



Recordatorio

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

Introducción

La incidencia anual de cáncer de ovario en países desarrollados se estima en 17 casos por cada 100000 mujeres, con un riesgo promedio acumulado de cerca de 1 en 70 en la vida de cada mujer. Aproximadamente 3 de cada 4 casos se diagnostican en estadios avanzados, por lo que el pronóstico global a largo plazo continúa siendo malo, con supervivencia prolongada en el orden del 20% al 30 % de las pacientes. La media de edad al diagnóstico es de 61 años.

El cáncer de origen epitelial es la forma más común, representando el 85% del total de los casos. Con un enfoque quirúrgico agresivo y quimioterapia adecuada, cerca del 50% de las pacientes con cáncer avanzado entrarán en remisión clínica. No obstante, entre un 70% y un 90% de las enfermas recaerán en 18 a 24 meses y eventualmente morirán a causa de su enfermedad.

No existe screening para cáncer de ovario; la determinación de CA-125 y la ecografía sólo aumentan en un 25% las exploraciones de forma inadecuada. En los últimos 60 años no se logró disminuir la mortalidad por esta patología.

Manejo de las Masas Pelvianas (nivel de evidencia II A)

Cerca del 20% de las masas pelvianas operadas resultan ser un cáncer de ovario. Hay fuerte evidencia en el sentido de que el abordaje primario encarado por un equipo entrenado en ginecología oncológica mejora significativamente el pronóstico de estas mujeres. Por lo tanto, resulta fundamental considerar apropiadamente los **criterios de sospecha** para enfermedad maligna.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Patricia Giráldez
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	24/10	07/11



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

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

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

Mayor riesgo de padecer cáncer de ovario	Disminución del riesgo de cáncer ovárico
Nulíparas	Primer hijo antes de los 25 años
Baja paridad	Múltiparas
Primer hijo después de los 35 años	Uso de anticonceptivos por más de 5 años

En más del 90% de los casos el cáncer de ovario es una enfermedad clonal, que surge de una única célula. Deben producirse múltiples cambios genéticos en el epitelio ovárico, para llegar a la malignidad; la ruptura folicular reiterada y su reparación dan la oportunidad para las aberraciones genéticas que terminan en el cáncer. Sólo en el 5% de estos cánceres se reconoce una causa genética. Hasta ahora los síndromes identificados son:

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

En estos grupos se justifica un programa de *screening* y seguimiento basado en ecografía y marcadores seriados, así como la evaluación de estrategias de reducción de riesgo (salpingooforectomía bilateral en mujeres con paridad cumplida)¹

Diagnóstico

Los tumores de ovario generalmente no producen síntomas o signos de alerta. El 75% se diagnostican en estadios avanzados (III ó IV), cuya supervivencia a los 5 años no sobrepasa el 25%. Algunas pacientes, antes del diagnóstico, pueden referir molestias o dolor abdominal, dispepsia u otras alteraciones digestivas. A medida que la enfermedad progresa, aparecen distensión abdominal y ascitis, asociadas con síntomas respiratorios por el aumento de la presión intrabdominal. La metrorragia no es común.

Se debe realizar una detallada historia clínica, incluyendo la revisión de los antecedentes familiares. En función de las asociaciones conocidas, no debe obviarse la pesquisa de otros cánceres. Se efectuará un completo examen físico, incluyendo el examen pelviano, vaginal y rectal, mamario y Papanicolaou. Se solicitará mamografía en mayores de 40 años.

Cabe recordar que los tumores *borderline* de ovario se presentan en mujeres más jóvenes y premenopáusicas. En mujeres jóvenes con tumores ováricos, ante la posibilidad de su origen germinal, debemos solicitar, además del CA-125, gonadotrofina coriónica (bHCG), alfa-fetoproteína (AFP) y lactato deshidrogenasa (LDH).

Otros estudios preoperatorios incluyen:

- Radiografía de tórax
- Ecografía de abdomen y pelvis con Doppler de la masa a estudiar
- Tomografía computada (TAC) para estimar la extensión de la enfermedad a otros órganos. La TAC tendría valor especialmente cuando se presume la irresecabilidad tumoral, sobre la base de la extensión clínica y por el *performance status* (PS) de la paciente.
- Endoscopia digestiva alta y baja, dada la asociación de tumor primario de tubo digestivo con metástasis en ovarios (tumor de Krukemberg)

Los **criterios tomográficos de irresecabilidad² no poseen un 100% de sensibilidad**; por lo tanto, no implican abandonar el abordaje quirúrgico primario. En situaciones apropiadas, estos criterios podrán asistir en la elección de pacientes candidatas a neoadyuvancia:

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

Tratamiento

No **debe operarse ningún tumor de ovario, sin la disponibilidad inmediata del patólogo, de ser posible en el quirófano**. Para el estudio intraoperatorio de los tumores ováricos, son **imprescindibles** al momento de la cirugía los siguientes datos

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

Macroscopía

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

- Medir la pieza antes de cortar.
- Estudiar la pieza buscando soluciones de continuidad, micropapilas, zonas irregulares o despulidas.
- Si la pieza incluye trompa, observar la superficie tubaria y desplegar el ligamento tubo-ovárico evaluando a trasluz.
- Cortar por el diámetro mayor cada 3 mm y, si es quístico, evacuar el contenido lavando con agua caliente.
- Evaluar color, consistencia y textura.
- Hacer citología y corte de zonas sospechosas (sólidas, papilares, heterogéneas, de 1 a 4 áreas).
- Un porcentaje variable de especímenes se evalúa solo con macroscopía, a criterio del patólogo. Los implantes deben congelarse siempre. No contestar por citología por posibles errores (hiperplasia mesotelial reactiva).

Manejo Intraoperatorio en Cirugía Laparoscópica

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

Manejo Intraoperatorio de Tumores Epiteliales de Bajo Potencial (*Borderline*)

La sensibilidad de la congelación es de 44% a 65%. Los tumores voluminosos (más de 10 cm) de tipo mucinoso tienen mayores errores diagnósticos (sensibilidad para serosos: 64.3% contra 30.8% para mucinosos, debido a mayor tamaño y a mezcla de áreas benignas, *borderline* y malignas en estos últimos). El 20% a 30% tienen invasión en el estudio diferido; 13% a 40% de los tumores confinados al ovario tienen aumento de su estadio en la reoperación (más en los serosos). Se sugiere estadificar en la primera operación ante la menor sospecha de *borderline*; el 92% de las biopsias intraoperatorias en lesiones *borderline* descartan benignidad. Si la congelación no asegura la presencia de más patología, la linfadenectomía no está indicada.

**El estudio intraoperatorio de la biopsia peritoneal deberá:**

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

Consideraciones:

- El examen debe ser histológico y no citológico.
- Causas de error:
 - a. Hiperplasia mesotelial
 - b. Cirugías previas
 - c. Granulomas inflamatorios inespecíficos
 - d. Infecciones específicas (tuberculosis – actinomicosis)

Informe de la biopsia intraoperatoria: posibles diagnósticos

Benigno

Maligno

---Benigno no se descarta *borderline**Borderline*---*Borderline*---*Borderline* no se descarta invasión

Diferido

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

Los tumores mucinosos malignos son muy poco frecuentes, en general unilaterales. Es mandatorio en estos casos descartar un tumor metastático, especialmente si hay compromiso bilateral. Ante un tumor mucinoso ovárico asociado con pseudomixoma ovárico o peritoneal es mandatorio descartar un tumor mucinoso en otra localización (apéndice cecal, tracto gastrointestinal)²⁻⁷

Tabla 1. Criterios macroscópicos y microscópicos para diagnóstico diferencial entre tumor mucinoso primitivo y metastático

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

Un criterio histológico importante para hacer diagnóstico diferencial en los tumores primitivos es encontrar todo el espectro de lesiones (desde benigno a maligno). Los tumores mucinosos malignos son neoplasias que, en sus áreas mejor diferenciadas, remedan epitelio endocervical o intestinal; se caracterizan por la presencia de invasión estromal destructiva, o en el caso de los de tipo intestinal, áreas papilares o glandulares complejas con escaso a nulo estroma interpuesto. Suelen asociarse áreas de tumor mucinoso benigno y de bajo potencial (*borderline*). La presencia de invasión se reconoce como infiltración estromal a manera de glándulas, túbulos o cordones o células sueltas.

Tumores de Células Transicionales

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

1. Tumor de Brenner maligno: también sólido y quístico y, hasta en un 12%, bilateral. El componente invasor en general corresponde a un carcinoma transicional grado 2 o de alto grado.
2. Carcinoma de células transicionales: puede ser bilateral (15%). Histológicamente no hay

componente de tumor de Brenner benigno o *borderline*. Se halla constituido por anchas papilas con bordes luminales lisos, que rellenan espacios quísticos (tipo papilar). A veces se disponen en nidos transicionales en un estroma fibromatoso (tipo fibroepitelial). El tipo papilar es más frecuente. Habitualmente marcada atipia citológica y nucléolos prominentes (69%) y hendiduras nucleares (48%) y presencia de células gigantes bizarras. Suelen asociarse con carcinoma seroso o endometroide.

3. Tumores endometrioides: se acompaña con frecuencia de un componente adenofibromatoso o endometriosis. Suele reconocerse diferenciación escamosa. Remeda en su histología al carcinoma endometrial usual.
4. Tumores de células claras: alta asociación con endometriosis. Presentan variados patrones de crecimiento (tubuloquístico, papilar con células en tachuela; difuso; trabecular y reticular)

Cirugía (Nivel de Evidencia IA)

El **pronóstico del cáncer de ovario**^{8,9,10} se ve afectado por:

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

Para la cirugía primaria (la que se realiza en una paciente virgen de tratamiento), debe haberse cumplimentado la evaluación de riesgo quirúrgico en forma completa y recibir profilaxis antibiótica, preparación intestinal por eventual resección y heparina en dosis antitrombóticas. La cirugía primaria tiene 3 objetivos fundamentales:

- Confirmar el diagnóstico sospechado de cáncer
- Efectuar una correcta estadificación
- Dejar la menor cantidad posible de enfermedad residual.

Fundamentos de la Citorreducción

La máxima extirpación de tumor mejora la efectividad de la quimioterapia y prolonga la supervivencia. Se fundamenta en:

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



Categorías de Citorreducción (Concepto de Enfermedad Residual)

- Citorreducción completa: no se identifica tumor visible, luego de la cirugía primaria.
- Citorreducción óptima: enfermedad residual menor de 1 cm o enfermedad microscópica.
- Citorreducción subóptima: enfermedad residual mayor de 1 cm.
- **En la actualidad, citorreducción óptima significa sin evidencia de enfermedad visible.**

Técnica Quirúrgica

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

Luego se explora la pelvis, las masas anexiales, la superficie peritoneal en su totalidad, se verifica la presencia de tejido neoplásico sobre las adherencias y las superficies intestinales y se biopsia todo tejido sospechoso. **El objetivo final, de ser posible, es extirpar las masas tumorales en forma completa. Esto incluye la histerectomía total con la salpingooforectomía bilateral, la omentectomía y la linfadenectomía pelviana y paraórtica sistemática (el numero de ganglios extirpados debiera ser, en condiciones ideales de por lo menos 20 a 30 en total).** Si esto se logra, se habrá obtenido una **citorreducción completa**.

Aun cuando solo un 25% de las mujeres con cáncer de ovario se diagnostican en estadio I ó II, todas requieren su confirmación histológica y su estadificación quirúrgica minuciosa. **En estos estadios, la linfadenectomía será sistemática, siguiendo los postulados anteriores,** para evitar la subestadificación.

Territorios ganglionares que comprende la linfadenectomía sistemática

- Pelviano: se deberán extirpar los grupos ganglionares ilíacos primitivos, ilíacos externos y obturatrices.
- Paraórtico: se deberán extirpar los grupos ganglionares laterocavos, intercavaoárticos, precavos, preaórticos, lateroaórticos hasta las venas renales especialmente del lado izquierdo.

Cirugía Conservadora (Nivel de Evidencia IIA)

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

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

Técnica quirúrgica de la Cirugía Conservadora^{11,12}:

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

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

Estadificación (FIGO)¹³

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

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



Estrategias Quirúrgicas Alternativas

Cirugía Secundaria (Second Effort, Segundo Esfuerzo Quirúrgico)

La cirugía primaria logra la citorreducción óptima sólo en el 30% a 35% de los casos de estadios avanzados, por lo cual estas pacientes entran en un segundo esfuerzo quirúrgico luego del tratamiento citostático que haya demostrado respuesta clínica o por imágenes a la quimioterapia de primera línea. Tiene un papel importante, ya que permite conocer el efecto causado por la quimioterapia y completar el tratamiento quirúrgico, con la extirpación de los órganos que no hayan podido ser removidos en la cirugía primaria (omento, ganglios, etc.) NO se debe confundir éste termino con la cirugía de *second look* o la cirugía del intervalo, porque en este grupo de pacientes hay enfermedad residual objetiva luego de completar el tratamiento con quimioterapia.

Cirugía del Intervalo¹⁴⁻¹⁵

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

Cirugía del "Second Look"¹⁶

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

De las pacientes con curación patológica peritoneal diagnosticadas histológicamente por *second look*, recidivarán entre el 13% y el 50%, en función del grado y tipo histológico y del volumen de la enfermedad residual de la cirugía primaria.

Por el momento, el *second look* no ha aumentado el porcentaje de supervivencia ni el período libre de enfermedad, a no ser en aquellas pacientes que no tuvieron citorreducción óptima en la cirugía primaria, las cuales parecen tener un beneficio. **Sólo se justifica en caso de pacientes con citorreducción subóptima y respuesta clínica completa o parcial luego de 6 ciclos de quimioterapia y en las cuales no se efectuó citorreducción del intervalo.**

**Tratamiento Quimioterápico de los Estadios Iniciales** (recomendación IIA)¹⁷⁻²²

Se entiende por estadios tempranos del carcinoma del ovario a los estadios I y II

Pacientes con Cáncer de Ovario de Bajo Riesgo

- Enfermedad confinada a uno o ambos ovarios
- Histología diferenciada o moderadamente diferenciada (G₁-G₂)
- Cápsula intacta en la que no se observan adherencias, no existe tumor extracapsular, no hay ascitis.
- Lavado peritoneal negativo

Estos casos catalogados como estadio I_{A-B}, G₁₋₂. En este grupo, la supervivencia es mayor del 90%, por lo que la mayoría de los estudios han fallado en demostrar un aumento en la supervivencia o el periodo libre de enfermedad con el tratamiento adyuvante. Esas pacientes deberán ser observadas sin tratamiento adyuvante.

Pacientes con Cáncer de Ovario de Alto Riesgo

- Estadio mayor a IB o bien menor con pobre diferenciación histológica (G₃)
- Histología de células claras.

En ellas, el riesgo de recidiva está en el orden del 30% a 40% y el riesgo de mortalidad se estima en 25% a 30%. Estas pacientes deben recibir quimioterapia adyuvante, siendo el esquema a utilizar paclitaxel -cisplatino o paclitaxel - carboplatino con un total de 6 ciclos. La quimioterapia adyuvante del estadio II también es paclitaxel - cisplatino o paclitaxel -carboplatino (6 ciclos).

Dosis Recomendadas (por 6 Ciclos)

Paclitaxel 135 mg/m² (en 24 h) + Cisplatino 75 mg/ m² cada 21 días

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



Tratamiento del Estadio III y IV del Cáncer de Ovario

En estas pacientes se debe intentar realizar una cirugía inicial adecuada, tendiente a la citorreducción completa, seguida de una primera línea de quimioterapia basada en platino (cisplatino o carboplatino) más paclitaxel (nivel de evidencia I). Tres de cada cuatro pacientes alcanzan una respuesta completa clínica a este esquema de tratamiento.

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

Esquemas de Quimioterapia de Primera Línea²³⁻²⁶

El esquema de elección de primera línea es paclitaxel más platino (cisplatino o carboplatino; nivel de evidencia I). Esto está sustentado en el resultado de 2 estudios aleatorizados en fase III (GOG111 y OV10) en los cuales se comparó el esquema de cisplatino mas ciclofosfamida *versus* cisplatino más paclitaxel en pacientes con cáncer de ovario avanzado, demostrando un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia a favor del esquema con paclitaxel. En el estudio GOG111, se encontró una media de supervivencia de 37 meses contra 24 meses en la rama con paclitaxel; en el OV10 se demostró mejoría de la supervivencia de 25 a 35 meses ($p = 0.01$) a favor de la rama con paclitaxel.

Otro estudio aleatorizado en fase III (GOG 158) comparó paclitaxel (175 mg/m^2 en infusión de 3 horas) mas carboplatino ($AUC = 7.5$) *versus* el régimen estándar de paclitaxel 135 mg/m^2 (en infusión de 24 h) más cisplatino 75 mg/m^2 en pacientes con cirugía óptima. Ambos esquemas fueron iguales en términos de eficacia, pero debido a que la rama con carboplatino fue menos tóxica y de más fácil administración, el esquema de paclitaxel más carboplatino es considerado el estándar.

Quimioterapia Intraperitoneal³³

Sobre la base de los resultados de 3 estudios multicéntricos aleatorizados y controlados se ha restablecido el interés en el uso de la quimioterapia intraperitoneal en pacientes con cirugía citorréductora óptima. Deberán solucionarse problemas de implementación, encontrar la dosis y combinación de drogas definitiva en futuros estudios. La terapia incluye paclitaxel 135 mg intravenosos (día 1), platino 75 mg intraperitoneales (día 2) y paclitxel 60 mg intraperitoneales (día 8).



Seguimiento

El **monitoreo intensivo** no ha demostrado impacto positivo en la calidad de vida ni en la supervivencia global. Tiene como objetivo:

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

Al finalizar el tratamiento los controles serán cada 3 meses, durante dos años y luego cada 6 meses, hasta los 10 años. Cada control requiere un examen físico completo incluyendo pelvis y abdomen. Las mamas se controlarán cada 6 meses con mamografía anual. Se solicitarán marcadores biológicos en cada consulta, así como ecografía, especialmente en pacientes sometidas a tratamiento conservador; la TAC o resonancia magnética son anuales, según criterio clínico.

Recaídas²⁸⁻³²

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

La experiencia clínica ha demostrado que cuanto más prolongado sea el intervalo libre de progresión luego de una primera línea basada en platino, mayor será la posibilidad de respuesta y supervivencia a una segunda línea de quimioterapia.^{6,7,8} Sobre la base de este factor predictivo, las pacientes con recaída deben dividirse en dos grupos principales:

- **Pacientes sensibles al platino:** aquellas que recaen más allá de los 6 meses de finalizada la primera línea con platino más paclitaxel.
- **Pacientes resistentes al platino:** aquellas que progresan antes de los 6 meses o durante el tratamiento

Las pacientes platino-sensibles tienen más probabilidades de responder a siguientes esquemas de quimioterapia, con un mejor pronóstico. Estas enfermas pueden ser tratadas con el mismo esquema inicial (paclitaxel más carboplatino) o algunas de estas 2 drogas como monoterapia (nivel de evidencia IIA).⁶ Hay estudios donde la combinación demostró ser superior a la monodroga, pero a expensas de mayor toxicidad; en un ensayo se comparó paclitaxel más carboplatino *versus* carboplatino monodroga y, en otro, gemcitabina más carboplatino *versus* carboplatino como segunda línea en pacientes platino-sensibles.

La combinación de carboplatino más paclitaxel demostró superioridad a la monoterapia con carboplatino en la supervivencia global y el tiempo de progresión, pero con toxicidades de grado 3 y 4 mucho más frecuentes; no pudo evaluarse diferencias en supervivencia por no ser un estudio diseñado con ese fin. La toxicidad fue mayor en el grupo de la combinación (nivel de evidencia IIC).

Si la enfermedad es platino-resistente se debe pensar en otras drogas útiles (Tabla III). En general la mayoría de estas drogas han demostrado similar eficacia, con tasa de respuestas de hasta 30%, pero con distinto perfil de toxicidad. El tratamiento en estas pacientes es en general paliativo y tiene como fin prolongar el tiempo de progresión de enfermedad y mejorar la calidad de vida. Un cuidadoso análisis de cada paciente permitirá seleccionar el mejor tratamiento para cada una en función de la evolución de la enfermedad, toxicidades acumuladas, PS y preferencias personales. Existen 5 estudios aleatorizados que comparan monodrogas en el cáncer de ovario recurrente: doxorubicina liposomal *versus* topotecán, topotecán *versus* paclitaxel, Doxorubicina liposomal *versus* paclitaxel, paclitaxel semanal *versus* el esquema cada 21 días y paclitaxel *versus* oxaliplatino. En general no hubo diferencias estadísticas en eficacia entre los tratamientos; pero las toxicidades fueron marcadamente distintas (nivel de evidencia IIA).

Tabla III

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

Radioterapia en Cáncer Epitelial de Ovario

La radioterapia puede utilizarse como rescate o paliativo en pacientes que han presentado recidivas luego del tratamiento convencional. Los mejores resultados se han obtenido en aquellas con enfermedad residual microscópica o confinada a la pelvis. Si bien es un tema de gran controversia, el tratamiento radiante podría considerarse como consolidación en subgrupos seleccionados de pacientes con enfermedad avanzada luego de cirugía citorreductora y respuesta completa a la quimioterapia basada en platino.³³⁻³⁶ Ante enfermedad avanzada irreseccable y quimiorresistente, ha demostrado excelentes resultados en términos de paliación en la reducción de sangrado, edema, obstrucción y control del dolor pélvico y óseo.³⁸ Su uso en las recidivas aisladas de cerebro luego de la cirugía ha logrado excelentes resultados, con supervivencia en algunos casos superior a los 3 años.^{39,46}

Tumores Epiteliales de Bajo Potencial de Malignidad (Borderline)

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

Cirugía de los Tumores *Borderline*

La estadificación de los tumores serosos de bajo potencial de malignidad sigue el esquema propuesto para los carcinomas. En mujeres con deseo de procrear, el tratamiento para los estadio Ia y Ib es la anexectomía, aunque pueden considerarse también la quistectomía con márgenes libres. En las mujeres sin deseo de descendencia y en los poco frecuentes casos de estadios avanzados, el tratamiento quirúrgico será el mismo que para el cáncer invasor.

Si el ovario contralateral es sano no se recomienda biopsia esferoidal, ya que conspira contra el objetivo de preservar la fertilidad. Sobre la base de lo establecido en cuanto al estudio intraoperatorio de estas lesiones *borderline*, este debería ser en lo posible realizado por un patólogo entrenado, con la finalidad de arribar a un correcto diagnóstico histológico, que permita una terapéutica adecuada. En caso que el muestreo intraoperatorio o diferido se hallase lesión invasora, el tratamiento deberá ser el del cáncer invasor de ovario.

Tumores Ováricos <i>Borderline</i>: Clasificación Histopatológica
Tumor Seroso <i>borderline</i> ⁴¹ Tipo clásico (90% de los casos) Tipo micropapilar ^{42,43}
Adenofibroma y cistadenofibroma seroso <i>borderline</i>.
Tumor seroso <i>borderline</i> con microinvasión ⁽⁴⁴⁾ Definición: presencia en el estroma de uno o más focos de microinvasión, que no deben exceder los 10 mm ² Factores pronósticos: 95% son diploides; 5% aneuploides, con alta tasa de recurrencia y muerte por enfermedad
Tumor mucinoso <i>borderline</i> ⁴⁵ Tipo Endocervicoide Tipo Intestinal
Tumor mucinoso <i>borderline</i> con microinvasión: ⁴⁴ Un bajo porcentaje de los tumores mucinosos <i>borderline</i> de tipo intestinal pueden contener uno o más focos de microinvasión (3 x 3 mm ó menos de 10 mm ²). Su presencia no modificaría el pronóstico.
Tumor de Brenner <i>borderline</i> Tumor endometriode <i>borderline</i> Tumor de células claras

Diseminación de los Tumores *Borderline*⁴⁷⁻⁴⁸

- Implantes
 - No invasivos:
 - Epiteliales
 - Desmoplásicos
 - Invasivos:
 - Glándulas irregularmente distribuidas que invaden el tejido normal adyacente

Para la correcta evaluación del tipo de implante es imprescindible que la muestra incluya tejido subyacente. La clasificación de un tumor seroso ovárico como *borderline* depende de las características del tumor en el ovario y es independiente de la presencia y tipo de implantes.

Tratamiento de Tumores *Borderline* (NCCN)

Enfermedad inicial (estadio Ia/Ib) con deseos de fertilidad:

- Salpingooforectomía unilateral.
- No se realiza biopsia del ovario contralateral.
- Quistectomía con márgenes libres, con enfermedad bilateral u ovario único en estadio Ia
- Estadificación según FIGO igual al carcinoma epitelial
- Apendicetomía en mucinosos.

Con cirugía conservadora existe mayor índice de recidiva, pero sin impacto en la supervivencia.

Enfermedad inicial sin deseos de fertilidad:

- Anexohisterectomía total abdominal.
- Estadificación completa según FIGO

Enfermedad avanzada o residual microscópica o grosera: no hay beneficio con el uso de radioterapia ni quimioterapia.

Recurrencia: nueva cirugía de citorreducción; ¿quimioterapia en las recurrencias precoces? (nivel de evidencia lib).

La quimioterapia y la radioterapia no han disminuido las recurrencias y la mortalidad. El 44% de los óbitos se relacionan con el tratamiento adyuvante. En caso de implantes invasores, es categoría 2B.^{50,51}



La **linfadenectomía** no cambia el pronóstico si es positiva y no modifica la estrategia terapéutica adyuvante. Está discutida su indicación

Entre 4129 pacientes con TBS, la tasa de recurrencia luego de 6.7 años de seguimiento fue de 0.27% por año para el estadio I. Para las pacientes en estadios avanzados la tasa de recurrencia fue de 2.4% por año.^{50,51}

El **seguimiento** es similar al del carcinoma epitelial. Considerar completar la cirugía luego de cumplir la paridad en las pacientes que tuvieron cirugía conservadora (evidencia 2b)⁵²

Tumor de Células Germinales del Ovario

Estos tumores poco comunes y rápido crecimiento, que se observan con mayor frecuencia en mujeres jóvenes o en adolescentes, son en general unilaterales y curables si se detectan y se tratan de forma precoz. La quimioterapia de combinación después de cirugía inicial ha mejorado de modo acentuado el pronóstico para muchas mujeres con estos tumores.⁵³⁻⁵⁵ Aunque la supervivencia a largo plazo es la norma en el caso de teratoma maduro, la supervivencia para teratoma inmaduro después de la cirugía sola se relaciona con el grado tumoral, especialmente con sus elementos neurales.

Los tumores de seno endodérmico del ovario son muy agresivos. Una revisión bibliográfica de 1979 (antes del uso generalizado de quimioterapia de combinación) encontró que, a los 2 años, sólo el 27% de un grupo de 96 pacientes con tumor de seno endodérmico en estadio I permanecían vivas. Más del 50% murió a un año del diagnóstico.⁵⁷ Otros estudios encontraron que el tamaño y la histología eran los factores principales que determinaban el pronóstico en pacientes con tumores malignos mixtos de células germinales del ovario.⁵⁶⁻⁵⁸ El pronóstico era precario en el caso de tumores grandes cuando más de un tercio del tumor estaba compuesto de elementos de seno endodérmico, coriocarcinoma o teratoma inmaduro de grado 3. Por otro lado, cuando el tumor tenía menos de 10 cm de diámetro, el pronóstico era favorable de modo independiente de la composición del tumor.⁵⁹

En el caso de disgerminoma limitado al ovario con menos de 10 cm de tamaño, sin ascitis y cápsula intacta y suave no unida a otros órganos, la supervivencia a 10 años después de una cirugía conservadora fue del 88.6% en una serie; varias pacientes tuvieron 1 o más embarazos exitosos después de salpingooforectomía unilateral.⁶⁰ Aun las mujeres con disgerminoma resecado en forma incompleta pueden llegar a estar libres de enfermedad después de protocolos de quimioterapia BEP (bleomicina, etopósido, cisplatino) o PVB (cisplatino, vinblastina, bleomicina).⁶¹ En un informe de 35 casos de tumores de células germinales (la mitad de los cuales eran de enfermedad en estadio avanzado, recurrente o progresivo) se demostró remisión sostenida del 97% a 10 a 54 meses después del inicio de BEP.⁵³ Los resultados informados más

recientemente de 2 ensayos del GOG verificaron que 89 de 93 pacientes con enfermedad en estadios I, II y III a quienes se les resecaron completamente los tumores, estuvieron libres de enfermedad después de 3 ciclos de BEP.^{53,55} Sin embargo, en tumores de características similares a los no seminomas de testículos (neoplasias de células germinales), la combinación de bleomicina, etopósido, y carboplatina (CEB) fue inferior a la de BEP, en un estudio clínico multicéntrico aleatorio, en el que se compararon ambos protocolos en 598 pacientes de riesgo favorable.⁶²

Clasificación Celular

- Disgerminoma.
- Otros tumores de células germinales.
 - Tumor de seno endodérmico (subtipos raros son el hepatoide y el intestinal).
 - Carcinoma embrionario.
 - Poliembrioma.
 - Coriocarcinoma.
 - Teratoma:
 - Inmaduro.
 - Maduro:
 - Sólido.
 - Quístico:
 - Quiste dermoide (teratoma quístico maduro).
 - Quiste dermoide con transformación maligna.
 - Monodérmico y muy especializado:
 - Estroma ovárico.
 - Carcinoide.
 - Estroma ovárico y carcinoide.
- Otros (por ejemplo, neuroectodérmicos y ependimomas malignos).
- Formas mixtas.

En la ausencia de enfermedad metastásica obvia, la clasificación exacta de tumores de células germinales del ovario requiere que se efectúe una laparotomía con un examen cuidadoso de la totalidad del diafragma, ambos canales paracólicos, los ganglios pélvicos en el lado del tumor ovárico, los ganglios linfáticos paraaórticos y del omento. El ovario contralateral deberá ser examinado con cuidado y, si fuera necesario, se deberá hacer una biopsia. El líquido ascítico deberá examinarse citológicamente. Si no hay presencia de ascitis, es importante obtener lavados peritoneales antes de manipular el tumor. En pacientes con disgerminoma, se indica efectuar linfangiografía o tomografía computarizada si no se examinaron cuidadosamente los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos al momento de la cirugía.

Se indica obtener los niveles séricos de AFP y de bHCG tan pronto se establezca el diagnóstico, ya que la persistencia de estos marcadores en el suero después de la cirugía indica que el tumor no ha sido resecado.

La FIGO y el Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) han sugerido la estadificación en forma similar a la del carcinoma epitelial.

Tratamiento

Todas las pacientes requieren quimioterapia postoperatoria, (excepto aquellas con teratoma inmaduro en estadio I y grado I, y con disgerminoma en estadio IA) de combinación a base de platino.⁶²

Tumores de células germinales del ovario en estadio I

- Disgerminoma: en este caso, la salpingooforectomía unilateral que conserva el útero y el ovario contralateral es el tratamiento aceptado para mujeres jóvenes, deseadas de preservar su fertilidad o para preservar un embarazo. Las pacientes que han sido estadificadas por completo y que tienen tumores en estadio IA pueden ser observadas cuidadosamente después de cirugía sin tratamiento adyuvante. Cerca del 15% a 25% tendrán recidiva, pero pueden ser tratadas con éxito cuando suceda la recurrencia con gran probabilidad de curación. Las pacientes que han sido clasificadas incompletamente o con tumores en estadios más avanzados probablemente deberán recibir terapia adyuvante. Las opciones incluyen radioterapia o quimioterapia. Una desventaja de la primera es la pérdida de la fertilidad por deficiencia ovárica. La experiencia con la quimioterapia adyuvante es limitada, pero considerando su efectividad en los tumores que no sean disgerminomas y en disgerminomas de estadios avanzados, es probable que sea muy efectiva y que permita la recuperación del potencial reproductivo en pacientes con un ovario, trompa y útero intactos.⁶³
- Otros tumores de células germinales: se deberá efectuar una salpingooforectomía unilateral cuando se deba preservar la fertilidad. Para todos los tumores que no sean disgerminomas puros y teratomas inmaduros de grado bajo (grado I), la quimioterapia se administra usualmente en forma postoperatoria, aunque unas casuísticas demostraron excelente supervivencia para todos los tipos de tumores de estadio I controladas por vigilancia; se reserva la quimioterapia para casos en los que se comprueba recurrencia postoperatoria (nivel de evidencia: IIIA).⁶⁴ Se prefiere BEP, dados la tasa de recidiva más baja y la terapia más corta. La laparotomía de segunda exploración no es beneficiosa en pacientes con tumores que fueron resecados inicialmente por completo y que reciben tratamiento adyuvante a base de cisplatino.⁶⁵⁻⁶⁶



Tumores de células germinales del ovario en estadio II

En el caso de pacientes con tumores de células germinales en estadio II que no son disgerminomas puros, se efectuará salpingooforectomía unilateral cuando se deba preservar la fertilidad. Luego todas recibirán el tratamiento adyuvante descrito.

Tumores de células germinales del ovario en estadio III

En caso de tumores de células germinales en estadio III con excepción de los disgerminomas puros, se recomienda histerectomía abdominal total y salpingooforectomía bilateral, extirpando tanto tumor del abdomen y pelvis como sea posible sin daño y sin reseca porciones del tracto urinario o grandes segmentos del intestino delgado o grueso. Las pacientes que desean preservar la fertilidad pueden ser tratadas con salpingooforectomía unilateral. En mujeres con extensa enfermedad intraabdominal cuya condición clínica excluye la cirugía de citorreducción, se puede considerar la quimioterapia antes de cirugía. Después de una cirugía de citorreducción máxima, se indican 3 a 4 ciclos de quimioterapia combinada que contenga cisplatino.

Tumores de células germinales del ovario en estadio IV

Se recomienda la histerectomía abdominal total y la salpingooforectomía con la extirpación de tanto tumor macroscópico del abdomen y pelvis como sea posible sin daño y sin resección de porciones del tracto urinario o de grandes segmentos de intestino delgado o grueso, aunque se deberá considerar la salpingooforectomía unilateral en pacientes que desean preservar la fertilidad. La quimioterapia (BEP) puede curar a la mayoría de tales pacientes. De preferencia, se indican 3 ó 4 ciclos de quimioterapia de combinación que contenga cisplatino, tal como BEP.

Tumores recurrentes de células germinales del ovario

La quimioterapia a base de cisplatino se ha usado eficazmente en pacientes con disgerminoma recurrente. El tipo de quimioterapia es determinado por el tratamiento administrado previamente; la quimioterapia de combinación a base de cisplatino es efectiva. Las pacientes que no responden a esta combinación aún pueden alcanzar una remisión duradera con VAC o ifosfamida + cisplatino como terapia de rescate. El papel de la cirugía secundaria citoreductiva en pacientes con tumores de las células germinales del ovario, progresivos o recurrentes resulta aún controversial. Es posible que sea beneficiosa para un grupo reducido de pacientes, especialmente aquellas con teratoma inmaduro. Después de un esfuerzo máximo de citorreducción quirúrgica, se debe considerar la quimioterapia.



Bibliografía

1. Rebecca Ferrini. American College of Preventive Medicine: Practice Policy Statement American Journal of Preventive Medicine, November/December 1997;13(6):444-46
2. Nelson BE; Rosenfield AT; Schwartz PE: Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. J Clin Oncol 1993;11:166-172.
3. Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics, Tumours of the breast and female genital organs. Lyon, France: IARC Press, 2003.
4. Ji H, Isaacson C, Seidman JD et al: Cytokeratins 7 and 20, Dpc4, and MUC5AC in the distinction of metastatic mucinous carcinomas in the ovary from primary ovarian mucinous tumors: Dpc4 assists in identifying metastatic pancreatic carcinomas. Int J Gynecol Pathol 21:391-400, 2002.
5. Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including a n evaluation of 11 cases with pseudomixoma peritonei. Am J Surg Pathol 2000;24(11):1447-64.
6. Lee KR, Young RH: The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. Am J Surg Pathol 27:281-292, 2003.
7. Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. Am J Surg Pathol 2003; 27:985-993.
8. Heintz APM. Surgery in ovarian cancer: The concept of cytorreducyive surgery. Curr.Opin Obstet Gynecol 1996;8:8:8-11.
9. Allen DG,Heintz APM. A metanalysis of residual disease and survival in satage III and IV carcinoma of the ovary. Eur J Gynecol Oncol 1995; 16: 349-356.
10. Redman CW, Warwick DM. Cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma. Brit.J Obstet Gynecol 1994;101: 142-146
11. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. J Clin Oncol 2001;19: 1015-1020
12. Sardi J E y col. Different clinical behavior of epithelial ovarian cancer in young women. The rationale for conservative surgery. Int. J. Gynecological Cancer: Sep-Oct;15(5):762-9, 2005.
13. Journal of Epidemiology and Biostatistics - Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer.3:76,1998.
14. Van der Burg, M The role of interval debulking surgery in ovarian cancer. Curr Oncol Rep. 2003 Nov;5(6):473-81. Review
15. Rose P. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. N Engl J Med. 2004 Dec 9;351(24):2489-97
16. Hoskins WJ, Rubin DC Influence of secondary cytorreduction at the time of second look laparotomy on the survival of patiens with ovariam cancer. Gynecol Oncol 1998; 34: 365-371.
17. Young RC , Walton LA, Ellenberg SS et al. Adyuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. N Engl J Med 322: 1021,1990
18. Vergote I. Debrabanter J. Fyles A et al. Prognostic Importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial carcinoma. Lancet 2001; 357: 176 – 82
19. Colombo N, Guthrie D, Chiari S et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adyuvant chemotherapy in women with early – stage ovarian cancer J Natl Cancer



- Inst. 2003; 95: 125-32
20. Trimbos Jb, Vergote I, Bolis G et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early stage ovarian carcinoma : European Organization for Research and Treatment of Cancer – Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm trial J. Natl Cancer Inst. 2003; 95: 113-25
 21. Young Rc. Early- stage ovarian cancer : to treat or not to treat. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 94.
 22. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, et al.: Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. Ann Oncol 6 (9): 887-93, 1995.
 23. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2000: Selected Cancers-Ovary.
 24. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer. N Engl J Med 334:1-6,1996.
 25. Piccart M, Bertelsen K, James K, et al: Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: Three year results, J Natl Cancer Inst 92:699-708,2000. Ozols RF Semin Oncol 2001;20: 18-24.
 26. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study.J Clin Oncol 21: 3193-32000, 2003.
 27. Markman M , Walker JL. Intraperitoneal Chemotherapy of Ovarian Cancer: A Review, With a Focus on Practical Aspects of Treatment J Clin Oncol. 2006: 24; 6:1-7.
 28. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al: Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. J Clin Oncol 1991; 9:389-93.
 29. Eisenhauer EA, Vermorken JB, van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients. Ann Oncol 1997;8:963-8.
 30. Markman M, Bookman MA. Second line treatment of ovarian cancer. The Oncologist 2000; 5:26-35.
 31. Ezurdia L, Jovtis SL, Mickiewicz et al. Paclitaxel in platinum resistant ovarian cancer patients. Argentina Multicenter Taxol Group. Semin Oncol 1997;24.
 32. Piccart MJ, Green JA, Gimenez Lacave A et al. Oxaliplatin or paclitaxel in patients with platinum pretreated advanced ovarian cancer: a randomized phase II study by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecology Group.
 33. Debby A., Levy T, et al. Whole-abdomen , single-dose consolidation radiotherapy in patients with pthologically confirms complete remission of advancerd ovarian epithelial carcinoma: a long-term survival analysis.Int J Gynecol Cancer 2004;14:794.
 34. Dinniwell R, Lock M, et al. Consolidative abdominopelvic radiotherapy after surgery and carboplatin/paclitaxel chemotherapy for epithelial ovarian cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2005;62:10-110.
 35. Sorbe B, On Behalf Of The Swedish-Norwegian Ovarian Cancer Study Group. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III)ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: A randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. Int J Gynecol Cancer 2003;13:278-86.
 36. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- version.1.2006.
 37. Piver MS, Lele SB, Bakshi S, et al.: Five and ten year estimated survival and disease-free rates after intraperitoneal chromic phosphate; stage I ovarian adenocarcinoma. Am J Clin Oncol 11 (5): 515-9, 1988.
 38. Tinger A, Waldron T, Peluso N, Katin MJ, Dosoretz DE, Blitzer PH, Rubenstein JH, Garton GR, Nakfoor

- BA, Patrice SJ, Chuang L, Orr JW Jr. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma.
39. Hall WA, Djalilian HR, Nussbaum ES, Cho KH. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol*. 2000 Nov;17(4):279-86.
 40. Sedlacek TV, Syropoulos P, Cifaldi R, Glassburn J, Fisher S. "Whole-Abdomen Radiation Therapy as Salvage Treatment for Epithelial Ovarian Carcinoma." *Cancer J Sci Am* 3:358-363, 1997.
 41. Bell DA, Longacre TA, Prat J et al. Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: Workshop perspectives. *Hum Pathol*, 2004 Aug; 35:934-938.
 42. Deavers MT, Gershenson DM, Tortolero-Luna G et al. Micropapillary and cribriform patterns in ovarian serous tumors of low malignant potential: a study of 99 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(9):1129-41.
 43. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002;26(9):1111-28.
 44. Buttin BM, Herzog TJ, Powell MA et al. Epithelial ovarian tumors of low malignant potential: the role of microinvasion. *Obstet Gynecol* 2002; 99(1):11-7.
 45. Ronnett B, Kajdacsy-Balla A, Gilks CB et al. Mucinous Borderline Ovarian Tumors: Points of general Agreement and Persistent Controversies Regarding Nomenclature, Diagnostic Criteria, and Behavior. *Human Pathol*, 2004 Aug;35:949-960
 46. Bell KA, Kurman RJ. A clinicopathologic analysis of atypical (borderline) tumors and well-differentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2000;24(11):1465-79
 47. Bell KA, Smith Sehdev AE, Kurman RJ. Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2001; 25 (4): 419-32
 48. Gilks CB, McKenney JK, Kalloger S et al. Interobserver variation in the assessment of extra-ovarian implants of serous borderline tumors (serous tumors of low malignant potential). *Modern Pathol* 2005;8(supplement 1):184A(abstract).
 49. McKenney JK, Gilks CB, Longacre TA. Classification of extra-ovarian implants associated with ovarian serous tumors of low malignant potential (S-LMP): Clinicopathologic study of 181 cases. *Modern Pathol* 2005;8(supplement 1):195A (abstract).
 50. Kurman R, Seidman J. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum patol* 2000 may; 31 (5): 539-57
 51. Kurman 1993- Revisión de 22 series
 52. NCCN® Practice Guidelines in Oncology – v.1.2008
 53. Gershenson DM: Update on malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer* 71 (4 Suppl): 1581-90, 1993. Abstract
 54. Segelov E, Campbell J, Ng M, et al.: Cisplatin-based chemotherapy for ovarian germ cell malignancies: the Australian experience. *J Clin Oncol* 12 (2): 378-84, 1994. Abstract
 55. Williams S, Blessing JA, Liao SY, et al.: Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 12 (4): 701-6, 1994. Abstract
 56. Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL: Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer* 37 (5): 2359-72, 1976. Abstract
 57. Gallion H, van Nagell JR Jr, Powell DF, et al.: Therapy of endodermal sinus tumor of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 135 (4): 447-51, 1979. Abstract



58. Kurman RJ, Norris HJ: Malignant germ cell tumors of the ovary. Hum Pathol 8 (5): 551-64, 1977. Abstract
59. Thomas GM, Dembo AJ, Hacker NF, et al.: Current therapy for dysgerminoma of the ovary. Obstet Gynecol 70 (2): 268-75, 1987. Abstract
60. Williams SD, Blessing JA, Hatch KD, et al.: Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 9 (11): 1950-5, 1991. Abstract
61. Horwich A, Sleijfer DT, Fosså SD, et al.: 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 15 (5): 1844-52, 1997. Abstract
62. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, et al.: Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. J Clin Oncol 8 (4): 715-20, 1990. Abstract
63. Thomas GM, Dembo AJ, Hacker NF, et al.: Current therapy for dysgerminoma of the ovary. Obstet Gynecol 70 (2): 268-75, 1987. Abstract
64. Williams S, Blessing JA, Liao SY, et al.: Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 12 (4): 701-6, 1994. Abstract
65. Williams SD, Blessing JA, DiSaia PJ, et al.: Second-look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the gynecologic oncology group experience. Gynecol Oncol 52 (3): 287-91, 1994. Abstract
66. Gershenson DM: The obsolescence of second-look laparotomy in the management of malignant ovarian germ cell tumors. Gynecol Oncol 52 (3): 283-5, 1994. Abstract