



Inmunohistoquímica diagnóstica en metástasis ováricas

Jorge García-Tamayo¹.
Eduardo Blasco-Olaetxea².
Julia Molina³.
Vanessa Méndez⁴.
María Teresa Sabatino⁵.

¹Laboratorio de Patología Molecular, Maracaibo, Venezuela
novapath@yahoo.com

²Instituto Canario de Investigación sobre el Cáncer (ICIC), Fuerteventura, Islas Canarias

³Laboratorio de Patología Molecular, Maracaibo, Venezuela

⁴Laboratorio de Patología Molecular, Maracaibo, Venezuela

⁵Laboratorio de Patología Molecular, Maracaibo, Venezuela

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 07 de Diciembre del 2006 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Dieciocho casos de tumores metastáticos en los ovarios fueron examinados por inmunohistoquímica para analizar la importancia de esta técnica en precisar el diagnóstico y decidir el tratamiento de los mismos. El estudio inmunohistoquímico se hizo con diversos anticuerpos específicos, seleccionados para cada caso. En un total de 18 casos de tumores metastáticos, siete casos tenían metástasis del tracto gastrointestinal, de los cuales 5 casos eran adenocarcinomas mucinosos del colon y en 2 casos de metástasis el tumor primario se suponía estaba en el estómago o el páncreas. Seis casos correspondieron a tumores ováricos primarios con metástasis al ovario contralateral y al epiplón o al peritoneo. En cinco casos, los tumores metastáticos se originaban en carcinomas de las glándulas mamarias, adenoescamoso del cervix y del endometrio. Los estudios de inmunohistoquímica para el diagnóstico de los tumores metastáticos del ovario resultan usualmente cruciales para la evaluar el pronóstico y el tratamiento de las pacientes.

PALABRAS CLAVE: : Inmunohistoquímica, metástasis, tumores, ovarios, diagnóstico

DIAGNOSTIC IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN OVARIAN METASTASES.

SUMMARY

In order to analyse the importance of immunohistochemistry for the diagnosis and treatment of ovarian metastatic tumors, 18 cases were selected. A variety of antibodies were selected depending of the histological diagnosis in every case. Among the 18 cases, 7 of them were metastatic tumors from the gastrointestinal tract; in 5 cases, the diagnosis of mucinous adenocarcinoma of the colon was made, and 2 of them were originated from the stomach or pancreas. In 6 cases the primary tumor was in the opposite ovary with extension to the epiploon or the peritoneal surface. In 5 cases, the primary tumor was observed in the mammary glands, in the cervix uteri or the endometrium. Immunohistochemical studies in metastatic tumors to the ovaries were determinant to evaluate the treatment and prognosis of patients.

KEY WORDS: Immunohistochemistry, metastasis, tumors, ovaries, diagnosis

INMUNOHISTOQUÍMICA DIAGNÓSTICA EN METÁSTASIS OVÁRICAS

INTRODUCCIÓN

Las metástasis (MT) al ovario de tumores de origen conocido o desconocido son un hecho frecuente. Cuando las MT se desarrollan de una manera silente, sus manifestaciones clínicas pueden pasar desapercibidas, o si se detectan, pueden confundirse con las de tumores primarios del ovario (1). En las MT de tumores epiteliales, las dificultades diagnósticas suelen ser mayores por la similitud histológica con los tumores primarios del epitelio superficial y del estroma ovárico. En estos casos la ayuda de la inmunohistoquímica (IHQ) es de utilidad para hacer un diagnóstico preciso que permita tomar las decisiones terapéuticas adecuadas (2). Para este trabajo, revisamos el material de tumores ováricos metastáticos recibido en nuestro Laboratorio de Patología Molecular y estudiado con IHQ durante los años 2000 a 2005. Demostramos la aplicación de la IHQ para precisar el diagnóstico en los 18 tumores metastáticos examinados y discutimos su utilidad en otros tumores metastáticos a los ovarios.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el curso de los años 2000 al 2005 en el Laboratorio de Patología Molecular Novapath recibimos 71 muestras de tumores de ovario incluidas en parafina y remitidas para su estudio inmunohistoquímico. Este estudio se refiere a los casos de tumores metastáticos en los ovarios, tanto de primarios desconocidos como de metástasis de primarios ováricos contralaterales, los cuales en total sumaron 18 casos. En la Tabla No 1 se señalan los casos de tumores metastáticos y sus diagnósticos. De los bloques de material incluido en parafina, se hicieron cortes de dos a tres micras que fueron procesados por métodos histológicos de rutina y al final se tiñeron con hematoxilina y eosina para ser examinados con el microscopio de luz. Después de la evaluación diagnóstica del tejido examinado en cortes teñidos con hematoxilina-eosina y cotejados los

datos clínicos, se decidió en los casos ya señalados, hacer el estudio inmunohistoquímico. Cortes de dos a tres micras, fueron hechos en un micrótomos rotatorio y recogidos en láminas cubiertas con Poli-L-lisina. Se realizó un previo bloqueo de la peroxidasa endógena con 0.3% de peróxido de hidrógeno-metanol. Se realizaron lavados con Tris-bufferado-salino (TBS). La dilución utilizada varió para cada anticuerpo utilizado; los anticuerpos y las diluciones utilizadas son señaladas en la Tabla No 3. Se utilizó para la recuperación antigénica una solución de EDTA a pH 9.2, en olla de presión dentro de un horno de microondas para elevar la temperatura durante 10 a 15 minutos. Se usó como cámara húmeda un sistema de capilaridad de la casa Shandon y el revelado se hizo con el sistema de Streptavidina-peroxidasa (LSAB+System-HRP) de DAKO. Los cortes se contrastaron con hematoxilina de Mayer.

Los anticuerpos utilizados en este trabajo fueron: Queratina 7, Queratina 20, Queratina AE1/AE3, Queratina 34 β E12, Antígeno de membrana Epitelial (EMA), Antígeno Carcinoembrionario (CEA), Calretinina, Alfa Inhibina, WT-1, Receptores de Estrógenos y Receptores de Progesterona, HER2/*neu*, E-cadherina, Vimentina, CD10, Ki67, Factor de Proliferación Nuclear (PCNA), Tiroglobulina, Alfa Feto Proteína, HEP, CD45(ALC), CD20, CD45ro, S100, HMB45, Enolasa Neuronal Específica, Cromogranina, Sinaptofisina y TTF-1.

RESULTADOS

Los resultados señalaron como el uso de diferentes anticuerpos fue útil para precisar el diagnóstico de los tumores metastáticos o primarios de los ovarios. Se observaron 5 casos de metástasis de adenocarcinomas de colon, todos mucinosos, uno de ellos bien diferenciado. Las citoqueratinas Q7, Q20, y la combinación de queratinas de alto y bajo peso molecular en el anticuerpo AE1/AE3 fueron las más utilizadas. La importancia de las queratinas 7 y 20, EMA y CEA para el diagnóstico de los tumores epiteliales metastáticos, se aplicó en particular para los del tracto gastrointestinal. Estos anticuerpos fueron muy útiles en estos casos de tumores mucinosos metastáticos. Se señaló el uso de calretinina y de alfa inhibina para no confundir las células luteinizadas de los ovarios con las células en anillo de sello características de las metástasis de cáncer gástrico. Cinco de los 18 casos correspondieron a tumores ováricos primarios con MT al ovario contralateral y al epiplón o al peritoneo. De estos, 3 fueron carcinomas serosos, uno endometriode y otro sin identificar. Las citoqueratinas y otros anticuerpos utilizados para el diagnóstico en los tumores mucinosos metastáticos del colon fueron también utilizados. Igualmente en los carcinomas endometrioides las queratinas ayudaron y fue importante el uso de WT-1 en casos de diferenciación serosa. La necesidad de utilizar los receptores RE y RP así como HER2/*neu* para diagnosticar las MT de los carcinomas de mama es evidente. En los 2 casos de nuestra serie donde se planteó MT de endometrio vs mama, RE y RP fueron positivos en un caso y en el otro negativos con presencia de queratina 7 sin que la Vimentina pudiese contribuir a precisar el sitio del primario. Actualmente utilizamos la pérdida de expresión de E-cadherina para demostrar la infiltración metastásica del carcinoma lobulillar. En MT de carcinomas de cervix pueden ser útiles las queratinas del alto peso molecular; estas pueden ser aplicadas destacando el hecho de poder diferenciar las MT del cáncer de endometrio y de endocervix a través del uso de Vimentina y de la positividad para el CEA con bajo índice mitótico en el cáncer endometrial. Con positividad para CD10 y Vimentina y negatividad para Q7 se ven las MT de carcinomas renales. Los teratomas ováricos pueden mostrar positividad para diferentes anticuerpos, tiroglobulina o CEA si hay evidencias de tejido tiroideo o de estructuras de aspecto

glandular. Las MT de hepatocarcinomas muestran alfa feto proteína y positividad al anticuerpo HEP Parr, estas deben diferenciarse de los adenocarcinomas hepatoideos del ovario. La infiltración por linfomas y / o leucemias puede requerir de anticuerpos contra linfocitos B o linfocitos T, así como de otros anticuerpos para precisar estos diagnósticos. Las MT de melanomas mostrarán positividad a la Vimentina, S100 y HMB45. Los carcinomas neuroendocrinos se diagnostica por la presencia de Enolasa Neuronal Específica, Sinaptofisina y EMA o los tumores carcinoides igualmente con estos anticuerpos y con la cromogranina. El diagnóstico diferencial entre las MT y los tumores primarios del ovario implica el uso de diferentes anticuerpos, dependiendo de si estos son del epitelio superficial y el estroma, de los cordones sexuales y de células germinales. En este trabajo, se señalan solamente los anticuerpos que fueron útiles para diagnosticar las MT de primarios extraováricos.

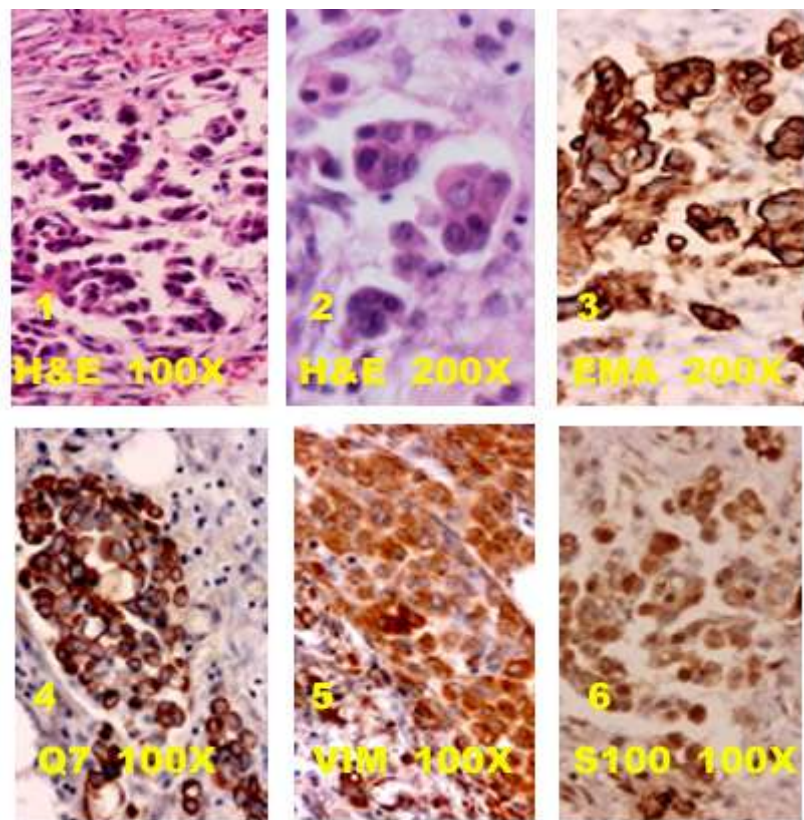


Fig: 1 - 6 (Caso No 600-2003) Diagnóstico: Carcinoma Seroso Papilar del ovario derecho, metastásico al ovario contralateral y al epiplon mayor, con receptores de estrógenos y de progesterona negativos.

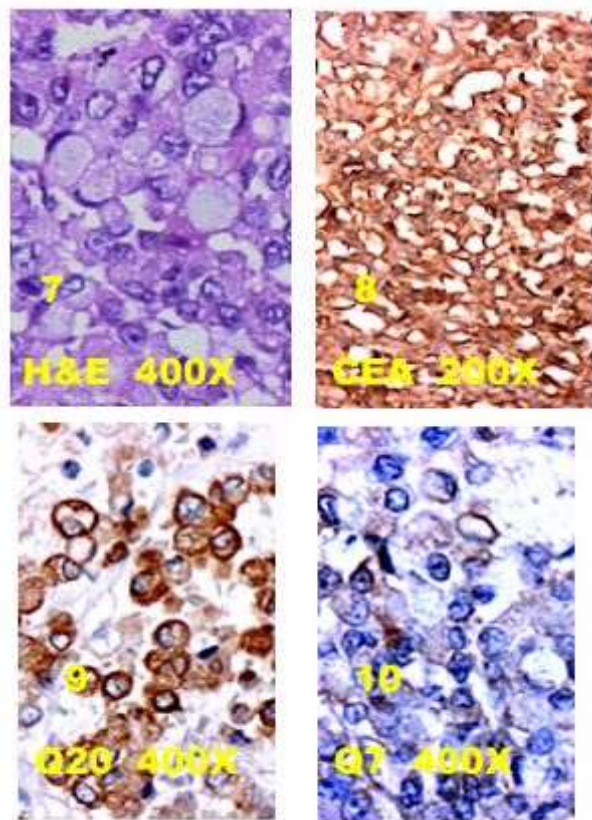


Fig: 7 ? 10 (Caso No 653-2003) Adenocarcinoma metastático. Las citoqueratinas 7 y 20 sugieren el estómago como sitio del tumor primario.

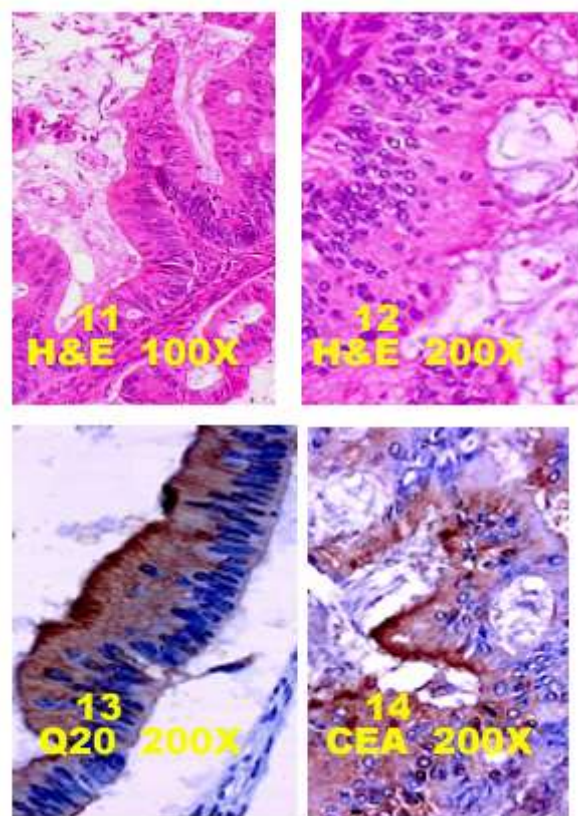


Fig: 11 - 14 (Caso No 1081-2005) Adenocarcinoma mucinoso del colon, metastático, bilateral.

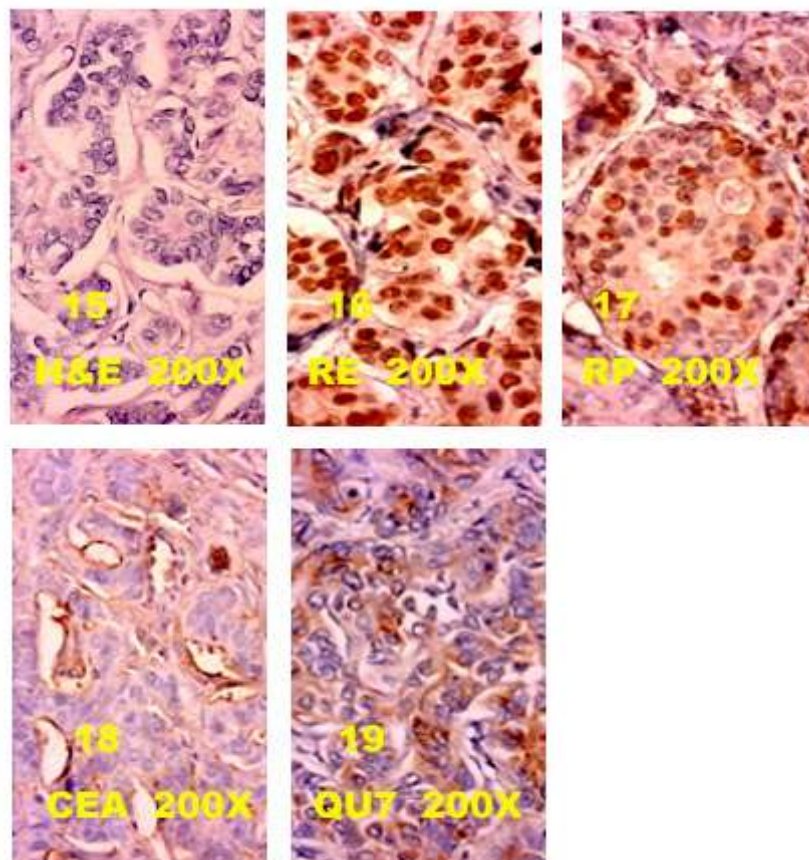


Fig: 15 - 19 (Caso No 146-2004) Adenocarcinoma metastático, bilateral con RE y RP positivos. Se sugiere mama como sitio del tumor primario. 15:H&E; 16: RE; 17: RP; 18:CEA; 19: Q7.

TABLA 1: METASTASIS EN OVARIOS

No. Ov Der/Izq EDAD DIAGNÓSTICO ORIGEN DE M.T. DIAGNÓSTICO

1-	206-2005	Izq	55	ADC MT MUCINOSO	Colon. ADC Mucinoso	MT.
2-	007-2004	Der	54	ADC MT Bien Difer.	Colon. ADC Bien dif,	MT.
3-	1081-2005	Bilat	50	ADC MT MUCINOSO	Colon. ADC Mucinoso,	MT.
4-	1122-2005	Bilat	44	ADC MT MUCINOSO	Colon. ADC Mucinoso,	MT.
5-	012-2001	Bilat	51	ADC MT Colon.	ADC Mucinoso,	MT.
6-	617-2003	Ov	37	ADC MT Estómago vs Páncreas.	ADC MT. Vias digest.	
7-	653-2003	Der	47	ADC MT Estómago.	ADC MT.	
8-	186-2001	Der	70	ADC MT MUCINOSO	Ovario Der. ADC Mucinoso Mod Dif.	G2
9-	466-2003	Bilat	50	ADC de Ovario	Ov. Der. /Epiplón Ca. Seroso	Pap. MT.
10-	600-2003	Bilat	48	Ca SEROSO	Pap. MT Ov Der / Epiplón. Ca. Seroso	Pap. MT.

- 11- 082-2004 Bilat 77 ADC SEROSO Pap. MT Ov Izq / Perit. ab. Ca. Seroso Pap. MT.
- 12- 503-2004 Bilat 42 Ca SEROSO MT Ov Der / Epiplón. Ca. Seroso MT.
- 13-1026-2005 Bilat 80 Ca ENDOMETRIOIDE Ov Izq / Epiplón. Ca. Endometrioide MT.
- 14- 698-2002 Izq 64 ADC MT Mama. ADC Poco difer. MT
- 15- 146-2004 Bilat 45 ADC MT Mama vs Endometrio. ADC MT.
- 16- 841-2005 Izq 42 ADC MT Mama. Ca Lobulillar MT.
- 17- 1052-2001 Bilat 59 ADC MT Endometrio. ADC MT.

TABLA N° 2: CONTRAINDICACIONES PARA PROGRAMAS DE REHABILITACIÓN CARDÍACA INTEGRAL (Fase I)	
1.	Angina inestable
2.	Presión arterial sistólica de reposo mayor de 200 mmHg o diastólica de reposo mayor de 110 mmHg (Contraindicación relativa)
3.	Caida ortostática de la presión arterial sistólica mayor de 20 mmHg asociada a síntomas
4.	Estenosis aórtica crítica (gradiente sistólico mayor de 50 mmHg con un área del orificio aórtico menor de 0,75 cm ² en un adulto de tamaño promedio)
5.	Enfermedad sistémica aguda o fiebre
6.	Arritmias auriculares o ventriculares no controladas
7.	Taquicardia sinusal no controlada (Mayor de 120 lpm)
8.	Insuficiencia cardíaca congestiva descompensada
9.	Bloqueo AV de tercer grado (sin marcapasos)
10.	Miocarditis o pericarditis activa
11.	Embolismo reciente
12.	Tromboflebitis
13.	Desnivel del segmento ST en reposo mayor de 2 mm (Contraindicación relativa)
14.	Diabetes no controlada (Glucemia mayor de 300 mg/dl o mayor de 250 mg/dl con síntomas presentes)
15.	Condiciones ortopédicas severas que prohibirían el ejercicio físico
16.	Otras condiciones metabólicas como tiroiditis aguda, hipo o hipertiroidismo, hipovolemia, etc.
Modificado de: ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, Seventh Edition, 2006 ⁷	

Tabla N 2: Anticuerpos, Clon, Sistema de recuperación antigénica, Dilución, Fuente, Código.

DISCUSIÓN

Para examinar la aplicación de la inmunohistoquímica al diagnóstico de las lesiones metastásicas en los ovarios, se considerarán en principio las MT de tumores epiteliales.

Metástasis de tumores del tracto gastrointestinal.

Clínicamente, los adenocarcinomas del estómago cuando hacen MT a los ovarios se denominan tumores de Krukemberg, denominación que también es común para otros adenocarcinomas (ADC) mucinosos metastásicos, como los del colon y del endocervix; estos tumores metastásicos se caracterizan por ser usualmente bilaterales y presentar células en anillo de sello inmersas en

un estroma fibroso (3). No es infrecuente que el diagnóstico de un cáncer gástrico se haga a través de sus MT y en particular de las MT ováricas. El 80% de las pacientes con tumor de Krukenberg presentan MT bilaterales y solo en un 35% de ellas se ha hecho un diagnóstico previo de un primario gastrointestinal (4). Estas lesiones metastásicas pueden no ser tan evidentes pues usualmente aparentan una tumoración difusa ovárica, a veces sólida, de apariencia fibrosa, o con características que recuerdan los tumores del estroma ovárico (5) los cuales se sabe pueden simular un cáncer gástrico metastásico (6). Las áreas mucinosas con células en anillo de sello y quistes mucoides pueden acompañarse de grupos de células con disposición tubular por lo que al hacer el diagnóstico histopatológico debe considerarse este arreglo ocasional de las células en los tumores de Krukenberg (7). Las coloraciones para mucina puede resultar de utilidad ya que existen diversos tumores ováricos que se parecen al tumor de Krukenberg con células vacías o globulosas sin estar cargadas de mucina (8). En nuestra experiencia, siempre en casos de cáncer de origen gástrico, el antígeno de membrana epitelial (EMA) y antígeno carcinoembrionario (CEA) han sido los anticuerpos de preferencia (9). El estudio por IHQ de las MT ováricas del cáncer gástrico, se fundamenta en la positividad para EMA con negatividad para alfa-inhibina y calretinina lo que descarta el diagnóstico de tumores del estroma ovárico (10,11). No hay que olvidar que en un ovario con un tumor de Krukenberg, las células estromales pueden estar luteinizadas y entonces serán positivas a la alfa inhibina y a la calretinina. Las queratinas 7 y 20 son de gran ayuda en el diagnóstico por IHQ. En las MT del estómago, usualmente la queratina 7 (Q7) es positiva y la queratina 20 (Q20) puede ser negativa o focal y difusamente positiva en más de un 30% de los casos (12,13,14).

Las metástasis ováricas de los ADC del colon y del recto son frecuentes. Se calcula que el 6% de las mujeres con ADC del colon hacen metástasis ováricas y estas pueden ser unilaterales, siendo la bilateralidad entre un 25 a 43% (15). Estas MT son a menudo sincrónicas con tumores operados meses o años antes de su detección. Cuando el ADC primario se encuentra en el colon sigmoides las MT ováricas son frecuentes hasta en un 75%. En ausencia de un tumor primario conocido, las MT pueden presentarse como masas tumorales que simulan un ADC primario del ovario. Es muy grande el parecido histológico entre los tumores de origen colónico y los ADC endometrioides o mucinosos primarios del ovario, ambos pueden ser bilaterales y estas coincidencias pueden provocar errores en el diagnóstico clínico e histopatológico (16). Existen criterios de anatomía patológica e histopatología que deben aplicarse en cualquier ADC que se detecte en los ovarios: la bilateralidad de las MT, la permeación vascular y linfática, la presencia de nidos de células tumorales en la superficie y la infiltración tumoral en masas nodulares sugieren la naturaleza metastásica de las neoplasias (8,17). Las MT de los ADC del colon y del recto crean masas tumorales frecuentemente quísticas. También puede ser quístico un ADC endometrioide primario de ovario, en estos casos, el núcleo de las células epiteliales en las MT colónicas tiende a ser pleomófico e hipercromático y a pesar de ser su apariencia endometrioide y frecuentemente muestran diferenciación mucoide, la cual puede llegar hasta el llamado carcinoma coloide con grandes lagos de mucina (8,18). Las MT colónicas pueden presentar una apariencia predominantemente mucinosa, similar a los cistadenocarcinomas mucinosos del ovario, o a los cistadenomas mucinosos, limítrofes o malignos; estos tumores ováricos son muy similares por lo que deben privar siempre los criterios antes mencionados de bilateralidad, pequeños tumores en la superficie, así como la reacción desmoplásica y la invasión vascular, y en estos casos, hay que recordar que el grado de atipia de las MT de tumores mucinosos colónicos es mayor que la observada en los tumores primarios (18).

La aplicación de la IHQ para dilucidar estos problemas de diagnóstico, se apoya en el uso de las citoqueratinas 7 y 20 (19). La Q7 es habitualmente negativa en el cáncer del colonrecto (14,20), y por el contrario en los tumores primarios del ovario la Q7 puede ser positiva, tanto en los ADC serosos y endometrioides como en los ADC mucinosos especialmente si son de tipo colónico. En estos casos la Q20 es también positiva, como está descrita en los ADC primarios y MT del colon (21). Los ADC rectales tienden a mostrar mayor positividad a la Q7 que los del colon (18). El anticuerpo CA 125, positivo en los ADC del ovario puede ayudar, pero, la negatividad para Q20 y para el antígeno carcinoembrionario (CEA), son definitivamente de gran utilidad. La positividad para Q20 focal o diseminada en los tumores mucinosos primarios del ovario puede ser un factor de confusión. Este fenómeno se explica por la diferenciación intestinal de estos tumores la cual se debe a la malignización de un teratoma del que usualmente no es posible detectar otros componentes. En esta situación, el diagnóstico puede complicarse por la positividad focal para Q7 en algunos ADC colorectales de tipo mucinoso (17). Estudios recientes sobre la β -catenina y CDX-2 han demostrado que en los ADC colorectales estos anticuerpos muestran inmunomarcaje nuclear el cual no se detecta en los tumores primarios del ovario (22,23). Esta sobreexpresión de β -catenina detectable por IHQ se activa por la vía de señalización de Wnt provocada por mutaciones en APC o de la β -catenina. El carcinoma endometrioide del ovario también expresa β -catenina, sin embargo la positividad en los tumores colorectales es más intensa.

El apéndice, como el estómago y el colon pueden ser asiento de tumores primarios, particularmente de tumores mucinosos y sus MT en el ovario pueden producir situaciones diagnósticas controversiales. El problema clínico y patológico que representa el pseudomixoma peritonei (PMXP), fue inicialmente visto como la presencia de mucina y de células provenientes de un cistadenoma o cistadenocarcinoma mucinoso del ovario, sin embargo hoy se piensa que la mayoría de estas lesiones son MT secundarias a una lesión mucoide intestinal, usualmente del apéndice (24,25). El componente celular en los lagos de mucina del PMXP puede ser escaso y con núcleos sin atipias, hasta poder verse las clásicas células en anillo de sello características de los ADC mucinosos con toda la apariencia macro y microscópica de la llamada carcinomatosis peritoneal. Siempre en estos casos se impone el estudio cuidadoso del apéndice pues en ella puede hallarse un tumor fibromucoide o una lesión focal adenomatosa. Cuando hay MT del apéndice en el ovario, estas se observan como lesiones bilaterales, quísticas y si es un solo ovario el que está comprometido es usualmente el derecho. La apariencia microscópica es la de un cistadenoma mucinoso de tipo limítrofe o la de un ADC de tipo intestinal. Si la lesión del apéndice es un adenoma, puede suceder que la mucina haya salido a través de la pared o por ruptura del apéndice y en estos casos se ha planteado la discusión de si los implantes tumorales ováricos son o no son verdaderas MT. Se ha planteado también que tumores del ovario y del apéndice puedan ser sincrónicos (26). Los tumores mucinosos presentes en los ovarios con PMXP son cistadenomas mucinosos o tumores limítrofes de tipo intestinal y el 50% de estos casos muestran en sus células altas, cúbicas con mucina, y positividad para Q7 (27). En la mayoría de los tumores primarios mucinosos del ovario, cistadenomas o tumores limítrofes de tipo intestinal, la Q7 resulta positiva. El estudio por IHQ de las lesiones tumorales del apéndice ayuda a comprender mejor el origen de las MT ováricas de primarios apendiculares. La Q7 negativa o focalmente positiva en un tumor del ovario con la Q20 positiva sugiere una MT. La presencia de primarios mucoides ováricos con diferenciación intestinal se relaciona con el origen en algún teratoma como ya se mencionó previamente, por lo que en presencia de tumores mucinosos en el ovario, el patólogo siempre debe descartar un tumor primario ovárico (28). La carcinogenesis de los tumores primarios mucinosos del ovario es un evento gradual y esta impresión se ha

corroborado por estudios genéticos y de biología molecular (29). El tumor carcinoide se ve con frecuencia en el apéndice por lo que sus células que pueden presentar mucina también en sus MT no deben interpretarse como las de un ADC mucinoso primario ovárico (30). La IHQ puede contribuir al diagnóstico de este tipo de tumores con inmunomarcaje para Enolasa Neuronal Específica, Sinaptofisina y Cromogranina, pero conviene recordar que en ocasiones los tumores gástricos con aspecto mucoide y hasta con células en anillo de sello pueden también mostrar signos de diferenciación neuroendocrina.

Entre los tumores del tracto gastrointestinal que tiene un origen ductular y producen mucina, están las neoplasias del confluente biliopancreático, de la vesícula biliar y de los conductos biliares (31,32). Estos tumores metastásicos, se ha señalado recientemente que son bilaterales en un 75% a 100% de los casos (18), y el primario puede asentarse en el cuerpo del páncreas, en la vesícula biliar o en el confluente biliopancreático y hacer siembras peritoneales, sin embargo, su primera manifestación puede ser una MT ovárica (33,34,35). Los tumores del epitelio pancreático-biliar pueden ser sólidos o quísticos y con frecuencia multiloculares, por lo que simulan los cistadenomas mucinosos primarios y su histopatología muestra áreas bien diferenciadas como si fuesen lesiones tumorales primarias y/o limítrofes (8,16). El estudio por IHQ de los tumores del componente biliopancreático y sus MT ováricas, se apoya también en el examen de las queratinas, ambas Q7 y Q20 son generalmente positivas en los ADC de páncreas y de las vías biliares, inmunomarcaje que sumado a la positividad para EMA y CEA y la negatividad para CA125 precisan el origen MT vs ovárico de estas neoplasias. Ji y colaboradores han recomendado el uso del anticuerpo Dpc4 que ayuda a la identificación de las MT pancreáticas (21). Las dificultades para el diagnóstico por inmunohistoquímica de los carcinomas mucinosos del ovario vs MT de tumores del colon se producen por la positividad para el inmunomarcaje en ambos casos para CEA y queratina 20, sin embargo el cáncer del colon es negativo a Q7. Si las lesiones muestran células epiteliales sin mucina, siempre debe plantearse el diagnóstico de un ADC seroso en cuyo caso conviene utilizar el anticuerpo WT-1 positivo en los tumores serosos y negativo en las MT (36). Los tumores serosos primarios del ovario, benignos, limítrofes con o sin microinvasión y el adenocarcinoma seroso son siempre positivos a Q7 y negativos a Q20, pueden mostrar positividad para CA125 y a las queratina AE1/AE3 en un 85% de los casos, pero son negativos a la Calretinina. Como se ha dicho, el gen del tumor de Wilms (WT1) se expresa tanto en los tumores serosos del ovario como en los de la superficie peritoneal, de las trompas y del endometrio (37). Una actualización reciente sobre el tema de implantes vs MT en los tumores serosos del ovario (38), señala que los tumores serosos limítrofes (BL) no se relacionan con los carcinomas serosos del ovario y tienen dos fenotipos diferentes, uno de ellos, benigno, el de los tumores serosos atípicos proliferativos y el otro, un carcinoma seroso micropapilar intraepitelial de bajo grado, ambos caracterizados por poseer mutaciones de los genes *KRAS* y *BRAF* con activación de la vía de la proteíno-kinasa a través de la ciclina D1, la cual puede detectarse por IHQ (39). En un 50% de los carcinomas serosos de alto grado se puede detectar la proteína p53 (40). Todos estos estudios de biología molecular no han sido suficientes para dilucidar el problema de los implantes vs MT en los ovarios y se recomienda mantener los criterios que se usan para clasificar como limítrofes (BL) a los tumores serosos de bajo potencial maligno (38). El estudio de las proliferaciones atípicas del epitelio ovárico de carácter limítrofe (BL) ha señalado que estas producen lesiones tumorales cuya clasificación se basa en la línea de diferenciación de su células, serosas o mucinosas; las lesiones BL mucinosas son más frecuentes que las BL serosas y pueden ser de tipo gastrointestinal y seromucinosas (41). La evaluación de estos dos tipos de lesiones BL y su comparación con los tumores serosos del ovario ha mostrado como las lesiones BL mucinosas de

tipo seromucinosas se parecen más a los tumores primarios serosos del ovario que a las mucinosas de tipo gastrointestinal (42,43). El estudio por IHQ ha demostrado que los tumores BL mucinosos comparten la positividad para Q7 y en los tumores de tipo gastrointestinal se añade la presencia de Q20, ausente en los tumores seromucinosos, los cuales expresan también marcadores de tipo mülleriano como RE, RP y CA125 que no siempre se detectan en los tumores mucinosos de tipo gastrointestinal (41). Los tumores serosos puros primarios expresan Q7, RE, RP, CA125 y ocasionalmente, focal o débilmente pueden inmunomarcarse con WT1 y con Q20 (44,45). Se ha descrito una disminución de los fibrocitos CD34+ en las áreas de invasión de algunos carcinomas (mama, cervix, colorectal y páncreas) y como compensación se señala que puede existir un incremento de los miofibroblastos; en un estudio reciente, se ha propuesto que la presencia detectada por IHQ de estos marcadores de fibroblastos y fibrocitos y de la calretinina, puede servir para diferenciar los implantes invasivos de los tumores serosos BL del ovario, de los no invasivos (46).

Metástasis de tumores del epitelio del tracto urinario.

Las metástasis ováricas de los carcinomas de células transicionales de la vejiga urinaria o del sistema ureteropielocalicial son poco frecuentes (47), pero pueden tener cierta similitud con el tumor de Brenner, una neoplasia que se presenta a menudo como un hallazgo incidental. Igualmente pueden confundirse con el llamado carcinoma de células transicionales del ovario, un tumor del epitelio superficial poco común y sin ninguna relación aparente con el urotelio (48). Recientemente se estudió con IHQ el inmunomarcaje con Q7, Q20 y WT1 en diversos tumores primarios y metastáticos del ovario se examinaron las diferencias entre los tumores uroteliales primarios y metastáticos utilizando las glicoproteínas transmembranas Uroplaquina III y Trombomodulina (49). Aunque para diagnosticar el tumor de Brenner no hace falta utilizar la IHQ, es interesante señalar que a pesar de la similitud de los nidos de Walthard con este tumor, la teoría de una metaplasia transicional de los restos del epitelio celómico contrastaba con su inmunomarcaje no urotelial (50) hallazgos estos que han sido recientemente descartados ante la definitiva positividad para marcadores uroteliales (49). En cuanto a las diferencias entre el tumor de células transicionales del ovario (TCT-O) y las MT de un tumor de células transicionales de la vejiga urinaria (TCT-V), la utilización de WT1 y de la queratina 20 permiten establecer la diferencia puesto que ambos son positivos a Q7, pero el TCT-O es positivo con WT1 y negativo a Q20 y el TCT-V es negativo a WT1 y positivo a la Q20.

Metástasis en los tumores del aparato genital femenino y de la mama.

La evaluación de las MT ováricas de tumores del mismo aparato genital femenino, del útero, el cervix y la mama, presentan diferentes problemas. El carcinoma endometriode primario del ovario es semejante al tumor del mismo nombre del endometrio y no es infrecuente que coexista tumor en uno o en ambos ovarios y en el útero. Esta situación se observa en los carcinomas endometrioides y puede verse en los carcinomas serosos (51,52). La mezcla de carcinoma endometriode con áreas serosas y cuando son estas las que producen las MT, puede verse en el útero. También puede coexistir un carcinoma endometriode uterino con un carcinoma seroso del ovario, pero la situación más frecuente es la de un carcinoma endometriode en el útero comprometiendo uno o ambos ovarios, lo cual se ve aproximadamente en un 10 a 15% de los ADC diagnosticados como ADC endometriode del ovario; estos casos pueden representar tumores sincrónicos primarios independientes o MT del útero a los ovarios o viceversa (53). En estos casos es muy escasa la ayuda que nos puede

proporcionar el estudio con IHQ. Sin embargo, ya mencionamos la importancia del uso del gen del tumor de Wilms un anticuerpo fundamental para el diagnóstico de los tumores serosos del ovario y sus MT (37). Ya mencionamos que el carcinoma endometriode del endometrio con MT en los ovarios o si es primario del ovario, con o sin diferenciación serosa, crean combinaciones que resultan complejas para un diagnóstico certero. Bien sea que estemos ante tumores endometrioides primarios, sincrónicos, o ante MT, es una situación que debe dilucidarse por cuanto el tratamiento post quirúrgico de las lesiones sincrónicas o metastásicas es diferente. En estos casos es poco lo que puede ayudar la IHQ pues ambos carcinomas endometrioides, primarios y MT del ovario y del útero tienen similares características inmunofenotípicas.

Las MT ováricas de carcinomas de células escamosas del cuello uterino y de los ADC endocervicales en general no representan problemas de diagnóstico. Un carcinoma epidermoide en el ovario siempre debe plantear la posibilidad de teratomas y/o quistes dermoides malignizados, pero estas dificultades deberán ser subsanadas por la clínica y los exámenes imagenológicos. Es poco frecuente que un carcinoma epidermoide se extienda hacia el útero y hasta las trompas y/o los ovarios (54). Los ADC del endocervix pueden parecerse en sus MT a los tumores mucinosos primarios del ovario y a MT de tumores del árbol pancreático-biliar como ya se ha mencionado el uso de las queratinas 7 y 20 no contribuye a dilucidar estas situaciones. Las MT de un adenocarcinoma endocervical pueden parecerse a las de un adenocarcinoma endometrial, pero usualmente el endocervix neoplásico tiene un índice mitótico mayor, sus células son negativas a la Vimentina y no siempre son positivos a RE y RP.

La MT ováricas del cáncer de la mama están influenciadas por la predisposición hereditaria cuando existen las mutaciones de los genes *BRCA 1* y *BRCA2* (55). A pesar de que el carcinoma ductal es mas frecuente que el carcinoma lobulillar de la mama, las MT ováricas del cáncer de mama son habitualmente de carcinomas lobulillares (56). Generalmente las MT son bilaterales con aumento de volumen de los ovarios y al estudio microscópico pueden simular un carcinoma endometriode primario en casos de tumores ductales MT y en los lobulillares con cierta frecuencia sus células parecen anillos de sello por lo cual y a pesar de la tendencia conocida a infiltrar en fila india, pueden confundirse con tumores de Krukemberg (7,8). La IHQ en principio no facilita el diagnóstico de estos casos ya que los tumores de la mama muestran positividad para Q7 y pueden ser positivos a RE y RP como muchos tumores epiteliales del ovario. La E cadherina puede ser de gran ayuda pues se sabe que los carcinomas lobulillares no muestran expresión de esta glucoproteína mediada por calcio y relacionada con la adhesión entre las células epiteliales (57).

Tumores metastáticos de otros órganos y sistemas.

La MT ováricas de carcinomas de células renales primarios son poco comunes, pero al ser tumores de células claras, estos pueden plantear dificultades diagnósticas (58). El aspecto sinusoidal con un componente vascular notorio en un carcinoma de células claras sugiere un origen renal, en tanto que las MT ováricas usualmente tienen cordones de células con papilas o túbulo y presencia de células en clavo de minero; el estudio con IHQ está caracterizado por la positividad para la Q7 en las MT del ovario con negatividad a Q7 en las MT de carcinomas renales y presencia en estos de inmunomarcaje con CD10 (59, 60). Hay que tener en cuenta que los receptores de estrógenos y de progesterona pueden verse ocasionalmente en el núcleo de algunos carcinomas de células renales (61).

Los tumores de la glándula tiroides y del pulmón hacen pocas MT a los ovarios, en estos casos disponemos de la ayuda del Factor Nuclear de Transcripción tiroidea (TTF-1) que inmunomarca en las células normales y neoplásicas de los folículos tiroideos y en un 80% de los adenocarcinomas y los carcinomas neuroendocrinos del pulmón (62).

Las MT de hepatocarcinomas al ovario no son comunes, sin embargo existen algunos trabajos describiendo esta situación en ausencia de tumor hepático primario conocido (63). Las dificultades para un diagnóstico certero por IHQ surgen con los carcinomas hepatoides del ovario, variantes hepatoides del tumor del saco vitelino, pues en estos los anticuerpos positivos en el hígado (alfa feto proteína y HEP), son también positivos en las zonas de transformación hepatoide (64). Pueden prestarse a confusión las células eosinofílicas de carcinomas endometrioides y en tumores de células claras y de células esteroideas del ovario, pero en general, los tumores ováricos se ven en mujeres más jóvenes que las que presentan MT de primarios hepáticos.

Los melanomas con frecuencia imitan la apariencia de otros tumores; los melanomas puede también dar MT en los ovarios y en realidad es bastante inusual observar un melanoma primario del ovario. Siempre será factible que exista un melanoma originándose en melanocitos presentes en algún teratoma (65,66). Por el parecido con otras muchas neoplasias, el diagnóstico de melanoma en el ovario puede hacer pensar en tumores primarios del ovario con células claras, o con células eosinofílicas, pueden existir melanomas semejantes a tumores de células pequeñas o con la apariencia de tumores de células de la granulosa, en particular de la variedad juvenil.

No hay que olvidar que como resultado de la diferenciación unidireccional de los tejidos presentes en teratomas, es posible encontrar tumores primarios en el ovario que pueden ir desde tejido tiroideo con características de bocio, hasta carcinomas de tiroides así como toda la variedad de los tumores carcinoides y de los carcinomas neuroendocrinos. Estas neoplasias pueden simular igualmente la infiltración por linfomas y leucemias así como otros tumores de células redondas azules (67), por lo que es necesario al hacer el diagnóstico diferencial, utilizar los anticuerpos necesarios para resolver los problemas diagnósticos. El auxilio de la inmunohistoquímica en los tumores metastáticos del ovario usualmente juega un papel crucial para la evaluación y el pronóstico de las pacientes.

REFERENCIAS

- 1-Lash RH,Hart WR. Intestinal adenocarcinomas metastatic to the ovaries. A clinicopathologic evaluation of 22 cases. Am J Surg Patol 1987; 11: 114-121.
- 2-McCluggage WG. Recent advances in immunohistochemistry in the diagnosis of ovarian neoplasms. J Clin Pathol 2000; 53: 558-560.
- 3-Joshi VV. Primary Krukemberg tumor of ovary. Review of the literature and case report. Cancer 1968; 22: 1199-1207.
- 4-Mrad K, Morice P, Febre A, Pautier P, y col. Krukemberg tumor: a clinicopathologic study of 15 cases. Ann Pathol 2000; 20: 202-206.

- 5-Vang R, Bague S, Tavassoli FA, Prat J. Signet-ring stromal tumor of the ovary: clinicopathologic analysis and comparison with Krukemberg tumor. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23: 45-51.
- 6-Suarez A, Palacios J, Burgos E, Gamallo C. Signet-ring stromal tumor of the ovary: a histochemical, immunohistochemical and ultrastructural study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; 422: 333-325.
- 7-Bullon A, Arseneau J, Prat J, Young RH, Scully RE. Tubular Krukemberg tumor. A problem in histopathologic diagnosis. *Am J SurgPathol* 1981; 5: 225-232.
- 8-Prat J, Morice P. Secondary Tumors of the ovary. Tumours of the breast and female organs. In *Pathology & Genetics. WHO Classification of Tumours*. Tavassoli FE & Devilee P. Edits. IARC Press, Lyon, 2003; 193-196.
- 9- García Tamayo J, Hernández C. La inmunohistoquímica en el cáncer metastásico. En Vital-Academia Biomédica digital, <http://caibco.ucv.ve/Vitae/Vitae> Catorce. Enero-marzo, 2002
- 10- Deavers MT, Malpica A, Liu J, Broaddus R, Silva EG. Ovarian sex cord-stromal tumors: an immunohistochemical study including a comparison of calretinin and inhibin. *Mod Pathol* 2003; 16 :584-590.
- 11-Movahedi-Lankarani S, Kurman R J. Calretinin, a more sensitive but less specific marker than alpha-inhibin for ovarian sex cord-stromal neoplasms. An immunohistochemical study of 215 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26 :1477-1483.
- 12- Berezowski K, Stastny JF, Kornstein MJ. Cytokeratins 7 and 20 and carcinoembryonic antigen in ovarian and colonic carcinoma. *Mod Pathol* 1995; 9: 426-429.
- 13- Chu PG, Wu E, Weiss LM. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol* 2000; 13: 962-972.
- 14-Park SO, Kim HS, Hong eK, Kim AWH. Expression of cytokeratin 7 and 20 in primary carcinomas of the stomach and colorectum and their value in the differential diagnosis of metastatic carcinomas of the ovary. *Human Pathol* 2002; 33: 1078-1085.
- 15-Birnkrant A, Sampson J, Sugarbaker PH. Ovarian metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 767-771
- 16-Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incident in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 985-993.
- 17-Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinoma in the ovary. Gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 281-292.
- 18-Vang R, Ronnett BM. Distinction of primary ovarian mucinous tumors and mucinous tumors metastatic to the ovary. A practical approach with guidelines for prediction of primary site for metastases of uncertain origin. *Pathology Case Reviews* 2006; 11: 18-30.
- 19- Loy TS, Calaluce RD, Kenney GL. Cytokeratin immunostaining in differentiating primary ovarian carcinoma from metastatic colonic adenocarcinoma. *Mod Pathol* 1996; 1: 1040-1044.

20-Berezowski K, Stantny JF, Kornstein MJ. Cytokeratin 7 and 20 and carcinoembryonic antigen in ovarian and colonic carcinoma. *Mod Pathol* 1996; 9: 426-429.

21-Ji H, Isacson C, Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Cytokeratin 7 and 20, Dpc4 and MUC5AC in the distinction of metastatic carcinoma mucinous carcinomas in the ovary from primary ovarian mucinous tumors: Dpc4 assists in identifying metastatic pancreatic carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21: 391-400.

22- Palacios J, Gamallo C. Mutations in the β -catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1998; 58: 1344-1347.

23-Chou YY, Jen YM, Kao HL, Chen T, Mao TL, Lin MC. Differentiation of ovarian mucinous carcinoma and metastatic colorectal adenocarcinoma by immunostaining with β -catenin. *Histopathology* 2003; 43: 151-153.

24-Ronnet BM, Kurman RJ, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Young RH. The morphologic spectrum of ovarian metastases of appendiceal adenocarcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of tumors often misinterpreted as primary ovarian tumors or metastatic tumors from other gastrointestinal sites. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:1144-1155.

25-Ronnet BM, Kurman RJ, Zahn CM y col. Pseudomyxoma peritonei in woman: a clinicopathologic analysis of 30 cases with emphasis on site of origin, prognosis and relationship to ovarian tumors of low malignant potential. *Human Pathol* 1995; 56: 509-524.

26-Seidman JD, Elsayed AM, Sobin LH, Tavassoli FA. Association of mucinous tumors of the ovary and appendix. A clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:22-23.

27-Guerrieri C, Frandlund B, Boeryd B. Expression of cytokeratin 7 in simultaneous mucin tumors of the ovary and appendix. *Mod Pathol* 1995; 8: 573-576.

28-Ronnet BM, Seidman JD. Mucinous tumors arising in ovarian mature cystic teratomas. Relationship to the clinical syndrome of pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 650-657.

29-Lee KR, Scully R. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1447-1464.

30-Merino MJ, Edmonds P, LiVolsi V. Appendiceal carcinoma metastatic to the ovaries and mimicking primary ovarian tumors. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4:110-120.

31-Young RH, Hart WR. Metastases from carcinomas of the pancreas simulating primary mucinous tumors of the ovary: a report of seven cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 748-756.

32-Young RH, Scully RE. Ovarian metastases from carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts simulating primary tumors of the ovary: a report of six cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9: 60-72.

33-Young RH, Hart WR. Metastases from carcinomas of the pancreas simulating primary mucinous tumors of the ovary: a report of seven cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 748-756.

- 34-Duval JV, Savas L, Banner BF. Expression of cytokeratins 7 and 20 in carcinomas of the extrahepatic biliary tract, pancreas, and gallbladder. *Arch Path Lab Med* 2000; 124: 1198-1200.
- 35-Low JJ, Chew SH, Chew SP, y col. A rare case of metastatic ovarian carcinoma originating from primary intrahepatic cholangiocarcinoma: case report. *Eur J Gynecol Oncol* 2003; 24: 85-88.
- 36- Goldstein NS, Bassi D, Uzieblo A. WT1 is an integral component of an antibody panel to distinguish pancreaticobiliary and some ovarian epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 246-252.
- 37-Hashi A, Yuminamochi T, Murata SI, y col. Wilms Tumor Gene immunoreactivity in primary serous carcinomas of the Fallopian tube, ovary, endometrium and peritoneum. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22: 374-377.
- 38-Kurman RJ, Seidman JD, Shih I-M. Expert opinion. Serous borderline tumours of the ovary. *Histopathol* 2005; 47:310-318.
- 39-Worsley SD, Ponder BA, Davies BR. Overexpression of cyclin D1 in epithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 2005; 29:218-224.
- 40-Singer G, Stohr R, Cope L y col. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumours and low-and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 218-224.
- 41-Vang R, Gown AM, Barry TS, Wheeler DT, Ronnett BM. Ovarian atypical proliferative (borderline) mucinous tumors: gastrointestinal and seromucinous (endocervical-like) types are immunophenotypically distinctive. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 25: 83-89.
- 42-Ronnett BM, Kajdacsy-Balla A, Gilks CB, y col. Mucinous borderline ovarian tumors: points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behavior. *Hum Pathol* 2004; 35: 949-960.
- 43-Longacre TA, McKenney JK, Tazeelaar HD, y col. 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.
- 44-Heinrich JK, Bottcher-Luiz F, Andrade LL, y col. Her-2 and cancer antigen 125 evaluation in ovarian borderline tumors by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 1978-1085.
- 45-Al-Hussaini M, Stockman A, Foster H, y col. WT-1 assists in distinguishing ovarian from uterine serous carcinoma and distinguishing between serous and endometrioid ovarian carcinoma. *Histopathology* 2004; 44:109-115.
- 46-Lee ES, Leong A S-Y, Kim Y-S, Lee J-H, y col. Calretinin, CD34 and α -smooth muscle actin in the identification of peritoneal invasive implants of serous borderline tumors of the ovary. *Modern Pathol* 2006; 19: 364-372.
- 47-Young RH, Scully RE. Urothelial and ovarian carcinomas of identical cell types: problems in interpretation. A report of three cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 1988; 7:

48-Riedel I, Czernobilsky B, Lifschitz-Mercer B, y col. Brenner tumors but no transitional cell carcinoma of the ovary show urothelial differentiation: immunohistochemical staining of urothelial markers, including cytokeratins and uroplakins. *Virchow Arch* 2001; 438: 181-191.

49-Logani S, Oliva E, Amin MB, y col. Immunoprofile of ovarian tumors with putative transitional cell (urothelial) differentiation using novel urothelial markers. Histogenetic and diagnostic implications. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1434-1441.

50-Ordoñez NG, Mackay B. Brenner tumor of the ovary: a comparative immunohistochemical and ultrastructural study with transitional cell carcinoma of the bladder. *Ultrastruct Pathol* 2000, 24: 157-167.

51-Zaino RJ, Unger ER, Whitney C. Synchronous carcinomas of the uterine corpus and ovary. *Gynecol Oncol* 1984; 19: 329-335.

52-Prat J, Matias-Guiu X, Barreto J. Simultaneous carcinoma involving the endometrium and the ovary. A clinicopathologic, immunohistochemistry and DNA flow cytometric study of 18 cases. *Cancer* 1991; 65: 2455-2459.

53-McCluggage WG, Wilkinson N. Metastatic neoplasms involving the ovary: a review with an emphasis on morphological and immunohistochemical features. *Histopathol* 2005; 47: 231-247.

54-Pins MR, Young RH, Crum CP, y col. Cervical squamous carcinoma *in situ* with intraepithelial extension to the upper genital tract and invasion of tubes and ovaries: report of a case with human papillomavirus analysis. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16: 272-278.

55-Struwing JP, Hartage P, Wacholder S, y col. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336: 1401-1408.

56-Gagnon Y, Tetu B. Ovarian metastases of breast carcinoma. A clinico-pathologic study of 59 cases. *Cancer* 1989; 64: 892-898.

57-García Tamayo J, Blasco Olaetxea E, Morales A, Molina J, Guzmán Bistoni C, Szurba E, Méndez V. Importancia de la expresión de E-cadherina en el diagnóstico inmunohistoquímico del cáncer de mama. Aceptado para ser publicado en *Invest Clin, Ven*, 2006.

58-Young RH, Hart WR. Renal cell carcinoma metastatic to the ovary: a report of three cases emphasizing possible confusion with ovarian clear cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1992; 11: 96-102.

59-Nolan LP, Heatley MK. The value of immunocytochemistry in distinguishing between clear cell carcinoma of the kidney and ovary. *Int J Gynecol Pathol* 1988; 7: 197-211.

60-Cameron RI, Ashe P, O'Rourke DM, Foster H, McCluggage WG. A panel of immunohistochemical stains assists in the distinction between ovarian and renal clear cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 3: 272-276.

61-Langer C, Ratschek M, Rehak P, Schips L, Zigeuner R. Steroid hormones receptor expression in renal cell carcinoma. Immunohistochemical analysis of 182 tumours. *J Urol* 2004;

62-Morales A, Hernández C, García Tamayo J, Blasco Olaetxea E. Importancia del Factor de Transcripción Nuclear Tiroideo (TTF-1) en el diagnóstico de adenocarcinoma metastático. Estudio inmunohistoquímico de 40 casos. En Vitae-Academia Biomédica digital. <http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeDiecinueve/> Abril-Junio, 2004.

63-Young RH, Gersell DJ, Clemente PB, Scully RE. Hepatocellular carcinoma metastatic to the ovary: a report of three cases discovered during life with discussion of the differential diagnosis of hepatoid tumors of the ovary. Human Pathol 1992;23: 574-580.

64-Pitman MB, Triratanachai S, Young RH, Oliva E. Hepatocyte paraffin 1 antibody does not distinguish primary ovarian tumors with hepatoid differentiation from metastatic hepatocellular carcinoma. Int J Gynecol Pathol 2004; 23: 58-64.

65-Young RH, Scully RE. Malignant melanoma metastatic to the ovary: a clinicopathologic analysis of 20 cases. Am J Surg Pathol 1991; 15: 849-860.

66-Vimla N, Kumar L, Thulkar S, Bal S, Dawar R. Primary malignant melanoma in ovarian cystic teratoma. Gynecol Oncol 2001; 82: 380-383.

67- García Tamayo J, Hernández C. Diagnóstico inmunohistoquímico de los tumores malignos de células redondas. En Vitae-Academia Biomédica digital. <http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeDiez/Articulos/AnatomiaPatologica/>

Enero-marzo 2002