



**Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades
Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas**

CONSENSO NACIONAL INTER-SOCIEDADES SOBRE CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO - ESTADIOS TEMPRANOS - *Junio de 2013*

Instituciones Participantes:

**Asociación Médica Argentina
Academia Argentina de Cirugía
Sociedad Argentina de Patología
Sociedad Argentina de Radiología
Asociación Argentina de Cirugía
Sociedad Argentina de Cancerología
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo
Asociación Argentina de Oncología Clínica
Asociación Argentina de Ginecología Oncológica
Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica
Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires
Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia**

Convocadas por la Academia Nacional de Medicina, por intermedio del Instituto de Estudios Oncológicos, ante la iniciativa de la Asociación Argentina de Ginecología Oncológica, las entidades autoras, miembros del Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas y del Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades, avalan este Consenso Multidisciplinario, que aúna los criterios propuestos por los profesionales que se encuentran involucrados en la prevención, diagnóstico y tratamiento de los tumores de ovario.

Las Instituciones autoras se comprometen a difundir y promover el uso del contenido de este documento en todas las áreas y entidades responsables del manejo de la Salud, Institutos Nacionales, Provinciales, Municipales, PAMI, Colegios Médicos, entidades de Medicina Prepaga, Obras Sociales, Mutuales, Superintendencia de Seguros de Salud de la Nación, Hospitales de Comunidad, Hospitales Universitarios, demás entidades relacionadas y su aplicación por todos los especialistas del país.



1-Introducción

El cáncer de ovario ocupa el tercer lugar en orden de frecuencia dentro de los cánceres ginecológicos; después del cáncer de cuello y endometrio, siendo el que causa mayor mortalidad, dado que el 75% de los casos se detectan en estadios avanzados. Alrededor del mundo, en el año 2008 se diagnosticaron aproximadamente 225.000 casos nuevos y 140.000 mujeres fallecieron debido a ésta causa. La incidencia actual de cáncer de ovario en países desarrollados se estima en 13 casos cada 100.000 mujeres/año. La edad media de diagnóstico en los Estados Unidos es de 63 años. En la República Argentina, según reporte del Registro de Tumores de Concordia la tasa cruda de incidencia es de 7,3 casos cada 100.000 mujeres/año y la tasa de mortalidad es de 4,8 casos cada 100.000 mujeres/año, correspondiendo aproximadamente a 800 defunciones promedio anuales.

El 90% de los tumores primarios de ovario corresponde a la estirpe epitelial (CEO), el resto pertenece a tumores menos frecuentes como los derivados de las células germinales y los derivados del estroma y cordones sexuales.

2-Etiología

El mecanismo patogénico que explica el vínculo entre muchos de los factores de riesgo y el desarrollo de cáncer de ovario no ha sido determinado. Existen algunas hipótesis propuestas:

- Las repetidas ovulaciones producen pequeños traumas en la corteza ovárica, lo cual conduciría a la producción de clones anormales y a la transformación maligna. Lo que apoya ésta hipótesis es que mujeres con supresión periódica de la ovulación, tales como usuarias de anticonceptivos orales, múltiparas, y mujeres con lactancia prolongada, tienen una menor incidencia de cáncer de ovario.
- La exposición persistente a gonadotrofinas y concentraciones elevadas de estradiol podrían ser carcinogénicas. Ésta hipótesis se basa en la observación de tumores ováricos inducidos experimentalmente, portadores de receptores para gonadotrofina y estrógenos, en los que estas hormonas podrían estimular la proliferación celular.
- Hallazgos de pacientes sometidas a salpingo-ooforectomía profiláctica por mutaciones en el gen BRCA 1 y 2, demostraron una incidencia sorpresivamente alta de estadios iniciales de carcinoma de tipo seroso en las fimbrias de la trompa de Falopio. Por lo tanto, se pensó en que podría existir una analogía entre el carcinoma de ovario esporádico (90% de los casos) y lesiones que comenzarían en las trompas. De acuerdo a esta teoría, desde la trompa y de forma retrógrada se derramarían sobre la superficie del ovario las células endometriales y tubáricas lo que desencadenaría la secuencia de eventos hacia el desarrollo de cáncer de tipo epitelial seroso, endometroide y de células claras.
- Recientemente, basados en una extensa revisión de estudios clínico-patológicos y biomoleculares, se ha propuesto un nuevo modelo para el desarrollo de estos tumores. Según ciertos autores se establecen dos categorías; los tumores de tipo I que tienden a ser de bajo grado, que se desarrollan paulatinamente a partir de tumores de bajo potencial de malignidad. Los tumores de tipo II, son neoplasias de alto grado que se desarrollan *de novo* sin precursores identificables.

Los tumores de tipo I incluyen a los carcinomas serosos de bajo grado, los carcinomas mucinosos, los endometroides, los tumores de Brenner malignos y los carcinomas de células claras. Los tumores de tipo II incluyen a los tumores serosos de alto grado, endometroides de alto grado, los carcinosarcomas y los carcinomas indiferenciados.

3-Factores de riesgo

- Menarca temprana y/o menopausia tardía.
- Nuligesta.
- Esterilidad (los tratamientos que inducen la ovulación no parecen tener un incremento del riesgo, cuando se los compara con la población estéril no tratada).
- Endometriosis.
- Síndrome de ovario poliquístico.
- Terapia de reemplazo hormonal en la menopausia con estrógenos solos.
- Factores genéticos (mutaciones en genes involucrados en la reparación del ADN como BRCA, MSH-2, MLH-1, PMS 1 y 2): se estima que entre el 10 al 15% de los casos de cáncer epitelial de ovario (CEO)

se deben a mutaciones en el gen BRCA o por el síndrome de Lynch (estos casos se dan principalmente en mujeres jóvenes).

- Historia familiar de CEO: Es clínicamente útil separar el riesgo genético en CEO familiar y hereditario. El familiar: Tiene un solo familiar con CEO y un 5% de riesgo. El hereditario tiene 2 o más familiares con CEO y una probabilidad del 25% a 50% de desarrollarlo a lo largo de su vida.
- Síndrome de cáncer de mama-ovario (mutaciones en el gen BRCA): Se calcula que mutaciones en el BCRA 1 aumenta del 35 al 46% el riesgo de desarrollar cáncer de ovario a lo largo de la vida, mientras que mutaciones en el BRCA 2, incrementan las probabilidades entre el 13 y 15%.
- Síndrome de Lynch tipo 2 (Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis HNPCC): la predisposición al cáncer se debe a mutaciones en los genes MSH-2, MLH-1, MSH-6, hPMS-2. Se asocia con otros cánceres primarios, en particular, endometrio, ovario, urogenital y gastrointestinal; riesgo de 9 al 12% de desarrollar cáncer de ovario.
- Otros factores genéticos: anemia de Fanconi, Síndrome Li-Fraumeni, Síndrome de Cowden.

Asesoramiento genético: Existen actualmente profesionales dedicados al asesoramiento genético. El mismo sirve para asesorar a aquellas pacientes que lo soliciten, sobre todo en mujeres judías azkenazi con antecedentes de cáncer de ovario o mama en sus familiares.

- Factores ambientales:
 - Obesidad: existe una asociación estadísticamente significativa entre la obesidad y el riesgo de cáncer
 - Consumo de cigarrillo: Fumadoras actuales o ex-fumadoras, parecen tener un riesgo incrementado de cáncer de ovario mucinoso, pero no otros tipos de CEO.

4-Factores protectores

- Uso de anticonceptivos orales durante 5 años o más.
- Multiparidad.
- Ligadura tubaria.
- Salpingectomía.
- Lactancia prolongada.
- Vitamina D (su deficiencia podría estar asociada a un aumento del riesgo de cáncer).

5-Diagnóstico

5a-Signos y síntomas

El 75% de las pacientes con CEO son diagnosticadas cuando la enfermedad se ha extendido a través de la cavidad abdomino-pelviana o a distancia. La detección de tumores en los primeros estadios, mientras este se encuentra confinado a la pelvis, suele ser incidental durante un examen ginecológico efectuado por rutina o un estudio por imagen indicado por algún otro motivo.

Menos frecuentemente se presenta con síntomas inespecíficos:

- Dolor pelviano
- Metrorragia disfuncional
- Dispareunia
- Urgencia miccional
- Síntomas gastrointestinales inespecíficos

Cabe recordar que en las mujeres en edad fértil, solo el 5% de las masas ováricas palpables corresponden a un cáncer de ovario. En la premenarca y en la postmenopausia la presencia de una masa en los anexos obliga a profundizar el estudio, ya que la asociación con enfermedad maligna en estas circunstancias es mucho más frecuente.

5b-Examen físico

Es primordial la realización de un examen físico completo y minucioso. Se debe evaluar, mediante tacto pélvico bimanual y rectal, las características de la masa pélvica, el tamaño, la solidez, la bilateralidad, la fijación a la pelvis y descartar una masa en el recto. También se deben evaluar las regiones inguinales, el resto del abdomen y el tórax para descartar derrame pleural.

5c- Imágenes

a. Ecografía transvaginal

- Como fuera previamente mencionado en el “Consenso de Masa Anexial”, la ecografía es el primer examen por imágenes para caracterizar una masa anexial. Cuando la misma resulta de características indeterminadas puede recurrirse a la Resonancia Magnética por su gran caracterización tisular.
- Ante la sospecha de malignidad el estudio de evaluación inicial prequirúrgica es la Tomografía Computada (TC).

b. Tomografía Computada (TC)

- La TC es la modalidad diagnóstica de elección para la evaluación inicial prequirúrgica y seguimiento del cáncer de ovario. Permite al cirujano una mejor planificación quirúrgica al poder identificar los sitios comprometidos y diferenciar enfermedad resecable de no resecable.
- Debe solicitarse TC de tórax, abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso, de no mediar contraindicaciones (los contrastes son iodados). Los equipos de última generación, de múltiples detectores (multislice) permiten realizar reconstrucciones volumétricas y multiplanares con una resolución óptima y son preferibles a los equipos helicoidales simples cuando estén disponibles.

c. PET-CT con 18-FDG (Fluordesoxiglucosa)

- No es superior a la TC en la evaluación inicial prequirúrgica y por lo tanto no está indicada en esta instancia.

d. Resonancia Magnética (RM)

- Por su gran caracterización tisular es una excelente modalidad diagnóstica para evaluar la relación del tumor con los órganos adyacentes y la pared pelviana. Puede solicitarse con el objetivo de responder preguntas puntuales para una mejor planificación quirúrgica.

e- Estudios adicionales

- Evaluación gastrointestinal: se debería solicitar una videocolonoscopia o una endoscopia digestiva alta ante la sospecha de cáncer de origen intestinal o gástrico (tumor de Krukenberg) ya que el ovario es un sitio de metástasis frecuente de estos tumores.
- Mamografía bilateral: los ovarios también pueden ser sitios de metástasis del cáncer de mama, o existe la posibilidad de estar ante la presencia de un síndrome de cáncer de mama-ovario.

5d- Marcadores tumorales

- **CA 125:** se encuentra elevado (> 35 UI/ml) en la mayoría de las mujeres con CEO avanzado. La sensibilidad de éste marcador es baja para estadios I (50%) siendo para estadios II o mayores del 90%. La sensibilidad es alta para tumores epiteliales de tipo seroso y baja para los mucinosos. El CA 125 posee baja especificidad ya que puede encontrarse elevado en otras patologías malignas, benignas o situaciones fisiológicas. Entre las malignas, el cáncer de endometrio o páncreas, mientras que dentro de las benignas se encuentran la endometriosis, la miomatosis y la enfermedad pélvica inflamatoria (a vez los valores no superan los 100 a 200 UI/ml). La menstruación y el embarazo son condiciones que pueden elevar este marcador al igual que 1% de las mujeres sanas.
- El marcador HE4, (Human Epididymis Protein) de mayor sensibilidad y especificidad para CEO no asciende en procesos tumorales benignos o infecciosos, ni en situaciones fisiológicas (embarazo, menstruación). Es

positivo en estadios iniciales (I-II), en tumores serosos, endometrioides y de células claras. Su nivel normal es de 90 a 150 pmol/l. En poco tiempo estará para su uso en nuestro país.

- Su resultado es falso positivo en pacientes con insuficiencia renal y valores de creatinina mayores de 1,5 mg/dl

6.- Tumores ováricos malignos- Clasificación anátomo-patológica

La clasificación utilizada actualmente es la de la Organización Mundial de la Salud (WHO) del año 2002 y divide a los tumores del ovario en siete grandes grupos:

1. Tumores superficiales epitelio - estromales
2. Tumores del estroma gonadal – cordón sexual
3. Tumores germinales
4. Tumores de la rete ovario
5. Tumores misceláneos
6. Tumores linfoides
7. Tumores secundarios

Tumores superficiales epitelio – estromales: Este grupo comprende los siguientes tumores:

1. Tumores serosos
2. Tumores mucinosos
3. Tumores endometrioides
4. Tumores de células claras
5. Tumores de células transicionales
6. Tumores epiteliales mixtos
7. Tumores indiferenciados o inclasificados.

Todos los tumores epiteliales pueden presentarse macroscópicamente como quísticos, sólido–quísticos (cistoadenofibromas) y proliferaciones en la superficie del ovario.

Tumores serosos malignos:

Actualmente se los divide en dos categorías. La primera categoría incluye a los tumores serosos borderline (clásico y micropapilar), carcinomas serosos con microinvasión y carcinomas serosos de bajo grado. La segunda categoría correspondería a los carcinomas serosos de alto grado. Esta división fue realizada debido a que son dos tipos de enfermedades diferentes, con distinta evolución, tratamiento y pronóstico.

- Tumores serosos borderline
 - Macroscopía: Son tumores quísticos con número variable de excrecencias papilares en la superficie o intraquísticas; también pueden formar una proliferación papilar exclusivamente en la superficie externa del ovario. No se observa necrosis o hemorragia.
 - Histopatología: Proliferación epitelial que forma papilas ramificadas (con eje estromal edematoso) y micropapilas asociadas con grupos celulares “desprendidos” hacia la luz del quiste. Atipia citológica leve a moderada. Índice mitótico variable. Puede haber cuerpos de psammoma.
 - Variantes
 - Tipo clásico (90% de los casos)
 - Tipo micropapilar o cribiforme (5 - 14% de los casos): Proliferación focal de micropapilas elongadas (longitud 5 veces mayor que el diámetro), que nacen directamente del revestimiento de la pared del quiste, o de grandes papilas. Para denominarlo de este modo debe tener un tamaño de 5 mm o mas, o corresponder al 10% de la proliferación como mínimo. Esta variante se asocia con mayor frecuencia con implantes especialmente invasores, pobre respuesta a la quimioterapia y peor pronóstico que los clásicos. Cuando se presenta en estadio I tiene 100% de sobrevida, pero cuando se presenta en estadio II la sobrevida es de 75 al 85% a los 5 años y 40-60% a los 10 años, considerándolos carcinomas serosos de bajo grado. Ambos tipos histológicos se unifican al evaluar comportamiento y tratamiento porque se caracterizan por crecimiento indolente, resistencia a la quimioterapia y recurrencias que pueden presentarse luego de varias décadas del diagnóstico inicial. Existen raras excepciones donde se ha demostrado transformación hacia carcinoma seroso de alto grado.

Tumores borderline e implantes:

- ❖ No invasivos:
 - Epiteliales
 - Desmoplásicos
- ❖ Invasivos

Elementos diagnósticos diferenciales de los implantes

IMPLANTES NO INVASORES	IMPLANTES INVASORES
Límite neto	Infiltración tejido adyacente
Respuesta fibrosa o inflamatoria	Estroma fibroso o mixoide
Glándulas, papilas o células sueltas	Nidos sólidos o cribosos
Escasa atipia citológica	Gran atipia citológica

Para la correcta evaluación del tipo de implante es imprescindible que la muestra incluya tejido subyacente.

La clasificación de un tumor seroso ovárico como borderline depende de las características del tumor en el ovario y es independiente de la presencia y tipo de implantes.

En los estadios II al IV, el tipo de implante (invasor – no invasor) es el factor pronóstico más importante. Se considera a los implantes invasores, morfológica y biológicamente focos de carcinoma invasor de bajo grado de localización extra ovárica.

- Tumor seroso borderline con microinvasión
Definición: Presencia en el estroma de uno o más focos de microinvasión, que no deben exceder los 5 mm lineales o 10 mm² por área. La microinvasión suele encontrarse en el 10% de los casos.
Histológicamente existen 3 formas de microinvasión:

- 1) infiltración por pequeños grupos de células o células aisladas
- 2) infiltración por grupos celulares con un espacio claro alrededor (micropapilar)
- 3) papilas con eje conectivo vascular revestidas por células epiteliales y espacio claro alrededor (macropapilar)

Si bien la microinvasión se asocia con incremento de las recidivas a largo plazo, esto no habilita considerarlos carcinomas.

- Carcinomas serosos:
Se recomienda dividirlos en carcinomas serosos de bajo y alto grado, correspondiendo a dos entidades distintas. Solo el 10% de los carcinomas serosos corresponden a tumores de bajo grado siendo la mayoría (90%) carcinomas de alto grado.

- Carcinoma seroso de bajo grado:

Se caracterizan por la presencia de células uniformes con leve a moderada atipia nuclear y menos de 12 mitosis por 10 campos de alto poder.

Macroscopía: son semejantes al tumor seroso borderline con áreas más sólidas, a veces áreas calcificadas. Cuando las microcalcificaciones son muy abundantes debe considerarse el diagnóstico de psammocarcinoma. Los mismos se caracterizan por proliferación epitelial en forma de nidos pequeños con formación masiva de cuerpos de psammoma (>75%) y caracteres citológicos de bajo grado (grado nuclear 1 - GN1 -).

Microscopía: se diferencia del tumor seroso borderline por la invasión destructiva del estroma. La clasificación de los implantes no se usa para los carcinomas serosos de bajo grado.

Relación de los carcinomas seroso de bajo grado con los tumores seroso borderline: se cree que los carcinomas serosos de bajo grado provienen de tumores serosos borderline ya que estos son observados en el mismo tumor y en las recidivas.

- Carcinomas serosos de alto grado:

Se caracterizan por la presencia de células pleomórficas con marcada atipia nuclear y más de 12 mitosis por campo de alto poder.

Los precursores del carcinoma seroso de alto grado no han sido bien identificados. Se ha propuesto que se desarrollarían “de novo” a partir del epitelio superficial ovárico o de quistes de inclusión.

Macroscopía: Tamaño variable; Bilateralidad: 2/3 de los casos; Diferente proporción de áreas quísticas y sólidas, con papilas blandas y confluentes; puede haber necrosis y hemorragia; raramente confinados a la superficie ovárica (Adenocarcinoma papilar superficial.)
 Histopatología: Presencia y proporción variable de áreas papilares, glandulares y sólidas; glándulas irregulares o tipo hendidura; papilas irregularmente ramificadas y ricamente celulares, y cuerpos de psammoma presentes en proporción variable.
 Estroma escaso a desmoplásico; ocasionalmente áreas mixoides. Puede haber otros tipos celulares que no modifican el diagnóstico si no superan el 10%. Son siempre de alto grado nuclear (GN3).
 Estudios moleculares en carcinomas serosos de alto y bajo grado:

	SEROSO DE BAJO GRADO	SEROSO DE ALTO GRADO
ANORMALIDADES MOLECULARES	Mutación de BRAF – KRAS	P53 o BRCA 1 y 2
INDICE PROLIFERACION	Bajo	Alto
INDICE APOPTOTICO	Bajo	Alto
ADN	Diploide	Aneuploide

Carcinoma Seroso Primario del Peritoneo:

Corresponde al 10% de las proliferaciones serosas. Se presenta en estadios avanzados con ovarios de tamaño normal o con compromiso superficial. Los criterios para distinguir esta entidad fueron propuestos por el GOG, siendo principalmente un compromiso del ovario no mayor de 5 x 5 mm.

Tumores mucinosos:

Representan el 12 al 15% de todos los tumores ováricos. El 75% de los mismos son benignos, el 10% borderline y el 15% malignos. Aparecen entre la 3era y la 6ta década de la vida.

- Tumor mucinoso borderline:

En esta categoría es fundamental dividirlos en los subtipos endocervicoide o mulleriano (15%) e intestinal (85%). Son dos entidades con distinta forma de presentación y distinto pronóstico.

	INTESTINAL	ENDOCERVICOIDE
EDAD MEDIA (años)	41	34
BILATERALIDAD (%)	6	40
DIAMETRO PROMEDIO (cm)	19	8
MULTILOCLARIDAD (%)	72	20
ENDOMETROSIS ASOCIADA (%)	6	30
PSEUDOMIXOMA (%)	17	0
IMPLANTES (%)	0	15
RECURRENCIAS (%)	15	5

Cuando un tumor presenta características de borderline hasta en un 10% del volumen tumoral se los llama proliferante focal y el pronóstico es igual al benigno.

Microscopía:

Tipo Endocervicoide: Estratificación celular (no interesa el número de hileras celulares) – Atipia citológica leve a moderada – Aisladas mitosis.

Tipo Intestinal: Quistes revestidos por epitelio mucinoso estratificado (hasta 4 hileras celulares), papilas con penachos epiteliales sueltos y ocasionales cribas.

EL CRITERIO HISTOLÓGICO FUNDAMENTAL PARA HACER EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON TUMOR MUCINOSO MALIGNO ES LA AUSENCIA DE INVASIÓN ESTROMAL DESTRUCTIVA.

- Carcinoma mucinoso intraepitelial:

En los tumores mucinosos borderline de tipo intestinal, la presencia de atipia citológica severa (grado 3) es considerada como criterio de carcinoma intraepitelial. Algunos autores sostienen que un patrón arquitectural intraglandular complejo también es criterio suficiente para el diagnóstico de esta lesión, independientemente de la atipia citológica.

- Tumor mucinoso borderline con microinvasión:

Un bajo porcentaje de los tumores mucinosos borderline de tipo intestinal pueden contener uno o más focos de microinvasión (3 x 3 mm o menos de 10 mm²). Su presencia no modifica el pronóstico.

- Carcinomas mucinosos:

Son menos del 10% de todos los tumores epiteliales ováricos. Predominan en la edad reproductiva (45 años). Ante la presencia de un carcinoma mucinoso, pierde relevancia la diferenciación entre los subtipos endocervicoide e intestinal.

Macroscopía: Habitualmente voluminosos, multiquisticos, con abundante contenido de aspecto gelatinoso. Un muestreo adecuado en este tipo tumoral (1 a 2 tacos por cm. de diámetro tumoral) es mandatorio debido a la frecuente coexistencia en un mismo tumor de áreas benignas, borderline y malignas. Este hallazgo favorece el origen primario de esta estirpe tumoral.

Microscopía: Los tumores mucinosos malignos son muy poco frecuentes, en general unilaterales. Se reconocen áreas borderline y otras francamente carcinomatosas. En estas áreas carcinomatosas son muy importantes el tipo de invasión que puede ser confluyente o expansiva (mejor pronóstico) o invasión destructiva que es menos frecuente con mayor atipia citológica y peor pronóstico, siendo discutible el valor pronóstico del grado de diferenciación. Es conveniente en estos casos descartar un tumor metastático, especialmente si hay compromiso bilateral. Ante un tumor mucinoso ovárico asociado con pseudomixoma ovárico o peritoneal es importante descartar un tumor mucinoso en otra localización (apéndice cecal, tracto gastrointestinal).

El pseudomixoma peritoneal es una ascitis mucinosa, copiosa con o sin distensión abdominal. Empeora el pronóstico y lleva al óbito a largo plazo. Siempre debe extirparse el apéndice independientemente de su aspecto macroscópico. Cuando se encuentra pseudomixoma peritoneal se considera que el compromiso ovárico es secundario.

Criterios macro y microscópicos para diagnostico diferencial entre tumor mucinoso primitivo y metastático

	TUMOR PRIMITIVO	TUMOR METASTASICO
BILATERALIDAD	0%	75%
COMPROMISO MICROSCOPICO DE LA SUPERFICIE	0%	79%
PATRÓN NODULAR	0%	42%
PATRÓN DE INVASIÓN INFILTRATIVO	16%	91%
PATRÓN DE INVASION EXPANSIVO	88%	18%
PEQUENAS GLANDULAS Y TUBOS	12%	94%
CELULAS AISLADAS	8%	42%
CEL ANILLO SELLO	0%	27%
TAMANO >10 CM	88%	48%
AREAS BORDERLINE	76%	36%
QUISTES MICROSCOP <2MM	84%	40%
PAPILAS COMPLEJAS	60%	8%
DETRITUS LUMINALES NECROTICOS	44%	14%

Panel inmunohistoquímico para diagnostico diferencial entre primitivo y metastático:

Marcadores	CA. ENDOMETROIDE	CA.MUCINOSO	CA.COLON
CK7	+ difuso	+ difuso o focal	-
CK20	-	- + difuso o focal	+ difuso
CA125	+ difuso (membrana)	-	-
RH	+/-	+/-	-
CEAmonoclonal	-	- + difuso o focal	+ difuso
B CATENINA	-+	-	+ difuso o focal
CDX2	-	- + difuso o focal	+ difuso

Tumores endometrioides

Representan el 10% de los carcinomas ováricos, su variante borderline es muy poco frecuente e histológicamente remeda a la hiperplasia atípica endometrial.

- Tumor endometriode borderline

Se halla constituido por glándulas o quistes de tipo endometriode maligno, en un estroma fibromatoso sin invasión del estroma. Histológicamente recuerdan una hiperplasia endometrial atípica o carcinoma de bajo grado. También se refiere a un patrón papilar o cribiforme en un área > 5 mm no interrumpida por estroma.

- Tumor endometriode maligno

Se presentan con mayor frecuencia en Estadio I (50%). Se postula que estos tumores malignos presentarían una progresión desde endometriosis, pasando por la endometriosis atípica, los tumores borderline, llegando a los carcinomas, a través de una mutación temprana del gen KRAS.

El carcinoma endometriode suele acompañarse de componente adenofibromatoso o endometriosis. Remeda al carcinoma endometrial usual. La presencia de diferenciación escamosa apoya el diagnóstico. El grado se determina en forma similar a los grados de la FIGO utilizados para el carcinoma endometrial de tipo endometriode

Están descritas variantes inusuales: que remedan los tumores del cordón sexual, tipo basaloide, secretorio, oxifílico, ciliado y rico en mucina.

Las alteraciones genéticas encontradas en estos tumores son: genes supresores de tumores (PTEN, p53), genes que reparan el ADN (MSH2, MSH6, MLH1, MLH3) y oncogenes (K-RAS, CTNNB1/ β -catenina).

Tumores de células claras

- Tumores de células claras borderline

Son muy poco frecuentes (0,2% de los tumores epiteliales del ovario). Son similares a los adenofibromas con glándulas más ramificadas que presentan proliferación y atipia epitelial.

- Carcinoma de células claras

Corresponden al 5% de los carcinomas ováricos. La mayoría se presenta en estadios I y II. El 25% de todos los CEO en estadio I y II son de células claras. La importancia del diagnóstico diferencial con los carcinomas serosos radica en su diferente respuesta al platino.

Tienen alta asociación con endometriosis y su génesis sería similar a los carcinomas endometrioides ováricos. Presentan numerosos patrones de crecimiento: tubuloquístico, revestido por células claras ricas en glucógeno; papilar con células en tachuela; difuso, con células planas o cuboidales; trabecular, con células oxifílicas; y reticular, con células en anillo de sello.

El estudio del genotipo ha demostrado mutación de los genes PTEN y K-RAS e inestabilidad microsatelital (alteración de genes reparadores del ADN).

Tumores de células transicionales

Por convención el tumor de células transicionales maligno difiere del tumor de Brenner maligno porque en este último se reconocen elementos benignos y borderline.

- Tumores de Brenner borderline

Habitualmente son sólido – quísticos y casi invariablemente unilaterales. Histológicamente tienen componente de tumor de Brenner benigno, con componente proliferativo a manera de grandes papilas revestidas por epitelio transicional atípico, en general como carcinoma transicional de bajo grado de vejiga.

- Tumores de Brenner maligno

También son sólidos y quísticos y hasta en un 12% bilaterales. El componente invasor en general corresponde a un carcinoma transicional grado 2 o de alto grado.

- Carcinomas de células transicionales

Pueden ser bilaterales en un 15%. Histológicamente no hay componente de tumor de Brenner benigno o borderline. Se hallan constituidos por anchas papilas con bordes luminales lisos, que rellenan espacios quísticos (tipo papilar). A veces se disponen en nidos transicionales en un estroma fibromatoso (tipo fibroepitelial). El tipo papilar es más frecuente. Habitualmente presentan marcada atipía citológica, nucleolos prominentes (69%), hendiduras nucleares (48%) y presencia de células gigantes bizarras. Suelen asociarse con carcinoma seroso o endometriode.

Carcinomas indiferenciados:

Por definición son carcinomas de alto grado. La supervivencia a 5 años de las pacientes con carcinomas indiferenciados es peor que con carcinomas serosos o transicionales.

Carcinomas
Distribución de los estadios
(n=220)

TIPO CELULAR	ESTADÍO I	ESTADÍO II-IV
SEROSO	4%	96%
MUCINOSO	83%	17%
ENDOMETRIOIDE	53%	47%
CELULAS CLARAS	36%	64%
BRENNER	100%	0%

Seidman et al. Int J Gynecol Pathol 2003;23:41

Precusores y Patrones moleculares de los tumores epiteliales ováricos

	Precusores	Mutaciones más frecuentes	Inestabilidad cromosómica
Tumores tipo I			
Ca seroso bajo grado	Borderline seroso clásico Borderline seroso micropapilar	KRAS, BRAF	BAJA
Ca endom bajo grado	Endometriosis	CTNNB1, PTEN	BAJA
Ca cel claras	Endometriosis	PIK3CA	BAJA
Ca mucinoso	Tumor mucinoso borderline	KRAS	BAJA
Tumores tipo II			
Ca seroso alto grado	No conocido	TP53	ALTA
Ca endom alto grado	No conocido	TP53	ALTA
Ca indiferenciado	No conocido	No conocido	No conocido
Carcinosarcoma	No conocido	TP53	No conocido

Kurman RJ et al. Blaustein's Pathology of the female genital tract. Springer, 6th ed, 2011.

Biopsia intraoperatoria de tumores malignos de ovario:

Quando estamos frente a un tumor de ovario, primero debemos definir si es primitivo o metastásico. En ocasiones se hace muy dificultosa dicha tarea. Si fuera primitivo debemos tratar de determinar el tipo histológico: epitelial o no epitelial, y dentro del epitelial si es borderline o maligno. La macroscopía es fundamental.

Si es un tumor bilateral, de mediano tamaño, con superficies lobuladas hay que descartar origen metastásico ya sea ginecológico (endometrial, trompa, cérvix) o no ginecológico (intestinal, Krukenberg, mama y linfoma).

Biopsia intraoperatoria de los tumores epiteliales de bajo potencial (borderline)

Sensibilidad global: 44 a 65%. Los tumores voluminosos (más de 10 cm) de tipo mucinoso tienen mayores errores diagnósticos. Sensibilidad: serosos 64,3% vs. mucinosos 30,8%, (debido a mayor tamaño y a mezcla de áreas benignas, borderline y malignas en estos últimos). Del 20 a 30% pueden presentar invasión en el estudio diferido.

Informe de la biopsia intraoperatoria: posibles diagnósticos:

- ✓ Maligno
- ✓ Benigno no se descarta borderline
- ✓ Borderline
- ✓ Borderline no se descarta maligno
- ✓ Diferido

El estudio intraoperatorio con cortes por congelación puede confirmar enfermedad maligna, pero no siempre permite definir proliferación borderline. El cirujano debe estar al tanto de estas limitaciones. No hay evidencia de que se pueda establecer el grado histológico de una lesión en cortes por congelación

7 -Tratamiento. Estadificación

7a-Cirugía primaria

Es la que se realiza en una paciente virgen de tratamiento.

Tiene tres objetivos fundamentales:

- Confirmar el diagnóstico de sospecha de cáncer.
- Efectuar una correcta estadificación.
- Dejar la menor cantidad posible de enfermedad residual (citorreducción).

Concepto de enfermedad residual

- **Citorreducción completa:** ausencia de tumor macroscópico, luego de la cirugía primaria.
- **Citorreducción óptima:** enfermedad residual menor de 1 cm.
- **Citorreducción subóptima:** enfermedad residual mayor de 1 cm.

Estrategia quirúrgica

Antes de realizar la cirugía, se efectuará evaluación completa del riesgo quirúrgico, cobertura antibiótica, preparación intestinal por eventual resección, y heparinización profiláctica.

Incisión mediana infraumbilical. Abierto peritoneo, **de encontrarse líquido ascítico se extrae para estudio citológico** y si no lo hubiere, se procede con el mismo fin al **lavado peritoneal**. Esto se realiza lavando con solución fisiológica la pelvis, las goteras paracólicas derecha e izquierda y las zonas subdiafragmáticas derecha e izquierda. El líquido obtenido luego del lavado se extrae para ser remitido inmediatamente para su estudio citológico; o se refrigera hasta su envío. De no ser posible ninguna de las opciones anteriores, debe mezclarse con igual cantidad de alcohol (al 96%) para su estudio ulterior.

A continuación se procederá a la exéresis del tumor (quistectomía, ooforectomía o anexectomía, según el hallazgo macroscópico). Si la biopsia por congelación confirma la malignidad, la incisión debe transformarse en **xifopubiana**.

Se procede a inspeccionar la pelvis, el abdomen en forma completa incluyendo las cúpulas diafragmáticas, la cara superior del hígado, las masas anexiales, la superficie peritoneal en su totalidad, en la búsqueda de tejido neoplásico sobre las adherencias y/o la superficie intestinal. Se debe realizar biopsia de todo tejido sospechoso. En los casos que se presenten con aparentes estadios iniciales, además se deberá efectuar biopsias al azar tomadas del fondo de saco de Douglas, la serosa vesical y rectal, la serosa de las paredes pelvianas izquierda y derecha, y en ambas goteras para-cólicas.

El **objetivo final**, de ser posible, es **extirpar las masas tumorales en forma completa**; esto incluye la **histerectomía total con la salpingooforectomía bilateral**, la **omentectomía infra y/o supra colónica**, la **resección completa de nódulos metastáticos peritoneales pelvianos** y la **linfadenectomía pelviana y paraaórtica bilateral sistemática extendida hasta las venas renales**.

Los territorios ganglionares involucrados en la linfadenectomía sistemática son:

- **Pelvianos:** ilíacos primitivos, ilíacos externos y obturadores.
- **Paraaórticos:** laterocavos, intercavoaórticos, precavos, preaórticos, lateroaórticos hasta las venas renales, especialmente del lado izquierdo.

La resección del apéndice debe realizarse en los tumores mucinosos y es discutida en el resto.

Estadificación FIGO

- Estadio I**
- a:** Tumor limitado a un ovario, cápsula íntegra, sin crecimiento superficial, lavado peritoneal / ascitis negativos.
 - b:** Tumor de los dos ovarios, con cápsula íntegra, sin crecimiento superficial y lavado peritoneal / ascitis negativos
 - c:** Tumor la ó Ib con cápsula rota, ó con crecimiento superficial en uno ó ambos ovarios, ó con

lavado peritoneal /ascitis positivos

Estadio II a: Extensión tumoral y/o Implantes en útero y/o trompas, y lavado peritoneal / ascitis negativos
b: Extensión a otros tejidos pelvianos, y lavado peritoneal / ascitis negativos
c: Tumor IIa ó IIb con ascitis / lavado peritoneal positivos

7b-Cirugía primaria - Casos Especiales

Cuando se obtiene el diagnóstico de malignidad en el postoperatorio a través del informe de anatomía patológica diferida, se debe re-intervenir a la paciente para efectuar una correcta y completa estadificación y tratamiento.

Cirugía conservadora para preservar la fertilidad .

En mujeres jóvenes (hasta 40 años) con deseo de procrear puede efectuarse una **cirugía conservadora** que deberá ser llevada a cabo por un **cirujano entrenado en ginecología oncológica**, siempre que se cumplan las siguientes condiciones:

1. Consentimiento informado, solicitando la cirugía conservadora.
2. Evaluación endometral.
3. Debe existir compromiso ovárico unilateral en tumores bien diferenciados. Otros casos, deberán analizarse en forma individualizada.

La cirugía conservadora en el cáncer epitelial de ovario consistirá en:

1. Lavado peritoneal.
2. Anexectomía y exéresis de 5 cm de pedículo infundíbulo-pelviano.
3. Evaluación palpatoria y visual del ovario contralateral.
4. Estadificación completa.

No se recomienda la biopsia contralateral del ovario, ya que de por sí se la considera causa de esterilidad.

Tumor borderline

La cirugía es el principal tratamiento en cualquier estadio; se debe realizar una cirugía de estadificación quirúrgica igual que en los tumores invasores con cito-reducción completa, excepto la linfanelectomía sistemática. La linfanelectomía sistemática se reserva sólo para aquellos casos en que la biopsia por congelación no descarta mayor patología. Dado que suelen aparecer en mujeres más jóvenes, se recomienda considerar un tratamiento conservador de la fertilidad. No hay evidencia que la cirugía conservadora (anexectomía) en estadios I tenga un efecto perjudicial en la supervivencia, sin embargo tendrán mayor índice de recidiva que aquellas pacientes tratadas con anexohisterectomía total. En casos muy especiales (por ejemplo: ausencia de ovario contralateral), se puede considerar la realización de una quistectomía como tratamiento conservador. En la variedad mucinosa, al igual que en los tumores invasores, se debe completar la cirugía con la realización de una apendicectomía.

8- Tratamiento Adyuvante.

Quimioterapia en estadios iniciales de cáncer de ovario (estadios I y II)

Pacientes con cáncer de ovario de bajo riesgo:

Son aquellas pacientes con enfermedad confinada a uno o ambos ovarios, con histología bien o moderadamente diferenciada (G1-G2), cápsula intacta, sin tumor extracapsular ni ascitis y el lavado peritoneal es negativo. Estos casos son catalogados como estadios Ia–b, G1-2. En este grupo, la sobrevida es mayor al 90%. Estas pacientes deberán ser observadas sin tratamiento adyuvante.

Pacientes con cáncer de ovario de alto riesgo:

Son las pacientes que presentan cualquiera de los siguientes factores de riesgo:

1. G3
2. Estadios Ic o II
3. Histología de células claras

En ellas el riesgo de recidiva está en el orden del 30 – 40% y el riesgo de muerte entre 25% - 30%.

Estas pacientes deben recibir quimioterapia adyuvante, siendo el esquema a utilizar 6 ciclos de paclitaxel - cisplatino o paclitaxel - carboplatino.

El tratamiento con docetaxel + carboplatino es útil en pacientes con neuropatías.

9-Seguimiento

Las pacientes tratadas por un carcinoma de ovario serán controladas cada 3 meses, durante los dos primeros años posteriores a su terapéutica inicial; luego el período se extenderá a 6 meses hasta los 5 años, para finalmente pasar a ser anual. En cada control se efectuará examen físico, examen ginecológico completo, análisis de rutina y dosaje del marcador específico (optativo). Los estudios por imágenes de mayor complejidad (TC) se solicitarán anualmente o ante la sospecha de recurrencia. Se realizará examen mamario cada 6 meses con mamografía anual.

El seguimiento intensivo no ha mostrado utilidad para mejorar la supervivencia global. Es de indicación precisa en aquellos casos de cirugía conservadora de la fertilidad.

Rol del PET/TC con FDG: se ha sugerido su utilidad en aquellas pacientes asintomáticas con aumento del marcador y sin evidencia de hallazgos patológicos en estudios convencionales y en la evaluación de la estrategia quirúrgica para la citorreducción de la recurrencia.

Bibliografía recomendada

- Sección general:

- 1-Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
- 2-Berek - Hacker *Ginecología Oncológica Práctica* 4ª ed – Pag 220-310.
- 3-Barakat RR, Markman M, Randall ME, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:763-836.
- 4-Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, et al. "Incessant ovulation" and ovarian cancer. *Lancet* 1979; 2:170.
- 5-Piek JM et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001; 195:451-456.
- 6-Medeiros F et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:230-236.
- 7-Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol* 2008; 26:5284-5293.
- 8-Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:433-443.
- 9-Whittemore AS, R Harris, J Intyre, and the Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1184.
- 10-Ness, RB, Cramer, DW, Goodman, MT, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155:217.
- 11-Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005; 104:2807.
- 12-Boyd J. Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know. *Gynecol Oncol* 2003; 88:S8.
- 13-Lurie G, Thompson P, McDuffie KE, et al. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol* 2007; 109:597.
- 14-Whittemore AS, Harris R, Intyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1184.
- 15-Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1774.
- 16-Goff, BA, Mandel, L, Muntz, HG, Melancon, CH. Frequency of symptom categories in women with ovarian cancer. *Cancer* 2000; 89:2068.
- 17-Te Linde, *Ginecología Quirúrgica*, 9º edición; *Cancer de ovario: etiología, screening y cirugía*; 2003:1601-1639.

- 18-Schutter EM, Sohn C, Kristen P, et al. Estimation of probability of malignancy using a logistic model combining physical examination, ultrasound, serum CA 125, and serum CA 72-4 in postmenopausal women with a pelvic mass: an international multicenter study. *Gynecol Oncol* 1998; 69:56.
- 19-Gallup, DG, Talledo, OE. Conditions associated with an elevated serum CA 125 concentration. *South Med J* 1997; 90:972.
- 20-Brown AK, Miller MC, Robison K, et al. Differential expression of CA 125 and a novel serum tumor marker HE4 in epithelial ovarian cancer (abstract 5533). *J Clin Oncol* 2008; 26:301s.
- 21-Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecol Oncol* 2008; 110:374.
- 22-Musto A, Rampin L, Nanni C, et al. Present and future of PET and PET/CT in gynaecologic malignancies. *Eur J Radiol* 2011; 78:12.
- 23-Gilliland R, Gill PJ. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg* 1992; 79:1364.
- 24-Tserkezoglou A, Kontou S, Hadjieleftheriou G, et al. Primary and metastatic ovarian cancer in patients with prior breast carcinoma. Pre-operative markers and treatment results. *Anticancer Res* 2006; 26:2339.
- 25-Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of early-stage ovarian and fallopian tubal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2012.
- 26-FIGO Committee on Gynecologic Oncology.: Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 105 (1): 3-4, 2009.
- 27-Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; 351:2519.
- 28-Storey DJ, Rush R, Stewart M, et al. Endometrioid epithelial ovarian cancer : 20 years of prospectively collected data from a single center. *Cancer* 2008; 112:2211.
- 29-Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, et al. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol.* 1992 Nov;47(2):150-8.
- 30-Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1995 Nov;13(11):2752-6.
- 31-Berek JS. Epithelial ovarian cancer. In: *Practical Gynecologic Oncology*, 4th, Berek JS, Hacker NF (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005. p.443.
- 32-Koonings PP, Campbell K, Mishell DR Jr, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstet Gynecol* 1989; 74:921.
- 33-Anchezar y col. Long –term follow up results of Fertility sparing surgery in patients with epithelial ovarian cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2009;100:55-58.
- 34-Ayhan A, Celik H, Taskiran C y cols. Oncologic and reproductive outcome after fertility-saving surgery in ovarian cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 2003; 24:223-232.
- 35-National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer Version 1.* 2012.
- 36-Ozols RF, Rubin SC, Thomas G y cols. *Principles and practice of gynecologic oncology (2ª edición)*, Cap. 32. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1997:939-941.
- 37-Rustin G y col. Definitions for response and progression in Ovarian Cancer Clinical Trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 Agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG) . *International Journal of Gynecological Cancer* 2011;21:419-23.
- 38- Sardi J. y col. " Cáncer de ovario".Asociación Argentina de Ginecología Oncológica .Guías clínicas para el Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del Cáncer genital Femenino. Editorial Azcune 2007.
- 39-Trope C, Kaem J, Vergote IB y cols. Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically? A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors. *Gynecol Oncol* 1993; 226-243.
- 40-Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M y cols. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001; 19:1015-1020.
- 41-Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol.* 2005 Nov; 99 (2):447-61. Epub 2005 Aug 29.
- 42-Markman M. Management of ovarian cancer. An impressive history of improvement in survival and quality of life. *Oncology (Williston Park).* 2006 Apr; 20 (4):347-54; discussion 354, 357-8, 364 passim.
- 43-Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong DK, Walker JL, et al. Health-related quality of life during and after intraperitoneal versus intravenous chemotherapy for optimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 1; 25 (4):437-43. 1
- 44-Vermorken JB, Parmar MK, Brady MF, Eisenhauer EA, et al. Clinical trials in ovarian carcinoma: study methodology. *Ann Oncol.* 2005; 16 Suppl 8:viii20-viii29.
- 45-Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois A, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer.* 2011 May; 21 (4):750-5.

- **Imágenes:**

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Cáncer de Ovario. Versión 3.2012. Accesible en www.nccn.com
2. Mohaghegh, Rockall Imaging: Strategy for Early Ovarian Cancer: Characterization of Adnexal Masses with Conventional and Advanced Imaging Techniques. *Radiographics* 2012;32 1751-1773

- **Patología:**

1. Gilks BC. *Pathology of Ovarian Tumors*, 2011.

2. Nucci MR, Oliva E. Gynecologic Pathology. Ed John R. Goldblum, Churchill Livingstone, 2009.
3. Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnet BM. Blaustein's Pathology of the female genital tract. Springer, 6th ed, 2011.
4. Malpica et al. Am J Surg Pathol 2004; 28:496-504
5. Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization classification of Tumours: Pathology and genetics, Tumours of the breast and female genital organs. Lyon, France: IARC Press, 2003.
6. Ji H, Isaacson C, Seidman JD et al: Cytokeratins 7 and 20, Dpc4, and MUC5AC in the distinction of metastatic mucinous carcinomas in the ovary from primary ovarian mucinous tumors: Dpc4 assists in identifying metastatic pancreatic carcinomas. Int J Gynecol Pathol 21:391-400, 2002.
7. Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including a n evaluation of 11 cases with pseudomixoma peritonei. Am J Surg Pathol 2000;24(11):1447-64.
8. Lee KR, Young RH: The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. Am J Surg Pathol 27:281-292, 2003.
9. Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. Am J Surg Pathol 2003; 27:985-993.
10. Deavers MT, Gershenson DM, Tortolero-Luna G et al. Micropapillary and cribriform patterns in ovarian serous tumors of low malignant potential: a study of 99 advanced stage cases. Am J Surg Pathol 2002; 26(9):1129-41.
11. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. Am J Surg Pathol 2002;26(9):1111-28.
12. Bell KA, Smith Sehdev AE, Kurman RJ. Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. Am J Surg Pathol 2001; 25 (4): 419-32
13. Gilks CB, McKeeney JK, Kalloger S et al. Interobserver variation in the assessment of extra-ovarian implants of serous borderline tumors (serous tumors of low malignant potential). Modern Pathol 2005;8 (supplement1) :184A (abstract).
14. McKeeney JK, Gilks CB, Longacre TA. Classification of extra-ovarian implants associated with ovarian serous tumors of low malignant potential (S-LMP): Clinicopathologic study of 181 cases. Modern Pathol 2005;8 (supplement 1): 195A (abstract).
15. Mittal K, Soslow R, McCluggage WG. Application of immunohistochemistry to gynaecologic pathology. Arch Pathol Lab Med 2008; vol 132:402-421.
16. McCluggage WG. Immunohistochemical and functional biomarkers of value in female genital tract lesions. Int J Gynecol Pathol 2006;25:101-120.
17. Bloss JD, Bradey MF, Liao SY et al. Extraovarian peritoneal Serous papillary carcinoma: A phase II trial of cisplatin and cyclophosphamide with comparison to a cohort with papillary serous ovarian carcinoma – A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2003, 89:148-154.

- **Tratamiento adyuvante:**

- 1.- Young RC , Walton LA , Ellenberg SS et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. N Engl J Med 322:1021,1990.
- 2.- Vergote I, Debrabanter J, Fyles A et al. Prognostic Importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial carcinoma. Lancet 2001; 357:176–182.
- 3.- Colombo N, Guthrie D, Chiari S et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early – stage ovarian cancer J Natl Cancer Inst. 2003; 95:125-132.
- 4.- Trimbos JB, Vergote I, Bolis G et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early stage ovarian carcinoma : European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm trial. J Natl Cancer Inst 2003; 95:113-125.
- 5.- Young RC. Early- stage ovarian cancer : to treat or not to treat. J Natl Cancer Inst 2003; 95:94-95.
- 6.- www.nccn.org version 3.2012.
- 7- Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) International Journal of Gynecological Cancer & Volume 21, Number 4, May 2011.
- 8- Katsumata N et.al JGOG 3016. Lancet 2009; 374(9698):1331-1338.
- 9- Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et el Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatino versus paclitaxel-carboplatino as first –line chemotherapy for ovarian cáncer. J Natl Cancer Inst 2004; 96:1682-1691.

