



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



NEOPLASIAS MALIGNAS DE OVARIO EN EL  
HOSPITAL GENERAL  
" GRAL. IGNACIO ZARAGOZA "  
DEL I.S.S.S.T.E.

# T E S I S

Que para obtener el Título de  
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA

Presenta el

**DR. VICTOR ARANA CONEJO**

TESIS CON  
FALSA DE ORIGEN

México, D. F.

1985



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

INTRODUCCION -----	1
FUNDAMENTACION -----	2
OBJETIVO GENERAL -----	3
OBJETIVOS ESPECIFICOS -----	4
MATERIAL Y METODOS -----	5
EMBRIOLOGIA -----	7
HISTOLOGIA -----	12
EPIDEMIOLOGIA ETIOLOGIA Y PATOGENESIS ----	19
CLASIFICACION HISTOLOGICA INTERNACIONAL --	33
PRESENTACION DE LOS RESULTADOS -----	43
DISCUSION -----	46
CONCLUSIONES -----	61
BIBLIOGRAFIA -----	63

## INTRODUCCION

El ovario da origen a una multiplicidad de neoplasias reflejando la complejidad de su origen embriológico y la retención en el ovario adulto de células poseyendo un alto grado de pluripotencialidad. El ovario es importante como el quinto sitio más común de malignidades fatales en la mujer (2).

El cáncer de ovario está considerado como la malignidad ginecológica más fatal (15, 19, 29), y en incremento; su tratamiento óptimo aún no está bien definido, con un grado de supervivencia a 5 años de aproximadamente 20% sin importar las nuevas modalidades de tratamiento (19).

En nuestro país existen escasos estudios estadísticos que indiquen la frecuencia de esas neoplasias, algunas de las pocas series publicadas son la de Valenzuela y colaboradores (35), y la de Torres-Lobaton y colaboradores (36).

Los tumores de ovario, son entidades cuyo diagnóstico rara vez se hace en etapa temprana de la enfermedad, sobre todo en lo que se refiere a neoplasias malignas. En nuestro medio, las neoplasias malignas de ovario generalmente son

detectadas cuando el tumor ha alcanzado un tamaño considerable (37, 38).

En cerca del 60% de las pacientes no es posible remover el tumor completamente al momento que se hace el diagnóstico (19).

Más del 90% de los cánceres se desarrollan del epitelio de superficie (19).

Las neoplasias malignas de ovario generalmente son detectadas cuando han presentado diseminación más allá del ovario (37).

Este estudio tiene el objeto de conocer la frecuencia de las neoplasias malignas de ovario en el Hospital General "Gral. Ignacio Zaragoza" del ISSSTE, identificando los grupos de edad más afectados, así como los diferentes tipos histopatológicos.

#### FUNDAMENTACION

El Hospital General "Gral. Ignacio Zaragoza" del ISSSTE es un hospital joven, por lo mismo se requiere saber con que tipo de patología se está trabajando.

El servicio de Anatomía Patológica recibe un número importante de piezas quirúrgicas procedente de los servicios de Oncología y Gineco Obstetricia correspondiente a patología ovárica. Los diversos estudios recientes en la literatura mundial mencionan factores etiológicos y de riesgo susceptibles de ser controlados.

La frecuencia de neoplasias malignas ha ido en aumento en nuestro país. La mujer día con día se incorpora a las actividades productivas. Un conocimiento adecuado de la frecuencia de las neoplasias malignas de ovario en nuestro medio proporcionara facilidades para un diagnóstico precoz, un tratamiento correcto y un mejoramiento en el control de factores de riesgo.

#### OBJETIVO GENERAL

Conocer la epidemiología de las neoplasias malignas de ovario en el Hospital General "Gral Ignacio Zaragoza" del ISSSTE y comparar los resultados obtenidos con los de la bibliografía mundial.

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

1.- Mencionar la presentación de las neoplasias malignas de ovario de acuerdo a la edad.

2.- Mencionar su frecuencia en relación a la de la patología benigna.

3.- Mencionar la clasificación histopatológica de las neoplasias malignas y benignas de ovario.

4.- Describir los factores etiológicos y de riesgo, así como la patogénesis.

5.- Comparar los resultados obtenidos con la bibliografía consultada.

## MATERIAL Y METODOS

En el departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Gral Ignacio Zaragoza" del ISSSTE fueron revisados los diagnósticos histopatológicos de 22569 especímenes quirúrgicos, durante el periodo comprendido del mes de noviembre de 1979 al mes de diciembre de 1984. De este material se revisaron en forma retrospectiva 864 especímenes

quirurgicos ginecologicos en los cuales se identifico tejido ovarico.

Para tener una vision de conjunto, se senala la frecuencia relativa de: ovarios sin alteraciones histológicas, lesiones no neoplasicas, lesiones neoplasicas benignas, lesiones neoplasicas malignas, asi como lesiones limítrofes o de bajo potencial maligno. Las alteraciones fueron clasificadas de acuerdo a los criterios histopatologicos de la OMS (39).

En todos los casos se tabulo la edad de la paciente y la lateralidad del ovario en aquellos en que fue posible obtener el dato. Cuando el material enviado constaba de ambos ovarios, fueron tabulados como una unidad.

Los especimenes fueron fijados en solucion de formaldehido al 10%. Las secciones histológicas fueron procesadas por el metodo de parafina, y teñidas con el metodo de rutina hematoxilina y eosina. En algunos casos se efectuaron tinciones especificas de PAS (acido peryodico de Schiff) y tricromico de Masson.

Se efectuo una revision bibliografica de la literatura mundial para analisis y discusion de los resultados obtenidos.

Se agregaron algunos capitulos respecto a la embriologia e histologia de ovario por considerarlo de importancia para comprender la clasificacion histopatologica de los tumores y un capitulo de factores etiologicos y de riesgo y patogenesis del cancer de ovario.

## EMBRIOLOGIA

A fin de comprender la fisiopatología del ovario se requiere poseer una idea de su embriología. Las gónadas (testículos y ovarios) derivan de tres fuentes: el epitelio celómico, el mesénquima subyacente y las células germinativas primordiales.

Los factores embriológicos importantes que ayudan a comprender las neoplasias ováricas incluyen los siguientes:

1.- Significación del desarrollo diferencial del ovario y del testículo.

2.- Significación del mesotelio:

a).- de origen mesodérmico: estroma y epitelio del mismo origen.

b).- epitelio del conducto urogenital de origen similar.

### 3.- Significación de la célula germinativa:

a).- lugar de origen y aberraciones migratorias.

b).- relación con los tumores de las células germinativas.

**FASE INDIFERENCIADA:** El desarrollo gonadal se hace evidente por primera vez durante la quinta semana, cuando se desarrolla un área espesada del epitelio celómico en el lado medial del mesonefros. La proliferación de las células del epitelio germinativo y del mesénquima subyacente produce un abultamiento en el lado medial de cada mesonefros, conocido como pliegue gonadal. Pronto crecen hacia el mesénquima subyacente los cordones epiteliales digitiformes llamados cordones sexuales primitivos.

La gonada indiferenciada consiste en esta etapa en una corteza externa y una médula interna. En embriones con complemento cromosómico sexual XX, la corteza se convierte normalmente por diferenciación en ovario y la médula experimenta regresión. En embriones con complemento cromosómico sexual XY la médula se convierte por diferenciación en testículo y la corteza experimenta regresión.

Al principio de la cuarta semana se advierten células sexuales primitivas esféricas y voluminosas, llamadas células germinativas primordiales entre las células endodérmicas de la pared del saco vitelino, cerca del origen del alantoides. Durante el encorvamiento del embrión, parte del saco vitelino se incorpora en el mismo, y las células germinativas primordiales emigran siguiendo el mesenterio dorsal del intestino posterior hasta los pliegues gonadales. Durante la sexta semana, las células germinativas primordiales emigran hacia el mesenquima subyacente y se incorporan en los cordones sexuales primitivos.

Antes de la séptima semana de vida embrionaria, las gónadas de ambos sexos son idénticas en su aspecto y se mencionan como gónadas indiferentes.

El cromosoma Y tiene un fuerte efecto determinante sobre la formación de testículo en la médula de la gónada indiferente. La falta del cromosoma Y hace que se forme ovario. En consecuencia, la clase de complemento cromosómico sexual que se forma durante la fecundación rige la clase de gónada en que se convertirá la gónada indiferenciada. En embriones que carecen del cromosoma Y el desarrollo gonadal es muy lento. El ovario solo se identifica con certeza aproximadamente en la décima semana. Los cordones sexuales primarios no se tornan destacados en las gónadas fetales de la mujer, sino que se extienden hacia

la médula y forman una rete ovarii rudimentaria. Esta estructura y los cordones sexuales primitivos experimentan normalmente degeneración y desaparecen. En algunas mujeres los vestigios de la rete ovarii aparecen como cintas epiteliales o como túbulos en la region del hilio.

Durante el periodo fetal temprano los cordones sexuales secundarios llamados cordones corticales, se extienden a partir del epitelio superficial del ovario en desarrollo hacia el interior del mesenquima subyacente. Este epitelio superficial de tipo cúbico procede del epitelio celómico. A medida que estos cordones corticales aumentan de tamaño, las células germinativas primitivas se van incorporando a ellos. Aproximadamente a las dieciséis semanas, los cordones corticales comienzan a convertirse en acúmulos celulares aislados llamados folículos primitivos o primarios, que consisten en un ovogonio proveniente de una célula germinativa primitiva, rodeado de una capa de células foliculares aplanadas derivadas de los cordones corticales. Durante la vida fetal hay mitosis activa de los ovogonios, y produce millares de estas células germinativas primitivas. En seres humanos a término no se desarrollan ovogonios en la etapa posnatal. Aunque muchos ovogonios experimentan degeneración antes del nacimiento, los restantes que alcanzan más o menos dos millones, crecen para convertirse en ovocitos primarios. Cuando el ovocito primario es rodeado por una o más capas de células foliculares cúbicas o cilíndricas bajas, la estructura se llama folículo primario.

Aunque en la vida prenatal se pueden desarrollar algunos folículos primarios como consecuencia del estímulo de los ovarios fetales por gonadotropinas maternas, la mayor parte de los folículos permanecen inactivos hasta la pubertad. El mesénquima que rodea a los folículos forma el estroma ovárico.

Después del nacimiento, el epitelio superficial se aplana hasta llegar a ser una capa única de células de tipo cuboidal, que se continúa con el mesotelio del peritoneo a nivel del hilio ovárico. El epitelio superficial se conoce en general como epitelio germinal, si bien no hay evidencia alguna convincente de que este sea el lugar de formación de las células germinales. El epitelio germinal es muy perecedero y generalmente falta por completo o casi por completo en los cortes del ovario adulto, aunque a menudo está bien conservado en los ovarios de niñas pequeñas.

El epitelio superficial queda separado de los folículos a nivel de la corteza por una capsula delgada, la túnica albugínea. A medida que el ovario va separándose del mesonefros en regresión, va quedando suspendido en su propio mesenterio, el mesoovario.

## HISTOLOGIA

Los ovarios son órganos pares, en forma de almendra, que miden aproximadamente 3 cm de longitud, 1.5 cm de ancho y 1 cm de espesor. Durante el ciclo menstrual, sufren un ligero incremento en el tamaño y después disminuyen. Aumentan de tamaño durante el embarazo y regresan al tamaño normal aproximadamente seis semanas después del parto. En las mujeres postmenopausicas, los ovarios tienen cerca de la cuarta parte del tamaño observado durante el periodo reproductivo. El hilio del ovario está adherido a la superficie posterior del ligamento ancho por el mesoovario.

La porción central del ovario, la médula contiene tejido conectivo laxo, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nervios. La porción periférica, la corteza rodea a la médula y contiene los folículos ováricos, incluidos en tejido conectivo compacto muy celular. El límite entre la corteza y la médula no es definido. En el hilio la corteza es interrumpida y el mesoovario es continuo con la médula. Pequeños conductos irregulares, los rete ovarii que son remanentes de estructuras fetales, pueden ser encontrados en esta región.

La superficie del ovario está cubierta por una sola capa de células cuboidales bajas o escamosas. Esta capa es continua con el mesotelio que cubre al mesoovario. Una capa densa, fibrosa, de tejido conectivo, la túnica albugínea, se encuentra entre el epitelio germinal y la corteza.

**FOLICULOS OVÁRICOS:** Los folículos ováricos conteniendo un oocito cada uno, se encuentran en el estroma de la corteza. El tamaño del folículo es indicativo del estado de desarrollo del oocito. Las etapas tempranas de la ovogénesis ocurren durante la vida fetal, con divisiones mitóticas de la oogonia. Los oocitos presentes al nacimiento permanecen en la primera división meiótica.

Tres tipos básicos de folículos ováricos pueden ser identificados: (1) primordiales, (2) en crecimiento y (3) maduros o de De Graaf.

**FOLICULOS PRIMORDIALES:** Se encuentran en el estroma de la corteza por debajo de la túnica albugínea. Una sola capa de células foliculares o granulosa aplanada descansando sobre una membrana basal rodea al ovocito. El oocito en el folículo mide aproximadamente 30 micrómetros de diámetro y tiene un núcleo claro y grande con cromatina dispersa y uno o más nucleolos. Un aparato de Golgi bien desarrollado rodeado por numerosas mitocondrias está localizado cerca del núcleo. Ultraestructuralmente el citoplasma contiene

formaciones constituidas por láminas paralelas y numerosas vesículas pequeñas, que parecen estar asociadas con el aparato de Golgi.

**FOLICULOS EN CRECIMIENTO:** Sólo existen en la mujer entre la menarquía y la menopausia. El crecimiento folicular compromete principalmente a las células foliculares o granulosa, pero también al ovocito y al estroma circundante del folículo.

La fase de crecimiento comienza con el aumento de volumen y multiplicación de las células foliculares. Estas células se vuelven poligonales y en conjunto forman la capa granulosa del folículo. El ovocito también aumenta de volumen y a su alrededor aparece una capa acidófila homogénea y acelular, llamada zona pelúcida. Esta zona contiene glucoproteínas y es PAS-positiva. Es sintetizada por el ovocito y al microscopio electrónico se observan en su interior prolongaciones de las células foliculares. El estroma ovárico adyacente al folículo se diferencia y forma las tecas foliculares, que se disponen en dos capas: la teca interna y la teca externa. Las células de la teca interna cuando están completamente diferenciadas presentan las características ultraestructurales de las células productoras de esteroides. Estas células sintetizan estrógenos. Las células y fibras de la teca interna y de la parte profunda tienden a disponerse concéntricamente al

rededor del folículo. El límite entre las dos tecas es impreciso, y lo mismo ocurre entre la teca externa y el estroma ovarico. El límite entre la teca externa y la granulosa es definido, puesto que sus células son morfológicamente distintas y entre las dos existe una membrana basal.

A medida que el folículo crece, debido sobre todo a un aumento de las células granulosas, surgen acúmulos de líquido entre éstas células (líquido folicular). Las cavidades que contienen líquido confluyen y acaban formando una cavidad única, el antro folicular. Las células de la granulosa son más numerosas y en determinado punto de la pared folicular forman un engrosamiento, el cumulus ophorus o disco prolífero que contiene el ovocito y sobresale en el interior del antro.

**FOLICULOS MADUROS:** El folículo maduro tiene aproximadamente 1cm de diámetro y puede visualizarse como una vesícula transparente que hace prominencia en la superficie del ovario. A causa del acúmulo del líquido, aumenta mucho la cavidad folicular, quedando el ovocito fijado a la pared del folículo mediante un pedículo constituido por células foliculares. Las células de la primera capa rodean al ovocito, se vuelven alargadas y forman la corona radiata, que acompaña al ovocito cuando este deja al ovario. La corona radiata está aún presente

cuando el espermatozoide fertiliza al óvulo y se mantiene por un tiempo durante el trayecto del óvulo por la trompa uterina.

**OVULACION:** Se denomina ovulación a la ruptura del folículo maduro con la liberación del ovocito que será recogido por la extremidad dilatada de la trompa uterina. Es consecuencia de la acumulación del líquido en el interior del folículo lo cual aumenta la presión interna y causa la ruptura de la pared folicular y del epitelio que reviste al ovario. Bajo la presión del folículo maduro, la parte superficial del ovario sufre isquemia antes de la ovulación lo que facilita la salida del ovocito.

**ATRESIA FOLICULAR:** Pocos de los folículos ováricos que empiezan su diferenciación están destinados a su maduración completa. La mayoría de los folículos degeneran y desaparecen a través de un proceso llamado atresia folicular. Gran número de los folículos sufren atresia durante el desarrollo fetal, vida posnatal temprana y la pubertad; grupos de folículos empiezan a madurar en cada ciclo menstrual, pero solo un folículo completa su maduración. Un folículo en cualquier etapa de su maduración puede sufrir atresia. Cuando un folículo sufre atresia, el contorno del ovocito se torna irregular y las células granulosas entran en autólisis, dejando un espacio que es ocupado por las células estromales.

Cuando un folículo en estado de crecimiento sufre atresia, se forma gran cantidad de material de degeneración, lo que induce la aparición de macrófagos. Mientras ocurre la remoción de los restos del folículo atrésico, las células del tejido conjuntivo ovárico que invaden el área forman pequeñas cantidades de fibras colágenas, recordando un proceso cicatrizal. Con el transcurso del tiempo todos los vestigios desaparecen y la colágena es reabsorbida y sustituida por estroma ovárico, pero las células de las tecas permanecen pasando a formar parte de este estroma.

**CUERPO LÚTEO:** Después de la ovulación, las células foliculares remanentes y las de la teca interna dan origen a una glándula endócrina transitoria, el cuerpo lúteo o amarillo. Se encuentra en la cortical y secreta progesterona y estrógeno. Las células de la granulosa y la teca interna sufren cambios morfológicos. Las células lúteas aumentan de tamaño y se llegan a llenar con gotas de lípidos. Un pigmento liposoluble, el lipocromo en el citoplasma de las células les da un aspecto amarillo en preparaciones en fresco. Ultraestructuralmente, las células muestran características de células secretoras de esteroides y se llaman granuloluteínicas. Las células de la teca interna también contribuyen a la formación del cuerpo amarillo dando origen a las células tecoluteínicas, las que son semejantes a las células lutínicas de la granulosa, pero de menor tamaño y localizadas en la periferia. Su ultraestructura también es de células secretoras de

esteroides.

Si la fertilización y la implantación ocurren, el cuerpo lúteo aumenta de tamaño para formar el cuerpo lúteo del embarazo. El desarrollo ciclico de los folículos ováricos es bloqueado por la progesterona producida por el cuerpo lúteo. La gonadotropina coriónica humana, secretada por el trofoblasto estimula al cuerpo lúteo y previene su degeneración. El cuerpo lúteo alcanza un tamaño de 2 a 3 cm, es mantenido por seis meses y después gradualmente declina por el resto del embarazo. Si la fertilización e implantación no ocurren el cuerpo lúteo permanece activo sólo por 14 días; en esta caso es llamado cuerpo lúteo de la menstruación. Degenera y sufre una involución, las células disminuyen de tamaño y sufren autólisis. El lugar es ocupado por una cicatriz de tejido conjuntivo denso, el corpus albicans. Este desaparece en un periodo de meses a años.

EPIDEMIOLOGIA. FACTORES ETIOLOGICOS Y DE RIESGO Y SU  
RELACION CON LA PATOGENESIS.

FACTORES GEOGRAFICOS: Las dificultades en el estudio del cáncer de ovario son debidas a la carencia de uniformidad en la obtención de datos epidemiológicos. No obstante, la información disponible acerca de la incidencia de cáncer de ovario en varias poblaciones y las características de esta enfermedad y sus desórdenes asociados, proporcionan direcciones para investigaciones futuras (15). Amplias variaciones son informadas en la incidencia del cáncer de ovario. En Japón, la incidencia es de tres casos por 100,000 mujeres/año contra 15.1 por 100,000 mujeres/año en Suecia. También hay amplia diferencia entre Japón y Estados Unidos. Esta diferencia no puede ser atribuida a un factor genético debido a que la proporción de cáncer de ovario entre emigrantes japonesas a los Estados Unidos es similar a la de la población general (15). Países con más de 10 casos por 100,000 mujeres/año son: Estados Unidos, Canadá, Inglaterra, Nueva Zelanda, Israel, siendo la más alta en Dinamarca, Suecia y Noruega (15). Países con incidencia de 5-10 casos por 100,000 mujeres/año son: Polonia, Hungría, Rumania, Nigeria, Uganda, Rhodesia y Malta. Países de menor incidencia son: India, Japón, Cuba y países en vías de desarrollo. Sin embargo, en Japón y países en vías de desarrollo se ha observado cierto incremento en la proporción de cáncer de ovario (15). Esto puede relacionarse con un mejoramiento en

las facilidades diagnósticas y en el incremento en la esperanza de vida.

Estudios epidemiológicos de Inglaterra y Gales han mostrado una elevada mortalidad en los grupos socioeconómicos más elevados. Esto no difiere de lo observado básicamente en los otros países (15).

**FACTORES ENDOCRINOLÓGICOS Y REPRODUCTIVOS:** La típica paciente de cáncer de ovario es nulípara, o de baja paridad, y ha experimentado dificultad para concebir que no podría ser atribuida a ciclos anovulatorios. Las usuarias por largo tiempo de anticonceptivos orales tienen menor riesgo. Es casi unánime el acuerdo de que el embarazo ejerce un efecto protector contra el cáncer de ovario. Ciertamente el embarazo induce cambios anatómicos en la pituitaria que parecen estar relacionados con el número de embarazos previos (10). Las pacientes anovulatorias y con ovarios poliquísticos, así como las niñas antes de la menarca raramente desarrollan neoplasias epiteliales. Estas observaciones han conducido a la hipótesis de que la ovulación frecuente está relacionada con la patogénesis del cáncer de ovario (2,10,15,17).

Weiss observó que la incidencia de tumor ovárico epitelial fue 50% más alto en mujeres solteras que en casadas, existiendo la relación más fuerte para carcinoma endometriode y carcinomas de células claras. También se ha observado una incidencia significativamente más alta entre monjas. La mayor paridad también se ha observado que disminuye el riesgo. No existen estudios concluyentes respecto a la edad al primer embarazo, lactancia, edad de la menarca, o de la menopausia y su relación con el cáncer de ovario (15,17,22).

Una línea entre la ovulación y la patogénesis del cáncer de ovario es encontrada en el quiste de inclusión celómico, epitelial (2,11). Estos quistes son significativos debido a la capacidad de sus células de revestimiento de sufrir metaplasia a las formas serosas, mucinosas, endometriales, transicionales y de células claras tipo müllerianas. La proliferación neoplásica en inclusiones epiteliales metaplásicas precede a la mayoría de los cánceres ováricos. Las inclusiones epiteliales celómicas son derivadas a través de un número de mecanismos, la mayoría de los cuales están relacionados al proceso de la ovulación (11,14). Estos pueden originarse por el atrapamiento de las invaginaciones de superficie creadas a través de retracción del cuerpo lúteo y folículos atrésicos. Alternativamente el epitelio celómico puede crecer a través de la grieta de la superficie creada al momento de la ovulación, atrapando de este modo porciones de epitelio

dentro de la corteza (2).

Los diversos patrones histológicos de tipo Mülleriano en las neoplasias epiteliales benignas y malignas del ovario reflejan la retención de potencial embrionario por este epitelio. El potencial embrionario es también retenido por células mesoteliales extragonadales del peritoneo como se muestra por la rara ocurrencia de carcinomas de tipo ovárico típico en sitios pélvicos o extrapélvicos, asociados con poca o ninguna involucreción ovárica. La derivación de neoplasias de tipo Mülleriano directamente del peritoneo ha sido llamada "Müllerianosis" y el peritoneo ha sido llamado "Sistema Mülleriano secundario" (2).

En las lesiones peritoneales extragonadales, considerable dificultad es encontrada para distinguir algunos carcinomas papilares de los mesoteliomas. Un grupo de investigadores ha propuesto que las lesiones papilares del peritoneo ( y sus contrapartes ováricas ) deberían ser registradas como variedades de mesotelioma y han llamado al proceso "neoplasia intra-abdominal". La neoplasia intra-abdominal se piensa que sea iniciada por carcinógenos desconocidos que han llegado al peritoneo. La capacidad para el desarrollo de neoplasias sincrónicas múltiples está implícita en este punto de vista de la patogénesis de neoplasia peritoneal (19,26). Más adelante se hablará de la carcinogénesis química.

El atrapamiento del epitelio de superficie dentro del estroma ovárico ha sido propuesto como un acontecimiento inicial en la patogénesis del cistoadenocarcinoma de ovario. Acontecimientos subsecuentes, incluyendo la diferenciación proliferación y la eventual proliferación y transformación maligna del epitelio atrapado pueden ocurrir como una consecuencia de la estimulación por estrógenos o precursores de estrógenos. Estos eventos fueron más probables cuando el estroma productor de estrógenos por sí mismo ha sido estimulado por gonadotropinas elevadas. Los experimentos en animales sugieren que el exceso de gonadotropinas y la estimulación estromal pueden resultar por alterar la inhibición normal de la retroalimentación hipófisis-ovario, o por destrucción de los folículos ováricos. En los seres humanos, un número de sustancias químicas y drogas pueden incrementar las gonadotropinas al aumentar la degradación de estrógeno en el hígado o estimulando directamente la producción por la pituitaria. Las gonadotropinas elevadas también pueden resultar por mecanismos que causan insuficiencia ovárica primaria, incluyendo irradiación pélvica, exposición a sustancias químicas o metabolitos tóxicos para los folículos, o infecciones ováricas tales como parotiditis (2,11,15,22). Esto se desarrollará en detalle más adelante.

La declinación en la producción de estrógenos y la concomitante elevación de gonadotropinas hipofisarias en las mujeres menopáusicas, coincidente con la incidencia incrementada de neoplasias epiteliales durante el mismo periodo apoya lo que ya hemos mencionado (16).

Un mecanismo hormonal de inducción de cáncer fue desarrollado por Gonds (6,22), quien estudió el epitelio de superficie del ovario en desarrollo. Este epitelio sufre una proliferación difusa durante el cuarto y quinto mes de la gestación que recuerda la proliferación en algunas neoplasias epiteliales. Esta proliferación ocurre al momento que las células secretoras de estroides se diferencian dentro del parenquima. Gonds sostiene que los cambios proliferativos presentes en la superficie del ovario fetal pueden ser hormonalmente inducidos. Por analogía, sostiene que las neoplasias epiteliales ováricas también podrían ser hormonalmente inducidas (6,11). Se propondrá entonces, que los estrógenos, o los precursores de estrógenos y las gonadotropinas están involucradas en la diferenciación, proliferación y la eventual proliferación maligna del epitelio atrapado en los quistes de inclusión. Reflejando el estrecho desarrollo embriológico del ovario y el sistema mülleriano, el epitelio de superficie del ovario puede diferenciarse en epitelio endosalpingiano, endometrial y endocervical. Como en el tejido mülleriano, es probable que esta diferenciación sea medida a través de sensibilidad del epitelio de superficie del ovario a estrógenos y/o

progesterona. Estudios histológicos de los ovarios a diferentes edades demuestran que la metaplasia endosalpingial es observada sólo en mujeres postmenárguicas. Los receptores citoplásmicos para estrógenos y progesterona han sido encontrados en la mayoría de tumores ováricos benignos y malignos (11,42).

La evidencia de que las gonadotropinas pueden estar involucradas en la neoplasia ovárica es indirecta. No se ha establecido si el epitelio de superficie del ovario posee receptores de gonadotropinas, aunque receptores para lactógeno placentario humano (similar a la hormona luteinizante), han sido encontrados en quistes de inclusión (11). El precursor de estrógeno, androstenediona, puede ser particularmente importante para el desarrollo neoplásico en el periodo postmenopáusico, el cual está caracterizado por gonadotropinas altas y estrógenos circulantes bajos, pero por niveles altos de adrostenediona.

Varias drogas y sustancias químicas, pueden causar que los estrógenos sean degradados en mayor proporción que la normal en el hígado. Estas incluyen barbitúricos, pesticidas hidrocarbonados halogenados, antiinflamatorios, antihistamínicos y otros.

**INFECCIONES VIRALES:** Los virus, particularmente el de la parotiditis, pueden ser causa de insuficiencia ovárica prematura (22,11,15). El virus de la parotiditis puede ser un determinante del periodo reproductivo y, a través de su potencial para causar una depleción de los oocitos, incrementar el riesgo de cáncer de ovario (22). Existen estudios que contrariamente sugieren un efecto protector de la paratiditis sobre el cáncer de ovario, sin embargo Cramer sugiere que esto es resultado de una mala interpretación y que estudios ulteriores son necesarios (15,22). Estudios serológicos han mostrado que las pacientes con cáncer de ovario, tienen títulos de anticuerpos más bajos contra parotiditis sugiriendo que una posible incompetencia inmunológica puede haber facilitado el desarrollo de cáncer de ovario (15).

**FACTORES GENETICOS E HISTORIA FAMILIAR:** Hay informes de 36 familias con casos múltiples de cáncer ovárico epitelial, 23 de ellas con más de dos miembros y dos o más generaciones afectadas. Una incidencia familiar de arrenoblastoma, disgerminoma y teratomas también ha sido reportada (41).

Las pacientes con carcinoma ovárico tienen una historia familiar de cáncer con mayor frecuencia que los controles (2). Lynch, encontró que 40% de las pacientes con cáncer ovárico tenían una historia familiar de cáncer (15).

Sugiere que hay un incremento de 11 veces en el riesgo para mujeres con una historia de cáncer de ovario entre madres o hermanas (10). Las historias familiares disponibles sugieren una herencia autosómica dominante con penetrancia variable (5,15). También se ha observado como antecedente consanguineidad en los ancestros, en estos casos se sugiere que pudiera haber además factores recesivos (10). Los tumores familiares epiteliales son frecuentemente cistadenocarcinomas papilares serosos (15). Otros tumores cuya frecuencia familiar se encuentra incrementada significativamente son carcinoma mamario, de colon y recto, de pulmón y de próstata, así como adenomas tiroideos (2,10).

En algunas familias de alto riesgo, los ovarios han sido profilácticamente removidos en mujeres asintomáticas. El examen histológico de estos ovarios en algunos casos ha mostrado epitelio hiperplásico y focos mesoteliales que exceden lo esperado en ovarios normales (5).

Varios síndromes genéticos asociados con neoplasias ováricas también son reconocidos: estos incluyen digenesia gonadal que es un síndrome que predispone a gonadoblastoma y disgerminoma (3,2,28), síndrome de Peutz-Jeghers asociado con tumores de células granulosas y síndrome de nevo de células basales, el cual está asociado con fibroma ovárico. Sin embargo estas constelaciones genéticas han proporcionado poca información para comprender la patogénesis del cáncer

de ovario (5,10,15). Además se ha observado que las pacientes con cáncer de ovario tienen una incidencia más alta que lo esperado de grupo sanguíneo A (15).

**CARCINOGENESIS QUIMICA:** Los hidrocarburos aromáticos policíclicos como el DMBA (dimetil benzatraceno) inducen neoplasias ováricas de origen estromal en roedores (11,15,22). Hay informes implicando contaminantes industriales como el asbesto (15), el fumar tabaco, el benzopireno y el café (8) como posibles carcinógenos sistémicos. Los metabolitos endógenos también pueden ser capaces de causar depleción oocítica, elevación de gonadotropinas y predisponer el cáncer de ovario. Kauffman y col. han descrito hipogonadismo hipergonadotrófico en mujeres con galactosemia. Se ha atribuido esto a la toxicidad de la galactosa sobre los oocitos (11).

Sin embargo aquí nos referimos a un tipo especial de carcinogénesis química. Se ha sugerido por Woodruff y col. que los cánceres ováricos comunes derivándose del epitelio de superficie del ovario podrían ser originados por carcinógenos químicos ascendiendo el tracto genital através de vagina, cérvix, útero y trompas de Falopio que finalmente llegan a la cavidad pélvica y actúan sobre la superficie del ovario (19). La migración ascendente ha sido demostrada por uso del radionúclido  $^{99}\text{Tc}$ -HAM. Muchas sustancias químicas son regularmente usadas en las áreas vulvovaginales tales

como: arsenico, 8-hidroxiquinoleina, nitrofuranos, sulfas, metronidazol, ciertos espermaticidas, talco, violeta de genciana, etc. (11,19). Se ha demostrado que algunos de estos compuestos son carcinógenos en animales y algunos de ellos posiblemente en humanos. Se postula un proceso de dos etapas: 1.- Iniciación tumoral por carcinógenos quimicos, 2.- Promoción tumoral como resultado de proliferación tumoral.

El líquido folicular contiene gonadotropinas y estroides (pregnenolona, progesterona, androstenediona, testosterona, estrona y estradiol). La concentración de estradiol y la estrona en los folículos es hasta de 40,000 veces más alta que en el plasma periférico (19). Este líquido concentrado conteniendo altas concentraciones de hormonas esteroides potentes, es depositado mensualmente en la cavidad pélvica, vertido sobre los ovarios y peritoneo pélvico y fondo de saco de Douglas. En la hipótesis propuesta, el líquido antral podría jugar un papel importante como promotor del cáncer de ovario una vez iniciada la proliferación por los carcinógenos quimicos. Según Holt y colaboradores 8 de 16 adenocarcinomas primarios tenían receptores de estrógeno y/o progestinas (40). De acuerdo a esta hipótesis, los factores que incrementarían la ocurrencia de cáncer de ovario son la presencia de carcinógenos abundantes en una mujer con útero normal, trompas uterinas permeables, con ciclos menstruales ovulatorios regulares, por periodos prolongados de tiempo no

interrumpidos por el embarazo, la ingestión de anticonceptivos o anovulatorios. El concepto de carcinogénesis química vía vagina, para el carcinoma ovárico, puede explicar la mayoría de los problemas etiológicos oscuros:

- 1.- La variación geográfica.
- 2.- La mayor frecuencia en los países industrializados.
- 3.- El incremento en la frecuencia de la enfermedad.
- 4.- La mas alta incidencia en mujeres con ciclos ovulatorios regulares, no interrumpidos por embarazo o anticonceptivos orales.
- 5.- La incidencia pico en la década de los 40 tardios.
- 6.- La ausencia de tumores epiteliales testiculares en el hombre.
- 7.- El origen en el epitelio de superficie.

### B.- La bilateralidad.

Puesto que la hiperestimulación estromal es propuesta como mediadora para el desarrollo de tumor epitelial, Cramer y Welch (11), proponen concordancia en la patogénesis para los tumores estromales y epiteliales basándose en las observaciones embriológicas que sugieren una estrecha interrelación entre el epitelio de superficie ovárico y el estroma subyacente. Así pues, es probable que ambos tipos de tumores deriven del mesotelio del tubérculo genital y difieran sólo en aquellos factores que podrían predisponer a la formación de quistes de inclusión (11,22).

Las neoplasias de células germinales, se originan por un mecanismo patogénico diferente. Como resultado de estudios patológicos comparativos, ahora se acepta que estos tumores son derivados de células germinales primitivas (2). Las neoplasias de células germinales pueden permanecer indiferenciadas, como en un disgerminoma y en el carcinoma embrionario. Varios grados de diferenciación extraembrionaria están presentes en el tumor del seno endodérmico y en el coriocarcinoma, mientras que los teratomas muestran diferenciación embrionaria.

Una mejor comprensión de los patrones de diseminación puede proporcionar guías para la patogénesis del cáncer ovárico. Los cánceres de ovario se diseminan principalmente por contigüidad a los órganos pélvicos adyacentes. La extensión al peritoneo abdominal es muy común, ocurriendo en 89% de los casos de neoplasia (2). El bloqueo de los linfáticos diafragmáticos por el tumor puede ser una causa primaria de ascitis en casos con extensión peritoneal. Metástasis a ganglios linfáticos pueden ocurrir relativamente temprano en el curso de la enfermedad. Las frecuencias de metástasis a ganglios linfáticos son mucho más altas (80-90%) en las series de autopsias (2). Las metástasis hematógenas conduciendo a crecimiento secundario en áreas tales como hueso, son poco usuales.

CLASIFICACION HISTOLOGICA INTERNACIONAL DE LOS TUMORES  
OVARICOS

I TUMORES EPITELIALES COMUNES

A. TUMORES SEROSOS

1.- Benignos

a).- cistoadenoma y cistoadenoma papilar

b).- papiloma superficial

c).- adenofibroma y cistoadenofibroma

2.- En el límite de la malignidad (bajo potencial  
maligno)

a).- cistoadenoma y cistoadenoma papilar

b).- papiloma superficial

c).- adenofibroma y cistoadenofibroma

3.- Malignos

a).- adenocarcinoma, adenocarcinoma papilar y cistoadenocarcinoma papilar

b).- carcinoma papilar superficial

c).- adenofibroma y cistoadenofibroma malignos

B. TUMORES MUCINOSOS

1.- Benignos

a).- cistoadenoma

b).- adenofibroma y cistoadenofibroma

2.- En el limite de la malignidad (carcinomas de bajo potencial maligno)

a).- cistoadenoma

b).- adenofibroma y cistoadenofibroma

3.- Malignos

a).- adenocarcinoma y cistoadenocarcinoma

b).- adenofibroma y cistoadenofibroma malignos

## C. TUMORES ENDOMETRIOIDES

1.- Benignos

a).- adenoma y cistoadenoma

b).- adenofibroma y cistoadenofibroma

2.- En el límite de la malignidad (carcinomas de bajo potencial maligno)

a).- adenoma y cistoadenoma

b).- adenofibroma y cistoadenofibroma

3.- Malignos

a).- carcinoma

i).- adenocarcinoma

ii).- adenoacantoma

iii).- adenofibroma maligno y cistoadenofibroma maligno

b).- sarcomas estromáticos endometrioides

c).- tumores mesodérmicos mixtos (müllerianos),  
homólogos y heterólogos

**D. TUMORES DE CELULAS CLARAS (MESONEFROIDES)**

1.- Benignos: adenofibroma

2.- En el limite de la malignidad (carcinomas de bajo potencial maligno)

3.- Malignos: carcinoma y adenocarcinoma

**E. TUMORES DE BRENNER**

1.- Benignos

2.- En el limite de la malignidad

3.- Malignos

**F. TUMORES EPITELIALES MIXTOS**

1.- Benignos

2.- En el límite de la malignidad

3.- Malignos

G. CARCINOMA INDIFERENCIADO

H. TUMORES EPITELIALES NO CLASIFICADOS

## II TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES Y ESTROMA GONADAL

A. TUMORES DE CELULAS GRANULOSO-ESTROMATICAS

1.- Tumor de células de la granulosa

2.- Tumores del grupo tecoma-fibroma

a).- tecoma

b).- fibroma

c).- no clasificados

B. ANDROBLASTOMAS; TUMORES DE CELULAS DE SERTOLI-LEYDIG

1.- Bien diferenciados

a).- androblastoma tubular; tumor de células de Sertoli (adenoma tubular de Pick)

b).- androblastoma tubular con depósito lipídico; tumor de células de Sertoli con depósito lipídico (foliculoma lipídico de Lecène)

c).- tumor de células de Sertoli-Leydig

d).- tumor de células de Leydig; tumor de células hiliares

2.- Medianamente diferenciados

3.- Poco diferenciados (sarcomatoides)

4.- Con elementos heterólogos

C. GINANDROBLASTOMA

D. NO CLASIFICADOS

III TUMORES DE CELULAS LIPOIDEAS

IV TUMORES DE CELULAS GERMINALES

A. DISGERMINOMA

B. TUMOR DEL SENO ENDODERMICO

C. CARCINOMA EMBRIONARIO

D. POLIEMBRIOMA

**E. CORIOCARCINOMA**

**F. TERATOMAS**

**1.- Inmaduros**

**2.- Maduros**

**a).- sólidos**

**b).- quísticos**

**i).- quistes dermoides**

**ii).- quistes dermoides con transformación maligna**

**3.- Monodérmicos y altamente especializados**

**a).- estruma ovárico**

**b).- carcinoide**

c).- estruma ovárico y carcinoide

d).- otros

G. FORMAS MIXTAS

V GONADOBLASTOMA

A. PURO

B. ASOCIADO A UN DISGERMINOMA Y A OTRAS FORMAS DE  
TUMORES DE CELULAS GERMINALES

VI TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS NO ESPECIFICOS DEL OVARIO

VII TUMORES NO CLASIFICADOS

VIII TUMORES SECUNDARIOS (METASTASICOS)

IX LESIONES SEUDOTUMORALES

## PRESENTACION DE LOS RESULTADOS

En el departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Gral. Ignacio Zaragoza" del ISSSTE, fueron revisadas un total de 22,569 biopsias y piezas quirúrgicas que comprendieron el periodo del mes de noviembre de 1979 a el mes de diciembre de 1984 (cuadro No.1).

De este total, correspondieron 864 casos a especímenes quirúrgicos en los cuales se identificó tejido ovárico, lo que hace un 3.8% del mismo.

De los 864 casos revisados, 314 no presentaban alteraciones histológicas (36.34%), 358 casos con alteraciones no neoplásicas (41.43%) y 192 casos con alteraciones neoplásicas (22.22%). Esto se muestra en el cuadro número 2.

De los 192 casos de alteraciones neoplásicas, 167 fueron neoplasias benignas (86.97%); 22 casos fueron neoplasias malignas (11.45%) y 3 neoplasias de bajo potencial maligno, limítrofes o borderline (1.56%). Esto se muestra en el cuadro numero 3.

Las edades de presentación para las neoplasias benignas variaron de 12 a 81 años, siendo la media de 36.3 años (cuadro No. 4).

Las edades de presentación para las neoplasias malignas y limitrofes variaron de 21 a 72 años, siendo la media de 48.04 años y la mediana de 51 años (cuadro No. 5).

El diagnóstico histopatológico más frecuente para las neoplasias benignas fue el de cistoadenoma seroso, 101 casos (60.47%), seguido por el teratoma en sus diversas clasificaciones benignas, 35 casos (20.95%) y cistoadenoma mucinoso, 15 casos (8.98%). Esto se muestra en el cuadro número 6.

El diagnóstico histopatológico más frecuente para las neoplasias malignas y de bajo potencial maligno fue el de cistoadenocarcinoma mucinoso, 8 casos (32%), seguido por el de cistoadenocarcinoma seroso, 5 casos (20%) y el tercer lugar ocupado por el tumor de células granulosas con 3 casos (12%), así como los tumores de células germinales con 3 casos (12%). Esto se muestra en el cuadro número 7.

En el cuadro número 8 se muestran las edades de presentación de las diversas neoplasias malignas.

El ovario más afectado fue el derecho con 11 casos (44%). Al ovario izquierdo le correspondieron 6 casos (24%) y 4 casos fueron bilaterales (16%). En cuatro casos adicionales se desconocía la lateralidad del ovario afectado (cuadro No. 9).

Al cistoadenocarcinoma seroso, le correspondió el 50% de todos los casos bilaterales; un 25% a el carcinoma endometriode y un 25% a el tumor de células granulosas (cuadro No. 10).

Como patología asociada, un cistoadenocarcinoma seroso se acompañó de hiperplasia adenomatosa del endometrio. Un cistoadenoma mucinoso limitrofe se acompañó de un carcinoma cervicouterino in situ (cuadro No. 11).

A las neoplasias malignas primarias del ovario les correspondió un 96% con 24 casos. Sólo hubo un tumor metastásico (4%). Esto se muestra en el cuadro número 12.

CUADRO NUMERO 1

-----  
RELACION DEL NUMERO DE PIEZAS  
QUIRURGICAS ESTUDIADAS POR AÑO  
EN EL HOSPITAL GENERAL  
"GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"  
DEL ISSSTE  
-----

ANO	NUMERO
1979	83
1980	4250
1981	3225
1982	4668
1983	5346
1984	4997
-----	
TOTAL	22569

CUADRO NUMERO 2

DISTRIBUCION DE BIOPSIAS DE OVARIO  
EN EL HOSPITAL GENERAL  
"GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"  
DEL ISSSTE

DIAGNOSTICO	N. CASOS	%
SIN ALTERACIONES	314	36.34
NO NEOPLASICAS	358	41.43
NEOPLASIAS BENIGNAS	167	19.32
NEOPLASIAS MALIGNAS	22	2.54
NEOPLASIAS LIMITROFES	3	0.34
TOTAL	864	100.0

CUADRO NUMERO 3

ALTERACIONES NEOPLASICAS  
DISTRIBUCION COMPARATIVA  
DE NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS Y LIMITROFES

DIAGNOSTICO	N. CASOS	%
NEOPLASIAS BENIGNAS	167	86.97
NEOPLASIAS MALIGNAS	22	11.45
NEOPLASIAS LIMITROFES	3	1.56
TOTAL	192	100.0

CUADRO NUMERO 4

NEOPLASIAS BENIGNAS  
DISTRIBUCION POR EDADES

EDAD	N. CASOS	%
10 - 19	11	6.58
20 - 29	45	26.94
30 - 39	48	28.74
40 - 49	27	16.16
50 - 59	16	9.58
60 - 69	7	4.19
70 - 79	2	1.19
80 - 89	1	0.59
SE DESCONOCE	10	5.98
<b>TOTAL</b>	<b>167</b>	<b>100.0</b>

MEDIA: 36.3 AÑOS

CUADRO NUMERO 5

NEOPLASIAS MALIGNAS Y LIMITROFES  
DISTRIBUCION POR EDADES

EDAD	N. CASOS	%
20 - 29	2	8
30 - 39	6	24
40 - 49	2	8
50 - 59	7	28
60 - 69	5	20
70 - 79	1	4
SE DESCONOCE	2	8
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>100.0</b>

MEDIA: 48.04 AÑOS  
MEDIANA: 51 AÑOS

CUADRO NUMERO 6

NEOPLASIAS BENIGNAS DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

DIAGNOSTICO	N. CASOS	%
CISTOADENOMAS SEROSOS Y PAPILARES SEROSOS	101	60.47
TERATOMAS	35	20.95
CISTOADENOMAS MUCINOSOS	15	8.98
CISTOADENOMAS SEROMUCINOSOS	6	3.59
FIBROTECOMAS	6	3.59
FIBROMAS	2	1.19
QUISTE ENDOMETRIOSO	1	0.59
TERATOMA CON ESTRUMA OVARICO	1	0.59
TOTAL	167	100.0

CUADRO NUMERO 7

NEOPLASIAS MALIGNAS Y LIMITROFES  
DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

DIAGNOSTICO	N. CASOS	%
CISTOADENOCARCINOMA MUCINOSO	8	32
CISTOADENOCARCINOMA SEROSO	5	20
TUMOR DE CELULAS GRANULOSAS	3	12
TUMOR DEL SENO ENDODERMICO	2	8
CARCINOMA ENDOMETRIOIDE	2	8
DISGERMINOMA	1	4
CARCINOMA METASTASICO	1	4
CISTOADENOMA MUCINOSO LIMITROFE	1	4
CISTOADENOMA SEROSO LIMITROFE	1	4
CISTOADENOMA SEROMUCINOSO LIMITROFE	1	4
TOTAL	25	100.0

CUADRO NUMERO 8

NEOPLASIAS MALIGNAS Y LIMITROFES  
DISTRIBUCION POR EDAD SEGUN EL  
DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

DIAGNOSTICO	EDAD MEDIA (AÑOS)
TUMORES MUCINOSOS	56
TUMORES SEROSOS	54
TUMOR DE CELULAS GRANULOSAS	39
TUMOR DEL SENO ENDODERMICO	25.5
CARCINOMA ENDOMETRIOIDE	51
DISGERMINOMA	27
CARCINOMA METASTASICO	36

CUADRO NUMERO 9

LATERALIDAD DE LAS NEOPLASIAS  
MALIGNAS Y LIMITROFES

LADO AFECTADO	N. CASOS	%
DERECHO	11	44
IZQUIERDO	6	24
BILATERAL	4	16
SE DESCONOCE	4	16
TOTAL	25	100.0

CUADRO NUMERO 10

DIAGNOSTICO HITOPATOLOGICO DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS BILATERALES		
DIAGNOSTICO	N. CASOS	%
CISTOADENOCARCINOMA	2	50
CARCINOMA ENDOMETRIOIDE	1	25
TUMOR DE CELULAS GRANULOSAS	1	25
TOTAL	4	100.0

CUADRO NUMERO 11

TUMORES MALIGNOS DE OVARIO PATOLOGIA ASOCIADA		
DIAGNOSTICO	N. CASOS	PATOLOGIA ASOCIADA
CISTOADENOCARCINOMA SEROSO	1	HIPERPLASIA ADENOMATOSA DEL ENDOMETRIO
CISTOADENOMA MUCINOSO	1	CARCINOMA CERVICOUTERINO EPIDERMOIDE IN SITU

CUADRO NUMERO 12

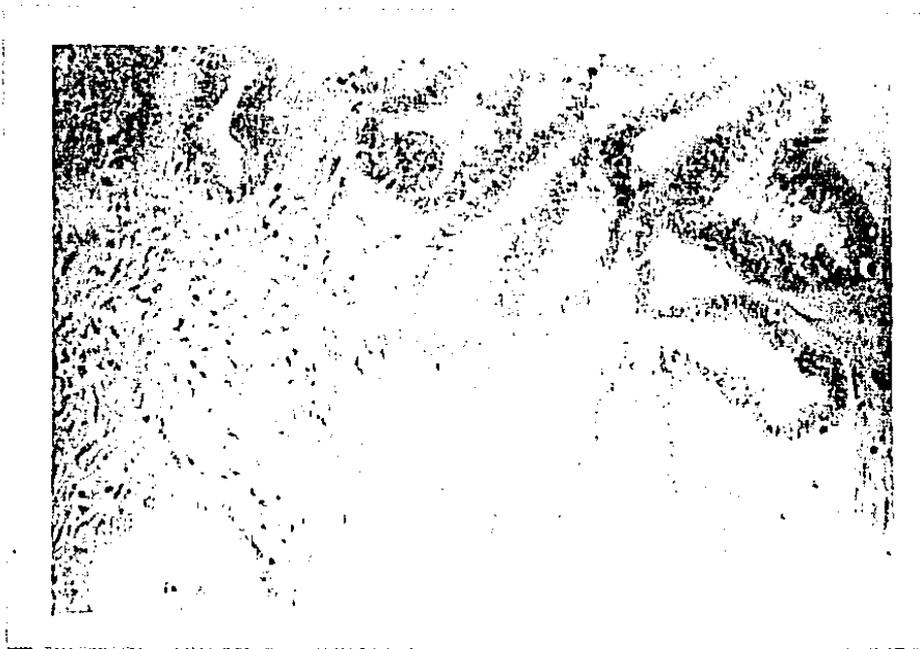
NEOPLASIAS MALIGNAS Y LIMITROFES  
PRIMARIAS Y METASTASICAS

DIAGNOSTICO	No. CASOS	%
PRIMARIAS	24	96.
METASTASICAS	1*	4
TOTAL	25	100.0

\* PRIMARIO EN EL ESTOMAGO



**FIG. 1.- CISTOADENOCARCINOMA MUCINOSO**



**FIG. 2.- CISTOADENOMA MUCINOSO LIMITROFE**

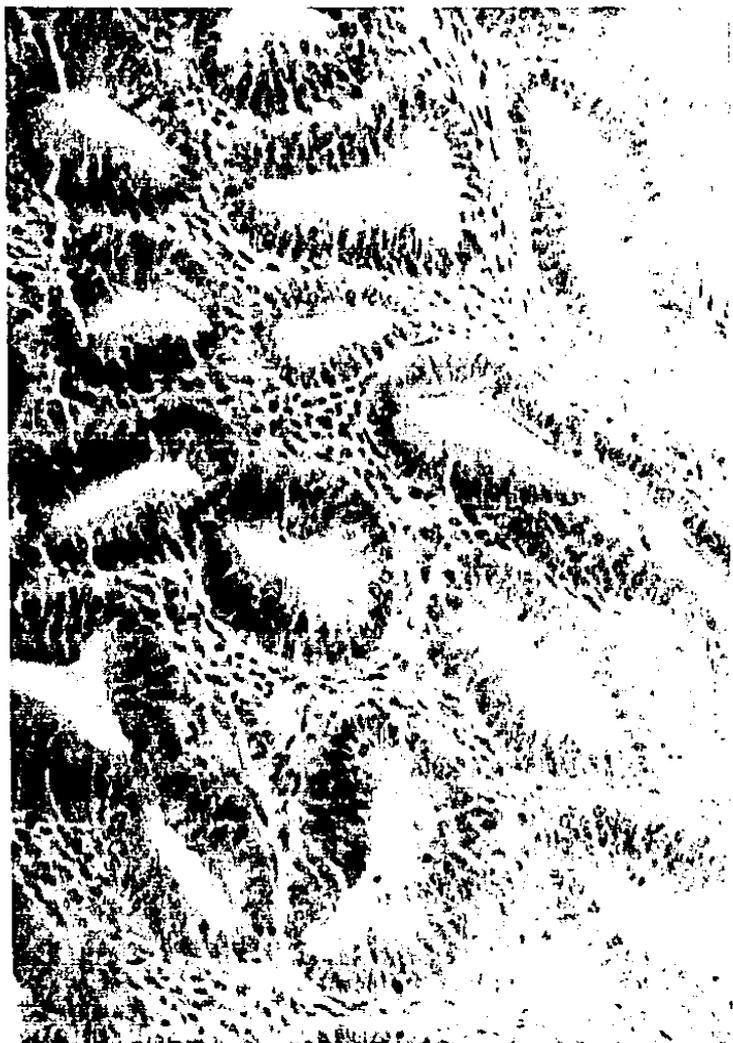


FIG. 3.- CARCINOMA ENDOMETRIOIDE

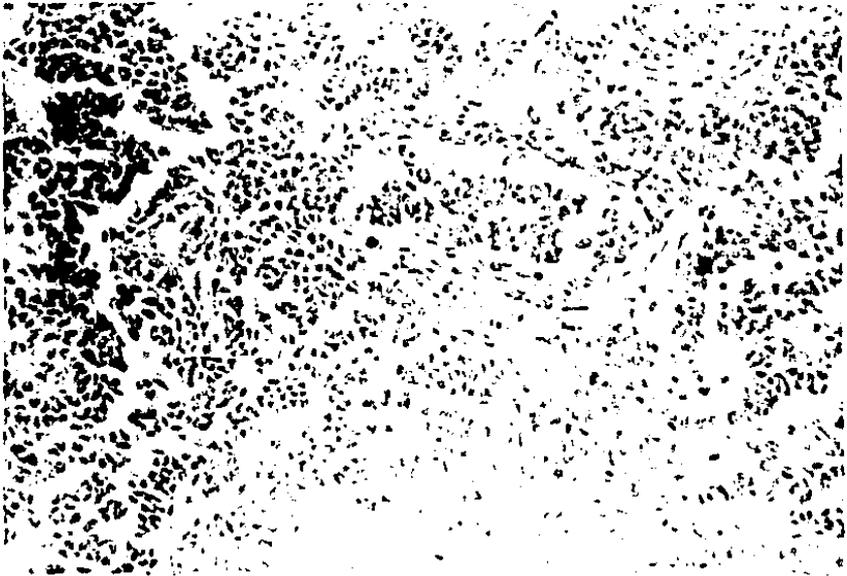


FIG. 4.- TUMOR DE CELULAS GRANULOSAS

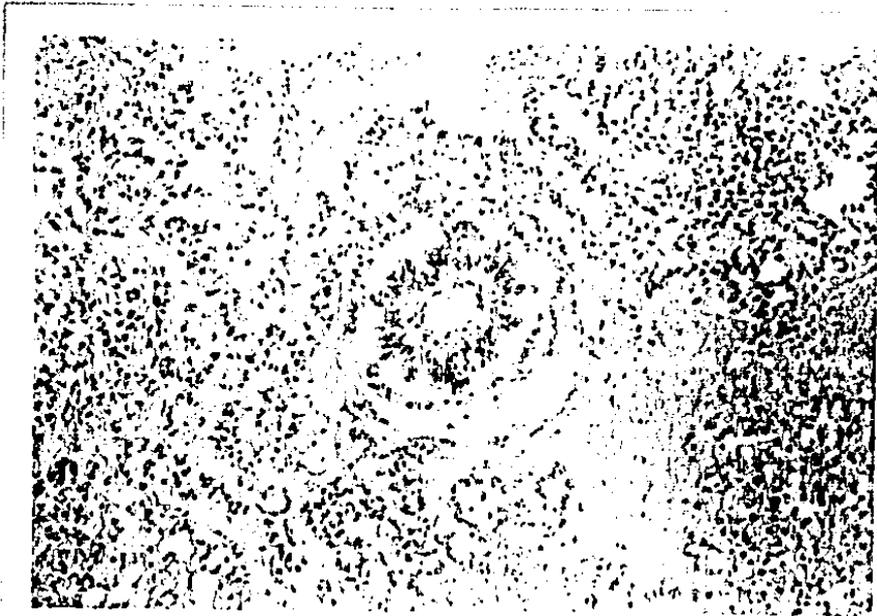


FIG. 5.- TUMOR DEL SENO ENDODERMICO

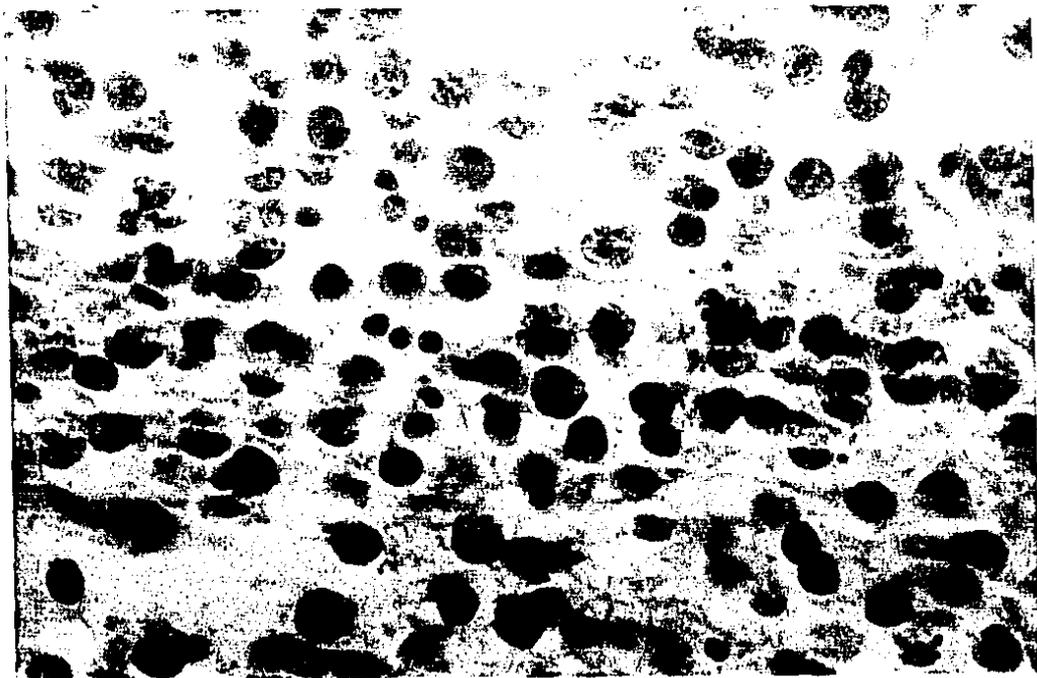


FIG. 6.- DISGERMINOMA



**FIG. 7.- CARCINOMA METASTASICO**



**FIG. 8.- CISTOADENOCARCINOMA SEROSO PAPILAR**

## DISCUSION

En este estudio se revisaron retrospectivamente 864 especímenes quirúrgicos que contenían tejido ovárico. De estos correspondieron a neoplasias malignas 2.88%.

Dentro de las neoplasias, fueron más frecuentes, las benignas (86.97%), que las malignas y de bajo potencial maligno (13.01%), lo cual es similar a lo registrado en la literatura revisada (29,31,34,35,36).

La edad promedio de presentación para las neoplasias benignas fue de 36.3 años, mientras que para las neoplasias malignas fue de 48.04 años con una mediana de 51 años. Esto también concuerda con la literatura revisada (29,31,34).

A continuación se discuten los resultados, de acuerdo a la clasificación histopatológica según los criterios de la OMS.

**NEOPLASIAS DERIVADAS DEL EPITELIO DE SUPERFICIE:** Se considera que las neoplasias derivadas del epitelio de superficie son las neoplasias más frecuentes del ovario (19,29,31,34). En nuestra serie esto fue confirmado, correspondiéndole a los cánceres de origen en el epitelio superficial un 72%, aunque esta cifra fue ligeramente

inferior a lo registrado en la literatura (19,29).

De los tumores ováricos malignos, en nuestro estudio los más frecuentes fueron los tumores mucinosos a los cuales les correspondió un 32%, correspondiéndole a los serosos un 24%. Esto difiere de lo revisado en la bibliografía en donde se menciona que son más frecuentes los tumores serosos (27,34).

Respecto a la edad de presentación también podemos observar que para los cistoadenocarcinomas serosos y cistoadenomas serosos limitrofes la edad promedio fue de 54 años, siendo para los tumores mucinosos de 56 años, lo cual es similar a lo encontrado en la bibliografía revisada en la que se menciona que los tumores malignos serosos y mucinosos, aunque pueden ocurrir en mujeres jóvenes elevan su incidencia después de los 40 años (15,13,21,27).

Para la clasificación de los tumores mucinosos limitrofes se siguieron los criterios enunciados por Hart y Norris (1) que son: estratificación nuclear de no más de tres capas y sin invasión al estroma (1,27,29,34). También se hace mención en la literatura de la potencialidad del análisis del DNA para complementar la evaluación morfológica de los tumores ováricos benignos, limitrofes y malignos(25).

En nuestra serie a los carcinomas endometrioides les correspondió una proporción de 8% de todos los tumores malignos, con una edad promedio de 51 años. En la literatura, se menciona una incidencia de aproximadamente 20% del total de los tumores malignos y una edad de presentación que varía de 22 a 74 años (18). Uno de los carcinomas endometrioides era bilateral al momento del diagnóstico. Alrededor de 33% de los carcinomas endometrioides tienen ataque bilateral (34).

Dos cistoadenocarcinomas serosos fueron bilaterales y ninguno de los mucinosos, lo que es similar a lo revisado en la literatura (29,31,34).

Como datos de interés se menciona un cistoadenocarcinoma seroso asociado a una hiperplasia adenomatosa del endometrio; así como un cistoadenoma mucinoso limitrofe asociado a un carcinoma cervicouterino in situ. Existen informes en la literatura de carcinomas endometrioides y de tumores de células granulosas asociados a carcinoma endometrial (18,20).

Los tumores serosos son tumores integrados por un epitelio semejante al de las trompas de Falopio o al epitelio superficial del ovario; se encuentran casi siempre células ciliadas en los tumores serosos benignos, habitualmente en los tumores limitrofes y rara vez en los

cistoadenocarcinomas. Macroscópicamente, los tumores mejor diferenciados consisten de masas quísticas con o sin proyecciones papilares. La mayoría de las papilas protruyen en la cavidad, pero también pueden estar presentes en la superficie externa. El contenido del quiste usualmente es seroso, pero también puede ser viscoso. Los tumores más malignos comunmente son sólidos y muestran áreas de necrosis. Microscópicamente, células epiteliales cuboidales a cilíndricas se encuentran revistiendo la pared del quiste y las papilas. Las similitudes de las células tumorales con el epitelio tubario son evidentes a la microscopia electrónica. En aproximadamente 30% de las neoplasias bien diferenciadas, ya sean benignas, o malignas, pueden observarse cuerpos de psammoma. Su presencia es un signo de pronóstico favorable. Existe una buena correlación entre el aspecto microscópico del tumor y el pronóstico. Se acepta que existe un espectro morfológico que va desde el obviamente benigno hasta el claramente maligno. El problema en la clasificación existe en aquellos casos de tumores serosos que muestran estratificación de las células de revestimiento, cierta atipia citológica y patrón de ramificación más complejo, pero sin invasión definida al estroma. Estos tumores representan cistoadenocarcinomas serosos de bajo grado de malignidad, pero es importante separarlos de aquellos tumores obviamente malignos e invasivos. La sobrevida es notablemente buena aunque haya ocurrido invasión extraovárica. Otros términos utilizados para referirse a estos tumores son: "posiblemente maligno",

intermedio, o borderline. No es infrecuente que estas neoplasias estén asociadas con nódulos de aspecto microscópico similar localizados en la superficie peritoneal. Frecuentemente, la remoción del ovario resultará en regresión parcial o total de los nódulos.

Los cistoadenomas serosos curan con excisión conservadora. Los cistoadenocarcinomas serosos son neoplasias agresivas y deben ser tratadas por salpingooforectomía bilateral más histerectomía total. Los tumores de bajo potencial maligno tienen un buen pronóstico como grupo, por lo cual es correcto limitar el tratamiento a una excisión local adecuada de tales tumores.

Algunas neoplasias serosas se caracterizan por un componente estromal fibroblástico prominente, además de las áreas epiteliales. El componente estromal se observa macroscópicamente como focos nodulares sólidos, blancos, en una neoplasia por lo demás quística. Estas también pueden clasificarse como benignas (cistadenofibromas), limitrofes y malignas (cistadenofibrocarcinomas).

Las neoplasias mucinosas del ovario son algo menos frecuentes que las neoplasias serosas. Como en el caso de los tumores serosos existen tipos benignos, limitrofes y malignos. Macroscópicamente, contienen un líquido viscoso y tienden a crecer más que los tipos serosos. Pueden tener

proyecciones papilares, y si son malignos desarrollar áreas sólidas que invaden el resto del ovario. Microscópicamente, las variantes benignas están revestidas por células no ciliadas, columnares altas con núcleos basales. Su aspecto recuerda mucho al epitelio endocervical, tanto al microscopio de luz como al electrónico. Este patrón alterna con un patrón similar al de células caliciformes y argentafines. Existe el informe de un caso en el cual, el tumor estaba produciendo gastrina y resultó un síndrome de Zollinger-Ellison. Este patrón es referido como "tipo intestinal". En base a esto, algunos autores han postulado que los cistoadenomas mucinosos son un tipo de teratoma monodérmico; sin embargo, la mayoría de evidencias favorecen el origen del epitelio celómico.

El tipo maligno de tumor mucinoso, se caracteriza por la estratificación aumentada de células, anaplasia e invasión del estroma.

La presencia y significado de una categoría limitrofe en los tumores mucinosos no está tan bien definida como su contraparte serosa. Uno de los problemas es que la invasión al estroma puede ser muy difícil de documentar en estas neoplasias, a pesar de un aspecto citológico y arquitectural obviamente maligno. Hart y Norris propusieron los siguientes criterios: si hay invasión incuestionable, el tumor es clasificado como carcinoma; si la invasión es

incierto, el tumor es clasificado como limitrofe cuando el epitelio tiene un espesor de menos de cuatro células y como carcinoma si tiene cuatro o más células.

Los cistoadenocarcinomas mucinosos tienden a invadir estructuras tales como intestino, pared abdominal y vejiga urinaria. A veces, masas gelatinosas de tumor dentro de un abdomen distendido pueden causar obstrucción intestinal y peritonitis. El cistoadenocarcinoma mucinoso del ovario con cistoadenocarcinoma del apéndice son la causa más común de una entidad llamada pseudomixoma peritoneal. Las metástasis a sitios distantes son poco frecuentes.

Las neoplasias endometrioides del ovario, son morfológicamente indistinguibles de los tumores endometriales primarios, de aquí su nombre. Macroscópicamente con frecuencia son quísticos, grandes y hemorrágicos y pueden contener papilas. La distinción macroscópica con los otros tumores del epitelio de superficie es difícil, aunque por regla, no contienen material mucinoso y las formaciones papilares están ausentes o no son evidentes. Aunque hay alguna sugerencia de que existen las categorías benigna y limitrofe para esta neoplasia, la mayoría pertenece a la categoría de carcinomas endometrioides. Microscópicamente la mayoría de los tumores son bien diferenciados. Los cuerpos de psammoma son excepcionales. Aproximadamente 50% de los casos tienen

focos de metaplasia escamosa, y cerca de 10% se acompañan de células estromales luteinizadas. Puede demostrarse endometriosis coexistente en 10-20% de los casos. Los tumores anteriormente conocidos como adenoacantomas y adenocarcinomas originándose de quistes endometriales son actualmente incluidos en la categoría de carcinoma endometriode. Pueden ocurrir mezclas de carcinoma endometriode con cistadenocarcinoma seroso. Las dos características ultraestructurales más notables del carcinoma endometriode son colecciones paranucleares de microfilamentos y nucleolos con aspecto de canasta de malla. Estas mismas características se observan comunmente en el adenocarcinoma de endometrio. El pronóstico de sobrevivida para pacientes con adenocarcinoma endometriode es aproximadamente el doble que para pacientes con cistoadenocarcinomas serosos y mucinosos. Se ha encontrado adenocarcinoma o adenoacantoma hasta en 14.6% de los casos de carcinoma endometriode ovárico. Lo más probable es que se trate de tumores primarios independientes. Se ha observado también hiperplasia endometrial asociada.

**TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES-ESTROMA:** Después de los cistoadenocarcinomas serosos y mucinosos en nuestra serie se encontraron los tumores de células granulosa, así como los tumores derivados de células germinales con un 12% del total de las neoplasias malignas ováricas y 1.56% de todos los tumores ováricos, correspondientes a cada uno de los grupos de tumores. En la literatura revisada se

menciona que a los tumores de células granulosas les corresponde de un 3-5% de todas las neoplasias ováricas (20,23,29,31) y un 9% de los cánceres primarios de ovario (23).

Uno de los tumores de células granulosas de nuestra serie fue bilateral (33.3%). La edad promedio fue de 39 años. En las series consultadas, se menciona que aproximadamente 5-10% de los casos son bilaterales (9, 23, 31,34). En una de las series consultadas, la edad varió de 33 a 77 años (20) y se menciona que aproximadamente el 5% son prepuberales, 55% ocurren durante el periodo de la menopausia, y un 40% son postmenopáusicos (21,31,34).

Al menos el 25% de los tumores de este grupo tienen tanto componente de células granulosas como de células tecales (20). Aunque estos tumores se asocian generalmente a hiperestrinismo, existen en la literatura informes de 31 casos de tumores de células granulosas androgénicos del ovario (9,23,29,31,34).

Los tumores de células granulosas usualmente producen grandes cantidades de estrógenos, lo cual conduce a pubertad precoz isosexual en niñas y a metrorragia debida a hiperplasia endometrial en mujeres adultas y en pacientes postmenopáusicas. Esta hiperplasia es más común y más pronunciada en los tumores de células granulosas puros que

en los tumores de células granuloso-tecales. Existen informes de asociación de tumores de células granulosa con adenocarcinoma endometrial (20,23,34) aunque este es considerado de un grado de malignidad más bajo.

Macroscópicamente, usualmente son encapsulados y tienen una superficie lisa y lobulada. Los quistes contienen un líquido mucoso. Las áreas sólidas son de color gris, pero pueden mostrar áreas de color amarillo causadas por luteinización del tumor.

Microscópicamente, las células pueden mostrar diversas disposiciones: folicular (micro y macrofolicular), trabecular, insular y difusa (sarcomatoide). En cada tumor suele encontrarse una combinación de esas disposiciones y, además de células de la granulosa existen células de la teca; cualquiera de esos dos tipos celulares puede estar luteinizado. La disposición microfolicular se caracteriza por la presencia de cuerpos de Call-Exner claramente identificables.

El diagnóstico diferencial del tumor de células granulosa debe hacerse principalmente con carcinomas ováricos sólidos pobremente diferenciados de origen en el epitelio superficial, con tumor carcinoide y con miosis estromal endolinfática. La presencia de núcleos hendidos en las células de la granulosa suele ser una característica

útil para el diagnóstico diferencial.

Respecto al pronóstico, todos estos tumores de células granulosas deben ser considerados malignos(23). Se ha observado una elevada proporción de recurrencias que ocurren después de 5,10 y aún 15 años (20,23,29,34). En nuestra serie, uno de los tumores presentaba al momento del diagnóstico invasión a vejiga urinaria, cara anterior del útero y serosa de la trompa contralateral.

**TUMORES DE CELULAS GERMINALES:** En nuestro estudio, los tumores malignos de células germinales ocurrieron con una frecuencia de un 12%, de todas las neoplasias malignas, con las siguientes proporciones: dos tumores del seno endodérmico (8%) y un disgerminoma (4%). Las edades de presentación fueron: el tumor del seno endodérmico en dos pacientes de 21 y 30 años de edad respectivamente, y el disgerminoma en una paciente de 27 años de edad. Todos fueron unilaterales. En la bibliografía consultada se menciona una frecuencia para los tumores malignos de células germinales de 2.4 a 6.5% de todos los tumores malignos de ovario (7). Se informa de una mayor frecuencia para el disgerminoma y en segundo lugar el tumor del seno endodérmico (7,23,29,34). En general se presentan sobre todo en niñas, adolescentes y mujeres jóvenes; son más frecuentes antes de los 30 años de edad y generalmente son unilaterales (7,15,23,27,29,31,34). Nuestra serie difiere

de lo anteriormente dicho únicamente en el orden de frecuencia, ya que se observó con mayor incidencia el tumor del seno endocrómico.

El disgerminoma también llamado germinoma, es el equivalente ovárico del seminoma. Aunque raro, es un tumor importante, debido a su alto grado de curación (28). Ocurre principalmente en mujeres jóvenes y aproximadamente el 80% se encuentra en pacientes de menos de 25 años de edad, encontrándose con cierta frecuencia en gónadas disgenéticas (3,15,23,28,29,31,34). El tumor es unilateral generalmente, aunque se ha informado de casos con desarrollo bilateral; Kurman y Norris encontraron bilateralidad hasta en 20% de los casos (28). Constituyen del 2 al 5% de los cánceres ováricos (23,29).

Macroscópicamente, los disgerminomas son de tamaño muy variable, algunos miden pocos centímetros de diámetro y otros llenan la cavidad abdominal. Son lisos y de consistencia sólida. Al corte, tienen color amarillo blanquecino a gris rosado y suelen ser blandos y carnosos. Histológicamente, representan formas anormales de crecimiento de la célula germinal básica. En realidad, todas las gónadas femeninas simulan microscópicamente el disgerminoma durante las primeras etapas embrionarias del desarrollo.

Microscópicamente, las células tumorales individuales del disgerminoma son uniformes y tienen núcleos grandes, uno o dos nucleolos elongados y bordes citoplásmicos pobremente definidos. En el citoplasma se puede observar glucógeno y algunas veces gotitas de grasa. Las células están dispersas en láminas o cordones separados por estroma fibroso escamoso. Ocasionalmente pueden observarse células gigantes multinucleadas que semejan sincitiotrofoblasto en estrecha proximidad a los vasos sanguíneos o a focos de hemorragia; se ha demostrado que estas células producen gonadotropina coriónica. Puede haber cambios hialinos en los vasos, infiltración linfocítica, necrosis focal y áreas de reacción granulomatosa.

Los disgerminomas son radiosensibles y frecuentemente radiocurables, aún en presencia de metastasis. La sobrevivencia de 5 años es de 70-90%.

El tumor del seno endodérmico es un tumor ovárico raro y altamente maligno. Teilum, describió originalmente este tumor como un tumor de célula germinal extraembrionaria que mostraba exceso de crecimiento del endodermo del saco vitelino y del mesoblasto extraembrionario (12). Su estructura histológica simula el seno endodérmico del saco vitelino de Duval.

Es un tumor de niñas y adultas jóvenes (edad media de 19 años). Hasta el 23% de las pacientes son prepuberales al momento del diagnóstico. Generalmente los niveles de alfa-fetoproteína sérica están elevados (7,12,29,34), y los niveles de gonadotropina coriónica son normales.

Macroscópicamente, tienen un diámetro promedio de 15 cm, una superficie externa lisa, y una superficie de corte, parcialmente quística que frecuentemente contiene focos de hemorragia y necrosis.

Microscópicamente el patrón es variable. - Hay áreas reticulares formadas por prolongaciones papilares con cuerpos de Schiller-Duval, áreas sólidas indiferenciadas y focos con un estroma denso de células fusiformes y quistes con revestimiento epitelial (patrón vitelino polivesicular). La presencia de cuerpos de Schiller-Duval es diagnóstica de tumor del seno endodérmico, pero son encontrados sólo en 75% de los casos (7). Casi en todos los tumores hay gotitas hialinas intracelulares y extracelulares PAS-positivas y algunas de ellas pueden teñirse para alfa-fetoproteína.

**TUMORES METASTASICOS:** En nuestra serie tuvimos un carcinoma metastásico de ovario cuyo primario se localizó en el estómago, correspondiéndole un 4% de todos los cánceres ováricos. Los orígenes más comunes de metástasis ováricas son el tubo digestivo y la glándula mamaria. Se usa el

epónimo tumor de Krukenberg para designar una neoplasia ovárica bilateral, prácticamente siempre de origen metastásico, caracterizada macroscópicamente por un agrandamiento multinodular de los ovarios y microscópicamente por una infiltración difusa por células en anillo de sello que contienen mucina abundante. Aunque la mayoría de los casos de tumor de Krukenberg ocurren en mujeres después de los 40 años, se han observado casos en mujeres mucho más jóvenes. En el tumor metastásico informado en este estudio la paciente tenía 36 años de edad.

## CONCLUSIONES

1.- Las alteraciones neoplásicas benignas del ovario tienen una frecuencia mayor que las alteraciones neoplásicas malignas.

2.- De las neoplasias malignas de ovario, las derivadas del epitelio superficial son más frecuentes.

3.- De las neoplasias malignas derivadas del epitelio superficial, las mucinosas fueron las más frecuentes. Esto difiere de lo revisado en la literatura donde se encontró que las serosas son más frecuentes.

4.- El segundo lugar en frecuencia lo compartieron los tumores de células granulosas y los de células germinales.

5.- Posteriormente estuvieron los tumores metastásicos (un caso con sitio primario en estómago).

6.- La edad promedio de presentación para los tumores malignos de ovario fue de 48.04 años, a diferencia de los tumores benignos en que resultó de 36.3 años.

7.- En general los resultados de nuestro estudio confirman los informes de la literatura para otros países.

## BIBLIOGRAFIA

1.- Hart, WR; Norris, HJ: Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Cancer 31:1031-1045, 1973.

2.- Mount, FM: The pathogenesis of ovarian cancer-developmental aspects and modes of spread. Int J Radiation Oncol Biol Physics 7:1087-1089, 1981.

3.- Talerman, A; Jarabak, J; Amarose, AP: Gonadoblastoma and dysgerminoma in a true hermaphrodite with a 46 XX karyotype. Am J Obstet Gynecol 140:475-477, 1981.

4.- Junqueira, LC; Carneiro, J: Histologia básica, 2a. edición, pags 437-444, 1982.

5.- Fraumeni, JF; Grundy, GW; Creagan, ET; Everson, RV: Six families prone to ovarian cancer. Cancer 36:364-369, 1975.

6.- Gondos, B: Surface epithelium of the developing ovary. Possible correlation with ovarian neoplasia. Am J Pathol 81:303-312, 1975.

7.- Friedman, M; Browde, S; Nissenbaum, MM: Germ cell tumors of the ovary. A clinical study of 15 cases. SA Med J 65:604-606, 1984.

8.- La Vecchia, C; Franceschi, S: Coffee drinking and the risk of epithelial ovarian cancer. Int J Cancer 33:559-562, 1984.

9.- Nakashima, N; Young, RH; Scully, RE: Androgenic granulosa cell tumors, of the ovary. Arch Pathol Lab Med 108:786-791, 1984.

10.- Cramer, DW; Hutchinson, GB; Welch, WR; Scully, RE; Ryan, KJ: Determinants of ovarian cancer risk. I. Reproductive experiences and family history. JNCI 71:711-716, 1983.

11.- Cramer, DW; Welch, WR: Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. JNCI 71:717-721, 1983.

12.- Maeyama, M; Tayama, Ch; Inque, S: Serial serum determination of alpha-phetoprotein as a marker of the effect of postoperative chemotherapy in ovarian endodermal sinus tumor. Gynecol Oncol 17:104-116, 1984.

13.- Waxman, M; Damjanov, I; Alpert, L; Sardinsky, T: Composite mucinous ovarian neoplasms associated with Sertoli-Leydig and carcinoide tumors. Cancer 47:2044-2052, 1981.

14.- Radisavljevic, SV: The pathogenesis of ovarian inclusion cysts and cystomas. Obstet Gynecol 49:424-429, 1977.

15.- Anteby, SO; Yosef, SM; Schenker, JG: Ovarian cancer geographical, host and enviromental factors. Arch Gynecol 234:137-148, 1983.

16.- Stadel, BV: The etiology and prevention of ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 123:772-774, 1975.

17.- Nasca, P; Greenwald, P; Chorost, S: An epidemiologic case-control study of ovarian cancer and reproductive factors. Am J of Epidemiology 119:705-712, 1984.

18.- Roth, LM; Liban, E; Czernobilsky, B: Ovarian endometrioid tumors mimicking Sertoli and Sertoli-Leydig cell tumors. Cancer 50:1322-1331, 1982.

- 19.- Venter, PF: Ovarian epithelial cancer and chemical carcinogenesis. Gynecol Oncol 12:281-285, 1981.
- 20.- Ziva, NA; Jule, K: Theca and granulosa cell tumors and endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol 10:273-278, 1980.
- 21.- Rome, RM; Fortune, DW; Quinn, MA; Brown, JB: Functioning ovarian tumors in postmenopausal women. Obstet Gynecol 57:705-710, 1981.
- 22.- Cramer, DW; Welch, WR; Cassells, S; Scully, RE: Mumps, menarche, menopause and ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 147:1-6, 1983.
- 23.- Scully, RE; Morris, JM: Patología endócrina del ovario, 1960.
- 24.- Langman, J: Embriología médica, 4a. edición, pags 244-251, 1981.
- 25.- Erhardt, K; Auer, G: Combined morphologic and citochemical grading of serous ovarian tumors. Am J Obstet Gynecol 151:356-361, 1985.

26.- Naylor, B; Choo, Y: Multiple primary neoplasms of the ovary and uterus. Int J Gynecol Obstet 20:327-334, 1982.

27.- Chaitin, BA; Gershenson, DM; Evans, HL: Mucinous tumors of the ovary. Cancer 55:1958-1962, 1985.

28.- De Palo, G; Pilotti, S: Natural History of dysgerminoma. Am J Obstet Gynecol 143:799-807, 1982.

29.-Robbins, SL; Cotran, RS: Patología estructural y funcional, 2a. edición, Edit Interamericana, Mex. 1984, pags 1185-1199.

30.- Moore, KL: Embriología clínica, 3a. edición, Edit Interamericana, Mex, pags 289-294, 1985.

31.- Novak, ER; Woodroff, JD: Patología ginecológica y obstétrica, 8a. edición, Edit Panamericana, Argentina, 1982, pags 361-545.

32.- Ross, MH; Reith, EJ: Histology a text and atlas, Harper and Row, Publishers, JB Lippincott Company, EE UU, 1985, pags 658-673.

33.- Ham, AW: Tratado de histología, 7a. edición, Edit Interamericana, Mex, 1975, pags 794-808.

34.- Rosai, J: Ackerman's Surgical Pathology, 6th edition, The CV Mosby Company, vol 2, EE UU, 1981, pg's 1011-1059.

35.- Valenzuela, S; Zárate, A; Díaz IA; Delgado UJ; Mac Gregor C: Revisión de 492 casos de neoplasias ováricas estudiadas en un periodo de 11 años. Ginec Obstet, Mex, 37:150-168, 1974.

36.- Torres-Lobatón, A; Alcántara, VA; Ramirez, GLJ; Oropeza, RG; Díaz, PR: Carcinoma del ovario. Rev Med Hosp Gral 40:359-366, 1975.

37.- Popkin, DR: Early diagnosis of ovarian cancer. CMA J 120:1106-1108, 1979.

38.- Stern, JL; Buscema, J; Rosenshein, NB; Woodroff, JD: Spontaneous rupture of benign cystic teratomas. Obstet Gynecol 57:363, 1981.

39.- Serov, SF; Scully, RE: International Histological Classification of tumors. No. 9, Histological typing of ovarian tumors, Geneva, W.H.O.

40.- Holt, JA; Caputo, TA; Kelly, KM; Greenwald, P; Chorost, S: Estrogen and progestin binding in cytotocols of ovarian adenocarcinomas. Obstet Gynecol 53:51, 1959.

41.- Lurain, JR; Piver, MS: Familial ovarian cancer. Gynecol Oncol 8:185.

42.- Hamilton, TC; Young, RC; Mc Koy, WM; Grotsinger, KR; Chu, EW; Green, JA: Characterization of a human ovarian carcinoma cell line (NIH:OVCAR-3) with androgen and estrogen receptors. Cancer Res 43:5379-5389, 1983.