

Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.

División de Estudios de Posgrado e Investigación.

SECRETARÍA DE SALUD.

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

**RECLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE OVARIO DE ALTO GRADO
MEDIANTE INMUNOHISTOQUÍMICA.**

Tesis para obtener el diploma de especialidad en:

ANATOMÍA PATOLÓGICA.

Presenta:

Dr. Alejandro Rodríguez Sánchez.

Director de tesis:

Dra. Bertha Nelly Cruz Viruel.

México, D.F.

2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS.

**Dr. Carlos Viveros Contreras.
Jefe de la División de Enseñanza.
Hospital Juárez de México.**

**Dr. José Rafael Peñavera Hernández.
Profesor Titular del Curso de Posgrado de Anatomía Patológica.
Hospital Juárez de México.**

**Dra. Bertha Nelly Cruz Viruel.
Director de Tesis.**

**Dr. José Rafael Peñavera Hernández.
Asesor de Tesis.**

Número de registro de tesis: HJM2444/14-R.

ÍNDICE.

Introducción.....	4
Marco Teórico.....	9
Título.....	18
Planteamiento del Problema.....	18
Justificación.....	18
Hipótesis.....	18
Objetivos.....	19
Objetivo General.....	19
Objetivos Específicos.....	19
Diseño de Investigación y Tipo de Estudio.....	19
Metodología.....	19
Criterios de Selección.....	20
Criterios de Inclusión.....	20
Criterios de no Inclusión.....	21
Variables.....	21
Variables Independientes.....	21
Variables Dependientes.....	21
Criterios de Exclusión.....	22
Consideraciones.....	22
Resultados.....	22
Interpretación de Resultados y Discusión.....	31
Conclusiones.....	39
Referencias.....	41
Anexos.....	43

INTRODUCCIÓN.

Los tumores de ovario representan aproximadamente 30% de todos los cánceres del aparato genital femenino y son el 3% de todas las neoplasias malignas en las mujeres y es la quinta causa más común de muerte por cáncer en la población en general¹⁶. La incidencia de cáncer de ovario solo es superada por los carcinomas de cérvix y endometrio^{13, 16}.

Existen numerosos tipos de tumores ováricos que en conjunto se clasifican en categorías benigna, intermedia (borderline) y malignos. Alrededor del 80% son benignos y afectan sobre todo a mujeres jóvenes entre 20 y 45 años. Los tumores de potencial maligno intermedio ocurren a edades ligeramente mayores. Los tumores malignos son más comunes en las mujeres mayores, entre 45 y 65 años^{6, 11, 16}.

De acuerdo a la clasificación de OMS vigente del año 2002, divide a las neoplasias ováricas de acuerdo con el tejido de origen más probable^{16, 6}. Por tanto se cree que los tumores de ovario se originan en último término de uno de los tres componentes ováricos:

1. Epitelio de superficie derivado del epitelio celómico^{1, 2}.
2. Células germinales, que emigran hasta el ovario desde el saco vitelino y son pluripotenciales^{13, 16}.
3. Estroma de los ovarios, incluyendo los cordones sexuales, que son los precursores del aparato endocrino del ovario postnatal^{8, 16}.

También existe un grupo de tumores de difícil clasificación y finalmente se encuentran tumores secundarios o metastásicos en el ovario¹².

Así la clasificación queda de la siguiente manera¹⁶:

Tumores del Epitelio Superficial.

- Tumores serosos:
 - Malignos.
 - Limítrofes o borderline.
 - Benignos.
- Tumores mucinosos:
 - Malignos.
 - Limítrofes o bordelrine.
 - Benignos.
 - Tumor quístico mucinoso con nódulos murales.
 - Tumor quístico mucinoso con pseudomixoma peritoneal.

- Tumores endometrioides (incluyendo variantes con diferenciación escamosa)
 - Malignos.
 - Limítrofes o borderline.
 - Benignos.
- Tumores de células claras.
 - Malignos.
 - Limítrofes o borderline.
 - Malignos.
- Tumores de células transicionales (se incluyen tumores de Brenner).
 - Malignos.
 - Limítrofes o borderline.
 - Benignos.
- Tumores de células escamosas.
 - Carcinoma de células escamosas.
 - Quiste epidermoide.
- Tumores epiteliales mixtos (componentes específicos).
 - Malignos.
 - Limítrofes o borderline.
 - Benignos.
- Tumores indiferenciados.
 - Carcinoma indiferenciado.
 - Adenocarcinoma, sin otra especificación.

Tumores de los Cordones Sexuales y del Estroma.

- Tumores de células de la granulosa y del estroma.
 - ✓ Tumores de células de la granulosa.
 - Tumores de células de la granulosa de tipo adulto.
 - Tumores de células de la granulosa de tipo juvenil.
 - ✓ Grupo tecoma-fibroma.
 - Tecoma sin otra especificación (típico y luteinizado).
 - Fibroma.
 - Fibroma celular.
 - Fibrosarcoma.
 - Tumor estromal con elementos de cordones sexuales mínimos.
 - Tumor estromal esclerosante.
 - Tumor estromal con células en anillo de sello.
 - Inclasificable (fibrotecoma).

- Tumores de las células de Sertoli.
 - ✓ Grupo de tumores de células de Sertoli y Leydig (androblastomas).
Bien diferenciado.
Diferenciación intermedia (incluye variante con elementos heterólogos).
Poco diferenciado (incluye variante con elementos heterólogos).
Retiforme (incluye variante con elementos heterólogos).
 - ✓ Tumor de células de Sertoli.
 - ✓ Tumor de células de Sertoli y Leydig.
- Tumores de los cordones sexuales y del estroma con tipos celulares mistos o inclasificables.
 - ✓ Tumores de los cordones sexuales con túbulos anulares.
 - ✓ Ginandroblastoma (componentes específicos).
 - ✓ Tumores de los cordones sexuales y del estroma inclasificable.
- Tumores de células esteroideas.
 - ✓ Luteoma estromal.
 - ✓ Tumores de células de Leydig (incluye tipos tipos hiliar y no hiliar y sin otra especificación).
 - ✓ Tumores de células estroideas sin otra especificación.
Bien diferenciado.
Maligno.

Tumores de Células Germinales.

- Tumores de células germinales primitivas.
 - ✓ Disgerminoma.
 - ✓ Carcinoma embrionario.
 - ✓ Coriocarcinoma.
 - ✓ Teratoma bifásico o trifásico (incluye maduro e inmaduro).
 - ✓ Teratoma monodérmico, tumores de tipo somático con quistes dermoides asociados.
Grupo tiroideos (incluye estruma ovarii).
Grupo carcinoide.
Grupo de tumores neuroectodérmicos.
Grupo carcinoma.
Grupo melanocítico.
Grupo de sarcomas.
Grupo de tumores sebáceos.
Otros.

- ✓ Tumores del saco vitelino.
Tumor polivesicular vitelino.
Variante glandular.
Variante hepatoide.

Tumores de Células Germinales y de los Cordones Sexuales y del Estroma.

- Gonadoblastomas.
- Tumores de células germinales y de los cordones sexuales y del estroma mixtos.

Tumores de la Rete Ovárica.

- Adenocarcinoma.
- Adenoma.
- Cistoadenoma.
- Cistoadenofibroma.

Tumores Misceláneos.

Condiciones Pseudotumorales.

Tumores Linfoides y Hematopoyéticos.

Tumores Secundarios.

Cada grupo tiene características diferentes en cuanto a epidemiología, cuadro clínico, histología, tratamiento y pronóstico, a continuación se describirán los aspectos más relevantes de cada grupo en específico.

Tumores del Epitelio Superficial^{1, 2, 3, 5, 6, 7, 11, 16}.

Representan las neoplasias más comunes del ovario, cerca del 30% de todas las neoplasias del aparato genital femenino, ocurren más frecuente en mujeres en edad reproductiva y post menopáusicas, existen factores de riesgo involucrados en el desarrollo de estas neoplasias como lo son el uso de terapia de reemplazo hormonal por más de 10 años, factores dietéticos y obesidad y se han considerado factores que disminuyen el riesgo a el uso de anticonceptivos orales, así como la alta paridad. La frecuencia de subtipos de carcinoma de ovario dependiendo del tipo epitelio del cual se originan y se pueden clasificar de la siguiente manera:

Serosos.	68-71%.
Mucinosos.	3%.
Endometrioides.	9-11%.
Células Claras.	12-13%.
Transicional.	1%.
Mixtos.	6%.

A su vez cada uno de los tumores de superficie del estroma descritos se pueden subclasificar en benignos, intermedios o borderline y malignos en base en las características histológicas de cada uno de ellos teniendo la siguiente frecuencia relativa:

Benignos.	60%.
Intermedios o Bordeline.	5%.
Malignos.	35%.

Tumores de los Cordones Sexuales y del Estroma^{1, 2, 3, 5, 6, 8, 11, 14,16.}:

Constituyen aproximadamente el 8% de todas las neoplasias de ovario, y son constituidos por células de la granulosa, células de Sertoli, células de Leydig y fibroblastos de origen estromal, pueden ser de un solo tipo celular o mixtos. El grupo más frecuente es el denominado grupo de tumores de células de la granulosa y estroma que incluye a los tecomas/fibromas y tumores de células de la granulosa.

Tumores de Células Germinales^{1, 2, 13, 16.}:

Representan un grupo heterogéneo de neoplasias con capacidad de diferenciación hacia múltiples líneas del sistema de células madre, la mayoría de estas neoplasias se originan de diferentes estadios en el desarrollo de células germinales que colonizan el ovario.

Corresponden aproximadamente el 30% de los tumores primarios de ovario y de estos el 95% corresponden a teratomas quísticos maduros, 3% de estos corresponden a tumores de células germinales maduros de todas las neoplasias de ovario. Sin embargo, representan el cáncer de ovario más común en niñas y adolescentes, aproximadamente el 60% de los tumores de ovario de esta categoría ocurren en una edad por debajo de los 21 años y un tercio de ellos corresponden a neoplasias malignas.

A su vez, solo el 10% de estas lesiones muestran más de un solo tipo celular, disgerminoma y tumor del saco vitelino es la combinación más común y estos tumores deben ser clasificados como tumores de células germinales mixtos.

Tumores Secundarios y Metastásicos^{1, 2, 3, 5, 6, 12.}

Los tumores metastásicos más comunes en el ovario proceden de neoplasias de origen mulleriano: el útero, salpinges, ovario contra lateral o peritoneo pélvico. Los tumores extramullerianos más frecuentes que producen metástasis en los ovarios son los carcinomas de mama y de tubo digestivo, incluyendo colon, el estómago, vía biliar y el páncreas. También se incluyen en este grupo los casos raros de pseudomixoma peritoneal, derivado de tumores apendiculares.

MARCO TEÓRICO.

Tumores de Ovario de Alto grado^{1, 2, 5, 6, 11, 12, 16.}

La gradificación de los tumores de ovario no han sido estandarizadas del todo y se han propuesto distintos sistemas de gradificación universales que no han sido específicas totalmente. Ejemplo de ellos tenemos el sistema de Shimizu-Silverberg que utiliza tres parámetros que involucra el grado de atipia nuclear, el conteo mitótico y las características arquitecturales, específicamente la cantidad y el patrón celular que incluye glandular, papilar y sólido, cada parámetro tiene una puntuación del 1 al 3 y el grado se determina derivado de la suma de los parámetros. Sin embargo gradificación más utilizada universalmente es la propuesta por la FIGO y OMS que se basa en los diferentes subtipo morfológicos de carcinoma de ovario, sus características inmunohistoquímicas y moleculares. Teniendo en cuenta esto las características morfológicas para cada subtipo se gradifican en comparación del tejido neoplásico con el tejido sano viable, teniendo las variantes:

- Bien diferenciado: el tejido recuerda ampliamente al tejido viable o sano.
- Moderadamente diferenciado: el tejido y células presenta un aspecto anormal y es mayor que la cantidad de tejido sano o viable.
- Poco diferenciado: el tejido y células son todas o en su mayoría anormales.

Sistema de Gradificación Universal Propuesta para Carcinoma de Ovario.

Puntuación.	Arquitectura.	Atipia Citológica.	Mitosis/10 CAP.
1	Glandular.	Leve.	0-9.
2	Papilar.	Moderada.	10-24.
3	Sólida.	Marcada.	>25.

Grado I: Puntuación Total 3-5.

Grado II: Puntuación Total 6-7.

Grado III: Puntuación Total 8-9.

El uso de inmunohistoquímica y técnicas de biología molecular se realizan en aquellos tejidos los cuales muestran poca diferenciación e incluso indiferenciados para determinar cuál es el posible origen de estos cuando utilizamos todos los recursos que nos ofrece la histoquímica en especial la tinción de Hematoxilina y eosina.

Así pues, los tumores de ovario de alto grado son aquellos donde muestran una diferenciación grado III o poco diferenciadas, donde sus características morfológicas son poco concluyentes de acuerdo a la línea celular del que proceden por lo que es necesario recurrir a técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular para determinar el patrón de diferenciación.

En los siguientes párrafos se dará a conocer las principales características morfológicas, marcadores de inmunohistoquímica y biología molecular para cada entidad específica con respecto a los tumores de ovario de alto grado.

Carcinoma Seroso^{1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 16.}

La distinción entre carcinoma seroso de bajo o alto grado se basa en la atipia nuclear, la cantidad de mitosis atípicas y en el patrón citoarquitectural que presenta. En el carcinoma seroso de alto grado se presenta con atipia nuclear marcada, y un conteo mitótico mayor a 12 mitosis por 10 campos de alto poder, así como la presencia de necrosis, pleomorfismo celular marcado y una arquitectura que va de papilar, cribiforme o sólida y en ocasiones la presencia de calcificaciones distróficas denominadas cuerpo de psammoma.

Inmunohistoquímicamente presentan positividad para CK7, EMA, WT1, CA125, CD15, y son negativos para CK20, Calretinina y BRST2.

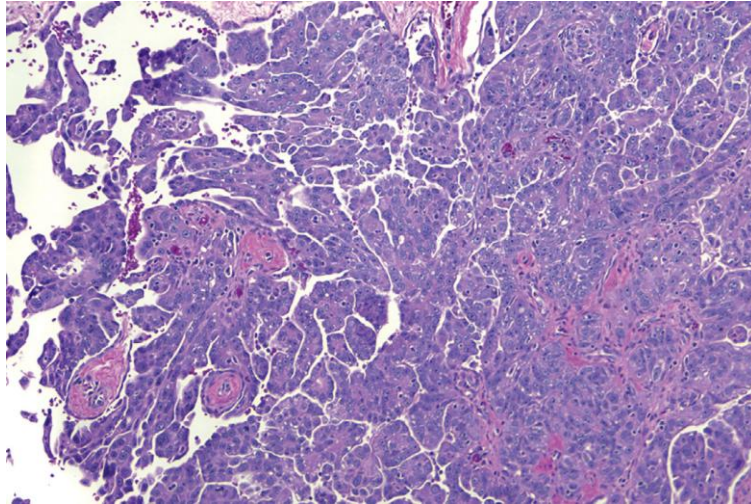
Molecularmente presentan mutaciones en:

K-RAS y BRAF en lesiones de bajo grado.

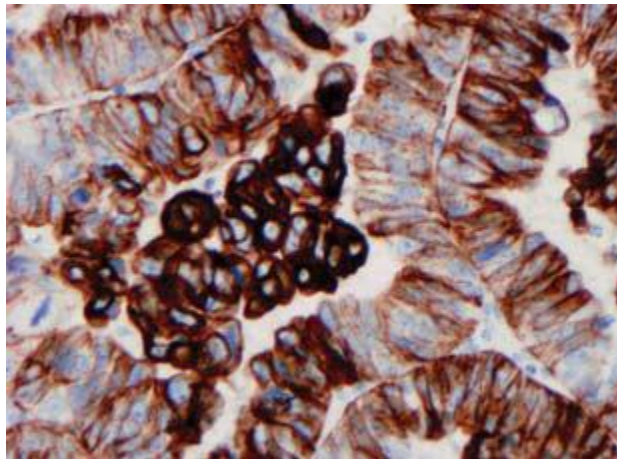
BRCA1/BRCA2 y p53 en lesiones de alto grado.

El diagnóstico diferencial de los tumores de serosos de alto grado se realiza con el adenocarcinoma de tipo endometroide, carcinoma de células claras variante papilar, carcinoma de células transicionales y carcinomas metastásicos.

La mayoría de los carcinomas serosos de alto grado presentan un estadio avanzado al momento del diagnóstico, aunque pueden responder a la quimioterapia muchas de las pacientes mueren por la enfermedad. La supervivencia a 5 años es baja con aproximadamente 30 a 40%, dependiendo del estadio.



Carcinoma Seroso de Alto Grado. Células epiteliales pleomórficas con nucleólo prominente.



Carcinoma Seroso. Positivo para CK7.

Adenocarcinoma Endometriode^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 11, 14, 15, 17, 18, 19}.

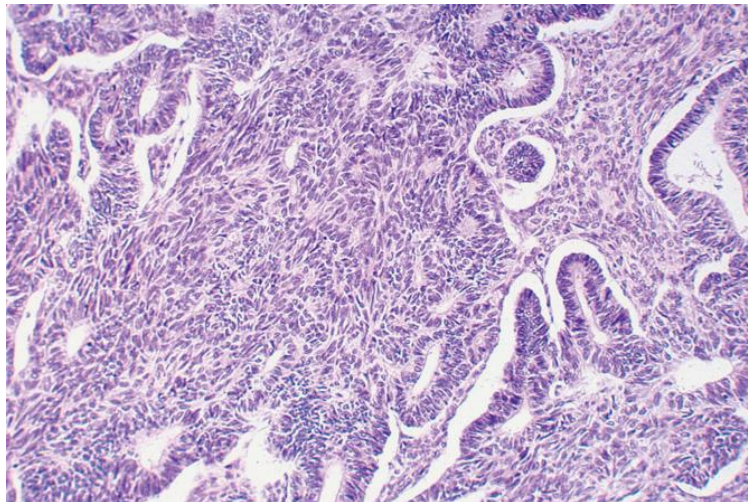
Aunque la mayoría de estos carcinomas son de bajo grado un pequeño porcentaje presentan una morfología poco diferenciada y el principal diagnóstico diferencial de estas neoplasias es con el carcinoma seroso de alto grado previamente descrito. El diagnóstico morfológico se realiza con la identificación de glándulas de apariencia endometriode, con glándulas espaldas con espaldas y exclusión del estroma y características nucleares variables. Se identifican algunas variantes arquitecturales que incluyen patrones como secretor, oxifilicas, villoglandular, cribiforme, y patrones sólidos con

pleomorfismo celular y atipia nuclear marcada que invita a realizar un diagnóstico diferencial amplio y que se definen como carcinoma endometriode indiferenciado o poco diferenciado.

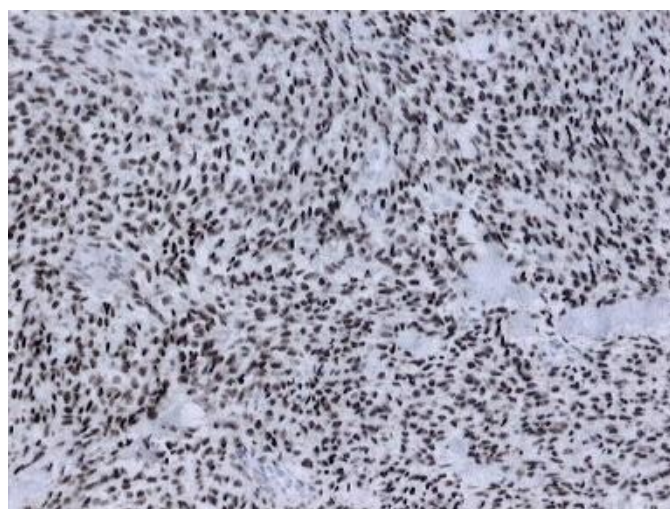
Inmunohistoquímicamente los adenocarcinomas endometrioides de ovario son inmunoreactivos para Receptores de Estrógenos, Receptores de Progesterona, CK7 Y CA125. Presentan negatividad para WT1, CK20, Inhibina, ACE y CDX2. Pueden ser negativos o parcialmente positivos para p16.

Las alteraciones moleculares encontradas en estos tumores son las mismas que las encontradas en su contraparte en endometrio como son mutaciones en PTEN y beta-Catenina, así como la presencia de inestabilidad micro satelital.

El pronóstico en carcinomas de alto grado es similar al encontrado en los demás tumores de alto grado en especial en su contraparte el seroso papilar de alto grado.



Carcinoma Endometriode con patrón sólido tubular.



Receptores de Estrógenos en Adenocarcinoma Endometriode.

Carcinoma de Células Claras^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 16.}

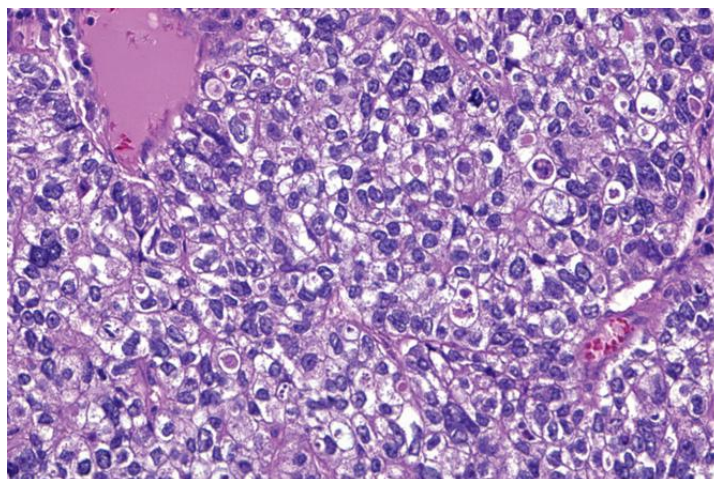
Se ha demostrado que los carcinomas de células claras tienen una frecuencia igual al del adenocarcinoma endometriode. Se componen típicamente de células con abundante citoplasmas claro y membranas celulares prominentes o marcadas y se ha descrito una variante de células oxifílicas. Los patrones arquitecturales incluyen glandular, tubuloquístico, papilar y sólido, este último nos hace recordar con la arquitectura del carcinoma seroso papilar. Se ha recomendado que un carcinoma de células claras se le automáticamente un grado 3 en cuanto a diferenciación independientemente que muestre una arquitectura bien diferenciada.

Inmunohistoquímicamente muestran reactividad para CK7, CK20, EMA y CD15, ocasionalmente positivos para AFP. Son negativos para Receptores de Estrógenos, WT1 y p53 (también llamados triples negativos). Usualmente negativos o mostrar positividad focal para p16.

Estudios moleculares han sido poco estudiados, pero recientemente se han identificado mutaciones en ARID1A, en un porcentaje significativo de casos.

Los principales diagnósticos diferenciales incluyen el tumor del saco vitelino, metástasis de carcinoma de células renales variante células claras, adenocarcinoma endometriode variante secretor y carcinoma seroso papilar.

En estadios III se tiene una mortalidad a los 5 años del 85% y tiene un pronóstico peor a del los otros tumores de la superficie epitelial.



Carcinoma de Células Claras con patrón sólido.

Carcinoma Transicional (Tumor Maligno de Brenner y Carcinoma de Células Transicionales Tipo no Brenner)^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 16,17.}

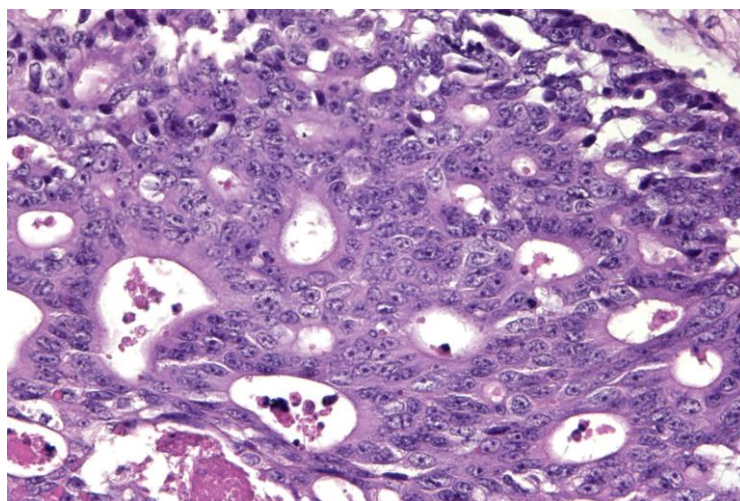
El tumor maligno de Brenner muestra histológicamente papilas de tallo grueso proyectados hacia espacios quísticos parecidos al carcinoma urotelial papilar de alto grado de la vejiga urinaria con invasión estromal, en ocasiones se muestran en nidos celulares con lumen central que contiene material eosinofílico en su interior, característicamente los núcleos de las células neoplásicas muestran barras o granos de café. Y pueden llegarse a identificar diferenciación mucinosa, escamosa o de células fusiformes en contadas ocasiones.

El carcinoma de células transicionales tipo no Brenner algunos autores lo mencionan que es extremadamente infrecuente como tumor primario y que al contrario representan una variante del carcinoma seroso de alto grado o de un carcinoma de células transicionales extraovárico, incluso un adenocarcinoma endometriode con patrón de crecimiento de tipo transicional.

Los carcinomas transicionales de ovario muestran inmunoreactividad para marcadores de tipo mulleriano y no uroteliales por lo que usualmente son positivos para WT1, CK7, CA125, ACE, y EMA.

Pocos estudios moleculares se han encontrado en estos tumores, la mayoría los relaciones con la positividad a marcadores inmunohistoquímicos y su semejanza con los carcinomas serosos de alto grado.

El diagnóstico diferencial incluye al carcinoma urotelial papilar metastásico, carcinoma indiferenciado, tumor de células de la granulosa y carcinoma seroso. La mayoría de los carcinomas de células transicionales de encuentran en un estadio avanzado 70-100% y son más agresivos que otros tumores de la superficie epitelial.



Tumor Maligno de Brenner con áreas sólidas y cribiformes.

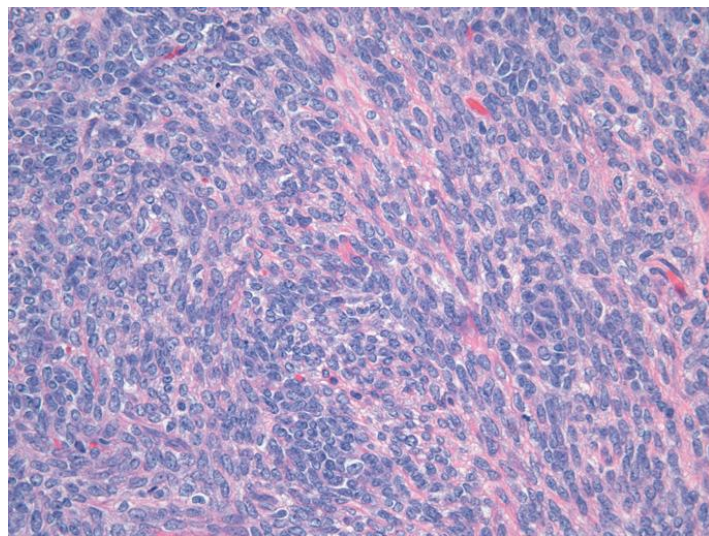
Tumores de Células de la Granulosa (Tipo Adulto y Juvenil)^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 14, 18.}

Microscópicamente estos tumores muestran una proliferación de células de la granulosa en un fondo fibrotecómico, muestran patrones arquitecturales diversos que incluyen el difuso, trabecular, insular, giriforme, en seda rasgada, macrofolicular y microfolicular (con presencia de los característicos pero no patognomónicos cuerpos de Call-Exner). La mayoría de las células muestran escaso citoplasma con núcleo redondo a oval con barras o ranuras longitudinales, la actividad mitótica es leve <5 en 10 campos de alto poder, aunque en raras ocasiones pueden mostrar núcleos bizarros, luteinización extensa y diferenciación hepática y aumento del conteo de mitosis sobre todo en tipo juvenil que puede alcanzar hasta 32 mitosis por 10 campos de alto poder. Debido a los diferentes patrones citoarquitecturales los principales diagnósticos diferenciales incluyen el carcinoma transicional, adenocarcinoma endometriode, carcinoma indiferenciado y los carcinomas metastásico.

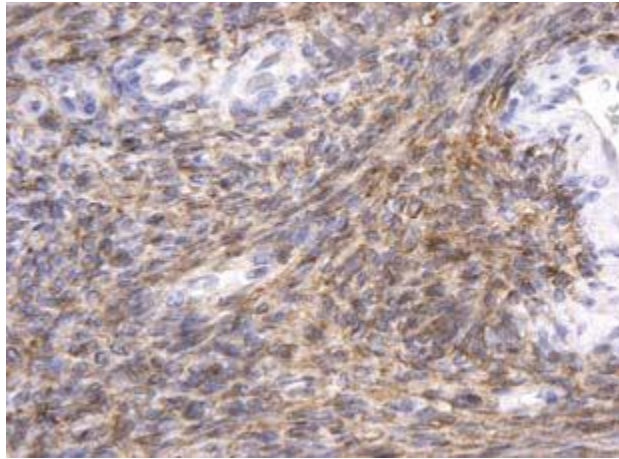
Inmunohistoquímicamente presenta positividad para Reticulina, Inhibina, Calretinina, CD99, CD56 y Vimentina. Pueden ser positivos para CK (AE1/AE3, CAM5.2), CD10, S-100, WT1, AML y Desmina. Usualmente negativos para EMA y CK7.

No se han encontrado estudios moleculares específicos.

El indicador pronóstico más importante es el estadio clínico, en estadios avanzados la sobrevida a 10 años es de 38 a 60% y tienen una mayor propensión a recidivas en los primeros 5 años. Y los factores pronósticos adversos incluyen un tamaño mayor a 5 cm, mitosis >5 por 10 campos de alto poder y ruptura capsular.



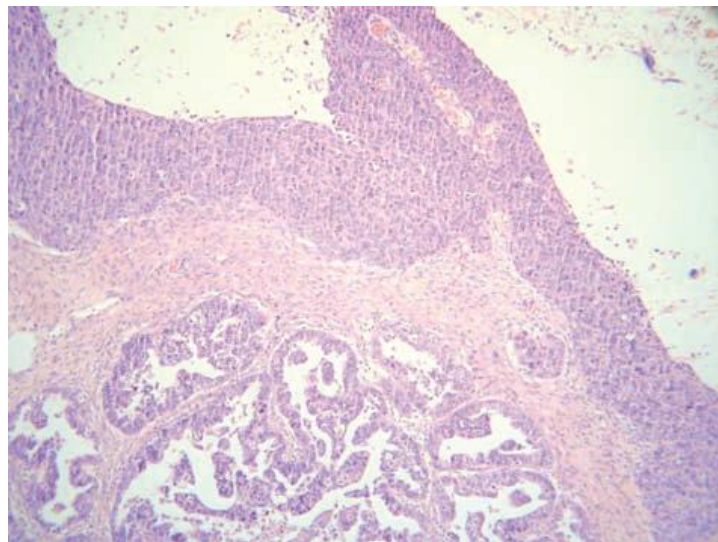
Tumor de Células de la Granulosa de Tipo Adulto variante difusa.



CD99 Positivo con expresión en citoplasma y membrana en un Tumor de Células de la Granulosa de Tipo Adulto.

Carcinoma Indiferenciado^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 15.}

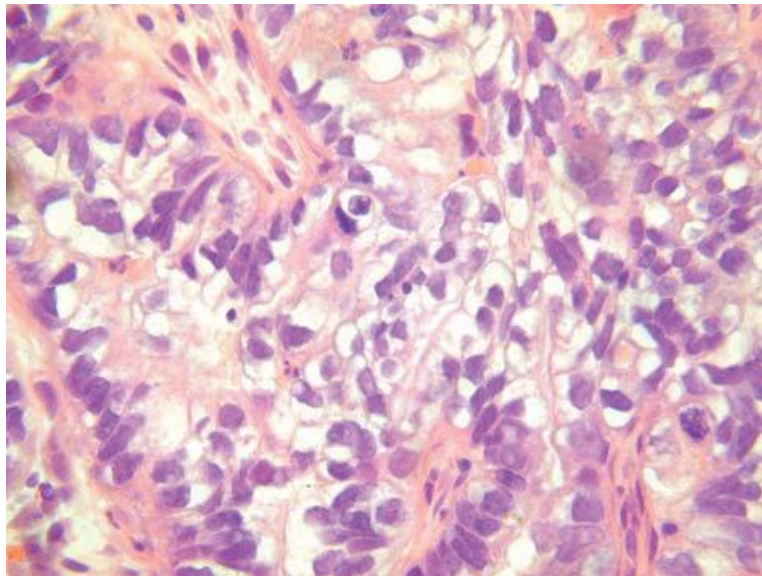
La OMS los define como un carcinoma primario de ovario sin diferenciación o solo un pequeño foco de diferenciación, aunque son poco comunes no son raros y probablemente representen un espectro de carcinomas serosos de alto grado con cierto grado de desdiferenciación, ya que inmunohistoquímicamente presentan positividad para WT1.



Carcinoma de Ovario Desdiferenciado con focos de arquitectura papilar que representan un Carcinoma Seroso de Alto Grado.

Carcinomas Mixtos^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 15.}

La OMS los define cuando el componente menor debe de tener al menos 10% de neoplasia, aunque se recomienda documentar cualquier subtipo histológico aunque sea menor de este porcentaje. Los carcinomas mixtos son relativamente poco comunes. Las combinaciones más frecuentes incluyen el carcinoma endometriode con el carcinoma de células claras, carcinoma endometriode en combinación con el seroso o seroso con células claras se han diagnosticado como carcinomas de alto grado.



Carcinoma Seroso de Alto Grado con Carcinoma de Células Claras.

Carcinomas Metastásicos^{1, 2, 4, 5, 6, 12.}

Este grupo de patologías se incluyen como diagnósticos diferenciales de las entidades previamente mencionadas y descritas, por lo que las principales entidades incluyen: el carcinoma de mama, carcinoma de células renales variante células claras, los carcinomas de tracto gastrointestinal, carcinomas uroteliales y otros carcinomas del tracto genital femenino.

TÍTULO.

Reclasificación de los tumores de ovario de alto grado mediante inmunohistoquímica en un periodo comprendido de 2005 a 2010.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Reclasificación de los tumores de ovario de alto grado diagnosticados en el Hospital Juárez de México en un periodo comprendido de los años 2005 a 2010 de casos discordantes mediante inmunohistoquímica.

Por protocolos de investigación y artículos, se ha podido en la actual clasificación de la OMS en tumores de ovario, además de la morfología de las distintas patologías, el uso de inmunohistoquímica y biología molecular para el diagnóstico diferencial de dichas lesiones y mejorar así nuevas herramientas por parte de los médicos tratantes, así como identificar el pronóstico y sobrevida de las pacientes.

Se propone reclasificar los tumores de ovario cuyos casos se encuentran en el archivo del departamento de patología del Hospital Juárez de México, en el periodo comprendido de los años 2005 a 2010 y valorar las características citoarquitecturales que ofrece la tinción de histoquímica hematoxilina y eosina, así como el apoyo de la inmunohistoquímica para el apoyo confirmatorio o descarte del diagnóstico discordante, todo esto con la finalidad de lograr una mayor certeza diagnóstica, para las mejoras en el tratamiento y pronóstico de las pacientes.

JUSTIFICACIÓN.

Reclasificación de los tumores de ovario de alto grado para una mayor certeza diagnóstica y apoyar para un mejor tratamiento y pronóstico de las pacientes.

Apoiado en el amplio material existente en el departamento de patología del Hospital Juárez de México.

HIPÓTESIS.

Los tumores de ovario de alto grados o poco diferenciados son difíciles de clasificar y diagnosticar mediante técnicas de histoquímica como lo es la tinción de hematoxilina y eosina, por lo que con el uso de inmunohistoquímica se reclasificarán y diagnosticaran de acuerdo a la clasificación de tumores de ovario de la OMS.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Reclasificación de los tumores de ovario de alto grado o poco diferenciados con los nuevos métodos de apoyo diagnóstico, a beneficio de las pacientes de esta unidad hospitalaria.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Utilidad de la inmunohistoquímica para apoyo o descarte del diagnóstico diferencial en tumores de ovario de alto grado o poco diferenciados.

Realización de inmunohistoquímica en casos discordantes.

Analizar aspecto citoarquitecturales de las neoplasias mediante la tinción de histoquímica hematoxilina y eosina.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO.

Temporalidad: Retrospectivo-Prospectivo.

Método: Observacional.

Estudio retrospectivo-prospectivo transversal, analítico.

METODOLOGÍA.

Se revisaron en los archivos escritos correspondientes a los años 2005 al 2010 y se seleccionaron los casos correspondientes a carcinomas de ovario de alto grado en los que se incluyen carcinomas serosos de alto grado, carcinomas endometrioides de alto grado, carcinomas de células claras, carcinomas transicionales malignos Brenner y no Brenner, tumores de células de la granulosa (de tipo adulto y tipo juvenil), carcinomas poco diferenciados y probables carcinomas metastásicos^{2,16}. Se incluyeron biopsias, piezas quirúrgicas y laminillas de revisión.

Se obtuvieron laminillas teñidas con hematoxilina y eosina y se fueron descartando casos en los que no se contarán con los bloques de parafina para la realización de inmunomarcación, tejido en mal estado, a su vez se fueron eliminando laminillas procedentes de rutinas y piezas quirúrgicas que no contaran con el órgano en estudio y aquellas en las que se no demostrara neoplasia. Se procedió a realizar diagnóstico mediante microscopía electrónica basado en la morfología y características citoarquitecturales de cada caso por dos patólogos diferentes de esta institución y se realizaron tablas comparativas

entre los diagnósticos emitidos por ambos patólogos y el plasmado en los archivos. Aquellos casos en los que el diagnóstico fue discordante dentro de las tres variables se procedieron a realizar marcadores de inmunohistoquímica dependiendo de la entidad histológica emitida y posteriormente se realizó un análisis en cuanto a los resultados de la inmunomarcación y se emitió un diagnóstico en conjunto.

Debido a que el Hospital Juárez de México cuenta con una gran carga de trabajo dentro de departamento de patología y que no se cuentan con suficientes recursos económicos para realizar toda una amplia batería de marcadores de inmunohistoquímica, se determinó elegir marcadores de inmunohistoquímica más representativos para cada entidad en específica, es decir realizar marcadores de inmunohistoquímica dirigidos. Los anticuerpos utilizados fueron los siguientes:

Anticuerpo^{2, 4, 5, 6}.	Diagnóstico.
WT1.	Carcinoma Seroso Papilar.
Receptores de Estrógenos.	Carcinoma Endometrioide.
Inhibina.	Tumor de Células de la Granulosa.
CK20.	Metástasis de Tracto Gastrointestinal.
CDX2.	Metástasis de Tracto Gastrointestinal.
GDCFP15.	Metástasis de Mama
Vimentina.	Carcinoma Endometrioide.

El estudio de inmunohistoquímica comprende realizar nuevos cortes del tejido incluidos en los bloques de parafina, se colocaron en nuevos portaobjetos y se procedió a realizar distintas reacciones antígeno anticuerpo por medio de los kits que se utilizan en el departamento de patología, dichas reacciones se hacen presentes en el tejido, particularmente en la células y tiene expresión en núcleo, citoplasma o membrana celular dependiendo del anticuerpo utilizado, a su vez dicha laminilla cuenta con un control para validar que dicha reacción se haya hecho correctamente, esto es, dependiendo del anticuerpo se coloca un tejido diferentes es cual es sugerido por el fabricante para provocar la reacción antígeno-anticuerpo y en caso de que el control resulte negativo, la muestra problema se considera no valorable.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Casos que pertenezcan a los seleccionados (se revisaron previamente los libros del archivo del departamento de patología de los años 2005 al 2010 y se seleccionaron los casos con diagnóstico de carcinoma de alto grado o poco diferenciados de ovario).

Casos completos que incluyan laminillas y bloques de parafina (se incluyen bloques y laminillas de revisión que estuvieran completo, es decir, aquellos casos que se procesaron y diagnosticaron fuera de este hospital, y que fueron enviadas para su revisión).

Casos con laminillas y bloques de parafina con tejido en buen estado de conservación.

Anticuerpos para la realización de inmunohistoquímica como los son WT1, Inhibina, CK20, Receptores de Estrógenos, entre otros.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.

Casos incompletos:

- Que no se cuenten con bloques de parafina.
- Que hayan sido solicitados por el paciente y/o médico tratante.
- Que no se cuente con suficiente tejido en el bloque de parafina.
- Que el tejido incluido en el bloque de parafina se encuentre en mal estado de conservación.
- Aquellos casos en los que el control de inmunohistoquímica no sea valorable.

VARIABLES.

VARIABLES INDEPENDIENTES.

1. Tipo y grado histológico (variable cualitativa nominal) siguiendo la clasificación histológicas de los tumores de ovario (clasificación de la OMS).
2. Sexo, edad (variable cuantitativa continua) expresada en años.

VARIABLES DEPENDIENTES.

1. Parámetros histológicos: variantes morfológicas, citoarquitecturales, atipia, mitosis, pleomorfismo, necrosis e invasión a estructuras adyacentes.
2. Estado de la inmunomarcación Receptores de Estrógenos, WT1, CK20, Inhibina, etc.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Laminillas y bloques de parafina que contengan tejidos en inadecuados estado de conservación.

Casos de tumores de ovario que no pertenezcan a los seleccionados pero que perteneces a la clasificación de la OMS.

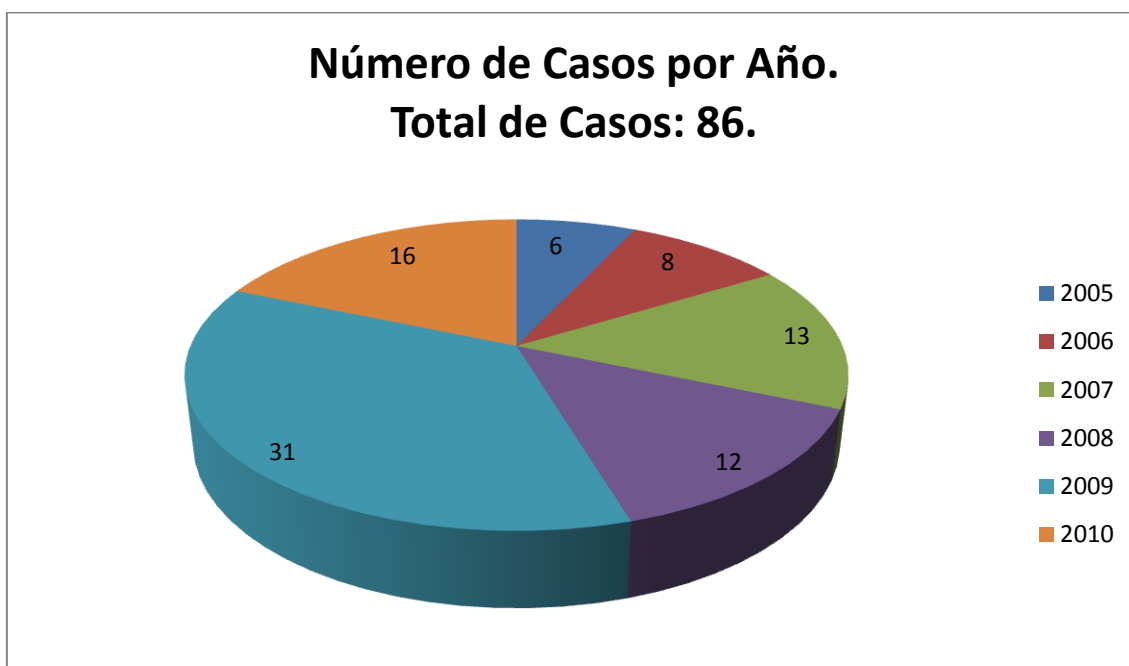
CONSIDERACIONES.

Riesgo menor al mínimo al solo ser observacional en laminillas y bloques de parafina y no requiere consentimiento informado.

RESULTADOS.

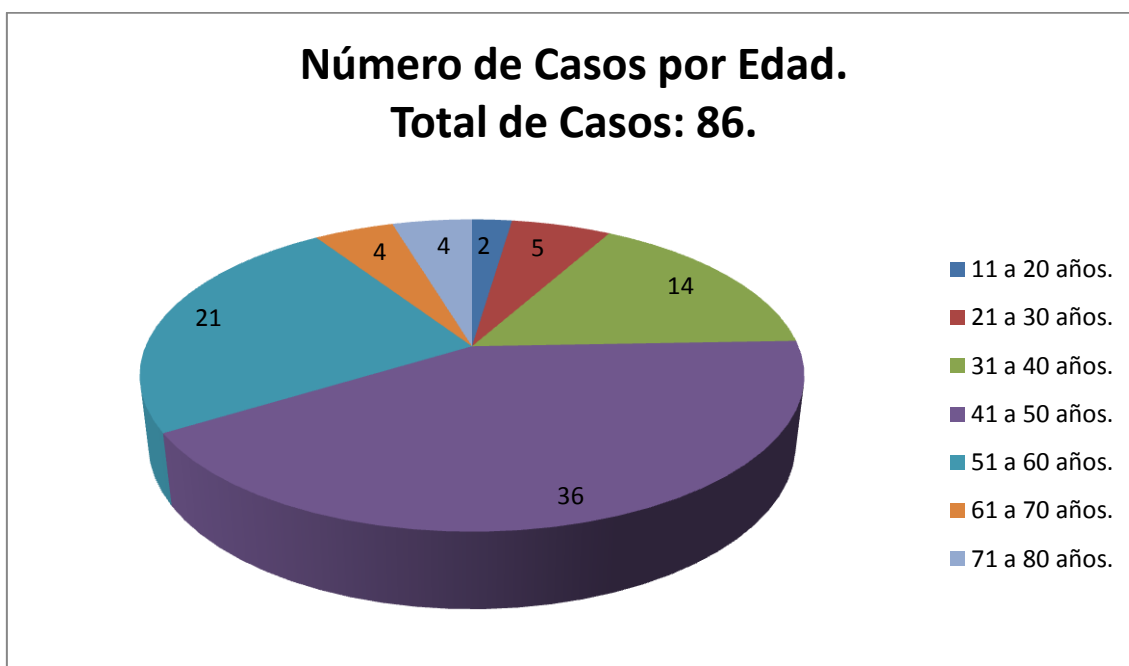
Número de casos encontrados por año y número de casos en total.

Año.	No. de Casos.
2005	6
2006	8
2007	13
2008	12
2009	31
2010	16
Total	86



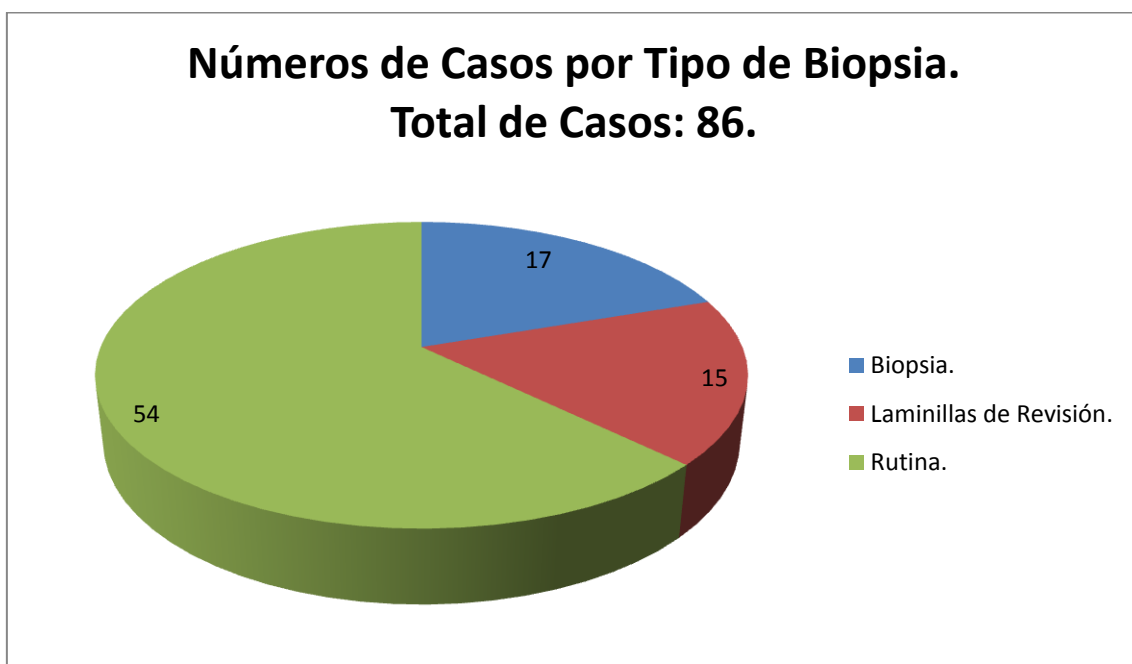
Número de casos por rango de edad.

Edad.	No. de Casos.
10 a 20 años	2
21 a 30 años	5
31 a 40 años	14
41 a 50 años	36
51 a 60 años	21
61 a 70 años	4
71 a 80 años	4
Total	86



Número de casos por tipo de biopsia.

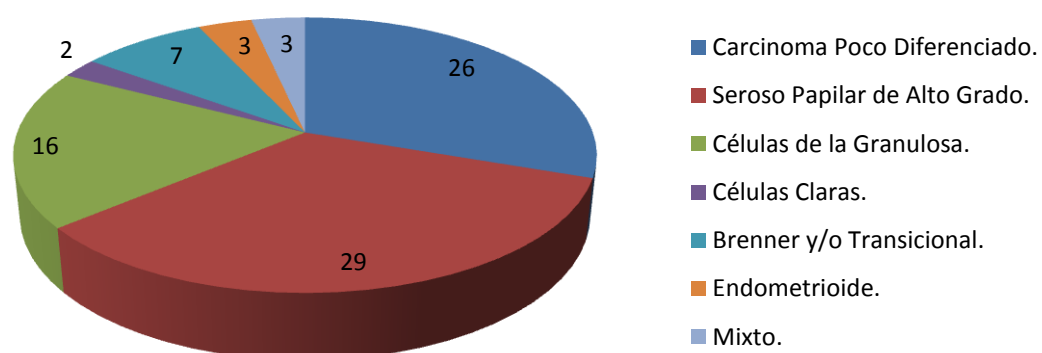
Tipo de Biopsia.	No. de Casos.
Biopsia.	17
Laminillas de Revisión.	15
Rutinas.	54
Total.	86



Número de casos por diagnóstico emitido.

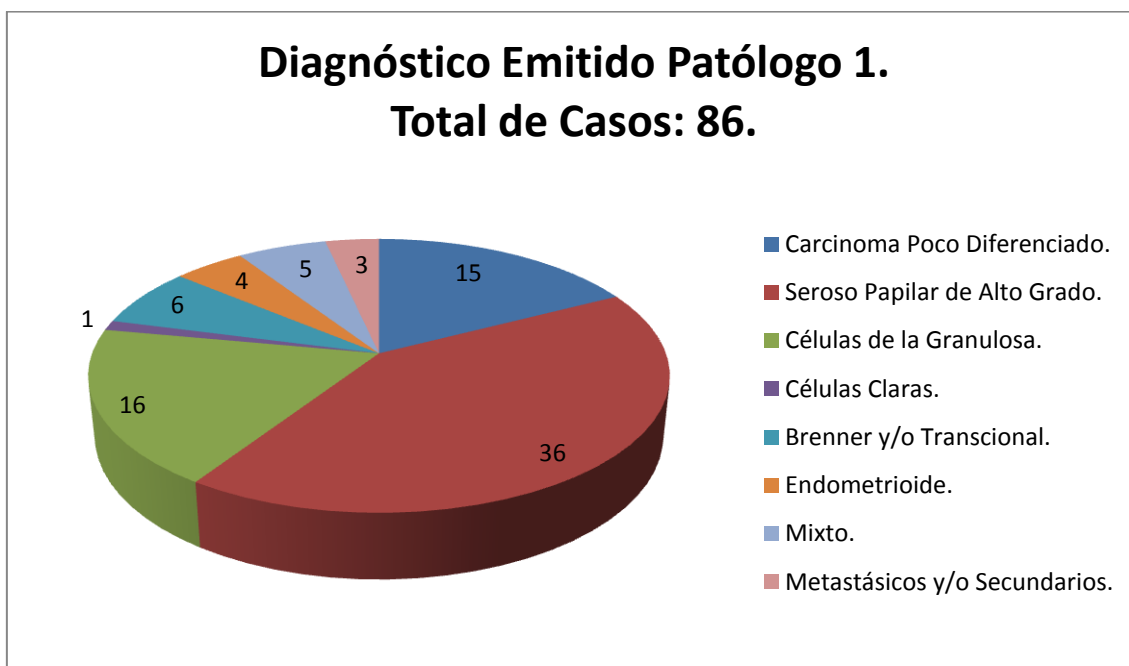
Diagnóstico.	No. de Casos.
Carcinoma Poco Diferenciado.	26
Seroso Papilar de Alto Grado.	29
Células de la Granulosa.	16
Células Claras.	2
Brenner y/o Transicional.	7
Endometriode.	3
Mixto.	3
Total.	86

Número de Casos por Diagnóstico Emitido. Total de Casos: 86.



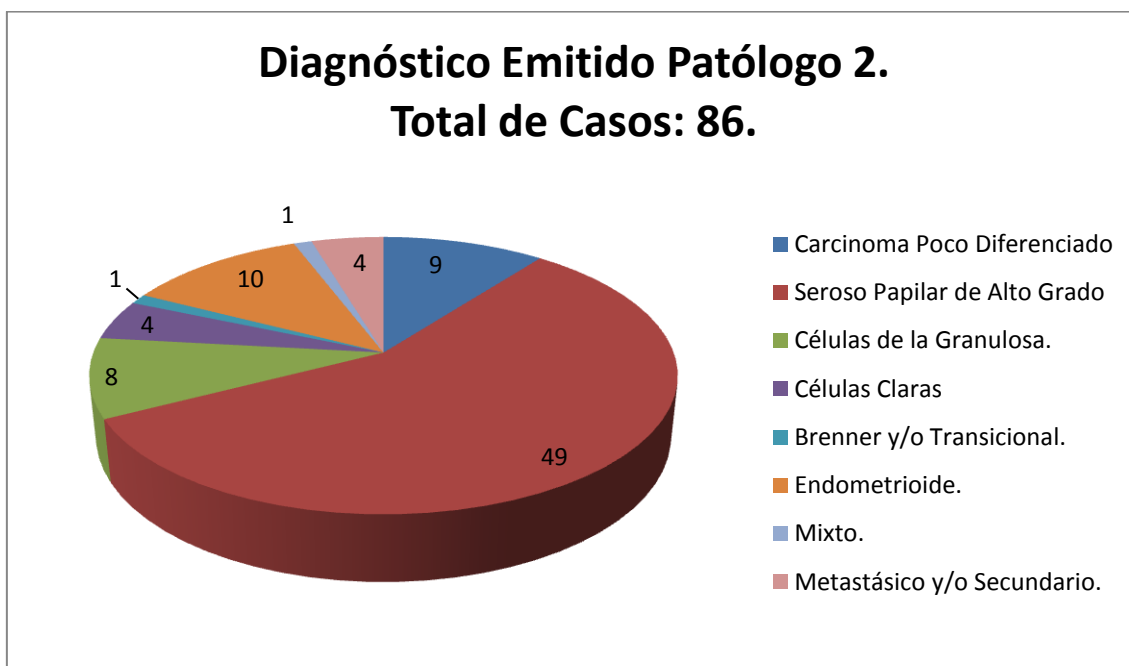
Número de casos por diagnóstico emitido por primer patólogo.

Diagnóstico.	No. de Casos.
Carcinoma Poco Diferenciado.	15
Seroso Papilar de Alto Grado.	36
Células de la Granulosa.	16
Células Claras.	1
Brenner y/o Transicional.	6
Endometrioide.	4
Mixto.	5
Metastásicos y/o Secundarios.	3
Total.	86



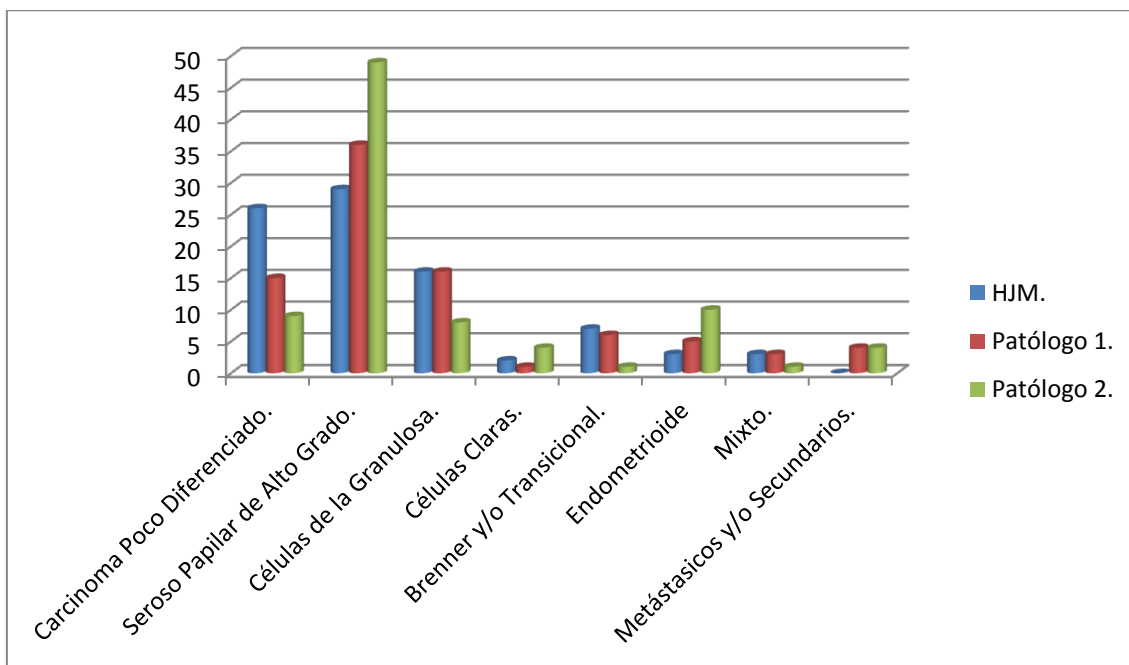
Número de casos por diagnóstico emitido por segundo patólogo.

Diagnóstico.	No. de Casos.
Carcinoma Poco Diferenciado.	9
Seroso Papilar de Alto Grado.	49
Células de la Granulosa.	8
Células Claras.	4
Brenner y/o Transicional.	1
Endometrioides.	4
Mixto.	1
Metastásicos y/o Secundarios.	10
Total.	86



Correlación en relación a los diagnósticos emitidos por el Hospital Juárez de México, y entre patólogo 1 y 2.

Diagnóstico.	No. Casos. HJM.	No. Casos. Patólogo 1.	No. Casos. Patólogo 2.
Carcinoma Poco Diferenciado.	26	15	9
Seroso Papilar de Alto Grado.	29	36	49
Células de la Granulosa.	16	16	8
Células Claras.	2	1	4
Brenner y/o Transicional.	7	6	1
Endometrioide.	3	5	10
Mixto.	3	3	1
Metastásicos y/o Secundarios.	-	4	4
Total.	86	86	86



Total de casos discordantes en relación a los diagnósticos emitidos y empleo de marcadores de inmunohistoquímica.

Después de analizar los resultados obtenidos mediante la observación de los casos por dos patólogos que emitieron un diagnóstico, se compararon entre ellos y con los diagnósticos plasmados en los libros del archivo de patología (ver anexos), en los cuales se decidió realizarles batería de inmunohistoquímica a aquellos donde el diagnóstico fuera diferente en las tres líneas de diagnóstico (libro, patólogo 1 y patólogo 2), es decir donde el diagnóstico fuera discordante por parte de los tres y no en aquellos diagnóstico en donde dos líneas estuvieran de acuerdo y solo existiera un discordante. Se les aplico una batería de inmunohistoquímica dirigida debido a los recursos limitados del hospital pero encaminados a que fuera lo más precisa y consistente.

Nota: Se obtuvieron dos casos en los cuales solo hubo discordancia en el diagnóstico por parte de solo una línea, pero se decidió realizar inmunohistoquímica ya que estos casos cuentan con diagnóstico de tumor de células de la granulosa y su diagnóstico diferencial carcinoma endometriode, la finalidad de realizarlo es debido al pronóstico tan amplio que se encuentra entre cada uno de ellos (mucho mejor pronóstico para células de la granulosa) y por la amplia gama de patrones arquitecturales y morfología que presentan los tumores de células de la granulosa^{2, 8, 14}.

Los marcadores de inmunohistoquímica empleados fueron:

Anticuerpo^{2, 4, 5, 6}.	Diagnóstico.
WT1.	Carcinoma Seroso Papilar.
Receptores de Estrógenos.	Carcinoma Endometriode.
Inhibina.	Tumor de Células de la Granulosa.
CK20.	Metástasis de Tracto Gastrointestinal.
CDX2.	Metástasis de Tracto Gastrointestinal.
GDCFP15.	Metástasis de Mama
Vimentina.	Carcinoma Endometriode.

Teniendo en cuenta esto se obtuvieron en total 8 casos discordantes a los cuales se les aplicó batería de inmunohistoquímica teniendo como resultados lo siguiente:

No. de Caso	HJM.	Patólogo 1	Patólogo 2	Inmunohistoquímica
1	Carcinoma de Células Claras.	Carcinoma Endometriode.	Carcinoma Seroso Papilar	WT1, Receptores de Estrógenos.
2	Carcinoma Poco Diferenciado.	Carcinoma Metástasico (Probablemente Mama).	Tumor de Células de la Granulosa.	Inhibina, GCDFP15, WT1.
3	Carcinoma Poco Diferenciado.	Carcinoma Metastásico con Células en Anillo de Sello.	Carcinoma Seroso Papilar.	WT1, CK20, CDX2.
4	Carcinoma Poco Diferenciado.	Carcinoma Seroso Papilar.	Carcinoma de Células Claras.	WT1.
5	Carcinoma Poco Diferenciado.	Carcinoma Seroso Papilar.	Carcinoma de Células Claras.	WT1.
6	Carcinoma Seroso Papilar.	Carcinoma Endometriode.	Carcinoma Mixto: Seroso, Mucinoso, Endometriode	Vimentina, WT1.
7	Tumor de Células de la Granulosa.	Tumor de Células de la Granulosa.	Carcinoma Endometriode.	Inhibina.
8	Tumor de Células de la Granulosa.	Tumor de Células de la Granulosa.	Carcinoma Endometriode.	Inhibina.

Resultados de la inmunohistoquímica.

Caso.	Interpretación de Inmunohistoquímica.
1	WT1: Positivo. Receptores de Estrógenos: Negativo.
2	Inhibina: Negativo. WT1: Negativo. GCDFP15: Positivo.
3	WT1: Negativo. CK20: Negativo. CDX2: Positivo.
4	WT1: Negativo.
5	WT1: Negativo.
6	Vimentina: Positivo. WT1: Negativo.
7	Inhibina: Positivo.
8	Inhibina: Positivo.

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Caso 1.

Diagnóstico HJM: Carcinoma de células claras.

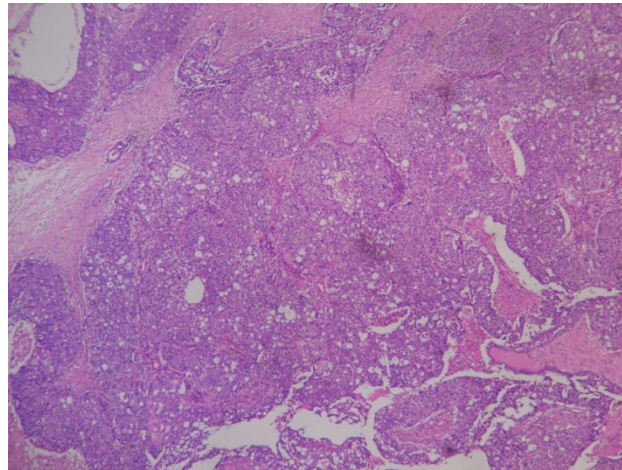
Diagnóstico patólogo 1: Carcinoma endometriode.

Diagnóstico patólogo 2: Carcinoma seroso papilar.

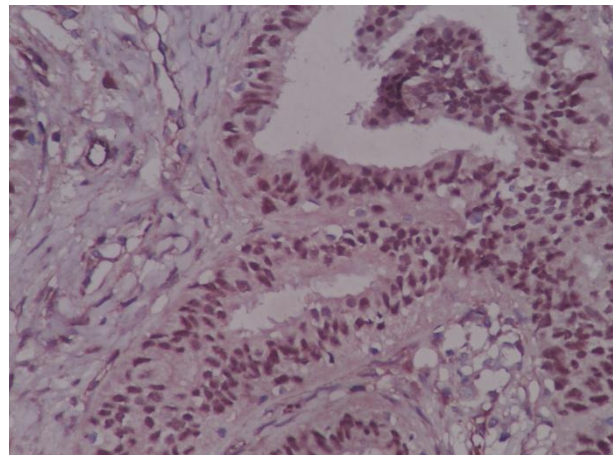
Reporte de inmunohistoquímica: WT1: Positivo, Receptores de Estrógenos: Negativo.

Interpretación: La positividad nuclear para WT1 y la negatividad para Receptores de Estrógenos hace el descarte de un adenocarcinoma endometriode y carcinoma de células claras.

Diagnóstico definitivo: Carcinoma seroso papilar.



Carcinoma Seroso Papilar de alto grado con componente sólido.



WT1 positivo con expresión nuclear.

Caso 2.

Diagnóstico HJM: Carcinoma poco diferenciado.

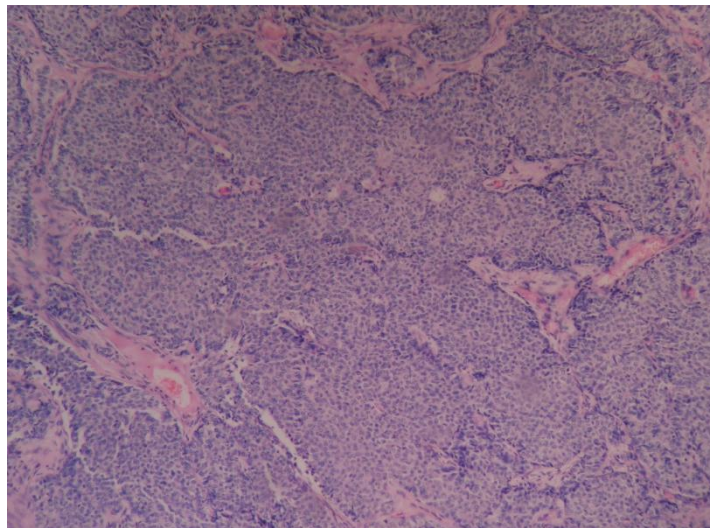
Diagnóstico patólogo 1: Carcinoma metastásico (probablemente de mama).

Diagnóstico patólogo 2: Tumor de células de la granulosa.

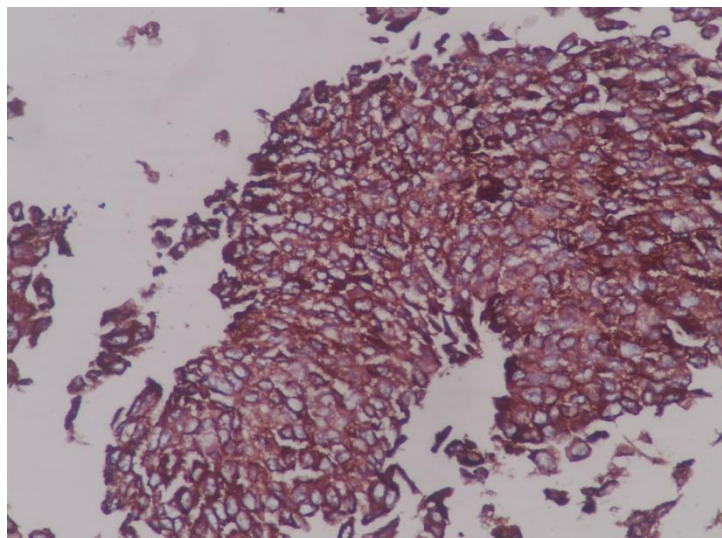
Reporte de inmunohistoquímica: Inhibina: Negativo, WT1: Negativo, GCDFP15: Positivo.

Interpretación: La positividad citoplasmática para GCDFP15 y la negatividad para los marcadores restantes descarta un tumor de células de la granulosa.

Diagnóstico definitivo: Metástasis de carcinoma de mama a ovario.



Neoplasia con componente sólido que recuerda tumor de células de la granulosa con patrón difuso.



GCDFP15 positivo difuso con expresión en citoplasma.

Caso 3.

Diagnóstico HJM: Carcinoma poco diferenciado.

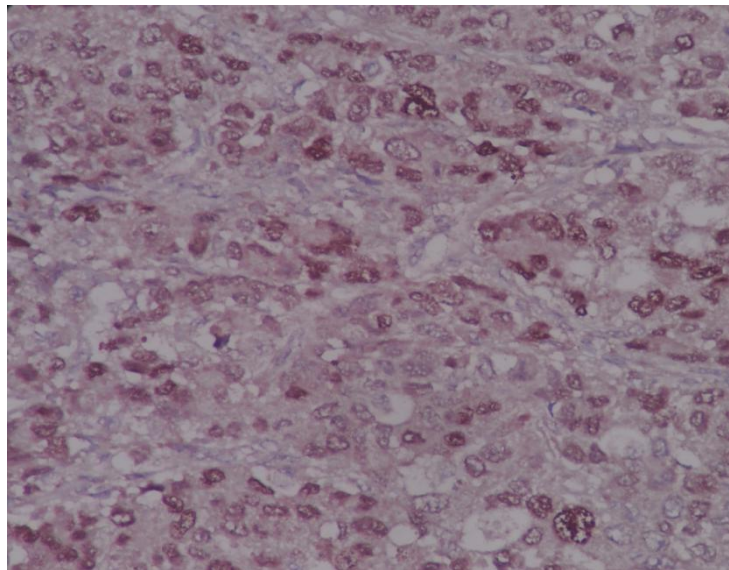
Diagnóstico Patólogo 1: Carcinoma metastásico con células en anillo de sello.

Diagnóstico Patólogo 2: Carcinoma seroso papilar.

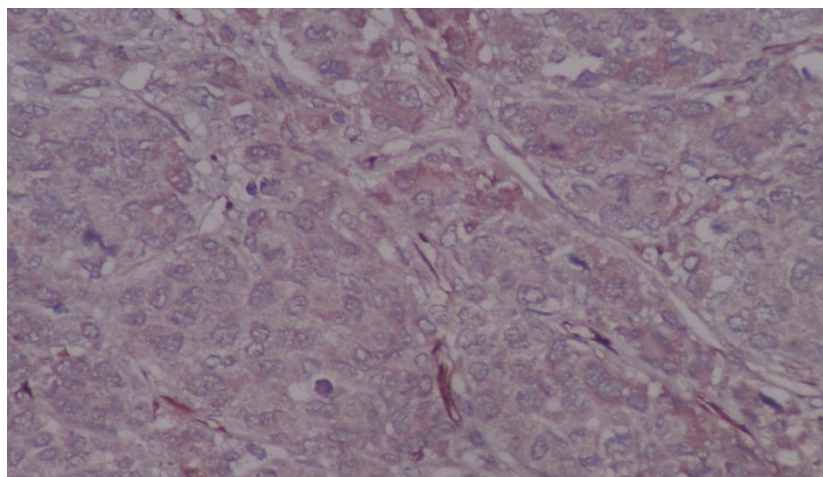
Reporte de inmunohistoquímica: WT1: Negativo, CK20: Negativo, CDX2: Positivo.

Interpretación: Aunque la negatividad de CK20, la expresión nuclear de CDX2 apoya el carcinoma metastásico de probable origen gastrointestinal.

Diagnóstico definitivo: Metástasis de carcinoma con células en anillo de sello (probable origen gástrico).



CDX2 con expresión nuclear.



WT1 negativo.

Caso 4.

Diagnóstico HJM: Carcinoma poco diferenciado.

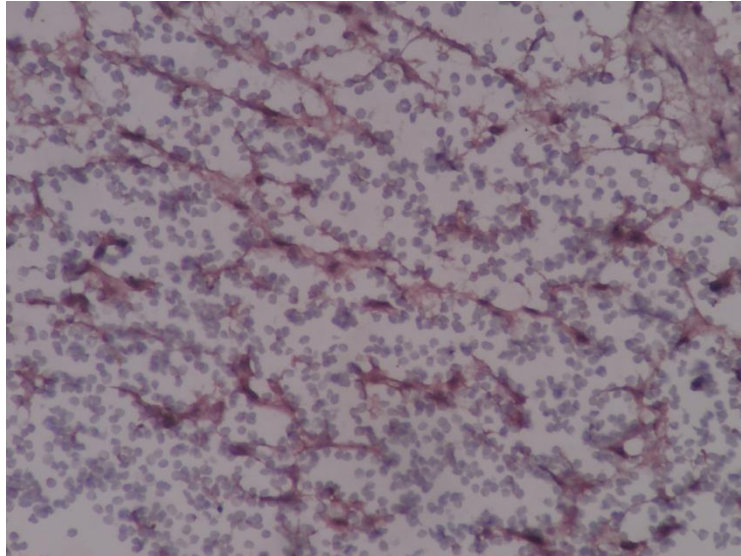
Diagnóstico Patólogo 1: Carcinoma seroso papilar.

Diagnóstico Patólogo 2: Carcinoma de células claras.

Reporte de inmunohistoquímica: WT1: Negativo.

Interpretación: La negatividad nuclear para WT1 descarta el diagnóstico de carcinoma seroso papilar o componente.

Diagnóstico definitivo: Carcinoma de células claras.



WT1 negativo en el componente de células claras.

Caso 5.

Diagnóstico HJM: Carcinoma poco diferenciado.

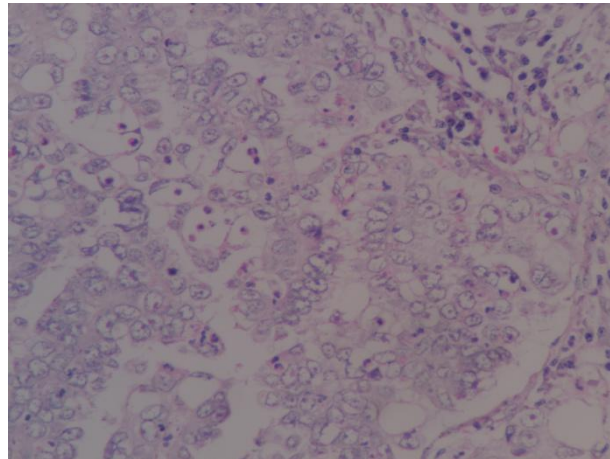
Diagnóstico Patólogo 1: Carcinoma seroso papilar.

Diagnóstico Patólogo 2: Carcinoma de células claras.

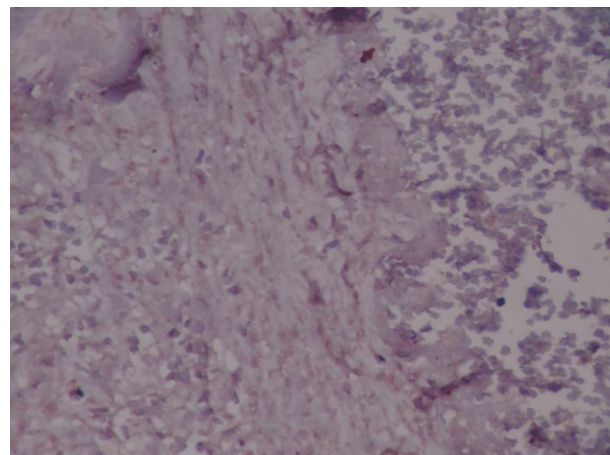
Reporte de inmunohistoquímica:

Interpretación: La negatividad nuclear para WT1 descarta el diagnóstico de carcinoma seroso papilar o componente.

Diagnóstico definitivo: Carcinoma de células claras.



Carcinoma Seroso Papilar con células con citoplasma de aspecto claro.



WT1 negativo en el componente de células claras.

Caso 6.

Diagnóstico HJM: Carcinoma seroso papilar.

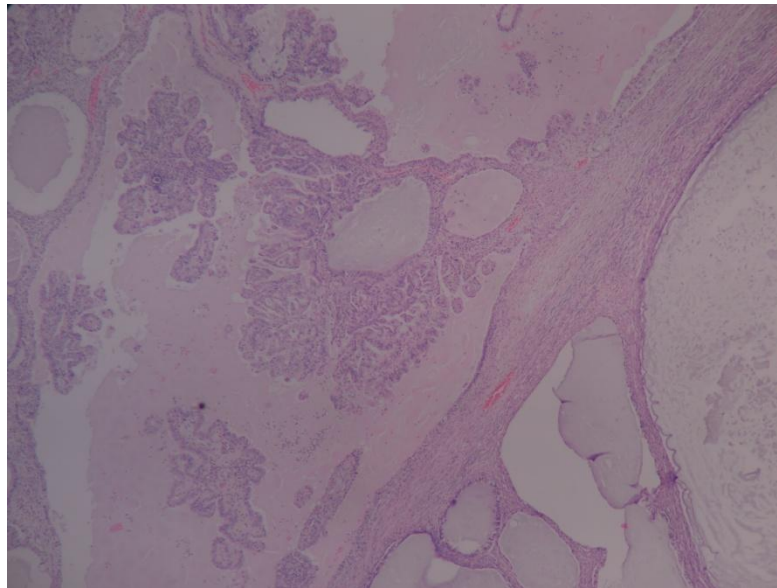
Diagnóstico Patólogo 1: Carcinoma endometriode.

Diagnóstico Patólogo 2: Carcinoma mixto: seroso, mucinoso, endometriode.

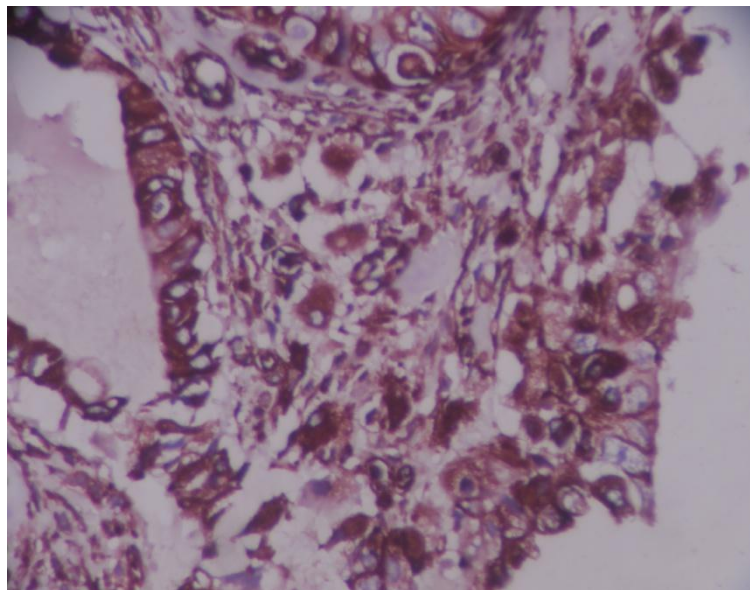
Reporte de inmunohistoquímica: WT1: Negativo, Vimentina: Positivo.

Interpretación: La positividad de membrana sugiere carcinoma endometriode, pero al ser extenso en componente mucinoso, se concluye que es un carcinoma mixto.

Diagnóstico definitivo: Carcinoma mixto: endometriode y mucinoso.



Tumor de ovario con componente papilar y mucinoso.



Vimentina con expresión en membrana celular.

Caso 7.

Diagnóstico HJM: Tumor de células de la granulosa.

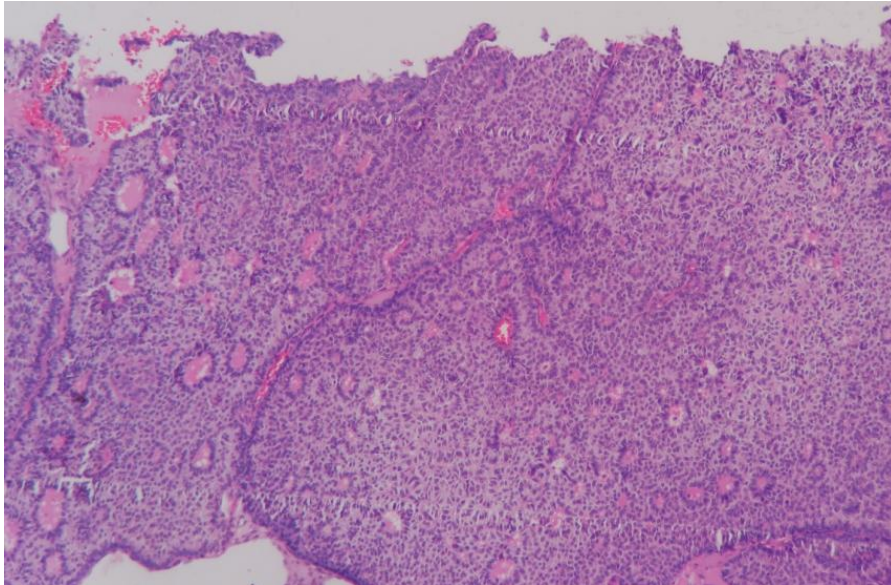
Diagnóstico Patólogo 1: Tumor de células de la granulosa.

Diagnóstico Patólogo 2: Carcinoma endometriode.

Reporte de inmunohistoquímica: Inhibina: Positivo.

Interpretación: La positividad difusa en citoplasma de Inhibina descarta la presencia de carcinoma endometriode.

Diagnóstico definitivo: Tumor de células de la granulosa.



Tumor de Células de la Granulosa con patrón difuso y cuerpos de Call Exner.

Caso 8.

Diagnóstico HJM: Tumor de células de la granulosa.

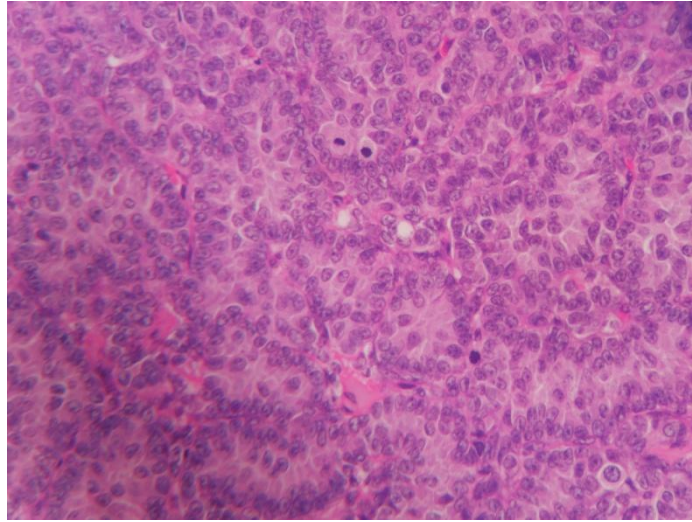
Diagnóstico Patólogo 1: Tumor de células de la granulosa.

Diagnóstico Patólogo 2: Carcinoma endometriode.

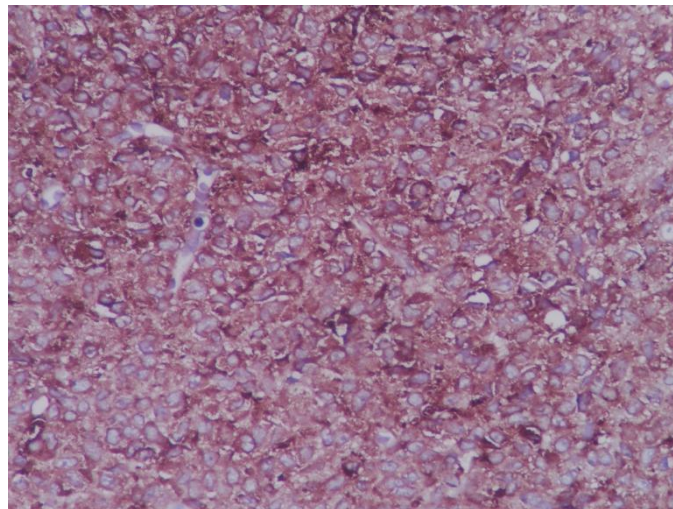
Reporte de inmunohistoquímica: Inhibina: Positivo.

Interpretación: La positividad citoplasmática de Inhibina confirma el diagnóstico de tumor de células de la granulosa.

Diagnóstico definitivo: Tumor de células de la granulosa.



Tumor de Células de la Granulosa (núcleos con barras nucleares).



Inhibina positivo difusa con expresión en citoplasma.

CONCLUSIONES.

La piedra angular para el diagnóstico no solo de tumores de ovario, sino de cualquier lesión en general de basa en la morfología y sus características tanto arquitecturales como citológicas de cada entidad en específico. En la gran mayoría de las lesiones sean o no neoplásicas basta la tinción de hematoxilina y eosina para emitir un diagnóstico de certeza.

El uso de la inmunohistoquímica queda reservado para aquellas neoplasias en donde las características histológicas no orientan hacia un diagnóstico en específico, por lo que se utilizarán solo como apoyo en dichos casos y por ningún motivo sustituirá a la morfología que nos ofrecen las tinciones de histoquímica.

Los carcinomas serosos papilares de alto grado son los principales diagnósticos diferenciales encontrados durante este estudio, ya que estas neoplasias presentan una distorsión total de su arquitectura llegando a tener un patrón sólido, con presencia de necrosis, con un acentuado pleomorfismo celular y atipia nuclear marcada.

El término carcinoma poco diferenciado se aplica cuando no se puede establecer un origen, línea de diferenciación específica o sitio de origen, por lo que se emite este diagnóstico al no tener una buena correlación clínica ya que en una gran mayoría de centros donde se encuentren departamentos de patología, no todos ellos cuentan con laboratorio de inmunohistoquímica.

Los tumores de células de la granulosa implica unos de los principales diagnósticos diferenciales debido a la amplia gama de patrones arquitecturales que poseen y es debido realizar una buena correlación clínico patológica para establecer un diagnóstico de certeza, así el marcador de inmunohistoquímica Inhibina fue utilizado para realizar diagnóstico diferencial.

Otra dificultad diagnóstica es aquella que se refiere a las zonas de células claras, en especial si estos representan un carcinoma de células claras propiamente dicho o solo un componente dentro de un seroso papilar, endometrioide o carcinoma indiferenciado. Hacer una distinción ya que en un carcinoma de células claras verdaderos los marcadores de inmunohistoquímica como los son WT1, Receptores de Estrógenos y p53 son negativos, a diferencia que en lo serosos papilares es WT1 positivo y Receptores de Estrógenos positivos para carcinomas endometrioides.

Las tinciones de inmunohistoquímica son una herramienta de apoyo y bajo ninguna circunstancia se debe considerar su uso para establecer un diagnóstico, sin antes hacer una correlación con la morfología que nos ofrece la tinción de hematoxilina y eosina y los datos clínicos e incluso imagen con los que contemos.

Anteriormente se tendía a diagnosticar muchos carcinomas serosos de ovario de alto grado como carcinomas poco diferenciados o incluso mixtos, el uso de inmunohistoquímica en especial WT1 permite una distinción, ya que mayoría de estos pertenecen a carcinomas serosos papilares.

La mayoría de los carcinomas serosos papilares (80 a 90%) muestran positividad nuclear difusa con WT1, por lo que en casos problemáticos se recomienda el uso de este anticuerpo para ayudar a distinguir un seroso de alto grado de un adenocarcinoma endometriode de alto grado.

Los carcinomas indiferenciados, representan al final un espectro de carcinomas serosos de alto grado por lo que la tinción de WT1 puede ser útil en estos casos.

Los avances en biología molecular e inmunohistoquímica han podido ayudar en la subclasificación de los tumores de ovario de alto grado y gracias a esto demostrar las distinciones genéticas, historia natural de la enfermedad, respuesta a la quimioterapia y pronóstico.

REFERENCIAS.

1. McCluggage WG. My approach to and thoughts on typing of ovarian carcinomas. *J Clin Pathol* 2008; 61: 152–63.
2. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *J Clin Pathol* 2011; 43: 420–432.
3. Nucci M. *Gynecology Oncology. A Volume in the Series Foundations in Diagnostic Pathology* 2009; 393-38.
4. Khush M. Application of immunohistochemistry to gynecologic pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 402-423.
5. Conklin CMJ. Differential diagnosis and clinical relevance of ovarian carcinoma subtypes. *Expert Rev. Obstet. Gynecol.* 2013; 8: 1-16.
6. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *International Journal of Gynecological Pathology* 2008; 172: 161-174.
7. Vang R. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol.* 2009; 16: 267-282.
8. Roth LM. Recent advances in the pathology and classification of ovarian sex cord-stromal tumors. *International Journal of Gynecological Pathology* 2006; 25: 199-215.
9. Gross AL. Precursor lesions of high-grade serous ovarian carcinoma: morphological and molecular characteristics. *Journal of Oncology.* 2010; 9: 1-9.
10. Altman AD. The Diagnostic utility of TP53 and CDKN2A to distinguish ovarian high-grade serous carcinoma from low-grade serous ovarian tumors. *Modern Pathology.* 2013; 26: 1255-1263.
11. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Annals of Oncology.* 2012; 23: 111-117.
12. Salcedo RM. Ovarian undifferentiated carcinoma with voluminous mesenteric presentation. *Surgical Associates.* 2012; 2: 551-554.
13. Kumar V. *Pathologic Basis of Disease.* 2010; 8: 1039-1052.
14. Fujibayashi M. Granulosa cell tumor-like variant of endometrioid carcinoma of the ovarian exhibiting nuclear clearing with biotin activity. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129: 1288-1294.

15. Tafe LJ. Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms. *Modern Pathology*. 2010; 23: 781-789.
16. Tumours of the breast and female genital organs. *Pathology and genetics. World Health Organization Classification of Tumours*. 2003: 113-202.
17. Karnezis AN. Transitional cell-like morphology in ovarian endometrioid carcinoma: morphologic, immunohistochemical and behavioral features distinguishing it from high-grade serous carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol*. 2013; 37: 24-37.
18. Schoolmeester J. Collision tumor of the ovary: adult granulosa cell tumor and endometrioid carcinoma. *International Society of Gynecological Pathologist*. 2012; 31: 538-540.
19. Mansor S. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary mimicking serous borderline tumor: report of a series of cases. *Int. J. Gynecol. Pathol*. 2014; 31: 45-53.

ANEXO 1 DIAGNÓSTICOS HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO				
AÑO	BJ	EDAD	BIOPSIA	DIAGNÓSTICO
2005				
	828	42	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
	2465	49	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	3211	40	LR	Tumor de Células de la Granulosa Adulto
	3587	55	R	Carcinoma Poco Diferenciado
	4724	27	B	Tumor de Células de la Granulosa Juvenil
	5806	60	B	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
2006				
	2711	79	R	Tumor Teca Granulosa
	3282	50	LR	Carcinoma Poco Diferenciado
	3517	54	R	Adenocarcinoma de Células Claras
	4976	60	LR	Tumor de Brenner
	5740	79	R	Tumor de Brenner
	5772	50	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
	5829	17	B	Tumor de Células de la Granulosa Juvenil
	7877	41	R	Psammocarcinoma Seroso Papilar
2007				
	1502	45	R	Carcinoma Poco Diferenciado
	1665	51	R	Adenocarcinoma Endometroide Alto Grado Nuclear 3
	1974	46	R	Carcinoma de Alto Grado de Células Transicionales Bilateral
	2015	49	LR	Tumor de Células de la Granulosa
	2571	49	R	Carcinoma Probablemente Endometroide
	4079	49	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
	5620	34	LR	Tumor de Células de la Granulosa
	6258	44	R	Cistoadenocarcinoma Papilar de Alto Grado
	6364	44	R	Adenocarcinoma de Cels Claras con Patrón Túbulo Quístico

	6565	69	R	Tumor de Células de la Granulosa con Patrón Difuso
	7012	44	R	Tumor de Células de la Granulosa Patrón Mixto
	7566	65	R	Tumor de Brenner Maligno
	7827	15	B	Tumor de Células de la Granulosa Juvenil
2008				
	282	55	LR	Carcinoma de Células Transicionales
	2502	46	R	Carcinoma de Células Transicionales
	2801	48	R	Carcinoma de Células Transicionales
	2957	60	R	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	3394	25	R	Tumor de Células de la Granulosa Juvenil
	3886	78	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	4735	40	R	Tumor de Células de la Granulosa del Tipo Adulto
	5902	53	LR	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	6433	78	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	6477	48	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	6622	66	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	6956	56	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado Bilateral
2009				
	418	50	R	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	1148	49	LR	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	1180	28	B	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
	1370	45	LR	Adenocarcinoma Seroso Papilar Poco Diferenciado
	1518	40	LR	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	1810	51	R	Tumor Epitelial Mixto Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado y Endometroide Poco Diferenciado
	1826	54	B	Tumor de Células de la Granulosa y Fibrotecoma
	2475	35	B	Neoplasia Maligna Con Patrón Papilar (Agua)
	2724	44	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	2842	50	LR	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado

3900	41	B	Tumor Epitelial Mixto Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto grado y Endometroide Poco Diferenciado
3949	24	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
4072	58	LR	Carcinoma Seroso de Alto Grado (Poco Diferenciado)
4188	40	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
4521	37	R	Carcinoma Poco Diferenciado con Patrón Papilar
4711	51	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
4776	39	R	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
5390	49	R	Adenocarcinoma de Tipo Endometroide Poco Diferenciado
5393	43	R	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
5560	28	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar
5612	49	B	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
6056	55	B	Implantes de Adenocarcinoma Poco Diferenciado
6464	37	B	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
6482	43	LR	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
6775	41	LR	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
6872	59	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
7072	46	B	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
7289	41	B	Foco de Carcinoma Poco Diferenciado
7648	48	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
7736	53	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
8159	65	R	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
2010			
895	50	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
2289	52	R	Tumor de Células de la Granulosa Tipo Adulto
2324	51	B	Ovario con Infiltración por Adenocarcinoma Poco Diferenciado
2635	46	R	Tumor de Cels de la Granulosa Tipo Adulto
2725	51	R	Tumor Epitelial Mixto Adenoca de Endometrio Poco Dif y Seroso Papilar de Alto Grado
2897	48	B	Adenocarcinoma Seroso Micropapilar de Alto Grado

2917	31	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
3084	40	B	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
3174	44	R	Tumor de Células de la Granulosa de Tipo Juvenil
4299	47	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
4420	54	B	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
4621	48	R	Tumor de Células de la Granulosa de Tipo Adulto
4972	38	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
5134	38	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
5296	39	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
5314	54	LR	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado

ANEXO 2 DIAGNÓSTICOS PATÓLOGO 1				
AÑO	BJ	EDAD	BIOPSIA	DIAGNÓSTICO
2005				
	828	42	R	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	2465	49	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	3211	40	LR	Tumor de Células de la Granulosa Adulto
	3587	55	R	Carcinoma Poco Diferenciado
	4724	27	B	Tumor de Células de la Granulosa Juvenil
	5806	60	B	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
2006				
	2711	79	R	Tumor Células de la Granulosa
	3282	50	LR	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	3517	54	R	Adenocarcinoma Endometroide
	4976	60	LR	Tumor de Brenner
	5740	79	R	Tumor de Brenner
	5772	50	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
	5829	17	B	Tumor de Células de la Granulosa Juvenil
	7877	41	R	Psammocarcinoma Seroso Papilar
2007				
	1502	45	R	Metastásis de Carcinoma de Mama
	1665	51	R	Adenocarcinoma Endometroide Alto Grado Nuclear 3
	1974	46	R	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	2015	49	LR	Tumor de Células de la Granulosa
	2571	49	R	Carcinoma Probablemente Endometroide
	4079	49	R	Carcinoma Metastásico con Células en Anillo de Sello
	5620	34	LR	Tumor de Células de la Granulosa
	6258	44	R	Cistoadenocarcinoma Papilar de Alto Grado
	6364	44	R	Adenocarcinoma de Células Claras

	6565	69	R	Tumor de Células de la Granulosa con Patrón Difuso
	7012	44	R	Tumor de Células de la Granulosa Patrón Mixto
	7566	65	R	Tumor de Brenner Maligno
	7827	15	B	Tumor de Células de la Granulosa Juvenil
2008				
	282	55	LR	Carcinoma de Células Transicionales
	2502	46	R	Carcinoma de Células Transicionales
	2801	48	R	Carcinoma de Células Transicionales
	2957	60	R	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	3394	25	R	Tumor de Células de la Granulosa Juvenil
	3886	78	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	4735	40	R	Tumor de Células de la Granulosa del Tipo Adulto
	5902	53	LR	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	6433	78	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	6477	48	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	6622	66	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	6956	56	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado Bilateral
2009				
	418	50	R	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	1148	49	LR	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	1180	28	B	Metastásis con Células en Anillo de Sello
	1370	45	LR	Adenocarcinoma Seroso Papilar Poco Diferenciado
	1518	40	LR	Adenocarcinoma Endometroide
	1810	51	R	Tumor Epitelial Mixto Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto grado y Endometroide Poco Diferenciado
	1826	54	B	Tumor de Células de la Granulosa
	2475	35	B	Neoplasia Maligna Con Patrón Papilar (Agua)
	2724	44	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	2842	50	LR	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado

3900	41	B	Tumor Epitelial Mixto Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto grado y Endometroide Poco Diferenciado
3949	24	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
4072	58	LR	Carcinoma Seroso de Alto Grado (Poco Diferenciado)
4188	40	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
4521	37	R	Carcinoma Poco Diferenciado con Patrón Papilar
4711	51	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
4776	39	R	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
5390	49	R	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
5393	43	R	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
5560	28	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar
5612	49	B	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
6056	55	B	Carcinoma Seroso de Alto Grado
6464	37	B	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
6482	43	LR	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
6775	41	LR	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
6872	59	R	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
7072	46	B	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
7289	41	B	Foco de Carcinoma Poco Diferenciado
7648	48	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
7736	53	R	Metastásis Carcinoma de Mama
8159	65	R	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
2010			
895	50	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
2289	52	R	Tumor de Células de la Granulosa Tipo Adulto
2324	51	B	Ovario con Infiltración por Adenocarcinoma Poco Diferenciado
2635	46	R	Tumor de Células de la Granulosa Tipo Adulto
2725	51	R	Tumor Epitelial Mixto Adenoca de Endometrio Poco Dif y Seroso Papilar de Alto Grado
2897	48	B	Adenocarcinoma Seroso Micropapilar de Alto Grado

2917	31	R	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
3084	40	B	Adenocarcinoma Endometroide
3174	44	R	Tumor de Células de la Granulosa de Tipo Juvenil
4299	47	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
4420	54	B	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
4621	48	R	Tumor de Células de la Granulosa de Tipo Adulto
4972	38	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
5134	38	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
5296	39	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
5314	54	LR	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado

ANEXO 3 DIAGNÓSTICOS PATÓLOGO 2

AÑO	BJ	EDAD	BIOPSIA	DIAGNÓSTICO
2005				
	828	42	R	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado Sólido
	2465	49	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	3211	40	LR	Endometroide vs Granulosa
	3587	55	R	Carcinoma Poco Diferenciado
	4724	27	B	Endometroide vs Granulosa
	5806	60	B	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
2006				
	2711	79	R	Endometroide vs Granulosa
	3282	50	LR	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	3517	54	R	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	4976	60	LR	Transicional Alto Grado
	5740	79	R	Carcinoma Poco Diferenciado
	5772	50	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
	5829	17	B	Carcinoma Poco Diferenciado
	7877	41	R	Psammocarcinoma Seroso Papilar
2007				
	1502	45	R	Endometroide vs Granulosa
	1665	51	R	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	1974	46	R	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	2015	49	LR	Tumor de Células de la Granulosa
	2571	49	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
	4079	49	R	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado Sólido/Células Claras
	5620	34	LR	Tumor de Células de la Granulosa
	6258	44	R	Cistoadenocarcinoma Papilar de Alto Grado
	6364	44	R	Adenocarcinoma de Células Claras

	6565	69	R	Endometroide vs Granulosa
	7012	44	R	Endometroide vs Granulosa
	7566	65	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
	7827	15	B	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
2008				
	282	55	LR	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	2502	46	R	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	2801	48	R	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	2957	60	R	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	3394	25	R	Tumor de Células de la Granulosa Juvenil
	3886	78	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	4735	40	R	Tumor de Células de la Granulosa del Tipo Adulto
	5902	53	LR	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	6433	78	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	6477	48	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	6622	66	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	6956	56	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
2009				
	418	50	R	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	1148	49	LR	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	1180	28	B	Metastásis con Células en Anillo de Sello
	1370	45	LR	Adenocarcinoma Seroso Papilar Poco Diferenciado
	1518	40	LR	Carcinoma Seroso con Células Claras
	1810	51	R	Carcinoma Seroso Papilar
	1826	54	B	Tumor de Células de la Granulosa
	2475	35	B	Neoplasia Maligna Con Patrón Papilar (Agua)
	2724	44	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	2842	50	LR	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado

	3900	41	B	Carcioma Seroso Papilar
	3949	24	R	Carcinoma Endometroide
	4072	58	LR	Carcinoma Seroso Papilar
	4188	40	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	4521	37	R	Carcinoma Seroso Papilar
	4711	51	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	4776	39	R	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	5390	49	R	Carcinoma Endometroide
	5393	43	R	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	5560	28	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar
	5612	49	B	Carcinoma de Células Claras
	6056	55	B	Carcinoma Seroso de Alto Grado
	6464	37	B	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	6482	43	LR	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	6775	41	LR	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	6872	59	R	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	7072	46	B	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
	7289	41	B	Foco de Carcinoma Poco Diferenciado
	7648	48	R	Adenocarcinoma Endometroide
	7736	53	R	Carcinoma Metastásico
	8159	65	R	Adenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
2010				
	895	50	R	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	2289	52	R	Tumor de Células de la Granulosa Tipo Adulto
	2324	51	B	Ovario con Infiltración por Adenocarcinoma Poco Diferenciado
	2635	46	R	Tumor de Células de la Granulosa Tipo Adulto
	2725	51	R	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado
	2897	48	B	Adenocarcinoma Seroso Micropapilar de Alto Grado

2917	31	R	Carcinoma de Células Claras
3084	40	B	Mixto: Seroso Mucinoso y Endometroide
3174	44	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado con Células en Anillo de Sello
4299	47	R	Adenocarcinoma Endometroide
4420	54	B	Adenocarcinoma Poco Diferenciado Metastásico de Mama
4621	48	R	Tumor de Células de la Granulosa de Tipo Adulto
4972	38	R	Carcinoma Seroso Papilar de Alto Grado/Transcional
5134	38	R	Adenocarcinoma Poco Diferenciado
5296	39	R	Carcinoma de Células Claras
5314	54	LR	Cistoadenocarcinoma Seroso Papilar de Alto Grado

