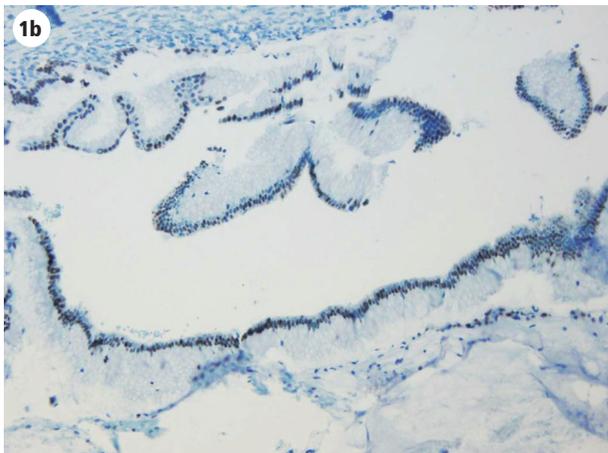
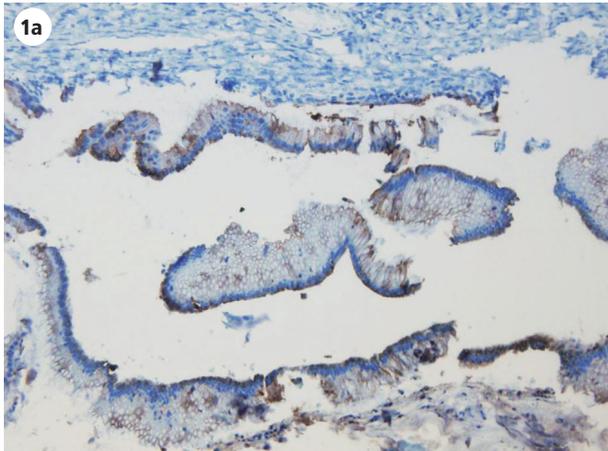
La naturaleza y clasificación del PMP fue hecha por Ronnett y colaboradores a partir del estudio de 109 casos, comprendiendo la adenomucinosi, una variedad híbrida y la carcinomatosis mucinosa peritoneal. Macroscópica y microscópicamente las células presentes en la adenomucinosi tienen una baja capacidad de penetrar la pared del intestino, y el epitelio productor de moco tiende a acumularse en la región subdiafragmática derecha, en la gotera parietocólica izquierda, sobre el omento mayor y en la pelvis. En la carcinomatosis mucinosa peritoneal es frecuente hallar células abundantes, epitelio en proliferación, formaciones glandulares en nidos y marcada atipia citológica. Por definición, este subtipo se asocia con menor frecuencia al PMP, aunque genera mucina hasta en el 50% de los casos<sup>16</sup>.

De forma constitutiva, los PMP expresan citoqueratinas (CK7 y CK20), antígeno carcinoembrionario (ACE), CDX2 (Home Box Transcription Factor-2), mucinas (MUC-2 y MUC-5AC) y CD44; en menor proporción se puede observar aumento de la N/E-caderina, vimentina y de otros marcadores relacionados con la transición epitelio-mesenquimal<sup>10</sup>.

La CK20 es una proteína codificada por el gen KRT20 que pertenece a las citoqueratinas tipo I relacionadas con los filamentos intermedios localizados en el citoplasma de las células epiteliales de la mucosa gástrica e intestinal; varios estudios han documentado que la expresión de la CK20 se asocia con la supervivencia global y libre de progresión (SLP) en los pacientes con PMP tratados con el procedimiento de Sugarbaker, siendo superior para aquellos con un aumento significativo en la cantidad proteica<sup>17,18</sup>. La CK7 es una proteína básica de 54 KDa que se expresa en los epitelios glandulares y transicionales. En general, no está presente en las células derivadas del apéndice y solo se encuentra en el 20% al 30% de los PMP, donde muestra una inmunorreactividad heterogénea y débil<sup>13</sup>.

La proteína CDX2 es codificada por el gen que lleva el mismo nombre y juega un papel esencial en la proliferación y diferenciación de las células del epitelio intestinal<sup>19</sup>. Su expresión se ha asociado con el pronóstico del cáncer gástrico, originado en la vía biliar y a nivel colorrectal; se considera un marcador sensible y específico para las células epiteliales intestinales y su contraparte tumoral. La CDX2 se expresa en el 76% al 100% de los adenocarcinomas primarios del intestino delgado y de origen colorrectal, incluyendo el apéndice

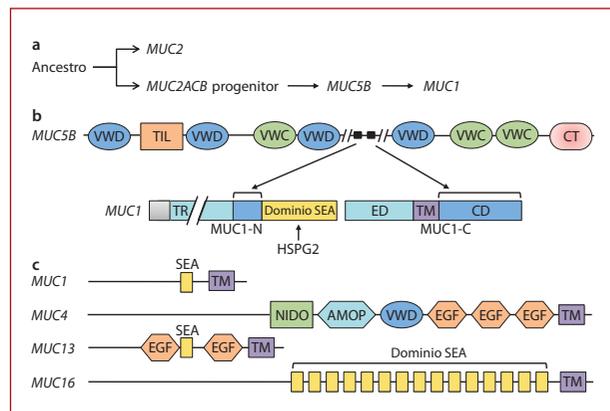
y, con menor intensidad, el adenocarcinoma sinonasal de tipo intestinal, algunos primarios pulmonares con diferenciación entérica, carcinoma de vejiga, entre ellos el uraco, y algunos tumores derivados del ovario. La gran mayoría de los PMP presenta una fuerte expresión de CDX2 que sigue un patrón nuclear uniforme y se correlaciona con la supervivencia global (figura 1)<sup>19</sup>.



**Figura 1.** Inmunohistoquímica en un paciente con PMP. a) Citoqueratinas. b) MUC y c) CDX2.

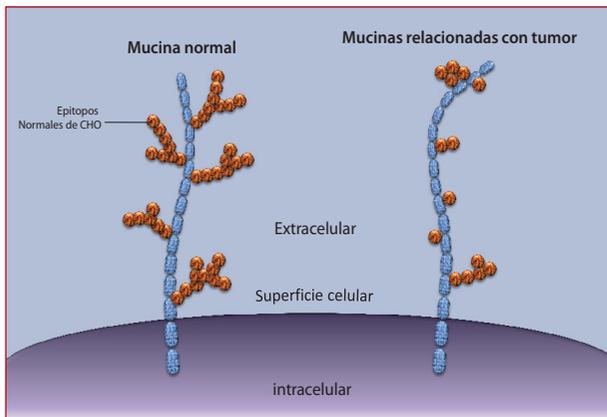
Este marcador no permite diferenciar los subtipos de PMP, pero sí su origen, dado que solo es positivo en el 6% de los casos en los que se considera posible un principio anexial.

Las mucinas son proteínas de alto peso molecular que presentan áreas glicosiladas y se clasifican en tres categorías: aquellas que forman geles y protegen la superficie epitelial de diversos órganos en el cuerpo; las que son secretadas y no forman geles; y las que se unen a membranas. En general, son viscosas, elásticas y responden a las propiedades reológicas de las mucosas normales. Los genes encargados de su transcripción son altamente polimórficos y responden a cinco mucinas del primer grupo (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6 y MUC19), tres del segundo (MUC7, MUC8 y MUC9) y 10 del último (MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC11, MUC12, MUC13, MUC16, MUC17 y MUC20) (figura 2). La expresión de los genes que codifican las mucinas es disímil para cada órgano, sin embargo, en el PMP se han encontrado altos niveles de MUC2, MUC5AC, MUC5B, sialoproteínas y sulfomucinas que contribuyen con la viscosidad y la presentación de atipias<sup>20</sup>. La figura 3 muestra los caracteres estructurales anormales de las mucinas relacionadas con el tumor, en especial en sus epítomos de carbohidrato, y la figura 4, la función génica de estas, que modifica en la célula secretora la concentración de NF- $\kappa$ B, STAT1, STAT3 y Wnt/ $\beta$ -catenina.

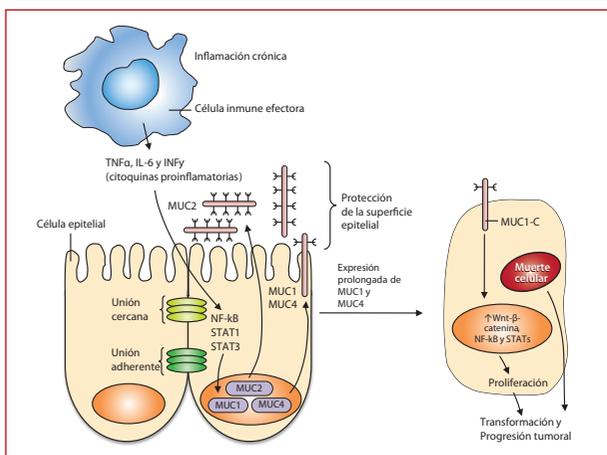


**Fuente:** reproducido y modificado con autorización de Nature Reviews in Cancer (Kufe DW. Mucins in cancer: function, prognosis and therapy. Nat Rev Cancer 2009;9(12):874-85).

**Figura 2. Evolución y papel de las mucinas en cáncer.** a) Históricamente, las mucinas se han clasificado de acuerdo con una estructura biofísica común basada en la glicosilación de prolina, treonina y serina en el dominio PTS. Sin embargo, se prevé que las mucinas MUC5AC y MUC5B evolucionaron de un ancestro común denominado MUC5ACB, que proviene del progenitor génico MUC2. Como evento final, la MUC1 emerge en parte de MUC5B. b) El dominio citoplásmico de MUC1 está relacionado con la inducción de la transformación celular y es regulado por MUC5B. c) En contraste con las secuencias derivadas de MUC5B, el dominio SEA de MUC1 emerge a partir del proteoglicano 2 de la heparin-sulfato, un inductor de crecimiento tumoral.



**Figura 3.** Diferencias entre la mucina normal y la relacionada con PMP.



**Figura 4.** Función de los genes relacionados con la expresión de mucinas.

La proteína codificada por el gen MUC2 (oligomeric mucus/gel-forming MUC2 protein), localizado en el cromosoma 11p15.5, se considera específica de las células caliciales del intestino delgado y del colon. La expresión proteica elevada constituye un marcador que confirma el origen intestinal del PMP, y su presencia en el moco descarta la procedencia anexial de la enfermedad. De igual forma, aumenta en las variedades más agresivas, permitiendo discriminar la adenomucinosi de la carcinomatosis mucinosa en más del 50% de los casos. O’Connell y colaboradores demostraron que la enfermedad clínicamente evidente tiene una mayor posibilidad de ser positiva para MUC2 y que esta se correlaciona con la SG sin afectar la SLP<sup>17,18,21</sup>.

La proteína MUC5AC (oligomeric mucus/gel-forming mucin 5AC) es codificada por un gen que se encuentra en el cromosoma 11p15.5 y se produce regularmente en las células caliciales del estómago y del pulmón. La expresión de este elemento no es propia del apéndice, aunque con relativa frecuencia es positiva

en el PMP<sup>20</sup>; en estado fisiológico, la expresión de MUC5AC favorece la producción de una capa de moco viscoso y elástico que protege del daño a los epitelios intracavitarios. La MUC5B es una mucina de gran peso molecular y altamente glicosilada que contribuye con la lubricación y con la propiedad viscoelástica de la saliva y del moco cervical; está constituida en un 15% por una fracción proteica, en un 75% por carbohidratos y en un 5% por sulfatos. Reportes ocasionales han descrito la positividad de la proteína MUC5B en el PMP de origen apendicular, hallazgo que explica la ausencia de solubilidad en el moco de algunos pacientes<sup>20</sup>. La mucina 1 (polymorphic epithelial mucin) se sobreexpresa en las neoplasias derivadas del colon y parece tener alguna propiedad inmunológica local. Ferreira y colaboradores encontraron que hasta el 67% de los PMP tiene cierto grado de expresión de este elemento, evento que no se asocia con los desenlaces primarios<sup>18</sup>.

### Biología molecular del PMP

Teixeira y colaboradores reportaron el cariotipo de un PMP originado en un tumor ovárico mucinoso de bajo grado, descubriendo algunos clones con pseudoploidías  $-46,XX,del(1)(p21p31),t(2;6)(q35;p21)-$ ; al comparar los resultados de este genotipo con los hallados en los tumores secundarios del apéndice, la única semejanza es la intervención de la banda 6p21, lo que sugiere que esta región puede ser la responsable del desarrollo primario de la enfermedad<sup>22</sup>. Sugarbaker y colaboradores encontraron algunas mutaciones en el oncogén RAS encargado de controlar señales corriente abajo que influyen sobre la proliferación y diferenciación celular además de la apoptosis. Para confirmar este hallazgo, Shih caracterizó la secuencia del KRAS en un par de gemelos que presentaban PMP, evidenciando en los dos mutaciones puntuales en el codón 12; en el primero, una transversión (GGT [gly] → GTT [val]) responsable de generar la proteína KRAS que no responde a la inactivación vía GAP por ausencia del dominio G que contiene la subunidad  $\alpha$ , evento que propicia que la proteína permanezca activa. Estos resultados son consistentes con otros estudios que han encontrado cambios en el RAS en más de dos terceras partes de los pacientes con adenomucinosi y la variante híbrida<sup>23,24</sup>.

Dentro de la recopilación de Sherer y colaboradores, se incluyó un estudio que evaluó la pérdida de heterocigidad para microsatélites polimórficos situados en

nueve regiones genómicas (1p, 3p, 5q, 7q, 9p, 9q, 10q, 17p y 18q) cercanas a genes supresores relacionados con el desarrollo del carcinoma colorrectal. Se realizó un análisis conjunto de los seis genes con mayor asociación además del KRAS, con la intención de calcular la tasa fraccional de mutaciones (FMR) definida como el número de marcadores tumorales, dividida entre el valor total de alteraciones informativas. Cuando se encontró un FMR menor a 0.25 la enfermedad se consideró de bajo grado, entre 0.25 y 0.5 representó un grado intermedio, y mayor de 0.5 indicó un alto grado. Este modelo fue capaz de definir el pronóstico diferencial entre la adenomucinosi y la carcinomatosis mucinosa peritoneal, consiguiendo discriminar los sujetos que se benefician de una cirugía citoreductiva agresiva seguida de quimioterapia. La genética también permite determinar el origen más probable de la lesión, dado que las alteraciones en el KRAS y la pérdida de heterocigocidad para 5q son eventos comunes en los PMP iniciados en el apéndice cecal<sup>5</sup>.

El APC (adenomatous polyposis coli) es un gen supresor de tumores localizado en el brazo largo del cromosoma 5, cuyas proteínas juegan un papel importante en diversos procesos celulares que determinan la división y el desarrollo. Se ha demostrado que la pérdida de heterocigocidad del APC está involucrada en la génesis de algunos, pero no de todos, adenomas del apéndice. Chuaqui y colaboradores establecieron la relación entre la proliferación sincrónica de adenomas mucinosos del apéndice y del ovario, analizando los microsatélites de tres cromosomas (17q 12-23, 3p 25-26 y 5q 21-22). La región 17q 12-23 también se ha involucrado con el origen del síndrome de cáncer familiar seno-ovario y la pérdida de heterocigocidad en este locus se ha encontrado en carcinomas de ovario esporádicos. De esta forma, los tumores ováricos suelen relacionarse con cambios genéticos en 17q; mientras que los eventos en 3p y 5q se asocian con neoplasias del apéndice<sup>24</sup>.

La habilidad para diferenciar un tumor primario del ovario o del apéndice cecal podría llegar a ser crítica para definir el pronóstico y tratamiento; es por esto por lo que Colleen y colaboradores demostraron que los tumores mucinosos del apéndice presentan menos pérdidas alélicas en contraposición con sus homólogos ováricos, hallazgo que sugiere que el genoma de las neoplasias apendiculares es más estable<sup>25</sup>. Además,

al evaluar el genoma completo de estos tumores, se identificó pérdida de heterocigocidad en cinco locus localizados en los cromosomas 1q31.2-31.3, 6p21.1, 9p22.1, 6q21 y Xp11.4, que fueron completamente diferentes a los documentados en los tumores productores de moco provenientes del ovario. Esta condición soporta la divergencia en el origen de las dos neoplasias.

Por el contrario, Szych sostiene un origen común tras valorar diversos marcadores en mujeres con PMP que tenían lesiones sincrónicas en el ovario y en el apéndice, en comparación con neoplasias de otros linajes que permitieran establecer la monoclonalidad del PMP. Dentro de los puntos estudiados, se incluyeron las mutaciones en el KRAS y los cambios en la heterocigocidad en 5q, 6q, 17p y 18q. En general, estos análisis favorecen la hipótesis de que el PMP se origina en un adenoma mucinoso del apéndice que se dispersa a otros sitios dentro de la cavidad celómica, y de que, en algunos casos, la heterogeneidad del tumor puede responder al origen multifocal o a los cambios propios de la progresión metastásica.

Otro estudio similar que valoró la expresión de los genes MUC2 y MUC5AC documentó que el segundo de estos resulta positivo para todos los tumores mucinosos del apéndice, del ovario y del PMP, mientras que el MUC2 solo es reactivo en las neoplasias apendiculares asociadas al PMP. La activación de los dos marcadores es propia de las células caliciformes del apéndice, mientras que el mesotelio ovárico expresa únicamente MUC5AC; diversos estudios han propuesto que el MUC2 sea uno de los marcadores primarios del PMP, debido a que usualmente está más glicosilado, lo que hace que el moco se expanda con mayor facilidad, proporcionando además la apariencia gelatinosa típica del PMP. Esta proteína representa un blanco terapéutico potencial, puesto que podría inhibirse farmacológicamente o a través de anticuerpos monoclonales tipo siRNA<sup>21,26-31</sup>.

Otras proteínas estudiadas como marcadores potenciales del PMP son la familia Reg, que se encuentra en el cromosoma 2p12 y que pertenece a los canales dependientes de calcio o lectinas tipo C. Sus genes primarios se han implicado funcionalmente en diversas vías relacionadas con el crecimiento celular y el control de la apoptosis, así como en reactantes de fase aguda y coestimulantes para la reparación de la mucosa gastrointestinal. Heiskala y colaboradores identificaron,

clonaron y caracterizaron la proteína Reg-like (REL), cuyo gen está situado en el cromosoma 12. Este elemento tiene como función principal mediar como ligando para receptores que intervengan señales paracrinas en las células secretoras del colon. En los PMP, la proteína RELP está sobreexpresada, al igual que en los adenomas mucinosos del apéndice. Hallazgo que coexiste con la elevación de MUC5AC y MUC2.

## Conclusiones

Es importante considerar que existen pocos estudios que relacionen la genética de los adenomas mucinosos del apéndice y el PMP; sin embargo, esta recopilación permite concluir que el pseudomixoma es producto

en la mayoría de los casos, si no en todos, de tumores mucinosos apendiculares, siendo el ovario un lugar secundario para su diseminación. Además, la literatura encontró que la mayoría de los genes alterados en el PMP son supresores de tumor, como el KRAS, que suscita una gran proporción de las neoplasias del colon y del recto. A pesar de que la tipificación molecular es una herramienta útil con aplicabilidad creciente en la oncología, aún tenemos limitaciones para discernir el pronóstico del PMP; en el futuro, esperamos contar con alternativas terapéuticas diferentes a la citorreducción quirúrgica más la quimioterapia intraperitoneal hiper-térmica que contemplen el uso de fármacos dirigidos a inhibir la proteína MUC2 y a regular la vía de señalización del KRAS.

## Referencias

1. Werth R. Klinische und anatomische Untersuchungen zur Lehre von den bauchgeschwulsten und der laparotomie. Arch Gynecol Obstet. 1884;24:100-18.
2. Galani E, Marx GM, Steer CB, Culora G, Harper PG. Pseudomyxoma peritonei: the 'controversial' disease. Int J Gynecol Cancer. 2003;13(4):413-8.
3. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? Lancet Oncol. 2006;7(1):69-76.
4. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei". Am J Surg Pathol. 1995;19(12):1390-408.
5. Sherer DM, Abulafia O, Eliakim R. Pseudomyxoma peritonei. a review of current literature. Gynecol Obstet Invest. 2001;51(2):73-80.
6. Lo NS, Sarr MG. Mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. The controversy persists: a review. Hepatogastroenterology. 2003;50(50):432-7.
7. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. Eur J Surg Oncol. 2001;27(3):239-43.
8. Bryant AJ, Clegg M, Sidhu K, Brodin H, Royle P, Davidson P. Systematic review of the Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei. Br J Surg. 2005;92(2):153-8.
9. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Complete cytoreduction for pseudomyxoma peritonei (Sugarbaker technique). Disponible en: <www.nice.org.uk/IP079overview> (consulta del 15 de enero de 2010).
10. Sugarbaker PH. The natural history, gross pathology, and histopathology of appendiceal epithelial neoplasms. Eur J Surg Oncol. 2006;32(6):644-7.
11. Woodruff R, McDonald JR. Benign and malignant cystic tumors of the appendix. Surg Gynecol Obstet. 1940;71:750-5.
12. Carr NJ, McCarthy WF, Sobin LH. Epithelial noncarcinoid tumors and tumor-like lesions of the appendix. A clinicopathologic study of 184 patients with a multivariate analysis of prognostic factors. Cancer. 1995;75(3):757-768.
13. Pai RK, Longacre TA. Appendiceal mucinous tumors and pseudomyxoma peritonei: histologic features, diagnostic problems, and proposed classification. Adv Anat Pathol. 2005;12(6):291-311.
14. Misdraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, Balis UJ, Young RH. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. Am J Surg Pathol. 2003;27(8):1089-103.
15. Misdraji J. Appendiceal mucinous neoplasms. controversial issues. Arch Pathol Lab Med. 2010;134(6):864-70.
16. Ronnett BM, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Kurman RJ. Pseudomyxoma peritonei: new concepts in diagnosis, origin, nomenclature, and relationship to mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. Anat Pathol. 1997;2:197-226.
17. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Cabras AD, Laterza B, Deraco M. Pseudomyxoma peritonei: biological features are the dominant prognostic determinants after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg. 2009;249(2):243-9.
18. Ferreira CR, Carvalho JP, Soares FA, Siqueira SA, Carvalho FM. Mucinous ovarian tumors associated with pseudomyxoma peritonei of adenomucinosis type: immunohistochemical evidence that they are secondary tumors. Int J Gynecol Cancer. 2008;18(1):59-65.
19. Nonaka D, Kusamura S, Baratti D, Casali P, Younan R, Deraco M. CDX-2 expression in pseudomyxoma peritonei: a clinicopathological study of 42 cases. Histopathology. 2006;49(4):381-7.
20. Mall AS, Chirwa N, Govender D, Lotz Z, Tyler M, Rodrigues J, et al. MUC2, MUC5AC and MUC5B in the mucus of a patient with pseudomyxoma peritonei: biochemical and immunohistochemical study. Pathol Int. 2007;57(8):537-47.

21. O'Connell JT, Tomlinson JS, Roberts AA, McGonigle KF, Barsky SH. Pseudomyxoma peritonei is a disease of MUC2-expressing goblet cells. *Am J Pathol.* 2002;161(2):551-64.
22. Teixeira MR, Qvist H, Giercksky KE, Bøhler PJ, Heim S. Cytogenetic analysis of several pseudomyxoma peritonei lesions originating from a mucinous cystadenoma of the appendix. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997;93(2):157-9.
23. Shih IM, Yan H, Speyrer D, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Ronnett BM. Molecular genetic analysis of appendiceal mucinous adenomas in identical twins, including one with pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(8):1095-9.
24. Chuaqui RF, Zhuang Z, Emmert-Buck MR, Bryant BR, Nogales F, Tavassoli FA, et al. Genetic analysis of synchronous mucinous tumors of the ovary and appendix. *Hum Pathol.* 1996;27(2):165-71.
25. Feltmate CM, Lee KR, Johnson M, Schorge JO, Wong KK, Hao K, et al. Whole-genome allelotyping identified distinct loss-of-heterozygosity patterns in mucinous ovarian and appendiceal carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2005;11(21):7651-7.
26. Szych C, Staebler A, Connolly DC, Wu R, Cho KR, Ronnett BM. Molecular genetic evidence supporting the clonality and appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Am J Pathol.* 1999;154(6):1849-55.
27. O'Connell JT, Hacker CM, Barsky SH. MUC2 is a molecular marker for pseudomyxoma peritonei. *Mod Pathol.* 2002;15(9):958-72.
28. Ye Y, Nawaz Z, Loggie BW. Small interfering RNA (siRNA) directed against MUC2 mucin inhibits tumor growth in nude mice xenograft model of human colon cancer. *ASCO GI 2006 (abstract 308).*
29. Loggie B, Silva E, Nawaz Z, Gatalica Z, Ella G. Inhibition of Mucin2 production: implications for treatment of pseudomyxoma peritonei. *ASCO GI 2004 (abstract 200).*
30. Bu X, Li N, Tian X, Huang P. Gamma-secretase inhibitor, a potential target therapy for MUC2-positive colorectal carcinoma. *Neoplasma.* 2011;58(4):343-7.
31. Chang MS, Byeon SJ, Yoon SO, Kim BH, Lee HS, Kang GH, et al. Leptin, MUC2 and mTOR in appendiceal mucinous neoplasms. *Pathobiology.* 2012;79(1):45-53.
32. Heiskala K, Giles-Komar J, Heiskala M, Andersson LC. High expression of RELP (Reg IV) in neoplastic goblet cells of appendiceal mucinous cystadenoma and pseudomyxoma peritoneo. *Virchows Arch.* 2006;448(3):295-300.