



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
UNIDAD DE ONCOLOGÍA.**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**“CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES DE CÁNCER DE OVARIO ATENDIDAS
EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO”.**

PRESENTA

DR OSCAR SALVADOR SANCHEZ VASQUEZ

TITULAR

Dra. Angela Hernández Rubio

México D.F a 30 de julio 2013

Registro institucional: HJM2170/12-R



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

**DR CARLOS VIVEROS CONTRERAS
JEFE DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO.**

**DR FRANCISCO GARCIA RODRIGUEZ
JEFE DE SERVICIO ONCOLOGIA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**DR XICOTENCATL JIMÉNEZ VILLANUEVA
COORDINADOR DEL CURSO DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO.**

**DRA ANGELA HERNANDEZ RUBIO
MEDICO ASCRITO DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
ASESOR DE TESIS.**

Agradecimientos.

Agradezco a Dios por permitirme ser Médico, seguir con la especialidad en Ginecología y obstetricia y progresar en mis conocimientos y poder concluir la subespecialidad en Ginecología Oncológica.

A mis padres y mis hermanos por el apoyo incondicional en mi camino desde el inicio de mis estudios en Medicina hasta llegar a la Oncología y por su apoyo en los buenos y malos momentos afrontados en mi preparación.

Al Dr Francisco García Rodríguez, a la Dra Rebeca Gil, a la Dra Angela Hernández Rubio, al Dr Xicotencatl Jimenez Villanueva, al Dr Armando Ramírez Ramírez, Dr Francisco Varelas Riojano, a la Dra Cristina Alvarado y Leticia Oliveros por darme la oportunidad de llevar mis estudios de subespecialidad en Oncología, ayudarme a ser mejor ser humano y un mejor médico y recordar que la medicina aun tiene ese lado, humano, de conciencia y respeto por el paciente, el cual es por quien nos preparamos y tratamos de ser mejores, por enseñarme, adiestrarme y compartir todos sus conocimientos y experiencias.

A los pacientes del Hospital Juárez por ser una fuente inagotable de estudio, y conocimiento.

Resumen.

Sánchez V. O, Hernández R.A. "Caracterización epidemiológica de pacientes con cáncer de ovario atendidas en el H. Juárez de México". Hospital Juárez de México, SSA, México. D.F.

Introducción. El cáncer epitelial de ovario (CEO) representa la tercera neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial con 225,500 casos nuevos y 140,200 muertes en 2008,¹ de éstas, 50% se presentaron en países desarrollados.² En México, en 2003, se registraron más de 4,000 casos nuevos y representó la cuarta causa de muerte por cáncer en la población femenina.³ La edad promedio de diagnóstico es entre los 50 y 70 años de edad. El CEO es una neoplasia en la que cerca de 80% de los casos responde al tratamiento primario, presentando alta frecuencia de recaída (entre 60-70% de las pacientes),⁴ esto debido a que aproximadamente 75% de los casos se diagnostica en estadios III y IV,⁵ favorecido por sintomatología poco específica y falta de estudios de tamizaje, factores que dificultan el diagnóstico oportuno. La supervivencia global (SG) del CEO se incrementó de 37% (1975-1977) a 46% (1996-2004), debido a cirugía y quimioterapia más efectivas.² Se alcanzó una mediana de supervivencia entre 24 a 60 meses, influida básicamente por el volumen de la enfermedad presentado al momento del diagnóstico; la supervivencia media posterior a la recaída es de dos años aproximadamente.⁶

Metodología. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, teniendo como población a las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, del servicio de oncología. Se realizó la revisión de expedientes de las pacientes seleccionadas. Se obtuvieron los datos correspondientes a edad, antecedentes familiares, exposición a alcohol, tabaco, así como los antecedentes de ritmo menstrual, gestas, así como el tipo histológicos de las pacientes con cáncer de ovario, si el tumor en la primera cirugía fue resecable o no, así como si la lapa fue con citorreducción óptima, el tratamiento adyuvante y la recaída.

Resultados. Se incluyeron en el estudio un total de 170 pacientes con el dx de masa anexial, de las cuales 85 tuvieron un resultado negativo a malignidad y 85 pacientes las cuales 70 tienen el dx de cáncer de ovario y 15 con teratoma maduro. De las 70 pacientes EL 35.29% el tipo histológico fue seroso papilar, 9.41% endometriode, 3.52% células claras, tumores germinales 3.52%, estromales 5.88% y limítrofes en 16.47%. El 47.69% de las pacientes se encontraban en el estadio I, 4.61% en el estadio II, 38.46% en estadio III y 9.23% en estadio IV. Se documentaron 7 recaídas, con un intervalo de tiempo el mínimo de 7 meses y un máximo de 2 años.

Conclusiones. La mitad de las pacientes enviadas a la consulta del servicio de ginecología-oncológica, con el diagnóstico de masa anexial tienen resultado positivo a malignidad, sigue siendo un reto para el clínico, el poder determinar cual lesión puede ser maligna. Y es hasta quirófano donde se conoce el diagnóstico así como el plan a seguir, el tipo histológico más común es el seroso papilar, el tumor limítrofe tiene un porcentaje considerable si se compara con la literatura y nuestras pacientes tienen un porcentaje considerable cercano al 50% de encontrarse en estadios temprano y por lo tanto esto mejora el pronóstico en nuestras pacientes, se deberá de considerar el seguimiento para valorar las recaídas, así como el período libre de enfermedad y la sobrevida y valorar el impacto de seguir enviando a las pacientes con masa anexial a lapa con eto directamente a oncología.

Abstrac

V. Sánchez O, Hernández R.A. "Epidemiology of ovarian cancer patients treated at the H. Juárez of Mexico ". Hospital Juárez de Mexico, SSA, Mexico. DF

Introduction. Epithelial ovarian cancer (CEO) is the third most common gynecologic malignancy worldwide with 225,500 new cases and 140,200 deaths in 2008.¹ Of these, 50% occurred in countries desarrollados.² In Mexico, in 2003, there were more 4,000 new cases and represented the fourth leading cause of cancer death in the population femenina.³ The average age of diagnosis is between 50 and 70 years of age. The CEO is a neoplasm in which about 80% of cases respond to primary treatment, showing high frequency of relapse (between 60-70% of patients),⁴ this because approximately 75% of cases are diagnosed in stages III and IV, five favored by lack of specific symptoms and screening studies, factors that hinder timely diagnosis. Overall survival (OS) of the CEO increased from 37% (1975-1977) to 46% (1996-2004) due to chemotherapy plus surgery and efectivas.² was achieved median survival of 24-60 months mainly influenced by the volume of disease at diagnosis presented, the median survival after relapse is two years aproximadamente.⁶

Methodology. We performed an observational, retrospective, with the population of patients diagnosed with ovarian cancer, the oncology service. Review was performed of patients seleccionadas. Se expedientes obtained the data for age, family history, exposición alcohol, snuff, and history of menstrual rhythm, deeds, as well as the histological type of ovarian cancer patients if the tumor at first surgery was resectable or not, and whether the lape was with optimal cytoreduction, adjuvant treatment and relapse.

Results. Were included in the study a total of 170 patients with adnexal mass dx, of which 85 had a negative result to malignancy and 85 patients of which 70 have the dx ovarian cancer and 15 with mature teratoma. Of the 70 patients THE 35.29% histological type was papillary serous, endometrioid 9.41%, 3.52% clear cell, germ cell tumors 3.52%, 5.88% and neighboring stromal in 16.47%. The 47.69% of the patients were in stage I, 4.61% in stage II, stage III 38.46% and 9.23% in stage IV. 7 relapses were documented with a minimum time interval of 7 months and a maximum of two years.

Conclusions. Half of the patients submitted to the consultation of the gynecology-oncology, with the diagnosis of adnexal mass have tested positive for malignancy, remains a challenge for the clinician, to determine which lesion may be malignant. And it is up to the operating room where the diagnosis is known as well as the plan to follow, the most common histologic type is the serous papillary borderline tumor has a significant percentage when compared with literature and our patients have a significant proportion of about 50% being in early stages and therefore this improves prognosis in our patients, we must consider the monitoring to assess relapses, as well as disease-free period and survival and assess the impact of longer send patients with mass adnexal to lape with eto directly to oncology.

INDICE

	Pagina
1. MARCO TEORICO	7
2. FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA.....	14
3. METODOLOGIA.....	15
4. RESULTADOS.....	18
5. DISCUSIÓN.....	24
5. CONCLUSIONES.....	27
7. BIBLIOGRAFIA	29

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN.

El cáncer epitelial de ovario (CEO) representa la tercera neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial con 225,500 casos nuevos y 140,200 muertes en 2008,¹ de éstas, 50% se presentaron en países desarrollados.² En México, en 2003, se registraron más de 4,000 casos nuevos y representó la cuarta causa de muerte por cáncer en la población femenina.³ La edad promedio de diagnóstico es entre los 50 y 70 años de edad. El CEO es una neoplasia en la que cerca de 80% de los casos responde al tratamiento primario, presentando alta frecuencia de recaída (entre 60-70% de las pacientes),⁴ esto debido a que aproximadamente 75% de los casos se diagnostica en estadios III y IV,⁵ favorecido por sintomatología poco específica y falta de estudios de tamizaje, factores que dificultan el diagnóstico oportuno.

La supervivencia global (SG) del CEO se incrementó de 37% (1975-1977) a 46% (1996-2004), debido a cirugía y quimioterapia más efectivas.² Se alcanzó una mediana de supervivencia entre 24 a 60 meses, influida básicamente por el volumen de la enfermedad presentado al momento del diagnóstico; la supervivencia media posterior a la recaída es de dos años aproximadamente.⁶

En la actualidad se conoce más sobre la correlación histológica y la expresión molecular de estas neoplasias, lo que distinguirá las diferentes respuestas obtenidas con quimioterapia, facilitando la exploración del uso de tratamientos dirigidos a dianas moleculares.⁷

ANTECEDENTES.

FACTORES DE RIESGO, TAMIZAJE Y ESTUDIOS DE IMAGEN PREOPERATORIOS.

Se considera que 90% de los casos de CEO son esporádicos y 10% se debe a causas genéticas, las mutaciones más frecuentes son de los genes BRCA1 y BRCA2, lo que confiere un riesgo de neoplasia de 39 a 46% y 12 a 20%, respectivamente. A continuación se enlistan los factores de riesgo del CEO hereditario y no hereditario.

Riesgos hereditarios:

- Mutaciones BRCA 1 y BRCA 2. ° Riesgo de CO de 27-44%, comparado con 1-4% en población general.8
- Síndrome mama-ovario. ° Riesgo de CO de 10-44%.9
- Síndrome Li-Fraumeni.
- Síndrome de Lynch. ° Riesgo de CO de 9-12%.10
- Población judío-ashkenazi ° Riesgo de CO de 16-60%.11
- Historia familiar de cáncer de mama, ovario o colon. ° Riesgo de CO de 9%.12
- Dos familiares en primer grado con cáncer de mama u ovario, y uno menor de 50 años al momento del diagnóstico. ° OR 2.90 (IC 95% 1.92-4.36).13
- Un familiar con cáncer de mama unilateral menor de 40 años; bilateral, menor de 30 años. ° OR 1.35 (IC 95% 1.03-1.78).13
- Un familiar varón con cáncer de mama.

Riesgos no hereditarios:

- Edad: 45 a 60 años.
- Menarca temprana. ° RR 1.0 (IC 95% 0.6-1.3).14
- Menopausia tardía. ° RR 2.5 (IC 95% 1.1-5.8).14
- Nuliparidad. ° El embarazo reduce el riesgo de CO (OR0.78 por cada embarazo a término). La nuliparidad tiene un RR 1.7 (95% IC 1.1-2.6).14,15
- Historia personal de cáncer de mama.
- Tratamiento por esterilidad sin embarazo a término. ° El uso de citrato de clomifeno se asocia con un RR de 2.3 (IC 95% 0.5-11.4) comparado con mujeres infértiles que no lo utilizan. 16,17
- Obesidad. ° RR 2.05 en mujeres con alto IMC (> 30) después de los 18 años.18
- Uso de terapia de reemplazo hormonal por más de cinco años. ° RR 1.5 (IC 95% 0.9-2.6).14
- Tabaquismo. ° OR 1.0.19
- Uso de talco y exposición a asbesto. ° Uso diario de talco RR 1.3 (IC 95% 0.8-1.9).14

TAMIZAJE

El tamizaje en esta neoplasia no es universalmente aceptado, ya que la sensibilidad y especificidad de los estudios es baja. Se considera que los mejores métodos de diagnóstico son el ultrasonido transvaginal y la determinación de CA-125 sérico. Sin embargo, la determinación de CA-125 sérico tiene sus limitaciones, pues aunque con frecuencia se encuentran valores elevados en el CEO avanzado, en el EC I solamente se eleva en 50% de los casos, además de que cuenta con baja especificidad, ya que varias patologías pueden elevar su valor (Tabla 1). Las mediciones del valor de CA-125 en una paciente a lo largo del tiempo parecen mejorar la estimación del riesgo de CEO.²⁰

Tabla 1 Condiciones asociadas con elevación del valor de Ca 125

Cáncer de ovario
Cáncer de endometrio
Cáncer de mama
Cáncer de colon
Cáncer de pulmón
Endometriosis
Hepatitis
Pancreatitis
Enfermedad pélvica inflamatoria
Embarazo
Peritonitis
Menstruación
Cirugía abdominal

El ultrasonido transvaginal es superior al ultrasonido abdominal para la visualización de la estructura y tamaño ováricos de una manera detallada. Gracias a estudios realizados en pacientes sanas, se estableció que el límite superior normal del volumen ovárico es de 20 cm³ en mujeres premenopáusicas y 10 cm³ en mujeres posmenopáusicas. Además de la evaluación del tamaño ovárico, se toman en cuenta características morfológicas del mismo para diferenciar masas benignas de malignas.²² En un estudio donde se utilizaron datos como volumen ovárico, características de la pared quística y la presencia de septos para calcular riesgo de malignidad, la sensibilidad (S) fue de 89% y la especificidad (E) de 70%.²⁰ Un resultado de cinco puntos o superior en esta escala es sugestiva de CO (S 89%, E 70% y VPP 46%).²⁰ Con este fin, también se ha empleado el Índice de Jacobs basado en la edad, ultrasonido pélvico, estado menopáusico y determinación del CA-125.²³

ESTUDIOS DE IMAGEN PREOPERATORIOS

Los estudios de imagen preoperatorios que se realizan a una paciente con sospecha clínica de CEO son los siguientes:

- TAC con contraste endovenoso. Se prefiere para enfermedad extraovárica maligna por su alta sensibilidad (90%), especificidad (88.76%), VPP (78.26%) y VPN (95.18%).
- RMN Indicada en la paciente embarazada, alérgica al medio de contraste o con pobre función renal. Útil en el diagnóstico diferencial de lesiones persistentes indeterminadas (S90% y E 95%).
- PET Actualmente no recomendado como estudio preoperatorio.

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO Y MOLECULAR EN CANCER DE OVARIO

Los tipos histológicos de cáncer epitelial de ovario (CEO) más comunes son seroso papilar, endometriode, mucinoso y de células claras; los menos comunes son los de células transicionales, epidermoides e indiferenciados.²⁴ En la actualidad, se pretende clasificar a los carcinomas de ovario, correlacionando su estructura morfológica y molecular, resultando así las diferentes variedades agrupadas en el tipo I y tipo II, con algunas excepciones, como los carcinomas de células claras⁷ (Cuadro 3). En estudios futuros esta división permitirá incrementar el conocimiento acerca de la patogénesis del carcinoma ovárico.²⁵ En el caso de los carcinomas serosos papilares, se propone gradificarlos en alto y bajo grado (Tabla 2). Para ello, se utiliza el método propuesto por el grupo del MD Anderson, el cual se basa en el número de mitosis y en el pleomorfismo nuclear:²⁶

- Bajo grado. Pleomorfismo leve a moderado, y menos o hasta 12 mitosis por diez campos de 400x.
- Alto grado. Pleomorfismo marcado y más de 12 mitosis por diez campos de 400x. En este caso, los de bajo grado se incluyen en el tipo I y los de alto grado en el tipo II. Respecto a la variedad endometriode, se utiliza el sistema de la FIGO para esta estirpe del carcinoma de endometrio, esto es, tres grados dependiendo del porcentaje de áreas sólidas y el pleomorfismo nuclear:
 - Grado 1. Menos de 5%.
 - Grado 2. De 5 a 50%.
 - Grado 3. Más de 50% de áreas sólidas.

Tabla 2. Clasificación de tumores de ovario basada en mutaciones genéticas y conducta biológica.

Tipo I	Tipo II
<ul style="list-style-type: none">• Serosos papilares de bajo grado.• Endometrioides grado 1 y 2.• Mucinosos.• Tumores mixtos mullerianos.	<ul style="list-style-type: none">• Serosos papilares de alto grado.• Endometrioides grado 3.• Carcinomas indiferenciados.

En algunos estudios los grados 1 y 2 tuvieron mejor pronóstico que el grado 3. Los dos primeros entran en la categoría de carcinomas de tipo I y el grado 3, en el tipo II de CO (Tabla 3).^{26,27}

Tabla 3. Comparación entre tumores de bajo-alto riesgo.

Grado	KRAS/BRAF	TP53	Edad de presentación	Respuesta a platino
Bajo	Mutado	Nativo	Media 43 años	Resistente
Alto	Nativo	Mutado	Media 63 años	Sensible

Los carcinomas de células claras que no corresponden a ninguno de los dos tipos del CEO se consideran de alto grado, excepto el que se origina en un contexto adenofibromatoso, considerado por varios autores como de bajo grado, pues su comportamiento es menos agresivo.⁷

Los carcinomas mucinosos no se correlacionan con el pronóstico. Se identifica el patrón expansivo, o confluyente, y el infiltrativo; se asocia a mejor supervivencia y menor recurrencia cuando se trata de patrón confluyente, se recomienda registrar en el informe histopatológico el tipo de infiltración.

²⁶ Todos los carcinomas mucinosos entran en el tipo I. Los carcinomas transicionales se reportan igual que los carcinomas uroteliales: de alto y bajo grado.

- Bajo grado. Células con pleomorfismo leve, alteraciones sutiles en la polaridad y escasas mitosis.
- Alto grado. Pleomorfismo marcado, evidente pérdida de la polaridad y abundantes mitosis atípicas.

Son pocos los casos de esta estirpe; dependiendo el grado se clasifican como tipo I o II. Otros tipos histológicos como el carcinoma indiferenciado y el tumor mixto mulleriano son considerados de alto grado y se incluyen en el tipo II.

ESTUDIOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA CÁNCER DE OVARIO

Las dos indicaciones más importantes para realizarlos son el diagnóstico diferencial entre neoplasias epiteliales y otros primarios de ovario (germinales o tumores del estroma), y entre tumores primarios y extraováricos. El panel de inmunohistoquímica es amplio y dependerá del tipo histológico y diagnóstico diferencial para realizar los marcadores adecuados.²⁸

FACTORES PRONÓSTICOS MOLECULARES EN CÁNCER DE OVARIO (PROTEÓMICA)

Aunque el tratamiento inicial con platinos y taxanos resulta exitoso para 80-90% de las pacientes, la mayoría se volverá resistente a varios agentes quimioterapéuticos. Al momento no existen marcadores moleculares validados que identifiquen grupos asociados al pronóstico.^{29,30} Dentro de los factores que complican la interpretación de

los datos se encuentran: heterogeneidad de los tumores, tamaño de la población estudiada y diferentes técnicas de procesamiento de las muestras.

Existen estudios de expresión génica mediante microarreglos que intentan dar un perfil pronóstico para CEO; sin embargo, no han sido validados para su aplicación clínica.³¹ Se han buscado microARN asociados a sensibilidad a la quimioterapia, lo cual se utilizaría como biomarcador y modulador de sensibilidad al tratamiento.³¹⁻³⁴ Hay estudios que demostraron una relación entre los polimorfismos de las enzimas GSTM1-T1 y pobre pronóstico en CEO avanzado en pacientes tratadas con quimioterapia basada en platino/paclitaxel. Asimismo, se han encontrado polimorfismos de resistencia a multidrogas-1 (mdr-1) asociados a resistencia al tratamiento con paclitaxel. La presencia de polimorfismos en el gen XPD, miembro de la vía de reparación de nucleótidos, afecta positivamente la respuesta a la terapia con carboplatino/paclitaxel.³⁵

ETAPIFICACIÓN DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

Etapificación en cáncer de ovario La etapificación es establecida por la FIGO.³⁸ También se cuenta con el sistema TNM; el primer sistema es el más utilizado. El CEO se origina de la superficie epitelial y su diseminación puede ser por extensión local, diseminación transcelómica y diseminación a los ganglios pélvicos y paraórticos. El tratamiento estándar recomendado incluye cirugía primaria con fines de diagnóstico, etapificación y citorreducción, seguido de quimioterapia adyuvante.

Tabla 4 Etapificación del cáncer epitelial de ovario, según la FIGO.

Estadio	Descripción
I	Tumor limitado a los ovarios (uno o ambos)
Ia	Tumor limitado a un ovario, con cápsula intacta, sin tumor en la superficie ovárica, no células malignas en el líquido de ascitis o lavado peritoneal.
Ib	Tumor limitado a ambos ovarios, con cápsula intacta, sin tumor en la superficie ovárica, sin células malignas en el líquido de ascitis o lavado peritoneal.
Ic	Tumor limitado a uno o ambos ovarios con cualquiera de los siguientes hallazgos: ruptura capsular, tumor en la superficie ovárica, lavado peritoneal o líquido de ascitis con células malignas.
II	Tumor que involucra a uno o ambos ovarios con extensión pélvica.
IIa	Extensión y/o implantes en el útero y/o salpinges
IIb	Extensión y/o implantes en otros tejidos pélvicos.
IIc	Extensión pélvica y/o implantes con células malignas e ascitis o lavado peritoneal.
III	Tumor que envuelve uno o ambos ovarios con metástasis peritoneal confirmado microscópicamente fuera de la pelvis.
IIIA	Metástasis peritoneal microscópica fuera de la pelvis.
IIIB	Metástasis peritoneal macroscópica fuera de la pelvis de 2 cm o menos.
IIIC	Metástasis peritoneal fuera de la pelvis con tamaño mayor a 2 cm y/o metástasis a ganglios linfáticos regionales.
IV	Metástasis a distancia.

Tabla 5
Distribución de la frecuencia y supervivencia a cinco años de acuerdo con EC.

EC	Distribución	Supervivencia a cinco años(%)
I	20	90
II	10-15	80
III	45	20-30
IV	15	5-20

El objetivo de la cirugía primaria es remover la totalidad del tumor macroscópico (citorreducción).^{36,37} La etapificación quirúrgica completa es obligada, con el fin de mejorar el pronóstico y el tratamiento debe realizarse siguiendo los lineamientos de la FIGO, llevada a cabo por un cirujano oncólogo o ginecólogo oncólogo con experiencia.³⁸ La evidencia de la literatura demuestra que cuando el procedimiento quirúrgico inicial lo realiza un cirujano no oncólogo la cirugía resulta inadecuada en 75% de los casos.³⁹

FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA

Planteamiento del problema:

Los datos epidemiológicos de consulta son los referidos en la literatura de países industrializados y no contamos con datos epidemiológicos de nuestra población. El Hospital Juárez es un centro de referencia de tercer nivel por lo que los datos que reportemos serán confiables de nuestra población en México y por lo tanto poder comprar los datos arrojados en el presente estudio y determinar que tan semejantes son con respecto a lo que se refiere en la literatura.

Hipótesis.

“ Las pacientes con cáncer de ovario del Hospital Juárez de México, tienen características epidemiológicas diferentes a las que se reporta en la literatura”

Objetivos.

Generales.

Reportar factores de riesgo presentes en pacientes con cáncer de ovario.

Secundarios.

Reportar características sociodemográficas de pacientes con cáncer de ovario.

Reportar el tipo histológico mas frecuente.

Reportar el tiempo de diagnóstico.

Reportar los factores asociados al retraso en el diagnóstico.

METODOLOGIA

Tipo de estudio.

Observacional, descriptivo, retrospectivo.

Grupo de estudio.

Pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario manejadas en la Unidad de Oncología del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido de Mayo 2010 a Mayo del 2012.

Tamaño de la muestra.

170 pacientes.

Análisis estadístico.

Medidas de tendencia central. Promedio, media.

Criterios de inclusión.

Pacientes que tiene el diagnóstico histopatológico de cáncer de ovario.

Cualquier estadio.

Pacientes con expediente completo.

Criterios de exclusión.

Pacientes que no cuenten con expediente completo.

Pacientes que tengan tratamiento neoadyuvante.

ANALISIS DE DATOS

Variable dependiente.

Cáncer de ovario.

Variables independientes.

- 1 Edad
- 2 Antecedentes heredofamiliares.
- 3 Ocupación.
- 4 Escolaridad
- 5 Tabaquismo
- 6 Alcoholismo
- 7 Menarca.
- 8 Menopausia
- 9 Número de embarazos.
- 10 Método anticonceptivo.
- 11 sintomatología
- 12 hallazgos físicos
- 13 Tipo histológicos de cáncer.
- 14 Concentración de Ca 125, y en caso necesario DHL, AFP y HGC.
- 15 Alteraciones usg.

Consideraciones éticas.

Sin consideraciones éticas

Costo

Sin costo

Recursos humanos.

Dr Oscar Salvadr Sánchez Vásquez residente de tercer año de la especialidad de Ginecología oncológica.

Dra Angela Hernández Rubio, médico ascrito al servicio de Oncología,

Recursos físicos.

Expedientes clínicos de las pacientes con dx de masa anexial del servicio de oncología.

Hojas de recolección de datos.

Computadora de escritorio.

Papelería aportada por investigador.

5 lápices, 5 plumas negras, 1 corrector, 1 caja de marcadorres, una caja de post-it, 1 paquete de separadores de hojas, 2 usb, 5 cd.

RESULTADOS

De las 170 pacientes estudiadas, 70 tienen un resultado positivo a malignidad, además de que 15 pacientes más tenían el diagnóstico de teratoma maduro, las otras 85 pacientes tuvieron un resultado negativo a malignidad. En la tabla 1 se presentan las características generales.

La edad promedio de las pacientes con cáncer de ovario fue de 46.5 años, con una edad máxima de 78 años y una mínima de 18 años.

El 78.82% de las pacientes se dedican al hogar, el 14.11% son empleadas y el resto son comerciantes y estudiantes.

El 43.5% de las pacientes tienen nivel socioeconómico bajo, 56.47 % de las pacientes son de nivel medio.

El 37.6% de las pacientes tienen educación primaria, 36.4% educación secundaria, 8.2% de las pacientes tienen educación preparatoria, 7% de las pacientes tienen licenciatura y 10.5% son analfabetas.

El 50.58% de las pacientes son casadas, 30.58% son solteras, 12.94% se encuentran en unión libre.

Tabla 1. Características generales.

Características	Frecuencia n(85)
Edad (años)	46.5 (78-18)
Ocupación	
Hogar	67 (78.82)
Empleada	12 (14.11)
Nivel socioeconómico	
Bajo	37 (43.5)
Medio	48 (56.4)
Escolaridad	
Primaria	32 (37.6)
Secundaria	31(36.47)
Preparatoria	7 (8.2)
Licenciatura	6 (7)
Analfabeta	9 (10.5)
Estado civil	
Casada	43 (50.58)
Soltera	26 (30.58)
Unión libre	11 (12.94)
Menarca	12.7 (9-17)
Ciclos menstruales	
Regulares	77(90.58)
Irregulares	8(9.41)

*Se reportan frecuencias y porcentajes en las variables cualitativa y las cuantitativas en promedio y rango

El 16.47% de las paciente cuentan con antecedente familiares de ca de mama, colon y otras, el 83.52% de las pacientes no tienen antecedentes familiares.

En cuanto a los antecedentes propios de la paciente el 4.7% tienen DM, 10.58 son hipertensas, ambas enfermedades se presentan en 3.52%, con antecedentes de infertilidad y endometriosis el 2.35% y 78.82% no cuentan con antecedentes personales patológicos.

En cuanto a la exposición a alcohol el 18.82% de las pacientes refiere ingesta de bebidas alcohólicas sin llegar a la embriaguez, únicamente dos pacientes refiere antecedente de ingesta por 8 y 14 años hasta llegar a la embriaguez.

Con la exposición al tabaco, este es utilizado por 22.35% de las pacientes, con un promedio de 2 a 10 cigarrillos al día, solo dos pacientes refieren una cajetilla diaria por 10 y 5 años. Sin exposición al tabaco en un 77.64%.

La menarca se presentó en las pacientes con un promedio de 12.7 años, con una edad máxima de 17 años y una mínima de 9.

En cuanto a los ciclos menstruales, el 90.58% de las pacientes tienen ciclos regulares y 9.41% tiene ciclos irregulares.

La distribución por número de embarazos fue nuligestas de 28.23%, gestas de 1 a 3 el 47.05%, multigesta el 24.7%.

Lactancia materna 63.52% vs 36.47% de pacientes que no la llevaron a cabo.

Pacientes menopaúsicas 49.41%, las pacientes menstruantes fueron el 50.58%, siendo una paciente de 55 años, la de mayor edad de su menopausia y la de menor edad de 30 años.

En cuanto al método de planificación familiar, el 94.11% de las pacientes no utilizan algún método, los hormonales son utilizados en el 1.17% de las pacientes, el DIU en un 2.35%, otb en el 2.35%.

Los síntomas con los cuales se presentan las pacientes con cáncer de ovario, es distensión abdominal en 48.23%, dolor pélvico 15.29%, dolor abdominal en 12.94%, abdomen agudo 9.41%, hiperpolimenorrea 9.41%, cambios en el hábito intestinal 2.35%, disnea 2.35%, esto se observa en la tabla 2.

Tabla 2 Sintomatología mas común*

Característica	Frecuencia n= 85
Distensión abdominal	41 (48.23)
Dolor pélvico	13 (15.29)
Dolor adominal	11 (12.94)
Abdomen agudo	8 (9.41)
Hiperpolimenorrea	8 (9.41)
Cambios en el hábito intestinal	2 (2.35)
Disnea	2 (2.35)

*Se reportan frecuencias y porcentajes en las variables cualitativa.

En los hallazgos en la exploración física el hallazgo principal fue el tumor abdominal en un 35%, tumor pélvico en un 31%, ascitis en 5.88%, abdomen agudo 3.52%, nódulos en vagina 1.17%, derrame pleural en 1.17%, sin tumor palpable en 3.52% de las pacientes, se observa en la tabla3.

Tabla 3 Hallazgos en la exploración física *

Características	Frecuencia n = 85
Tumor abdominal	30 (35)
Tumor pélvico	26 (31)
Ascitis	5 (5.8)
Abdomen agudo	3 (3.5)
Nódulos en vagina	1 (1.17)
Derrame pleural	1 (1.17)
Sin tumor palpable	3 (3.5)

▪ Se reportan frecuencias y porcentajes en las variables cualitativa.

De los 85 pacientes se encontró que 67 (78.82%) tenían el diagnóstico inicial de masa anexial y 18 pacientes (21.17%) fueron enviadas inicialmente con el dx de cáncer de ovario.

Los hallazgos en el ultrasonido fueron desde lesiones simples en 3 pacientes 3.52%, lesiones complejas que incluyen septos, vegetaciones, contenido sólido en 64 pacientes (75.29%) y este estudio no se realizó en 18 pacientes (21.17%).

El marcador tumoral, Ca 125, en las pacientes que se presentaron con cáncer epitelial de ovario, 55 pacientes, de estas 15(27.27%) presentaron cifras normales de marcador.

De las pacientes que se llevaron a LAPE, se pudieron resear en un 58 pacientes 68.23%, y 27 pacientes (31.76%) fue un tumor inicialmente irreseable, además en se llevó a una lape diagnóstica en 47 pacientes 55%, LAPE citorreductora en 33 pacientes (38.82%) y en 5 pacientes 5.88%, no se realizó una laparotomía, una paciente con líquido pleural positivo, dos se les realizó un rutina de ovario fuera de la unidad, en dos pacientes se llegó al diagnóstico mediante biopsia guiada por TAC.

En la tabla 4 observamos el tipo histológico de las pacientes con cáncer de ovario, se encuentra que 30 pacientes el 35.29% son de estirpe seroso papilar, 14 pacientes (16.47%) son de tipo limítrofe, 8 pacientes(9.41%) el tipo histológico es endometriode, 3 pacientes (3.52%) son células claras, tumores germinales en 3 pacientes 3.52%, estromales en 5 pacientes 5.88%. Existe un subgrupo de pacientes que se llevó a lape y que se reportaron como teratoma maduro en 15 pacientes 17.64%, sin embargo uno de estos casos, se reportó como teratoma quístico con transformación maligna, consistente con carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado.

Tabla 4 Distribución de estirpes histológicas*

Tipo histológico	Frecuencia n = 85
Seroso papilar	36 (42.35)
Endometrioide	9 (10.58)
Células claras	4 (4.7)
Limítrofe	15 (17.64)
Geminales	3 (3.52)
Estromales	3 (3.52)
Teratoma maduro	15 (17.64)

*Se reportan frecuencias y porcentajes en las variables cualitativa.

En cuanto a la etapificación 33 pacientes 47.14% se encuentran en el estadio I, 4 (5.71%) en estadio II, 26 pacientes en estadio III (37.14%) y 7 pacientes (10%) en estadio IV. De estos grupos se subdividen el estadio I en la 22 pacientes (67.74%), Ib 1 pacientes (3.22%), Ic 9 (29.03%). ECII se subdivide en IIA, IIB y IIC, el primero con dos pacientes y los otros dos con una paciente por subgrupo. EC III en IIIA con un pacientes (4%), IIIB ningún pacientes y IIIC 25 pacientes (96%).

Tabla 4. Estadios Clínicos*

Estadio	Frecuencia n=70
EC I	33 (47.14)
EC II	4 (5.71)
ECIII	26 (37.14)
EC IV	7 (10%)

*Se reportan frecuencias y porcentajes en las variables cualitativa.

Lo anterior hace un total de 70 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario y 15 adicionales son teratomas. De las pacientes con cáncer de ovario y que eran candidatas a quimioterapia se aplicó en 41 pacientes, de las cuales 39 se les aplicó carboplatino-paclitaxel, una paciente con platino-ciclofosfamida y una paciente con tamoxifeno. Se llevó a respuesta clínica completa a 24 pacientes, 8 con respuesta clínica parcial y una paciente con respuesta estable, 27 pacientes se llevaron a lape de intervalo de estas 17 tuvieron citorreducción óptima y 10 citorreducción subóptima. De las 70 pacientes a las cuales se le dejó tanto en observación como con quimioterapia, se documentó una recaída en 7 pacientes, de las cuales 4 tenían un estadio IIIC, una con Ia y una con estadio IV. A estas pacientes se les ofreció tratamiento de segunda línea con cisplatino-gemcitabine(2), cisplatino-ciclofosfamida (1), RT una paciente y una paciente con 5-FU-cisplatino, Etoposido-platino en una paciente por las comorbilidades que presentaba, y una paciente no se le dio tratamiento, porque se perdió en su seguimiento. El tiempo en el cual se presentaron las recaídas fue un mínimo de 7 meses y un máximo de 2 años.

DISCUSIÓN

La edad de presentación en las pacientes con cáncer de ovario fue de 46 años en promedio, esta reportado en la literatura el principal grupo afectado es de las pacientes posmenopáusicas por arriba de los 60 años, aunque existen otros grupos afectados como el de 50 a 54 años y el segundo de 45 a 49 años, aunque en nuestras pacientes vemos que el cáncer de ovario se esta presentado a edades de menos de 40 años, y este tipo de casos se presentarán con mayor incidencia.

De las pacientes que tenían el diagnóstico de cáncer de ovario el 78% de estas no tenía algún antecedente personal patológico de importancia, el resto tienen antecedente de ser diabéticas, hipertensas o ambas.

Las pacientes con cáncer de ovario, el 18 % tiene exposición al alcohol y 22% al tabaco, esto por el tipo de paciente que acude a nuestro servicio, ya que la mayoría de ellas son de provincia y el acceso a este tipo de sustancias contrasta con las pacientes de la ciudad o de países industrializados. El promedio de edad de la menarca es de 12.7 años en las pacientes con cáncer de ovario, el 90.58% de las pacientes tienen ciclos regulares, las pacientes nuligestas son el 28.23%, las pacientes menopausicas son el 49.41%, lo anterior nos brinda un panorama sobre los ciclos ovulatorios en las pacientes y que en una tercera parte de las pacientes no hay interrupción del estímulo inflamatorio sobre la superficie ovárica y como la mitad de nuestras pacientes son menopausicas, lo cual implica el que las pacientes presentan una masa anexial y por lo tanto cuentan con la indicación para llevarlas a una laparotomía exploradora.

El 94% de las pacientes no refieren la utilización de un método de planificación familiar, este parámetro es de importancia ya que en la literatura se comenta que la utilización de anticonceptivos hormonales es un factor protector contra el cáncer de ovario. Y esto nos muestra como las pacientes que tiene cáncer de ovario, no tienen el factor protector de los hormonales. El 63% de las pacientes refiere haber lactado a sus hijos, lo cual no se muestra como un factor protector, aunque lo que si faltó determinar el tiempo de lactancia.

Los síntomas con los cuales se presentan las pacientes con cáncer de ovario, son referidos en la literatura como inespecíficos, sin embargo en nuestras pacientes el síntoma más común fue distensión abdominal en prácticamente la mitad de las pacientes, el dolor pélvico y abdominal se presentó en un 30%, alteraciones en el ciclo menstrual en el 9.41%, así como cuadros de abdomen agudo en el 9.41%, presentándose cambios en el hábito intestinal en el 2.35%, esto es de importancia ya que en la consulta hay pacientes las cuales refiere distensión abdominal, pasándose en ocasiones por alto lo referido por las pacientes, presentándose en segundo lugar el dolor pélvico-abdominal, también en ocasiones desestimado por parte del clínico en las pacientes. Y aunque en las pacientes que presentaron un resultado negativo a malignidad la sintomatología fue la misma, el porcentaje de pacientes que se les inicia el estudio para masa anexial y que se pueden llevar a la pape y encontrar un resultado positivo, es considerable e impacta en el pronóstico de las pacientes. Son síntomas muy inespecíficos, pero la el 80% de las pacientes refiere cuando menos alguno de los dos síntomas mencionados.

De las pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, el 21% son pacientes que fueron referidas con diagnóstico de cáncer de ovario, y aunque nuestro hospital es un hospital de referencia de tercer nivel, es un porcentaje bajo el número de pacientes enviados como referencia, en cambio el 79% son pacientes que son enviados con el diagnóstico de masa anexial y esto implica que las pacientes tiene que iniciar su estudio y aunque esto retrasa el diagnóstico y por lo tanto el tratamiento, sin embargo el estudio es dirigido y se busca llevar a la paciente a la pape lo más pronto posible.

Aunque el ultrasonido es un estudio solicitado a nuestras pacientes para su evaluación, prácticamente todos los ultrasonidos refieren alteraciones en las características de las masas anexiales, refiriéndolos como lesiones complejas, septadas, vasculares y con aumento en el flujo del doppler, desafortunadamente esto también se presenta en las pacientes con resultado negativo a malignidad. De igual forma el Ca 125 que se solicito en las pacientes con cáncer epitelial de ovario solo el 27% se presentaron con niveles de marcador dentro de parámetros normales, por lo cual el resto de las pacientes si presentan una alteración en el marcador que aunque en la literatura es marcado como inespecífico su elevación debe de ser considerada como parte del estudio y sospecha en pacientes con cáncer de ovario.

El 68.23% de las pacientes se les pudo llevar a una resección completa de la lesión, lo cual impacta sobre el pronóstico, tratamiento y periodo libre de enfermedad. Ya que son enfermedades que se diagnostican en etapas mas tempranas como lo muestra el hecho de que el 47% de las pacientes tiene un EC I y de este el 67% son la, con lo cual el tratamiento quirúrgico es el único para estas pacientes y no requieren quimioterapia. El otro 50% le corresponde a los estadios avanzados III y IV, esto si es diferente a los reportado en la literatura ya que se reporta que la enfermedad es diagnosticada en estadios avanzados de un 70 a 75% y en este grupo de pacientes son estadios tempranos, operables y que no requieren adyuvancia y por lo tanto tienen una mejor sobrevida, periodo libre de enfermedad y menores recaídas.

El tipo mas común de cáncer es el de origen epitelial con un 77%, de estos el seroso papilar es el mas común en cuanto al tumor de origen germinal le corresponde un 3% al igual que los del estroma con 3%, mención importante tiene los teratomas maduros ya que aunque no se considera un tumor maligno, se presenta hasta en un 17%, sin embargo son lesiones que se resecan por el tamaño, por el dolor que pueden ocasionar, por el riesgo de transformación y por el riesgo de un síndrome de teratoma creciente.

CONCLUSIONES.

El cáncer de ovario de origen epitelial, se diagnostica en estadios clínicos avanzados, reportándose aproximadamente el 70% en estadios avanzados, disminuyendo la supervivencia a un 45% a 5 años, sin embargo en las pacientes de nuestro estudio se puede ver que el 50% aproximadamente de las pacientes se presenta en estadios clínico I y II, lo cual influye en poder llevar a las pacientes a una citorreducción optima y que la mayoría de las lesiones puedan ser resecables, parte de esto puede ser atribuido a que las pacientes cuando presentan alguno de los síntomas como distensión abdominal, dolor pélvico o abdominal y también alteraciones del ciclo menstrual han sido enviadas a la consulta de oncología para su tratamiento, y por lo tanto a una detección más temprana de la enfermedad, y aunque sabemos que no existe un estudio de tamizaje que determine que pacientes tiene cáncer de ovario, los síntomas que presentan las pacientes, son los únicos que en primera instancia nos llevaran a la sospecha de esta enfermedad. Y aunque el servicio de oncología es un servicio de referencia, observamos que el 80% de nuestras pacientes son enviadas con el diagnóstico de masa anexial, se puede considerar en algún momento que se sobretratan todas las masas anexiales, sin embargo con los resultados vemos como si se aumenta el porcentaje de detección de pacientes con estadios tempranos y por lo tanto mejoramos su supervivencia, periodo libre de enfermedad y disminuye la recaída, parámetros que son los que se buscan en oncología.

Observamos en las pacientes estudiadas, como la edad de presentación es en la década de los 40 años y que se van presentando casos por debajo de esta, y especialmente con el tipo epitelial, lo cual en los próximos años veremos como cambia la epidemiología en las pacientes con cáncer de ovario. En el caso de las pacientes con cáncer de ovario de tipo germinal, solo tuvimos el 3% de los casos y en ellas aunque es mas común que se presenten en edades por debajo de los 20años, hay un caso con 54 años.

Nuestras pacientes tienen un porcentaje bajo de exposición a tabaco y alcohol, y no utilizan hormonales como método de planificación familiar, lactan a sus productos y la gran mayoría de ellas son pacientes gestantes, y no presentan antecedentes familiares de cáncer de ovario o mama y no cursan con enfermedades concomitantes, lo cual no se correlaciona con lo que se reporta en la literatura y por lo tanto sus factores de riesgo son diferentes, de igual forma el factor que se observo en el estudio fue que sus ciclos son regulares, con edades de menarca de 10 a 12 años y menopausia de 50 años aproximadamente.

Las recaídas observadas en nuestras pacientes se presentaron en estadio III la mayoría de ellas, lo cual concuerda con el riesgo de recaída y el pronóstico así como la supervivencia de estas pacientes a las cuales sabemos que no es bueno comparado con los estadios tempranos, lo anterior se puede mejorar, con la detección en estadio temprano de la enfermedad.

Falta realizar un seguimiento de mayor tiempo de estas pacientes, para estudiar la sobrevida, el periodo libre de enfermedad así como las recaídas y que por ejemplo a 5 años se compare con lo reportado en la literatura, al igual que falta ampliar el número de pacientes, ya que esta recolección fue de solo un año.

REFERENCIAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta Ga. *Am Cancer Soc* 2008.
3. *Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas 2003*.
4. Berek J, Trope C, Vergote I. Surgery during chemotherapy and at relapse of ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999; 10(Suppl. 1): 3-7.
5. Centers for Disease Control and Prevention US Cancer Statistics: 1999-2005. Cancer incidence and mortality data US Department of Health and Human Services. Accessed February, 26, 2009.
6. Armstrong D, Bundy B, Wentzel L, Huang H, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43.
7. Kurman R, Shih L. Pathogenesis of Ovarian Cancer: Lessons From Morphology and Molecular Biology and Their Clinical Implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 151-60.
8. Russo A, Calo V, Bruno L, Rizzo S, Bazan V, DiFede G. Hereditary ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69: 28-44.
9. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Revised 09/15/09 Patient Education Office. Available from: <http://www.mdanderson.org/app/page/index.cfm?pageName=opendoc&docid=2361> [Accessed on June, 2011].
10. Gruber S, Kohlmann W. The genetics of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2003; 1: 137-44.
11. Chen LM, Karlan BY. Early detection and risk reduction for familial gynecologic cancers. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41(1):200-14.
12. Whittemore AS. Characteristics relating to ovarian cancer risk: implications for prevention and detection. *Gynecol Oncol* 1994; 55(3, pt. 2): S15-S19.
13. Rimán T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: result from a Swedish case-control study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 363-73.
14. Booth M, Beral V, Smith P. Risk factors for ovarian cancer: a case-control study. *Br J Cancer* 1989; 60: 592-8.
15. Risch H, Marrett L, Howe G. Parity, Contraception, Infertility, and the Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140(7): 585-97.
16. Mahdavi A, Pejovic T, Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertil Steril* 2006; 85: 819-26.
17. Bristow BE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility and ovarian cancer risk. *Fertil Steril* 1996; 66: 499-507.
18. Fairfield K, Willett W, Rosner B, Manson J, Speizer F, Hankinson S. Obesity, Weight Gain, and Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100(2): 288-96.
19. Jordan S, Whiteman D, Purdie D, Green A, Webb P. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1122-9.
20. Clarke-Pearson D. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(2): 170-7.
21. Pavlik E, DePriest P, Gallion H, Ueland F, Reedy M, Kryscio R, et al. Ovarian volume related to age. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 410-2.
22. DePriest P, Varner E, Powell J, et al. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multiinstitutional investigation. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 174-8.
23. Jacobs et al. A risk of malignancy index incorporating Ca125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:922-9.
24. Chen V, Ruiz B, Killeen J, Coté T, Wu X, Correa C. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer* 2003; 97(10, Suppl.):2631-42.
25. Kathleen R. Cho Ovarian Cancer Update: Lessons from Morphology, Molecules and Mice. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133: 1775-81.
26. Malpica A. Grading of ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 175-81.
27. Kline R, Wharton J, Atkinson E, et al. Endometrioid carcinoma of the ovary: retrospective review of 145 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 337-46.
28. Gitsch G, Kohlberger P, Steiner A, Neumeister B, Breitenacker G. Expression of cytokeratins in granulosa cell tumors and ovarian carcinomas. *Arch Gynecol Obstet* 1992; 251(4): 193-7.
29. Yoshida S, Furukawa N, Haruta S, Tanase Y, Kanayama S, Noguchi T, et al. Expression Profiles of Genes Involved in Poor Prognosis of Epithelial Ovarian Carcinoma A Review. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(6): 992-7.
30. Spentzos D, Levine DA, Ramoni MF, Joseph M, Gu X, Boyd J, et al. Gene expression signature with independent prognostic significance in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(23): 4700-10.
31. Sorrentino A, Liu C, Addario A, Peschle C, Scambia G, Ferlini C. Role of microRNAs in drug-resistant ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 478-86.

32. Yang H, Kong W, He L, Zhao J, O'Donnell J, Wang J, et al. MicroRNA expression profiling in human ovarian cancer: miR-214 induces cell survival and cisplatin resistance by targeting PTEN. *Cancer Res* 2008; 68: 425-33.
33. Boren T, Xiong Y, Hakam A, Wenham R, Apte S, Chan G, et al. MicroRNAs and their target messenger RNAs associated with ovarian cancer response to chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 249-55.
34. Eitan R, Kushnir M, Lithwick-Yanai G, David MB, Hoshen M, Glezerman M, et al. Tumor microRNA expression patterns associated with resistance to platinum based chemotherapy and survival in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2009; 114(2): 253-9.
35. Vella N, Aiello M, Russo AE, Scalisi A, Spandidos DA, Toffoli G, et al. Genetic profiling and ovarian cancer therapy (Review). *Mol Med Report* 2011.
36. Bristow R, Tomacruz R, Armstrong D, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma During de platinum era: A metaanalysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-54.
37. Poveda A, Casado H, Gallardo R, et al. Treatment guidelines in ovarian cancer. *Clin transl Oncol* 2007; 9: 308-16.
38. Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, 1986.
39. Buchsbaum HJ, Brady MF, Delgado G, et al. Surgical staging of Ovarian carcinoma: A GOG study. *Sur Gynecol Obstet* 1989; 169: 226-32.
40. Leblanc E, Querleu D, Narducci F, et al. Surgical staging of early invasive epithelial ovarian tumors. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 36-41.
41. Trimbos J, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early stage ovarian carcinoma: EORT-Trial. *J. Natl cancer inst* 2003; 95:113-25.
42. Pommel C, Jeyarahab A, Oram D, et al. Cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Cancer imaging* 2007; 7: 210-5.
43. Chi D, Abu-Rustum N, Sonoda Y, Ivy J, Rhee E, Moore K, et al. The safety an efficacy of laparoscopic surgical staging of apparent stage I ovarian and fallopian tube cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(5): 1614-9.
44. Ghezzi F, Cromi A, Uccella S, Bergamini V, Tomera S, Franchi M, et al. Laparoscopy versus laparotomy for surgical management of apparent early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105(2): 409-13.
45. Park J, Kim D, Suh D, Kim J, Kim Y, Kim Y, et al. Comparison of laparoscopy an laparotomy in surgical staging of early-stage Ovarian and fallopian tubal cancers. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(7): 2012-9.
46. Medeiros L, Rosa D, Bozzetti M, Rosa M, Edelweiss M, Stein A, et al. Laparoscopy versus laparotomy FIGO stage I Ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4).
47. Morice P, Joulie F, Camatte S, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: Analysis of 276 pelvic an paraortic lymphadenectomies and surgical implications *J. Am Coll Surg* 2003; 197(2): 198-205.
48. Kim H, Ju W, Jee B, et al. Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a metaanalysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20(4): 520-8.
49. Angioli R, Plotti F, Palaia I, Calcagno M, Montera R, Cafà EV, Sereni MI, et al. Update on Lymphadenectomy in early and advanced ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20(1): 34-9.
50. Nelson B, Rosenfield A, Schwartz P. Preoperative abdominopelvic computed tomography prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11:166-72.
51. Ibeanu OA, Bristow RE. Predicting the outcome of cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: S1: S1-S11.
52. Roett M, Evans P. Ovarian Cancer: An Overview. *Am Fam Physician* 2009; 80(6): 609-16.
53. Verleye L, Ottevanger P, van der Graaf W, Reed N, Vergote I; Gynaecological Cancer Group (GCG) of European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). EORTC-GCG process quality indicators for ovarian cancer surgery. *Eur J Cancer* 2009; 45(4): 517-26.
54. Eisenkop S, Spiritos NM, Ontag T, et al. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 203-9.
55. Hoskins W, McGuire W, Brady M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 70: 974-80.
56. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, et al. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 278-87.
57. Zang R, Zhang Z, Cai S, et al. Cytoreductive surgery for stage IV epithelial ovarian cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18:449-54.
58. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 15; 115(6): 1234-44.
59. Vergote I, Coens C, De Rouck M. EORTC protocol 55971. Randomized Phase III study comparing upfront debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy in patients with Stage IIIc or IV epithelial ovarian carcinoma. 2006.

60. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in Gallardo-Rincón D, et al. stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(10):943-53.
61. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 24: 2489-97.
62. Greer B, Bundy B, Ozols R, et al. Implications of second-look laparotomy in the context of optimally resected stage III ovarian cancer: a non-randomized comparison using an explanatory analysis: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 71.
63. Obermair A, Sevelde P. Impact of second look laparotomy and secondary cytoreductive surgery at second look laparotomy in ovarian cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:432-6.
64. Pimentel A, Cervantes M. Quimioterapia en cáncer epitelial de ovario:revisión de la bibliografía. *GAMO* 2010; 9: 4.
65. McGuire W, Brady M, Ozols R. The Gynecologic Oncology Group experience in ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 (S1): 29-34.
66. Muggia F, Braly P, Brady M, Sutton G, Niemann T, Lentz S, et al. Phase III Randomized Study of Cisplatin Versus Paclitaxel Versus Cisplatin and Paclitaxel in Patients With Suboptimal Stage III or IV Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000; 18(1): 106.
67. Neijt J, Engelholm S, Tuxen M, Sørensen P, Hansen M, Sessa C, et al. Exploratory Phase III Study of Paclitaxel and Cisplatin Versus Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(17): 3084-92.
68. Ozols R, Bundy B, Greer B, Fowler J, Clarke-Pearson D, Burger R, et al. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Compared With Cisplatin and Paclitaxel in Patients With Optimally Resected Stage III Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3194-200.
69. Bookman MA. GOG0182-ICON5: 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel and carboplatin vs. combinations with gemcitabine, PEG-liposomal doxorubicin, or topotecan in patients with advanced-stage epithelial ovarian or primary peritonealcarcinoma. Presented at the 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 2–6, 2006; Atlanta, Ga. abstract 5002.
70. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9698): 1331-8.
71. A Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Plus Placebo Versus Carboplatin and Paclitaxel Plus Concurrent Bevacizumab (NSC # 704865, IND #7921) Followed By Placebo, Versus Carboplatin and Paclitaxel Plus Concurrent and Extended Bevacizumab, in Women With Newly Diagnosed, Previously Untreated, Suboptimal Advanced Stage Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal Cancer, or Fallopian Tube Cancer. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00262847>
72. A randomised, two arm, multi-centre Gynaecologic Cancer InterGroup phase III trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) in first line treatment of patients with epithelial ovarian cancer. Available from: <http://www.icon7trial.org/> [Accessed on June, 2011].
73. Phase III randomized study of adjuvant chemotherapy comprising carboplatin and paclitaxel with versus without bevacizumab and/or secondary cytoreduction surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian epithelial cancer, primary peritoneal cavity cancer, or Fallopian tube cancer. National Cancer Institute. Available from: <http://cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=546714&version=healthprofessional> Accessed on June, 2011].
74. Aghajanian C, Finkler NJ, Rutherford T, Smith DA, Yi J, Parmar H, et al. OCEANS: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl.):abstract LBA5007.
75. American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2010 Annual Meeting: Abstract LBA1. Presented June 6, 2010.
76. Gallardo D, Cortés P. Quimioterapia Intraperitoneal en Cáncer de Ovario Epitelial. *Cancerología* 2007; S1: S61-S62.
77. Omura G, Gynecologic Oncology Group. Progress in gynecologic cancer research: the Gynecologic Oncologic Group experience. *Semin Oncol* 2008; 35(5): 507-21.
78. Liz Y Han, Kipps E, Stan K, et al. Current treatment and clinical trial in ovarian cancer. *Expt Opin Investig Drugs* 2010; 19(4): 521-34.
79. ICON I and EORTC. Action collaboratos. International collaborative ovarian neoplasma trial and adjuvant Chemo therapy in ovarian neoplasm trial. Two parallel randomized phase III trials of adjuvant Chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 105-12.
80. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart A, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with earlystage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(2): 125-32.
81. Bell J, Brady M, Young R, Lage J, Walker J, Look K, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 102(3): 432-9.

82. Fagotti A, Paris I, Grimalizzi F, Fanfani F, Vizzielli G, Naldini A, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: A pilot study. *Gynecol Oncol* 2009; 113(3): 335-40.
83. Bristow R, Chi D. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006; 103(3): 1070-6.
84. Milam M, Tao X, Coleman R, Harrell R, Bassett R, Dos Reis R. Neoadjuvant chemotherapy is associated with prolonged primary treatment intervals in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(1): 66-71.
85. Bast R, Feenenet M, Lazarus H, Nadler L, Colvin R. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68: 1331.
86. Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989; 4: 1-12.
87. National Comprehensive Cancer Network. Ovarian Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V2, 2011. Available from: www.nccn.com
88. Zurawski V, Orjaseter H, Andersen A, Jellum E. Elevated serum CA125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer. *Int J Cancer* 1988; 42(5): 677-80.
89. Rustin G, Bast R, Kelloff G, Barrett J, Carter S, Nisen P, et al. Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(11): 3919-26.
90. Rustin G, Nelstrop A, Tuxen M, Lambert H. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Themes Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996; 7(4): 361-64.
91. Rustin G, Marples M, Nelstrop A, Mahmoudi M, Meyer T. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol* 2001; 19(20): 4054-7.
92. Santillan A, Garg R, Zahurak M, Gardner G, Giuntoli R, Armstrong DK, et al. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J Clin Oncol* 2005; 23(36): 9338-43.
93. Markman M. Optimal management of recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(S2): S40-S43.
94. Gu P, Pan L, Wu S, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2009; 71(1): 164-74.
95. Ushijima K. Treatment for recurrent ovarian cancer-at first relapse. *J Oncol* 2010.
96. Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95(2): 273-90.
97. Sehoul J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet A, Sommer H, Klare P, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(19): 3176-82.
98. Mutch D, Orlando M, Goss T, Teneriello M, Gordon A, Mc-Meekin S, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2811-8.
99. Gordon A, Tonda M, Sun S, Rackoff W; Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95(1): 1-8.
100. Monk B, Herzog T, Kaye S, Krasner C, Vermorken J, Muggia F, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(19): 3107-14.
101. Gore M, ten Bokkel Huinink W, Carmichael J, Gordon A, Davidson N, Coleman R, et al. Clinical evidence for topotecanpaclitaxel non-cross-resistance in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(7): 1893-900.
102. Garcia A, Hirte H, Fleming G, Yang D, Tsao-Wei D, Roman L, et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II Consortia. *J Clin Oncol* 2008; 26(1): 76-82.
103. Parmar M, Ledermann J, Colombo N, du Bois A, Delaloye J, Kristensen G, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGOVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099-106.
104. Pfisterer J, Vergote I, Du Bois A, Eisenhauer E; AGO-OVAR; NCI CTG, et al. Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15(S1): 36-41.
105. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28(20):3323-9.
106. Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, Oza A, Hirte H, Bryson P. On behalf of the Gynecology Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol* 2007; 14(5): 195-208.
107. Cervantes G. Quimioterapia de segunda línea. *Cancerología* 2007; 2(S1): S55-S58.
108. Bristow R, Puri I, Chi D. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112(1): 265-74.
109. Cantú D. Cirugía citorreductora secundaria. *Cancerología* 2007; 2(S1): 43-6.
110. Helm C. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *Oncologist* 2009; 14(7): 683-94.

111. Chua T, Robertson G, Liauw W, Farrel R, Yan T, Morris D. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135(12): 1637-45.
112. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008; 113(2): 315-25.
113. Corn B, Lanciano R, Boente M, Hunter W, Ladazack J, Ozols R. Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994; 74(11): 2979-83.
114. Tinger A, Waldron T, Peluso N, Katin M, Dosoretz D, Blitzer P, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51 (5): 1256-63.
115. Vang R, Shih leM, Kurman R. Ovarian low-grade and highgrade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009; 16(5): 267-82.
116. Lackman F, Carey M, Kirk M, McLachlin C, Elit L. Surgery as sole treatment for serous tumors of the ovary with noninvasive implants. *Gynecol Oncol* 2003; 90(2): 407-12.
117. Leake J, Currie J, Rosenshein N, Woodruff J. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992; 47(2): 150-8.
118. Camatte S, Morice P, Atallah D, Pautier P, Lhomme C, Haie-Meder C, et al. Lymph node disorders and prognostic value of nodal involvement in patients treated for a borderline ovarian tumor: an analysis of a series of 42 lymphadenectomies. *J Am Coll Surg* 2002; 195(3): 332-8.
119. Shepherd J. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96(8): 889-92.
120. Ovary. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002, p. 275-84.
121. Medeiros L, Rosa D, da Rosa M, Bozzetti M. Accuracy of CA 125 in the diagnosis of ovarian tumors: a quantitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 142(2): 99-105.
122. Kurman R, Trimble C. The behaviour of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12(2): 120-7.
123. Shih leM, Kurman R. Molecular pathogenesis of ovarian borderline tumors: new insights and old challenges. *Clin Cancer Res* 2005; 11(20): 7273-9.
124. Longacre TA, Gilks CB. Surface epithelial stromal tumors of the ovary in Gynecology pathology a volume in the series of Foundations in Diagnostic Pathology. Nucci M, Oliva E (ed.). Elsevier Churchill Livingstone; 2009.
125. McCluggage G. The pathology of and controversial aspects of ovarian borderline tumors. *Curr Opin Oncol* 2010; 22(5): 46-72. 126. Fadare O. Recent developments on the significance and pathogenesis of lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(1): 103-8.
127. Lesieur B, Kane A, Duvillard P, Gouy S, Pautier P, Lhomme C, et al. Prognostic value of lymph node involvement in ovarian serous borderline tumors. *As J Obstet Gynecol* 2011.
128. Gol M, Baloglu A, Yigit S, Dogan M, Aydin C, Yensel U. Accuracy of frozen section diagnosis in ovarian tumors: Is there a change in the course of time? *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13(5): 593-7.
129. Ismiil N, Ghorab Z, Nofech-Mozes S, Plotkin A, Covens A, Osborne R, et al. Intraoperative consultation in gynecologic pathology: a 6-year audit at a tertiary care medical center. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(1): 152-7.
130. Gershenson D. Clinical management potential tumours of low malignancy. *Best Pract Res Clin Onstet Gynaecol* 2002; 16(4): 513-27.
131. Muzii L, Palaia I, Sansone M, Calcagno M, Plotti F, Angioli R, et al. Laparoscopic fertility-sparing staging in unexpected early stage ovarian malignancies. *Fertil Steril* 2009; 91(6): 2632-7.
132. Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Del Negro S, Manguso F, et al. Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2007; 22(2): 578-85.
133. Piura B, Dgani R, Blickstein I, Yanai-Inbar I, Czernobilsky B, Glezerman M. Epithelial ovarian tumors of borderline malignancy: a study of 50 cases. *Int J Gynecol Cancer* 1992; 2(4): 189-97.
134. Zapardiel I, Rosenberg P, Peiretti M, Zanagnolo V, Sanguineti F, Aletti G, et al. The role of restaging borderline ovarian tumors: single institution experience and review of the literature. *Gynecol Onco* 2010; 119(2): 274-7.
135. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007; 25(20): 2928-37.
136. Tinelli R, Malzoni M, Cosentino F, Perone C, Tinelli A, Malvasi A, et al. Feasibility, safety, and efficacy of conservative laparoscopic treatment of borderline ovarian tumors. *Fertil Steril* 2009; 92(2): 736-41.
137. Tropé C, Kaern J, Vergote I, Kristensen G, Abeler V. Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically? A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors. *Gynecol Oncol* 1993; 51(2): 236-43.
138. Wong H, Low J, Chua Y, Busmanis I, Tay E, Ho T. Ovarian tumors of borderline malignancy: a review or 247 patients from 1991 to 2004. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17(2): 342-9.

139. Zanetta G, Rota S, Lissoni A, Meni A, Brancatelli G, Buda A. Ultrasound, physical examination, and CA 125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2001; 81(1):63-6.
140. Vignano R, Petrone M, Pella F, Rabaiotti E, De Marzi P, Mangili G. Surgery in advanced borderline tumors. *Fertil Steril* 2010; 94(3): 1163-5.
141. Gilks C, Alkushi A, Yue J, Lanvin D, Ehlen T, Miller D. Advanced-stage serous borderline tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 49 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22(1): 29-36.
142. Oosterhuis J, Looijenga L. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(3): 210–22. 143. Houldsworth J, Korkola J, Bosl G, Chaganti R. Biology and genetics of adult male germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24(35): 5512-8.
144. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol* 2005; 18(Suppl. 2): S61-79.
145. Hoei-Hansen C, Kraggerud S, Abeler V, Kaern J, Rajpert-De Meyts E, Lothe R. Ovarian dysgerminomas are characterised by frequent KIT mutations and abundant expression of pluripotency markers. *Mol Cancer* 2007; 6: 12.
146. Roth L, Talerman A. Recent advances in the pathology and classification of ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25(4): 305-20.
147. Quirk J, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992–1999. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2): 519-23.
148. You W, Dainty L, Rose G, Krivak T, McHale M, Olsen C, et al. Gynecologic malignancies in women aged less than 25 years. *Obstet Gynecol* 2005; 105(6): 1405-9.
149. Thomas G, Dembo A, Hacker N, DePetrillo A. Current therapy for dysgerminoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1987; 70(2): 268-75.
150. Patterson D, Rustin G. Controversies in the management of germ cell tumours of the ovary. *Curr Opin Oncol* 2006; 18(5): 500-6.
151. Bonazzi C, Peccatori F, Colombo N, Lucchini V, Cantù MG, Mangioni C. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years' experience of 32 prospectively treated patients. *Obstet Gynecol* 1994; 84(4): 598-604.
152. Bridgewater JA, Rustin GJ. Management of non-epithelial ovarian tumours. *Oncology* 1999; 57(2): 89-98.
153. Zanagnolo V, Sartori E, Galleri G, Pasinetti B, Bianchi U. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25(3): 315-20.
154. Gershenson DM. Fertility-sparing surgery for malignancies in women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; (34): 43-7.
155. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Cushing B, London W, Schlatter M, Davis M, Giller R, Lauer S, Olson T; Children's Oncology Group (COG). Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2004; 39(3): 424-9; discussion 424-9.
156. Munkarah A, Gershenson DM, Levenback C, Silva EG, Messing MJ, Morris M, Burke TW. Salvage surgery for chemorefractory ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 1994; 55(2): 217-23.
157. Looijenga LH, Stoop H, de Leeuw HP, de Gouveia Brazao CA, Gillis AJ, van Roozendaal KE, van Zoelen EJ, Weber RF, Wolffenbittel KP, van Dekken H, Honecker F, Bokemeyer C, Perlman EJ, Schneider DT, Kononen J, Sauter G, Oosterhuis JW. POU5F1 (OCT3/4) identifies cells with pluripotent potential in human germ cell tumors. *Cancer Res* 2003;63(9):2244-50
158. Cheng L, Thomas A, Roth LM, Zheng W, Michael H, Karim FW. OCT4: a novel biomarker for dysgerminoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(10):1341-6.
159. Sever M, Jones TD, Roth LM, Karim FW, Zheng W, Michael H, Hattab EM, Emerson RE, Baldridge LA, Cheng L. Expression of CD117 (c-kit) receptor in dysgerminoma of the ovary:diagnostic and therapeutic implications. *Mod Pathol* 2005; 18(11):1411-6.
160. Lai C, Chang TC, Hsueh S, Wu T, Chao A, Chou H, Wang P. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol* 2005; 96(3):784-91.
161. O'Connor DM, Norris HJ. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13(4): 283-9.
162. Dark GG, Bower M, Newlands ES, Paradinas F, Rustin GJ. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 620-4.
163. Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2): 519-23.
164. Williams SD. Ovarian germ cell tumors: an update. *Semin Oncol* 1998; 25(3): 407-13.
165. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Ovarian germ cell tumors (PDQ): treatment. 2004. Available from: <http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq> [Accessed on April 27, 2006].
166. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, Kaye SB, Oliver RT, Cullen MH, Mead GM, de Wit R, de Mulder PH, Dearnaley DP, Cook PA, Sylvester RJ, Stenning SP. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 1997; 15(5): 1844-52.

167. Dimopoulos MA, Papadimitriou C, Hamilos G, Efstathiou E, Vlahos G, Rodolakis A, Aravantinos G, et al. Treatment of ovarian germ cell tumors with a 3-day bleomycin, etoposide, and cisplatin regimen: a prospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2004; 95(3): 695-700.
168. Gershenson DM. Update on malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer* 1993; 71(4 Suppl.): 1581-90.
169. Einhorn L, Stender M, Williams S. Phase II Trial of Gemcitabine in Refractory Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 509.
170. Seymour M, Mansi J, Gallagher C, Gore M, Harper P, Evans T, et al. Protracted oral etoposide in epithelial ovarian cancer: a phase II study in patients with relapsed or platinum-resistant disease. *Br J Cancer* 1994; 69(1): 191-5.
171. Fayers P, Machin D. Quality of life: Assessment, analysis and interpretation. Wiley, New York, 2000.
172. Jachuk SJ, Briery H, Jachuk S, Willcox PM. The effect of hypotensive drugs on quality of life. *J R Coll Gen Pract* 1982; 32: 103-5.
173. Greimel ER, Bjelic-Radicic V, Pfisterer J, Hilpert F, Daghofer F, du Bois A. Randomized Study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group Comparing Quality of Life in Patients With Ovarian Cancer Treated With Cisplatin/Paclitaxel Versus Carboplatin/Paclitaxel. *J Clin Oncol* 2006; 24: 579-86.
174. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life Instrument for use in International Clinical Trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 356-76.
175. Greimel E, Bottomley A, Cull A, Waldenstrom AC, Arraras J, Chauvenet L, et al on behalf of the EORTC Quality of Life Group and the Quality of Life Unit. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-OV28) in assessing the quality of life of patients with ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1402-8.

