

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN DE FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR), FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL (VEGF) Y FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (PDGFR) EN LOS TUMORES SEROSOS DE BAJO POTENCIAL MALIGNO DEL OVARIO.

Por:

Dra. Laura Elvira García Labastida

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA.

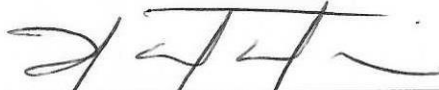
FEBRERO, 2014.

**ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN DE FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR),
FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL (EVGF) Y FACTOR DE
CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (PDGFR) EN LOS TUMORES
SEROSOS DE BAJO POTENCIAL MALIGNO DEL OVARIO.**

Aprobación de la tesis:



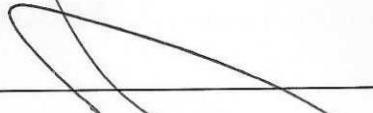
Dra. Med. Oralia Barboza Quintana
Director de la tesis



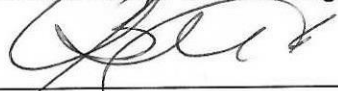
Dra. Natalia Vilches Cisneros
Coodirector de Tesis



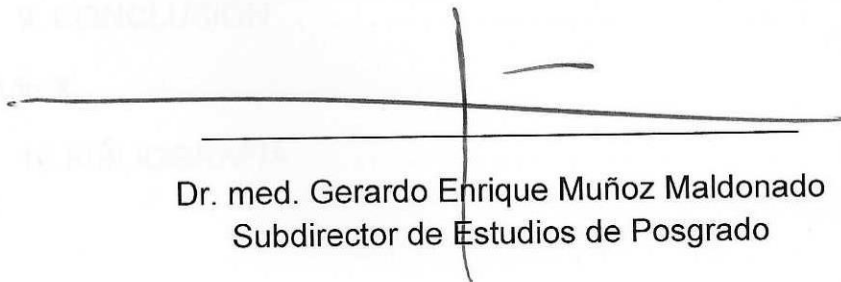
Dra. Med. Raquel Garza Guajardo
Coordinador de Enseñanza



Dr. Med. Juan Pablo Flores
Coordinador de Investigación



Dra. Med. Oralia Barboza Quintana
Jefe de Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología



Dr. med. Gerardo Enrique Muñoz Maldonado
Subdirector de Estudios de Posgrado

TABLA DE CONTENIDO

	Página
Capítulo I	
1. RESÚMEN.....	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.....	2
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS.....	11
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS.....	12
Capítulo V	
5. JUSTIFICACIÓN.....	13
Capítulo VI	
6. MATERIAL Y MÉTODOS	14
Capítulo VII	
7. RESULTADOS.....	16
Capítulo VIII	
8. DISCUSIÓN	20
Capítulo IX	
9. CONCLUSIÓN	27
Capítulo X.	
10.BIBLIOGRAFÍA.....	28

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1.Vías de la tumorigénesis del carcinoma seroso de ovario	3
2.Etapa clínica de la FIGO al momento del diagnóstico de los TSBPM	3
3.Revaloración de Patrones histológicos	16
4.Resultados de Parámetros histológicos evaluados	17
5.Resultados de las Características clinicopatológicas	17
6. Resultados de las Tinciones de inmunohistoquímica	18

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Tumor seroso borderline de tipo convencional	4
2. Tumor seroso borderline de tipo micropapilar	5
3. Variante micropapilar de los TSBPM con patrón cribiforme	5
4. Microinvasión al estroma	6
5. Implante No invasivo de tipo epitelial.	7
6. Implante No invasivo de tipo mesenquimal.	7
7. Implante de tipo invasivo	8
8. Imagen representativa de un TSBPM de tipo convencional, demostrando la negatividad para los marcadores PDGFR y EVGF.	22
9. Imagen representativa de un TSBPM de tipo micropapilar, demostrando la negatividad para los marcadores PDGFR y EVGF.	22
10. Imagen de un tumor TSBPM de tipo convencional que demuestra la positividad para el EGFR.	24
11. Imagen de un TSBPM de tipo cribiforme que demuestra la positividad para el EGFR (5x).	24
12. Imagen de un TSBPM de tipo micropapilar que demuestra la positividad para el EGFR (1 Ox).	25
13. Imagen a gran aumento (40x) para demostrar la positividad del EGFR en los TSBPM.	25
Gráfica 1. Expresión del EGFR en los dos patrones histológicos de TSBPM del ovario.	18

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS. Organización mundial de la salud.

FIGO. Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

TSBPM. Tumor seroso de bajo potencial maligno.

EGFR. Factor de crecimiento epidérmico

EVGF. Factor de crecimiento vascular endotelial. **PDGFR.**

Factor de crecimiento derivado de plaquetas.

I. RESÚMEN

Introducción.

Los tumores malignos epiteliales del ovario son el cáncer ginecológico más letal. Las neoplasias del tipo seroso, son las más comunes. En 1973 la OMS incluyó en la clasificación de los tumores ováricos el término "tumor seroso de bajo potencial maligno" (TSBPM); los cuales se definen como tumores sin invasión al estroma y con características nucleares intermedias entre un tumor benigno y un tumor maligno. Histológicamente los TSBPM se dividen en 2 patrones: convencional y micropapilar-cribiforme. El segundo grupo ha demostrado mayor índice de recurrencias. Algunos autores han demostrado la importancia de la angiogénesis en el crecimiento y propagación de los tumores serosos ováricos. Se ha estudiado la sobreexpresión de factores angiogénicos, entre otros: factor de crecimiento epidérmico (EGFR), factor de crecimiento vascular endotelial (EVGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) en los carcinomas serosos, pero no han sido estudiados ampliamente en los TSBPM, ni comparada en sus dos grupos histológicos.

Hipótesis.

La expresión de los factores de crecimiento epidérmico, endotelial y el derivado de las plaquetas se expresa en forma distinta en los dos patrones de TSBPM.

Material y métodos.

Se trata de un estudio retrospectivo y observacional. Se revisaron y reclasificaron todos los casos diagnosticados como TSBPM en 11 años. Todos los casos fueron reevaluados con la técnica habitual de hematoxilina y eosina, y se clasificaron en 2 grupos histológicos: micropapilar o cribiforme y convencional. De cada caso se eligió el área más representativa para realizar tinciones de inmunohistoquímica con los marcadores EGFR, EVGF y PDGFR.

Resultados.

Se demostró la sobreexpresión del EGFR en el 40.47% de los TSBPM sin encontrar diferencia significativa en sus dos grupos histológicos. Los factores angiogénicos EVGF y PDGFR fueron negativos en este estudio.

Conclusión.

No existe diferencia estadísticamente significativa en la expresión de EGFR en los patrones histológicos de los TSBPM.

II. INTRODUCCIÓN.

Los tumores ováricos son grupos muy amplio y heterogéneo de neoplasias que se dividen en tres grupos que difieren en su etiología, biología y comportamiento clínico. Estos tres grupos, según la clasificación actual de la OMS (organización mundial de la salud) son: 1) Tumores de la superficie epitelial y el estroma, 2) Tumores de células germinales y 3) Tumores de los cordones sexuales y el estroma. (¹, ²)

El primer grupo, es decir los tumores epiteliales, son los más comunes. De estos los tumores serosos son el tipo epitelial específico que predomina, representan el 30% de todos los tumores de ovario: 70% son benignos, 5-10% tumores serosos de bajo potencial maligno y 25-30% carcinomas. Los tumores malignos epiteliales del ovario representan el 25% de los tumores malignos del tracto genital femenino y es el cáncer ginecológico más letal. (³)

Es la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres en estados unidos. La mayor parte de la pacientes son diagnosticadas en etapas III y IV de la FIGO (Federación internacional de ginecología y obstetricia). La sobrevida a 5 años es del 20 a 30%_(⁴)

En México, el cáncer de ovario representa 5.3% de los diagnósticos de cáncer en todos los grupos de edad y 21 % de los cánceres ginecológicos. Los estados con mayor incidencia de esta enfermedad son Nuevo León, Estado de México y Distrito Federal. (⁵)

El carcinoma seroso tiene una edad promedio de presentación de 55 años (45 a 65años). En contraste con los tumores serosos de bajo potencial maligno que se presentan en pacientes más jóvenes con una media de 42 años. (⁵)

Los tumores ováricos epiteliales se originan del recubrimiento mesotelial de la superficie ovárica o alguno de los derivados del epitelio mülleriano, más comúnmente los quistes de inclusión. Hay varias hipótesis de cómo el epitelio

Mülleriano llega hasta el ovario y da origen a los tumores ováricos sin embargo ninguna explica de manera clara y al 100% la tumorigénesis: endosalpingiosis, endometriosis, flujo retrogrado o quistes de inclusión epitelial. (7)

Se han descrito 2 vías en la tumorigénesis del carcinoma seroso y en base a esto se pueden dividir los carcinomas serosos en dos grupos: Carcinoma seroso de bajo grado o tipo 1 y los carcinomas serosos de alto grado o tipo 2, cuyas características se resumen en la tabla número 1. (3, 4. a)

Tipo de carcinoma	Tipo 1. Carcinoma seroso de bajo grado	Tipo 2. Carcinoma seroso de alto grado
Lesión precursora	TSBPM	Ninguna bien establecida
Alteraciones genéticas	Mutaciones de K-RAS, BRAFy ERBB-2	Mutaciones de p53 e inestabilidad microsatelital
Desarrollo tumoral	Crecimiento lento	Agresivos, rápidamente progresivos
Patrón de crecimiento	Micropapilar (rara vez macrooilar)	Glandular sólido
Presentación clínica	Estadio I	Estadios avanzados
Sobrevivida a 5 años	40 a 56%	9 a 34%

Desde 1973 la OMS en la clasificación de los tumores ováricos el término "tumor seroso borderline" o "tumor seroso de bajo potencial maligno" (TSBPM). Y se definen como tumores que no tienen invasión al estroma y con características nucleares intermedias entre un tumor benigno y un tumor maligno. Aproximadamente el 68% de estos tumores se presenta en una etapa clínica I de la FIGO, como se muestra en la tabla 2. (5)

Etapa clínica	Porcentaje
I	68%
II	11%
III	21%
IV	Menos del 1%

Citológica y arquitecturalmente los TSBPM se dividen en 2 grupos: Ordinario o convencional y micropapilar o cribiforme. Las diferencias histológicas y de comportamiento biológico, justifican la subdivisión de los TSBPM en estos dos grupos. (9) Los TSBPM de tipo convencional histológicamente se conforman de papilas cubiertas por un epitelio seroso pseudoestratificado con atipia celular leve a moderada y (Figura 1).

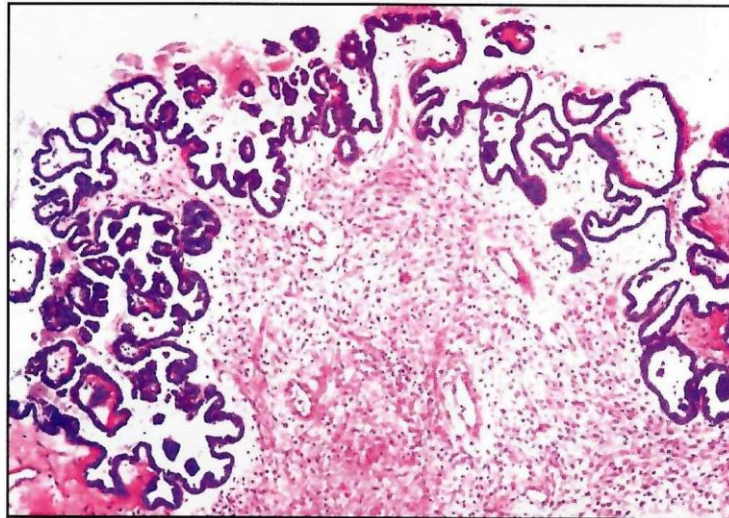


Figura 1. Tumor seroso borderline de tipo convencional. Muestran característicamente crecimiento en forma de papilar que se dividen en forma jerárquica, cubiertas por células epiteliales con citoplasma eosinofílico, es frecuente observar desprendimiento celular. No existe invasión al estroma.

El patrón micropapilar se caracteriza por múltiples papilas delgadas, elongadas, complejas (Figura 2). Se han propuesto criterios cuantitativos para el diagnóstico del patrón micropapilar, el cual debe tener una extensión continua mínima de 5 mm. Las papilas pueden anastomosarse y crear espacios glandulares, dando una apariencia cribiforme. Este patrón histológico se presenta en aproximadamente el 12 a 18% de los TSBPM. (5, 10) La importancia del diagnóstico de los TSBPM con patrón micropapilar o cribiforme radica en que, los tumores pertenecientes a este patrón histológico poseen un curso clínico más agresivo. (9)

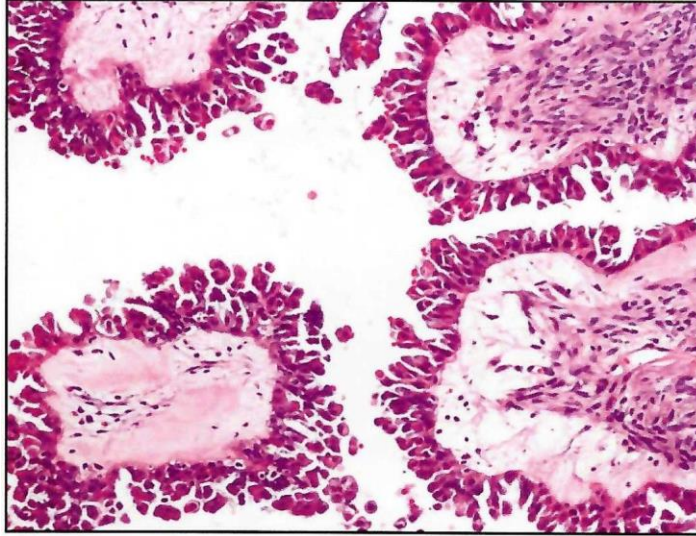


Figura 2. Tumor seroso borderline de tipo micropapilar. Conformado por tallos fibrovasculares cubiertos por papilas celulares muy delicadas y elongadas. Esta imagen histológica característica también es conocida como "cabeza de medusa".

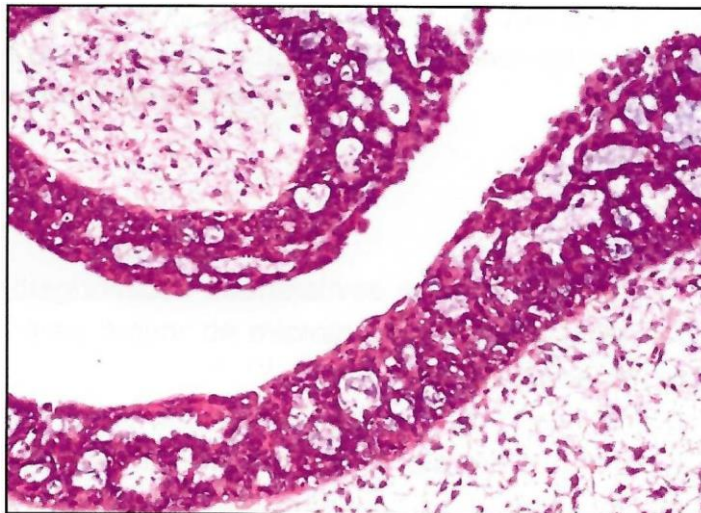


Figura 3. Variante micropapilar de los TSBPM con patrón cribiforme. En esta imagen las papilas elongadas se han anastomosado generando múltiples espacios de aspecto glandular, lo que genera una imagen semejante a una criba o reja.

Ambos grupos histológicos pueden mostrar focos de microinvasión al estroma (Figura 3). Esta característica histológica es encontrada hasta en un 10% a 15% de los TSBPM y consiste en células individuales o grupos pequeños, con citoplasma eosinofílico infiltrando el estroma de las proyecciones papilares que en la luz de los quistes, estas zonas de microinvasión, por lo general se encuentran rodeadas de un halo claro o hendidura. ⁽¹¹⁾

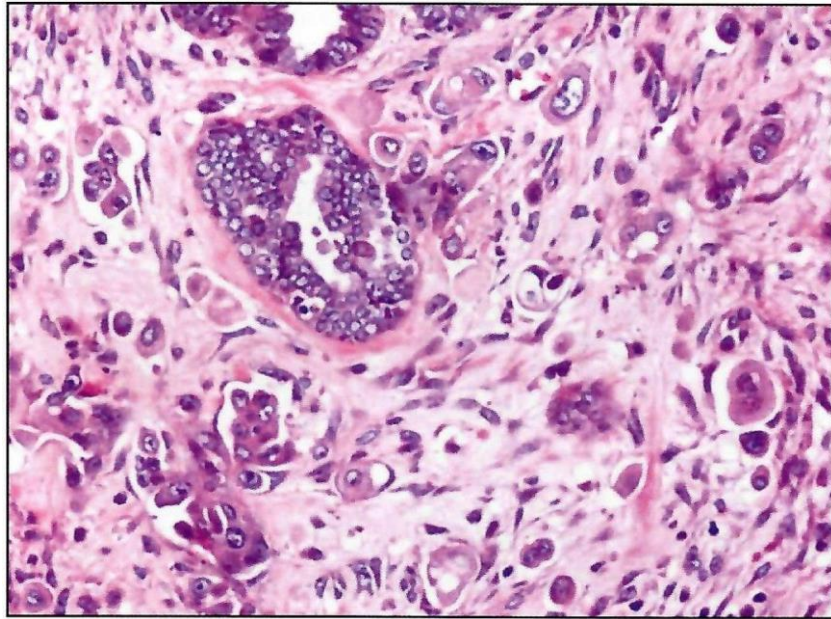


Figura 4. Microinvación al estroma. Se observan células individuales y en pequeños grupos con abundante citoplasma eosinofílico, distribuidas al azar en el estroma, rodeadas de un halo claro.

Los criterios diagnósticos cuantitativos para el diagnóstico de microinvación al estroma son: área mayor de microinvación menor a 3mm o con una extensión lineal no mayor a 10mm². (5, 11) En algunos estudios de seguimiento clínico, la presencia de microinvación tiene un efecto pronóstico adverso independientemente del estadio o de la relación con implantes. (12)

Aproximadamente del 20 a 45% de los TBPM presentan implantes peritoneales. (5) Los implantes se clasifican morfológicamente en: invasivos (de tipo epitelial o desmoplásicos) o no invasivos. El hallazgo de implantes invasivos se han postulado como el factor pronóstico más significativo a largo plazo para los TSBPM. (13)

Los implantes No invasivos de tipo epitelial se caracterizan por: poseer márgenes bien definidos, ausencia de reacción estrornal, cuerpos de psamoma, proliferaciones papilares similares a las de los TSBPM y se presentan en la superficie peritoneal o invaginaciones peritoneales (Figura 5). (2, 5)

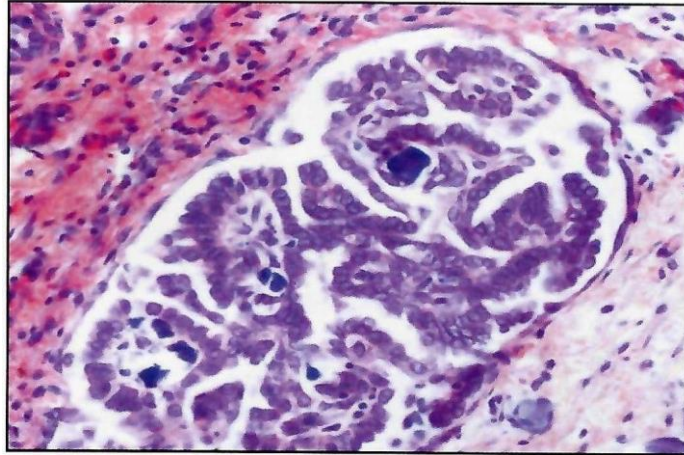


Figura 5. Implante No invasivo de tipo epitelial.

Los implantes No invasivos de tipo desmoplásicos constan de: proliferación fibroblástica (estromal) en forma de placas peritoneales o entre lóbulos de grasa del epiplón, márgenes bien definidos, predomina en componente estroma! (>50%) sobre el epitelial y pueden sufrir necrosis, fibrosis o calcificación (figura 6). (2, 6)

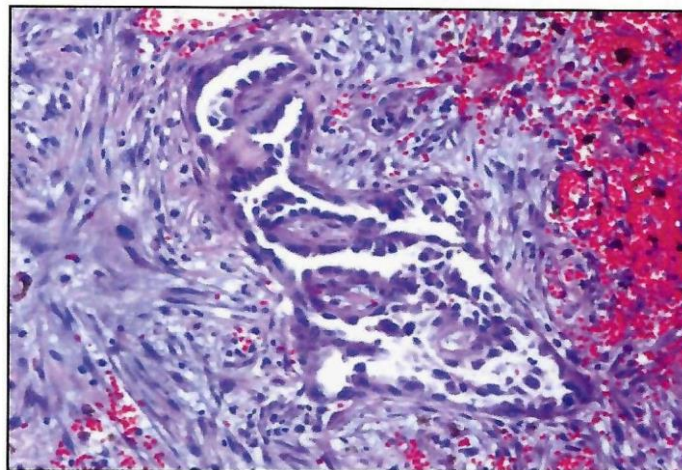


Figura 6. Implante No invasivo de tipo desmoplásico.

Los implantes invasivos se conforman de: glándulas desordenadas con invasión destructiva del tejido normal, márgenes irregulares, abundante componente epitelial, estroma colagenoso denso sin inflamación importante y características citológicas semejantes a los carcinomas serosos de bajo grado (figura 7). (5, 13)

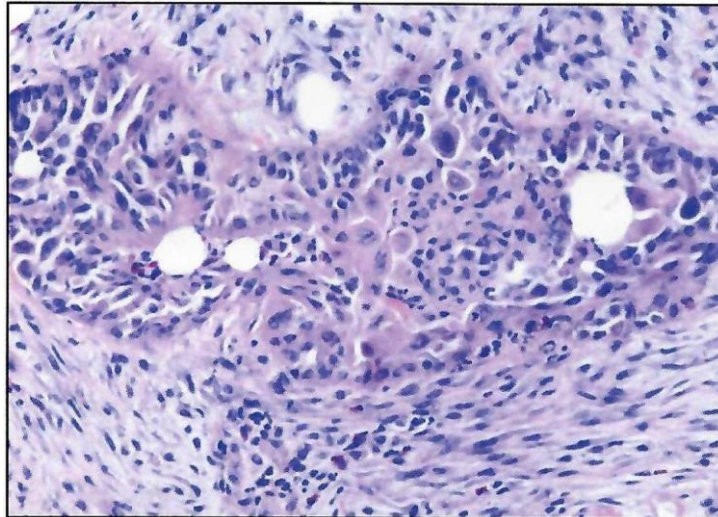


Figura 7. Implante de tipo invasivo.

La mortalidad de los TSBPM depende principalmente de la presencia de enfermedad extraovárica. La sobrevida global a 5 años es cercana al 98%. La sobrevida de las mujeres con enfermedad extraovárica es de aproximadamente 70%. Esto depende del tipo de implantes y de la progresión de la enfermedad. (14)

111. ANTECEDENTES.

En 1971 Folkman propuso que la angiogénesis permite el crecimiento y la rápida expansión de tumores, señaló que la neovascularización facilita la formación de metástasis. Los tumores de ovario sobreexpresan factores angiogénicos incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento fibroblástico, factor de crecimiento derivado de plaquetas y citocinas proangiogénicas factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 6 y 8. (15, 16)

3. 1 Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una familia de 4 receptores de tipo tirosina quinasa codificados por los proto-oncogenes ERBB1, ERBB2, ERBB3 y ERBB4. La activación de los receptores EGFR incrementa la proliferación celular, angiogénesis y disminuye la apoptosis. Estos receptores se encuentran sobreexpresados o desregulados en muchos tumores sólidos incluyendo cáncer de ovario. Se ha encontrado alta expresión de EGFR en el 60 a 80% de los cánceres de ovario de tipo seroso. En algunos estudios esta sobreexpresión ha mostrado ser un factor independiente de mal pronóstico. (17- 18) También se expresa en TSBPM en un 42%_(9)

3. 2 Factor de crecimiento vascular endotelial (EVGF)

El factor de crecimiento vascular endotelial (EVGF) promueve la proliferación de células endoteliales, formación de nuevos vasos sanguíneos e incrementa la permeabilidad de los vasos sanguíneos preexistentes. Se ha encontrado una expresión incrementada en el cáncer de seroso de ovario en comparación con el ovario normal y con los tumores benignos, su expresión ha sido relacionada en diversos estudios con peor pronóstico, y tiene una fuerte relación con los niveles séricos de este marcador.

3. 3 Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) es un receptor de tipo tirosina quinasa. Se trata de un receptor dimérico compuesta por dos subunidades alfa y beta, con la unión de diversos ligandos el receptor se dimeriza y autofosforila activando diversas vías moleculares de señalización intracelular con diversas funciones, entre ellas: crecimiento, migración y

7.

permeabilidad vascular. ⁽²⁰⁾ Ha sido detectado en el 50 a 80% de carcinomas serosos de ovario. ^(21, 22)

Tradicionalmente el cáncer de ovario es tratado con cirugía seguido de quimioterapia con platinos y taxanos. Desafortunadamente la mayoría de los pacientes desarrollan recurrencia y resistencia a la quimioterapia. ^(15, 9) Nuevas terapias blancas que interfieren con vías moleculares específicas (antiangiogénicas) han sido desarrolladas como posibles opciones terapéuticas para pacientes refractarias o intolerantes a la quimioterapia.

IV. HIPOTESIS.

La expresión de los factores de crecimiento epidérmico, endotelial y el derivado de las plaquetas se expresa en forma diferente en los dos patrones principales de TSBPM.

HIPOTESIS NULA

La expresión de los factores de crecimiento epidérmico, endotelial y el derivado de las plaquetas no se expresa en forma diferente en los dos patrones principales de TSBPM.

V. OBJETIVO GENERAL

Comparar la expresión de los factores angiogénicos: EGFR, EVGF y PDGFR en los dos patrones de tumores serosos del ovario de bajo potencial maligno.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar si existe diferencia en su expresión en relación con el tipo de patrón de crecimiento y la presencia o ausencia de implantes.

VI. JUSTIFICACIÓN

La sobreexpresión de factores angiogénicos conocido en los tumores serosos malignos del ovario no ha sido estudiada en los TSBPM.

No ha sido comparada en los dos patrones principales que poseen comportamiento clínico diferente.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo y observacional. Realizamos una búsqueda en el archivo del Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología. Se revisaron y reclasificaron todos los casos diagnosticados como TSBPM en un periodo de 12 años (enero de 2000 - diciembre de 2012).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: casos con laminillas y bloques de parafina en buen estado, disponibles para su revisión y tinciones de inmunohistoquímica.

Todos los casos fueron reevaluados con la técnica habitual de hematoxilina y eosina, y se clasificaron en 2 grupos en base a su patrón histológico: Micropapilar o cribiforme y convencional.

En ambos grupos se buscaron focos de microinvasión. Si existen implantes se clasificarán en: no invasivos (epiteliales o con desmoplasia) e invasivos.

De cada caso se eligió al área más representativa, de donde se realizarán histoarreglos con secciones de 3 micras y se procesaron con la técnica de polímero HRP. Se incluyeron controles positivos y negativos en cada laminilla.

La evaluación de los resultados en los tres marcadores se realizó con un método semicuantitativo utilizando los parámetros obtenidos de trabajos recientes publicados con los mismos marcadores. Positivos: tinción citoplasmática y membranosa en el 10% o más de las células tumorales. Negativos: no exista reactividad para el anticuerpo o esta sea menor del 10% de las células tumorales.

Los resultados fueron recabados para formar una base de datos en una tabla de Excel 2007. El análisis estadístico de los resultados se realizó utilizando el programa estadístico SPSS versión 17.

Para el análisis de la relación de los marcadores contra grupo de TSBPM se llevó a cabo una prueba de contingencia y se evaluó su significancia mediante una prueba de CHI cuadrada.

VIII. RESULTADOS

8. 1 Histológicos.

En un periodo de 11 años encontramos un total de 489 tumores serosos de ovario los cuales fueron diagnosticados de la siguiente manera:

- 373 (76. 27%): Cistadenomas serosos
- 63 (12. 88%): Carcinomas serosos
- 53 (1 O. 83%): Tumor borderline

De los 489 casos de tumores serosos del ovario 53 casos correspondieron a la categoría de tumores borderline o de bajo potencial maligno. De los 53 casos únicamente 42 casos cumplieron los criterios de inclusión. Estos 42 casos fueron revalorados con la técnica habitual de hematoxilina y eosina para clasificarlos en dos grupos según su patrón histológico, como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Revaloración de Patrones histológicos		
Patrón histológico	Valoración inicial	Revaloración
Convencional	38	21
Micropapilar	4	21
Total	42	42

En la revaloración histológica se evaluó la presencia de otros parámetros como: microinvasión, autoimplantes e implantes peritoneales; estos últimos se dividieron además en invasivos o no invasivos. Los resultados correspondientes a estos parámetros histológicos se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados de los Parámetros histológicos evaluados			
Parámetros Histológicos	Patrón Convencional	Patrón micropapilar o cribiforme	Total
Microinvasión	7	8	13
Autoimplantes	3	1	4
Implantes invasivos	0	3	3
Implantes no invasivos	1	2	3

Adicionalmente de obtuvieron algunos datos clínicos disponibles en los reportes de patología como son: edad y tamaño tumoral. La media de estos dos variables fue: 34 años y 11. 23 cm, respectivamente, como se resumen en la tabla 5. Tres tumores fueron bilaterales, lo que corresponde al 7. 14%, todos ellos fueron pertenecientes al grupo micropapilar.

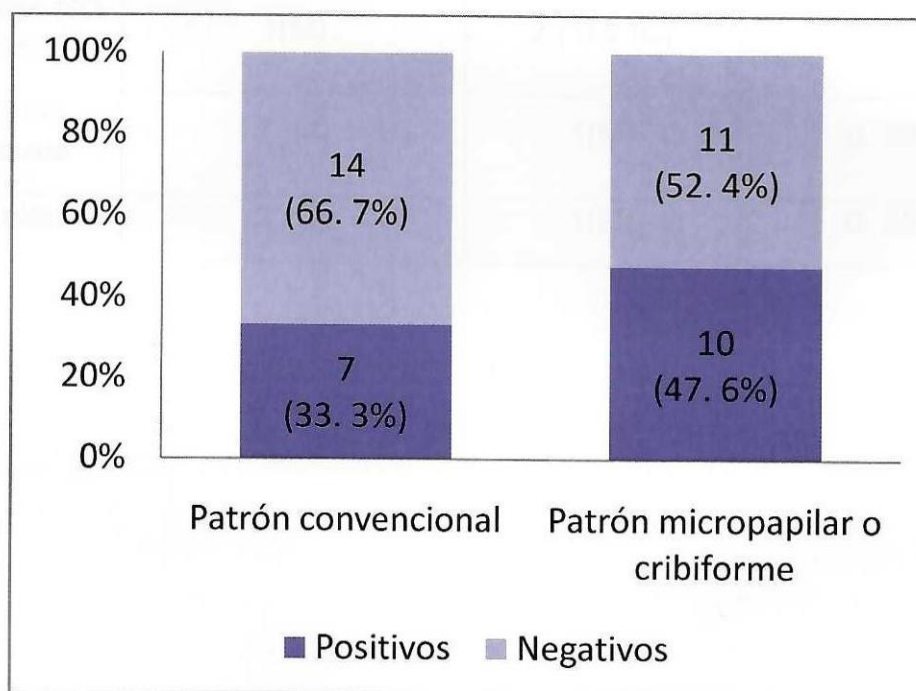
Tabla 5. Resultados de las Características clinicopatológicas		
Parámetro	Rango	Media
Tamaño del tumor	2. 5 a 29 cm	11. 23 cm
Edad	10 a 76 años	34 años

8. 2 Inmunohistoquímica.

De los marcadores de proliferación realizados únicamente observamos expresión del EGFR, el cual mostró positividad en 17 casos en total: 1 0 casos del patrón micropapilar y 7 casos del patrón convencional. Los marcadores EVGF y PDGFR resultaron negativos en todos los casos. Estos resultados de las tinciones de inmunohistoquímica se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Resultados de las Tinciones de inmunohistoquímica				
Marcador	Resultado	Patrón histológico		Total
		Convencional	Micropapilar o cribiforme	
EGFR	Negativo	14	11	25
	Positivo	7	10	17
EVGF	Negativo	21	21	42
	Positivo	0	0	0
PDGFR	Negativo	21	21	42
	Positivo	0	0	0

La comparación de la expresión de EGFR en los dos patrones histológicos se muestra en la gráfica 1.



Gráfica 1. Expresión del EGFR en los dos patrones histológicos de TSBPM del ovario.

Finalmente compramos la expresión del marcador EGFR en los dos patrones histológicos, además con la presencia o ausencia de otros parámetros histológicos como implantes y microinvasión. Los resultados de esta comparación se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Comparación de la expresión de EGFR con parámetros histológicos evaluados			
Parámetros histológicos	Expresión de EGFR		<i>Valor de P</i>
	Positivos	Negativos	
Patrón convencional	7	14	0. 53
Patrón micropapilar	10	11	
Microinvasión	6 (4M/2C)	7 (2M/5C)	0. 73
Implantes NO invasivos	1(M)	2 (1 M/1 C)	1
Implantes invasivos	2 (M)	1(M)	0. 55
Autoimplantes	2 (C)	1(M)	0. 55

IX. Discusión

En 1973 se introdujo a la clasificación de la OMS para los tumores ováricos la categoría diagnóstica de TSBPM o borderline, estos tumores poseen algunas características de malignidad, pero no cumplen los criterios histológicos del carcinoma seroso. Las anormalidades nucleares y la actividad mitótica es intermedia entre los tumores claramente benignos y los malignos, existe la estratificación de las células epiteliales y el desprendimiento de grupos celulares, pero no hay invasión obvia al estroma. Los estudios de largo seguimiento de estas pacientes han demostrado que poseen un riesgo definitivo, pero bajo, de recurrencia o desarrollo de carcinoma seroso, particularmente en pacientes diagnosticadas en estadios avanzados. (9, 10, 23)

Diversos estudios han tratado de correlacionar parámetros histológicos que permitan identificar a las pacientes que tengan mayor riesgo de recurrencia o progresión, en particular se han enfocado a la proliferación epitelial observada en los patrones micropapilar y cribiforme. Estos patrones han sido asociados con un curso más agresivo. Michael T. Deavers y colaboradores realizaron un estudio de 99 casos de TSBPM con patrón micropapilar o cribiforme comparados con TSBPM convencionales, los autores encontraron; mayor frecuencia de bilateralidad, mayor propensión a la progresión de la enfermedad, ya sea recurrencia o desarrollo de carcinoma seroso y mayor frecuencia de implantes invasivos. Estos hallazgos correlacionan con otros estudios que demuestran que este patrón histológico con mayor proliferación epitelial se asocia a un curso más agresivo. Lo anterior justifica la subdivisión de los TSBPM en dos grupos. (23)

El porcentaje de TSBPM que muestran patrón micropapilar o cribiforme varía en diversos estudios desde 12 al 18% (5, 10) En este estudio el porcentaje fue significativamente más elevado al descrito en la literatura en, ya que un 50% de los TSBPM disponibles para su revaloración mostraron un patrón micropapilar. En esta serie de casos únicamente tres de los 42 casos fueron bilaterales. Los tres casos con patrón micropapilar.

A pesar de los avances en la cirugía de citoreducción y la quimioterapia, el carcinoma ovárico continúa siendo la causa más letal de carcinoma ginecológico. Recientemente nuevas terapias blanco han sido estudiadas en el

tratamiento del carcinoma de ovario y algunas potenciales vías terapéuticas han emergido. Específicamente los agentes anti-angiogénicos han sido los más estudiados, ya son los que han mostrado más efectividad. ⁽¹⁹⁾ La angiogénesis es crítica para el desarrollo de tumores. El incremento en la angiogénesis en tumores sólidos, incluyendo el carcinoma seroso de ovario, ha sido asociado con un peor curso clínico. ⁽²⁴⁾ Por lo cual, el desarrollo de terapias angiogénicas se ha considerado de interés en el tratamiento del cáncer de ovario.

Uno de los agentes más estudiados es el Bevasizumab, el cual es un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor del EVGF, debido que diversos estudios han demostrado la sobreexpresión del EVGF en el carcinoma seroso. En un estudio multivariado la sobreexpresión del EVGF mostró ser un factor de pobre pronóstico y sus niveles séricos se han asociado con agresividad tumoral (riesgo de ascitis e incremento en las metástasis). ⁽²⁶⁾ También se ha encontrado expresión en menor cantidad del EVGF en el tejido ovárico normal y en tumores benignos. Sin embargo no encontramos literatura acerca de su expresión en los TSBPM, en nuestro estudio no observamos expresión de este marcador; todos los casos, independientemente de su patrón histológico fueron negativos.

El PDGFR también ha sido identificado como un posible blanco terapéutico en el carcinoma ovárico con el uso del Imatinib, un anticuerpo monoclonal que inhibe a este receptor. ⁽²⁷⁾ Estudios previos han postulado que existe una correlación entre la expresión del PDGFR y el EVGF, ya que el primero podría modular la secreción del segundo. ⁽²¹⁾ La sobreexpresión PDGFR ha sido estudiada en el carcinoma ovárico en comparación con el tejido ovárico normal. ⁽²²⁾ Hasta nuestro conocimiento no existe un estudio previo que evalúe la expresión del PDGF en los TSBPM. Cabe mencionar que son escasas las publicaciones de la expresión de este factor de crecimiento en el carcinoma seroso de ovario y que algunos de estos estudios se han realizado in vivo e in vitro. ^(28, 29) Ningún caso de los dos grupos de estudio mostró expresión de este marcador (figuras 8 y 9).

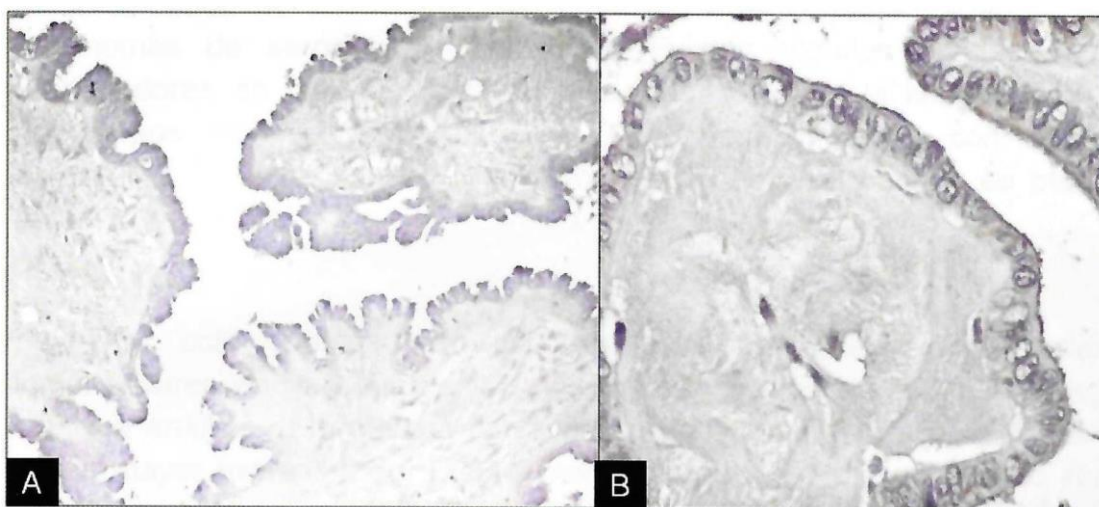


Figura 8. Imagen representativa de un TSBPM de tipo convencional, demostrando la negatividad para los marcadores PDGFR y EVGF (A 5x, B40x).

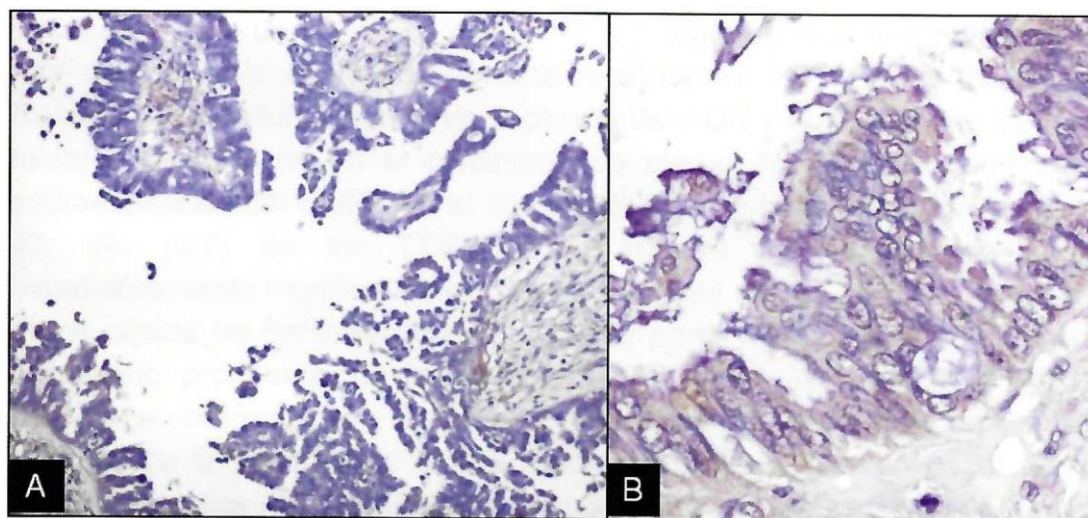


Figura 9. Imagen representativa de un TSBPM de tipo micropapilar, demostrando la negatividad para los marcadores PDGFR y EVGF (A 5x, B 40x).

El EGFR, también conocido como erbB1, es un receptor miembro de la familia de los receptores de tipo tirosina quinasa cuyos ligandos son el factor de crecimiento epidérmico y el factor transformador de crecimiento. Hay diversos estudios que han mostrado la expresión del EGFR en gran variedad de neoplasias epiteliales de diferentes orígenes incluyendo el carcinoma de ovario. ^[1] Este receptor juega un papel importante en el desarrollo de las neoplasias por medio de la estimulación paracrina, permite la proliferación celular,

angiogénesis y la propagación tumoral. Algunos estudios han asociado la sobreexpresión del EGFR con alto grado tumoral y pobre pronóstico en los carcinomas de serosos de ovario. ⁽³⁰⁾ Existen algunos estudios clínicos prometedores en fase I y II del uso de inhibidores de la tirosina quinasa y anticuerpos monoclonales contra el EGFR para pacientes con carcinoma seroso de ovario resistentes a la quimioterapia habitual basada en platinos y taxanos. ⁽¹⁷⁾

Psyrry y cols. Demostraron la expresión del EGFR por medio de inmunofluorescencia basados en un método conocido como AQUA (que significa análisis de proteínas con medición cuantitativa in situ), demostrando que a mayor expresión del EGFR, menos sobrevida y menor periodo libre de enfermedad. ⁽³¹⁾

El porcentaje de carcinomas serosos ováricos que expresan EGFR varía en la literatura desde un 60 hasta 98%.^(17, 18 Y 32) Algunos de estos autores también han estudiado la expresión de este receptor en los TSBPM. Nagai y cols. Realizaron un estudio acerca de la ploidía del ADN y el estatus del EGFR como factores pronósticos en el carcinoma de ovario, los autores demostraron la sobreexpresión del EGFR en el 76.9% (30/39) de los carcinomas serosos y el 42.9% (3/7) de los TSBPM; los autores no encontraron diferencia estadísticamente significativa entre la positividad del EGFR y la histología ni la etapa clínica de presentación. ⁽¹⁸⁾ Por su parte Nielsen y cols. Estudiaron el significado pronóstico de la sobreexpresión del EGFR, Her-2 y P53 en el carcinoma ovárico y los tumores ováricos borderline, en 85 pacientes con tumores de tipo borderline el 67% sobreexpresó EGFR, sin poder demostrar relación significativa con el pronóstico. Sin embargo en este trabajo los autores incluyeron carcinomas y tumores de bajo potencial maligno de diferentes tipos histológicos. ⁽³²⁾

En el presente estudio el porcentaje de expresión del EGFR en general, independientemente de los dos grupos histológicos de estudio, fue de 40.47%; mostrando una tendencia hacia la mayor expresividad en los TSBPM de tipo micropapilar (47.6%) en comparación con los de tipo convencional (33.3%). Sin embargo al realizar el análisis estadístico, esta diferencia, no es significativa (P O. 53). Tampoco pudimos demostrar diferencias estadísticamente significativas en la relación a la sobreexpresión del EGFR con otros parámetros histológicos estudiados, como microinvasión o implantes; aunque existe una

8.

tendencia positiva en los casos que mostraron microinvasión en relación con el patrón micropapilar y la sobreexpresión del EGFR, esta diferencia no es significativa. Estos resultados pueden estar afectados por el tamaño de la muestra, ya que es pequeña para realizar un estudio multivariado (figuras 1 O, 11,12y13).

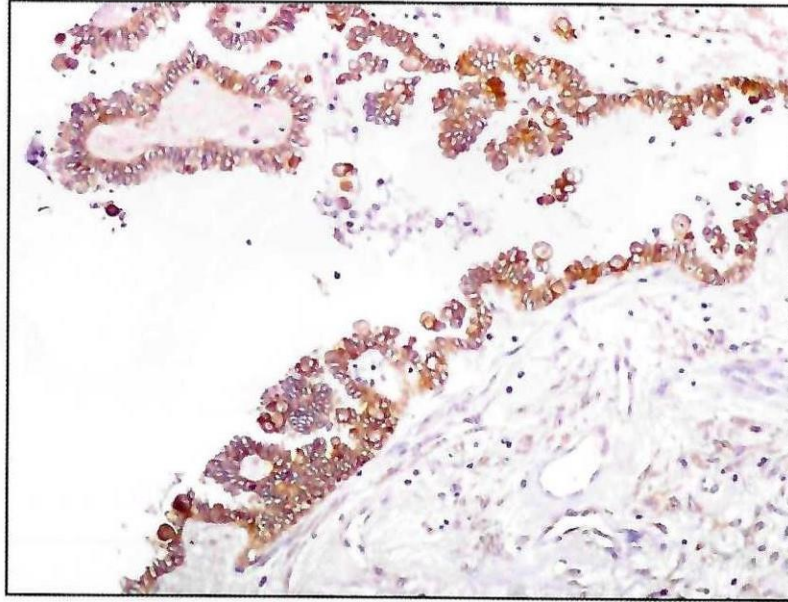


Figura 1 O. Imagen de un tumor TSBPM de tipo convencional que demuestra la positividad para el EGFR (5x).

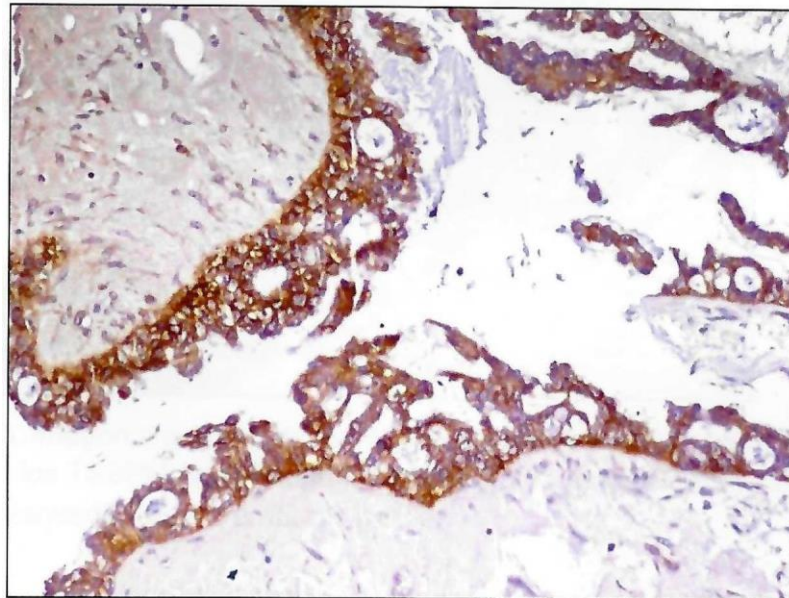


Figura 11. Imagen de un TSBPM de tipo cribiforme que demuestra la positividad para el EGFR (5x).

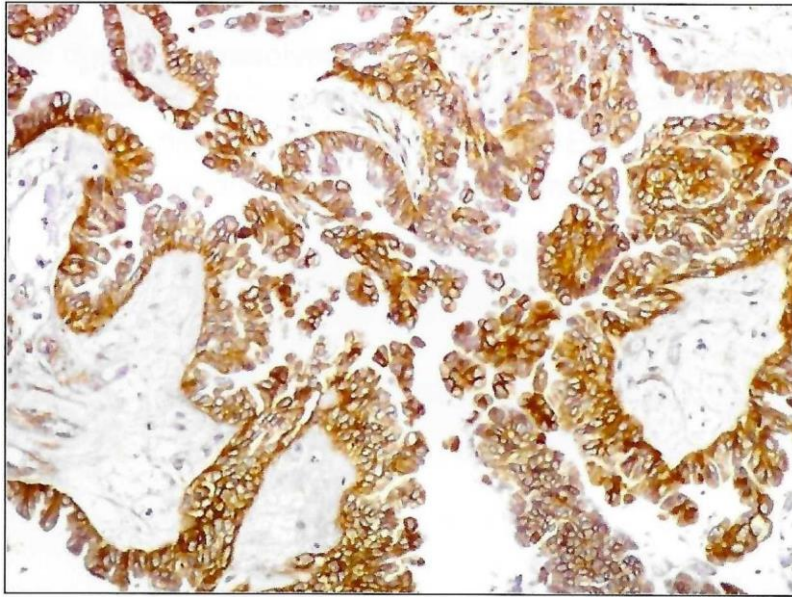


Figura 12. Imagen de un TSBPM de tipo micropapilar que demuestra la positividad para el EGFR (1 Ox).

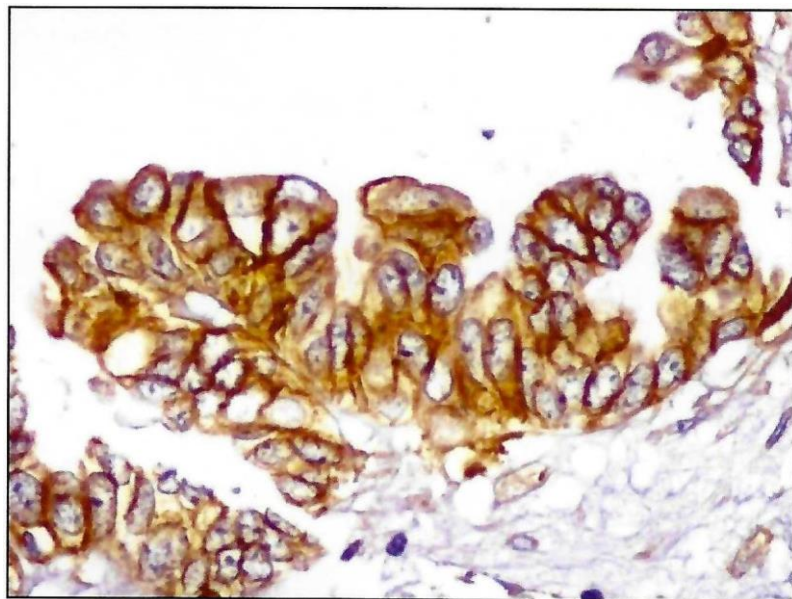


Figura 13. Imagen a gran aumento (40x) para demostrar la positividad del EGFR en los TSBPM, esta fotografía demuestra la positividad citoplasmática con reforzamiento de la membrana celular.

Otra posible explicación para los resultados tan divergentes de la sobreexpresión del EGFR en los trabajos publicados y el presente estudio es la metodología empleada, diferencias en la técnica de inmunohistoquímica, el anticuerpo utilizado, diferentes métodos de preservación de tejidos y puntos de corte distintos al interpretar las tinciones.

Aún existen dudas por resolver acerca de la metodología para seleccionar a las pacientes candidatas a estas terapias anti-angiogénicas y no es claro del todo si estas pacientes deben sobreexpresar el EGFR y otros factores antiangiogénicos para beneficiarse de estos tratamientos.

X. CONCLUSIÓN

La angiogénesis es importante en la patogénesis del carcinoma seroso de ovario.

Es importante realizar estudios que traten de identificar a pacientes que sean posibles candidatas a las terapias blanco emergentes para contribuir en la reducción del riesgo de recurrencia o progresión de los TSBPM.

Este estudio demostró la sobreexpresión del EGFR en el 40. 47% de los TSBPM; no existe diferencia significativa de su expresión en los dos grupos histológicos de TSBPM.

La expresión de los factores angiogénicos EVGF y PDGFR en los TSBPM, no se logró demostrar en este estudio.

X. BIBLIOGRAFIA

1. Tavassoli FA, Devilee P, eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press; 2003. World Health Organization Classification of Tumours. Vol 5.
2. Robboy, Mutter, Prat, Bentley, Russell, Anderson. Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract. Churchill Livingstone-Elsevier, 2009. Ch23: Ovarian neoplasia: epidemiology and etiology.
3. Robert J. Kurman, Russell Vang, le-Ming Shih. OVARIAN LOW-GRADE AND HIGH-GRADE SEROUS CARCINOMA: Pathogenesis, Clinicopathologic and Molecular Biologic Features, and Diagnostic Problems. *Adv Anat Pathol*. 2009; 16(5); 267-282.
4. Robert J. Kurman, le-Ming Shih. Pathogenesis of Ovarian Cancer. Lessons from Morphology and Molecular Biology and their Clinical Implications. *Int J Gynecol Pathol*. 2008; 27(2); 151-160.
5. Luz María Rivas-Corchado, Manuel González-Geroniz, Ricardo Jorge Hernández-Herrera. Perfil epidemiológico del cáncer de ovario. *Ginecol Obstet Mex* 2011 ;79 (9):558-564.
6. William R Hart. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Modern Pathology*. 2005; 18; 33-50.
7. Debra A Bell. Origins and molecular pathology of ovarian cancer. *Modern Pathology*. 2005; 18; 19-32.
8. Anais Malpica. Grading of Ovarian Cancer: A Histotype-Specific Approach. *International Journal of Gynecological Pathology*; 27: 175-181.
9. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors): a long term followup study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996;78:278-86.
10. Michael T. Deavers, David M. Gershenson, Guillermo Tortolero-Luna, Anais Malpica, Karen H. Lu, Elvio G. Silva. Micropapillary and Cribriform Patterns in Ovarian Serous Tumors of Low Malignant Potential. A Study of 99 Advanced Stage Cases. *Am J Surg Pathol* 26(9): 1129-1141, 2002.
11. Jesse K. McKenney, Bonnie L. Balzer, Teri A. Longacre. Patterns of Stromal Invasion in Ovarian Serous Tumors of Low Malignant Potential (Borderline

Tumors): A Reevaluation of the Concept of Stromal Microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1209-1221.

12. Teri A. Longacre, Jesse K. McKenney, Henry D. Tazelaar, Richard L. Kempson, Michael R. Hendrickson. Ovarian Serous Tumors of Low Malignant Potential (Borderline Tumors). Outcome-Based Study of 276 Patients With Long-Term (>5-Year) Follow-Up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:707-723.

13. Seidman JO, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *HUM PATHOL* 2000;31 :1439-42.

14. M. Ruhul Quddus, C. James Sung, Cunxian Zhang, Richard G. Moore, Joyce J. Ou, Margaret M. Steinhoff, W. Dwayne Lawrence. The presence and location of epithelial implants and implants with epithelial proliferation may predict a higher risk of recurrence in serous borderline ovarian tumors: a clinicopathologic study of 188 cases. *Human Pathology* (2012) 43, 747-752.

15. Deanna G. K. Teoh, Angeles Alvarez Secord. Antiangiogenic Therapies in Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer control*. 2011; 18: 31 - 43.

16. Susana. Campos, Sue Ghosh. A Current Review of Targeted Therapeutics for Ovarian Cancer. 2010; 1; 1-11.

17. M. Palayekar, T.J. Herzog. The emerging role of epidermal growth factor receptor inhibitors in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008: 18; 879-890.

18. Nobutaka Nagai y cols. Are DNA Ploidy and Epidermal Growth Factor Receptor Prognostic Factors for Untreated Ovarian Cancer? *Am J Clin Oncol* 2001: 24(3); 215-221.

19. N. Eskander, M. Randall. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Biologics: Targets and Therapy*. 2011: 5; 1-5.

20. S. Yamamoto, H. Tsuda, M. Takano, T. Kita, K. Kudoh, K. Furuya, S. Tamai, O. Matsubara. Expression of platelet-derived growth factors and their receptors in ovarian clear-cell carcinoma and its putative precursors. *Modern Pathology* 2008: 21; 115-124.

21. D. Matei, S. Kelich, L. Cao, N. Menning, R. Emerson, J. Rao, M. Jeng, G. Sledge. PDGF 8B Induces VEGF Secretion in Ovarian Cancer. *Cancer Biology & Therapy*. 2009: 12; 1951-1959.

22. Rosemarie E. Schmandt y cols. Expression of c-ABL, e-KIT, and PlateletDerived Growth Factor Receptor- in Ovarian Serous Carcinoma and Normal Ovarian Surface Epithelium. *Cancer*. 2003; 98; 758-64.
23. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol*. 1996 Nov;20(11):1331-45.
24. Daniela D. Rosaa, Andrew R. Clampa, Fiona Collinsonb, Gordon C. Jaysona. Antiangiogenic therapy for ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:497-505.
25. Paley PJ, Staskus KA, Gebhard K, Mohanraj D, Twiggs LB, Carson LF, Ramakrishnan S. Vascular endothelial growth factor expression in early stage ovarian carcinoma. *Cancer*. 1997 Jul 1 ;80(1):98-106.
26. XB Trinh, WAA Tjalma, PB Vermeulen, G Van den Eynden, Van der Auwera, SJ Van Laere1, J Helleman, EMJJ Berns, LY Dirix, PA van Dam. The VEGF pathway and the AKT/mTOR/p70S6K1 signalling pathway in human epithelial ovarian cancer. *British Journal of Cancer* (2009) 100, 971 - 978.
27. Daniela Matei, David D. Chang, Meei-Huey Jeng. Imatinib mesylate (Gleevec) inhibits ovarian cancer cell growth through a mechanism dependent on platelet-derived growth factor receptor alpha and Akt inactivation. *Clin Cancer Res* 2004; 10:681-690.
28. Koji Matsuo, Masato Nishimura, Kakajan Komurov, Mian M.K. Shahzada, Rouba Ali-Fehmi, Ju-Won Roh, Chunhua Lu, Dianna D. Cody f, Prahlad T. Ramd, Nick Loizos, Robert L. Coleman, Anil K. Sood. Platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRa) targeting and relevant biomarkers in ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology* xxx (2013) xxx-xxx (Article in press).
29. Versnel MA, Haarbrink M, Langerak AW, de Laat PA, Hagemeijer A, van der Kwast TH, van den Berg-Bakker LA, Schrier PI. Human ovarian tumors of epithelial origin express PDGF in vitro and in vivo. *Cancer Genet Cytogenet*. 1994 Mar;73(1):60-4.
30. Hermann Brustmann. Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Serous Ovarian Carcinoma: An Immunohistochemical Study With Galectin-3 and Cyclin D1 and Outcome. *International Journal of Gynecological Pathology* 2008; 27: 380-389.

31. Psyrri A, Kassar M, Yu Z, et al. Effect of epidermal growth factor receptor level on survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11 :8637-43.
32. Nielsen y cols. Prognostic significance of p53, Her-2, and EGFR overexpression in borderline and epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14; 1086-1096.