

Manejo de tumores borderline de ovario y serosos de bajo grado en centros oncológicos especializados.

Trabajo colaborativo Asociación Argentina de Ginecología Oncológica

Introducción:

Los tumores de ovario Borderline (TOB), son neoplasias de origen epitelial, caracterizadas por una proliferación celular aumentada y la presencia de una ligera atipia nuclear pero sin invasión estromal (1). Este grupo de tumores, fue descrito por primera vez por Taylor en 1929 como Tumores de Ovario "Semi-Malignos" con afectación peritoneal; pero con un excelente pronóstico. Posteriormente fueron reconocidos por la FIGO en 1971 como Tumores de Ovario de Bajo Potencial de Malignidad y diferentes de los Carcinomas de Ovario (2). Finalmente en 1973 son reconocidos y diferenciados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3).

Tienen una incidencia estimada en 1.8-4.8 casos cada 100000 mujeres al año, y la edad promedio es de 38 años, con la mayor incidencia de tumores invasores en el rango etario de 15-29 años de edad (15).

La clasificación actual de la OMS para los Tumores de los Órganos Genitales Femeninos, utiliza el término Tumores Borderline de Ovario o Tumores de Ovario con Proliferación Atípica desaconsejando el uso del término Tumores de Bajo Potencial de Malignidad (4-5).

Existen 6 subtipos de TOB, que se distinguen basándonos en el tipo celular siendo estos: Seroso (50%), Mucinosos (45%); y los menos frecuentes Endometroide, Células Claras, Sero-mucinosos y Brenner (6). Si bien la diferenciación histológica entre los TOB Serosos y Mucinosos de los carcinomas invasores suele ser sencilla, muchos de estos tumores suelen asociarse a carcinoma intraepitelial, compromiso ganglionar linfático e implante peritoneales no invasores (7); siendo en estos casos un desafío el diagnóstico correcto.

Actualmente la presencia de microinvación o de implantes invasores serosos se considera Carcinoma Seroso de Bajo Grado (CSBG).

La gran mayoría de los TOB están limitados a los ovarios al momento del diagnóstico, siendo el 75% estadios I, tienen un excelente pronóstico con sobrevida estimada de 97% a 10 años, para todos los estadios combinados (8-9-10). El tratamiento estándar incluye la resección quirúrgica completa (quistectomía / anexectomía o anexohisterectomía), con estadificación que incluye la citología peritoneal, omentectomía, biopsias peritoneales múltiples y apendicectomía en las variantes mucinosas (10-11). La linfadenectomía pelviana y lumboaórtica no está indicada, al igual que el tratamiento adyuvante quimioterápico (12-13):

Aproximadamente un tercio de los tumores de ovario borderline ocurren en pacientes menores de 40 años con deseo de reproducción. La cirugía conservadora de fertilidad (definida como la preservación del útero y al menos una porción de tejido ovárico) es el tratamiento estándar en pacientes con estas características.

El riesgo global de recidiva después de la cirugía conservadora oscila entre el 7 y el 30% y las mismas suelen ser no invasoras. El tratamiento en estos casos es la resección quirúrgica (re-estadificación completa) y en ocasiones es posible mantener el criterio conservador.

Más allá de las variantes anatomopatológicas bien documentadas, existen pocos datos sobre las características de estas pacientes debido a su baja prevalencia. La mayoría de los datos sobre manejo derivan de series de casos retrospectivas y como consecuencia existen múltiples interrogantes respecto a evolución, recurrencias, vías abordajes, tipos de tratamiento, valor de la reestadificación, entre otros.

Actualmente no contamos con datos nacionales sobre estas patologías, como tampoco un proceder protocolizado ante algunos de los interrogantes antes citados. Es por esto que se propone realizar este trabajo colaborativo multicéntrico con la intención de buscar posibles respuestas y consensos terapéuticos.

El **objetivo primario** de este trabajo es describir las características clínicas y anátomo-patológicas de las pacientes incluidas y analizar los tratamientos realizados en distintos centros oncológicos especializados.

Objetivos secundarios:

- Estimar la Supervivencia libre de enfermedad.
- Estimar la Supervivencia global.
- Estimar la Supervivencia libre de enfermedad y global en pacientes a las que se les realizó cirugía de preservación de la fertilidad.
- Estimar la Tasa de recurrencia según vía de abordaje quirúrgico.
- Estimar la Tasa de re estadificación en cirugía incompleta. ●
Estimar la Tasa de embarazo.
- Estimar la Tasa de cirugía completa post paridad cumplida.

Diseño del estudio:

Multicéntrico descriptivo longitudinal.

Materiales y Métodos:

Criterios de inclusión:

- Mujeres con diagnóstico histológico de Tumor de Ovario Borderline primario de cualquier variante histológica o Carcinoma Seroso de Bajo Grado cualquiera sea su estadio FIGO, intervenidas por vía convencional o mínimamente invasiva entre 1 de enero 2009 hasta 31 de diciembre de 2019.
- Mayores de 18 años.
- Seguimiento mínimo postoperatorio de 24 meses.
- Se incluirán sólo pacientes que tengan el informe de anatomía patológica por patólogos experimentados de la institución que realiza el estudio. En

el caso que se haya realizado cirugía de re-estadificación se tomará como diagnóstico histológico el de la cirugía inicial y el de la re-estadificación como diagnóstico de estadio.

Criterios de exclusión:

- Mujeres con cualquier neoplasia previa.

Procedimiento

Se invitarán a centros nacionales e internacionales (Latinoamérica) que cuenten con secciones de ginecología oncológica, a través de la Asociación Argentina de Ginecología Oncológica a participar aportando casos al trabajo. Para el mismo se revisarán las historias clínicas (ya sea en versión papel y/o informatizadas según corresponda) de las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Los datos necesarios para la realización de este estudio serán recabados de las mismas y serán volcados por cada investigador a una base informática a través de un formulario. Anexo 1.

Variables de estudio:

Variables Clínicas de la población:

- Edad al momento del diagnóstico. Variable numérica continua expresada en años.
- Paciente premenopáusica: definiendo como paciente en estado menopáusico las que hayan estado más de 1 año sin su flujo menstrual. Variable dicotómica: Si-No.
- Paridad: definido como el antecedente de hijos nacidos vivos. Variable dicotómica: Si-No.

- Antecedente personales: definida como el antecedente de tratamientos de fertilidad, endometriosis o de tumor de ovario borderline o seroso de bajo grado. Variable dicotómica: Si-No.
- Antecedentes Heredofamiliares: definido como la presencia o No del antecedente en familiar de 1° y 2° de cáncer de ovario, colon, endometrio, próstata, páncreas y mama.
- IMC: Variable continua obtenida a partir del resultado de peso/talla². Según la OMS entendido como bajo peso, normal, sobrepeso, obesidad grado I, II y III. (Ver anexo 2).

Variables relacionadas al diagnóstico y tratamiento de la patología:

- Ecografía: se refiere a la realización de una ecografía ginecológica antes de la intervención quirúrgica. Variable dicotómica Si-No.
 - Diámetro del tumor: Variable numérica continua expresada en cm.
 - Papilas: presencia o no de papilas. Variable dicotómica Si-No. ○ Tabiques: presencia o no de tabiques finos (<3 mm) o gruesos (≥3mm). Variable categórica.
 - Afectación bilateral. Variable dicotómica: Si-No.
 - Doppler: realización de Ecografía doppler color TV o ginecológica: Variable dicotómica: Si-No.
 - Neovascularización en el Doppler: informado por el especialista considerando el tipo de vascularización o la presencia de vasos de baja resistencia. Variable dicotómica: Si-No.
- RMN: realización de RMN prequirúrgica. Variable dicotómica: Si-No. ●
- TAC: realización de una TAC prequirúrgica. Variable dicotómica: Si-No. ●
- Ascitis: definida por la presencia de ascitis en estudio por imágenes. Variable dicotómica: Si-No.
- Nivel de CA-125: Variable numérica continua expresada en UI/ml. ●
- Nivel de CA-19-9: Variable numérica continua expresada en UI/ml. ●
- Vía de abordaje quirúrgico:
 - Mínimamente invasivo.
 - Laparotómico.

- Mínimamente invasivo con conversión.
- Tipo de cirugía realizada sobre anexos y útero:
 - Quistectomía unilateral.
 - Anexectomía unilateral.
 - Quistectomía bilateral
 - Quistectomía + anexectomía contralateral.
 - Anexectomía bilateral.
 - Anexo-histerectomía bilateral.
- Linfadenectomía pelviana y/o lumbo-aórtica. Variable dicotómica Si-No.
- Omentectomía: Variable dicotómica Si-No.
- Apendicectomía: Variable dicotómica Si-No.
- Biopsias peritoneales múltiples. Variable dicotómica Si-No. ● Toma de citología peritoneal. Variable dicotómica Si-No. ● Tiempo quirúrgico. Variable numérica continua expresada en minutos. ● Tipo histológico según la clasificación de la OMS de 2014 (Anexo 3).
 - Tamaño tumoral patológico. Variable continua expresada en cm.
 - Compromiso de capsula ovárica: Variable dicotómica Si-No. ○ Tumor con microinvasión. Variable dicotómica Si-No.
 - Receptores hormonales (RH):
 - R. Estrógeno positivos.
 - R. Progesterona positivos.
 - R. Estrógeno y Progesterona positivos.
 - RH negativos.
 - No se realizó.
- Implantes no invasores: Variable dicotómica Si-No.
- Implantes Invasores: Variable dicotómica Si-No.
- Citología peritoneal positiva: definida como la presencia de células tumorales en el líquido peritoneal. Variable dicotómica Si-No. ● Estadio según FIGO (Ver anexo 4)
- Hallazgo incidental: definido como el diagnóstico anátomo-patológico en diferido de un tumor borderline o seroso de bajo grado de ovario. Variable dicotómica Si-No.

- Cirugía de re estadificación: definida como la realización de una nueva intervención quirúrgica para conocer la extensión de la enfermedad o para completar la cirugía en caso de haber sido un hallazgo incidental. Variable dicotómica. Si-No.
- Fecha de la cirugía: DD/MM/AAAA.
- Vía de abordaje quirúrgico:
 - Mínimamente invasivo.
 - Laparotomía.
 - Mínimamente invasivo con conversión.
- Tipo de cirugía realizada sobre anexos y útero:
 - cirugía con preservación de fertilidad completa (preservación de útero c/s anexos) - Omentectomía - biopsias peritoneales - citología +/- apéndice en tumores mucinosos.
 - cirugía sin preservación de fertilidad (anexohisterectomía) - Omentectomía - biopsias peritoneales - citología +/- apéndice en tumores mucinosos.
- Linfadenectomía pelviana y/o lumbo-aórtica. Variable dicotómica Si-No. ●
- Tipo histológico según la clasificación de la OMS de 2014 (Anexo 3). ●
- Cambio de estadio: la cirugía de re estadificación modificó el estadio FIGO inicial. Variable dicotómica: Si-No.
 - motivo cambio estadio. texto libre.
- Estadio FIGO post re estadificación
- Quimioterapia. Variable dicotómica Si-No.
- Hormonoterapia. Variable dicotómica Si-No.
- Búsqueda de embarazo. Variable dicotómica Si-No.
- Embarazos: Número de embarazos posterior al tratamiento conservador 0, 1, 2 , 3 o más.
- Número de recién nacidos vivos: 0, 1, 2, 3 o más de 3.
- Cirugía completa post paridad cumplida: definida como la realización de una anexo-histerectomía total posterior a que la paciente completó su deseo de fertilidad. Variable dicotómica Si-No.
- Edad a la que se completó la cirugía. Variable numérica continua

expresada en años.

- Recurrencia: variable dicotómica Sí-No.
 - Fecha de la recurrencia: DD/MM/AAAA
 - Diagnóstico de la recurrencia: clínicamente / Imagenológica / serológica (aumento de marcadores tumorales). En todos los casos debe ser confirmada por biopsia.
- Tipo histológico según la clasificación de la OMS de 2014 (Anexo 3).
- Tratamiento de la recurrencia:
- Cirugía:
 - Completa: sin enfermedad residual macroscópica.
 - Óptima: menos de un cm de enfermedad macroscópica residual.
 - Sub-óptima: más de un cm de enfermedad macroscópica residual.
 - NO cirugía.
- Cirugía preservadora de la fertilidad en la recurrencia. Variable dicotómica Si-No.
- Quimioterapia. Variable dicotómica Si-No.
- Hormonoterapia. Variable dicotómica Si-No.
- Muerte por enfermedad: variable dicotómica Si-No.
 - Fecha de muerte: DD/MM/AAAA.

- Supervivencia libre de enfermedad: Tiempo transcurrido a la recaída considerado como el tiempo entre la cirugía y la fecha del diagnóstico de la misma. Se define a la recaída de la enfermedad como la aparición tanto clínica como imagenológica de un tumor con el mismo tipo histológico que el diagnóstico inicial confirmado por biopsia. Variable: dato censurado (variable compuesta: Recaída variable dicotómica: Si-No. Variable tiempo a la recaída: variable continua en meses)
- Supervivencia global: tiempo transcurrido a la muerte considerado como el tiempo entre la cirugía y la fecha de muerte (en caso de muerte) o entre la cirugía y la fecha del último control oncológico en caso de que no haya fallecido ni recaído o la fecha de la cirugía y el cierre del protocolo. Variable: dato censurado (variable compuesta: muerte variable

dicotómica: Si-No. Variable tiempo a la muerte o último control: variable continua en meses)

- Fecha de cirugía: fecha de procedimiento quirúrgico (fecha del diagnóstico)
- Fecha último control: fecha registrada en la historia clínica del último control realizado por la paciente.
- Fecha de recaída: fecha en la que se efectuó el diagnóstico de la recidiva.
- Fecha de muerte: fecha del óbito de la paciente.
- Sitio de la recaída: se definirá como la presencia de enfermedad en abdomen o a distancia.

Análisis estadístico:

Se presentarán las variables cuantitativas como media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartil de acuerdo a distribución observada. Las variables categóricas se expresarán como proporciones. Se calcularán los intervalos de confianza del 95% para cada uno de los estimadores.

Para estimar la sobrevida libre de enfermedad, de recidiva o muerte se utilizará el estimador de Kaplan Meier. Se reportará la mediana de sobrevida con su intervalo de confianza.

Se construirá un modelo de riesgo proporcional de Cox con variables candidatas para predecir evento (se ingresarán al modelo aquellas clínicamente relevantes y/o significativas en el análisis univariado). Se presentará su Hazard Ratio crudo y ajustado de cada predictor con su intervalo de confianza. Se testearán los supuestos de ausencia de correlación entre variables explicativas, homocedasticidad del modelo de regresión, proporcionalidad del riesgo. Se testeará y reportará la presencia de interacción.

Se considerará estadísticamente significativo un p valor inferior a 0.05. Se utilizará el paquete estadístico stata versión 13.

Reclutando al menos 100 pacientes se obtiene una previsión entre el 3 y el 5% para obtener una frecuencia esperada del evento (recaída) del 8%

Muestreo

Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de tumor de ovario Borderline o carcinoma seroso de bajo grado de ovario de los centros que colaboren en el período mencionado, por lo que no se realizará muestreo.

Consideraciones Éticas

La conducción de esta investigación se desarrollará cumpliendo los principios éticos acorde a las normas regulatorias de la investigación en salud humana a nivel nacional e internacional, en concordancia con la Resolución del Ministerio de La Nación Número 1480/2011, la Disposición 6677/10 de ANMAT, la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y todas sus enmiendas, y respetando las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6.

Se utilizará como base secundaria la historia clínica de cada centro participante y la base de datos de Anatomía Patológica. Todos los datos del estudio serán tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326/00 (Ley de Habeas data) y la Ley 26. 529/09. Los datos serán incluidos en una base informática protegida por el secreto estadístico.

Debido a las características de este estudio no se requerirá la firma de un consentimiento informado.

El plan de trabajo consta con la aprobación del comité de ética en investigación del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas “Norberto Quimo”.

Manejo de datos:

El manejo de los datos se realizará a través de la plataforma de Google drive, la cual tiene acceso gratuito y universal, sin requerimiento de descargar ni comprar ningún programa o software. Lo único necesario es poseer una cuenta de G-mail.

Los datos serán completamente anónimos. Para preservar la identidad de las personas incluídas en el estudio cada investigador utilizará al momento de cargar los datos: dos letras mayúsculas, asignadas previamente a cada centro participante (ver anexo 5), seguidas del número de paciente cargado por orden cronológico.

Ejemplo:

Centro participante: Grupo Gamma. Letras asignadas GG.

Primer paciente cargada: GG01, segunda paciente: GG02, tercer paciente GG03 y sucesivamente.

El acceso a los datos será restringido para que sea utilizado únicamente por el investigador principal de cada centro y los coordinadores del estudio.

Al finalizar el estudio todos los centros dispondrán de la base de datos para generar futuras investigaciones, respetando siempre la seguridad de los datos y agregando como autores a los investigadores principales de cada centro.

Monitoreo de datos

El monitoreo de los datos estará a cargo del investigador principal y los sub investigadores. Al finalizar la recolección de datos se seleccionará de manera aleatoria 2 casos de cada uno de los centros, solicitando se envíe foto, impresión o escaneo de la historia clínica e informe anátomo-patológico para corroborar esos datos con los subidos a la base de datos.

Reglas de publicación

El autor principal será aquel que tuvo la idea, el que elabore el protocolo, que cumpla con el seguimiento del trabajo y la escritura del mismo. Esa persona siempre está apoyada por un segundo investigador principal que tomará ese mismo puesto la lista, independientemente del centro de origen. El director del proyecto será ubicado al final de la lista de los autores.

Cada institución podrá elegir libremente quienes serán sus investigadores, el rol que cumplan y el orden en que aparecerán en el trabajo escrito final.

El orden de los autores dependerá de la cantidad de pacientes ingresados por cada centro y en el tiempo realizado. Se pondrán en la lista primero los investigadores principales de cada centro y luego los investigadores secundarios.

Dependiendo en la revista que se publique el número de autores en el título será diferente. En el caso de que no puedan ingresar todos los investigadores principales y secundarios se agregaran los faltantes en la sección de agradecimientos.

ANEXO 1: Ver formulario Google adjunto.

ANEXO 2:

Clasificación de la obesidad según la OMS

Clasificación	IMC (kg/m²)
Normo Peso	18,5 - 24.9
Exceso de Peso	>25
Sobrepeso	25- 29.9

Obesidad Grado I moderada	30- 34.9
Obesidad Grado II severa	35- 39.9
Obesidad Grado III mórbida	>40

ANEXO 3:

Clasificación histológica WHO 2014 (Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Virchows Arch. 2017 Feb;470(2):125-142)

● **Tumores Borderline Serosos (SBT):**

Aproximadamente el 50-55% de los TOB pertenecen a este subtipo (sinónimo de "tumor seroso proliferativo atípico").

La histología de TOB se caracteriza por papilas y pseudopapilas ramificadas jerárquicamente con estroma fibroso paucicelular, edematoso o hialinizado, revestido por proliferaciones epiteliales arquitectónicamente complejas. Las células epiteliales son típicamente columnares, se asemejan a las células secretoras de la trompa de Falopio, mezcladas con números variables de células ciliadas. Hay atipia nuclear leve a moderada, hiper cromasia, estratificación epitelial y desprendimiento de células en el lumen. La mayoría de los autores, incluida la clasificación de la OMS de 2014, coinciden en que más del 10% de histología límite dentro de un cistoadenoma o cistadenofibroma califica como TOB. Por el contrario, los cistoadenomas serosos con focos que califican como SBT en <10% del volumen epitelial se denominan "cistoadenoma / fibroma con proliferación epitelial focal". Por inmunohistoquímica, los SBT se caracterizan por la expresión de WT1, PAX8, Bcl-2, estrógeno y receptor de progesterona.

● **Carcinoma seroso de bajo grado (CSBG):**

El término "microinvación" se ha refinado en la reciente clasificación de la OMS (2014) y ahora se limita a aislados grupos de células eosinofílicas o grupos de células dentro del estroma, con una cito-morfología que se asemeja a las células epiteliales que recubren la superficie de las papilas. Los focos microinvasores suelen estar rodeados por espacios de retracción y un estroma rico en fibroblastos y no deben superar los 5 mm en la dimensión lineal más grande. Por el contrario, los nidos sólidos o glándulas cribiformes que se asemejan citológicamente al carcinoma seroso de bajo grado, previamente también clasificado como microinvación cuando miden <5 mm, son ahora designados como CSBG independientemente de su tamaño.

- **Tumor seroso borderline variante micropapilar:**

Representa el 15% de los tumores serosos. Antes se incluía junto con la microinvación dentro de los tumores de bajo grado. El SBT micropapilar se caracteriza por la falta de papilas ramificadas jerárquicamente, mostrando "micropapilas" filiformes alargadas (≥ 5 : 1 de largo a ancho proporción) o epitelio cribiforme que recubre las paredes del quiste o papilas fibrovasculares de gran calibre, con al menos un área de crecimiento micropapilar o cribiforme continuo > 5 mm en una dimensión. El estroma del SBT micropapilar se caracteriza por una mayor densidad de fibroblastos en comparación con SBT convencional. En la clasificación del 2014 se establecieron criterios citológicos adicionales para el diagnóstico de SBT micropapilar que requiere "atipia nuclear mayor que la permitida en SBT "típicamente caracterizada por células redondeadas con falta de cilios, alta proporción nuclear / citoplasmática, ya menudo pequeños pero prominentes nucléolos rojo cereza. SBT con un patrón micropapilar que no cumple con estos criterios de diagnóstico (tamaño > 5 mm y atipia citológica aumentada) deben clasificarse "SBT con características micropapilares focales"

- **Tumores Borderline Mucinosos (TBM).**

Son el segundo tipo más común y representan alrededor del 35 al 45% de los tumores limítrofes de ovario.

Estos tumores suelen ser grandes, unilaterales y quísticos con un superficie ovárica lisa, compuesta de múltiples espacios quísticos con diámetro variable. Los quistes están revestidos por epitelio mucinoso columnar de diferenciación gástrica o intestinal, con papilas o pliegues pseudopapilares, células caliciformes y células neuroendocrinas mezcladas. Los núcleos están ubicados basalmente, son isomorfos y con cromatina distribuida uniformemente. Los cistoadenomas mucinosos se caracterizan por un epitelio mucinoso similar pero carecen de pliegues papilares. Al menos el 10% del volumen epitelial debe demostrar una mayor proliferación con pliegues papilares o pseudoestratificación y atipia nuclear leve a moderada para calificar como TBM. El término implante no debe utilizarse en el contexto de un TBM. La enfermedad extraovárica en un paciente con presunto TBM representa metástasis de un foco de carcinoma no diagnosticado o no detectado dentro del ovario, o la enfermedad ovárica y extraovárica representa metástasis de un carcinoma mucinoso en otra parte.

- **Tumor Borderline de Endometrioide (TBE):**

También conocido como tumor endometrioide proliferativo atípico, explica 2-3% de TOB. La edad media en el momento del diagnóstico es 57 años. Hay endometriosis coexistente en el 63% de casos, y el 39% tiene hiperplasia de endometrio sincrónica o carcinoma en el endometrio. La bilateralidad se observa en el 4% de los casos. Histológicamente, Los tumores pueden mostrar dos patrones, adenofibromatosos o villoglandular.

- **Tumor Borderline de Celulas Claras (TBCC):**

También conocido como tumor proliferativo atípico de células claras, representa menos del 1% de todos TOB. Suele ocurrir entre los 59 y 68 años de edad. Los tumores tienen un diámetro promedio de 6 cm y son generalmente unilaterales. La mayoría tiene un aspecto sólido con pequeños quistes (patrón de "queso

suizo"), similar a adenofibroma de células claras pero con algunas áreas más suaves y carnosas.

- **Tumor Borderline de Brenner (TBB):**

Los tumores de células de transición o de Brenner del ovario son generalmente raros y de estos sólo el 3-5% son de tipo borderline.

En comparación con los tumores benignos de Brenner que comúnmente son pequeño (<2 cm) y predominantemente sólido / fibromatoso

Los TBB suelen medir más de 10 cm (media 18 cm) con una proliferación epitelial predominante. Las áreas quísticas demuestran patrón papilar o polipoide, cubiertos por una capa gruesa de células de tipo transicional similar a los carcinomas uroteliales papilares no invasivos del tracto urinario. Las figuras mitóticas pueden ser numerosas.

- **Tumores borderline seromucinosos (TBSM):**

Los TBSM suelen aparecer en mujeres jóvenes (34 a 44 años) y se presentan como quistes uniloculares o pauci-loculares que promedian los 8-10 cm de diámetro y a menudo presentan papilas intraquísticas. En un 40% de los casos son bilaterales y puede haber implantes invasores o afectación ganglionar hasta en un 20% de las pacientes. Se observa endometriosis asociada en el 30-70% de los casos y a menudo estos tumores coexisten con tumores invasores de tipo endometrioide, por lo que está indicado un corte extenso. Histológicamente, los TBSM tienen características arquitectónicas características similares a los SBT. Sin embargo, las papilas ramificadas en los TBSM están revestidas por proporciones variables de epitelio mucinoso de tipo endocervical, seroso de tipo tubárico, endometrioide, y células indeterminadas con citoplasma eosinofílico denso. La presencia de al menos dos tipos diferentes de diferenciación.

ANEXO 4. Estadificación FIGO 2018

Estadio I

IA	T. limitado a 1 ovario, cápsula íntegra, sin implantes. Lavados-.
IB	T. compromete ambos ovarios, ídem IA.
IC1	Rotura intraoperatoria.
IC2	Cápsula rota previa a la cirugía. Implantes en la superficie.
IC3	Ascitis+ o Lavados peritoneales+.

Estadio II

IIA	Extensión y o al útero o trompas.
IIB	Extensión a otros órganos pelvianos o peritoneo pelviano.

Estadio III

IIIA1	Adenopatías retroperitoneales positivas
IIIA1 (i)	Metastasis <10 mm
IIIA1 (ii)	Metastasis >10 mm
IIIA2	Compromiso peritoneal microscópico extrapélvico con o sin ganglios positivos
IIIB	Compromiso peritoneal < o = 2cm, con o sin ganglios positivos; cápsula hepática o esplénica.
IIIC	Compromiso peritoneal > 2cm, con o sin ganglios positivos; cápsula hepática o esplénica.

Estadio IV

IVA	Citología Pleural positiva
-----	----------------------------

IVB	Metastasis en el parénquima hepático o esplénico; afectación de órganos extra abdominales; ganglios inguinales o fuera de la cavidad abdominal
-----	--

ANEXO 5:

CEMIC (CC)

HIBA (HI)

GRUPO GAMMA (GG)

HOSPITAL DE CLINICAS (HC)

INSITUTO ROFFO (IR)

Referencias

1. Silverberg SG, Bell DA, Kurman RJ, Seidman JD, Prat J, Ronnett BM et al (2004) Borderline ovarian tumors: key points and workshop summary. Hum Pathol 35(8):910–917.
2. International Federation of Gynecology and Obstetrics F (1971) Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. Acta Obstet Gynecol Scand 50(1):1–7.
3. International Federation of Gynecology and Obstetrics F (1971) Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. Acta Obstet Gynecol Scand 50(1):1–7.
4. Tavassoli FA, Devilee P (eds) (2003) Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon.
5. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RHE (eds) (2014) WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon, IARC.
6. Seidman JD, Soslow RA, Vang R, Berman JJ, Stoler MH, Sherman ME et al (2004) Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. Hum Pathol 35(8):918–933.

7. Seidman JD, Kurman RJ (2000) Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 31(5):539–557.
8. Gershenson DM (2002) Clinical management potential tumours of lowmalignancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 16(4):513–527.
9. Sherman ME, Mink PJ, Curtis R, Cote TR, Brooks S, Hartge P et al (2004) Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis. *Cancer* 100(5):1045–1052.
10. Tinelli R, Tinelli A, Tinelli FG, Cicinelli E, Malvasi A (2006) Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review. *Gynecol Oncol* 100(1):185–191.
11. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I (2007) Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 25(20):2928-2937.
12. Morice P, Camatte S, Rey A, Atallah D, Lhomme C, Pautier P et al (2003) Prognostic factors for patients with advanced stage serous borderline tumours of the ovary. *Ann Oncol* 14(4):592–598.
13. Trope C, Kaern J, Vergote IB, Kristensen G, Abeler V (1993) 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* 51(2):236–24
14. OMS. Epidemia de obesidad y sobrepeso vinculada al aumento del suministro de energía alimentaria - estudio. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud*. 2015 [citado 2016 Mar 11].
15. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). A long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996;78:278–86.
16. ESMO-ESGO Consensus Conference Recommendations on Ovarian Cancer: Pathology and Molecular Biology, Early and Advanced stages, Borderline Tumours and Recurrent Disease* . Nicoletta Colombo1#,

Cristiana Sessa², Andreas du Bois³, Jonathan Ledermann⁴, W Glenn McCluggage⁵, Iain McNeish⁶, Philippe Morice⁷, Sandro Pignata⁸, Isabelle Ray-Coquard⁹, Ignace Vergote^{10,11}, Thaïs Baert³, Ines Belaroussi⁷, Abhishek Dashora¹², Siel Olbrecht^{10,11}, François Planchamp¹³ and Denis Querleu^{14#} on behalf of the ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group**