

PROGRAMA ARGENTINO DE CONSENSOS DE ENFERMEDADES ONCOLOGICAS

CÁNCER DE OVARIO

27 DE JUNIO DE 2006



Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear



Sociedad Argentina de Cancerología

Sociedad Argentina de Coloproctología



Asociación Argentina de Ginecología Oncológica



Sociedad Argentina de Hematología



Asociación Argentina de Oncología Clínica



Sociedad Argentina de Patología



Sociedad Argentina de Radiología y Terapia Radiante



Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica



Sociedad Argentina de Urología



INTRODUCCION

Lo publicado en estos Consensos será actualizado periódicamente con fecha de actualización, en base a la evidencia bibliográfica, por la Dirección del Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas, integrado por los Presidentes de las Sociedades Científicas Nacionales miembros de este Programa.

Declaramos formalmente, que las recomendaciones referentes a cada especialidad en cada modelo tumoral, corresponden a la opinión institucional de cada Sociedad Científica Nacional participante, y que las mismas están libres de cualquier conflicto de interés.

Las Sociedades Científicas Nacionales integrantes de este Programa garantizan la representación nacional e institucional en la Coordinación de la discusión y consenso de cada modelo tumoral, a través de los respectivos representantes designados oficialmente.

Todo este material científico, debe ser interpretado acorde a la problemática de cada paciente, y no someter a los mismos a indicaciones rígidas sin razonable aplicabilidad clínica.

“No pueden ni deben ser utilizados por profesionales no médicos”

***DIRECCIÓN DEL PROGRAMA ARGENTINO DE ENFERMEDADES
ONCOLÓGICAS***

Cancer epitelial del Ovario

La incidencia anual del cáncer de ovario en países desarrollados se estima en 17 casos por cada 100.000 mujeres con un riesgo promedio de aproximadamente 1 en 70 acumulado en la vida de cada mujer. Aproximadamente 3 de cada 4 casos se diagnostican en estadios avanzados, por lo que el pronóstico global a largo plazo continúa siendo malo, con sobrevividas prolongadas en el orden del 20 al 30 %. La edad media al diagnóstico es de 61 años.

El cáncer de origen epitelial es la forma más común, representando el 85 % del total de los casos.

Con un enfoque quirúrgico agresivo y quimioterapia adecuada, aproximadamente un 50 % de las pacientes con cáncer avanzado entrarán en remisión clínica. No obstante entre un 70 y un 90 % de las mismas recaerán en un plazo de 18 a 24 meses y eventualmente morirán a causa de su enfermedad.

1. Manejo de las masas pelvianas. Nivel de evidencia 2A.

La correcta evaluación preoperatoria de las masas pelvianas es fundamental para su adecuado abordaje quirúrgico. Aproximadamente un 20 % de las masas pelvianas operadas resultan ser un cáncer de ovario y, dado que hay fuerte evidencia en el sentido de que su abordaje primario encarado por un equipo entrenado en ginecología oncológica mejora significativamente el pronóstico de estas mujeres, resulta fundamental considerar apropiadamente los **criterios de sospecha** para enfermedad maligna.

La **sospecha de enfermedad maligna** se basa en:

- Edad de la paciente: Joven para tumores germinales, perimenopáusica para los epiteliales.
- Bilateralidad
- Masas fijas ó sólidas
- Hallazgos ecográficos de posible malignidad: heterogeneidad (sólidos y quísticos), tabiques gruesos y formaciones papilares intraquísticas.
- Marcador tumoral elevado (Ca 125)

Si se sospecha masa anexial maligna, el abordaje inicial debe ser por **laparotomía**. El uso de la **laparoscopia debe quedar para pacientes seleccionadas y en manos de un cirujano entrenado en ginecología oncológica**

Las nulíparas, las de baja paridad y las mayores de 35 años al tener el primer hijo, tienen mayor riesgo de cáncer de ovario. A su vez tienen disminución del riesgo, las que han tenido el primer embarazo antes de los 25 años, las multíparas y las usuarias de anticonceptivos orales por más de cinco años. En más del 90% de los casos el cáncer de ovario es una enfermedad clonal, que surge de una única célula. Deben producirse

múltiples cambios genéticos en el epitelio ovárico, para llegar a la malignidad. La ruptura folicular reiterada y su reparación, dan la oportunidad para las aberraciones genéticas que terminan en el cáncer.

Solo el 5% de los cánceres de ovario reconocen una causa genética. Hasta ahora los síndromes identificados son:

- Síndrome de Mama-Ovario, ligado a una mutación hereditaria en los genes BRCA 1 y BRCA 2. (Síndrome de cáncer de ovario en sitio-específico)
- Síndrome tipo Lynch II, que incluye además cáncer de colon, mama, endometrio y en los hombres próstata.

En estos grupos se justifica un programa de screening y seguimiento basado en ecografía y marcadores seriados, así como la evaluación de estrategias de reducción de riesgo (salpingooforectomía bilateral en mujeres con paridad cumplida).

2. Diagnóstico

Los tumores de ovario generalmente no producen síntomas o signos de alerta. El 75% se diagnostican en estadios avanzados.(III ó IV), cuya sobrevida a los 5 años no sobrepasa el 25%.

Algunas pacientes, antes del diagnóstico, pueden referir molestias ó dolor abdominal, dispepsia u otras alteraciones digestivas. A medida que la enfermedad progresa aparece distensión abdominal y ascitis asociados a síntomas respiratorios por el aumento de la presión intrabdominal. La metrorragia no es común.

Se debe realizar una detallada historia clínica, incluyendo la revisión de los antecedentes familiares. En función de las asociaciones conocidas, no debe obviarse la pesquisa de otros cánceres,.

Se efectuará un completo examen físico, incluyendo el examen pelviano, vaginal y rectal, mamario y Papanicolaou. Se solicitará mamografía en mayores de 40 años.

Cabe recordar que los tumores borderline de ovario se presentan en mujeres más jóvenes y premenopáusicas. En mujeres jóvenes con tumores ováricos, ante la posibilidad de su origen germinal, debemos solicitar además del Ca125, bHCG (gonadotrofina coriónica), la AFP (alfa-fetoproteína) y la LDH (lacticodehidrogenasa).

Otros estudios preoperatorios incluirán una Rx de tórax y una ecografía de abdomen y pelvis ó una TAC, para estimar la extensión de la enfermedad a otros órganos. La TAC tendría valor especialmente cuando se presume la irresecabilidad tumoral, en base a la extensión clínica y por el performance estatus de la paciente.

En casos de sospecha clínica podrá estar indicado solicitar un colon por enema o una colonoscopia.

Se han descrito **criterios tomográficos de irresecabilidad (Nelson) que no poseen un 100% de sensibilidad**; por la razón expuesta los mismos no implican a la luz del conocimiento actual abandonar el abordaje quirúrgico primario. No obstante, dado que sabemos que en las pacientes irresecables el pronóstico es muy desfavorable, en

situaciones apropiadamente seleccionadas, estos criterios podrán asistir en la elección de pacientes candidatas a neoadyuvancia. Son los siguientes:

- * Compromiso de la base del mesenterio.
- * Múltiples imágenes metastásicas del parénquima hepático
- * Metástasis del ligamento hepatoduodenal
- * Adenomegalias retroperitoneales por arriba de los vasos renales
- * Grandes masas metastásicas sobre la superficie peritoneal

3. Tratamiento

Los tumores malignos del ovario deben ser manejados por ginecólogos oncólogos. El patólogo tiene un importantísimo rol y **no debe operarse ningún tumor de ovario, sin la disponibilidad inmediata del patólogo de ser posible en el quirófano.**

3.1. Estudio intraoperatorio de los tumores ováricos

Datos imprescindibles al momento de la cirugía:

- Edad
- Antecedentes generales y ginecológicos
- Cirugías previas
- Tumores preexistentes
- Marcadores tumorales séricos

Informe anatomopatológico intraoperatorio

Deberá definir:

Tipo Histológico en tumores epiteliales: Benigno - Borderline - Maligno

Primario versus Metástasis

Compromiso Ganglionar

Estadificación

Macroscopía

El manejo macroscópico intraoperatorio del tumor es fundamental para definir un diagnóstico junto con el examen citológico e histológico.

Medir la pieza antes de cortar. Estudiar la pieza buscando soluciones de continuidad, micropapilas, zonas irregulares o despulidas. Si hay trompa, observar la superficie tubaria y desplegar el ligamento tubo-ovárico evaluando a trasluz. Cortar por el diámetro mayor cada 3 mm y si es quístico evacuar el contenido lavando con agua caliente. Evaluar color, consistencia y textura. Hacer citología y corte de zonas sospechosas (sólidas, papilares, heterogéneas). (de 1 a 4 áreas). Un porcentaje variable de especímenes se evalúa solo con macroscopía, a criterio

del patólogo. Los implantes deben congelarse siempre. No contestar por citología por posibles errores (Ej: hiperplasia mesotelial reactiva)

Manejo intraoperatorio en cirugía laparoscópica.

Examen visual; Estudio citológico del líquido intraquístico; examen minucioso de la superficie externa y de la interna. Raspado y extendido citológico; en casos seleccionados, corte por congelación

Manejo intraoperatorio de los tumores epiteliales de bajo potencial (borderline)

Sensibilidad: 44 a 65%. 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). 20 a 30% tienen invasión en el estudio diferido; 13 a 40% de tumores confinados al ovario tienen aumento de su estadio en la reoperación (más en los serosos). Se sugiere estadificar en la primera operación ante la menor sospecha de borderline; 92% de biopsias intraoperatorias en borderline descartan benignidad

El estudio intraoperatorio de la biopsia peritoneal deberá:

- Definir si el material es representativo para diagnóstico y tratamiento
- Benigno vs maligno.
- Ginecológico vs no ginecológico

Consideraciones:

El examen debe ser histológico y no citológico.

Causas de error:

- a.- Hiperplasia mesotelial
- b.- Cirugías previas
- c.- Granulomas inflamatorios inespecíficos
- d.- Infecciones específicas (TBC - Actinomyces)

Informe de la biopsia intraoperatoria: posibles diagnósticos

Benigno

Maligno

---Benigno no se descarta borderline

Borderline

---Borderline

---Borderline no se descarta invasión

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.

Carcinomas ováricos: criterios patológicos fundamentales para el diagnóstico (1)

Tumores serosos malignos:

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; 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 casi siempre de alto grado nuclear.

-Variantes: Psammocarcinoma seroso: Se caracteriza por proliferación epitelial en forma de nidos pequeños (sin áreas sólidas) con formación masiva de cuerpos de psammoma (>75%) y caracteres citológicos de bajo grado (GN1).

Técnicas Complementarias: inmunohistoquímica

- CK7 (+) y CK20 (-) en el 80%; CA125 + en 85%; positividad variable con otros marcadores: EMA, CAM 5.2, AE1/AE3, B72.3, LeuM1, Calretinina (-)

Tumores mucinosos :

Macroscopía: Habitualmente voluminosos, multiquísticos, con abundante contenido de aspecto gelatinoso. Un muestreo adecuado en este tipo tumoral (1 a 2 tacos por cm. de diámetro tumoral) es crítico, debido a la frecuente coexistencia en un mismo tumor, de áreas benignas, borderline y malignas.

Microscopía: Los tumores mucinosos malignos son muy poco frecuentes, en general unilaterales. Es mandatorio en estos casos descartar un tumor metastático, especialmente si hay compromiso bilateral. Ante un tumor mucinoso ovárico asociado con pseudomixoma ovárico o peritoneal es mandatorio descartar un tumor mucinoso en otra localización (apéndice cecal, tracto gastrointestinal) **(2) (3) (4) (5)**

Tabla I. Criterios macro y microscópicos para diagnóstico diferencial entre tumor mucinoso primitivo y metastático

	Tumor primitivo	Tumor metastático
Bilateralidad.	0%	75%
Compromiso microscópico de la superficie	0%	79%
Patrón nodular	0%	42%
Patrón de invasión		
Infiltrativo	16%	91%
Patrón de invasión expansivo	88%	18%
Pequeñas glándulas y túbulos	12%	94%
Células aisladas	8%	42%
Células en anillo de sello	0%	27%
Tamaño > de 10cm.	88%	48%
Áreas de apariencia borderline	76%	36%
Quistes microscópicos (<2mm)	84%	40%
Papilas complejas	60%	8%
Detritus luminales necróticos	44%	14%

Un criterio histológico importante para hacer diagnóstico diferencial en los tumores primitivos, es encontrar todo el espectro de lesiones desde benigno a maligno.

Tumores mucinosos malignos

Son neoplasias que en sus áreas mejor diferenciadas remedan epitelio endocervical o intestinal, y se caracterizan por la presencia de invasión estromal destructiva, o en el caso de los de tipo intestinal, áreas papilares o glandulares complejas con escaso a nulo estroma interpuesto.

Suelen asociarse áreas de tumor mucinoso benigno y de bajo potencial (borderline).

La presencia de invasión se reconoce como infiltración estromal a manera de glándulas, túbulos o cordones o células sueltas.

Tumores de células transicionales

Por convención el tumor de células transicionales maligno difiere del tumor de Brenner maligno porque en este tumor no se reconocen elementos benignos y borderline.

A.- Tumor de Brenner maligno

También sólido y quístico y hasta en un 12% bilateral. El componente invasor en general corresponde a un carcinoma transicional grado 2 o de alto grado.

B.-Carcinoma de células transicionales.

Pueden ser bilaterales en un 15%. Histológicamente no hay componente de tumor de Brenner benigno o borderline. Se halla constituido 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 marcada atipia citológica y nucleolos prominentes (69%) y hendiduras nucleares (48%) y presencia de células gigantes bizarras. Suelen asociarse con carcinoma seroso o endometroide.

Tumores endometrioides

Tumor endometrioide maligno

El carcinoma endometrioide más frecuentemente se acompaña de componente adenofibromatoso o endometriosis. Con frecuencia se reconoce diferenciación escamosa. Histológicamente remeda al carcinoma endometrial usual. Están descritas inusuales variantes que recuerdan los tumores del cordón sexual, basaloide, secretorio, oxifílico, ciliado y rico en mucina.

Tumores de células claras

Carcinoma de células claras

Tiene alta asociación con endometriosis. Presenta numerosos patrones de crecimiento: tubuloquístico, revestido por células claras ricas en glucógeno; papilar con células en tachuela; difuso, menos común, con células planas o cuboidales; trabecular, con células oxifílicas; y reticular, raro, con células en anillo de sello.

3.2 Cirugía. Nivel Evidencia IA

Es conveniente recordar que el **pronóstico del cáncer de ovario** (6) (7) (8) se ve afectado por los siguientes factores:

- una correcta estadificación quirúrgica, al momento del diagnóstico.
- conocimiento del subtipo histológico y grado de diferenciación, junto a otros factores pronósticos histológicos.
- volumen de la enfermedad residual (luego de la cirugía primaria)

Cirugía Primaria:

La paciente debe haber cumplimentado la evaluación de riesgo quirúrgico en forma completa y recibir profilaxis antibiótica, preparación intestinal por eventual resección

y heparina en dosis antitrombóticas. De ser posible se podrá complementar la profilaxis antitrombótica con compresión neumática intermitente.

Se entiende por cirugía primaria, la que se realiza en una paciente virgen de tratamiento. Tiene tres objetivos fundamentales

- Confirmar el diagnóstico sospechado de cáncer
- Efectuar una correcta estadificación
- Dejar la menor cantidad posible, de enfermedad residual, en aquellos casos avanzados.

Fundamentos de la citoreducción: La máxima extirpación de tumor permite mejorar la efectividad de la quimioterapia, prolongando la sobrevida. Se fundamenta en:

- 1- la disminución de la carga tumoral, que favorece el pasaje celular a etapas de mayor proliferación celular y por lo tanto de mayor sensibilidad a la quimioterapia
- 2- elimina masas tumorales mal vascularizadas, con baja oxigenación y menor fase de crecimiento, donde la quimioterapia tiene menor acción. La mala vascularización además, lleva a la difícil llegada de las drogas a esos tejidos (santuarios)
- 3- la remoción de grandes masas, lleva a un mejor estado de inmunocompetencia.
- 4- la extracción de grandes masas, mejora el funcionamiento intestinal, disminuye el catabolismo y mejora el estado general y la sobrevida.

Categorías:

Citoreducción completa: no se identifica tumor visible, luego de la cirugía primaria.

Citoreducción óptima: Enfermedad residual menor de 1/1,5 cm., ó enfermedad microscópica.

Citoreducción subóptima: Enfermedad residual mayor de 1/1,5 cm.

Técnica quirúrgica:

Incisión mediana infraumbilical; abierto peritoneo, si hubiese ascitis **se recolecta líquido para estudio citológico** y en su ausencia, se procede con el mismo fin, al **lavado peritoneal** de la pelvis, las goteras paracólicas derecha e izquierda y las zonas subdiafragmáticas derecha e izquierda. Si se confirma la enfermedad maligna, la incisión debe transformarse en **xifopubiana**.

Luego se explora la pelvis, las masas anexiales, la superficie peritoneal en su totalidad, se verifica la presencia de tejido neoplásico sobre las adherencias y las superficies intestinales y se biopsia todo tejido sospechoso. **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 y la linfadenectomía pelviana y paraórtica sistemática (el número de ganglios extirpados debiera ser, en condiciones ideales de por lo menos 20 a 30 en total).** Si esto se logra, se habrá obtenido una **citoreducción completa. Se considera citoreducción óptima cuando la masa residual es menor a 1 cm.**

Aun cuando solo un 25% de las mujeres con cáncer de ovario, se diagnostican con un Estadio I ó II, todas requieren su confirmación histológica y su estadificación

quirúrgica minuciosa. **En estos Estadios la linfadenectomía será sistemática, siguiendo los postulados anteriores,** para evitar la subestadificación.

Territorios ganglionares que comprende la linfadenectomía sistemática

Pelviano: se deberán extirpar los grupos ganglionares iliacos primitivos, iliacos externos y obturatrices.

Paraórtico: se deberán extirpar los grupos ganglionares laterocavos, intercavaoárticos, precavos, preaórticos, lateroaórticos hasta las venas renales especialmente del lado izquierdo.

Cirugía Conservadora. Nivel de evidencia IIA

En mujeres jóvenes con deseo de procrear puede efectuarse una cirugía conservadora, que deberá ser efectuada por ginecólogo oncólogo, procurando que se cumplan las siguientes condiciones:

- Consentimiento informado, solicitando la cirugía conservadora
- Compromiso ovárico unilateral, con cualquier grado de diferenciación.
- La realización de la misma en estadio Ic o mayores es controvertido.

La cirugía conservadora- Técnica quirúrgica (9) (10):

- Lavado peritoneal.
- Exéresis del ovario tumoral, junto con la trompa incluida su porción cornual y al menos 5 cms. de pedículo infundíbulo pelviano. Examen inmediato del patólogo e informe sobre la integridad de la cápsula y la ausencia de crecimiento superficial.
- Biopsias de imágenes sospechosas peritoneales y de adherencias, o al azar si no hay patología evidente. Se tomarán biopsias de: peritoneo vesicouterino, fondo de saco de Douglas, espacios parietocólicos derecho e izquierdo, cúpulas diafragmáticas derecha e izquierda y ligamento suspensorio del hígado. Se podrá incluir extendido citológico de ambas cúpulas diafragmáticas.
- Linfadenectomía pelviana y paraórtica sistemática.
- Evaluación macroscópica visual y palpatoria del ovario contralateral.

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

Estadificación (FIGO) (11)

- Estadio I**
- a: Tumor limitado a un ovario, cápsula íntegra, sin crecimiento superficial, lavado negativo
 - b: Tumor de los dos ovarios, con cápsula íntegra, sin crecimiento superficial y lavado negat.
 - c: Tumor Ia ó Ib con cápsula rota ó con crecimiento superficial ó con lavado Positivo
- Estadio II**
- a: Implantes en útero ó trompas, cápsula íntegra, sin crecimiento superficial y lavado negativo
 - b: Extensión pelviana, cápsula íntegra, sin crecimiento superficial y lavado negativo
 - c: a ó b con ascitis positiva ó lavado peritoneal positivo
- Estadio III**
- a: Uno ó dos ovarios con Mtt peritoneales microscópicas
 - b: Uno o dos ovarios con Mtt peritoneales hasta 2 cm.
 - c: Uno ó dos ovarios con Mtt peritoneales mayores de 2 cm. ó ganglios positivos.
- Estadio IV:** Metástasis a distancia (Pulmón parenquimatosa ó derrame pleural con citología positiva, metástasis parenquimatosa en hígado, ganglios inguinales , mas raramente cerebro o hueso)

A la estadificación quirúrgica, se le debe agregar el tipo histológico y su grado nuclear

3.3 Informe anatomopatológico

A continuación se incluyen los aspectos anatomopatológicos que deben constar en el informe definitivo en estas neoplasias:

Macroscopia

Localización:

- derecho ↑
- izquierdo ↑
- bilateral ↑

Tamaño tumoral (tres dimensiones en cm:x.....x.....cm)

Peso tumoral en grs (.....grs)

Características de la cápsula

- Adherencias: Inflamatorias / Tumorales
- Ruptura: Espontánea / Quirúrgica
- Presencia de infiltración macroscópica: Focal / Extensa
- Presencia de papilas
- Presencia de implantes superficiales

Superficie del tumor

- Componente Sólido Ausente / mínimo (<10%) / extenso / todo
- Componente Quístico Ausente / Un lóculo / Muchos / Más de 100
- Necrosis Ausente / Presente mínima (<10%) / extensa / total

Características del contenido quístico:

Líquido seroso / hemorrágico / Mucinoso / achocolatado / purulento / pilosebáceo / etc.

Microscopía

Tipo histológico

Grado de diferenciación (Tumores epiteliales):

Grado histológico:

- G1: bien diferenciado (5% o menos de patrón sólido)
- G2: moderadamente diferenciado (6 - 50% o menos de patrón sólido)
- G3: poco diferenciado (más de 50% de patrón sólido)

Atipia citológica (grado nuclear)

- GN1: leve atipia
- GN2: moderada atipia
- GN3: marcada atipia

Índice mitótico (dependiente del tipo histológico)

- GM1: escaso número de mitosis
- GM2: moderado número de mitosis
- GM3: elevado número de mitosis

Necrosis tumoral: presente / ausente

Tipo : coagulativa / colicuvativa

Invasión histológica de la cápsula:

ausente / presente † (focal / extensa)

Compromiso vascular:

ausente † / presente †: linfático † / venoso † / arterial †

Infiltración perineural

- ausente † / - presente †

Cambios no neoplásicos

Luteinización del estroma

Endometriosis

Nódulos murales

Granulomas, Etc.

Implantes extraováricos

Tipo

- superficiales (no invasores)

Epiteliales†

Desmoplásicos†

Ambos †

- profundos (invasores)

- ambos

- ausentes †

Localización:

-subdiafragmática

higado

↑

estómago

↑

epiplón

↑

peritoneo abdominal†

peritoneo pélvico †

Pared†

Fondo de saco†

Ligamento falciforme†

Ligamento Útero sacro†

serosa intestinal †

Mesenterio†

Intestino Delgado†

Intestino Grueso†

Apéndice cecal†

utero

†

Serosa†

Endometrio†

Miometrio†

Endocérvi†

trompa de falopio †

Mucosa†

Pared†

Serosa†

Mesosálpin†

ligamento ancho †

↑

retroperitoneo

↑

Ganglios linfáticos

Consignar: Ausencia† / Presencia†

(Nº de ganglios comprometidos / total)

Iliacos externos -derechos† / izquierdos†

obturador †

↑

iliaco comun

↑

pélvico

↑

aórtico

↑

inguinal

↑

Líquido de derrame o lavado cavitario

presencia de ascitis (> 100 cm³)
- ausente ↑
- presente ↑
líquido de lavado de la cavidad abdominal ↑
peritoneales ↑
 diafragmático ↑
 abdominal ↑: derecho / izquierdo
 pelvis ↑
líquido de derrame pleural
-ausente ↑
-presente ↑

Estudios especiales

-Inmunohistoquímica

Para establecer estirpe histológica cuando sea necesario
CK7; CK20; CEA; CA125; GDH; p15;
Alfa - INHIBINA; CALRETININA;
VIMENTINA; Alfa - FETO PROTEÍNA;
b-GONADOTROFINA CORIÓICA; etc..

Receptores hormonales

Índice de proliferación

Ki67

pCNA

Ploidía (contenido de ADN)

Expresión de oncogenes

-p53

-C-erb-B2

Notas aclaratorias:

(*) muestreo: en todos los casos se deben obtener 1 a 2 tacos / cm. de diámetro mayor del tumor.

(**) clásicamente FIGO utiliza un sistema de 3 grados (el citado en el protocolo) . Actualmente se hallan en estudio nuevos sistemas de gradación (12) (13) (14) (15) (16) (17).

Se propone, para los tumores epiteliales malignos, un sistema de scoring similar al de Nottingham para carcinoma mamario . Se establecen por separado la arquitectura (patrón de crecimiento tumoral predominante) atipia citológica (se evalúa el área mas atípica que ocupe por lo menos medio campo de bajo aumento -objetivo de 4x y ocular de 10x-) y las mitosis (del área mas mitoticamente activa - típicamente la periferia- contando un mínimo de 30 campos)

No se aplica a los carcinomas de células claras.

Tabla II

Score	arquitectura	Atipia citológica	mitosis /10HPF (área de campo 0.345 mm2)
1	glandular	leve	0-9
2	papilar	moderada	10-24
3	sólida	severa	> o = 25

Atipia leve: núcleos regulares y uniformes con una variación no mayor de 2 veces el diámetro nuclear sin grumos de cromatina ni nucléolo evidente

Atipia moderada: mayor variación de contorno y hasta 4 veces el tamaño nuclear- Puede haber pequeños nucléolos y cromatina algo agrumada

Atipia severa: Marcada variación en contorno y en tamaño nuclear (> 4 veces) con alta relación N-C y nucléolos prominentes. Puede haber células bizarras

También se propone para los carcinomas serosos un sistema en dos grados (M.D.Anderson):

Bajo Grado - Atipia nuclear leve a moderada / Hasta 12 mitosis / 10 HPF

Alto Grado- Atipia severa / > 12 mitosis / 10 HPF

(***) Consignar en cada caso: POSITIVO / NEGATIVO PARA CÉLULAS NEOPLASICAS

(****) Fuera de la capital importancia de la diferenciación entre carcinomas invasores y tumores border-line, pocos factores patológicos han sido establecidos como de valor pronóstico independiente para los tumores epiteliales ováricos. Los factores pronósticos anatómopatológicos universalmente aceptados son el estadio FIGO, el tipo histológico y el grado histológico; los estudios especiales son optativos, a criterio del patólogo y el médico tratante, y según la disponibilidad en el medio.

3.4 Estrategias quirúrgicas alternativas

Cirugía Secundaria (second effort ó segundo esfuerzo quirúrgico):

Desgraciadamente la cirugía primaria es óptima solamente, en el 30 a 35% de los casos de estadios avanzados, por lo cual estas pacientes entran en un segundo esfuerzo quirúrgico, luego del tratamiento citostático que haya demostrado respuesta clinica o imagenologica a la quimioterapia de primera linea. Tiene un rol importante, ya que permite conocer el efecto causado por la quimioterapia y completar el tratamiento quirúrgico, con la extirpación de los órganos, que no hayan podido ser removidos en la cirugía primaria. (omento, ganglios, etc.)

Cirugía del Intervalo (18) (19):

Es una cirugía secundaria, que se efectúa durante el curso de la poliquimioterapia luego del tercer ciclo, en pacientes con cirugía primaria subóptima. **En series de pacientes operadas cirujanos ginecólogos oncólogos**, se observó que puede prolongar la supervivencia de pacientes sin citoreducción óptima primaria. Esto también se aplica a pacientes que no puedan, en razón de su estado general, someterse a citoreducción primaria, antes de la poliquimioterapia.

Cirugía del "Second look" (20)

Este término es solo aplicable para aquellas pacientes que no tienen evidencia clínica, serológica, ni imagenológica de enfermedad, una vez finalizado el tratamiento citostático. No obstante se ha demostrado mediante esta operación, que el 45% de las pacientes en esas condiciones, al efectuarles el "second look" tenían enfermedad macroscópica, y el 20% enfermedad microscópica. Por lo tanto tan solo el 35 % de las mujeres con respuesta completa clínica, son portadoras de curación patológica peritoneal.

De las pacientes con curación patológica peritoneal diagnosticadas histológicamente por "second look", recidivarán entre el 13 y el 50%, vinculado esto al grado y tipo histológico y al volumen de la enfermedad residual de la cirugía primaria.

Por el momento el "second look", no ha aumentado el porcentaje de supervivencia, ni el período libre de enfermedad, a no ser en aquellas pacientes que no tuvieron una citoreducción óptima en la cirugía primaria, las cuales parecen tener un beneficio. **Solo se justifica en caso de pacientes con citoreducción subóptima y respuesta clínica completa o parcial luego de seis ciclos de quimioterapia y en las cuales no se efectuó citoreducción del intervalo..**

3.5 Tratamiento Quimioterápico de los Estadios Iniciales. Recomendación 2ª (21) (22) (23) (24) (25) (26)

Se entiende por estadios tempranos del carcinoma del Ovario a los 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 diferenciada o moderadamente diferenciada (G1-G2), cápsula intacta, en las que no se observan adherencias, no existe tumor extracapsular, no hay ascitis y el lavado peritoneal es negativo. Estos casos catalogados como estadio IA – B, G1-2. En este grupo, la sobrevida es mayor del 90%, por lo que la mayoría de los estudios han fallado en demostrar un aumento en la sobrevida o el periodo libre de enfermedad. Esas pacientes deberán ser observadas sin tratamiento adyuvante.

Pacientes con cáncer de ovario de alto riesgo:

Son las pacientes que presentan un estadio mayor a IB o bien menor con pobre diferenciación histológica (G3) o bien una histología de células claras. En ellas el riesgo de recidiva está en el orden del 30 – 40% y un riesgo de muerte del 25% - 30%

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

La quimioterapia adyuvante del estadio II también es paclitaxel - cisplatino o paclitaxel -carboplatino 6 ciclos

DOSIS RECOMENDADAS:

Paclitaxel 135 mg/m² (en 3 hrs.) - Cisplatino 75 mg/ m² cada 21 días

Paclitaxel 175 mg/m² (en 3 hrs.) - Carboplatino AUC 5-7.5 cada 21 días

Por 6 ciclos.

3.6 Tratamiento del estadio III y IV del cáncer de ovario

En estas pacientes se debe intentar realizar una cirugía inicial adecuada, con el mayor debulking posible, seguido de una primera línea de quimioterapia basada en platino (cisplatino o carboplatino) más paclitaxel (nivel de evidencia I). Tres de cada cuatro pacientes alcanzaran una respuesta completa clínica a este esquema de tratamiento.

Cuando no es posible realizar una cirugía oncológica adecuada (cirugía subóptima) o la paciente es inoperable, se inicia un tratamiento de quimioterapia con platino (cisplatino o carboplatino) más paclitaxel por 3 (cirugía del intervalo) o 6 ciclos para luego completar con la cirugía oncológica óptima. Si la paciente recibe 3 ciclos de inducción, debe completarse con 3 ciclos más luego de la cirugía (nivel de evidencia I).

Esquemas de quimioterapia de primera línea (27) (28) (29) (30)

El esquema de elección para la primera línea del cáncer de ovario es paclitaxel más platino (cisplatino o carboplatino) (nivel de evidencia I). Esto está sustentado en el resultado de dos estudios randomizados Fase III (GOG111 y OV10) en los cuales se comparó el esquema de cisplatino más ciclofosfamida versus cisplatino

más paclitaxel en pacientes con cáncer de ovario avanzado, demostrando un beneficio estadísticamente significativo en sobrevida a favor del esquema con paclitaxel.

En el estudio GOG111, McGuire encontró una sobrevida media de 37 versus 24 meses en la rama con paclitaxel; en el OV10 M.Piccart demostró una mejoría en sobrevida de 25 a 35 meses ($p=0.01$) a favor de la rama con paclitaxel.

Otro estudio randomizado Fase III, el GOG 158, comparó paclitaxel (175mg/m² en infusión de 3 horas) mas carboplatino (AUC=7.5) versus el régimen estándar de paclitaxel 135 mg/m² (en infusión 24 hs) más cisplatino 75 mg/m² en pacientes con cirugía óptima. Ambos esquemas fueron iguales en términos de eficacia, pero debido a que la rama con carboplatino fue menos tóxica y de más fácil administración, el esquema de paclitaxel mas carboplatino es considerado el estándar.

Quimioterapia Intraperitoneal (31)

Sobre la base de los resultados de tres estudios multicéntricos randomizados y controlados se ha restablecido el interés en el uso de la quimioterapia intraperitoneal en pacientes con cirugía citoreductora óptima. Deberán solucionarse problemas de implementación, encontrar la dosis y combinación de drogas definitiva en futuros estudios. No obstante, en pacientes con las características antes citadas se podrá utilizar quimioterapia intraperitoneal con platino a dosis de 100 mgs/m²

3.7 Seguimiento:

El monitoreo intensivo, no ha demostrado impacto positivo en la calidad de vida ni en la sobrevida global de las pacientes. Tiene como objetivo:

- Reconocer precozmente cualquier complicación relacionada con el tratamiento, incluyendo secuelas psíquicas.
- Detección temprana de enfermedad persistente o recurrente.

No olvidar que el seguimiento debe ser especialmente intensivo en pacientes que han efectuado cirugía conservadora para preservar su fertilidad .

Al finalizar el tratamiento los controles serán cada 2 a 4 meses, durante dos años y luego cada

6 meses, hasta los 10 años.

Cada control requiere un examen físico completo incluyendo pelvis, abdomen y mamas, y solicitud de marcadores biológicos. Ecografía, especialmente en pacientes sometidas a tratamiento conservador. TAC ó RMN anual, según criterio clínico.

4. Recaídas (32) (33) (34) (35) (36)

Entre 55% y 75% de las pacientes que alcanzan respuesta completa con la cirugía más la quimioterapia de primera línea recaerán dentro de los 2 años de finalizado el tratamiento presentando una sobrevida promedio de 20 meses.

La experiencia clínica ha demostrado que cuanto más prolongado sea el intervalo libre de progresión luego de una primera línea basada en platino, mayor la posibilidad de respuesta y supervivencia a una segunda línea de quimioterapia.^(6,7,8) En base a este factor predictivo, las pacientes con cáncer de ovario recaído deben dividirse en dos grupos principales: aquellas que recaen más allá de los 6 meses de finalizada la primera línea con platino más paclitaxel (**pacientes platino sensibles**) y aquellas que progresan antes de los 6 meses o durante el tratamiento (**pacientes platinos resistentes**). Aquellas que progresan durante el tratamiento son también llamadas **pacientes platino refractarias**.

Las pacientes platino sensibles tienen más probabilidades de responder a siguientes esquemas de quimioterapia, teniendo un mejor pronóstico. Estas pacientes pueden ser tratadas con el mismo esquema inicial (paclitaxel más carboplatino) o algunas de estas dos drogas como monoterapia⁽⁶⁾ (nivel de evidencia IIA). Hay estudios donde la combinación demostró ser superior a la monodroga, pero a expensas de una mayor toxicidad. En estos estudios se comparó paclitaxel más carboplatino versus carboplatino monodroga y en otro, gemcitabina más carboplatino versus carboplatino en segunda línea en pacientes platino sensibles. La combinación de Carboplatino más paclitaxel demostró superioridad a carboplatino monodroga en sobrevida global y tiempo a la progresión, pero con toxicidades G3 y G4 mucho más frecuentes en la rama de la combinación. La combinación de gemcitabina más carboplatino demostró ser superior en términos de tiempo a la progresión pero no pudo evaluarse diferencias en sobrevida por no ser un estudio diseñado para dicho objetivo. La toxicidad fue mayor en el grupo de la combinación (**nivel de evidencia IIC**).

Si la enfermedad es platino resistente se debe pensar en otras drogas útiles (Tabla III). En general la mayoría de estas drogas han demostrado similar eficacia con tasa de respuestas de hasta 30% pero con distinto perfil de toxicidad. El tratamiento en estas pacientes es en general paliativo y tiene como objetivos prolongar el tiempo a la progresión de enfermedad y mejorar la calidad de vida de las pacientes. Un cuidadoso análisis de cada paciente permitirá seleccionar el mejor tratamiento para cada una en base a la evolución de su enfermedad, toxicidades acumuladas, performance status y preferencias de la misma. Existen cinco estudios randomizados que comparan monodrogas en el cáncer de ovario recurrente; Doxorubicina Liposomal vs Topotecan, Topotecan vs Paclitaxel, Doxorubicina Liposomal vs Paclitaxel, Paclitaxel semanal vs el esquema cada 21 días y paclitaxel vs Oxaliplatino.

En general no hubo diferencias estadísticas en eficacia entre los tratamientos; pero las toxicidades fueron marcadamente distintas (**nivel de evidencia IIA**).

Tabla III

Tasa de respuesta	Tasa de respuesta
Paclitaxel 13-51% ⁽⁹⁻¹⁰⁾	Docetaxel 23-35%
Topotecan 14-23%	Etopósido Oral 6-34%
Gemcitabina 11-19%	Vinorelbine 15-30%
Doxorubicina Liposomal 17-26%	

5. Radioterapia en Cáncer Epitelial de Ovario

Hay evidencia clínica de que la radioterapia externa es efectiva en ciertas situaciones clínicas del cáncer epitelial del ovario, tanto en el tratamiento primario, especialmente en aquellas pacientes con citorreducción óptima, de consolidación, o en las pacientes recaídas quimiorresistentes como paliativo (37) (38) (39)

Con el tratamiento radiante abdominopelviano se ha informado la siguiente toxicidad :61% de náuseas y vómitos y 62% diarrea, 11% mielosupresión, neumonitis asintomática en el 4% (observada especialmente con la técnica de bandas que no se utiliza en la actualidad). La más seria complicación es la obstrucción del intestino delgado lo cual ocurre en el 4% de los casos. El riesgo de obstrucción está relacionado con la dosis, técnica y fraccionamiento, tanto como con la cirugía abdominal o patología intestinal previas (40).

También se han utilizado los coloides radioactivos pero existe alguna evidencia de un alto número de complicaciones por lo cual su uso es limitado, habiéndose obtenido algunos buenos resultados en estadios I (41).

La radioterapia se ha aplicado con criterio de rescate o paliativo, habiéndose logrado gran alivio sintomático tanto del dolor pélvico y óseo, así como de otros síntomas de enfermedad difusa (42). Su uso en las recidivas aisladas de cerebro luego de la cirugía, ha logrado excelentes resultados con sobrevidas, en algunos casos superiores a los tres años (43) (44).

La cirugía seguida de radioterapia abdominal total en pacientes de alto riesgo estadio II y III, ha mostrado resultados favorables en pacientes sin enfermedad residual o en aquellas que presentaban enfermedad residual menor a 2 cm.

Actualmente la quimioterapia luego de cirugía es el estándar de tratamiento en este tipo de pacientes ya que no hay ensayos en los que se evalúe radioterapia postoperatoria.

La radioterapia puede ser utilizada como rescate en pacientes que han presentado recidivas luego del tratamiento convencional. Los mejores resultados se han obtenido en aquéllas que presentaban enfermedad residual microscópica o confinada a la pelvis.

Si bien es un tema de controversia, el tratamiento radiante debe ser considerado como consolidación en pacientes con intermedio o alto riesgo de recaída luego de cirugía citorreductora y respuesta completa a la quimioterapia basada en platino

Para pacientes con enfermedad avanzada irreseccable y quimiorresistente, la radioterapia ha demostrado excelentes resultados en términos de paliación en la reducción de síntomas tales como sangrado, edema, obstrucción y control del dolor pélvico y óseo.

6. Situaciones especiales

Tumores epiteliales de bajo potencial de malignidad (tumores borderline)

Los tumores malignos de bajo potencial o borderline corresponden al 15% del total y carecen de invasión estromal destructiva. Afectan en general a mujeres jóvenes; en el 85% de los casos son Estadio I al momento del diagnóstico. El pronóstico es bueno, ya que la supervivencia global es del 80 a 95% a los 10 años.

6.1 Cirugía de los tumores borderline:

La estadificación de los tumores serosos de bajo potencial de malignidad sigue el esquema propuesto para los carcinomas.

En mujeres con deseo de procrear, el tratamiento para los Estadio Ia y Ib es la anexectomía, aunque pueden considerarse también la quistectomía con márgenes libres. En las mujeres sin deseo de descendencia y en los poco frecuentes casos de estadios avanzados, el tratamiento quirúrgico será el mismo que para el cáncer invasor.

Si el ovario contralateral es sano no se recomienda biopsia esferoidal del mismo ya que conspira contra el objetivo de preservar la fertilidad.

En base a lo establecido en cuanto al estudio intraoperatorio de estas lesiones borderline, este debería ser en lo posible realizado por un patólogo entrenado, con la finalidad de arribar a un correcto diagnóstico histológico, que permita una terapéutica adecuada. En caso que el muestreo intraoperatorio o diferido se hallase lesión invasora, el tratamiento deberá ser el del cáncer invasor de ovario, ya comentado mas arriba

6.2 Tumores ováricos borderline: criterios patológicos fundamentales para el diagnóstico

Tumor Seroso Borderline **(44)**

Macroscopía: Son tumores quísticos con número variable de excrecencias papilares en la superficie o intraquísticas, o 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 (45) (46) (5 - 10% de los casos): Proliferación focal de micropapilas alargadas (longitud 5 veces > que el diámetro), que nacen directamente del revestimiento de la pared del quiste, o de grandes papilas

Tumor seroso borderline superficial

Definición: Proliferación en la superficie del ovario con las características de un tumor seroso de bajo potencial de malignidad.

Adenofibroma y cistadenofibroma seroso borderline

Definición: Son adenofibromas y cistadenofibromas donde el revestimiento epitelial de las glándulas y/o quistes posee las características histológicas de un tumor seroso de bajo potencial de malignidad, con marcada proliferación del componente estromal.

Tumor seroso border - line con microinvasión (47)

Definición: Presencia en el estroma de uno o más focos de microinvasión, que no deben exceder los 10mm²

Factores pronósticos: Citometría

- 95% son diploides

- 5% aneuploides, con alta tasa de recurrencia y muerte por enfermedad.

Tumor mucinoso border-line (48)

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

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

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

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: (47)

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 modificaría el pronóstico.

Tumor de Brenner borderline.

Habitualmente son sólido – quísticos y casi invariablemente unilaterales. Histológicamente tiene 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.

Tumor endometriode border-line

Se halla construido por glándulas o quistes de tipo endometriode maligno, en un estroma fibromatoso, en ausencia de invasión del estroma. Histológicamente recuerdan una hiperplasia endometrial atípica o carcinoma de bajo grado SIN invasión del estroma. También se refiere a un patrón papilar o cribiforme en un área > 5 mm no interrumpida por estroma (49)

Tumor de células claras borderline

Es el menos frecuente de todas las variedades

Diseminación de los tumores border-line: (50) (51)

Implantes:

 No invasivos.:

 -Epiteliales

 -Desmoplásicos

 Invasivos :

 - glándulas irregularmente distribuidas que invaden el tejido normal adyacente

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.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- 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.
- 2.- 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.
- 3.- Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with pseudomixoma peritonei. *Am J Surg Pathol* 2000;24(11):1447-64.
- 4.- 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.
- 5.- 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.
- 6.- Heintz APM. Surgery in ovarian cancer: The concept of cytoreductive surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996;8:8-11.
- 7.- Allen DG, Heintz APM. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur J Gynecol Oncol* 1995; 16: 349-356.
- 8.- Redman CW, Warwick DM. Cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma. *Brit J Obstet Gynecol* 1994;101: 142-146
- 9.- Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001;19: 1015-1020
- 10.- Sardi JE et al. Different clinical behavior of epithelial ovarian cancer in young women. The rationale for conservative surgery. *Int. J. Gynecological Cancer*: 1995, 5, pag 324.
- 11.- Journal of Epidemiology and Biostatistics - Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. 3:76, 1998.
- 12.- Ishioka S, Sagae S, Terasawa K et al. Comparison of the usefulness between a new universal grading system for epithelial ovarian cancer and the FIGO grading system. *Gynecol Oncol* 2003;89:447-452.

- 13.- Malpica A, Deavers MT, Lu K et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 2004, April;28:496-504
- 14.- Sato Y, Shimamoto T, Amada S et al. Prognostic value of histologic grading of ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22(1):52-6.
- 15.- Shimizu Y, Kamoi S, Amada S et al. Toward the development of an universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer* 1998;82:893-901.
- 16.- Shimizu Y, Kamoi S, Amada S et al. Toward the development of an universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. I. Prognostic significance of histopathologic features--problems involved in the architectural grading system.[comment].*Gynecol Oncol* 1998;70(1):2-12.
- 17.- Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19(1):7-15
- 18.- Van der Burg, M The role of interval debulking surgery in ovarian cancer. *Curr Oncol Rep.* 2003 Nov;5(6):473-81. Review
- 19.- Rose P. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med.* 2004 Dec 9;351(24):2489-97
- 20.- Hoskins WJ, Rubin DC Influence of secondary cytorreduction at the time of second look laparotomy on the survival of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 34: 365-371.
- 21.- 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
- 22.- 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 – 82
- 23.- 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: 125-32
- 24.- 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: 113-25
- 25.- YOUNG RC. Early- stage ovarian cancer : to treat or not to treat. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 94-

26.- NCI. PDQ 2006

27.- American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2000: Selected Cancers- Ovary. Accessed September 2000,

<http://www.cancer.org/statistics/cff2000/selectedcancers.htm#ovary>

28.- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 334:1-6, 1996.

29.- Piccart M, Bertelsen K, James K, et al: Randomised intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: Three year results, *J Natl Cancer Inst* 92:699-708, 2000. *Ozols RF Semin Oncol* 2001;20: 18-24.

30.- Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 21: 3193-3200, 2003.

31.- Quimioterapia intraperitoneal.

32.- Markman M, Rothman R, Hakes T, et al: Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9:389-93

33.- Eisenhauer EA, Vermorken JB, van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients. *Ann Oncol* 1997;8:963-8.

34.- Markman M, Bookman MA. Second line treatment of ovarian cancer. *The Oncologist* 2000; 5:26-35.

35.- Ezurdia L, Jovtis SL, Mickiewicz e al. Paclitaxel in platinum resistant ovarian cancer patients. Argentina Multicenter Taxol Group. *Semin Oncol* 1997;24.

36.- Piccart MJ, Green JA, Gimenez Lacave A et al. Oxaliplatin or paclitaxel in patients with platinum pretreated advanced ovarian cancer: a randomized phase II study by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecology Group.

37.- Morton G., Thomas GM : Role of radiotherapy in the treatment of cancer of the ovary. *Semin Surg Oncol.* 1994 Jul-Aug;10(4):305-12. Review.

38.- Dembo AJ, Bush RS, Beale FA, Bean HA, Pringle JF, Sturgeon J, Reid JG. :Improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with a completed pelvic operation. *Am J Obstet Gynecol* 134: 793-800; 1979.

- 39.- Dembo, A. "Epithelial Ovarian Cancer: The Role of Radiotherapy." *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 22:835-845, 1992
- 40.- Fyles AW, Dembo AJ, Bush RS, Levin W, Manchul LA, Pringle F, Rawlings GA, Sturgeon JG, Thomas GM, Simm J. "Analysis of Complications in Patients Treated with Abdominopelvic Radiation Therapy for Ovarian Carcinoma." *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 22:847-851, 1992.
- 41.- Piver MS, Lele SB, Bakshi S, et al.: Five and ten year estimated survival and disease-free rates after intraperitoneal chronic phosphate; stage I ovarian adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 11 (5): 515-9, 1988.
- 42.- Tinger A, Waldron T, Peluso N, Katin MJ, Dosoretz DE, Blitzer PH, Rubenstein JH, Garton GR, Nakfoor BA, Patrice SJ, Chuang L, Orr JW Jr. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma.
- 42.- Hall WA, Djalilian HR, Nussbaum ES, Cho KH. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol.* 2000 Nov;17(4):279-86.
- 43.- Sedlacek TV, Syropoulos P, Cifaldi R, Glassburn J, Fisher S. "Whole-Abdomen Radiation Therapy as Salvage Treatment for Epithelial Ovarian Carcinoma." *Cancer J Sci Am* 3:358-363, 1997.
- 44.- Bell DA, Longacre TA, Prat J et al. Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: Workshop perspectives. *Hum Pathol*, 2004 Aug; 35:934-938.
- 45.- 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.
- 46.- 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.
- 47.- Buttin BM, Herzog TJ, Powell MA et al. Epithelial ovarian tumors of low malignant potential: the role of microinvasion. *Obstet Gynecol* 2002; 99(1):11-7.
- 48.- Ronnett B, Kajdacsy-Balla A, Gilks CB et al. Mucinous Borderline Ovarian Tumors: Points of general Agreement and Persistent Controversies Regarding Nomenclature, Diagnostic Criteria, and Behavior. *Human Pathol*, 2004 Aug;35:949-960
- 49.- Bell KA, Kurman RJ. A clinicopathologic analysis of atypical (borderline) tumors and well-differentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2000;24(11):1465-79

50.- 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

51.- Gilks CB, McKenney 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(supplement 1):184A(abstract).

51.- McKenney 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).

Niveles y Grados de Evidencia para las Recomendaciones

Nivel	Tipo de Evidencia
I	La evidencia es obtenida de meta-análisis de múltiples, ensayos controlados bien diseñados. Los estudios randomizados tiene pocos errores falsos negativos y falsos positivos.(alto poder)
II	La evidencia es obtenida de por lo menos un ensayos controlados bien diseñados. Los estudios randomizados tiene muchos errores falsos negativos y falsos positivos.(bajo poder)
III	La evidencia es obtenida de ensayos clínicos no randomizados, controlados, sin grupo control o series de casos clínicos controlados.
IV	La evidencia es obtenida de estudios clínicos bien diseñados no experimentales como estudios comparativos, estudios descriptivos y casos clínicos.
V	La evidencia es obtenida de casos clínicos y reporte de pacientes

Grado	Grado de Recomendación
A	Existe evidencia de nivel I o hallazgos consistentes con múltiples ensayos del nivel II, III y IV.
B	Existe evidencia del nivel II, III y IV y hallazgos generalmente consistentes.
C	Existe evidencia del nivel II, III y IV y hallazgos generalmente inconsistentes.
D	Existe poca o ninguna evidencia empírica.

