





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO “  
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE ANATOMIA PATOLOGICA

**ASOCIACIÓN DE LA EXPRESION DE MARCADORES TUMORALES EGFR Y  
HER 2 NEU Y EL GRADO HISTOLÓGICO DE LAS NEOPLASIAS EPITELIALES  
DEL OVARIO**

PRESENTA

**DRA. OLGA JOHNSON PONCE**

ASESOR

DR. CUAUHTEMOC OROS OVALLE

CO - ASESOR

DRA. MA. DEL PILAR FONSECA LEAL

© copyright

FEBRERO 2019

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIDAD EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

**TÍTULO** DE TESIS: ASOCIACIÓN DE LA EXPRESION DE MARCADORES  
TUMORALES EGFR Y HER 2 NEU Y EL GRADO HISTOLÓGICO DE LAS  
NEOPLASIAS EPITELIALES DEL OVARIO

Comentario [oj1]:

PRESENTA  
DRA. OLGA JOHNSON PONCE

Asesor de tesis <b>Dr. Cuauhtémoc Oros Ovalle</b>	
Co – asesor (Asesor metodológico) <b>M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal</b>	

Sinodales	
M.C. Dra. Nadia Judith Gómez Hernández	
Dra. Marycarmen Gutierrez Gil.	
Dr. David Miguel Martinez Galla	



## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Los carcinomas de ovario son la segunda neoplasia maligna más común del tracto genital femenino. En los Estados Unidos es responsable de más muertes por cáncer que todos los demás tumores de origen ginecológico. Los tumores epiteliales malignos son el tipo más frecuente de carcinoma ovárico y comprenden casi el 90% de los casos. Los actuales tratamientos en carcinomas de alto grado siguen sin mejorar la sobrevida global de las pacientes **OBJETIVO:** El presente estudio evalúa la asociación entre la expresión por reacción de inmunohistoquímica del HER2/ Neu, un factor de la familia de los factores de crecimiento epidérmico y del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR por sus siglas en Inglés) y los tumores epiteliales del ovario, y si se asocia con el grado del tumor. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó el estudio Inmunohistoquímica de la expresión de dos biomarcadores EGFR y HER2/Neu en los casos de tumores epiteliales malignos de ovario diagnosticados en el Departamento de Patología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, del 2005 al 2015. **RESULTADOS:** Se encontraron un total de 526 tumores de ovario, 106 correspondieron a tumores epiteliales malignos de ovario (20.15%), 326 tumores epiteliales benignos (61.97%), tumores germinales 90 (17.11%) y tumores de cordones sexuales 4 (0.76%). De los 106 carcinomas epiteliales solo 60 casos cumplieron con los criterios de inclusión, y clasificados en alto y bajo grado de acuerdo a los criterios de la OMS. Se realizó el estudio de inmunohistoquímica con los marcadores HER2/ neu y EGFR. Para evaluar la asociación entre la sobreexpresión de Her2/Neu y de EGFR y el grado histológico de las neoplasias epiteliales malignas de ovario se analizó un modelo de regresión logística multivariable, no encontrando una asociación significativa entre el grado de diferenciación histológica y la expresión de estos marcadores

**CONCLUSIONES:** La expresión de los marcadores de inmunohistoquímica HER/2 neu y EGFR no tienen asociación con el grado histológico de los tumores

**Comentario [FL2]:** ¿requiere mayúsculas?

En trabajos previos encontré que siempre lo ponen en mayúsculas.

**Comentario [oj3]:**



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Anatomía Patológica

epiteliales de ovario y no pueden ser utilizados como un marcador de grado histológico.



## ÍNDICE

RESUMEN .....	I
DEDICATORIAS .....	VI
AGRADECIMIENTOS .....	VII
ANTECEDENTES .....	1
JUSTIFICACIÓN .....	11
HIPÓTESIS .....	12
OBJETIVOS .....	13
SUJETOS Y MÉTODOS .....	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	16
ÉTICA .....	19
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN .....	24
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	24
CONCLUSIONES .....	25
BIBLIOGRAFÍA .....	26
ANEXOS .....	29



## ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Variables .....	15
---------------------------	----

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

Tabla 1 Características de edad y distribución por tipo de tumor y grado histológico de los casos estudiados.....	18
---	----

Tabla 2.- Resultados de análisis entre expresión de EGFR, HER2/neu, edad, y tipo histopatológico con el grado histológico del tumor.....	20
--	----

Gráfica 1. Distribución de los casos por tipo histológico de tumor.....	19
---	----

Grafica 2. Distribución de casos por grado histológico.....	19
---	----

Grafica 3. Casos con positividad a HER2/neu y a EGFR.....	21
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

IHQ: Inmunohistoquímica

HER2/ neu: receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano

EGFR: receptor 1 del factor de crecimiento epidérmico humano

TKI's: Inhibidor de Tirosina Cinasa (por sus siglas en inglés)

WHO: World Health Organization



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Anatomía Patológica



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Anatomía Patológica

## **DEDICATORIAS**

A mis padres y hermanos por ser mi apoyo y ejemplo.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Anatomía Patológica

### **AGRADECIMIENTOS**

A mis maestros: Dr. Cuauhtémoc Oros, Dr. Benjamín Moncada González, Dra. Nadia Gómez, Dr. Reynaldo Falcón, Dra. Claudia Peña, Dr. David Martínez y Dra. Mary Carmen Gutiérrez, por sus enseñanzas y paciencia para lograr el objetivo de convertirme en especialista.

A todo el personal del Departamento de Patología, ya que sin ellos nada funcionaría.

¡Gracias!





## 1. ANTECEDENTES.

Los carcinomas de ovario son la segunda neoplasia maligna más común del tracto genital femenino. En los Estados Unidos es responsable de más muertes por cáncer que todos los demás tumores de origen ginecológico<sup>(1, 2)</sup>. Los tumores epiteliales malignos son el tipo más frecuente de carcinoma ovárico y comprenden casi el 90% de los casos<sup>(3,4)</sup>.

La hipótesis de la estimulación hormonal propone que el exceso de estimulación androgénica del epitelio ovario lleva a un aumento de riesgo.<sup>(5)</sup>

Actualmente existe un nuevo modelo de patogénesis del carcinoma de epitelial de ovario, en el cual se divide a los tumores epiteliales en dos grandes categorías: Tumores Tipo I y Tumores Tipo II, basados en sus características clinicopatológicas, cambios genéticos y moleculares. Fig. 2, 3 y 4<sup>(7)</sup>

Hace ya más de una década que se propuso este modelo dual para la carcinogénesis epitelial del ovario, y desde entonces un gran número de estudios histopatológicos y moleculares fueron publicados aportando importantes hallazgos dentro del origen y patogénesis molecular de esta enfermedad.<sup>(7)</sup>

Los nuevos modelos dividen los tumores tipo I dentro de tres categorías

- Tumores relacionados a endometriosis que incluyen en endometrioides, el de células claras y los carcinomas seromucinosos.
- Carcinomas serosos de bajo grado y
- Carcinomas mucinosos y tumores de Brenner malignos.

Los tumores del grupo tipo II están compuestos en su mayor parte por:

- Carcinomas serosos de alto grado, los cuales pueden ser divididos de acuerdo a sus características morfológicas y moleculares.

Los tumores tipo I, se desarrolla de lesiones extra ováricas benignas que posteriormente sufren transformación maligna, mientras que muchos del tipo II se desarrollan de carcinomas intraepiteliales dentro de la salpinge, y como resultado de esto, se diseminan dentro del ovario y sitios extra ováricos, lo cual probablemente se responsable de su comportamiento clínico agresivo.<sup>(7)</sup>



Existen varios factores etiológicos y de riesgo entre los que se incluyen la edad, factores reproductivos, de ovulación y hormonales, inflamación y otros como la dieta, peso, y tabaquismo. <sup>(6)</sup>

El tratamiento de los carcinomas de ovario ha sido basado principalmente en el grado del tumor y su etapa clínica, pero es ahora evidente que el subtipo histológico es igual de importante para el manejo de las pacientes. Los varios subtipos histológicos son diferentes en términos de factores de riesgo, lesiones precursoras, curso clínico, patrones de diseminación, genética molecular, respuesta a la quimioterapia convencional y pronóstico <sup>(3,4)</sup>.

El grupo de tumores del epitelio de superficie representa el 90% de los tumores ováricos y estos a su vez se subclasifican de acuerdo a sus características histológicas en tumores serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras y de células transicionales (tumor de Brenner). La clasificación de los tumores epiteliales actualmente utilizada es la proporcionada por la OMS. (Fig. 1). <sup>(8)</sup>

Otro tipo de carcinomas de ovario son los de tipo hereditario, los cuales se deben de considerar cuando son diagnosticados en pacientes jóvenes con carcinoma seroso epitelial de alto grado o carcinoma de células claras, la posibilidad de una condición hereditaria tal como mutaciones en BRCA1 o 2, o Síndrome de Lynch. Este tipo especial de tumores están asociados con mutaciones de línea germinal y de alteración de genes de reparación del DNA <sup>(9)</sup>.

Los mecanismos de carcinogénesis incluyen el desequilibrio entre los oncogenes, genes supresores de tumores, genes reparadores de DNA, amplificación translocación o mutación específica que producen la activación o sobreexpresión de genes específicos. Por ejemplo, el k-ras se sobre expresa hasta en 30% de los tumores mucinosos, y el oncogén Her 2 Neu, en 34%. Se demostró la respuesta alterada a los distintos péptidos como al receptor de factor de crecimiento epidérmico



(EGFR por sus siglas en Inglés), al factor de crecimiento transformante o a la interleucina 8, además de la inactivación de los genes supresores de tumores. <sup>(5,6)</sup>

La angiogénesis es un componente clave de la función normal de los ovarios durante los años reproductivos. El factor de crecimiento endotelial vascular, desempeña un papel importante en la fisiología y la biología del cáncer de ovario.

El grado histológico y el tipo celular son importantes para el pronóstico y es un área compleja debido a que las características son interdependientes haciendo difícil analizarlas por separado. La mayoría de los carcinomas son serosos y de células claras y son de alto grado independientemente de sistema de graduación utilizado, mientras que los endometrioides y los mucinosos son por lo regular de bajo grado <sup>(6)</sup> El tipo celular no ha sido un factor pronóstico identificado de forma independiente, y como ya se dijo antes, el factor pronóstico al momento del diagnóstico más importante es el grado tumoral.

### **SUBTIPOS DE CARCINOMA EPITELIAL DEL OVARIO**

Las neoplasias epiteliales del ovario son un grupo heterogéneo de tumores, con subtipos que tienen distintas características clinicopatológicas y moleculares. Familiarización con las características morfológicas únicas de cada subtipo, así como las características microscópicas que se superponen entre ellos, permitirá un diagnóstico más exacto de estas neoplasias. La necesidad de una exacta identificación del tipo histológico, así como estudios de inmunohistoquímica y moleculares no es actualmente una rutina diaria en estas neoplasias. Sin embargo, la investigación actual indica que más ensayos clínicos son necesarios para la identificación de biomarcadores en su futuro

Dentro de los carcinomas epiteliales el más común es el carcinoma seroso, seguido por el carcinoma de células claras, y el carcinoma endometriode. El carcinoma mucinoso primario de ovario que anteriormente se consideraba el segundo más común después del carcinoma seroso, se sabe ahora que es mucho



menos común, debido a que la mayoría de estos tumores representan metástasis. <sup>(10)</sup>

### **CARCINOMA SEROSO DE OVARIO**

Los tumores serosos de alto grado son caracterizados por tener patrones sólidos, papilares, glandulares y transicionales. El diagnóstico de los tumores serosos de alto grado es típicamente sencillo, especialmente si hay un patrón papilar predominante con cuerpos de psammoma asociados. El patrón sólido puede causar dificultades diagnósticas en su distinción con un carcinoma endometriode. La tinción inmunohistoquímica con WT1, es característicamente positiva en las neoplasias serosas, mientras que las neoplasias endometrioides son negativas, siendo esta una herramienta útil para el diagnóstico <sup>(11)</sup>

Los carcinomas serosos de alto grado y los tumores serosos de bajo grado representan dos diferentes entidades patológicas más bien que diferentes grados de un mismo tipo de tumor <sup>(12-18)</sup>.

Los carcinomas serosos fueron tradicionalmente gradificados como bien diferenciados, moderadamente diferenciados y pobremente diferenciados. Sin embargo, en el 2004 Malpica et al, propusieron un sistema de dos grados, que únicamente valora la atipia y la actividad mitótica. <sup>(3)</sup> Basados en este Sistema los carcinomas serosos de alto grados son caracterizados por un marcado pleomorfismo nuclear (núcleos tres veces el tamaño de otros) y una actividad mitótica mayor de 12 mitosis por cada 10 campos de alto poder. Los tumores de bajo grado por otra parte, esta caracterizados por células tumorales de tamaño uniforme, ausencia de pleomorfismo nuclea, y actividad mitótica menor de 12 mitosis en 10 campos de alto poder.

Aunque el carcinoma seroso de alto grado se piensa se originan del epitelio de superficie del ovario, o inclusiones quísticas corticales, ninguna lesión precursora ha sido identificada.

Existe evidencia actual que la mayoría de los carcinomas serosos de ovario de alto grado nacen del epitelio del extremo de la fimbria de la trompa de Falopio. Fig. 4 <sup>(19-23)</sup>. Evidencia de esto yace en la detección de carcinoma seroso intraepitelial



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Anatomía Patológica

tubario (CSIT) en mujeres asintomáticas detectadas con la mutación BRCA, así como en la

identificación del CSIT en pacientes con carcinoma de ovario en etapas avanzadas (24-25)

Los carcinomas serosos de bajo grado típicamente están asociados a mutaciones en KRAS, o BRAF, pero mutaciones en HER2, también se han encontrado. Por último, desde un punto de vista clínico, aunque los carcinomas serosos de bajo grado se presentan en mujeres más jóvenes y son resistentes a la quimioterapia, la sobrevida total es mejor que en pacientes con carcinomas serosos de alto grado, mientras que los carcinomas serosos de alto grado responden bien a la quimioterapia de forma inicial las pacientes generalmente tienen recaídas y sucumben ante la enfermedad. Es por esto que buscar marcadores susceptibles de terapia blanco es muy importante para ofrecer tratamientos alternativos a las pacientes. (24-25)

### **ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE**

El carcinoma endometrioide de ovario esta usualmente asociado a con endometriosis o un adenofibroma endometrioide/ limítrofe. El tumor típicamente se presenta como una masa unilateral confinada al ovario, esto es como una etapa I de la enfermedad. El diagnóstico de carcinoma endometrioide en la mayoría de los casos está basado en la presencia de que las glándulas se dispongan espalda con espalda, más bien que un patrón de infiltración e invasión.

Varias características histológicas son vistas en el carcinoma endometrioide, incluyendo mórulas escamoides, diferenciación mucinosa, cambios de células claras, morfología fusiforme y cambios secretores que se pueden confundir con carcinomas de células claras. Los carcinomas endometrioides del ovario están más comúnmente asociados con mutaciones somáticas de la Beta Catenina, y genes del PTEN.



## **CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS**

Los carcinomas de células claras comprenden aproximadamente el 10% de los carcinomas de ovario, y están asociados con endometriosis de forma similar a los adenocarcinomas endometrioides. Los carcinomas de células claras raramente son bilaterales, y los pacientes se

presentan con etapas I o II de la enfermedad por lo general. Histológicamente están caracterizados por presentar patrones sólidos, papilares, y tubuloquisticos. Las papilas son típicamente cortas con centros o tallos fibrovasculares con hialinización y están recubiertas por células en estoperol con citoplasma claro. Los núcleos de los carcinomas de células claras son uniformemente atípicos, con nucléolo grande.

Las alteraciones genéticas moleculares más frecuentes en el carcinoma de células claras incluyen mutaciones de inactivación del dominio interactivo rico en AT 1A (ARID1A), que active la mutación del fosfatidilinositol- 4,5-bisfosfonato 3 cinasa subunidad catalítica alfa. Además de esto los carcinomas de células claras no responden bien a la quimioterapia convencional, contribuyendo a los pobres resultados del tratamiento.

## **CARCINOMA MUCINOSO**

Esta variedad de carcinoma es poco común. La razón del sobre diagnóstico de carcinomas mucinosos primarios de ovario en el pasado fue la falta de medios para distinguir confiablemente los primarios de los metastásico, particularmente de aquellos primarios del sistema gastrointestinal. El mejor entendimiento de las características macroscópicas, morfológicas, e Inmunohistoquímica de los tumores primarios y de los metastásico en las décadas pasadas, ha resultado ahora en un número de reporte de casos mucho menor, llegando a ser tan bajo como un 3%<sup>(26, 19,20)</sup>. Los carcinomas mucinosos de ovario frecuentemente muestran un espectro de cambios que incluyen áreas de cistadenoma y de tumores limítrofes. Los carcinomas mucinosos pueden mostrar dos patrones de invasión, llamados tipo expansivo y tipo infiltrativo. Las alteraciones moleculares en las neoplasias



mucinosos de ovario son limitadas sobre todo y primeramente a mutaciones de KRAS, las cuales pueden ser vistas en tumores benignos, tumores limítrofes y componentes de carcinoma dentro del mismo tumor. El carcinoma mucinoso Etapa I, de tipo intestinal, tiene un pronóstico global favorable, sin embargo, se han reportado recurrencias en estas pacientes. <sup>(26, 19,20)</sup>.

## **CARCINOMA DE CELULAS TRANSICIONALES**

Las neoplasias de células transicionales comprenden aproximadamente 1-2% de todos los tumores de ovario. Estas neoplasias son clasificadas a grosso modo como benigno, limítrofe, tumor de Brenner maligno y carcinomas de células transicionales. El tumor de Brenner maligno se caracteriza por la presencia de epitelio que asemeja a las neoplasias uroteliales y muestra invasión estromal. Mas importantemente, cuando este subtipo es diagnosticado, se deben de reconocer áreas de tumor de Brenner benigno y la metástasis del tracto urinario debe de ser excluida. Estos tumores son típicamente positivos para WT1, lo cual apoya las teorías recientes que son variantes de los carcinomas serosos papilares de alto grado. Los tumores de células transicionales en Etapa I tienen un excelente pronostico a 5 años, mientras que los tumores de Brenner malignos tiene un pronóstico similar a aquellas pacientes con carcinomas serosos de alto grado de etapa avanzada.<sup>(7)</sup>

Los reportes publicados indican que los tumores de Brenner malignos muestran activación de la vía de señalización del P13K/AKT a través del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglas en Ingles), mientras que los tumores de células transicionales con tumores de alto grado con mutaciones del P53. <sup>(19)</sup>

## **MARCADORES TUMORALES**

En las neoplasias epiteliales ováricas uno de los marcadores tumorales de mayor utilidad es el CA 125, una glucoproteína de alto peso molecular localizada en el epitelio celómico fetal y adulto. Se encuentra elevado hasta en 85 % de los carcinomas de ovario cuando se emplea el límite de corte de 35 unidades 7 ml, sobre todo cuando se diagnostica a la paciente en etapas avanzadas, sin embargo



no es un marcador específico del cáncer de ovario y se encuentra elevado en todas las afecciones no oncológicas que cursan con inflamación del peritoneo, por lo cual aunque sigue siendo un marcador útil para el diagnóstico de tumores ováricos es necesario realizar búsqueda de marcadores con mayor especificidad-sensibilidad para el diagnóstico y pronóstico de estas pacientes. <sup>(5)</sup>

## HER2/NEU

El HER2 Neu, (o factor de crecimiento epidérmico tipo 2), ha sido relacionado a una mayor supervivencia de pacientes con tumores ováricos sobre todo del tipo mucinoso, y puede ser un biomarcador potencial para estas pacientes, pero todavía no ha sido suficientemente estudiado. Existen varios estudios como el de KIM SK y colaboradores del 2014 en los cuales se hizo un estudio en 46 casos de tumores mucinosos de ovario y 36 casos de pacientes con tumores mucinosos limítrofes. En los cuales la sobre expresión de Her 2/ Neu estuvo asociada con un patrón de invasión expansivo mas no infiltrativo y un pronóstico más favorable. Los autores sugirieron que el Her 2/Neu puede ser un marcador práctico para la categorización histopatológica y un marcador pronóstico en los tumores mucinosos de ovario. <sup>(27)</sup>

El estudio de Marwah N y cols. En 2007, midió la sobreexpresión de Her 2/ Neu en varios tipos de tumores ováricos (75 pacientes, de las cuales 50 tuvieron lesiones malignas y 25 benignas) y concluyeron que la expresión de Her 2/Neu y su asociación con tumores de ovario de alto grado fue significativa, aunque la intensidad de esta positividad no correlaciono con el grado del Tumor. <sup>(28)</sup>

Wang DP y colaboradores hicieron un estudio en 1992 sobre la expresión de EGFR y HER 2 en tumores epiteliales de ovario, concluyendo que están relacionados con tanto su grado de diferenciación histológica como una etapa clínica avanzada. <sup>(29)</sup>

Otros estudios han sido realizados con proteínas como p53 y HER2/Neu, los cuales han concluido también que las presencias de estos marcadores están asociados a un peor pronóstico, así como un mayor grado tumoral. <sup>(29-30)</sup>



La evaluación de la expresión del Her-2/Neu es evaluada de acuerdo a las guías y recomendaciones ya establecidas para el carcinoma de mama. Score 0 y 1+ es interpretado como negativo, y 2+ como indeterminado y 3+ como positivo.  
(29-30)

### **RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (EGFR)**

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglas en Ingles) participa en la oncogénesis mediante la inducción de proliferación celular, movilidad celular y la angiogénesis y mediante la inhibición de la apoptosis. Esta activación puede ser debida a diferentes anomalías, incluyendo incremento de la expresión de su ligando. La expresión de dicho factor es un indicador de mal pronóstico en diferentes tipos de tumores. Parece ser también que indica un pobre pronóstico en tumores de cabeza y cuello, esófago, estómago, vejiga y ovario. Debido a su papel

en la oncogénesis y su valor pronóstico el EGFR puede llegar a ser un blanco terapéutico cuando se comprueba su sobreexpresión en este tipo de neoplasias.  
(31)

Actualmente el EGFR se estudia como un posible punto de terapia blanco para diferentes tipos de tumores. El receptor como se mencionó anteriormente ha sido identificado en una gran variedad de tumores incluyendo mama, cabeza y cuello, próstata y carcinoma de células pequeñas del pulmón.<sup>(32)</sup> La expresión del EGFR en las células tumorales es variable, y la expresión más alta de este marcador ha sido encontrada en tumores de cabeza y cuello. La realización del estudio de Inmunohistoquímica del EGFR se realiza de acuerdo a los parámetros establecidos por la Casa Comercial que provee el reactivo. La evaluación del estatus de expresión del EGFR es definida como una tinción café de la membrana y/o citoplasmática en las células tumorales, la cual varía de intensidad. La positividad



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Anatomía Patológica

para la expresión del EGFR es tomada como cualquier tinción sobre el nivel del fondo, incluyendo las células que no son teñidas en toda su circunferencia (circunferencia parcial o completamente teñida). El porcentaje de células teñidas necesarias para considerarse una inmunoreacción positiva es mayor o igual al 1% de todas las células tumorales. La tinción menor del 1% es tomada como negativa. El sistema de Score de All red para la evaluación de la expresión de receptores de hormonas esteroideas en el carcinoma de mama sirve como patrón de expresión para la evaluación del EGFR, toda vez que este receptor comparte las mismas características del HER 2/Neu, y ambos pertenecen a la misma familia de protooncogenes. <sup>(29-30)</sup>



### **JUSTIFICACIÓN.**

En México se registraron 2907 casos de cáncer de ovario en el 2003, lo que represento un 2.64 % de todos los tumores ginecológicos. Este padecimiento se presenta en todos los grupos de edad, pero su incidencia aumenta con esta. El grupo de 50 a 54 años tiene 11.4% de los casos, seguido por el de 45 a 49 años con un 10.5%.

Los tumores de ovario son una causa importante de muerte siendo la segunda causa más importante después del cáncer cervicouterino y del cáncer de mama. Es importante contar con factores pronósticos, de vigilancia, así como la búsqueda de nuevos puntos de terapia blanco para estos tipos de neoplasias.

La evaluación de la sobreexpresión de los marcadores HER/ 2 Neu, y EGFR están siendo estudiados como posibles puntos de terapia blanco, así como marcadores Inmunohistoquímica que se asocian con un peor pronóstico.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Anatomía Patológica

### **HIPÓTESIS.**

La sobreexpresión de Her2/neu y de EGFR se asocia con un mayor grado histológico de los tumores epiteliales malignos del ovario.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Anatomía Patológica

## **OBJETIVOS.**

### **Objetivo general:**

Evaluar la asociación entre la sobreexpresión de Her2/Neu y de EGFR y el grado histológico de las neoplasias epiteliales malignas de ovario.

### **Objetivos específicos:**

Evaluar si existe asociación entre la sobreexpresión de Her 2 /Neu y un mayor grado histológico del tumor

Evaluar si existe asociación entre la sobreexpresión de EGFR y un mayor grado histológico del tumor.

### **Objetivos secundarios:**

Evaluar si existe asociación entre la sobreexpresión de Her2/Neu con algún tipo de tumor específico

Evaluar si existe asociación entre la sobreexpresión de EGFR con algún tipo de tumor específico

Describir la frecuencia y edad de los tumores epiteliales malignos de ovario de los casos archivados en el departamento de patología.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Anatomía Patológica

## **SUJETOS Y MÉTODOS.**

**LUGAR DE REALIZACIÓN:** Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, en San Luis Potosí, San Luis Potosí.

**UNIVERSO DE ESTUDIO:** Pacientes con diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario registrados en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central “Ignacio Morones prieto “

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

Inclusión:

- Diagnóstico histopatológico de carcinoma epitelial de ovario.
- Disponibilidad de bloques de parafina en el servicio

Exclusión:

- Casos en los que no se disponga de los bloques de parafina.

### **VARIABLES EN EL ESTUDIO**

- Variables Dependientes: Grado y tipo histológico del tumor epitelial del ovario.
- Variable Independiente: Inmunoexpresión de HER 2/neu y de EGFR.
- Variables de confusión/sociodemográficas: grado histológico, tamaño tumoral y edad del paciente.



<b>Tabla 1. Variables</b>				
<b>Dependiente</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
	Grado histológico de la neoplasia epitelial	Bajo grado Alto grado	-	Nominal
<b>Independiente</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Inmunoexpresión de HER2/neu</b>	Presencia de inmunoreacción en las células neoplásicas con patrón membranar completa	<10%= <b>Negativo</b> + 10%= <b>Positivo</b>	0 1	Nominal
<b>Inmunoexpresión de EGFR</b>	Presencia de inmunoreacción en las células neoplásicas con patrón membranar completo	<b>Positivo</b> <b>Negativo</b>	0 1	Nominal
<b>Histología del tumor</b>	<b>Tipo de tumor de acuerdo a la clasificación de la OMS</b>	<b>Mucinoso</b> <b>Seroso</b> <b>Endometrioides</b> <b>Limitrofes</b>	Mucinoso 1 Seroso 2 Endom. 3 Limitrofe 4	Nominal
<b>Variables de confusión / sociodemográficas</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Edad</b>	Años cumplidos por el paciente	1-99	Años	Continua



**TIPO DE MUESTREO.** Se seleccionaron de manera consecutiva los casos con diagnóstico de carcinoma colorrectal en los registros del laboratorio de patológica, comprendido del 1 de enero de 2005 a 01 de mayo del 2015.

#### **MATERIAL Y MÉTODOS.**

1. Se obtuvo la aceptación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” para la recolección de datos del Sistema Estandarizado del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, de los pacientes que tuvieran un informe histopatológico de carcinoma epitelial de ovario, comprendido del 01 de enero del 2005 al 01 de mayo del 2015.

2. Se recabaron y evaluaron la calidad de las muestras de tejido de las piezas quirúrgicas de los pacientes diagnosticados con carcinoma epitelial del ovario.

3. Se realizaron dos cortes histológicos en promedio para la aplicación de la técnica de inmunohistoquímica:

- Se realizaron cortes de 3-4 micras, que se mantienen en desparafinado por 12 horas a una temperatura de 60°. Posteriormente se mantienen a temperatura ambiente para colocarlos en xileno (10 minutos) con hidratación progresiva pasando por alcoholes absoluto, 96°, 80° y agua destilada.
- Con la colocación del buffer de desenmascaramiento Diva Decloacker, Biocare® con empleo de olla de presión automatizada (Decloacker Chamber, Biocare®)
- Agua destilada por 5 min, con exposición a H3O3 por 15min, enjuagándolos posteriormente y colocar Buffer TBS.



- Los anticuerpos EGFR, y HER 2/neu se colocaron en cámara húmeda por 40min.
  - Se realiza enjuague con TBS y se contra tiñeron con hematoxilina.
5. Posterior a un análisis de concordancia inter e intraobservador, se determinó la expresión de HER 2/neu y EGFR en los cortes histológicos del tumor. La evaluación de los cortes se realizó por microscopía de luz y la expresión nuclear de las células tumorales fue recabada en escala cuantitativa, categorizándola como negativo o positivo de acuerdo a los estándares del anticuerpo.
6. Se analizaron los datos y se hicieron inferencias estadísticas de los resultados obtenidos.



## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete Rcmdr versión 2.1-4 del software R versión 3.1.2 (14), con nivel de confianza al 95%. Se evaluó la normalidad de la distribución mediante la prueba de Shapiro Wilk. Las variables continuas se dependiendo como promedio  $\pm$  DE, las discretas como frecuencias (%).

Para verificar el objetivo primario se utilizó la prueba t-student, con un nivel de confianza del 95%.

Para evaluar la asociación entre la sobreexpresión de Her2/Neu y de EGFR y el grado histológico de las neoplasias epiteliales malignas de ovario se analizó un modelo de regresión logística multivariable.



## ÉTICA.

Investigación sin riesgo. En el presente estudio no será necesario hacer partícipe a los pacientes de manera directa, ya que será basado en los informes histopatológicos y los bloques de parafina disponibles en archivo. Cada caso se identificará con el número de quirúrgico asignado, y los datos de cada uno de ellos se manejarán con estricta confidencialidad. Por lo tanto, no se precisará obtener el consentimiento informado. Todos los datos, se mantuvieron en estricta confidencialidad y se hicieron todos los esfuerzos necesarios para que la información no pueda ser relacionada con la persona de quien proviene, conforme a lo referido por las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS); (2017:41), la Declaración de la 18ª Asamblea Mundial de Helsinki, Finlandia, en su revisión 2013, (46) y a la NOM-012-SSA3-2012.

Durante todo el proceso se siguió en forma estricta la metodología y buenas prácticas clínicas que marca el manual de bioseguridad del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.



## RESULTADOS.

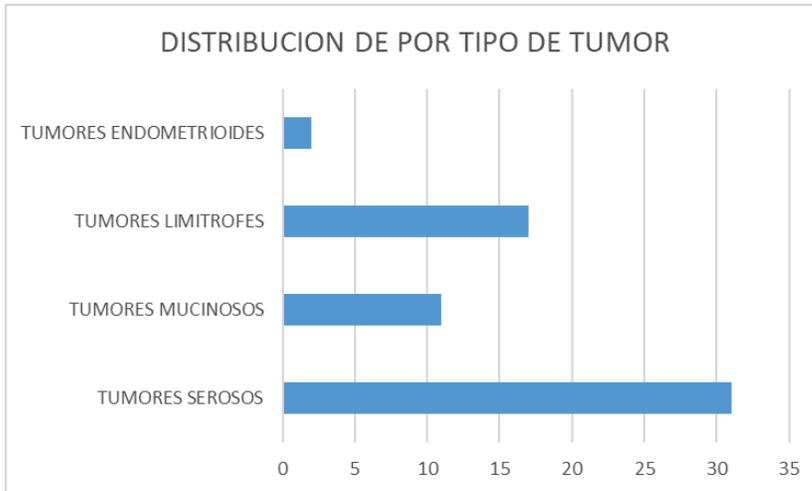
### Características de la población de estudio

Se identificaron en total 105 casos con diagnóstico histopatológico de neoplasias epitelial maligna de ovario (carcinoma seroso, carcinoma mucinoso, endometriode, limítrofe, todos de bajo y alto grado), en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” durante el periodo de 2005 al 2015. No fueron incluidos 45 casos por falta de material (el paciente había solicitado el mismo, y bloques no existentes por haberse perdido durante el incendio y las inundaciones del departamento). De los 60 casos restantes el promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 41 años, con un intervalo de 16 a 80 años. (Tabla 2).

EDAD (años)	41 ± 14.4 (16 – 80)
DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO	
1.- TUMORES MUCINOSOS	11 (18)
2.- TUMORES SEROSOS	31 (51)
3.- TUMORES ENDOMETRIOIDES	2 (3)
4.- TUMORES LIMITROFES	17 (28)
GRADO HISTOLOGICO	
0= BAJO GRADO	38 (62.3)
1= ALTO GRADO	23 (37.7)
EGFR	
0 = NEGATIVO	49 (80.3)
1= POSITIVO	12 (19.7)
HER 2 NEU	
0 = NEGATIVO	22 (36)
1= POSITIVO	39 (64)

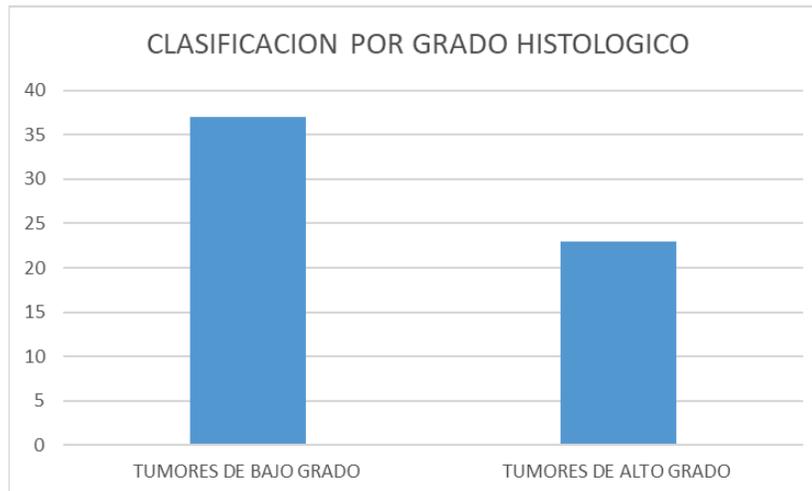
Tabla 2.- Características de edad y distribución por tipo de tumor y grado histológico de los casos estudiados.

En el estudio histológico se analizó el grado de diferenciación histológica de los tumores y se identificaron 11 tumores mucinosos, 31 tumores serosos, 2 tumores endometrioides y 17 tumores limítrofes. (Grafica 1).



Gráfica 1. Distribución de los casos por tipo histológico de tumor.

Del total de estos casos 37 fueron tumores de bajo grado y 23 fueron de alto grado. (Gráfica 2).



Gráfica 2. Distribución de casos por grado histológico.



El estudio de inmunohistoquímica con HER2/neu fue positivo en 39 casos (64%) y el EGFR fue positivo en 12 casos únicamente (19.7%). (Tabla3)

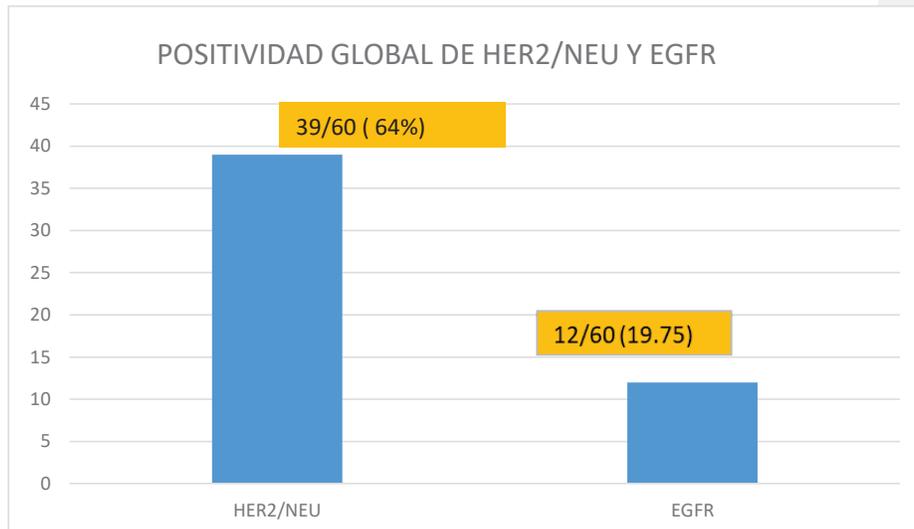
En relación con el grado de diferenciación histológica el HER2/neu fue positivo en 27 de los 37 casos de tumores de bajo grado (71%) y en 12 de los 23 casos de alto grado histológico (52%) sin embargo no hubo significancia estadística ( $p > 0.05$ ).

En cuanto al EGFR este resultado positivo en 9 de los 37 casos de tumores de bajo grado (23.7 %) y en 3 de los 23 casos de alto grado (13 %), y no se encontró relación estadísticamente significativa entre la sobreexpresión de EGFR y el grado de diferenciación histológica ( $p > 0.05$ ). (Tabla 2 Y Gráfica 2 y Grafica 3)

VARIABLES	0= BAJO GRADO n = 38	1= ALTO GRADO n = 23	p
EDAD (años)	39.8 ± 13.6 (16 – 69)	45.1 ± 15.4 (19 – 80)	NS
HER 2 NEU			
0 = NEGATIVO	11 (29)	11 (48)	NS
1= POSITIVO	27 (71)	12 (52)	
EGFR			
0 = NEGATIVO	29 (76.3)	20 (87)	NS
1= POSITIVO	9 (23.7)	3 (13)	
DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO			
1.- TUMORES MUCINOSOS	7 (18.4)	4 (17.4)	NS
2.- TUMORES SEROSOS	19 (50)	12 (52.2)	
3.- TUMORES ENDOMETRIOIDES	1 (2.6)	1 (4.3)	
4.- TUMORES LIMITROFES	11 (29)	6 (26.1)	



Tabla 3.- Resultados de análisis entre expresión de EGFR , HER2/neu, edad, y tipo histopatológico con el grado histológico del tumor.



Grafica 3. Casos con positividad a HER2/neu y EGFR



## **DISCUSIÓN.**

El HER2/neu y el EGFR han sido identificados en diversas neoplasias malignas y su expresión ha sido asociada con un mal pronóstico y en algunos casos como el HER2/neu en el caso del carcinoma mamario como blanco de terapia farmacológica y del EGFR en el caso de carcinoma de células no pequeñas de pulmón.

El factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el Her2/neu son dos receptores de superficie celular de tirosina cinasa (TK's) que traducen señales de crecimiento a través de la dimerización con los receptores de la familia HER. La heterodimerización del HER2/neu y EGFR induce una activación más potente de las TK del EGFR que provoca una homodimerización del EGFR. Cuando las células sobreexpresan ambos EGFR y HER2/neu, ellas exhiben un crecimiento de células tumorales agresivas. (Fig. 8).

Diferentes estudios realizados en neoplasias malignas epiteliales de ovario tienen resultados contradictorios entre ellos. Como se menciona en los antecedentes, algunos estudios presentaron asociación estadísticamente significativa entre la sobreexpresión de los receptores aquí estudiados con las neoplasias malignas de ovario de alto grado, sin embargo, los resultados que obtuvimos no tuvieron asociación significativa, lo que es concordante con los resultados obtenidos en algunas de las series previamente reportadas.

No fue posible demostrar la asociación entre los marcadores HER2/neu y/o EGFR en relación con las neoplasias de ovario de bajo ni de alto grado, con lo cual podemos inferir que el grado de diferenciación histológico no está relacionado directamente con la presencia de receptores de crecimiento epidérmico.



## **LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN. CONCLUSIONES.**

El número de casos analizados en el presente estudio fue lamentablemente reducido de su cifra original ya que muchos de los bloques de parafina con el material de dichos casos no estuvieron disponibles para la realización de los estudios, algunos por que el paciente recogió su material, y otros tantos por pérdidas durante eventos ajenos como fueron el incendio del Departamento y las Inundaciones del mismo en años previos.

Sería de gran utilidad agregar más casos a este estudio ya sea buscando en años previos y/o ir adjuntando los casos que se agregaron desde el 2016 a la fecha y quizás buscar en otros centros hospitalarios.

El carcinoma de ovario debe de seguir siendo investigado ya que a las pacientes que sufren de esta patología actualmente no se les puede ofrecer más tratamiento que los actualmente establecidos, y continúan con perspectivas de vida limitadas por la gran agresividad de esta neoplasia.



## BIBLIOGRAFÍA.

1. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2017.
2. Cancer of the Ovary - Cancer Stat Facts [Internet]. Seer.cancer.gov. 2017
3. Gilks CPrat J. Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Human Pathology*. 2009;40(9):1213-1223.
4. McCluggage W. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*. 2011;43(5):420-432.
5. Herrera Gómez AGranados García M. Manual de oncología. 1st ed. México, D.F: McGraw Hill; 2013.
6. Blaustein AKurman R. Blaustein's pathology of the female genital tract. 1st ed. New York, NY: Springer; 2011.
7. Kurman RShih I. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis. *The American Journal of Pathology*. 2016;186(4):733-747.
8. Tavassoli FDevilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. 1st ed. Lyon: IAPS Press; 2003.
9. Prat J, Ribé A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Human Pathology*. 2005;36(8):861-870.
10. Seidman J, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice C, Kurman R, Ronnett B. The Histologic Type and Stage Distribution of Ovarian Carcinomas of Surface Epithelial Origin. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2004;23(1):41-44.
11. Hirschowitz L, Ganesan R, McCluggage W. WT1, p53 and hormone receptor expression in uterine serous carcinoma. *Histopathology*. 2009;55(4):478-482.
12. McCluggage W. My approach to and thoughts on the typing of ovarian carcinomas. *Journal of Clinical Pathology*. 2007;61(2):152-163.
13. Diaz-Padilla I, Malpica A, Minig L, Chiva L, Gershenson D, Gonzalez-Martin A. Ovarian low-grade serous carcinoma: A comprehensive update. *Gynecologic Oncology*. 2012;126(2):279-285.



14. Gershenson D, Sun C, Bodurka D, Coleman R, Lu K, Sood A et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecologic Oncology*. 2009;114(1):48-52.
15. Gershenson D, Sun C, Lu K, Coleman R, Sood A, Malpica A et al. Clinical Behavior of Stage II-IV Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;108(2):361-368.
16. Ali R, Kalloger S, Santos J, Swenerton K, Gilks C. Stage II to IV Low-grade Serous Carcinoma of the Ovary Is Associated With a Poor Prognosis. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2013;32(6):529-535.
17. Malpica A, Deavers M, Lu K, Bodurka D, Atkinson E, Gershenson D et al. Grading Ovarian Serous Carcinoma Using a Two-Tier System. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2004;28(4):496-504.
18. Vang R, Shih I, Kurman R. Ovarian Low-grade and High-grade Serous Carcinoma. *Advances in Anatomic Pathology*. 2009;16(5):267-282.
19. Herrington C, McCluggage W. The emerging role of the distal Fallopian tube and p53 in pelvic serous carcinogenesis. *The Journal of Pathology*. 2010;220(1):5-6.
20. Przybycin C, Kurman R, Ronnett B, Shih I, Vang R. Are All Pelvic (Nonuterine) Serous Carcinomas of Tubal Origin?. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2010;34(10):1407-1416.
21. Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I, Shih I. Precursors of ovarian cancer in the fallopian tube: Serous tubal intraepithelial carcinoma - an update. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014;41(1):6-11.
22. Kuhn E, Kurman R, Vang R, Sehdev A, Han G, Soslow R et al. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma-evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *The Journal of Pathology*. 2011;226(3):421-426.
23. Vang R, Visvanathan K, Gross A, Maambo E, Gupta M, Kuhn E et al. Validation of an Algorithm for the Diagnosis of Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2012;31(3):243-253.



24. Crum C, Drapkin R, Miron A, Ince T, Muto M, Kindelberger D et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2007;19(1):3-9.
25. Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci M, Medeiros F, Saleemuddin A et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube (*J Pathol* 2007; 211: 26–35). *The Journal of Pathology*. 2007;213(1):116-116.
26. [Internet]. 2017 [cited 13 February 2017]. Available from: <http://Reporte histopatológico de Neoplasias malignas en México 2013>
- 27.- Kim SK, Cho NH. HER2-positive mucinous adenocarcinomas of the ovary have an expansive invasive pattern associated with a favorable prognosis.
- 28.- Marwah N<sup>1</sup>, [Bansal C](#), [Gupta S](#), [Singh S](#), [Sapna](#), [Arora B](#). Immunohistochemical study of the expression of HER-2/Neu oncogene in ovarian lesions. [Indian J Pathol Microbiol](#). 2007 Jul;50(3):489-92.
- 29.- Wang D, Konishi I, Koshiyama M, Nanbu Y, Iwai T, Nonogaki H et al. Immunohistochemical localization of c-erbB-2 protein and epidermal growth factor receptor in normal surface epithelium, surface inclusion cysts, and common epithelial tumours of the ovary. *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histopathology*. 1992;421(5):393-400.
30. Nielsen J, Jakobsen E, HOLund B, Bertelsen K, Jakobsen A. Prognostic significance of p53, Her-2, and EGFR overexpression in borderline and epithelial ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2004;14(6):1086-1096.
31. Reyes H, Thiel K, Carlson M, Meng X, Yang S, Stephan J et al. Comprehensive Profiling of EGFR/HER Receptors for Personalized Treatment of Gynecologic Cancers. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2014;18(2):137-151.
32. Salomon D, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1995;19(3):183-232.



## ANEXOS

### ANEXO 1. Clasificación de los tumores de ovario de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Surface epithelial-stromal tumours		Metaplastic variant	9000/0
Serous tumours		Squamous cell tumours	
Malignant		Squamous cell carcinoma	8070/3
Adenocarcinoma	8441/3	Epidermoid cyst	
Surface papillary adenocarcinoma	8461/3	Mixed epithelial tumours (specify components)	
Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma)	9014/3	Malignant	8323/3
Borderline tumour	8442/1	Borderline	8323/1
Papillary cystic tumour	8462/1	Benign	8323/0
Surface papillary tumour	8463/1	Undifferentiated and unclassified tumours	
Adenofibroma, cystadenofibroma	9014/1	Undifferentiated carcinoma	8020/3
Benign		Adenocarcinoma, not otherwise specified	8140/3
Cystadenoma	8441/0	Sex cord-stromal tumours	
Papillary cystadenoma	8460/0	Granulosa-stromal cell tumours	
Surface papilloma	8461/0	Granulosa cell tumour group	
Adenofibroma and cystadenofibroma	9014/0	Adult granulosa cell tumour	8620/1
Mucinous tumours		Juvenile granulosa cell tumour	8622/1
Malignant		Thecoma-fibroma group	
Adenocarcinoma	8480/3	Thecoma, not otherwise specified	8600/0
Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma)	9015/3	Typical	8600/0
Borderline tumour	8472/1	Luteinized	8601/0
Intestinal type		Fibroma	8810/0
Endocervical-like		Cellular fibroma	8810/1
Benign		Fibrosarcoma	8810/3
Cystadenoma	8470/0	Stromal tumour with minor sex cord elements	8593/1
Adenofibroma and cystadenofibroma	9015/0	Sclerosing stromal tumour	8602/0
Mucinous cystic tumour with mural nodules		Signet-ring stromal tumour	
Mucinous cystic tumour with pseudomyxoma peritonei	8480/3	Unclassified (fibrothecoma)	
Endometrioid tumours including variants with squamous differentiation		Sertoli-stromal cell tumours	
Malignant		Sertoli-Leydig cell tumour group (androblastomas)	
Adenocarcinoma, not otherwise specified	8380/3	Well differentiated	8631/0
Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma)	8381/3	Of intermediate differentiation	8631/1
Malignant müllerian mixed tumour (carcinosarcoma)	8950/3	Variant with heterologous elements (specify type)	8634/1
Adenosarcoma	8933/3	Poorly differentiated (sarcomatoid)	8631/3
Endometrioid stromal sarcoma (low grade)	8931/3	Variant with heterologous elements (specify type)	8634/3
Undifferentiated ovarian sarcoma	8905/3	Retiform	8633/1
Borderline tumour		Variant with heterologous elements (specify type)	8634/1
Cystic tumour	8380/1	Sertoli cell tumour	8640/1
Adenofibroma and cystadenofibroma	8381/1	Stromal-Leydig cell tumour	
Benign		Sex cord-stromal tumours of mixed or unclassified cell types	
Cystadenoma	8380/0	Sex cord tumour with annular tubules	8623/1
Adenofibroma and cystadenofibroma	8381/0	Gynandroblastoma (specify components)	8632/1
Clear cell tumours		Sex cord-stromal tumour, unclassified	8590/1
Malignant		Steroid cell tumours	
Adenocarcinoma	8310/3	Stromal luteoma	8610/0
Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma)	8313/3	Leydig cell tumour group	
Borderline tumour		Hilus cell tumour	8660/0
Cystic tumour	8310/1	Leydig cell tumour, non-hilar type	8650/1
Adenofibroma and cystadenofibroma	8313/1	Leydig cell tumour, not otherwise specified	8670/0
Benign		Steroid cell tumour, not otherwise specified	
Cystadenoma	8310/0	Well differentiated	8670/0
Adenofibroma and cystadenofibroma	8313/0	Malignant	8670/3
Transitional cell tumours		Germ cell tumours	
Malignant		Primitive germ cell tumours	
Transitional cell carcinoma (non-Brenner type)	8120/3	Dysgerminoma	9060/3
Malignant Brenner tumour	9000/3	Yolk sac tumour	9071/3
Borderline		Polyvesicular vitelline tumour	
Borderline Brenner tumour	9000/1	Glandular variant	
Proliferating variant	9000/1	Hepatoid variant	
Benign		Embryonal carcinoma	9070/3
Brenner tumour	9000/0		