



FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA, HISTORIA DE LA CIENCIA Y
GINECOLOGÍA

TESIS DOCTORAL:

**TUMORES EPITELIALES OVÁRICOS
BENIGNOS Y BORDERLINE VERSUS
CARCINOMAS INVASIVOS:**

*CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS Y DE
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL, ASÍ COMO PATOLOGÍAS
ASOCIADAS, RECURRENCIAS Y SUPERVIVENCIA.*

DOCTORANDA: MONTSERRAT MARTÍNEZ BELTRÁN

DIRECTORES: PEDRO ACIÉN ÁLVAREZ Y

MARÍA ISABEL ACIÉN SÁNCHEZ

ALICANTE, 2015



El presente trabajo de Tesis Doctoral ha sido realizado en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de San Juan, gracias a la ayuda de Investigación:

- Fondo de Investigación Sanitaria, FIS 10/01815, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de sanidad, y fondos FEDER dentro del plan nacional de I+D+i 2008-2011.



Dr. Ildfonso Hernández Aguado, Director del Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández

CERTIFICA

Que **D^a. Montserrat Martínez Beltrán** ha realizado bajo la coordinación de este Departamento su memoria de tesis doctoral titulada “**Tumores Epiteliales ováricos benignos y borderline versus carcinomas invasivos: características clínicas, analíticas y de diagnóstico diferencial, así como patologías asociadas, recurrencias y supervivencia**”, cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo en forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándole para optar al grado de doctor, de acuerdo a la información recibida sobre las evaluaciones previas realizadas en cumplimiento de la normativa general vigente y la propia de la Universidad Miguel Hernández y según lo certificado por la(s) persona(s) que han realizado la tutoría y dirección de la tesis.

Lo certifico en Sant Joan d’Alacant, a veinte de enero de dos mil dieciséis

Ildfonso Hernández Aguado

Director del Departamento





Pedro Acién Álvarez, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Emérito y M^a Isabel Acién Sánchez, Doctor Europeo en Medicina y Cirugía y Profesora Asociada, del Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández.

CERTIFICAN:

Que **D^a MONTSERRAT MARTÍNEZ BELTRÁN** ha realizado íntegramente bajo nuestra supervisión el trabajo titulado "Tumores Epiteliales ováricos benignos y borderline versus carcinomas invasivos: características clínicas, analíticas y de diagnóstico diferencial, así como patologías asociadas, recurrencias y supervivencia", cumpliendo todos los objetivos previstos. Dicho trabajo está concluido de forma satisfactoria para su defensa pública para optar al GRADO DE DOCTOR ante un Tribunal.

Lo que certificamos en Sant Joan d'Alacant, a 20 de enero de dos mil dieciséis.

Fdo: Pedro Acién Álvarez

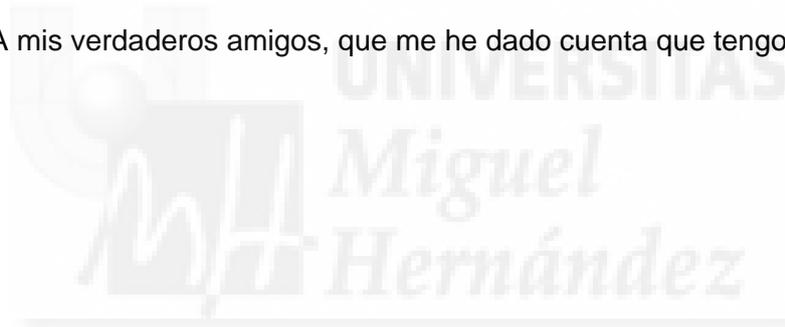
Fdo: M^a Isabel Acién Sánchez



A mis padres, a los que estoy enormemente agradecida por todo en esta vida.

A mis hermanos, que han sido motivo de muchas alegrías en mi vida.

A mis verdaderos amigos, que me he dado cuenta que tengo unos cuantos.





AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a mis Directores de Tesis, ya que sin su apoyo y su enorme colaboración, este trabajo no hubiera visto la luz.

En segundo lugar a todas mis compañeras y amigas que han estado en el momento oportuno para darme el empujón necesario que ha permitido que llegue a la meta.

En último lugar y no por ello menos importante, a mi familia.



INDICE

1. Introducción

1.1 Patogénesis

- a) Teoría de la ovulación incesante
- b) Teoría del "exceso de gonadotropina"
- c) Teoría de la "migración de carcinógenos exógenos"

1.2 Epidemiología

- a) Factores socioculturales
- b) Factores ginecológico-obstétricos
- c) Factores genéticos

1.3 Clasificación histológica de los tumores epiteliales de ovario

1.3.1 Tumores benignos de ovario

1.3.2 Tumores de bajo potencial de malignidad o borderline de ovario

1.3.3. Carcinomas invasores de ovario

- a) Carcinoma seroso
- b) Carcinoma mucinoso
- c) Carcinoma endometriode
- d) Carcinoma de células claras
- e) Carcinoma de células transicionales
- f) Carcinoma indiferenciado

1.4 Manifestaciones clínicas y métodos diagnósticos

1.4.1 Manifestaciones clínicas

1.4.2 Exploración física

1.4.3 Métodos diagnósticos

- a) Procedimientos de laboratorio. Marcadores tumorales
- b) Técnicas de imagen
- c) Valoración intraoperatoria

1.5 Factores pronósticos del cáncer epitelial de ovario

1.5.1 Factores clínicos

1.5.2 Factores anatomopatológicos

1.5.3 Factores moleculares

1.6 Manejo terapéutico del cáncer epitelial de ovario

- 1.6.1 Manejo terapéutico en estadios precoces
- 1.6.2 Manejo terapéutico de la enfermedad avanzada
- 1.6.3 Manejo terapéutico de la enfermedad recurrente

1.7 Patologías asociadas al cáncer de ovario

- a) Endometriosis
- b) Cáncer de endometrio
- c) Cáncer de Mama

2.-Hipótesis y Objetivos

3.- Material y Métodos

- 3.1 Población y muestra
- 3.2 Procedimientos y recogida de datos
- 3.3 Variables del estudio
- 3.4 Codificación de variables
- 3.5 Métodos estadísticos

4.- Resultados

- 4.1 Factores demográficos
 - 4.1.1 Edad
 - 4.1.2 Paridad y Menopausia
 - 4.1.3 Patologías asociadas
- 4.2 Análisis descriptivo
 - 4.2.1 Estadio postquirúrgico
 - 4.2.2 Clínica
 - 4.2.3 Parámetros analíticos
 - a) VSG
 - b) CA 125
 - c) CA 19.9
 - 4.2.4 Pruebas de imagen
 - a) Ecografía transvaginal

b) Tomografía axial computerizada (TAC)

4.3 Recurrencias

4.4 Supervivencia a 2, 5 y 10 años

a) En todos los tumores ováricos estudiados

b) Según tipos histológicos

c) Según el estadio de la enfermedad

d) Según edad < o > de 50 años

e) Según estado pre o post menopáusico

f) Según patologías asociadas

4.5 Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN

4.6 Resumen de hallazgos

5.- Discusión

5.1 Factores clínicos

5.1.1 Edad

5.1.2 Paridad y Menopausia

5.1.3 Antecedentes Oncológicos

5.2 Patologías asociadas.

5.3 Estadio postquirúrgico

5.4 Clínica

5.4.1 Parámetros analíticos

5.4.2 Pruebas de imagen

5.5 Recurrencias

5.6 Supervivencia

6.- Conclusiones

7.- Bibliografía y webgrafía



1. INTRODUCCIÓN





El cáncer de ovario supone el 4% de todos los diagnósticos de cáncer, es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente y la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres (Yancik, 1993; Jemal et al, 2002). El riesgo de padecer un cáncer de ovario esporádico o de novo, a lo largo de la vida es de un 1,7%, oscilando entre un 10-40% si existe predisposición familiar. Aproximadamente un 5-10% de los tumores epiteliales de ovario (TEO) son de origen hereditario y las mujeres con mayor riesgo para padecerlo son aquellas que han tenido 2 ó más familiares de primer grado afectas por dicha neoplasia (Piver et al, 1996). Otros antecedentes que sugieren mayor riesgo de heredar mutaciones en los genes BRCA1/2 incluirían a pacientes con una o más de las siguientes características: cáncer de mama a edad temprana (menor de 50 años), un pariente con cáncer en ambas mamas, una pariente que tenga cáncer de mama y de ovario, un pariente hombre con cáncer de mama, ancestros judíos asquenazíes y cualquier pariente con cáncer de mama o de ovario y un pariente con una mutación genética conocida en los genes BRCA1/2 (Kauff et al, 2002a; King et al, 2003).

En las últimas décadas ha mejorado significativamente la supervivencia gracias a la aplicación de tratamientos multidisciplinarios, que han hecho que se incremente la supervivencia a 5 años del 41% en 1985 al 45% en el año 2002 (Siegel et al, 2015).

Existen tres grandes grupos de cáncer de ovario: los tumores epiteliales, los tumores de células germinales y los tumores de los cordones sexuales y el estroma (Tabla1).

Tabla 1. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES MALIGNOS SEGÚN LA OMS

Tumores epiteliales	T. serosos	T. mucinosos	T. endometrioides	T. de células transicionales	T. malignos de células claras	T. inclasificables
	<ul style="list-style-type: none"> - Bordeline o de bajo potencial maligno - Adenocarcinoma, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma. - Adenocarcinoma papilar superficial. -Adenocarcinofibroma, cistadenocarcinofibroma. 	<ul style="list-style-type: none"> - Bordeline o de bajo potencial maligno. - Adenocarcinoma, cistadenocarcinoma. -Adenofibroma maligno, cistadenofibroma maligno. 	<ul style="list-style-type: none"> - Bordeline o de bajo potencial maligno - Carcinoma - Adenocarcinoma. -Adenofibroma maligno, cistadenofibroma maligno. -Sarcoma del estroma endometrial. -Tumor mulleriano mixto maligno (homólogo, heterólogo). 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor maligno de Brenner - Tumor maligno mixto epitelial. -Tumor de células transicionales. 	<ul style="list-style-type: none"> - Bordeline o de bajo potencial maligno - Carcinoma - Adenocarcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> -Tumor maligno indiferenciado -Tumor maligno inclasificable
Tumores estromales y de cordones sexuales	Tumores de la granulosa	Tumores de Sertoly-Leydig		Tumores de células germinales	Gonadoblastomas	Otros
	<ul style="list-style-type: none"> - Tumores de células granulosa. - Tecoma. - Fibroma - Fibrosarcoma - Inclasificables 	<ul style="list-style-type: none"> - Androblastoma, tumor de Sertoly Leydig (bien diferenciado, con diferenciación lipídica, sarcomatoide, heterólogo). - Ginandroblastoma. - Sarcomatoide - Inclasificable 		<ul style="list-style-type: none"> - Disgerminoma - Tumor del seno endodérmico. - Carcinoma embionario. - Coriocarcinoma. - Teratoma (inmaduro, maduro sólido, maduro quístico). - Quiste dermoide con transformación maligna. - Strumaovari. - Carcinoides. - Formas mixtas. 		<ul style="list-style-type: none"> -Sarcomas -Linfomas -Metástasis

El 85-90% de los cánceres de ovario son los de estirpe epitelial. La mayoría de los casos se presentan en pacientes postmenopáusicas, con una edad media de 63 años. La incidencia específica por edad se incrementa con cada década alcanzando un pico de 57 por 100.000 casos, en el grupo de 70-74 años (ACS, 2015).

Esta neoplasia se diagnostica en estadios avanzados en el 65-70% de los casos (III-IV) (Jensen et al, 1990), debido a que se presenta con una sintomatología tardía e inespecífica como es el dolor abdominal o manifestaciones clínicas de origen digestivo (Barber, 1984), así como por la ausencia de una metodología de detección precoz eficaz.

Los TEO se componen de un amplio grupo de neoplasias con diferente comportamiento biológico, con tumores de bajo potencial de malignidad o tumores

borderline hasta otros con comportamiento muy agresivo que condicionan un acortamiento de la supervivencia.

La mayoría de los TEO se diseminan dentro de la cavidad peritoneal por el desprendimiento de las células tumorales desde la superficie del ovario, seguido de implantación en el peritoneo y por invasión local del intestino y de la vejiga. En el estudio de Cannistra se ha descrito una incidencia de ganglios positivos en el momento de la cirugía de hasta un 24% de las pacientes en estadio I, un 50% de las pacientes en estadio II y un 73-74% en estadios III-IV, respectivamente (Cannistra, 2004). En ese mismo estudio se describe que los ganglios pélvicos estaban afectados con la misma frecuencia que los paraaórticos. Se piensa que la alteración del drenaje linfático del peritoneo que se produce por la afectación ganglionar desempeñaría una función en el desarrollo de la ascitis en el caso del cáncer de ovario, siendo habitual la diseminación a través del diafragma hasta la pleura. Las metástasis hematógenas extraabdominales, hepáticas o pulmonares, no son habituales, siendo más frecuente la afectación por extensión a través de la superficie peritoneal de la vejiga o de la región rectosigmoidea (Karlán et al, 2004; Burghardt, 1991). La supervivencia global a 5 años es actualmente de un 44%, oscilando entre un 90-95% para el estadio I y 17-39% para el estadio IV (ver tabla 2) (Sánchez et al, 2005).

Tabla 2. SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS SEGÚN EL ESTADIO INICIAL PARA LOS CÁNCERES DE OVARIO EPITELIALES Y ESTROMALES		
ESTADIO	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS - EPITELIALES	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS - ESTROMALES
I	90%	95%
II	70%	78%
III	39%	65%
IV	17%	39%

1.1 PATOGÉNESIS

La patogénesis del cáncer de ovario es multifactorial. Se han postulado varias hipótesis para explicarla y entre ellas, las más propugnadas son las siguientes:

a) TEORÍA DE LA OVULACIÓN INCESANTE

La observación de que el cáncer de ovario es más prevalente en mujeres nulíparas, expuso las bases para postular la hipótesis de que la “ovulación incesante” es el agente etiológico inicial en el cáncer de ovario.

Dicha teoría fue descrita por Fatallah en 1971 en donde se defiende que la superficie del ovario sufre traumatismos con cada ovulación y el efecto acumulativo de estas lesiones puede desembocar en una neoplasia.

Esta teoría estaría apoyada por el efecto protector que presentan los anovulatorios y las gestaciones (Risch et al, 1994) sobre el cáncer de ovario; efecto protector relacionado con el estado de anovulación que se produce.

El mecanismo patogénico por el que se produciría la malignización en el cáncer de ovario a partir de la ovulación incesante, se iniciaría con la formación de un quiste de inclusión por el atrapamiento del epitelio de superficie dentro del estroma del ovario (Cramer et al, 1982a).

En segundo lugar, se produciría un estímulo directo o indirecto de la proliferación de este epitelio de inclusión por parte de diferentes moléculas reguladoras (Godwin et al, 1993). Esta proliferación provoca que las células sean más sensibles a las mutaciones, y éstas, al afectar a los distintos oncogenes o genes de supresión tumoral, pueden provocar la transformación maligna de estas células ováricas (Figura 1) (Cramer et al, 1982b; Godwin et al, 1993).

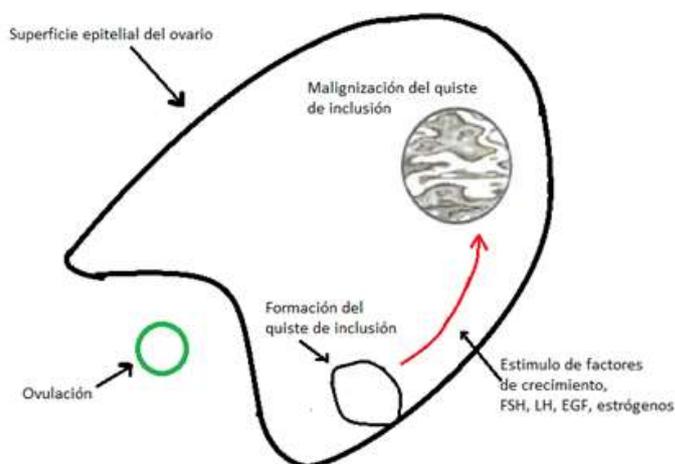


FIGURA 1. Mecanismo patogénico en el cáncer de ovario. La flecha roja indica la progresión desde el epitelio normal de la superficie ovárica al quiste de inclusión y la malignización de éste por el influjo de los factores de crecimiento.

La edad de la ovulación y el número de ciclos ovulatorios a lo largo de la vida son un índice de riesgo individualizado de cada mujer para cáncer de ovario. Un

incremento de un año de ovulación se asocia a un incremento de un 6% en el riesgo de cáncer ovárico (Purdie et al, 2003).

b) TEORÍA DEL “EXCESO DE GONADOTROPINA”

La incidencia del cáncer de ovario, como se ha comentado, aumenta con la edad, lo que ha inducido a que se postulen teorías sobre la posible acción de las gonadotropinas (FSH, LH) y su elevación constante durante algunos años después del climaterio en la génesis del cáncer de ovario.

En 1975, Stadel postuló que la permanente exposición a los niveles de gonadotropinas tiene un efecto carcinogénico sobre el epitelio ovárico. El incremento de la estimulación del epitelio ovárico por parte de las gonadotropinas, provoca un aumento en la proliferación y diferenciación con el riesgo que esto supone de que en un momento determinado exista una transformación maligna por asociación con agentes carcinogénicos.

La incidencia del riesgo de cáncer de ovario aumenta sobre todo a partir de los 10-20 años después de iniciada la menopausia, cuando la ovulación ha cesado pero persisten niveles séricos elevados de gonadotropinas (Smith et al, 2004).

c) TEORÍA DE LA "MIGRACIÓN DE CARCINÓGENOS EXÓGENOS"

La teoría de la “migración de carcinógenos exógenos” postula que la exposición a contaminantes y carcinógenos en el área genital y perineal podrían jugar un papel en la patogénesis del cáncer de ovario, a través de la migración de dichas sustancias desde el periné hacia la vagina, y desde aquí a la cavidad abdominal y ovarios.

Se ha sugerido una asociación entre la exposición a talcos y asbestos en el área genital con la neoplasia ovárica (Mills et al, 2004; Gertig et al, 2000), aunque otros trabajos no han conseguido demostrar dicha relación (Wong et al, 1999).

En el estudio epidemiológico de Mills (Mills et al, 2004), se encontró un aumento del riesgo de cáncer de ovario en pacientes que utilizaban talco en el periné, con un riesgo relativo de 1,37 (IC 95%= 1,02-1,85) comparadas con las mujeres que nunca lo emplearon.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Como ya se ha indicado, el 90% de los cánceres de ovario son de origen epitelial. Existen diferentes factores implicados en la aparición de un cáncer de ovario (ver tabla 3).

Tabla 3. FACTORES IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO		
FACTORES PROTECTORES	FACTORES DE RIESGO	FACTORES DUDOSOS
Multiparidad	Incremento de la edad	Edad de la menarquia y menopausia
Contraceptivos orales	Historia familiar	Terapia hormonal sustitutiva
Histerectomía	Mutación de BRCA1 y BRCA2	Infertilidad
Esterilización		Estimulantes de la ovulación
Ooforectomía		Estado socioeconómico
		Dieta
		Tabaco
		Radiaciones ionizantes

a) Factores socioculturales

- Factores geográficos. El cáncer de ovario es más frecuente en los países desarrollados, en zonas urbanas y en la raza blanca. Su incidencia es mayor en los países nórdicos, el Reino Unido y Estados Unidos, donde se diagnostican unos 21.290 casos anuales (ACS, 2015)
- Factores socioculturales. Se muestran resultados contradictorios en cuanto a lo que respecta a estos factores en la literatura (Shu et al, 1989; Beral et al, 1978; Booth et al, 1989).
- Factores ambientales. El consumo de grasas, proteínas y exceso de calorías se ha visto implicado con un incremento del riesgo, al igual que en otras patologías como puede ser en el cáncer de endometrio y de mama (Rose et al, 1986). En cuanto al consumo de alcohol se ha encontrado una asociación inversamente proporcional entre el consumo de alcohol y el cáncer de ovario, que vendría explicado por una menor secreción de gonadotrofinas en las mujeres alcohólicas (Casagrande et al, 1979).

b) Factores ginecológicos y obstétricos

- Edad de la menarquia. En los países desarrollados se establece un escaso papel de dicho factor en el riesgo de cáncer de ovario (Annegers et al, 1979; Wynder et al, 1969).
- Edad de la menopausia. Existe una relación moderada con respecto a la edad de la menopausia tardía e incremento de cáncer de ovario en los estudios realizados (Beral et al, 1978; Booth et al, 1989; Wynder et al, 1969; Cramer et al, 1983).
- Número de embarazos. La nuliparidad se ha relacionado con una mayor frecuencia de cáncer de ovario, existiendo una relación inversamente proporcional entre el número de hijos y la mortalidad por dicho cáncer (Beral et al, 1978; Casagrande et al, 1979; Wynder et al, 1969). En cuanto a la edad del primer embarazo no está claro, si la relación de dicho factor, es dependiente de la propia multiparidad (Booth et al, 1989; Casagrande et al, 1979; Cramer et al, 1983; Tzonou et al, 1984). De hecho, el embarazo a partir de los 35 años no conlleva ninguna disminución del riesgo.
- Uso de anticonceptivos. El uso de anticonceptivos orales (AO) conlleva una disminución del riesgo de cáncer de ovario, permaneciendo el efecto protector incluso hasta 15 años después de dejarlos (Casagrande et al, 1979; La Vecchia et al, 1984; Vessey et al, 1987; Rosenberg et al, 1982; Beral et al, 1988; Harlow et al, 1988; Hartge et al, 1989; Parazzini et al, 1991; Cramer et al, 1982a; Willet et al, 1981; Gross and Schlesselman, 1994). Según Walker (2015) se considera una estrategia de prevención del cáncer de ovario el uso de los anticonceptivos orales, al igual que enfatiza la importancia de las trompas de Falopio como fuente potencial del carcinoma seroso de alto grado tanto en mujeres con o sin factores de riesgo genéticos conocidos.

c) Factores genéticos

Un 5-10% de los cánceres epiteliales de ovario parecen presentar una predisposición genética (Boyd and Rubin, 1997). Se han descrito tres síndromes hereditarios de cáncer de ovario familiar: síndrome de carcinoma de ovario familiar aislado, síndrome de cáncer de mama-ovario familiar (90%) y síndrome de Lynch II, que asocia cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis (CHCNP) y cáncer de ovario (Lynch et al, 1993). Tienen un patrón de herencia autosómico dominante con

una penetrancia variable, tanto a través de la línea materna como de la paterna (Lynch et al, 1978; Lurain and Piver, 1979; Piver et al, 1984; Gregg et al, 1990; Lynch et al, 1991). Se han visto involucrados múltiples genes tumorales en la regulación del ciclo celular y en la replicación y reparación del ADN.

En el proceso de la carcinogénesis ovárica participan diversas alteraciones genéticas:

- Activación de proto-oncogenes (oncogenes).
- Inactivación de genes supresores tumorales.
- Alteraciones en los genes reparadores de errores en la replicación del ADN.

Así, podemos distinguir 3 tipos de genes tumorales:

c.a) La afectación de los oncogenes es fundamental en la transformación y en el desarrollo de tumores, de hecho en el CEO se ha observado la activación y/o sobreexpresión de algunos de ellos:

Gen erb-B2 (Her 2/neu). Pertenece a la familia de oncogenes tirosín-quinasa, que está localizado en el cromosoma 17q21. Su sobreexpresión representa un papel importante en el cáncer de ovario y de mama y se ha encontrado alterado en el 8% de los TEO, estando asociado a mal pronóstico (Bookman et al, 2003; Bast et al, 1993; Kacinski et al, 1992).

Gen fms. Codifica un receptor transmembrana para el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y traduce señales vía tirosín-quinasa, estimulando la proliferación celular. Esta sobreexpresión no se encuentra en el ovario normal pero si en un 50% de los TEO, correlacionándose con estadios avanzados y altos grados histológicos.

Gen Ras. Se encuentra en el cromosoma 12 y son una familia de genes (H-Ras, K-Ras, N-Ras). Participan en la transmisión de señales desde los receptores tirosín-quinasa, estimulando la proliferación y diferenciación celular. Las mutaciones o amplificaciones de estos genes se relacionan con los TEO de forma variable, oscilando entre un 2% y un 46%, estando asociados sobre todo a tumores mucinosos (Cuatrecasas et al, 1997; Mok et al, 1993; Matias-Guiu and Prat, 1998). En el caso concreto del oncogén K-Ras, su mutación es más frecuente en los tumores ováricos *borderline*, que característicamente no tienen la mutación en el gen p53.

c.b) Genes supresores tumorales

Son genes que codifican proteínas relacionadas con el ciclo celular, principalmente inhibiendo la proliferación celular. El mecanismo de acción en la carcinogénesis es la pérdida de función de estos genes, afectando de este modo al control del crecimiento celular. Para alterar la función de estos genes supresores, necesitamos que ambos alelos estén alterados, bien por mutación o por delección. Algunos de estos genes son:

Gen p53. Es uno de los genes supresores más implicados en los tumores sólidos. Se localiza en el cromosoma 17p13, codificando un factor de transcripción importante en la regulación del crecimiento celular normal. Otras funciones del mismo serían a nivel de la síntesis y reparación del ADN, el control del ciclo celular, la diferenciación celular, la plasticidad genómica y la muerte celular programada (apoptosis). Mutaciones del p53 se encuentran en el 62% de los TEO en estadios precoces, y entre un 30-50% de los TEO en estadios avanzados. La presencia de su alteración no se relaciona con la respuesta a los quimioterápicos, pero sí con una peor supervivencia en estadios avanzados (Berek et al, 2004; Hartmann et al, 1994).

Gen de la β -Catenina. Localizado en el cromosoma 3p21, codifica la proteína β -Catenina, implicada en la adhesión celular y en la transducción de señales mediadas por receptores de factores de crecimiento como el EGFR (epidermal growth factor receptor) esencial para la diferenciación celular y el mantenimiento de la arquitectura tisular normal. Su mutación implica la sobreexpresión proteica de la β -Catenina resistente a la degradación que se acumula en el núcleo celular, presente hasta en un 35% de los TEO endometrioides (Palacios and Gamallo 1998). La β -Catenina regularía la expresión de MMP-7, con un papel fundamental en el establecimiento de un microambiente necesario para el inicio y mantenimiento del crecimiento del tumor primario y de las metástasis.

Gen BAX. Pertenece a una familia de genes proapoptóticos. Actualmente, no queda claro su papel en la carcinogénesis del TEO, pero su sobreexpresión se relaciona con una mayor sensibilidad a la quimioterapia y a un pronóstico más favorable (Tai et al, 1998).

Gen BRCA 1 y BRCA 2. El 90% de los cánceres de ovario hereditarios lo conforma el síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario, asociado fundamentalmente a mutaciones en los genes BRCA-1 y BRCA-2, mutaciones localizadas en el cromosoma 17, locus 17q12-21 y el cromosoma 13, locus 13q12-13, respectivamente (Boyd and Rubin, 1997). El riesgo de cáncer de ovario en mujeres

con mutaciones en el BRCA1 es de un 20-60% mientras que en el caso del BRCA2 el riesgo es de un 10-35%. Existen diferencias tanto en la clínica como en la anatomía patológica de los cánceres de ovario hereditarios asociados a mutaciones en el BCRA1 y/o BRCA2. De hecho, la mayoría de los asociados a BRCA1 son carcinomas serosos, con una media de edad al diagnóstico más joven, de 48 años, mientras que los asociados al BRCA2 tienen una edad media al diagnóstico de 61 años. Estos cánceres de ovario asociados a mutaciones en los BRCA parecen tener mejor pronóstico que los esporádicos (77 vs 29 meses) (King et al, 2003; Rubin et al, 1996), así como una mayor sensibilidad a la quimioterapia debido a que el platino produce una alteración para la reparación del daño en el ADN de las células mutadas (Boyd and Rubin, 1997), que seguramente no conlleva un aumento del índice de curabilidad pero sí un incremento en el intervalo libre de enfermedad. Actualmente la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) ha establecido una guía con los test genéticos que deberían determinarse en las pacientes con un riesgo elevado de padecer cáncer de ovario hereditario (ASCO, 2003). Así, a todas las familiares de primer y segundo grado de pacientes portadoras de mutaciones en el BCRA1 o BRCA2, identificadas en un síndrome hereditario de mama-ovario, se les debe ofrecer dicho test para determinar qué riesgos individuales tienen de padecer cáncer hereditario, dado que un seguimiento estricto permite diagnósticos en estadios más precoces, aunque no se ha podido demostrar con ello aumento en la supervivencia, dado el escaso número de casos analizados (Kauff et al, 2002b). Según estos autores, la estrategia preventiva de tratamiento más efectiva para prevenir los TEO en las mujeres con mutaciones en el BRCA consiste en la salpingooforectomía bilateral después de los 35 años o tras cumplir sus deseos genésicos. Sin embargo, se ha observado hasta un 5% de carcinomatosis peritoneal primaria después de la salpingooforectomía bilateral (Grann et al, 2002). La cirugía profiláctica se relacionó con una reducción de más del 90% del riesgo de cáncer de ovario (riesgo relativo [RR] = 0,04; intervalo de confianza [IC] 95%, 0,01–0,16) con un seguimiento promedio de 9 años (Grann et al, 2002). Sin embargo, los estudios con base en la familia se pueden relacionar con un sesgo de selección de casos y otros factores que pueden influir en el cálculo del beneficio (Sturgeon et al, 2008).

Otros genes de supresión tumoral: Pérdida de heterogenicidad. La pérdida de heterogenicidad se define como la delección de una porción de un cromosoma que contiene un gen de supresión tumoral. Los locus 17p, 17q, 9p y 11p muestran una alta frecuencia de pérdida de heterogenicidad en los carcinomas de ovario. Además, se ha encontrado relación entre determinadas delecciones genéticas,

tales como 3p, 6q, 8p y 10 con respecto al subtipo histológico seroso y entre determinadas pérdidas de heterogenicidad, en 11p,13q,16q,17p y 17q, con los TEO avanzados y con la presencia de un alto grado histológico (Gallion et al, 1995; Cuatrecasas et al, 1997).

c.c) Genes reparadores de los errores replicativos del DNA.

Son los genes encargados de mantener la integridad del genoma y la fidelidad de la información que éste transfiere en el proceso de transducción del ADN. Un defecto en los mecanismos de reparación unido a la exposición a carcinógenos, aumenta la posibilidad de los errores de replicación facilitando la acumulación de las alteraciones en el ADN que serían necesarias para que ocurra la transformación maligna (Kacinski et al, 1992).

Genes hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 y hMSH6. El síndrome de cáncer hereditario colorrectal no polipósico (CHCNP) o Síndrome de Lynch II, supone aproximadamente de un 5-10% de los cánceres de ovario hereditarios (Soliman et al, 2004). Es de carácter autosómico dominante y se asocia principalmente a cáncer de colon y cáncer de endometrio en las familias afectadas, asociado a un aumento en el riesgo de cáncer de ovario (sobre todo de tipo endometriode), tumores hepatobiliares, del tracto gastrointestinal superior y genitourinarios. Se debe a mutaciones en las líneas germinales de 5 genes involucrados en la reparación del ADN, los genes hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 y hMSH6 (Enomoto et al, 1994). Con ello, las familias que presentan estas mutaciones tienen incrementada la posibilidad de tener un TEO en 3.5 veces con respecto a la población que no presenta dichas mutaciones (Watson et al, 2001).

1.3. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES EPITELIALES DE OVARIO

Los tumores epiteliales del ovario, derivados del epitelio y del estroma superficial, representan el 75% de todos los tumores del ovario. Además, son el 90% de los tumores que se localizan en los ovarios. La clasificación de los tumores epiteliales malignos de ovario se refleja en la Tabla 1, desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

(FIGO) (Scully, 1996; Young, 2005). La nomenclatura de estos tumores describe el tipo celular, la localización tumoral y el grado de malignidad. La clasificación actual de la OMS y la FIGO sobre los tumores epiteliales de ovario pretende establecer factores pronósticos a partir del tipo celular, lo cual no se ha podido definir, ya que existen teorías que apoyan el doble origen del carcinoma de ovario. Por un lado, puede originarse de novo del epitelio de superficie o de las inclusiones del epitelio seroso (Scully et al, 1998), que a su vez pueden sufrir metaplasias mucinosas, de células claras o transicionales, mientras que, por otro lado, la localización intraovárica habitual en los estadios iniciales, hace pensar que la mayoría de estos tumores tengan su origen en las glándulas de inclusión del epitelio, más que directamente del epitelio de la superficie (Bell and Scully, 1994). Sin embargo se ha establecido claramente un factor pronóstico independiente de gran importancia que es el grado de diferenciación tumoral. Dentro de la clasificación de los tumores de ovario hay un subgrupo de bajo grado de malignidad o tumores "borderline". Se caracterizan por presentar atipias celulares, incremento del índice mitótico y mayor o menor grado de proliferación y estratificación celular, pero no presentan invasión del estroma, lo cual les confiere un excelente pronóstico en comparación con los carcinomas ováricos invasivos, aunque presenten afectación ganglionar, que suele ser muy rara, o peritoneal (Hart, 1992), a excepción de la variante micropapilar de los serosos borderline.

El ovario humano tiene una gran capacidad para desarrollar gran cantidad de tumores, la mayoría de ellos benignos, pero con una tasa de malignidad más alta que los tumores de otros órganos pélvicos. No obstante, la mayor parte de las lesiones ováricas no son neoplásicas aunque todas plantean problemas de diagnóstico diferencial (Acién, 2004).

La mayoría de neoplasias ováricas son asintomáticas, al igual que una gran parte de los crecimientos quísticos funcionales, que pueden ser no bien diagnosticados, con lo cual generan un motivo de temor en las mujeres que los sufren y llegar a requerir la realización de intervenciones, que serían innecesarias e incluso la extirpación de los ovarios en cirugía abdominal por otras indicaciones. Por lo tanto, debería hacerse un esfuerzo para hacer un diagnóstico lo más exacto posible, tanto para reconocer la naturaleza funcional de determinados crecimientos ováricos no neoplásicos, como de los procesos malignos, porque de ello depende la conducta a seguir.

1.3.1 TUMORES BENIGNOS DEL OVARIO (TB).

Se han descrito tumores ováricos en pacientes de cualquier edad, pero su frecuencia es mayor en las de edad fértil. Los tumores benignos son más frecuentes alrededor de los 30 años, frente a los malignos que se presentan en pacientes muy jóvenes (en el caso de los tumores germinales) o en postmenopáusicas (en el caso de los epiteliales, que son de los que nos vamos a encargar de estudiar).

De acuerdo con el origen de las células, hay 3 grupos principales: tumores epiteliales, de los cordones sexuales-estroma y de las células germinales. Según Acién (2004) el 36% fueron epiteliales, predominando los serosos y presentes a cualquier edad, aunque predominan entre los 40 y 50 años, siendo la edad de presentación de los malignos después de los 50 años (50-70 años).

Los TB serosos son de contenido quístico y bilaterales en el 30% de los casos. Los cistoadenomas tienden a ser multiloculares, aunque no es raro que se presenten como uniloculares y de pequeño tamaño. Existen 2 variedades que son el cistoadenoma simple y el cistoadenoma papilar, que suele ser bilateral y de dimensiones variables. Al corte presenta varias cavidades quísticas, a veces con líquido parduzco o achocolatado, siendo característica la existencia de excrescencias papilares y hasta en un 33% de los casos se observan pequeñas calcificaciones, llamadas cuerpos de psamoma, que se presentan con mayor frecuencia en la variante maligna de dicho tumor.

Los TB mucinosos pueden alcanzar un tamaño gigante y con frecuencia son multiloculares y unilaterales, aunque pueden ser bilaterales hasta en el 5% de los casos. En el interior puede contener una serie de tabiques o múltiples cavidades. Con frecuencia la superficie interna y externa es lisa, pero en un 5-10% pueden verse papilas. El 85% de los tumores mucinosos son benignos, pero en raras ocasiones podría romper su cápsula y provocar un pseudomixoma peritoneal e ir asociado a un mucocele apendicular.

Las neoplasias endometrioides son generalmente malignas. Los tumores endometriales benignos del ovario son realmente los endometriomas, que no son neoplasias en sentido estricto.

Dentro de los TB del ovario sólidos se encuentra el tumor de Brenner, generalmente benigna que presenta un gran componente fibroso. Suelen ser unilaterales. Si predomina el componente mucinoso pueden ser gigantes y predominantemente quísticos. Otro tumor sólido benigno es el fibroma ovárico que no

es funcionante. A veces se asocian con ascitis y el paso por los linfáticos transdiafragmáticos puede producir el síndrome de Meigs (ascitis e hidrotórax derecho asociado a un fibroma ovárico).

Respecto a las neoplasias ováricas mixtas, el tumor de ovario más frecuente es el cistoadenofibroma. Estos tumores toman generalmente sus características de su componente epitelial, aunque que tienden a ser más sólidos que los tumores epiteliales.

La clínica es variable y no hay síntomas patognomónicos, presentándose en numerosas ocasiones de forma asintomática.

Si no aparecen complicaciones, los TB deben sospecharse ante síntomas como disuria, disquecia, hipomenorrea o ante un aumento de volumen del vientre, pero sólo se diagnostican mediante una exploración cuidadosa y actualmente con la ecografía.

1.3.2 TUMORES DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD O BORDERLINE DE OVARIO (TBLO).

Los tumores borderline del ovario (TBLO) fueron reconocidos como entidades clínicas y anatomopatológicas singulares en la década de los 70. En la literatura médica se está reemplazando el término de tumores borderline del ovario por tumores ováricos de bajo potencial de malignidad, pero nos referiremos a ellos en este trabajo, como TBLO. Según Fusté (2011), el 85% de los casos se diagnostican en estadio I, mientras que el 8% son estadios III (Gungor et al. 2015). La bilateralidad se da en un 14% de los casos, microinvasión en el 5,5% y patrón micropapilar en el 6%. La supervivencia global (SG) fue del 97% con un seguimiento medio de 88 meses y fue equiparable entre los diferentes estadios FIGO de la enfermedad. Se constataron un 5,3% de recurrencias a un intervalo medio de 30+/- 20 meses, la mitad de las cuales fueron en forma de cáncer invasor (Fusté, 2011).

Los TBLO constituyen un grupo de tumores ováricos epiteliales de características intermedias entre las formas benignas y malignas. Son relativamente frecuentes, y presentan numerosos elementos controvertidos que van desde el diagnóstico histológico de algunos casos, hasta la necesidad clínica de plantear una posible reintervención para la reestadificación. Es importante plantear a las pacientes que se trata en esencia de un proceso con excelente pronóstico en la inmensa

mayoría de los casos y que la cirugía conservadora de la fertilidad es posible y segura casi siempre que se requiera. Desde el punto de vista de la investigación clínica, los esfuerzos futuros deberán encaminarse a conseguir identificar al pequeño porcentaje de pacientes (un 10%) con pronóstico desfavorable, en las que se podría ofrecer estrategias terapéuticas adyuvantes a la cirugía bajo ensayos clínicos adecuados.

→ Histología y biología molecular

Se reconocen como TBLO aquellos tumores con características epiteliales propias de los carcinomas pero que no muestran invasión estromal. La proliferación celular, atipia nuclear e invasión estromal son los principales elementos de consideración histológica. Existe discusión sobre la infiltración, aceptándose que la invasión mínima sin reacción del estroma no excluye el diagnóstico de TBLO, aunque no existe consenso en la definición precisa del concepto de microinvación. Los tipos histológicos de TBLO abarcan todo el espectro de los tumores ováricos epiteliales, pero las variedades serosas y mucinosas son las más frecuentes. Los tumores serosos no suelen suscitar problemas diagnósticos, pero los mucinosos a menudo plantean dudas histológicas, al presentar una misma tumoración distintos patrones histológicos, al poder presentar en su seno, desde la benignidad hasta la malignidad franca. En ocasiones se presentan como grandes tumoraciones (de hasta varios kg) que dificultan el diagnóstico histológico preciso. Por el mismo motivo también es dificultoso el diagnóstico en la biopsia intraoperatoria, porque para obviar una posible invasión desapercibida se necesita un adecuado muestreo de la tumoración en el estudio histológico pormenorizado diferido.

A menudo los TBLO serosos son indistinguibles macroscópicamente de los cistoadenomas y cistoadenofibromas serosos benignos, aunque suelen presentar mayor número de proyecciones papilares en la luz de los quistes. Con mayor frecuencia que las demás variedades son bilaterales, alrededor del 40% y a menudo coexisten anomalías peritoneales, que van desde cambios invasivos hasta implantes por TBLO no invasores o invasores. Los criterios histológicos de estas lesiones son: estratificación del recubrimiento epitelial de las papilas, proyecciones micropapilares que surgen del recubrimiento epitelial de las papilas y atipia citológica con pleomorfismo nuclear y cierta actividad mitótica, menos evidente que en los tumores malignos. Todo ello en ausencia de invasión del estroma, con escasa reacción desmoplásica. Una variante de los TBLO serosos son aquellos originados en la

superficie ovárica, pero que no invaden el ovario subyacente, que se propagan con mucha mayor facilidad al peritoneo. El TBLO de superficie papilar es una variante morfológica rara que típicamente se limita a la superficie del ovario, mientras que los ovarios tienen una apariencia en tamaño y forma normal. Ludovisi et al. (2014) valoraron los hallazgos ecográficos de 5 pacientes y concluyen que los hallazgos ecográficos demuestran que los TBLO de superficie papilar pueden ser diagnosticados en un examen ecográfico preoperatorio lo cual podría facilitar el manejo conservador en mujeres jóvenes afectas por esta condición. La variante micropapilar muestra mayor incidencia de afectación extraovárica y a menudo coexiste con implantes invasivos (Ushijima et al, 2015).

Los TBLO mucinosos, al igual que los serosos, pueden no diferir de las formas benignas. Habitualmente se presentan como masas quísticas voluminosas multiloculares de superficie externa lisa. El recubrimiento interno también suele ser liso, aunque pueden alternar algunas áreas sólidas o papilares. El recubrimiento epitelial de TBLO mucinoso se caracteriza por su estratificación en dos o tres capas de células con núcleos irregulares e hiper cromáticos. Se distinguen 2 subtipos, los endocervicales o mullerianos e intestinales o gastrointestinales. Los de diferenciación endocervical, suelen ser uniloculares, bilaterales y se asocian a endometriosis en un tercio de los casos y los intestinales suelen ser multiloculares. Alrededor de un 10-15% de los mucinosos con diferenciación gastrointestinal se pueden presentar como pseudomixoma peritoneal. En estos casos existe con frecuencia una asociación con un tumor sincrónico apendicular que se debe descartar. La heterogeneidad de los tumores mucinosos dificulta su filiación. Ante determinados hallazgos histológicos se puede establecer el diagnóstico de malignidad aún en ausencia de invasión del estroma (atipia marcada, grosor epitelial notable, patrón cribiforme), denominándose “carcinoma mucinoso intraepitelial”.

Un 5% de los TBLO son formas no serosas-no mucinosas (endometrioides, células claras, Brenner, mixtos), que son bastante raros.

El cariotipo de la mayoría de estos tumores muestra euploidia (son diploides) y las ganancias o pérdidas de material genético son leves (Micci et al, 2010). Molecularmente los TBLO muestran diferencias con los tumores invasores en varios parámetros: p53, p21, K-Ras, BRAF (proto-oncogen B-Raf), ciclina E, bcl-2, Ki-67, entre otros (Osterberg et al, 2006; Kurman and Shih, 2008; Singer et al, 2005). La mayoría expresan receptores de estrógenos y progesterona. En ciertos aspectos son biológicamente más similares a los cistoadenomas que a los cistoadenocarcinomas. Los TBLO muestran marcadas diferencias con el carcinoma invasor de alto grado en

perfiles de expresión genética, pero algunos autores encuentran similitud biológica con el cáncer de ovario seroso de bajo grado (Kurman and Shih, 2008; Bonome et al, 2005). La enfermedad diseminada, incluyendo la afectación ganglionar, puede obedecer a un origen policlonal y multifocal más que a una diseminación verdadera a partir del ovario. Kurman (Kurman et al, 2008; Kurman and Shih, 2010) propone una teoría unificadora de la patogénesis de los tumores ováricos, en la que su origen inicial cabría buscarlo en las alteraciones celulares del epitelio tubárico adyacente al ovario. Las células tubáricas migrarían y anidarían en el ovario. En función de las alteraciones genéticas de estas células tubáricas y dentro del nuevo ambiente ovárico se iniciarían los distintos tipos de tumores ováricos conocidos.

→ Epidemiología y clínica

La edad media de presentación oscila entre 40 y 45 años, significativamente menor que en los tumores invasores (Harris et al, 1992). Un elevado porcentaje se diagnostica antes de los 50 y una tercera parte por debajo de los 40. El diagnóstico durante la edad reproductiva condiciona el planteamiento terapéutico. Los factores de riesgo/protección no son bien conocidos, además no son significativamente relevantes y tienen poca capacidad clínica para modificarlos. Se han descrito como factores de riesgo la infertilidad y el uso de fármacos inductores de la ovulación (Pascual, 2011). Son factores de protección el embarazo, la lactancia y uso de AO. Es interesante reconocer que la mutación del BRCA no predispone al TBLO. En países como Estados Unidos, Alemania e Italia, la variante serosa es la más frecuente siendo un 70% de todos los TBLO, pero en muchos países asiáticos, el mucinoso es el más frecuente y en otros países europeos como Suecia y España ambos tumores ocurren con similar frecuencia (Song et al, 2013).

Los TBLO comparten con las formas benignas y muchas de las malignas una presentación clínica escasamente sintomática. Actualmente la forma más común de diagnóstico de sospecha inicial es el hallazgo de una tumoración pélvica, en el transcurso de una exploración ecográfica de rutina. El aumento progresivo del perímetro abdominal, dolor pélvico, síntomas por compresión de órganos adyacentes o presencia de metrorragia son posibles, aunque poco frecuentes. Y más infrecuente todavía es la presentación en forma de abdomen agudo por torsión o quiste hemorrágico.

La ecografía está en la primera línea de las pruebas complementarias. Los TBLO serosos tienden a presentar papilas intraquísticas y los mucinosos tienden a ser multiloculares, pero hay gran superposición entre ambas entidades. También pueden presentarse como una tumoración perfectamente anecoica, única, sin papilas ni tabiques. La distinción ecográfica con tumoraciones benignas o incluso malignas no es por tanto confiable. La exploración con doppler color tampoco ofrece características específicas, siendo frecuente la neovascularización con índices de baja resistencia en las zonas papilares. La ecografía-doppler no ofrece fiabilidad suficiente para el diagnóstico diferencial tanto de benignidad como de malignidad, pero puede mostrar indicios suficientes para considerar la tumoración como sospechosa. Además resulta útil para la planificación terapéutica o para garantizar las medidas de seguridad oncológicas en el abordaje quirúrgico y la capacidad de realizar una intervención radical en caso de ser necesario.



Figura 2a. Imagen ecográfica mostrando sección longitudinal y transversal de útero en paciente de 53 años postmenopáusica asintomática.



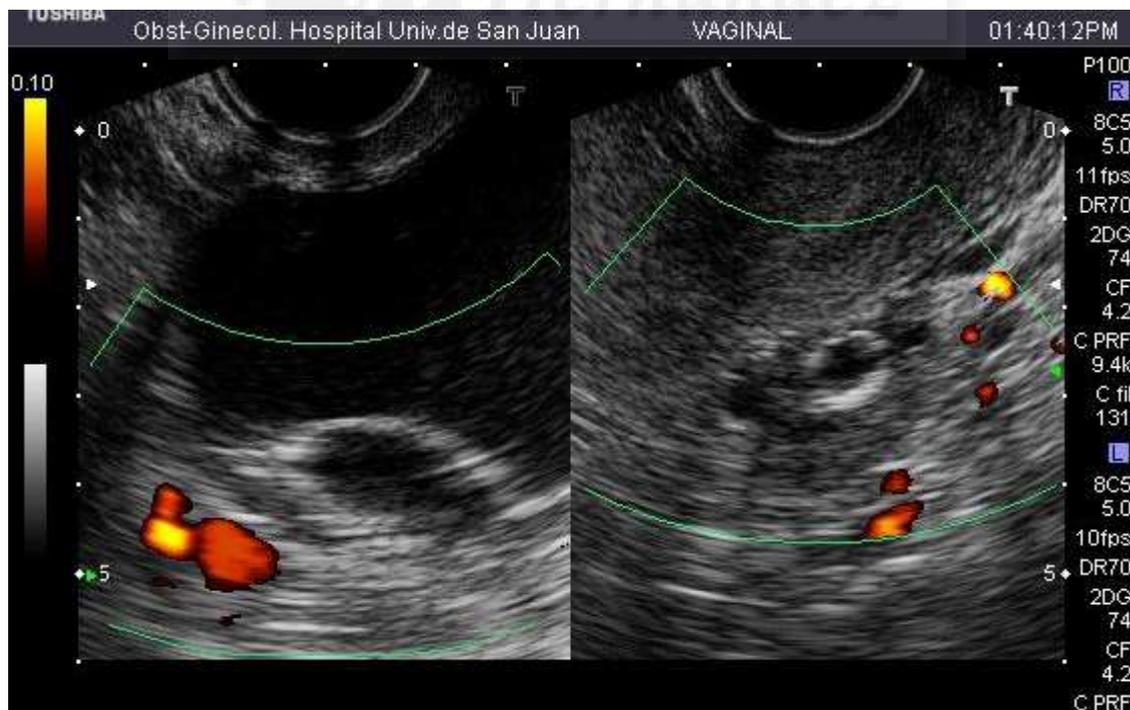
Figura 2b. Imagen ecográfica mostrando lesión quística de 9 cms en anejo derecho (AD) y ovario izquierdo normal (OI).



Figura 2c. Imagen ecográfica mostrando tumoración quística con septos y papilas.



Figura 2d. Imagen ecográfica mostrando escasa captación con Power-Doppler en ambos anejos.



Cuando una tumoración de ovario presenta como único hallazgo la presencia de papilas intraquísticas y vascularización con Índices de Resistencia y Pulsatilidad bajos, puede sospecharse que se trata de un tumor de tipo borderline (Pascual, 2011). En una serie española (Cusidó et al, 2007), se pudo observar que en más del 70% de los casos, el diagnóstico de sospecha ecográfico preoperatorio estaba acorde (en la encuesta se consideró acorde cuando el diagnóstico fue de quiste complejo o de tumor borderline) o por encima de lo esperado (cuando ecográficamente se emitió un diagnóstico de sospecha de neoplasia de ovario). En estos casos, la cirugía realizada se afrontó con las precauciones oncológicas adecuadas. Sin embargo en un 30% de los casos se entró en quirófano con un diagnóstico de sospecha de tumoración ovárica benigna, por tanto se consideró como un infradiagnóstico. Un 30% de infradiagnóstico es suficientemente importante como para que toda masa ovárica deba ser abordada quirúrgicamente como una masa ovárica sospechosa. Además, cuando se solicitan marcadores tumorales, en cerca del 31% de los casos son positivos. Es importante destacar que en estos datos, el hecho de presentar marcadores tumorales positivos fue uno de los dos factores de riesgo independientes para la presencia de implantes peritoneales. De ahí que se considere imprescindible la realización de la determinación marcadores tumorales, CA125 y CA19.9, a todas aquellas mujeres con una masa ovárica, porque se encuentran elevados en 19% y un 10% de las pacientes, respectivamente, en un estadio I (Gungor et al, 2015). Loizzi et al. (2014) muestran elevaciones de CA125 en el 23,6% de los casos.

La cirugía es el pilar fundamental en el que se basa el tratamiento de los TBLO. La histerectomía con doble anexectomía constituye la base del tratamiento para las mujeres postmenopáusicas, mientras que la cirugía limitada a la tumoración (quistectomía, anexectomía) lo es para las pacientes con deseo gestacional o incluso deseo de preservar la función ovárica.

Figura 3. Pieza quirúrgica de la paciente presentada en la figura 2 tras someterse a laparohisterectomía con doble anexectomía. El resultado anatomopatológico fue de Cistoadenoma mucinoso borderline (focalmente proliferativo).



La actitud conservadora será la más solicitada en gran número de pacientes. La intención del tratamiento conservador es la preservación de la fertilidad. En la encuesta Española (Cusidó et al, 2007), se realizó cirugía conservadora en el 45,5% de las mujeres menores de 40 años. El hecho de no extirpar el ovario contralateral no empeora el pronóstico de las pacientes (Tazelaar et al, 1985; Tresserra et al, 1998) aunque la terapia conservadora, parece que incrementa el riesgo de recidiva (Kennedy and Hart, 1996) comparada con la radical. Zanetta et al (2001a) encuentran un 18,5% de recidivas con tratamiento conservador comparado con un 4,7% con el radical. A pesar de ello, aunque la mayoría de los autores describen una mayor tasa de recidiva con el tratamiento conservador, la mayoría de las recidivas se dan en el mismo ovario o bien en el ovario contralateral y son fácilmente tratables con cirugía lo que no confiere un empeoramiento del pronóstico de estas pacientes. La quistectomía ofrece una mejor preservación de la fertilidad que la salpingooforectomía ya que se extirpa menos tejido ovárico. Existe el riesgo sin embargo de dejar células tumorales en el

resto de ovario de forma inadvertida. Existen pocos estudios que valoren la seguridad de la quistectomía, alguna serie como la de Yinon et al (2007) tiene buenos resultados con la quistectomía pero es una serie corta (22 vs 40). Otras series como la de Morice (2006) y Ushijima et al. (2015) muestran una tasa de recidivas muy superior con la quistectomía que con la anexectomía (36,3% vs 15,1%) pero sin impacto pronóstico en las pacientes. Es por ello que la quistectomía se recomienda a aquellas pacientes que hayan recidivado y todavía quieran conservar la fertilidad o en los casos de TBO bilaterales. Existe un único estudio randomizado (Palomba et al, 2007) que compara la quistectomía bilateral vs la anexectomía con quistectomía unilateral sin encontrar diferencias.

El tratamiento conservador debe ir siempre acompañado de una correcta estadificación, puesto que la presencia de implantes peritoneales es un factor de riesgo independiente para la aparición de una recidiva. Bell et al (2004), concluyen que sólo los implantes invasivos se asocian a un peor pronóstico y que son necesarios trabajos con mayor número de pacientes para definir el papel de los implantes con arquitectura micropapilar. No está clara la necesidad de completar la cirugía una vez ha finalizado el deseo reproductivo (Park et al, 2009) ya que la mayoría de las recidivas se producen en el ovario y en forma de TBLO por lo que son fácilmente rescatables quirúrgicamente. El otro factor que se ha demostrado como factor de riesgo independiente para la presencia de implantes peritoneales es la presencia de tumor en la superficie del ovario. Este hecho que parece obvio, debe hacer extremar el estudio peritoneal en aquellas pacientes que lo presenten.

Bell and Scully (1990), definieron dos categorías de microinvasión, el patrón celular eosinofílico y otros patrones diferentes. Siguiendo esta categorización, se presentaron una serie de 21 casos y posteriormente se presentaron cerca de 68 casos más (Burks et al, 1996; Kennedy and Hart, 1996). La mayoría de los casos estaban en estadio I y aunque no está del todo claro el patrón microscópico de microinvasión que presentaban, posiblemente tenían patrón eosinofílico. En estos casos no se pudo demostrar un peor pronóstico en las pacientes en estadio I y posiblemente tampoco en estadios avanzados aunque el número de casos es pequeño. Buttin et al (2002) considera la microinvasión como un factor de riesgo de recidiva. En su serie 2 de las 13 pacientes con microinvasión murieron por una recidiva como cáncer de ovario en comparación con 1 sobre 113 pacientes sin microinvasión. Hogg et al (2007) no consiguió demostrar que la microinvasión empeorara el pronóstico de los TBLO. Las características similares de la microinvasión, los implantes invasivos y las recidivas con los carcinomas serosos de grado I sugieren que la microinvasión representa una

invasión precoz y no un patrón histológico más de los TBLO. De hecho molecularmente presentan cambios mutacionales similares a nivel de BRAF y K-Ras (Kurman et al, 2008). En otro estudio (Cusidó et al, 2007), cuando se detectó microinvasión el 30,4% de las pacientes presentaba una recidiva y cuando no estaba presente únicamente recidivaron el 4,6%. Esta variable se confirma como un factor de riesgo independiente con una OR de 5,5, por tanto ante la presencia de microinvasión las pacientes deben ser consideradas como de alto riesgo de recidiva.

La infiltración del estroma se había considerado como el único factor de riesgo y distintivo entre los tumores borderline y el carcinoma infiltrante; Seidman y Kurman (1996) y Burks et al (1996), identificaron la variante micropapilar/cribiforme con un posible significado pronóstico desfavorable. El patrón micropapilar está presente en el 26% de los tumores borderline serosos (Gilks et al, 2003). Desde la descripción inicial se han publicado 6 series (Buttin et al, 2002; Eichhorn et al, 1999; Deavers et al, 2002; Prat and De Nictolis, 2002; Slomovitz et al, 2002; Smith Sehdev et al, 2003) donde se describe con detalle el patrón micropapilar. En total hay descritos alrededor de 200 casos. En todos ellos existen similitudes entre las que cabe destacar una mayor frecuencia de afectación en la superficie del ovario, bilateralidad e implantes peritoneales en aquellas pacientes con patrón micropapilar respecto de las que no lo presentaban, aunque las diferencias solamente eran significativas respecto a la bilateralidad. Existe discrepancia entre la asociación entre patrón micropapilar e implantes invasivos y riesgo de recidiva y muerte. Parece ser que la baja supervivencia descrita en pacientes con tumores avanzados con patrón micropapilar está más asociada a la presencia de implantes invasivos que al patrón micropapilar (Leake et al, 1991). Aunque clínicamente estos tumores se caracterizan por una frecuente asociación con implantes extraováricos, particularmente invasivos. En los datos de la encuesta española (Cusidó et al, 2007), cuando se analizó el patrón micropapilar, no se confirmó como un factor de riesgo para recidiva, aunque se puede observar una tendencia positiva. Hay que tener en cuenta que en este caso, existía un elevado porcentaje de pacientes en las que no se había determinado este factor puesto que en los primeros años del estudio no se analizaba. Otro de los puntos importantes en el manejo de los tumores borderline del ovario es la posibilidad de malignización. Se considera que en el curso de los 10 años desde el diagnóstico alrededor del 10-15% (Gershenson and Silva, 1990; Manchul et al, 1992), de las pacientes recidivarán, con un tiempo medio hasta la recidiva de 5,6 años (Crispens et al, 2002). En esta misma serie, se considera que los factores de riesgo de recidiva son el estadio y la enfermedad residual tras la cirugía inicial. En la serie española (Cusidó

et al, 2007) recidivaron 24 (5,3%) de las mujeres en una media de 30 meses, es decir de forma mucho más precoz. Los únicos factores de riesgo independientes para recidiva que se encontraron fueron la presencia de implantes, que por sí misma ya determina el estadio y la microinvasión. Es importante destacar que el 50% de las recidivas se produjeron en forma infiltrante. Si realmente se trataba de una malignización de la enfermedad o se trataba de un nuevo tumor primario no queda claro del todo, y quizás futuros trabajos que estudien la clonabilidad de la lesión puedan despejar esta duda. Series como la de Zanetta et al (2001a) consideran que la recidiva puede ser tratada en la mayoría de los casos con éxito mediante cirugía, sobre todo cuando esta se produce sobre el mismo ovario en los casos en los que este se ha conservado. En estos casos, el seguimiento recomendado debería realizarse mediante ecografía (Zanetta et al, 2001b).

En cuanto a la terapia sistémica para el tratamiento de los TBLO, típicamente los TBLO, comparativamente a los carcinomas serosos de bajo grado, recidivan poco y suelen hacerlo tarde, con una media de 5 años. No existen estudios Fase III que valoren el papel de la quimioterapia en los TBLO por lo que las recomendaciones en este sentido no están claras. Generalmente se ha utilizado terapia basada en platino en estudios fase III no controlados (Gershenson et al, 1998a). Para pacientes es estadio I o estadio III pero sin implantes invasivos, se considera que la evolución que presentan es tan buena que no es necesaria la administración de quimioterapia. Inclusive con un lavado peritoneal positivo no se considera la quimioterapia ya que no se conoce la relación que presenta con la presencia de implantes invasivos. Otro grupo diferente son los TBLO avanzados con enfermedad residual tras la cirugía o con implantes invasivos. Se conoce que las pacientes con implantes invasivos y una recidiva precoz presentan una baja supervivencia (Cadron et al, 2007). Por este motivo, este grupo considerado de “alto riesgo”, según muchos autores es susceptible de tratamiento quimioterápico (Seidman et al, 1998; Gershenson et al, 1998b). Algunos autores consideran la ploidía como una herramienta válida para diferenciar los TBLO de bajo riesgo respecto a los de alto riesgo basados en los hallazgos de que la mortalidad es mayor en los tumores aneuploides comparado con los diploides (Akeson et al, 2008), y administran quimioterapia en función de la ploidía aunque no existe evidencia de que mejore el pronóstico. De todas formas no existe ningún estudio randomizado que demuestre las ventajas de la quimioterapia, por lo que la administración de quimioterapia en este grupo de pacientes de “alto riesgo” debe estar consensuada con la paciente la cual debe conocer los riesgos de recidiva y del tratamiento. Uno de los puntos más interesantes será la caracterización de las

pacientes con riesgo de recidiva. Esto permitiría seguir a este grupo de pacientes de forma exhaustiva e inclusive realizar tratamientos más agresivos al tiempo que nos permitiría tratar como “tumores benignos” y ofrecer un seguimiento como tales a las mujeres que no presenten ningún factor de riesgo. Fusté (2011) considera que la caracterización de las pacientes con tumor borderline de ovario será clave para prever su evolución. Asimismo, la asunción de factores de riesgo permitirá la elección de tratamientos más selectivos según cada caso.

Los marcadores tumorales, bien CA125 sólo o asociado a CA 19.9 tienen limitada utilidad. Pueden estar discretamente elevados, en general por debajo de 100 ó 200. Como muchas tumoraciones acontecen en la premenopausia, habrá que tener en cuenta las elevaciones secundarias a distintos procesos no neoplásicos.

Característicamente y a diferencia del carcinoma ovárico invasor la mayoría de TBLO (80-85%) se presentan en etapas iniciales de la enfermedad. La distribución anatómica del proceso delimita el estudio de manera análoga a los tumores malignos.

1.3.3. CARCINOMAS INVASORES DE OVARIO

a) Carcinoma seroso

Los carcinomas serosos papilares suponen del 60-80% de los tumores malignos del ovario. Macroscópicamente son tumoraciones sólido-quísticas, multiloculares, que presentan una superficie interna con papilas. Hasta en el 70% son bilaterales y cuando alcanzan grandes dimensiones pueden aparecer áreas de hemorragia y necrosis que le imprimen un crecimiento acelerado a dichos tumores. Microscópicamente se caracterizan por un patrón papilar muy abigarrado, cuyo epitelio de revestimiento está constituido por varias capas celulares, con atipias citológicas, presencia de alto número de mitosis y lo más fundamental que es la invasión del estroma ovárico (Bell, 1991). Con frecuencia estos tumores ocasionan afectación de los espacios linfáticos, pudiendo dar metástasis en etapas tempranas de la enfermedad. Un elemento típico de los carcinomas serosos son unas calcificaciones intratumorales denominadas cuerpos de “Psammoma”, que se visualizan hasta en un 60% en las formas tumorales bien diferenciadas o de grado 1 y en un 10% de los de grado 2-3, asociándose por tanto su presencia, a un mejor pronóstico (Russel, 1994; Scully et al, 1998; Bell, 1991).

b) Carcinoma mucinoso

Representan el 15% de los cánceres de ovario (Russel, 1994). En estos casos la afectación bilateral es rara. Macroscópicamente no se diferencian de los benignos, siendo el contenido quístico acuoso, gelatinoso o hemorrágico. Su epitelio es similar tanto en las formas benignas como las malignas, pero en las malignas se aprecia invasión del estroma. Puede asemejarse al epitelio endocervical o intestinal pero presentan un alto componente en mucina. Presenta células estratificadas, anaplásicas, con secreción de mucina en su interior y núcleos con abundantes mitosis. También pueden asociar áreas sólidas con focos necróticos o hemorrágicos en su interior (Russel, 1994; Lee and Scully, 2000).

c) Carcinoma endometrioide

Representan el 15% de los carcinomas ováricos (Kline et al, 1990). Entre un 15- 20% de los casos son bilaterales (Scully et al, 1998). Hasta el 30% se asocia a adenocarcinoma primitivo de endometrio y en muchas ocasiones como lesiones sincrónicas independientes (Zaino et al, 1984; Caduff et al, 1998). Presentan las características anatomopatológicas microscópicas de los tumores de endometrio, con células de núcleos anaplásicos y figuras de mitosis, estroma escaso e intensa proliferación glandular, formando masas sólidas y formaciones papilares gruesas (Lawrence and Papas-Corden, 1991; Ozols et al, 1992). Se asocia a endometriosis en el 10% de los casos (Scully et al, 1994).

d) Carcinoma de células claras

Representan el 5% de los cánceres de ovario y rara vez se presentan como bilaterales. Actualmente se acepta que tienen una naturaleza mulleriana, asociándose con quistes endometriósicos hasta en un 24%, estableciéndose una relación entre endometriosis y el carcinoma de células claras 6 veces mayor que la encontrada entre endometriosis y otros carcinomas de ovario (Aure et al, 1971). Presentan un curso clínico y un comportamiento biológico más agresivo que el resto de los subtipos histológicos, independientemente de su grado de diferenciación (Scully et al, 1998). Microscópicamente se organizan en áreas papilares o sólidas. Las células son claras, con abundante citoplasma cargado de glucógeno y células en clavo de herradura (Hobnailcells), con escaso citoplasma y núcleos prominentes (Behbakht et al, 1998).

e) Carcinoma de células transicionales

Suponen menos del 1% de los tumores malignos del ovario. Son carcinomas similares a los vesicales, que se manifiestan en estadios avanzados. Es un tumor fibroepitelial compuesto por estroma y por células epiteliales poliédricas del tipo de las células del epitelio transicional o uroepitelial. Pueden formar glándulas o quistes, con un importante componente estromal, y focos de calcificación (Lawrence and Papas-Corden, 1991).

f) Carcinoma indiferenciado

Suponen menos del 5% de los carcinomas ováricos, presentándose el 90% en estadios avanzados. Generalmente son formas mixtas de tumores serosos, endometriodes o transicionales, clasificándose como indiferenciados, cuando más del 50% del tumor tiene este último componente. Además, existen algunas formas indiferenciadas de células pequeñas, muy poco frecuentes (Scully et al, 1998).

1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

1.4.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la mayoría de los casos, hasta en un 70%, el cáncer de ovario se presenta como enfermedad avanzada y la razón básica es la localización anatómica de los ovarios que permite que no se presente sintomatología o ésta sea inespecífica, hasta que se genera una gran masa pélvica que genera signos de compresión o hay diseminación peritoneal o a otros órganos o presencia de ascitis. En estadios precoces, las pacientes suelen estar asintomáticas y el diagnóstico del TEO suele ser un hallazgo casual durante el transcurso de una exploración ginecológica rutinaria. Inicialmente, la clínica suele comenzar como molestias abdominales inespecíficas, siendo los síntomas al debut, distensión abdominal, ya sea por grandes masas o por ascitis, náuseas, anorexia, saciedad precoz con pérdida de peso y estreñimiento en el caso de diseminación a nivel intestinal.

Los síndromes paraneoplásicos asociados al TEO son poco frecuentes, pero se han descrito situaciones como hipercalcemia asociadas al carcinoma de células

claras, así como la degeneración subaguda cerebelosa, dermatomiositis o síndrome de Trousseau (“trombosis migrans”) entre otros. Llegado este punto, el primer paso diagnóstico consistirá en una exploración ginecológica, la cual nos puede orientar sobre la sospecha de malignidad, si palpamos una masa sólida, de origen anexial, fija a la pared pélvica, con o sin presencia de ascitis. Posteriormente se procederá a la realización de diversos procedimientos diagnósticos para confirmar la sospecha de malignidad o no del proceso, de cara a considerar la necesidad de intervención quirúrgica para el diagnóstico definitivo (Cannistra et al, 2008).

1.4.2. EXPLORACION FÍSICA

Las pacientes que consultan por los síntomas anteriormente comentados pueden presentar algunos de los siguientes signos:

- Signos directos o indirectos de ascitis.
- Tumoración pélvica, que con frecuencia se palpa por encima del pubis.
- Fondo de saco de Douglas ocupado e infiltrado.
- Edema uni o bilateral de miembros inferiores.
- Pérdida de peso a pesar de la objetiva hinchazón abdominal.
- Tumoración mesogástrica, si hay afectación del epiplon.
- Adenopatías inguinales, cuando hay afectación importante del peritoneo, ligamento redondo y plica vesíco-uterina.

1.4.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

a) Procedimientos de laboratorio. Marcadores tumorales:

- **Ca 125** (antígeno carbohidrato 125). Es el marcador más utilizado en el seguimiento del carcinoma de ovario. Si bien al diagnóstico suele estar elevado en fases avanzadas de la enfermedad, con valores > 65 U/ml en el 80% de las pacientes con TEO (Carlson et al, 1994), en ocasiones puede estar elevado en circunstancias de benignidad tales como endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, cirrosis, presencia de miomas, menstruación y, en el primer trimestre, entre otros. Y se encuentra descendido en mujeres histerectomizadas, desciende con la edad de la

paciente, estado postmenopáusico y no se modifica según la paridad, uso de ACO, THS, uso de talco en la higiene íntima, ni hábito tabáquico (Meyer and Rustin, 2000). Está elevado por encima de un valor de 35 U/ml en el 1% de la población sana, en el 6% de pacientes con patologías benignas y en el 28% de pacientes con neoplasias no ginecológicas. No obstante, los niveles muy elevados de Ca 125 se suelen correlacionar con estadios avanzados del TEO, hasta en el 80% de los casos y en el 69% de masas pélvicas malignas, con tumores de alto grado, histología serosa y presencia de ascitis. La utilidad para predecir el pronóstico de la enfermedad es controvertida. En un 20% de cánceres de ovario sus niveles son bajos o nulos. Asimismo, su descenso tras la cirugía de citorreducción es un buen indicativo y muy sensible para determinar el éxito de dicha intervención, permite monitorizar por tanto la respuesta al tratamiento y sospechar de forma precoz la posible recidiva tumoral (Meyer and Rustin, 2000; Bast and Knapp, 1985). Se encuentra en la mayoría de los carcinomas ováricos de tipo seroso, endometrial y de células claras, y con menor frecuencia en los mucinosos (Malkasian et al, 1988).

- **CEA** (antígeno carcinoembrionario) y **Ca 19.9** (antígeno carbohidrato 19.9). No son marcadores tumorales que se utilicen habitualmente en el seguimiento del TEO, y no está recomendado su uso en ninguna guía de consenso sobre el manejo del cáncer de ovario de la práctica clínica habitual (Hayes et al, 2008). De esta forma, nos podemos encontrar un TEO avanzado con niveles elevados de Ca 125 y niveles normales de CEA. Sin embargo, podemos observar casos de cáncer de ovario mucinoso que presentan un CEA (Hogdall et al, 2008) y/o Ca 19.9 elevado (Cannistra et al, 2008).

- **AFP** (alfa-fetoproteína), **LDH** (ácido láctico deshidrogenasa) y **β-HCG** (gonadotropina coriónica humana). Ante la presencia de una masa pélvica en mujeres jóvenes o prepúberes, su medición nos puede ayudar a descartar la presencia de un tumor ovárico de origen germinal, sospechando un tumor del seno endodérmico ante AFP elevada, disgerminoma ante aumento de LDH o el coriocarcinoma ante una B-HCG elevada, entre otros (Cannistra et al, 2008).

b) Técnicas de imagen:

- **Ecografía transvaginal**. Es un procedimiento que para el diagnóstico de cáncer de ovario muestra una sensibilidad del 62% y una especificidad del 77% (Ferrazzi et al, 1997). La imagen ecográfica nos puede mostrar las características de un quiste que orienten hacia su malignidad, tales como la presencia de áreas sólidas,

irregulares, heterogéneas con zonas nodulares o papilares en su interior, septos gruesos intraquísticos mayores a 3 mm, o la presencia de vasos sanguíneos abigarrados con un flujo de baja resistencia en su interior, valorados por ecografía con doppler color (Herrmann, 1993). Asimismo, la presencia de ascitis abdominopélvica, la presencia de masas peritoneales o adenopatías también nos harán pensar claramente en la malignidad del proceso.

Sayasneh et al (2015b) han valorado la precisión de los resultados ecográficos realizada por expertos para la predicción específica de masas anexiales patológicas, utilizando los hallazgos ecográficos según las definiciones de los criterios del grupo IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) (Timmerman et al, 2000), comparado posteriormente con la histología definitiva tras la exéresis quirúrgica de las mismas utilizando el coeficiente kappa para su medida. Los resultados fueron una alta sensibilidad para el diagnóstico de los quistes simples (S 100% IC 95%: 61-100%), para los hidrosalpinx (S 100% IC 95%: 34-100%), para teratomas maduros (S 88% IC 95%: 74-96%), para los fibromas ováricos (S 88% IC 95%: 47-100%), para los cistoadenocarcinomas serosos (S 82% IC 95%:66-93%).

Según la revisión de Sayasneh et al (2015a), los hallazgos ecográficos subjetivos en manos expertas que valoraron las características morfológicas y vasculares de las masas pélvicas mostraron una alta efectividad para predecir si la tumoración era benigna o maligna. La revisión sistemática más reciente y un metaanálisis han concluido que los criterios de la IOTA deberían ser usados en la práctica clínica, ya que han mostrado mejores resultados que los hallazgos por Resonancia (RM) (Kaijserj et al 2014; Sayasneh et al 2013; Timmerman et al 2010a; Timmerman et al 2010b; Testa et al 2014).

Actualmente, la Oncoguía de la SEGO (Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología) de 2014 para el cáncer epitelial de ovario, recomienda la utilización de los criterios de riesgo que el grupo de la IOTA ha desarrollado, estandarizando la descripción de los hallazgos morfológicos de la ecografía (Tabla 4). Pero independientemente del método utilizado existen alrededor de un 25% de masas anexiales de difícil caracterización. En estos casos en los que se considera que existe un riesgo de malignidad intermedio (5-25%) se debe realizar una técnica de imagen de segunda línea y, en este sentido, la más recomendada es la RM. Aplicando las reglas IOTA se pudieron clasificar el 76% de las tumoraciones bajo la realización de la ecografía en manos expertas.

Tabla 4. Criterios ecográficos para la caracterización de las masas anexiales (Grupo IOTA). Tomado de Oncoguía SEGO, 2014.

Se valoran 5 criterios ecográficos de benignidad (B) y 5 de malignidad (M):	
M1	Tumor sólido contornos irregulares
M2	Ascitis
M3	≥ 4 proyecciones papilares
M4	Tumor multilocular > 10 cm con áreas sólidas
M5	Vascularización abundante
B1	Lesión unilocular
B2	Componente sólido < 7 mm
B3	Sombra acústica
B4	Tumor multilocular > 10 cm sin áreas sólidas
B5	Vascularización ausente
Maligno	≥ 1 criterio malignidad no criterios benignidad
Benigno	≥ 1 criterio benignidad no criterios malignidad
No clasificable	ningún criterio de B o M o criterios de ambos grupos

- **Radiografía de tórax**, para descartar el derrame pleural.

- **Tomografía axial computerizada (TAC)**. Ante la presencia de masas ováricas es necesario descartar la presencia de neoplasias primarias extraováricas, tales como tumores gástricos, colorrectales, pancreáticos o de mama, tumores que con frecuencia presentan afectación metastásica en la superficie ovárica, para lo cual el TAC es un procedimiento adecuado. Asimismo, permite valorar la extensión peritoneal y extraperitoneal de la enfermedad y ayuda al cirujano en el planteamiento del abordaje quirúrgico posterior (Cannistra et al, 2008).

- **Resonancia Magnética**. De gran valor en la actualidad. Es una técnica de imagen de reciente introducción que, con una recomendación fuerte a favor, podría resultar muy precisa para identificar implantes metastásicos intraabdominales e incluso

evaluar la capacidad de citorreducción completa de una eventual cirugía. Como se ha mencionado anteriormente, se recomienda el uso de RM como técnica de imagen de segunda línea en un intento de aumentar la precisión en el diagnóstico de una masa de difícil caracterización (Oncoguía SEGO, 2014).

En cuanto a la RM y los TBLO, la utilización de la RM podría facilitar el reconocimiento de los TBLO serosos puros, incluyendo el subtipo papilar quístico y el subtipo de superficie papilar con respecto a la ecografía y la TAC que, aunque juegan un papel en el estudio inicial y el estadiaje de los TBLO, respectivamente, muestran una limitación en el contraste de los tejidos blandos en la capacidad de caracterizar los TBLO (Naqvi et al, 2015).

Los hallazgos de imagen de RM fuertemente sugestivos de TBLO son las proyecciones papilares hiperintensas abundantes con una baja señal interna de las ramificaciones con preservación del estroma ovárico y una hipointensidad en el margen de la cápsula ovárica en secuencia T2.

En el trabajo de Zhao et al (2014), demostraron que la restricción en la difusión fue significativamente menor y la correspondencia con el coeficiente de difusión aparente (ADC) significativamente más alto en las proyecciones papilares de los TBLO comparado con los elementos sólidos de los tumores malignos. Sin embargo, dado que los valores de ADC son difíciles de estandarizar universalmente en función de los equipos de RM, este valor propuesto es de difícil aplicabilidad en el momento actual.

c) Valoración intraoperatoria:

La cirugía en la paciente con una tumoración sospechosa de TEO tiene 3 finalidades: 1º) Conseguir la confirmación histológica de la enfermedad (Holtz and Hart, 1982). 2ª) Determinar la verdadera extensión de la enfermedad, es decir, la estadificación quirúrgica, y con ello programar qué tratamiento postquirúrgico se precisa, y cuál es el pronóstico de la paciente. y 3º) Punto fundamental a conseguir, en el caso de la enfermedad avanzada es, la citorreducción óptima, definida por la presencia o no de menos de 1 cm de enfermedad residual, para poder conseguir mejorar el pronóstico de la paciente (Bristow et al, 2002).

Durante la cirugía se procede a realizar un lavado de la cavidad peritoneal, si no hubiera presencia de ascitis y envío de muestras del líquido resultante para citología; se realizará una cuidadosa inspección intraabdominal y palpación de toda la superficie peritoneal y del mesenterio, sobre todo para evaluar las características morfológicas de malignidad (ver tabla 5). Después se procederá a la resección del

ovario del que derive la masa anexial, con cuidado de que no se produzca la rotura del mismo en el campo operatorio y se enviará para estudio anatomopatológico intraoperatorio o diferido.

Tabla 5. CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS MACROSCÓPICAS DE MALIGNIDAD DE MASA OVÁRICA (ONCOGUÍA SEGO, 2014)
Multiloculación y/o patrón externo abigarrado
Excrecencias papilares intra o extraquísticas
Neovascularización anárquica vascular
Pared quística gruesa
Líquido endoquístico oscuro, sanguinolento o mucinoso
Bilateralidad
Signos de afectación de estructuras vecinas
Adherencias gruesas
Ascitis

Una vez realizados los procedimientos diagnósticos pertinentes, incluyendo la laparotomía exploradora como parte fundamental del proceso, se obtiene la estadificación patológico-quirúrgica de la paciente, según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (F.I.G.O) (Tabla 6) (Greene et al, 2007), que analiza parámetros tales como la afectación de la superficie ovárica, la rotura o no de la cápsula ovárica, la presencia de ascitis maligna o implantes peritoneales y la afectación ganglionar, factores todos ellos fundamentales para establecer el pronóstico de la paciente y decidir si precisa o no tratamientos complementarios. La afectación ganglionar regional, definida como N1 incluye los ganglios hipogástricos, iliacos comunes y externos, sacros, para-aórticos, obturadores bilaterales y en ocasiones los inguinales (Greene et al, 2007).

Tabla 6. Estadificación quirúrgica y patológica de cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneo (Estadíos FIGO 2014). Tomado de Oncoguía SEGO (2014).

Estadio I. limitado a los ovarios o a las trompas de falopio.	
IA	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de falopio, ausencia de tumor en la superficie ovárica o en la de las trompas de falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o a ambas trompas de falopio, ausencia de tumor en la superficies ováricas o tubáricas; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de falopio con cualquiera de las siguientes lesiones: IC1-Rotura operatoria. IC2- Cápsula rota preoperatoria, o, tumor en superficie ovárica o tubárica. IC3-Presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
Estadio II. El tumor se encuentra en uno o ambos ovarios o trompas de falopio con extensión pélvica (por debajo del promontorio) o bien se trata de un tumor primario del peritoneo.	
IIA	Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio y/o ovarios.
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales.
Estadio III. El tumor afecta a uno o ambos ovarios o trompas de falopio, o bien se trata de cáncer primario del peritoneo con diseminación peritoneal extrapélvica, y/o metástasis ganglionares retroperitoneales confirmadas citológica o histológicamente.	
IIIA	Metástasis microscópica peritoneal fuera de la pelvis (por encima del promontorio) (no tumor macroscópico) con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales. IIIA1: Exclusivamente metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales (pélvicos y/o paraaórticos) confirmados citológica o histológicamente. IIIA1 (i) Metástasis de menos o igual a 10 mm. de diámetro mayor. IIIA1 (ii) Metástasis de más de 10 mm. de diámetro mayor. IIIA2 Metástasis extrapélvicas microscópicas con o sin afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales.
IIIB	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño igual o menor a 2cm con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales.
IIIC	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor de 2 cm con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales. La extensión a la cápsula hepática y esplénica se clasifica como estadio IIIC.
Estadio IV. El tumor afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia (excluidas las metástasis peritoneales).	
IVA	Derrame pleural con citología positiva para células malignas.
IVB	Metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extra-abdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los localizados fuera de la cavidad abdominal) Metástasis en el parénquima hepático es igual a estadio IVB.

1.5 FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

Una vez finalizado el estudio de la paciente y obtenidos los datos de la histología, extensión y cantidad de enfermedad residual tras la cirugía, dispondremos de las diversas variables que van a condicionar la evolución y la supervivencia de la paciente y que van a determinar el tratamiento adyuvante más adecuado, si bien solamente el estadio y la cantidad de tumor residual están reconocidos como factores con capacidad pronóstica predictiva independiente (Cannistra et al, 2008). Existen 3 grupos de factores pronósticos muy bien definidos en el TEO (Tabla 7):

Tabla 7. FACTORES PRONÓSTICOS EN TEO		
Factores clínicos	Factores anatomopatológicos	Factores moleculares
Estadio FIGO	Subtipo histológico	Aneuploidia
Volumen de enfermedad residual	Grado histológico	Alteraciones cromosómicas
Edad	Rasgos nucleares	Actividad proliferativa
Estado general	Índice mitótico	Factores de crecimiento
Ascitis maligna		Oncogenes
Ca 125 postquirúrgico		Genes supresores tumorales
		Genes reparadores del ADN

1.5.1 FACTORES CLÍNICOS

Edad. Existe controversia con respecto a este factor. De hecho, aunque se ha descrito un mejor pronóstico en mujeres jóvenes, ya que se presentan con estadios más precoces, grados histológicos más bajos y tienen una mayor probabilidad de quedar con menor enfermedad residual tras la cirugía; estos resultados podrían venir determinados por la posibilidad de llevar a cabo procedimientos terapéuticos más agresivos, con mejores resultados finales (Markman et al, 1993; Gloeckler, 1993), por lo que más que por la edad parece que el buen pronóstico se deba a las propias características del tumor.

Estado general. El Índice de Karnofsky ó escala ECOG (Eastern Cooperative Oncologic Group) de las pacientes en el momento del diagnóstico es un factor importante a la hora de decidir el tratamiento más adecuado dentro de las diferentes opciones terapéuticas aplicables, lo cual tendrá consecuencias importantes sobre la esperanza de vida de dichas pacientes (Khoo et al, 1993).

Estadio clínico (FIGO). Es el principal factor pronóstico que determina la supervivencia (Haapasalo et al, 1991; Nguyen et al, 1993; Sánchez et al, 2005), siendo la base para las decisiones terapéuticas posteriores, si bien sólo el 30% de las pacientes se presentan con enfermedad en estadios precoces. Como describimos inicialmente, la supervivencia varía desde el 90% en los estadios I hasta menos de 5% en los estadios IV. Asimismo, dentro de cada estadio, el subgrupo tiene una importancia pronóstica evidente. Por ejemplo, en el estadio I, debemos diferenciar el subgrupo Ic, el cual tiene un pronóstico mucho peor, con una probabilidad de recidiva del 30-40% sin tratamiento adyuvante. Dentro de este subgrupo, debemos tener en cuenta que la rotura capsular intraoperatoria, que muchas veces define este estadio, es de mejor pronóstico que la rotura preoperatoria (Ahmed et al, 1996).

Volumen de enfermedad residual después de cirugía citorreductora. Es otro de los factores pronósticos más importantes (Khoo et al, 1993), inversamente relacionado con la supervivencia (Hoskins et al, 1992) y el intervalo libre de enfermedad de estas pacientes (Omura et al, 1991). Se considera el factor pronóstico más importante en las pacientes con enfermedad avanzada (Hoskins, 1989). Su presencia en cantidad superior a 1 cm tras la cirugía de citorreducción (subóptima) y tratamiento adyuvante, en pacientes con estadio III, determina una supervivencia a 5 años de menos del 10%, con respecto a un 20-30% de supervivencia si ésta es menor de 1 cm tras citorreducción (óptima) (Ozols et al, 2003; Mc Guire et al, 1996).

Ascitis maligna. La presencia de líquido libre con citología positiva para células malignas es un factor que indica la presencia de enfermedad avanzada, lo que empeora el pronóstico (Omura et al, 1991).

Ca 125 postquirúrgico. Diversos autores han considerado el valor de este marcador, tras la cirugía, durante y una vez terminado el tratamiento adyuvante, como

un factor pronóstico de supervivencia independiente (Rustin et al, 1989; Van de Burg et al, 1990). Varios autores han demostrado que la normalización de los niveles de Ca 125 tras 3 ciclos de quimioterapia o el alcanzar un valor mínimo de ≤ 10 U/ml tras completar el tratamiento, se han relacionado con un mejor pronóstico (Lavin et al, 1987; Crawford et al, 2004).

1.5.2 FACTORES ANATOMOPATOLÓGICOS

Los estudios sobre el TEO nos muestran que existen otros hallazgos morfológicos que permiten evaluar la agresividad y el comportamiento de estos tumores.

Subtipo histológico. Llegar a distinguir los diferentes subtipos histológicos es fundamental, para determinar el comportamiento biológico, la forma de presentación, su facilidad para la diseminación, los patrones de quimiorresistencia y con ello su pronóstico. Está bien establecido que los tumores ováricos de peor pronóstico histológico son los carcinomas indiferenciados, los transicionales y los de células claras, porque son siempre de alto grado, tienden a presentarse en estadios más avanzados y además, son relativamente quimiorresistentes (Silva and Gerhenson, 1998), y los mucinosos, neoplasias generalmente de bajo grado, pero cuando están asociados a pseudomixoma peritoneal presentan escasa quimiosensibilidad (Omura et al, 1991; Young et al, 1991).

Grado de diferenciación. Se han propuesto diversos sistemas de clasificación a lo largo del tiempo, basados en diferentes datos como puede ser el porcentaje de anaplasia nuclear (Brother), el número de mitosis y la presencia de calcificaciones (Russell, 1979), el patrón arquitectural y el pleomorfismo nuclear (Nottingham) (Siverberg, 2000). Actualmente, se valora el grado histológico atendiendo al patrón arquitectural en los TEO de tipo endometriode (Grado 1: $< 10\%$ componente sólido; Grado 2: $< 50\%$, Grado 3: $> 50\%$ de áreas sólidas) y, el grado nuclear en los restantes tipos histológicos (Grado 1: de 0-7 mitosis/campoX40; Grado 2: de 8-18 mitosis/campoX40; Grado 3: >18 mitosis/campoX40) (Shimizu et al, 1998). Varios estudios lo han considerado como un factor pronóstico de primer orden, al correlacionar el grado histológico con la supervivencia, si bien en diversos análisis

multivariantes pierde su significación al ser desplazado por el estadio (Haapasalo et al, 1991; Sorbe et al, 1982; Malkasian et al, 1984). Sin embargo, otros autores han encontrado que a igual estadio, el grado si constituye un valor pronóstico independiente (Ozols et al, 1980; Sevela et al, 1990).

Rasgos nucleares. El índice núcleo/citoplasma, la regularidad de la membrana nuclear, la presencia de nucleolos y su número y tamaño, también se han considerado como datos que aportan información pronóstica (Shimizu et al, 1998; Silva and Gershenson, 1998).

Índice mitótico. El número de mitosis por 10 CGA (campos de gran aumento) define el grado de proliferación del tumor (Scully et al, 1998). Basándose en esto, varios autores han postulado que dicho índice podría tener significación pronóstica, cuando se aplica a los TEO serosos (Baak et al, 1986; Ludescher et al, 1990).

Otras variables anatomopatológicas. Se han considerado como otros factores pronósticos morfológicos, el grado de necrosis, la falta de respuesta inflamatoria, la invasión linfovascular y la cantidad de tejido estromal intratumoral desmoplásico (Geppert and Smyczek-Gargya, 1995; Bichel and Jacobsen, 1989).

1.5.3 FACTORES MOLECULARES

A pesar de conocer los factores pronósticos clínicos y anatomopatológicos, >50% de las pacientes con TEO en estadios precoces van a recaer, y la mayoría de las pacientes con estadios III-IV no responderán de forma adecuada a la quimioterapia. Esto nos obliga a buscar algunos factores pronósticos a nivel molecular, que nos ayuden a refinar el pronóstico y así conseguir un correcto manejo de éstas pacientes. Dentro de estos factores moleculares se incluyen marcadores de proliferación, genes de multirresistencia a drogas, citocinas o la expresión de algunos receptores de factores de crecimiento, sin resultados concluyentes en diversos análisis multivariantes (Van der Zee et al, 1995; Spentzos et al, 2004; Spentzos et al, 2005). Algunos de los más importantes son:

Ploidia del ADN. Muchos autores han incorporado la aneuploidía y una alta fracción de ADN en la fase S (de síntesis) como un factor pronóstico independiente de alto riesgo en las pacientes con cáncer de ovario en estadios precoces (Khoo et al, 1993; Kaern et al, 1994). Además, ambos factores se han correlacionado con tumores de alto grado, estadios avanzados en su presentación, mayor frecuencia de enfermedad residual y una menor supervivencia en comparación con tumores que muestran diploidía del ADN y menor fracción de ADN en fase S (Haapasalo et al, 1991; Bell, 1992; Gajweski et al, 1994; Tropé and Kaern, 1994).

Alteraciones cromosómicas. Se han identificado algunos cambios numéricos en el cariotipo en relación con los tumores de ovario. Así, en algunos tumores borderline se ha descrito la trisomía 12, mientras que en los carcinomas se han observado pérdidas del cromosoma X, o de los cromosomas 8, 13, 17 y 22 (Pejovic, 1995). Por otro lado, también se han encontrado determinadas alteraciones estructurales, con más frecuencia y en mayor número en relación al grado y estadio tumoral, sobre todo en los cromosomas 1, 3, 6, 11, 12, 13, 17, 18 y 19 (Pejovic, 1995; Leary et al, 1994).

Actividad proliferativa. Si bien la actividad proliferativa se puede calcular mediante el recuento de las células en mitosis, con las técnicas inmunohistoquímicas podemos analizar proteínas intranucleares involucradas en dicha proliferación celular, tales como el Ki 67 o el PCNA (antígeno nuclear de proliferación celular). Estas proteínas se han correlacionado con el grado histológico, el estadio clínico avanzado y por tanto, una peor supervivencia en el TEO (Isola et al, 1990).

Factores de crecimiento y oncogenes. Se ha descrito que la expresión de factores de crecimiento como el receptor del factor de crecimiento epitelial (EGF-R), el oncogen erb-B2 o el gen fms se han correlacionado con un mal pronóstico para el TEO (Bast et al, 1992; Cho, 1994).

Genes supresores tumorales y genes reparadores del ADN. Como se ha expuesto anteriormente, en apartados previos, la mutación del gen supresor p53 se asocia a estadios avanzados y a un mal pronóstico en el TEO en un porcentaje elevado de casos (King et al, 1995). La presencia de mutaciones en los genes BRCA1

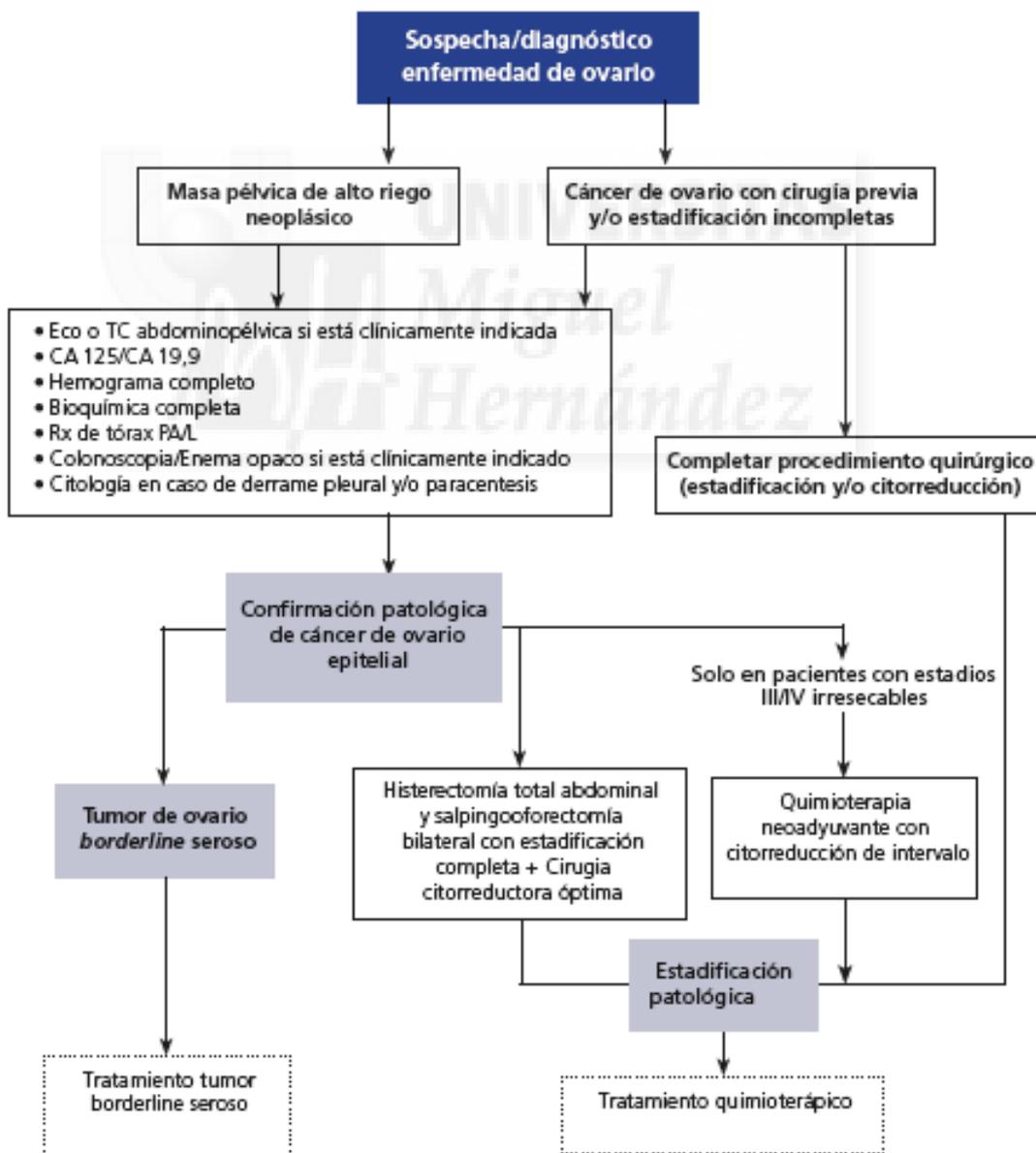
y 2, así como en los genes reparadores del ADN, hMSH2 y hMLH1, se relaciona con cáncer de ovario familiar, de curso clínico generalmente menos agresivo que las formas esporádicas.

1.6 MANEJO TERAPÉUTICO DEL CANCER EPITELIAL DE OVARIO

1.6.1 MANEJO TERAPÉUTICO DE LA ENFERMEDAD EN ESTADIOS PRECOCES

a) EVALUACIÓN PREQUIRÚRGICA.

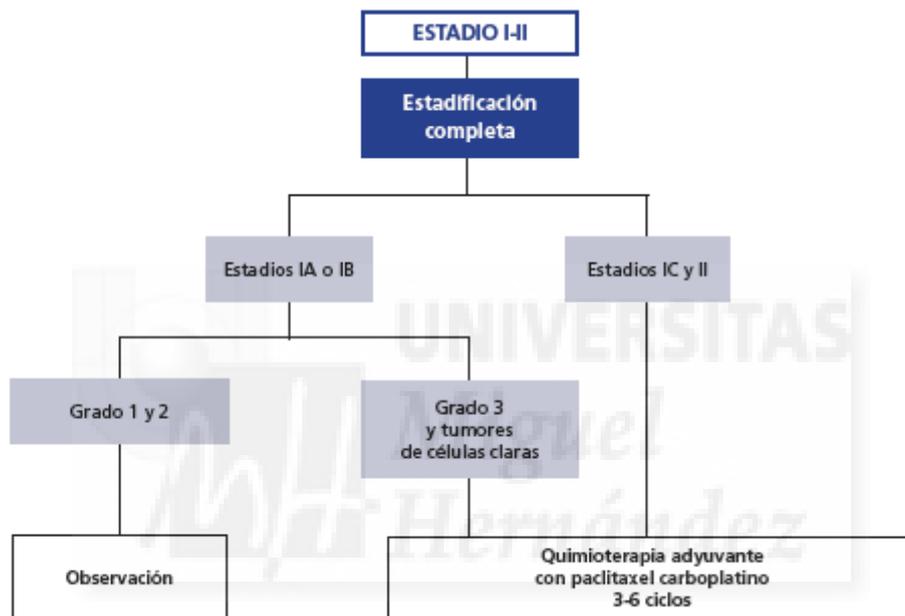
En el Algoritmo 1 (Oncoguía SEGO, 2014) se describen el protocolo de actuación para el diagnóstico, estadificación y tratamiento primario en el cáncer epitelial de ovario.



b) TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: Se realiza cirugía reglada para el cáncer de ovario, ya comentada previamente.

c) QUIMIOTERAPIA (QT) ADYUVANTE.

En el Algoritmo 2 (Oncoguía SEGO, 2014), se describe el protocolo de actuación y tratamiento quimioterápico adyuvante en Estadios I-II.



1.6.2. MANEJO TERAPÉUTICO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

El TEO se presenta en la mayoría de las ocasiones como enfermedad avanzada, en estadio III-IV.

a) CITORREDUCCIÓN PRIMARIA

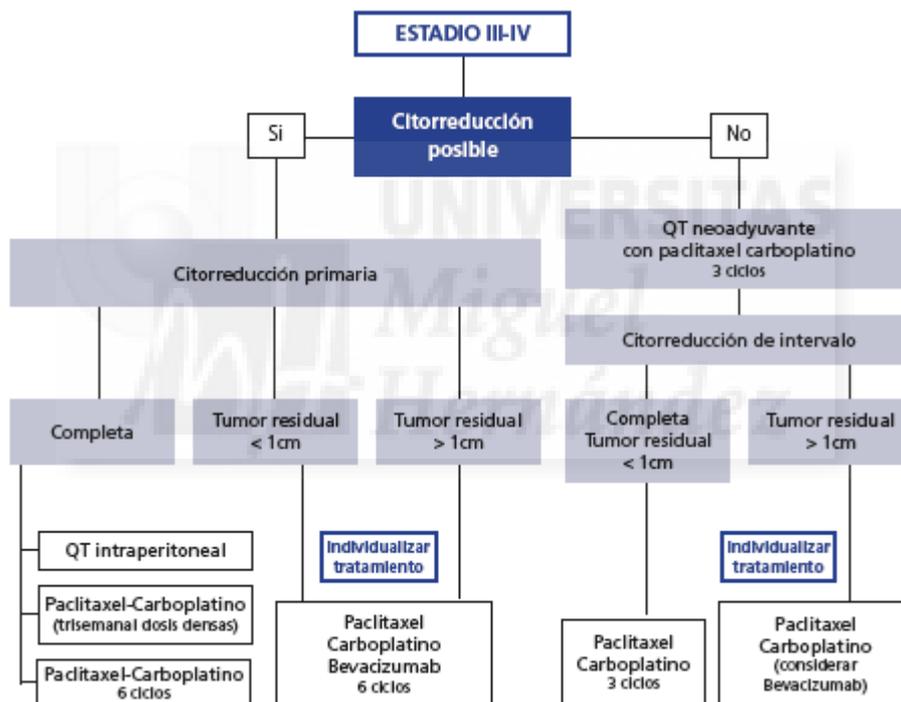
La citorreducción primaria se considera la técnica estándar en el manejo inicial ante la sospecha de un CEO, y tiene como objetivo reseca la mayor parte de masa tumoral posible antes de cualquier otro tratamiento adyuvante.

Tipos de citorreducción primaria:

- Completa: Cuando no queda evidencia macroscópica de enfermedad residual tras la cirugía.
- Óptima: Tras la cirugía quedan implantes tumorales ≤ 1 cm.
- Subóptima: Tras la cirugía quedan implantes > 1 cm.

b) QT NEOADYUVANTE.

En el Algoritmo 3 (Oncoguía SEGO, 2014) se presenta el Tratamiento Quimioterápico adyuvante en Estadios avanzados.



c) QT INTRAPERITONEAL

En los últimos años se han desarrollado estudios analizando el uso de la quimioterapia intraperitoneal en primera línea de tratamiento del TEO avanzado, sobre todo en pacientes con estadio III que se han podido someter a una cirugía citorréductora óptima, con enfermedad residual de $< 1-2$ cm. En ellos se han observado incrementos significativos tanto en SG como en el ILE, tanto en las pacientes que recibieron quimioterapia con cisplatino intraperitoneal y paclitaxel

endovenoso (Alberts et al, 1996; Markman et al, 2001), como con cisplatino y paclitaxel intraperitoneales (Armstrong et al, 2006).

1.6.3. MANEJO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE

La mayoría de las pacientes con TEO avanzado recidivan tras una primera línea de tratamiento (Cannistra, 2004). En este momento, podemos aplicar distintas opciones terapéuticas, dependiendo de la extensión de la enfermedad y del estado general de la paciente. Llegados a este punto, el pronóstico de la enfermedad va a depender de varios factores:

- La respuesta a la QT inicial.
- El intervalo transcurrido desde que finalizó dicho tratamiento hasta la aparición de la recidiva.

En base a ello debemos plantearnos la mejor opción de tratamiento paliativo para la paciente:

a) QUIMIOTERAPIA

La QT busca la finalidad de ayudar en el control de síntomas y de frenar la evolución de la enfermedad. El beneficio de un esquema u otro de QT va a depender básicamente del intervalo libre de enfermedad de la paciente tras la primera línea de tratamiento.

b) HORMONOTERAPIA (HT)

En el caso de que la recidiva se manifieste en forma de elevación del marcador CA125, sin evidencia clínica ni radiológica de enfermedad, o en pacientes multitratadas y/o con mal estado general para recibir un agente de quimioterapia, se han demostrado eficaces en TEO drogas como el tamoxifeno (Ahlgren et al, 1993), o un inhibidor de la aromatasa (letrozol) (Bowman et al, 2002).

c) CIRUGÍA CITORREDUCTORA SECUNDARIA

Se considera el rescate quirúrgico de la enfermedad recidivada o persistente. Especialmente indicada en recidivas focalizadas, de bajo volumen y/o con largos periodos libres de enfermedad (> 18 meses) (Cannistra et al, 2008).

d) RADIOTERAPIA (RT)

La RT tiene un papel fundamental en la paliación de síntomas de las pacientes con TEO recidivado, como es el alivio del dolor por el crecimiento de masas pélvicas, el sangrado o la compresión del recto. Por último, es fundamental apuntar que, aunque hay gran diversidad de terapias paliativas disponibles para este grupo de pacientes que han recidivado, siempre que sea posible hay que considerar la inclusión de las mismas en ensayos clínicos.

1.7 PATOLOGÍAS ASOCIADAS AL CANCER DE OVARIO

Existe una serie de patologías ginecológicas que, como se ha comentado anteriormente, pueden influir positiva o negativamente, en el desarrollo de cáncer de ovario.

a) Endometriosis

Según Acién et al (2015) en un estudio de cohortes observacional con 192 pacientes operadas de tumores epiteliales de ovario, un 10,4% (20 pacientes) presentó también endometriosis, del cual un 12,7% fueron TBLO y un 9.3% TEO, siendo un hallazgo sincrónico en la mayoría de los casos. La endometriosis se asoció con los subtipos seroso o mucinoso en un 2,2 y un 2,7%, respectivamente, en un 50% de los tumores endometrioides y en un 23% de los de células claras. Asimismo, se encontró que la edad, paridad y estadio tumoral fue menor en las pacientes que presentaron TEO asociado a endometriosis y mostraron mejores resultados en las tasas de supervivencia.

Según Oral et al (2003), se encontró una asociación de endometriosis en pacientes con TEO en el 7,7%: un 22% de subtipo endometrioide y un 10.8% de adenocarcinomas mixtos. La edad media de las pacientes con endometriosis fue de 43±13 años.

En una revisión de Van Gorp T et al (2004), la prevalencia de endometriosis en TEO ha sido calculada siendo un 4,5%, 1,4%, 35.9% y 19% para los subtipos seroso, mucinosos, de células claras y endometriode, respectivamente. Hay estudios que han detectado alteraciones moleculares comunes en la endometriosis y los TEO. Estos datos sugieren que algunos tumores, especialmente los endometrioides y los de células claras, pueden surgir desde la endometriosis. Además, la endometriosis asociada a los TEO se presenta como una entidad clínica distinta con un comportamiento biológico más favorable con estadios menores y mejor supervivencia que los casos en los que no se asocia endometriosis.

Recientemente, se ha estudiado la mutación del gen ARID1A (AT-rich interacting domain-containing protein 1A gene) que codifica la proteína ARID1A, miembro de la SWI/SNF del complejo de remodelado de la cromatina. La mutación de ARID1A induce cambios en la expresión de múltiples genes que contribuyen a la carcinogénesis y se ha sugerido que la mutación de ARID1A ocurre en un estadio precoz del proceso de transformación maligna que va desde la endometriosis al carcinoma asociado a endometriosis y también desde la hiperplasia endometrial atípica al adenocarcinoma de endometrio en el cáncer de endometrio. Por lo tanto, el desarrollo de un método de screening que pueda detectar mutaciones del ARID1A y activación de la vía PI3K/AKT podría permitir un diagnóstico precoz de los cánceres de ovario asociados a endometriosis y cánceres de endometrio (Takeda et al, 2016).

b) Cáncer de endometrio

Se ha encontrado asociación entre cáncer de endometrio y cáncer de ovario, sobre todo, de tipo endometriode, en el caso de las pacientes que presenta un síndrome de Lynch tipo II, aparte de asociación con otro tipo de tumores, tales como hepatobiliares, del tracto gastrointestinal superior, genitourinario y de colon.

Según Acién et al (2015), el cáncer de endometrio se encontró más frecuentemente asociado en pacientes que presentaron tumores epiteliales de ovario de tipo endometriode (25%).

Como se ha comentado previamente, la mutación de ARID1A favorece también la evolución desde la hiperplasia endometrial atípica al adenocarcinoma de endometrio en el cáncer de endometrio (Takeda et al, 2016).

c) Cáncer de mama

Como bien se ha comentado, existe una asociación importante entre el cáncer de ovario y el cáncer de mama asociado fundamentalmente a los genes BRCA1 y BRCA2. De los TEO asociados a BRCA1 el subtipo seroso es el más frecuentemente encontrado.





2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





En base a lo expuesto, consideramos que tanto en la clínica como en las pruebas de imagen y en la analítica (especialmente marcadores tumorales) habrá diferencias significativas que puedan indicar la benignidad o grado de malignidad de los tumores epiteliales de ovario. Así mismo, parece haber sugerencias en algunas publicaciones de que algunas patologías asociadas a los cánceres epiteliales de ovario como la endometriosis o los miomas podrían mejorar el pronóstico, y que por las características diferenciales epidemiológicas de edad, paridad, menopausia, etc. se pudiera sugerir un mejor diagnóstico diferencial y cierta progresión evolutiva.

Por ello, nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Conocer las características clínicas, bioquímicas y en pruebas de imagen (ecografía trasvaginal y TAC) de las pacientes diagnosticadas y tratadas de tumores sólidos o sólido quísticos benignos, borderline y malignos de ovario diagnosticadas en nuestro centro que nos permitan hacer un mejor diagnóstico prequirúrgico.
2. Identificar qué variables epidemiológicas, clínicas, bioquímicas, de pruebas de imagen y características anatomo-patológicas influyen en el diagnóstico y pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario.
3. Correlacionar los hallazgos operatorios y de extensión de la enfermedad, con el tipo histológico, así como con la evolución, recurrencias y supervivencia de las pacientes.
4. Estudiar la asociación del cáncer de ovario con otras patologías ginecológicas (endometriosis, miomas, carcinoma endometrial, etc) y la posible influencia favorable o desfavorable de estas en su evolución y supervivencia.



3. MATERIAL Y MÉTODOS





Estudio Descriptivo Observacional, en el que se han analizado los datos de 241 pacientes diagnosticadas de tumores epiteliales borderline (69) y malignos (132) de ovario, así como aquellos casos de tumores benignos sólidos o sólido-quísticos (TB, 40), recogiendo de las historias clínicas los datos sobre parámetros clínicos, bioquímicos, ecográficos, hallazgos de TC, estudio anatomopatológico, tratamientos administrados, respuestas al mismo y supervivencia a 2, 5 y 10 años; así como su posible relación con los distintos factores clinicopatológicos.

3.1 POBLACIÓN Y MUESTRA

En este estudio se han analizado los datos de 201 pacientes diagnosticadas y tratadas por tumores borderline y tumores epiteliales malignos de ovario en el Hospital Clínico Universitario de San Juan de Alicante desde su apertura en el año 1991 hasta diciembre de 2014; así como 40 casos de tumores epiteliales benignos (cistoadenofibromas, tumor de Brenner).

Se han recogido las historias clínicas de las pacientes diagnosticadas de cáncer epitelial de ovario (CEO) y tumores borderline o de bajo potencial de malignidad (TBO), localizando los datos a través del Servicio Documentación Clínica y su posterior seguimiento hasta 31 de diciembre de 2015. A su vez se ha incluido en el estudio el análisis de 40 casos de tumoraciones sólido-quísticas que finalmente fueron benignas, pero con las que hubo que hacer también un diagnóstico diferencial ya que con frecuencia confunden al clínico en el momento del diagnóstico prequirúrgico. Por tanto, nuestro estudio incluye las 201 pacientes con tumores epiteliales de ovario atendidas: 132 invasivos (65,7%) y 69 borderline (34,3%); y como tumores benignos 40 casos de cistoadenofibromas y tumores de Brenner benignos.

3.2 PROCEDIMIENTOS Y RECOGIDA DE DATOS

La investigación se realizó en las siguientes etapas:

- Solicitud de autorización para la revisión de las historias clínicas a la coordinación docente, a la jefatura del servicio de Gineco-Obstetricia, al departamento de registros médicos del Hospital y al comité ético del hospital. (ANEXO 1)
- Selección de los individuos que forman parte de la población y muestra.

- Diseño de la base de datos en el programa *Microsoft Excel*®
- Revisión de historias clínicas.
- Recopilación de datos.
- Tabulación de los datos.
- Análisis de los datos con el paquete estadístico *SPSS 20.0*®.
- Presentación de los resultados.

3.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables fueron especificadas en la hoja de recogida de datos para cada una de las pacientes.

Se recogieron varios grupos de variables, entre ellas:

- Datos de filiación: números de historia clínica de la paciente del Hospital Clínico Universitario de San Juan de Alicante, las iniciales del nombre y apellidos de la paciente, la edad al diagnóstico.
- Antecedentes familiares de neoplasia, remarcando cáncer de ovario, endometrio, mama; otras patologías relacionadas como la endometriosis; y otras patologías no relacionadas.
- Antecedentes personales de neoplasia, remarcando cáncer de ovario, endometrio, mama; otras patologías relacionadas como la endometriosis; y otras patologías no relacionadas.
- Antecedentes gineco-obstétricos: paridad, antecedente de aborto, empleo de métodos anticonceptivos, presencia o ausencia de esterilidad y años de la misma, edad de menopausia, empleo de tratamiento hormonal sustitutivo.
- Datos clínicos: sintomatología al diagnóstico.
- Pruebas complementarias: ecografía transvaginal-abdominal, TAC, marcadores tumorales séricos (CA 125, Ca 19.9, CEA), velocidad de sedimentación globular.
- Datos del tratamiento quirúrgico: fecha de intervención quirúrgica, tipo de cirugía practicada.
- Datos anatomopatológicos e histológicos: resultados de tipo histológico y del grado histológico de la tumoración ovárica. Se catalogaron según la clasificación de la OMS.
- Datos de estadificación según FIGO 2014.

- Datos del tratamiento quimioterápico: líneas quimioterápicas empleadas y número de ciclos pautados.
- Datos de otros tratamientos quirúrgicos: cirugía second look, cirugía de citorreducción secundaria, tratamientos complementarios posteriores.
- Datos de recidiva: tiempo en meses de la recidiva, pruebas complementarias para el diagnóstico de la misma (analítica, TAC, o ambas).
- Datos de seguimiento clínico: años de seguimiento, determinación de VSG, Ca 125, Ca19,9 y CEA previo a la intervención y a los 6, 12 y 24 meses.
- Defunción.

Aunque el total de pacientes incluidas fue de 241 como se ha indicado, para los análisis de resultados analíticos y en las pruebas de imagen disponemos de:

- Total de pacientes con estudios analíticos y/o eco y TAC: 180
- Con VSG, 146
- Con CA 125, 151
- Con CA 19-9, 147
- Con ETV, 111
- Con TAC, 71

Tanto las variables de los hallazgos de ecografía transvaginal como del TAC fueron recodificadas para su análisis en las tablas de resultados.

3.4 CODIFICACIÓN DE VARIABLES

Para la codificación de los informes de las pruebas de imagen se siguieron los siguientes criterios:

- Para la ecografía transvaginal:
 1. Quiste simple o de paraovario
 2. Tumorción sólido-quística
 3. Quiste con septos gruesos
 4. Tumor sólido-quístico con áreas solidas o proyecciones papilares
 5. Tumor sugerente con ascitis
 6. Absceso tubo-ovárico
 7. Endometriosis
 8. Quiste dermoide

9. Hemoperitoneo
10. Hidrosalpinx

Agrupándolos luego para la tabulación de resultados y facilitar el análisis estadístico en los siguientes subgrupos:

1. Quiste simple o de paraovario
2. Tumoración sólido-quística
3. Tumoración sólido-quística, septos gruesos, áreas solidas irregulares
4. Tumoración septada con ascitis
5. Otros

Y considerando hallazgos sugerentes o compatibles con malignidad la tabulación final de la ecografía en un subgrupo ≥ 2 .

- Para la Tomografía Computerizada:
 1. Quiste simple
 2. Masa anexial compleja sólido-quística o con tabiques
 3. Quiste denso
 4. Masa heterogénea y ascitis
 5. Ascitis
 6. Masas quísticas o sólido-quísticas y adenopatías o la presencia únicamente de las adenopatías
 7. Tumor y/o implantes
 8. Implantes peritoneales.

Agrupándolos luego para la tabulación de resultados en:

1. Quiste unilocular
2. Masa anexial sólido-quística
3. Quiste denso
4. Masa heterogénea con ascitis
5. Ascitis con adenopatías
6. Tumoración e implantes peritoneales

3.5 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

El análisis estadístico será realizado con el SPSS-20 (IBM, Spain), con RSigma (Systat Software, San Jose, California, USA) y con el software PEDro (PhysiotherapyEvidenceDatabase, Sidney, Australia). Para comparar los grupos se ha realizado comparación de medias independientes (Student's T-test), comparación de dos proporciones (relativerisk –RR-), con un 95% de intervalo de confianza (CI), y el test chi cuadrado. Los datos son expresados como porcentajes, medias y desviaciones

estándar, mediana y valores mínimo y máximo (rango). Se ha estudiado la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para los diagnósticos de benignidad, borderline o malignidad, tanto de los marcadores tumorales como de las pruebas de imagen en relación con la edad y menopausia. La supervivencia actuarial se ha analizado para todos los grupos a los 2, 5 y 10 años de seguimiento siguiendo el método de Kaplan-Meier de supervivencia estimada. Todos los valores p reportados son considerados significativos si el valor de $p < 0.05$, y en la comparación de proporciones si el IC al 95% del RR no incluye 1.





4. RESULTADOS





4.1 FACTORES DEMOGRÁFICOS

4.1.1 EDAD

Como se muestra en la Tabla r1 la edad de las pacientes con tumores malignos o invasivos fue significativamente mayor que la del resto de los grupos, siendo la media de edad de los tumores benignos de 41,6 años (con una mediana de 45 años), 46,2 años en los tumores borderline (con una mediana de 44 años), no habiendo entre ambos diferencias estadísticamente significativas, mientras que la media de edad de los tumores malignos fue de 61 años (con una mediana de 53 años) que presentó diferencias altamente significativas con respecto a los benignos y a los borderline.

Tabla r1.- Edad y paridad de las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con la benignidad o invasividad tumoral.

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Nº de casos	Edad de las pacientes: Mediana, media±DE (rango)	Paridad		
			Nulíparas: Nº (%)	≥ 1: Nº (%)	m±DE (m-mx)
T. BENIGNOS	40	45, 41,6±14,3(16-74)	21 (52,3)	19 (47,5)	0,95±1,1(0-3)
T. BORDERLINE	69	44, 46,2±14,5(21-84)	30 (43,5)	39 (56,5)	1,35±1,4(0-5)
T. MALIGNOS	132	61, 61,0±11,6(31-88)*	29 (22,0)	103 (78,0)+	1,9±1,6(0-8)
TOTAL	241	53, 53,6±15,4 (16-88)	80 (33,2)	161 (66,8)	1,6±1,5(0-8)

*, comp medias independientes, $p > 0,001$; +, comparación de proporciones, RR 1,38 (IC 95% 1,1-1,73).

Cuando separamos a las pacientes estudiadas según edad, menor versus ≥ 50 años, y las separamos según tipo histológico y benignidad o malignidad, podemos ver en la Tabla r2 que había diferencias significativas en los porcentajes respecto al total de: 1) Tumores benignos = 11% de todos los tumores estudiados en menores de 50 años, frente al 5% en mayores de 50. 2) De tumores borderline (17% en < 50 frente a 11% en > 50 años). Y 3) En tumores malignos, a la inversa: 10% en < 50 frente al 44% en mayores de 50 años. También había diferencias significativas entre < 0 o > 50 años en los borderline serosos (mas BL en jóvenes); y en los serosos, mucinosos,

endometrioides e indiferenciados entre los malignos con más altas tasas en las mujeres ≥ 50 años.

Tabla r2.- Distribución de las pacientes estudiadas con tumores epiteliales del ovario en función de la benignidad o invasividad tumoral y de la edad menor (94) o mayor de 50 años (147 mujeres).

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	BENIGNOS		BORDERLINE		MALIGNOS		Total 100%
	<50 años N(%)	≥ 50 años N(%)	<50 años N(%)	≥ 50 años N(%)	<50 años N(%)	≥ 50 años N(%)	
T. SEROSOS	14(12,3)	8(7,0)	23(20,2)	11(9,6)+	13(11,4)	48(42,1)+	114
T. MUCINOSOS	7(13,7)	0-	14(27,5)	14(27,5)	2(3,9)	14(27,5)+	51
ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC	2(6,5)	2(6,5)	3(9,7)	2(6,5)	3(9,7)	19(61,3)+	31
C. CELULAS CLARAS o predominante	3(25)	0	2(8)	0	2(8)	5(41,7)	12
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados)	4(12,1)	3(9,1)	0	0	5(15,2)	21(6,4)+	33
TOTAL	27(11,2)	13(5,4)+	42(17,4)	27(11,2)+	25(10,4)	107(44,4)+	241

+ Comparacion de proporciones (RR) significativas entre las correspondientes a < o >50 años.

4.1.2 PARIDAD Y MENOPAUSIA

De las 69 pacientes que tuvieron un TBLO, 30 pacientes eran nulíparas, lo que supone un 43,5%. Con respecto a los tumores malignos de los 132 casos, 29 pacientes fueron nulíparas, lo que supone un 22%. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

En cuanto a las pacientes con tumores benignos, de las 40, 21 fueron nulíparas, lo que supone un 52,3% de los casos.

En la Tabla r3 se muestra igualmente la distribución por edad y paridad de las pacientes estudiadas con tumores epiteliales de ovario distribuidos según el tipo histológico dominante. Salvo el mayor porcentaje de multiparidad (85%) en los tumores mixtos, carcinosarcoma e indiferenciados (significativo respecto al total), no hubo otras diferencias significativas por el tipo histológico.

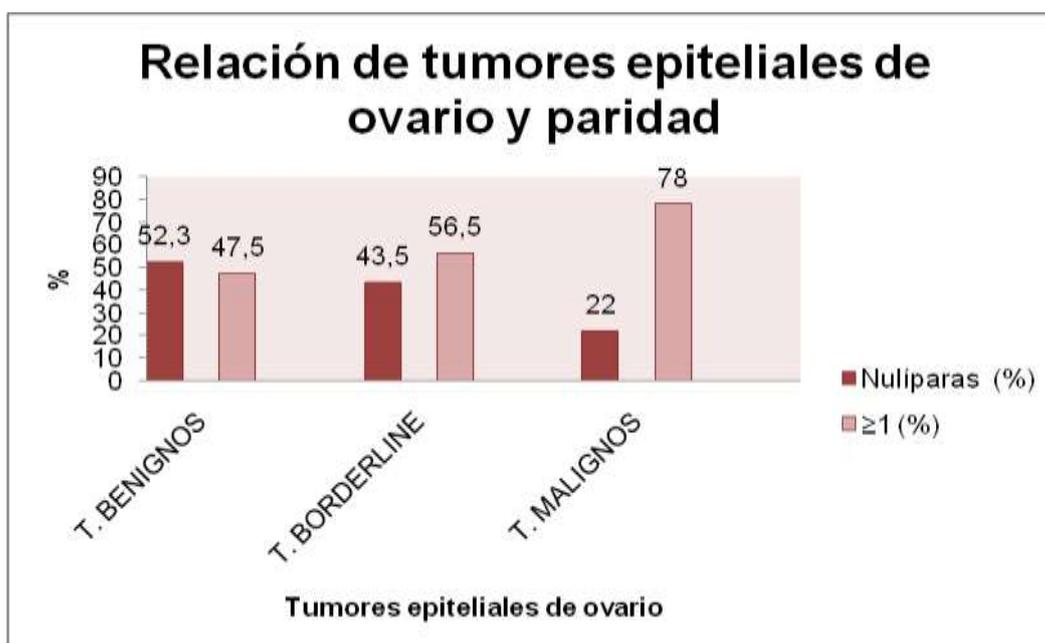
Tabla r3.- Edad y paridad de las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con el tipo histológico tumoral

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Nº de casos	Edad de las pacientes: Mediana, media±DE (rango)	Paridad		
			Nulíparas: Nº (%)	≥ 1: Nº (%)	m±DE(m- mx)
T. SEROSOS	114	53, 52,9±15,2(23-80)	42(36,8)	72(63,2)	1,5±1,4(0-6)
T. MUCINOSOS	51	53, 51,4±17,8(16-88)	19(37,3)	32(62,7)	1,6±1,8(0-8)
T. ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC	31	55, 55,3±12,8(29-77)	9(29,0)	22(71,0)	1,7±1,4(0-5)
C. CELULAS CLARAS o predominante	12	47, 49,0±19,2(20-88)	5(41,7)	7(58,3)	1,3±1,6(0-4)
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados)	33	61, 59,2±11,5(32-80)*	5(15,2)	28(84,8)+	2,0±1,3(0-5)
TOTAL	241	53, 53,6±15,4(16-88)	80(33,2)	161(66,8)	1,6±1,5(0-8)

*, comp medias independientes con respecto a total, NS; +, comparación de proporciones con respecto a total, RR 1,27 (IC 95%, 1,07-1,5).

La paridad fue también mayor de manera significativa en las mujeres que luego desarrollaron tumores malignos, mientras que el porcentaje de nuliparidad fue del 52% en tumores benignos, 43% en borderline y solo 22% en los malignos. Aunque las primeras son más jóvenes como se ha señalado, no parece que la edad (mayor de 40 años, con gran desviación estándar) justificase la menor paridad de manera significativa.

Gráfica r1.



De las pacientes que tuvieron TBO, un 34,8% eran postmenopáusicas (MP) al momento del diagnóstico. De las que presentaron un tumor maligno, 78,8% fueron MP y, únicamente, un 27,5% de las pacientes se encontraban en el grupo de los tumores benignos.

Tabla r4.- Edad de la menopausia y estado pre/postmenopáusicos de las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con la benignidad o invasividad tumoral.

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Nº de casos	Edad de la menopausia: (Nº) media±DE (min-max) (mediana=49-50 a)	Estado pre/postmenopáusicos	
			Premenopáusicas Nº (%)	Postmenopáusicas Nº (%)
T. BENIGNOS	40	(11) 48,9±1,6(46-51)	29(72,5)	11(27,5)
T. BORDERLINE	69	(22) 48,7±3,9(40-55)	45(65,2)	24(34,8)
T. MALIGNOS	132	(66) 49,1±3,5(35-57)	28(21,2)	104(78,8)+
TOTAL	241	(99) 49,0±3,6(35-57)	102(42,3)	139(57,7)

+, comparación de proporciones con respecto a BL y Benignos, RR 0,44 (0,31-0,61) y 0,35 (0,2-0,6); Chi2 0,000, significativo.

No encontramos diferencias entre la edad de la menopausia relacionado con la benignidad o invasividad tumoral.

Sin embargo, y lo mismo que pasaba con la edad, la frecuencia de postmenopáusicas fue significativamente mayor en los tumores malignos: solo 27% en tumores benignos y 35% en borderline, frente al 79% en los casos con tumores malignos. Con respecto a los tipos histológicos, solo fue significativamente mayor la frecuencia de estado postmenopáusico en los tumores de estirpe endometriode (72%).

Tabla r5.- Edad de la menopausia y estado pre/postmenopáusico de las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con el tipo histológico tumoral

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Nº de casos	Edad de la menopausia: Nº, media±DE (min-max) (mediana = 50 a)	Estado pre/postmenopáusico	
			Premenopáusicas Nº (%)	Postmenopáusicas Nº (%)
T. SEROSOS	114	(38) 48,7±4,2(35-57)	53(46,5)	61(53,5)
T. MUCINOSOS	51	(21) 49,1±2,9(40-53)	24(47,1)	27(52,9)
T. ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC	31	(18) 49,3±4,2(43-56)	8(25,8)	23(72,4)+
C. CELULAS CLARAS o predominante	12	(4) 50,5±1,7(49-53)	7(58,3)	5(41,7)
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados)	33	(17) 48,7±2,6(42-52)	10(30,3)	23(69,7)
TOTAL	241	(99) 50,0±3,6(35-57)*	102(42,3)	139(57,7)

*, comp medias independientes, NS; +, comparación de proporciones con respecto al total, RR 0,77 (0,61-0,98).

Encontramos un RR de 0,44 (IC95%: 0,31-0,61) al comparar estado pre/postmenopáusico de las pacientes que presentaron tumores benignos con respecto a los malignos y un RR de 0,35 (IC95%:0,2-0,6) en la valoración de la variable estado pre/postmenopáusico de las pacientes que presentaron TBO con respecto a las malignas, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Similares fueron los resultados cuando la separación se hizo en función de que las mujeres fuesen pre o postmenopáusicas, como se muestra en la Tabla r6; en las primeras fueron más frecuentes los tumores benignos y especialmente los tumores

borderline serosos, mientras que en la postmenopausia fue significativamente mayor la incidencia de serosos, endometrioides e indiferenciados.

Tabla r6. Distribución de las pacientes estudiadas con tumores epiteliales del ovario en función de la benignidad o invasividad tumoral y del estado Pre (102) o postmenopáusicas (139 mujeres).

TUMORES EPITELIALES OVÁRICOS	BENIGNOS		BORDERLINE		MALIGNOS		Total 100%
	Prem N(%)	Postm N(%)	Prem N(%)	Postm N(%)	Prem N(%)	Postm N(%)	
T. SEROSOS	13(11,4)	6(5,3)	25(21,9)	9(7,9+)	15(13,2)	46(40,4)+	114
T. MUCINOSOS	7(13,7)	0	14(27,5)	14(27,5)	3(5,9)	13(25,5)	51
ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC	2(6,5)	2(6,5)	4(12,9)	1(3,2)	2(6,5)	20(64,5)+	31
C. CELULAS CLARAS o predominante	3(25)	0	2(16,7)	0	2(16,7)	5(41,7)	12
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados)	4(12,1)	3(9,1)	0	0	6(18,2)	20(60,6)+	33
TOTAL	29(12,0)+	11(4,6)	45(18,7)+	24(10,0)	28(11,6)+	104(43,2)	241

+ Comparación de proporciones (RR) significativas entre las correspondientes a pre y postmenopáusicas.

Cuando comparamos el estado pre/postmenopáusicas y edad de la menopausia con respecto al subtipo histológico tumoral no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de medias, pero en la comparación de proporciones del estado pre/postmenopáusicas con respecto al total de tumores calculamos un RR de 0,77 (IC95%: 0,61 – 0,98) en el subgrupo de los tumores endometrioides, que presentaron 72,4% de pacientes postmenopáusicas y un 25,8% de premenopáusicas con respecto al total de 57,7% y 42,3%, respectivamente.

4.1.4. PATOLOGÍAS ASOCIADAS.

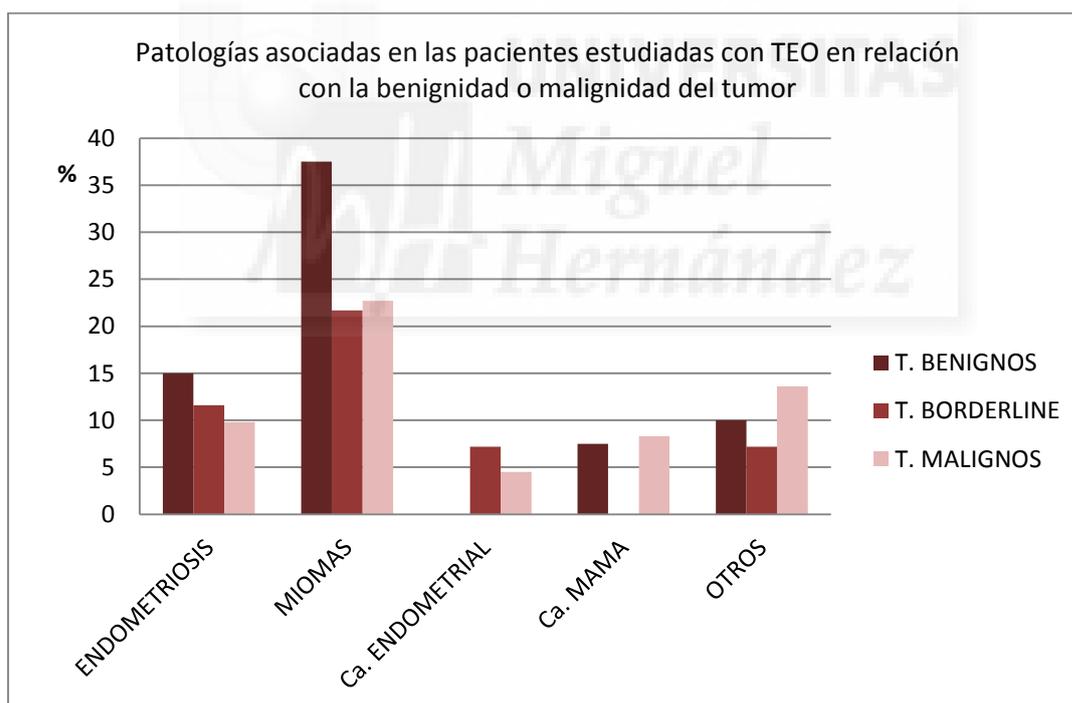
Las patologías asociadas a tumores epiteliales ováricos son analizadas en las Tablas r7 y r8. La endometriosis se asoció al 11% de los tumores ováricos, los miomas al 25%, el carcinoma endometrial al 4,6% y carcinoma de mama en el 5,8% pero no había diferencias significativas entre tumores benignos, borderline o malignos. En los primeros no había casos con carcinoma endometrial (Tabla r7 y Gráfica r2).

Tabla r7. Patologías asociadas en las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con la benignidad o malignidad del tumor ovárico.

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Nº casos	ENDOMETRIOSIS Nº(%)	MIOMAS Nº(%)	Ca. ENDOMETRIAL Nº(%)	Ca. MAMA Nº(%)	OTROS Nº(%)
T. BENIGNOS	40	6(15)	15(37,5)	0-	3(7,5)	4(10)
T. BORDERLINE	69	8(11,6)	15(21,7)	5(7,2)	0-	5(7,2)
T. MALIGNOS	132	13(9,8)	30(22,7)	6(4,5)	11(8,3)	18(13,6)
TOTAL	241	27(11,2)	60(24,9)	11(4,6)	14(5,8)	27(11,2)

Comparación de proporciones (RR), no diferencias significativas.

Gráfica r2.



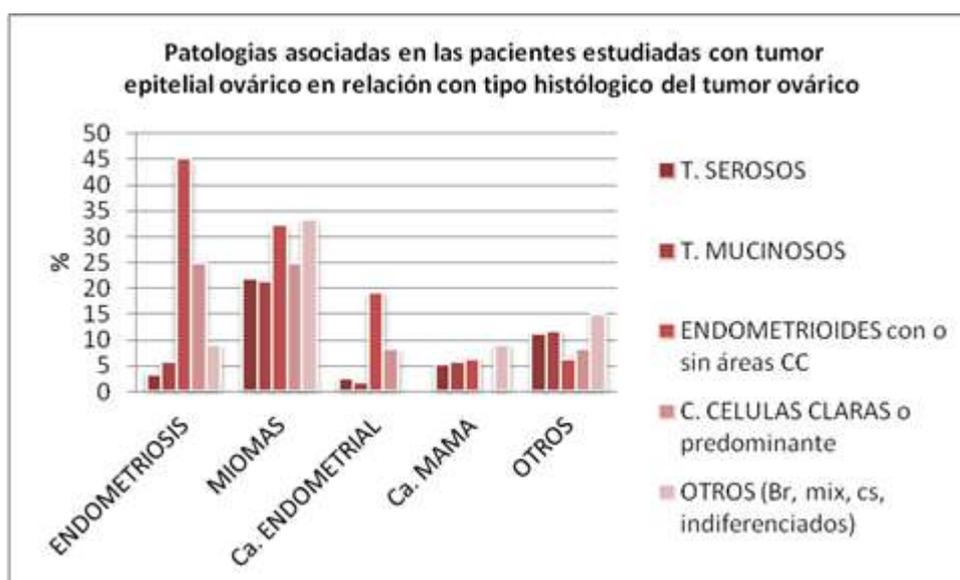
Sin embargo, al hacer la distribución por grupos histológicos (Tabla r8 y Gráfica r3) fue significativa la mayor incidencia de endometriosis asociada a tumores endometrioides (45%). No fue significativa por el bajo número de casos pero el 25% de los tumores de células claras también tenían endometriosis asociada.

Tabla r8. Patologías asociadas en las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con tipo histológico del tumor ovárico.

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Nº casos	ENDOMETRIO SIS Nº(%)	MIOMAS Nº(%)	Ca. ENDOMETRIAL Nº(%)	Ca. MAMA Nº(%)	OTROS Nº(%)
T. SEROSOS	114	4(3,5) (14,8)	25(21,9) (41,7)	3(2,6) (27,3)	6(5,3) (42,9)	13(11,4) (48,1)
T. MUCINOSOS	51	3(5,9) (11,1)	11(21,6) (18,3)	1(2) (9,1)	3(5,9) (21,4)	6(11,8) (22,2)
ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC	31	14(45,2)+ (51,9)	10(32,3)x (16,7)	6(19,4) (54,5)	2(6,5) (14,3)	2(6,5) (7,4)
C. CELULAS CLARAS o predominante	12	3(25,0) (11.1)	3(25) (5)	1(8,3) (9,1)	0-	1(8,3) (3,7)
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados)	33	3(9,1) (11,1)	11(33,3) (18,3)	0-	3(9,1) (21,4)	5(15,2) (18,5)
TOTAL	241	27(11,2) (100%)	60(24,9) (100%)	11(4,6) (100%)	14(5,8) (100%)	27(11,2) (100%)

+, Comparacion de proporciones (RR), significativa respecto al total de casos. X, no diferencias significativas.

Gráfica r3.



4.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

4.2.1 ESTADIO POSTQUIRÚRGICO

Considerando solo los tumores borderline y malignos o invasivos, y haciendo la distribución por grupos histológicos y la estadificación tumoral en la cirugía, puede observarse en la Tabla r9 que la mayoría de los tumores borderline estaban en estadio I (81%) (con diferencias significativas en los serosos, mucinosos y endometrioides), mientras que la mayoría de los carcinomas invasivos estaban en estadio III/IV (especialmente en los serosos e indiferenciados).

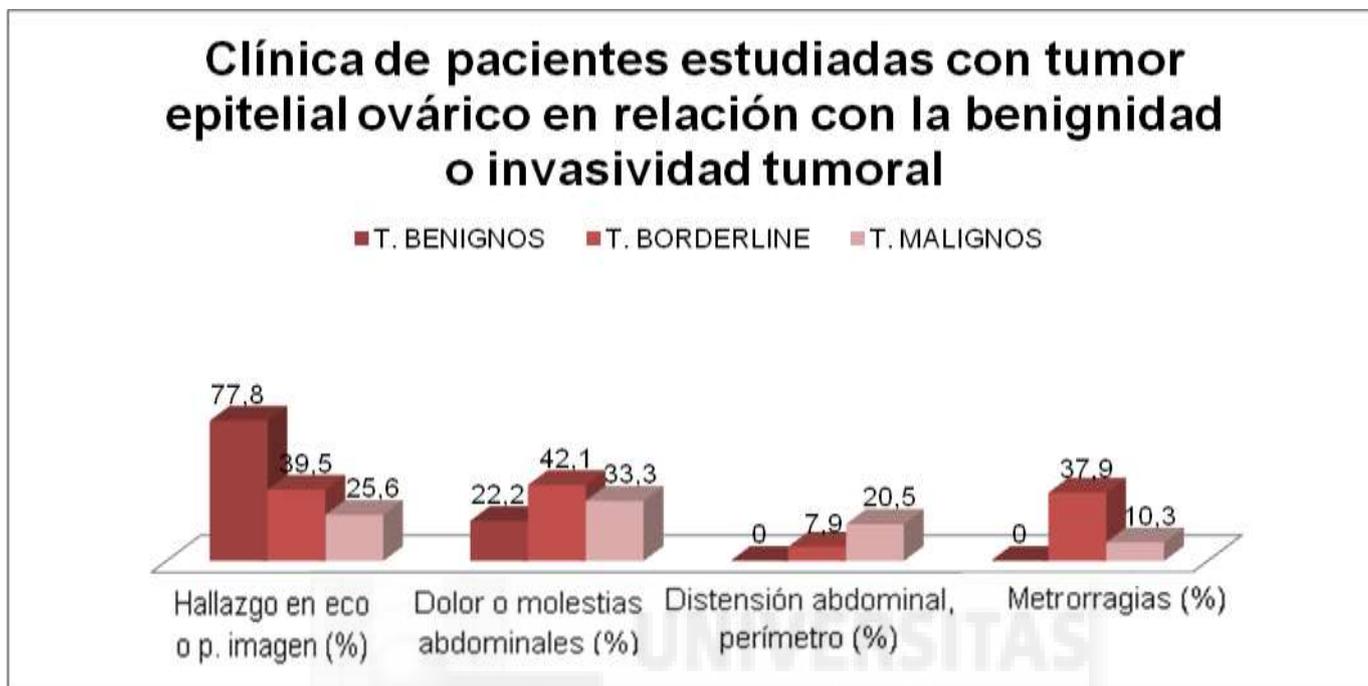
Tabla r9.- Relación entre los tipos histológicos y la estadificación en los tumores borderline y malignos.

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	BORDERLINE (N=69)				MALIGNOS (N=132)			
	Nº de BL	I N(%)	II N(%)	III/IV N(%)	Nº de malignos	I N(%)	II N(%)	III/IV N(%)
T. SEROSOS	34	25(73,5)+	6(17,6)	3(8,8)	61	6(9,8)	6(9,8)	49(80,3)
T. MUCINOSOS	28	26(92,9)+	0	2(7,1)	16	9(56,2)	1(6,3)	6(37,5)
T. ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC	5	4(80,0)+	0	1(20,)	22	9(40,9)	3(13,6)	10(45,5)
C. CELULAS CLARAS o predominante	2	1(50,0)	1(50,0)	0	7	4(57,1)	2(28,6)	1(14,3)
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados)	0	0	0	0	26	3(11,5)	2(7,7)	21(80,8)
TOTAL	69	56(81,1)	7(10,1)	6(8,6)	132	31(23,5)+	14(10,6)	87(65,4)+

+, Comparación de proporciones (RR) significativas entre los estadios correspondientes de BL y malignos.

4.2.2 CLÍNICA

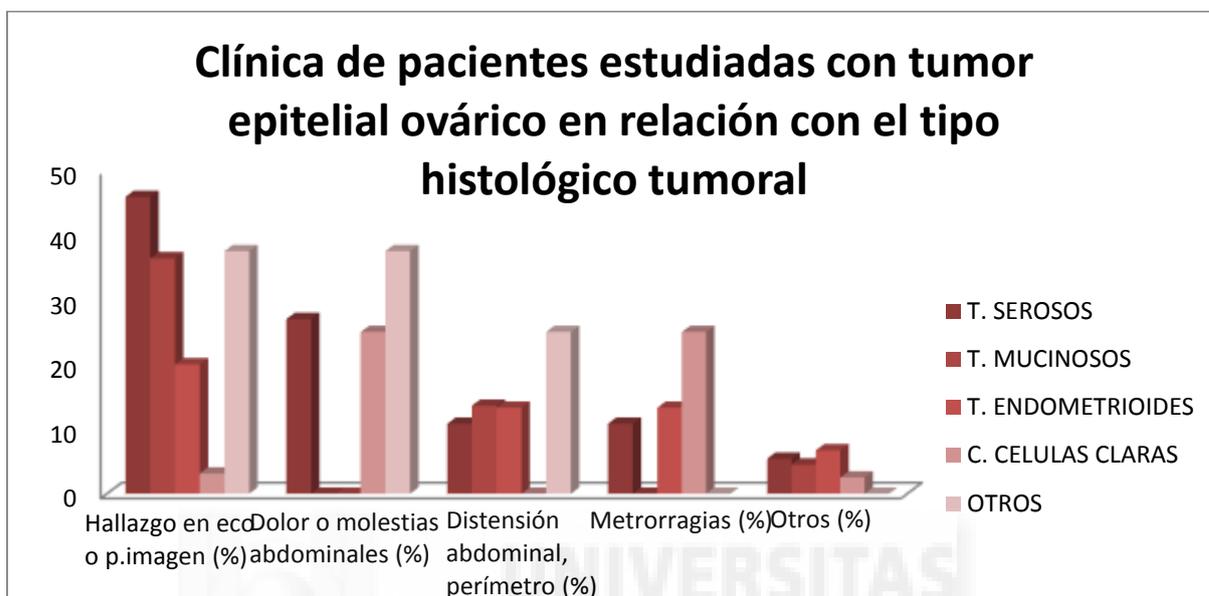
Gráfica r4.



Cuando valoramos la relación de los síntomas que presentaron las pacientes con respecto al tipo histológico tumoral, los hallazgos fueron los siguientes: en el caso de los serosos, un 45,9% se presentaron como hallazgo incidental y un 27% ante dolor o molestias abdominales; dentro de los tumores mucinosos, un 44,5% consultaron por dolor o molestias abdominales y un 36,4% se encontró como hallazgo incidental; con respecto a los tumores endometrioides, un 46,7% consultaron por dolor y molestias abdominales y un 20% como hallazgo incidental; los síntomas más frecuentes en los tumores de células claras fueron el dolor o molestias abdominales y las metrorragias.

Pero la comparación de los resultados entre los diferentes subgrupos no demostró diferencias estadísticamente significativas, probablemente por el bajo número de casos considerado.

Gráfica r5.



4.2.3 PARÁMETROS ANALÍTICOS

Desde el punto de vista de los resultados analíticos referidos a velocidad de sedimentación globular y marcadores tumorales CA-125 y CA 19-9, puede verse en la Tabla r10 (distribuidos según benignidad o malignidad) y Tabla r11 (distribuidos según tipos histológicos), que: 1) Aunque aumentó ligeramente la VS en los borderline respecto a benignos, no hubo diferencias significativas; si que estuvo significativamente elevada en los tumores malignos. 2) Igual ocurrió con el CA 125, pero aquí ya en los borderline estuvo significativamente elevado respecto a benignos. 3) Y aunque el comportamiento fue similar para el CA19.9, por sus grandes desviaciones estándar no hubo diferencias significativas.

Tabla r10.- Velocidad de sedimentación y marcadores tumorales (CA-125 y CA 19-9) en las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con la benignidad o invasividad tumoral.

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Velocidad de sedimentación (Nº) Mediana, m±DE(rango)	CA-125 (Nº) Mediana, m±DE(rango)	CA-19-9 (Nº) Mediana, m±DE(rango)
T. BENIGNOS	(25) 12, 18,6±16,5 (4-61)	(26) 11,2, 16,5±11,3 (3,1-39,7)	(26) 4,6, 12,5±26,8 (1-136)
T. BORDERLINE	(56) 22, 25,0±21,1 (2-97)ns	(55) 31, 174,4±519,8 (2-3624)x	(55) 16, 169,2±587,8 (2-3875)ns
T. MALIGNOS	(65) 44, 45,5±29,1 (2-120)*	(70) 239, 703,0±1158,5 (3,2-6000)*	(66) 15,3, 318,2±944,8 (1-5000)ns
TOTAL	(146) 24,5, 23,0±26,8 (2-120)	(151) 50,9, 392,3±895,3 (2-6000)	(147) 13, 208,3±733,6 (1-5000)

*, Comparación medias independientes, t student $p < 0,01$, $x < 0,02$, con tumores benignos.

En la distribución de estos resultados analíticos con respecto a los grupos histológicos, las diferencias están calculadas respecto a los valores de los tumores benignos (Tabla r11), y así: 1) La VS estuvo significativamente elevada en tumores endometrioides, de células claras e indiferenciados. 2) El CA-125 estuvo significativamente elevado en serosos, endometrioides, células claras e indiferenciados. 3) El CA19.9 solo dio valores significativamente elevados respecto a tumores benignos en los tumores endometrioides.

Tabla r11. Velocidad de sedimentación y marcadores tumorales (CA-125 y CA 19-9) de las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con el tipo histológico tumoral

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Velocidad de sedimentación (Nº) Mediana, m±DE(rango)	CA-125 (Nº) Mediana, m±DE(rango)	CA-19-9 (Nº) Mediana, m±DE(rango)
T. SEROSOS	(65) 21, 27,1±22,0 (3-94)	(68) 90,8, 509,3±1007,8 (3,2-6000)*	(65) 6,4, 73,6±354,4 (1-2791)
T. MUCINOSOS	(38) 22,5, 28,6±22,5 (2-87)	(39) 26, 150,5±417,2 (2-2244)	(39) 23, 441,0±1243,0 (2-5000)
ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC	(20) 43, 46,9±29,0 (10-119)*	(20) 183,5, 702,0±1408,3 (13-5588)*	(19) 82, 323,1±580,0 (2-1956)*
C. CELULAS CLARAS o predominante	(7) 47, 47,7±40,0 (5-120)*	(7) 29,2, 145,8±181,1 (8,6-489)*	(7) 9,6, 38,3±53,7 (2-128)
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados)	(16) 31, 44,1±35,0 (5-114)*	(17) 117, 215,9±317,2 (3,1-1262)*	(17) 15, 131,6±345,5 (1-1406)
TOTAL	(146) 24,5, 23,0±26,8 (2-120)	(151) 50,9, 392,3±895,3 (2-6000)	(147) 13, 208,3±733,6 (1-5000)

*, Comparación de medias independientes significativas frente a los valores correspondientes de tumores benignos.

a) VSG

En cuanto a la relación entre la velocidad de sedimentación, entre los subgrupos de las tumoraciones benignas con respecto a los borderline, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. No obstante, cuando se analizaron los borderline con respecto a los malignos estos hallazgos si presentaron diferencias estadísticamente significativas con $p < 0.001$.

También valoramos la presencia de VSG elevada eligiendo el nivel de corte de 22mm a la 1ª hora y lo relacionamos con el tipo histológico tumoral en los subgrupos de tumores benignos, TBO y los malignos pudiendo observar que en los casos de tumores de células claras, fueran borderline o malignos se presentaron en un 100% con VSG elevada.

En la Tabla r12 se analiza los valores de VSG ≥ 22 mm/1 h en relación con la benignidad o malignidad y el tipo histológico tumoral. La comparación de proporciones (RR) fue significativa para tumores malignos (72% con VSG ≥ 22) frente a borderline (52% con VSG ≥ 22) y benignos (24%).

Tabla r12. Porcentaje de casos con velocidad de sedimentación elevada (≥ 22 mm/1h) en las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con el tipo histológico tumoral y la benignidad, borderline o malignidad.

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	BENIGNOS [T] $N \geq 22$ mm/1h (%)	BORDERLINE [T] $N \geq 22$ mm/1h (%)	MALIGNOS [T] $N \geq 22$ mm/1h (%)
T. SEROSOS	[14] 3(21,4)	[23] 10(43,5)	[28] 18(64,3)
T. MUCINOSOS	[3] 1(33,3)	[26] 13(50,0)	[9] 7(77,8)
ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC	[2] 1(50,0)	[5] 4(80,0)	[13] 10(76,9)
C. CELULAS CLARAS o predominante	[3] 1(33,3)	[2] 2(100)	[2] 2(100)
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados)	[3] 0-	-	[13] 10(76,9)
TOTAL	[25] 6(24)+	[56] 29(51,8)+	[65] 47(72,3)+

[T], número de casos con análisis de la VSG. +, Comparación de proporciones (RR) significativa entre el total de tumores benignos, BL y malignos.

b) CA 125

Con respecto al CA 125 ≥ 35 mU/ml (Tabla r13) ocurrió igual: 84% de tumores malignos con CA 125 elevado, frente al 44% en borderline y 11% en benignos.

Tabla r13. Porcentaje de casos con CA-125 elevado (≥ 35 mU/ml) en las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con el tipo histológico tumoral y la benignidad, borderline o malignidad.

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	BENIGNOS [T] $N \geq 35$ mU/ml (%)	BORDERLINE [T] $N \geq 35$ mU/ml (%)	MALIGNOS [T] $N \geq 35$ mU/ml (%)
T. SEROSOS	[13] 1(7,7)	[22] 10(45,5)	[33] 30(90,9)
T. MUCINOSOS	[4] 0-	[26] 8(30,8)	[9] 6(66,7)
ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC	[2] 1(50,0)	[5] 5(100)	[13] 11(84,6)
C. CELULAS CLARAS o predominante	[3] 0	[2] 1(50,0)	[2] 2(100)
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados)	[4] 1(25,0)	-	[13] 10(76,9)
TOTAL	[26] 3(11,5)+	[55] 24(43,6)+	[70] 59(84,3)+

[T], número de casos con análisis de CA-125. +, Comparación de proporciones (RR) significativa entre el total de tumores benignos, BL y malignos.

Al analizar los valores de CA 125 entre tumores benignos y borderline, las diferencias fueron estadísticamente significativas con $p < 0.02$, con una mediana de

11.2 y un rango que fue entre (3.1 y 39.7) y de 31 (con un rango entre 2 y 3624) en el caso de los tumores benignos y borderline, respectivamente.

Cuando se relacionaron los subgrupos de los tumores borderline y los malignos, los resultados también fueron estadísticamente significativos, con una mediana de 31 (con un rango entre 2 y 3624) y de 239 (con un rango entre 3.2 y 6000) en el caso de los tumores borderline y malignos, respectivamente.

Se realizó también la comparativa según el tipo histológico tumoral y la benignidad, borderline o malignidad de las pacientes que se presentaron con valores elevados de CA125, considerados como ≥ 35 mU/ml, pudiendo observar que en el caso de los tumores endometrioides y de células claras, tanto fueran borderline o malignos estaba este marcador elevado en un porcentaje importante de las pacientes. Dicha situación también se observó en los tumores serosos de ovario malignos.

c) CA19.9

En el caso del CA 19.9 las diferencias solo fueron significativas al comparar malignos (27%) con benignos (8%).

Tabla r14. Porcentaje de casos con CA-19-9 ≥ 35 mU/ml en las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con el tipo histológico tumoral y la benignidad, borderline o malignidad.

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	BENIGNOS [T] N ≥ 35 mU/ml (%)	BORDERLINE [T] N ≥ 35 mU/ml (%)	MALIGNOS [T] N ≥ 35 mU/ml (%)
T. SEROSOS	[13] 1(7,7)	[22] 1(4,5)	[30] 6(20,0)
T. MUCINOSOS	[4] 0-	[26] 9(34,6)	[9] 8(88,9)
ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC	[2] 0-	[5] 5(100)	[12] 5(41,7)
C. CELULAS CLARAS o predominante	[3] 0-	[2] 0-	[2] 2(100)
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados)	[4] 1(25,0)	[0] -	[13] 4(30,8)
TOTAL	[26] 2(7,7)	[55] 15(27,3)	[66] 25(37,9)+

[T], número de casos con análisis de CA 19-9. +, Comparación de proporciones (RR) significativa entre el total de tumores benignos y malignos; no en el resto.

Cuando realizamos la comparativa de los subtipos histológicos con respecto a la benignidad, borderline o malignidad en las pacientes con CA 19,9 elevado,

considerando el nivel de corte en ≥ 35 mU/ml, fue más habitual el encontrarlo en los casos de tumores mucinosos y de células claras malignos y en los casos de tumores borderline de tipo endometriode.

Cuando correlacionamos la invasividad de los tumores borderline y malignos, según los diferentes tipos histológicos y presencia de VSG y CA125 y 19.9 elevados, se encontró que en un 90,9% de los tumores serosos de ovario malignos se presentaron con valores de CA125 elevados y en un 88,9% de los tumores mucinosos malignos se encontraron niveles elevados de CA 19.9. Por último hacer referencia que en los casos de tumores malignos de células claras se presentaron todos los casos, con valores elevados de los 3 parámetros analíticos estudiados.

Tabla r15. Velocidad de sedimentación y marcadores tumorales (CA-125 y CA 19-9) elevados en las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con el tipo histológico tumoral y la invasividad (borderline versus malignos).

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	INVASIVIDAD	Velocidad de sedimentacion\geq22 mm/1h, N(%)	CA-125\geq35 mU/ml, N(%)	CA-19-9\geq35 mU/ml, N(%)
T. SEROSOS	Borderline	[23] 10(43,5)	[22] 10(45,5)	[22] 1(4,5)
	Malignos	[28] 18(64,3)	[33] 30(90,9)+	[30] 6(20,0)
T. MUCINOSOS	Borderline	[26] 13(50,0)	[26] 8(30,8)	[26] 9(34,6)
	Malignos	[9] 7(77,8)	[9] 6(66,7)+	[9] 8(88,9)+
ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC	Borderline	[5] 4(80,0)	[5] 5(100)	[5] 5(100)
	Malignos	[13] 10(76,9)	[13] 11(84,6)	[12] 5(41,7)
C. CELULAS CLARAS o predominante	Borderline	[2] 2(100)	[2] 1(50,0)	[2] 0-
	Malignos	[2] 2(100)	[2] 2(100)	[2] 2(100)
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados)	Borderline	-	-	-
	Malignos	[13] 10(76,9)	[13] 10(76,9)	[13] 4(30,8)
TOTAL	Borderline	[56] 29(51,8)	[55] 24(43,6)	[55] 15(27,3)
	Malignos	[65] 47(72,3)+	[70] 59(84,3)+	[66] 25(37,9)

[T], número de casos con análisis de VS, CA-125 y CA 19-9. +, Comparación de proporciones (RR) significativa entre los valores correspondientes a borderline y malignos; no en el resto.

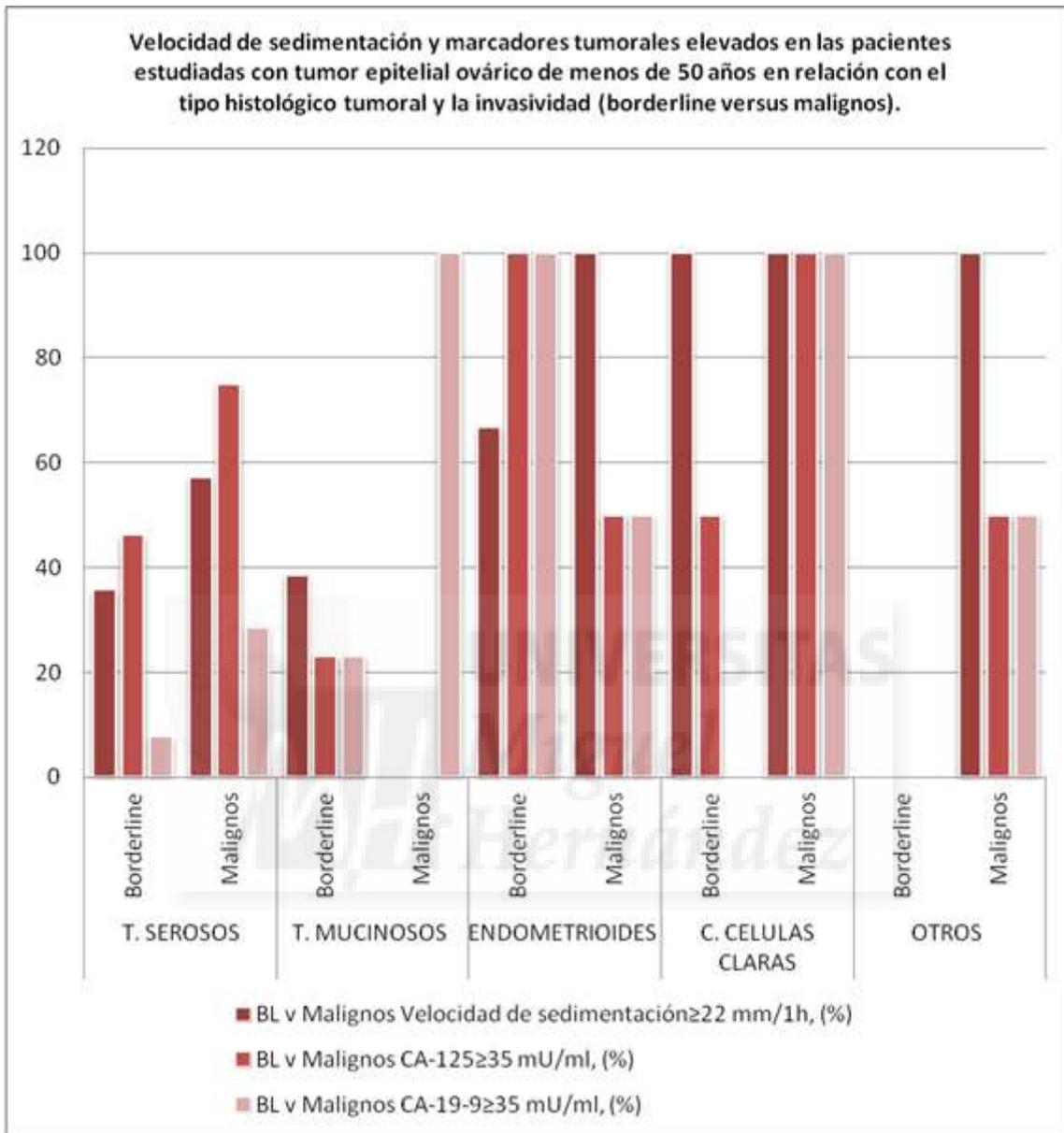
- Si analizamos VS elevada y marcadores tumorales elevados comparando tumores borderline con invasividad y según tipo histológico en mujeres de menos de 50 años (Tabla r16 y Gráfica r6), no había diferencias significativas.

Tabla r16. Velocidad de sedimentación y marcadores tumorales (CA-125 y CA 19-9) elevados en las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico de **menos de 50 años** en relación con el tipo histológico tumoral y la invasividad (borderline versus malignos).

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	BL v Malignos	Nº de casos	Velocidad de sedimentación≥ 22 mm/1h, [T] N(%)	CA-125≥35 mU/ml, [T] N(%)	CA-19-9≥35 mU/ml, [T] N(%)
T. SEROSOS (47)	Borderline	23	[14] 5()x	[13] 6()x	[13] 1()
	Malignos	13	[7] 4	[8] 6	[7] 2
T. MUCINOSOS (23)	Borderline	14	[13] 5()x	[13] 3	[13] 3
	Malignos	2	[1] 0	[1] 0	[1] 1
ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC (8)	Borderline	3	[3] 2	[3] 3	[3] 3
	Malignos	3	[2] 2	[2] 1	[2] 1
C. CELULAS CLARAS o predominante (7)	Borderline	2	[2] 2	[2] 1	[2] 0
	Malignos	2	[2] 2	[2] 2	[2] 2
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados) (9)	Borderline	0	0	0	0
	Malignos	5	[2] 2	[2] 1	[2] 1
TOTAL (94)	Borderline	42	[32] 14(43,7)x	[31] 13(41,9)x	[31] 7(22,6)x
	Malignos	25	[14] 10(71,4)	[15] 10(66,7)	[14] 7(50,0)

[T], número de casos con análisis de VS, CA-125 y CA 19-9. x comparación de proporciones (RR) entre borderline y malignos no significativas.

Gráfica r6.



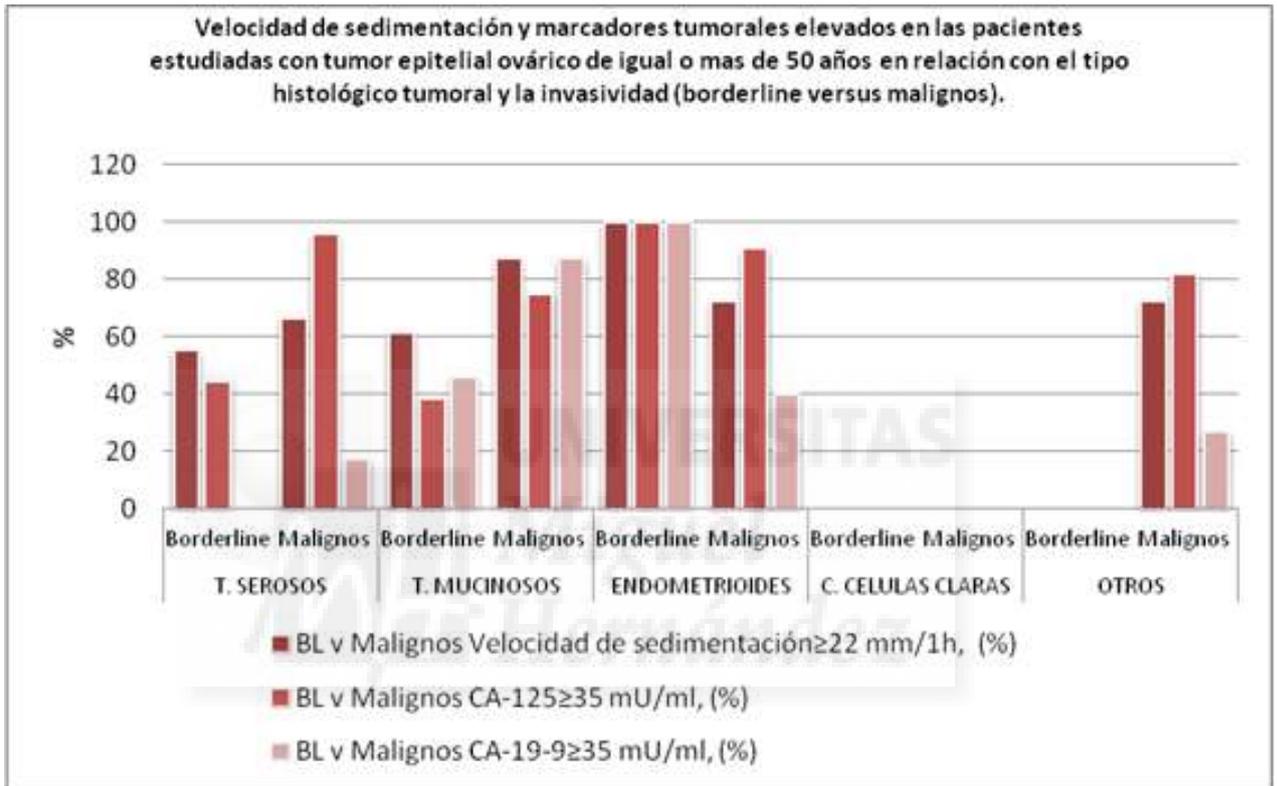
- Al hacer igual comparación de VSG y marcadores elevados en mujeres de más de 50 años (Tabla r17 y Gráfica r7) sí que había diferencias significativas en lo que se refiere al CA 125 entre borderline e invasivos en los tumores serosos y en el total.

Tabla r17. Velocidad de sedimentación y marcadores tumorales (CA-125 y CA 19-9) elevados en las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico de **igual o más de 50 años** en relación con el tipo histológico tumoral y la invasividad (borderline versus malignos).

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	BL v Malignos	Nº de casos	Velocidad de sedimentación≥ 22 mm/1h, [T] N(%)	CA-125≥35 mU/ml, [T] N(%)	CA-19-9≥35 mU/ml, [T] N(%)
T. SEROSOS (67)	Borderline	11	[9] 5(55,6)	[9] 4(44,4)	[9] 0-
	Malignos	48	[21] 14(66,7)	[25] 24(96,0)+	[23] 4(17,4)
T. MUCINOSOS (28)	Borderline	14	[13] 8(61,5)	[13] 5(38,5)	[13] 6(46,2)
	Malignos	14	[8] 7(87,5)	[8] 6(75,0)	[8] 7(87,5)x
ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC (23)	Borderline	2	[2] 2(100)	[2] 2(100)	[2] 2(100)
	Malignos	19	[11] 8(72,3)	[11] 10(90,9)	[10] 4(40)
C. CELULAS CLARAS o predominante (5)	Borderline	0	0	0	0
	Malignos	5	0	0	0
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados) (24)	Borderline	0	0	0	0
	Malignos	21	[11] 8(72,3)	[11] 9(81,8)	[11] 3(27,3)
TOTAL (147)	Borderline	27	[24] 15(62,5)	[24] 11(45,8)	[24] 8(33,3)
	Malignos	107	[51] 37(72,5)x	[55] 49(89,1)+	[52] 18(34,6)

[T], número de casos con análisis de VS, CA-125 y CA 19-9. + Comparación de proporciones (RR) significativa entre borderline y malignos. X, no diferencias significativas.

Gráfica r7.



- Haciendo igual comparación en mujeres premenopáusicas (Tabla r18).

Tabla r18. Velocidad de sedimentación y marcadores tumorales (CA-125 y CA 19-9) elevados en las pacientes **premenopáusicas** estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con el tipo histológico tumoral y la invasividad (borderline versus malignos).

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	BL v Malignos	Nº de casos	Velocidad de sedimentación≥ 22 mm/1h, [T] N(%)	CA-125≥35 mU/ml, [T] N(%)	CA-19-9≥35 mU/ml, [T] N(%)
T. SEROSOS (53)	Borderline	25	[16] 6(37,5)	[15] 6(40)	[15] 1(6,7)
	Malignos	15	[8] 5(62,5)	[9] 7(77,8)	[8] 2(25)
T. MUCINOSOS (24)	Borderline	14	[13] 4(30,8)	[13] 2(15,4)	[13] 4(30,8)
	Malignos	3	[2] 1(50)	[2] 1(50)	[2] 2(100)
ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC (8)	Borderline	4	[4] 3(75)	[4] 4(100)	[4] 4(100)
	Malignos	2	[1] 1(100)	[1] 1(100)	[1] 1(100)
C. CELULAS CLARAS o predominante (7)	Borderline	2	[2] 2(100)	[2] 1(50)	[2] 0(0)
	Malignos	2	[2] 2(100)	[2] 2(100)	[2] 2(100)
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados) (10)	Borderline	0	[0] 0(-)	[0] 0(-)	[0] 0(-)
	Malignos	6	[2] 2(100)	[2] 1(50)	[2] 1(50)
TOTAL (102)	Borderline	45	[35] 15(43,9)	[34] 13(38,2)	[34] 9(26,5)
	Malignos	28	[15] 11()	[16] 12()	[15] 8()

[T], número de casos con análisis de VS, CA-125 y CA 19-9. + comparación de proporciones, RR, OR

- E igual comparación en mujeres postmenopáusicas (Tabla r19).

Tabla r19. Velocidad de sedimentación y marcadores tumorales (CA-125 y CA 19-9) elevados en las pacientes **postmenopáusicas** estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con el tipo histológico tumoral y la invasividad (borderline versus malignos).

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	BL v Malignos	Nº de casos	Velocidad de sedimentación≥ 22 mm/1h, [T] N(%)	CA-125≥35 mU/ml, [T] N(%)	CA-19-9≥35 mU/ml, [T] N(%)
T. SEROSOS (61)	Borderline	9	[7] 4(57,1)	[7] 3(42,9)	[7] 0(0)
	Malignos	46	[20] 13(65)	[24] 23(95,8)	[22] 4(18,2)
T. MUCINOSOS (27)	Borderline	14	[13] 9(69,2)	[13] 6(46,2)	[13] 5(38,5)
	Malignos	13	[7] 6(85,7)	[7] 5(71,4)	[7] 6(85,7)
ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC (23)	Borderline	1	[1] 1(100)	[1] 1(100)	[1] 1(100)
	Malignos	20	[12] 9(75)	[12] 10(8,3)	[11] 4(36,4)
C. CELULAS CLARAS o predominante (5)	Borderline	0			
	Malignos	5	0	0	0
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados) (23)	Borderline	0			
	Malignos	20	[11] 8(72,7)	[11] 9(81,8)	[11] 3(27,3)
TOTAL (139)	Borderline	24	[21] 14(66,7)	[21] 10(47,6)	[21] 6(28,6)
	Malignos	104	[50] 36(72)	[54] 47(87)	[51] 17(33,3)

[T], número de casos con análisis de VS, CA-125 y CA 19-9. + comparación de proporciones, RR, OR

4.2.4. PRUEBAS DE IMAGEN

a) ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL.

Respecto a los hallazgos en la ecografía transvaginal, obsérvese en la Tabla r20 que ante el hallazgo de quiste simple o de paraovario, el 60% fueron tumores benignos y 40% borderline. No había tumores malignos con estas características ecográficas. El hallazgo de tumor sólido-quístico o con septos gruesos y áreas sólidas irregulares correspondió más a borderline en el primer caso, y a borderline o maligno

en el segundo. Desde luego, el hallazgo de tumoración septada y ascitis fue significativamente indicativa de malignidad (90%).

Tabla r20.- Hallazgos en la ecografía transvaginal realizada a las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con la benignidad o invasividad tumoral.

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Hallazgos en la ecografía transvaginal					
	Quiste simple o paraovario N(%)	T. sólido-quístico N(%)	T s/q, septos gruesos, áreas sólidas irreg. N(%)	T. septada + ascitis N(%)	Otros (abc, derm, end, hidros, hemop) N(%)	Total
BENIGNOS	6(60,0)+	4(8,9)	4(10,8)	0-	2(22,2)	16
BORDERLINE	4(40,0)	24(53,3)x	16(43,2)x	1(10,0)	4(44,4)	49
MALIGNOS	0-	17(37,8)x	17(45,9)x	9(90,0)+	3(33,3)	46
TOTAL	10(100%)	45(100%)	37(100%)	10(100%)	9(100%)	111

ETV en 16 t. benignos; 49 borderline y 46 malignos. + comparación de proporciones (RR) significativo entre tumores benignos, borderline y malignos con respecto al total de los mismos. x, comparación de proporciones (RR) significativo entre tumores benignos, borderline y malignos con respecto al hallazgo ecográfico.

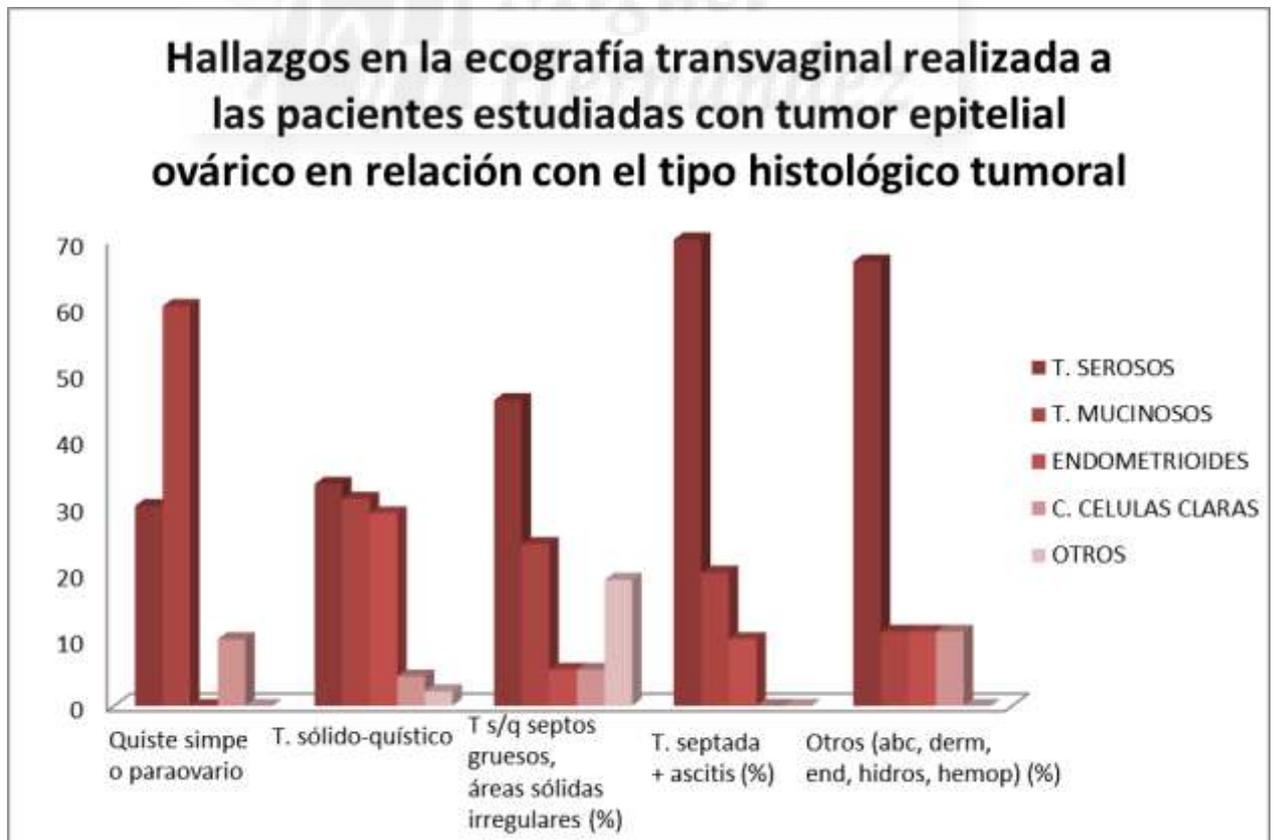
Cuando relacionamos los hallazgos ecográficos según el subtipo histológico (Tabla r21 y Gráfica r8), la presencia de tumoración septada asociada a ascitis se presentó en un 70% de las pacientes con tumores serosos. También en un porcentaje elevado este tipo de tumores se presentaron como otros hallazgos, que sugerían el diagnóstico de abscesos, endometriomas, hidrosalpinx, etc. Así, la distribución de los hallazgos ecográficos con respecto al tipo histológico no mostró diferencias significativas.

Tabla r21. Hallazgos en la ecografía transvaginal realizada a las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con el tipo histológico tumoral

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Hallazgos en la ecografía transvaginal					
	Quiste simple o paraovario o N(%)	T. sólido-quístico N(%)	T s/q, septos gruesos, áreas sólidas irregulares N(%)	T. septada + ascitis N(%)	Otros (abc, derm, end, hidros, hemop) N(%)	Total
T. SEROSOS	3(30,0)	15(33,3)	17(45,9)+	7(70,0)+	6(66,7)	48
T. MUCINOSOS	6(60,0)+	14(31,1)	9(24,3)	2(20,0)	1(11,1)	32
ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC	0-	13(28,9)	2(5,4)	1(10,0)	1(11,1)	17
C. CELULAS CLARAS o predominante	1(10,0)	2(4,4)	2(5,4)	0-	1(11,1)	6
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados)	0-	1(2,2)	7(18,9)	0-	0-	8
TOTAL	10(100%)	45(100%)	37(100%)	10(100%)	9(100%)	111

+ comparación de proporciones (RR) respecto al total del grupo histológico, no significativo

Gráfica r8.



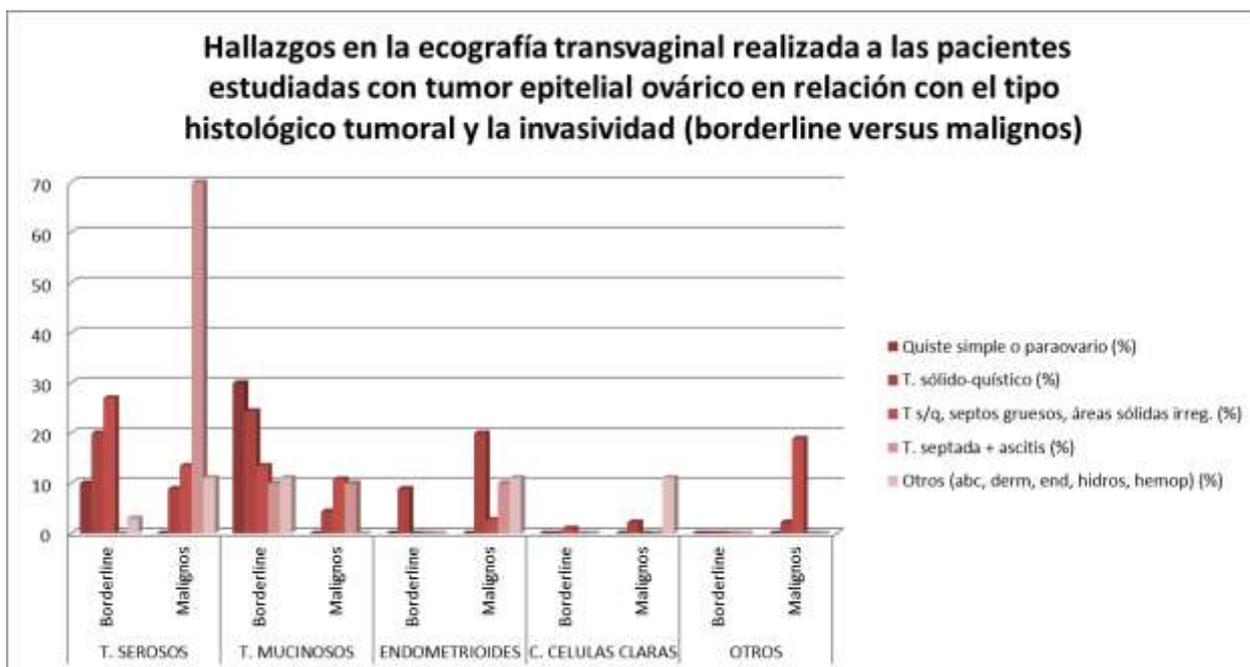
Si esta misma relación la comparamos entre los tumores borderline y malignos (Tabla r22 y Gráfica 9) no se encuentran otros datos reseñables, además de los anteriormente comentados: la tumoración septada con ascitis corresponde en el 90% de los casos a tumor maligno especialmente seroso (70%), no observándose en los borderline.

Tabla r22. Hallazgos en la ecografía transvaginal realizada a las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con el tipo histológico tumoral y la invasividad (borderline versus malignos).

TUMORES EPITELIALES OVARICOS		Quiste simple o paraovario N(%)	T. sólido-quístico N(%)	T s/q, septos gruesos, áreas sólidas irreg. N(%)	T. septada + ascitis N(%)	Otros (abc, derm, end, hidros, hemop) N(%)	Total
T. SEROSOS	Borderline	1(10)	9(20)	10(27,0)	0-	3(33,3)	23
	Malignos	0-	4(8,9)	5(13,5)	7(70)	1(11,1)	17
T. MUCINOSOS	Borderline	3(30)	11(24,4)	5(13,5)	1(10)	1(11,1)	21
	Malignos	0-	2(4,4)	4(10,8)	1(10)	0-	7
ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC	Borderline	0-	4(8,9)	0-	0-	0-	4
	Malignos	0-	9(20)	1(2,7)	1(10)	1(11,1)	12
C. CELULAS CLARAS o predominante	Borderline	0-	0-	1(2,7)	0-	0-	1
	Malignos	0-	1(2,2)	0-	0-	1(11,1)	2
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados)	Borderline	0-	0-	0-	0-	0-	0
	Malignos	0-	1(2,2)	7(18,9)	0-	0-	8
TOTAL	Borderline	4(40)	24(53,3)	16(43,2)	1(10)+	4(44,4)	49
	Malignos	0-	17(37,8)	17(45,9)	9(90)	3(33,3)	45
	Total con ETV (100%)	10(100%)	45(100%)	37(100%)	10(100%)	9(100%)	111

+ comparación de proporciones (RR) significativo entre BL y malignos.

Gráfica r9.



b) TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA (TAC).

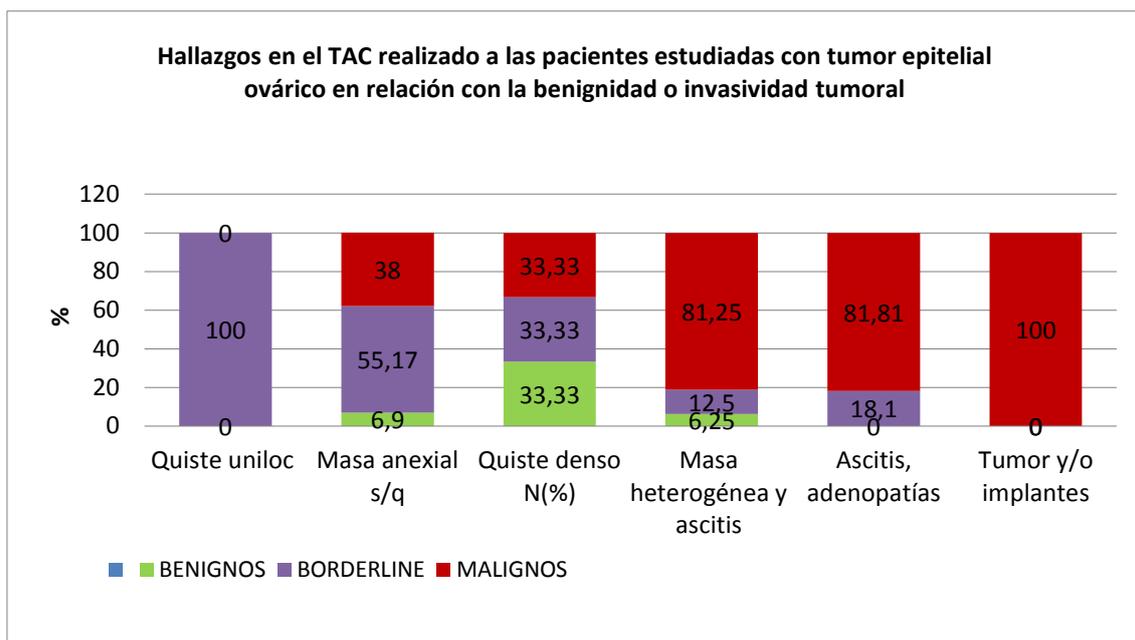
Los hallazgos cambian poco respecto a los ecográficos, y así, solo un quiste unilocular fue borderline, mientras la masa anexial sólida quística fue significativamente más frecuente en borderline; y la masa heterogénea y/o ascitis y/o adenopatías y/o implantes fue característica de malignidad (Tabla r23 y Gráfica r10).

Tabla r23.- Hallazgos en el TAC realizado a las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con la benignidad o invasividad tumoral.

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Hallazgos en TAC						total
	Quiste uniloc N(%)	Masa anexial s/q N(%)	Quiste denso N(%)	Masa heterogénea y ascitis N(%)	Ascitis, adenopatías N(%)	Tumor y/o implantes N(%)	
BENIGNOS	0-	2(6,9)	1(33,3)	1(6,3)	0	0	4
BORDERLINE	1(100)	16(55,2)+	1(33,3)	2(12,5)	2(18,2)	0	22
MALIGNOS	0	11(37,9)	1(33,3)	13(81,3)x	9(81,8)x	10(100)	44
TOTAL	1(100%)	29(100%)	3(100%)	16(100%)	11(100%)	10(100%)	70

+, Comparación de proporciones (RR) significativo entre BL y malignos; x, no significativo.

Gráfica r10.



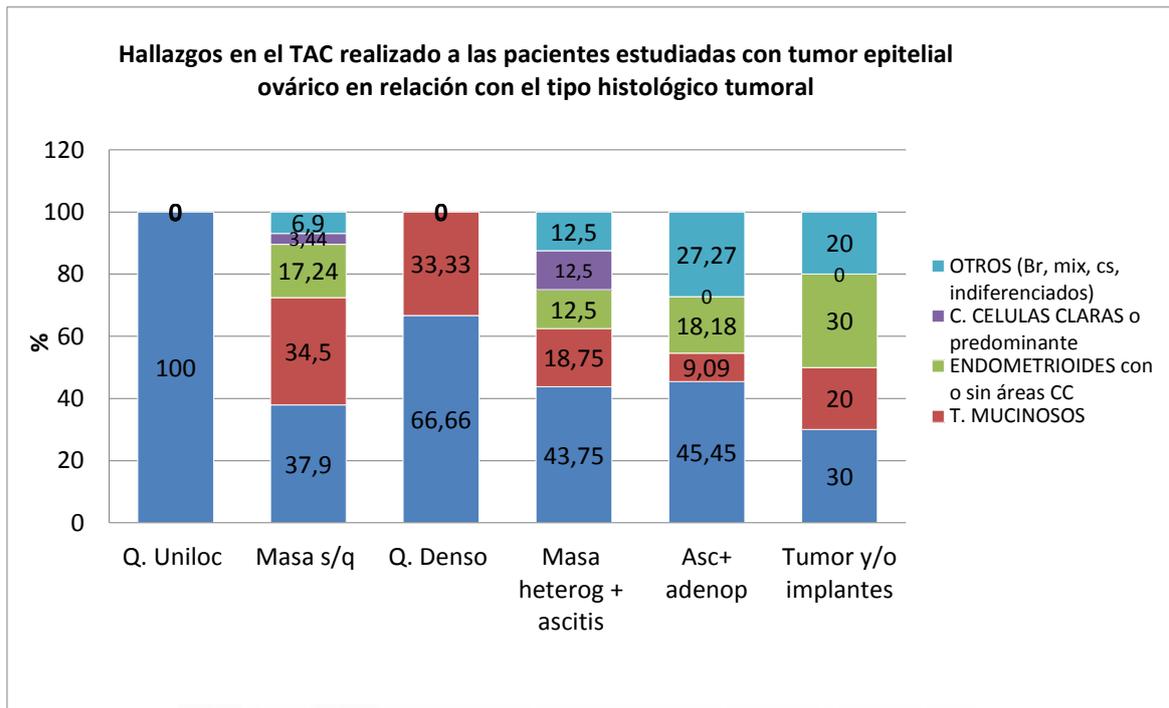
No hubo diferencias significativas en la distribución por tipos histológicos (Tabla r24 y Gráfica r11).

Tabla r24. Hallazgos en el TAC realizado a las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con el tipo histológico tumoral

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Hallazgos en TAC						total
	Quiste uniloc N(%)	Masa anexial s/q N(%)	Quiste denso N(%)	Masa heterogénea y ascitis N(%)	Ascitis, adenopatías N(%)	Tumor y/o implantes N(%)	
T. SEROSOS	1(100)	11(37,9)x	2(66,7)	7(43,8)	5(45,5)	3(30)	29
T. MUCINOSOS	0-	10(34,5)x	1(33,3)	3(18,8)	1(9,1)	2(20)	17
ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC	0-	5(12,2)	0	2(12,5)	2(18,2)	3(30)	12
C. CELULAS CLARAS o predominante	0-	1(3,4)	0	2(12,5)	0	0	3
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados)	0-	2(6,9)	0	2(12,5)	3(27,3)	2(20)	9
TOTAL	1(100%)	29(100%)	3(100%)	16(100%)	11(100%)	10(100%)	70

+, comparación de proporciones (RR) no significativo con respecto al total del grupo histológico

Gráfica r11.



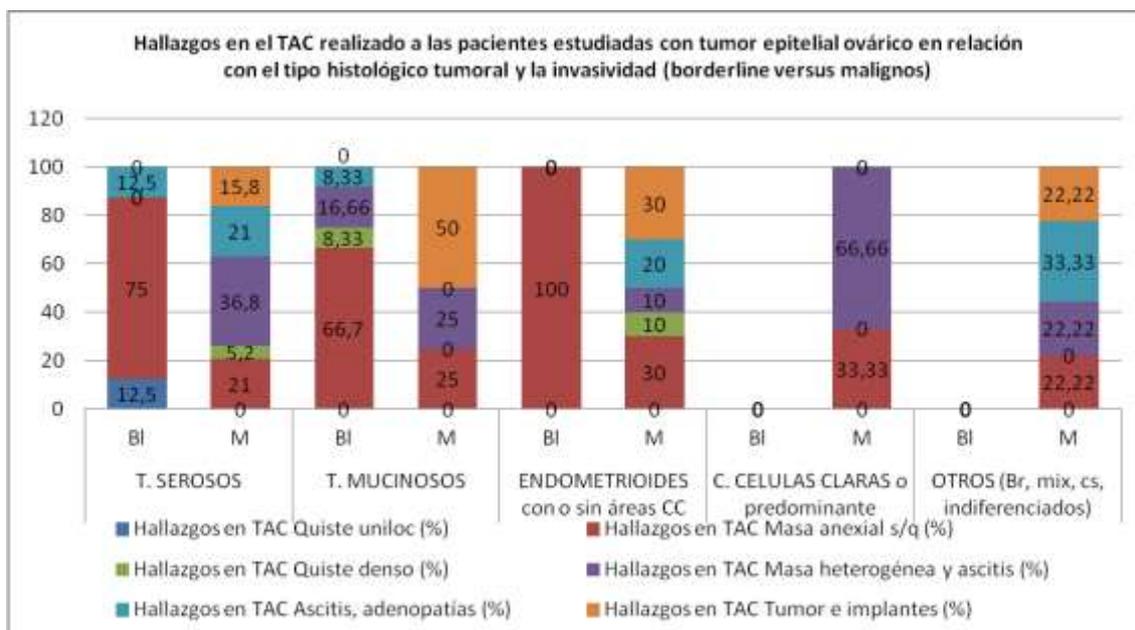
Considerando solo los borderline y malignos en los hallazgos del TAC y distribuidos por tipos histológicos (Tabla r25 y Gráfica r12), si hubo diferencias en el grupo de tumores serosos y en el total con respecto al informe de masa anexial sólido-quística.

Tabla r25. Hallazgos en el TAC realizado a las pacientes estudiadas con tumor epitelial ovárico en relación con el tipo histológico tumoral y la invasividad (borderline versus malignos).

TUMORES EPITELIALES OVARICOS		Hallazgos en TAC						total
		Quiste uniloc N(%)	Masa anexial s/q N(%)	Quiste denso N(%)	Masa heterogénea y ascitis N(%)	Ascitis, adenopatías N(%)	Tumore implantados N(%)	
T. SEROSOS	BI	1(12,5)	6(75)+	0	0	1(12,5)	0	8
	M	0-	4(21)	1(5,2)	7(36,8)	4(21)	3(15,8)	19
T. MUCINOSOS	BI	0-	8(66,7)x	1(8,3)	2(16,7)	1(8,3)	0	12
	M	0-	1(25)	0	1(25)	0	2(50)	4
ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC	BI	0-	2(100)	0	0	0	0	2
	M	0-	3(33,3)	1(11,1)	1(11,1)	2(22,2)	3(33,3)	9
C. CELULAS CLARAS o predominante	BI	0-	0	0	0	0	0	0
	M	0-	1(33,3)	0	2(66,7)	0	0	3
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados)	BI	0-	0	0	0	0	0	0
	M	0-	2(22,2)	0	2(22,2)	3(33,3)	2(22,2)	9
Total	BI	1(4,5)	16(72,7)+	1(4,5)	2(9,1)x	2(9,1)	0	22
	M	0-	11(25)	1(2,3)	13(29,5)	9(20,5)	10(22,7)	44

+, comparación de proporciones (RR) significativo entre borderline y malignos; x, no significativo

Gráfica r12.



4.3 RECURRENCIAS

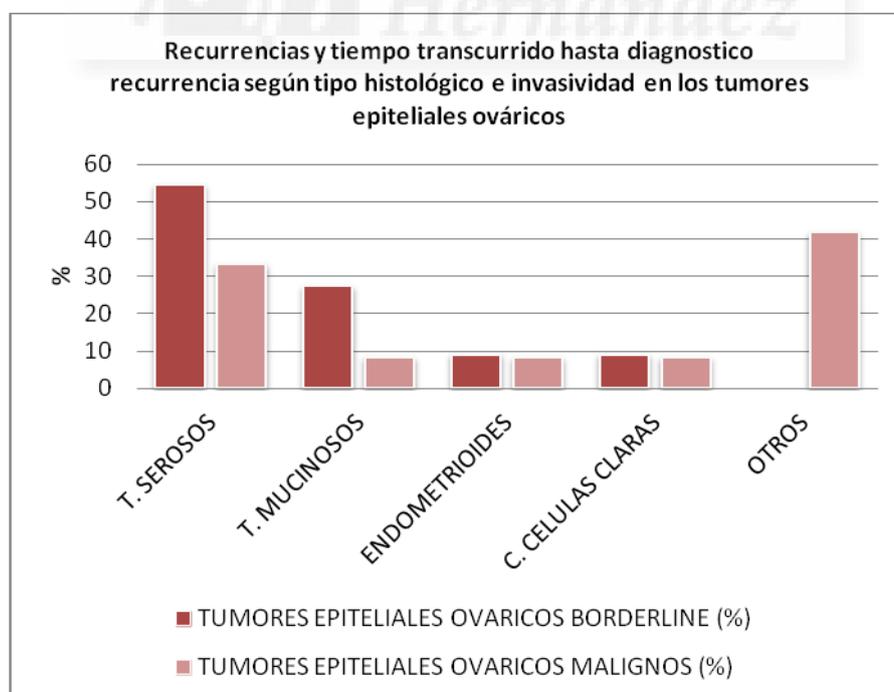
No hubo diferencias significativas en la incidencia de recurrencias al comparar tumores borderline y malignos y distribuidos en grupos histológicos aunque fue menor en los tumores borderline y en ellos significativamente mayor el tiempo a la recurrencia.

Tabla r26. Recurrencias y tiempo transcurrido hasta diagnostico recurrencia según tipo histológico e invasividad en los tumores epiteliales ováricos.

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Nº de casos	BORDERLINE N/TBL(%) [%]	MALIGNOS N/TMAL(%) [%]	TOTAL N(%) [%]
T. SEROSOS	114	6/34(17,6) [54,5]	8/61(13,1) [33,3]	14(12,3) [40,0]
T. MUCINOSOS	51	3/28(10,3) [27,3]	2/16(12,5) [8,3]	5(9,8) [14,3]
ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC	31	1/5(20,0) [9,1]	2/22(9,1) [8,3]	3(9,7) [8,6]
C. CELULAS CLARAS o predominante	12	1/2(50,0) [9,1]	2/7(28,6) [8,3]	3(25,0) [8,6]
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados)	33	0- [0]	10/26(38,5) [41,7]	10(30,3) [28,6]
TOTAL	241	[11]/69(15,9)+	[24]/132(18,2)	[35](14,5)
Tiempo meses a Recurrencia Mediana, media±DE(rango)		38, 44,6±36(8-120)*	12,5, 22,3±27,8(1-120)	*, p=0,053

*, Comparación de medias independientes significativas; +, comparación de proporciones (RR) significativa.

Gráfica r13.



4.4. SUPERVIVENCIA A 2, 5 Y 10 AÑOS.

a) En todos los tumores ováricos estudiados

En las tablas y figuras siguientes se analiza la supervivencia a 2, 5 y 10 años en todos los tumores ováricos estudiados y analizando separadamente tumores benignos, borderline y malignos. Se aplicó el método de Kaplan Meier total y en cada grupo.

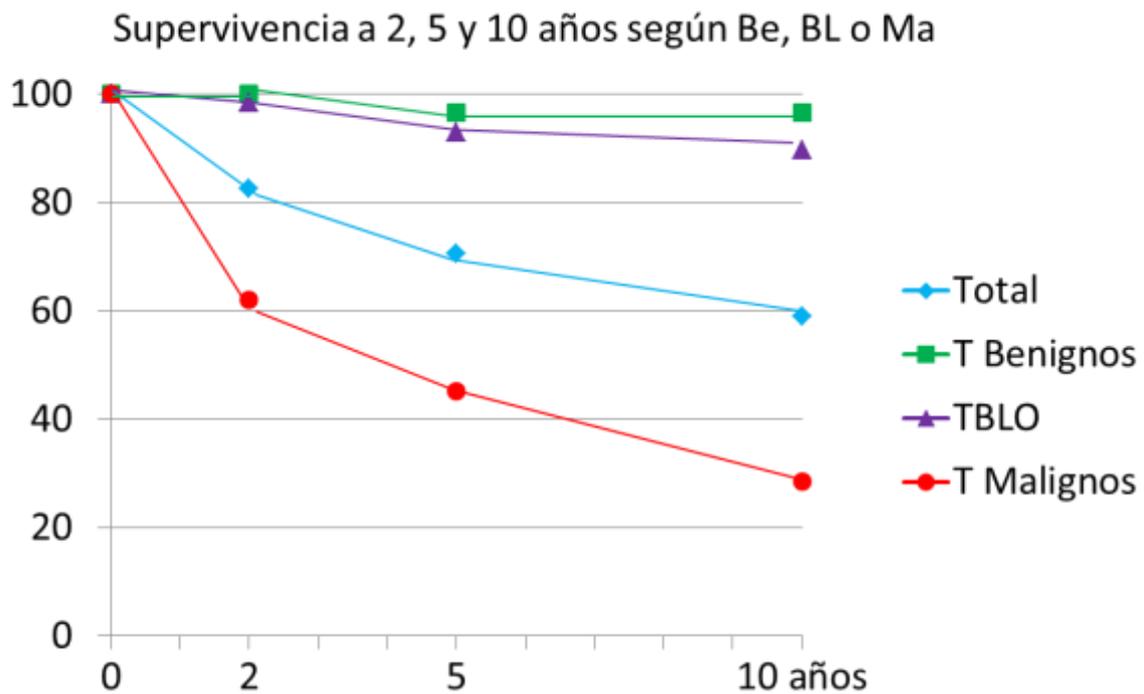
Como se observa, la supervivencia total a 10 años en todos los casos fue el 59%, pero fue del **97%** en tumores benignos, **89,6%** en tumores borderline y solo **28,5%** en los tumores malignos de ovario.

Tabla r27. Supervivencia a 2, 5 y 10 años, en todas según benignidad o malignidad

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Nº inicial de casos	Op. <2a, vive n	Fall antes 2a.	Sobrevive n >2a.	Op. <5a, viven	Fall antes 5a.	Sobrevive n >5a.	Op. <10a, viven	Fall antes 10a.	Sobreviven >10a.
T. BENIGNOS	40	1	0	37(2)	13	1	21(2)	14	0	7
T. BORDERLINE	69	6	1	62	18	3	40(1)	20	1	16(3)
T. MALIGNOS	132	10	48	72(2)	15	17	36(4)	9	11	13(3)
TOTAL	241	17	49	171(4)	46	21	97(7)	43	12	36(6)

() no conocido. Hay una anotación de menos en la base a los 10 años

Gráfica r14.



b) Según tipos histológicos

En las tablas y figuras siguientes se analiza también la supervivencia a 2, 5 y 10 años en todos los tumores ováricos estudiados pero analizándola según los grupos histológicos. Se aplicó el método de Kaplan Meier para cada grupo seroso, mucinoso, endometriode, célula clara y otros.

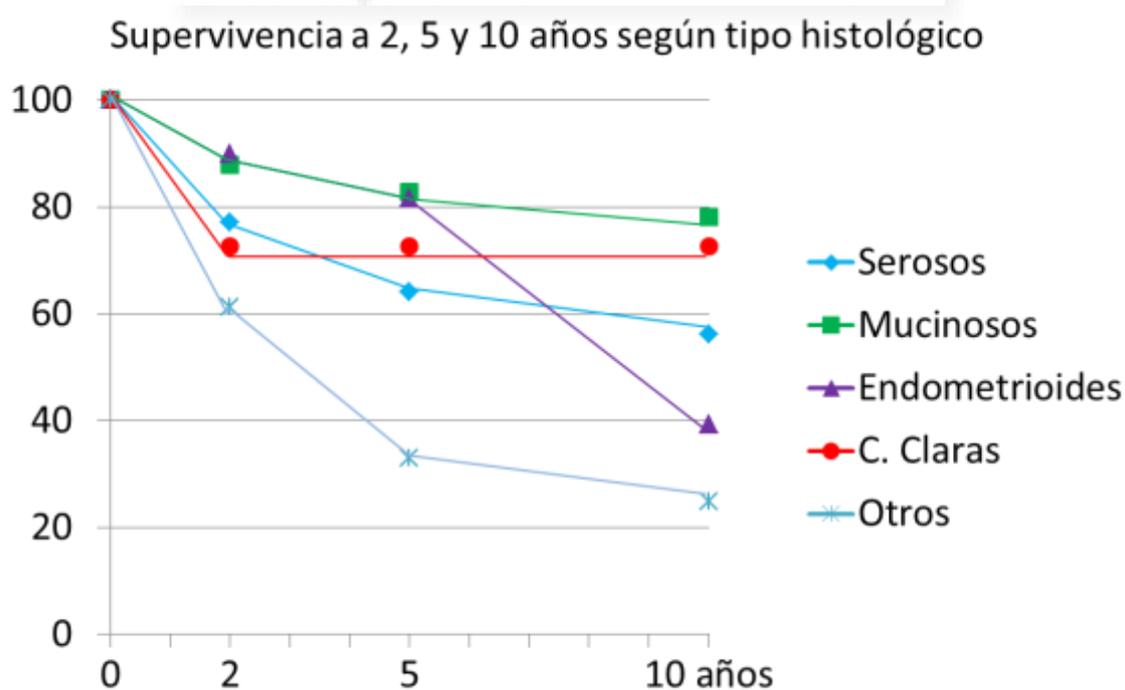
A los 10 años la supervivencia en los tumores serosos fue 56% frente 78% en mucinosos y 39% solo en los endometrioides.

Tabla r28. Supervivencia a 2, 5 y 10 años, en todas según tipos histológicos

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Nº inicial de casos	Op. <2a, vive n	Fall antes 2a.	Sobrevive n >2a.	Op. <5a, viven	Fall antes 5a.	Sobrevive n >5a.	Op. <10a, viven	Fall antes 10a.	Sobreviven >10a.
T. SEROSOS	114	9	25	78(2)	22	11	42(3)	18	4	18(2)
T. MUCINOSOS	51	3	6	41(1)	11	2	27(1)	16	0	8(3)
ENDOMETRIOIDES con o sin áreas CC	31	3	3	25	6	2	15(2)	2	7	5(1)
C. CELULAS CLARAS o predominante	12	1	3	8	2	0	6	4	0	2
OTROS (Br, mix, cs, indiferenciados)	33	1	12	19(1)	5	6	7(1)	3	1	3
TOTAL	241	17	49	171(4)	46	21	97(7)	43	12	36(6)

() no conocido

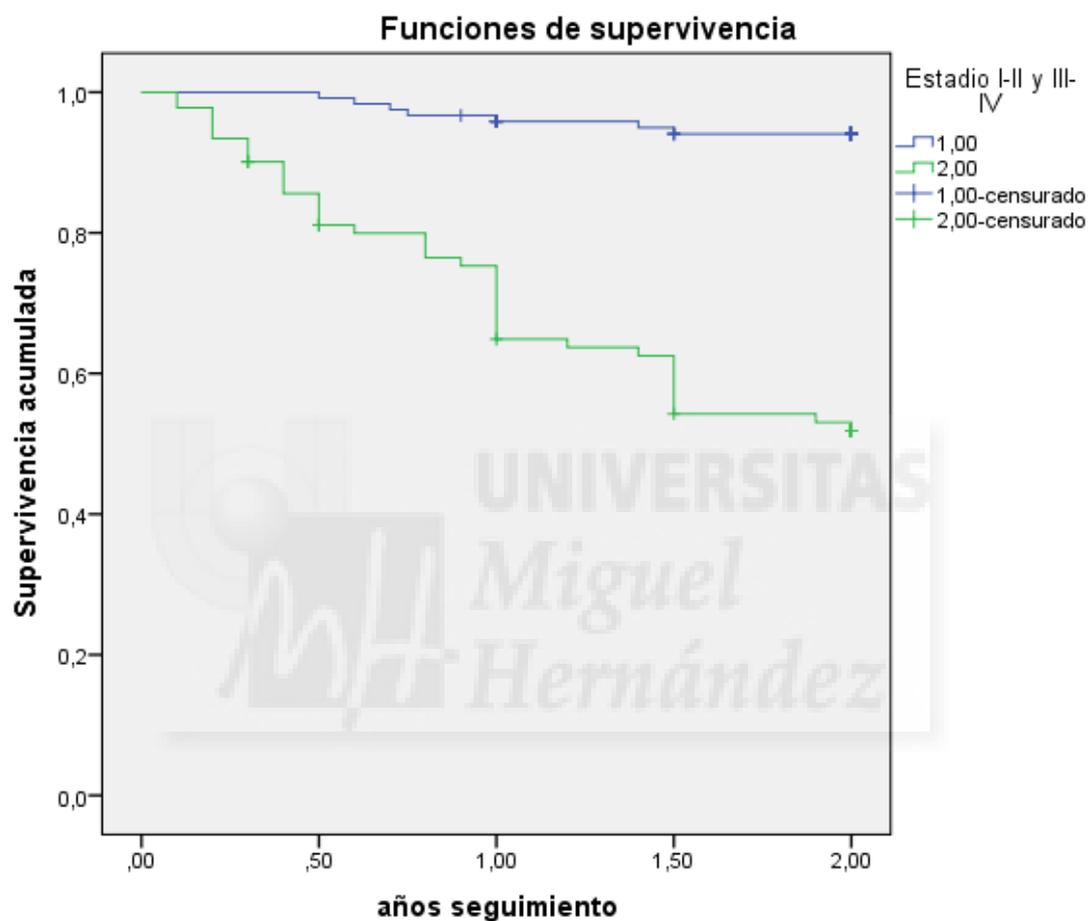
Gráfica r15.



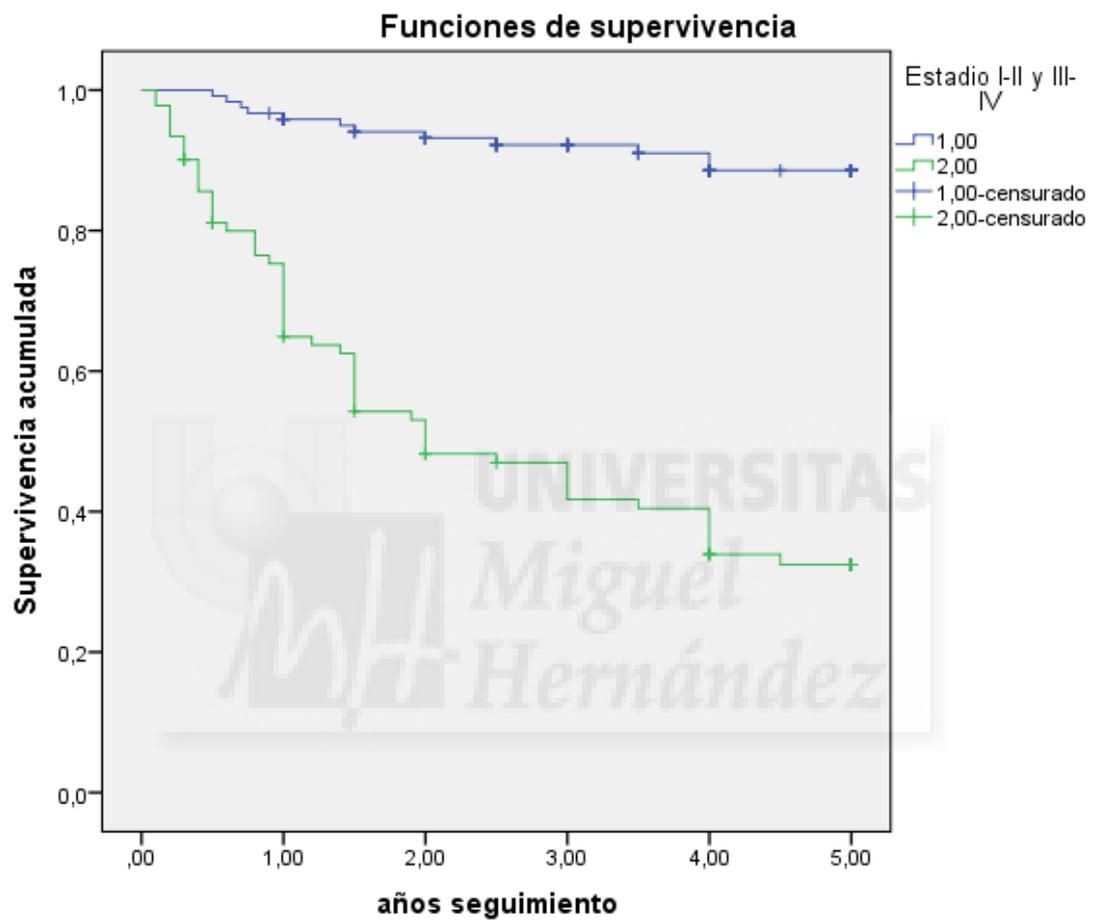
c) Según el estadio de la enfermedad

En las gráficas siguientes se presenta la supervivencia a 2, 5, 10 años según el estadio del CEO en el momento del diagnóstico.

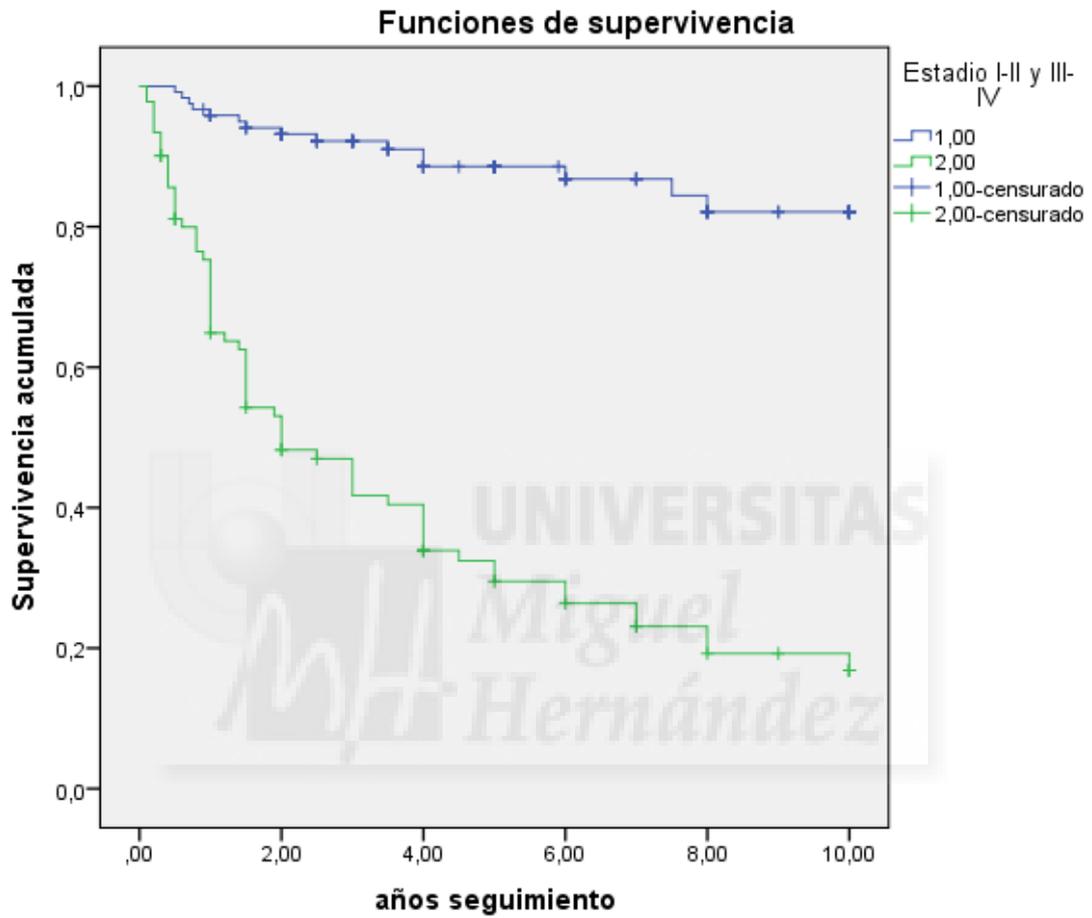
Gráfica r16.



Gráfica r17.



Gráfica r18.



d) Según edad < o > de 50 años

En las tablas y figuras siguientes se analiza también la supervivencia a 2, 5 y 10 años en todos los tumores ováricos estudiados pero separando mujeres de menos o más de 50 años. Se aplicó el método de Kaplan Meier para benignos, borderline y malignos.

Tabla r29. Supervivencia en menores de 50 años

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Nº inicial de casos	Op. <2a, vive n	Fall antes 2a.	Sobr evive n >2a.	Op. <5a, viven	Fall antes 5a.	Sobr evive n >5a.	Op. <10a, viven	Fall antes 10a.	Sobrevi ven >10a.
T. BENIGNOS	27	-	-	26(1)	7	1	17(1)	10	0	7
T. BORDERLINE	42	2	1	39	10	0	28(1)	13	0	12(3)
T. MALIGNOS	25	2	5	18	6	3	9	3	2	4
TOTAL	94	4	6	83(1)	23	4	54(2)	26	2	23(3)

() no conocido

Gráfica r19.

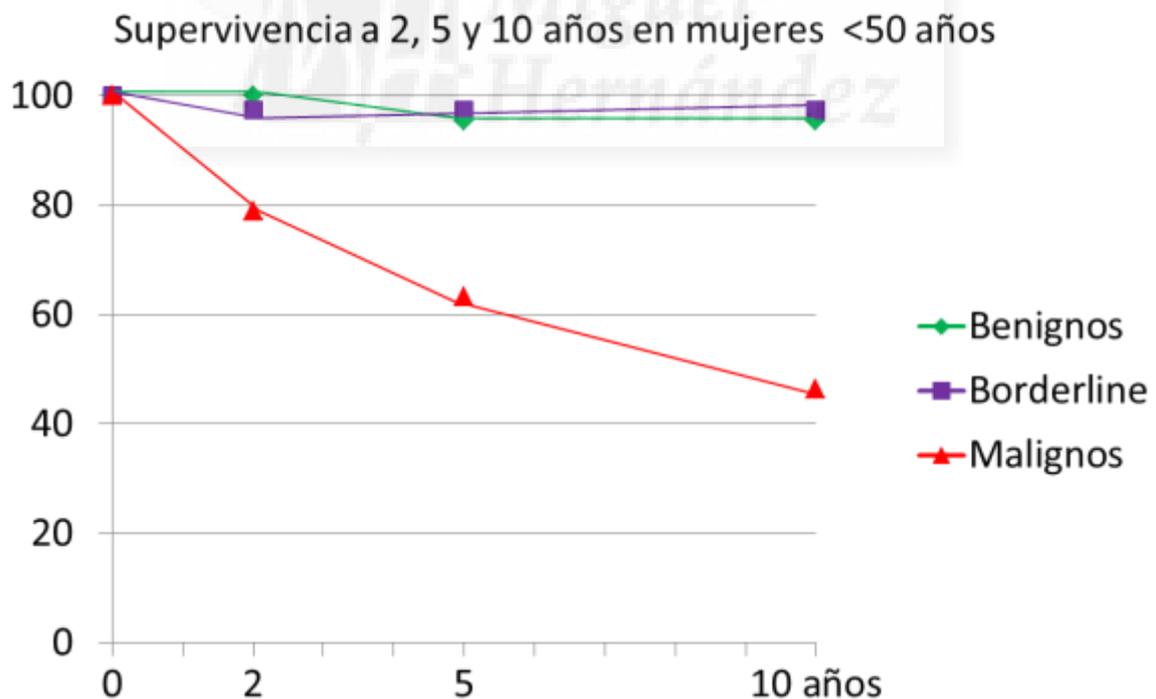
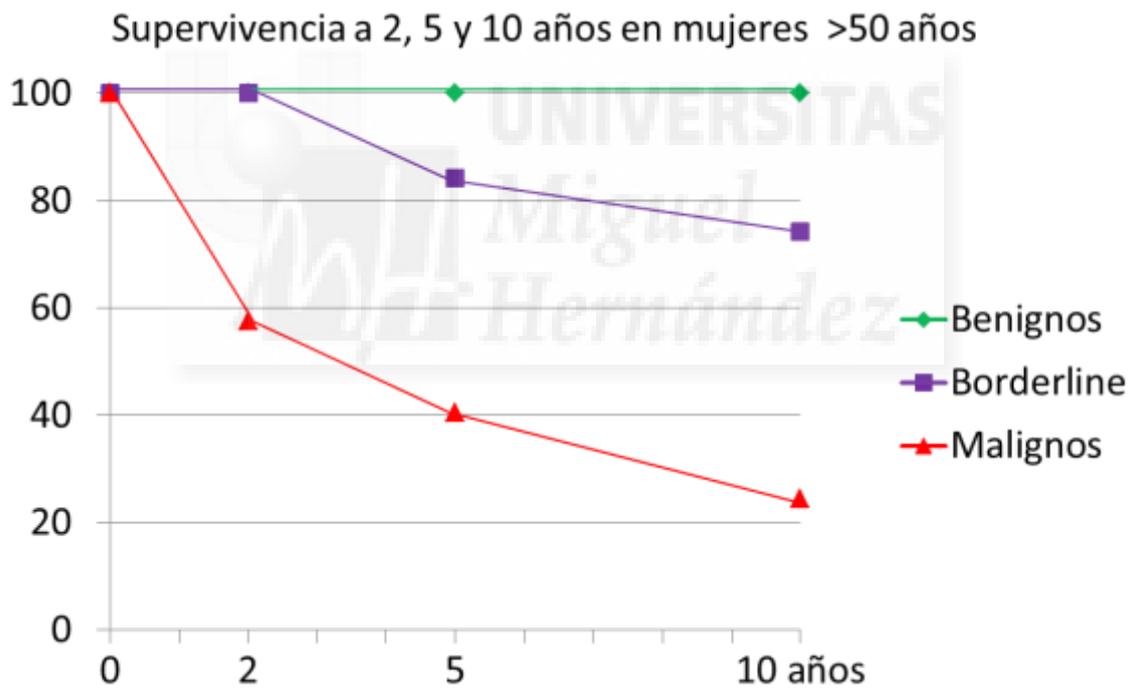


Tabla r30. Supervivencia en mayores de 50 años

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Nº inicial de casos	Op. <2a, vive n	Fall antes 2a.	Sobr evive n >2a.	Op. <5a, viven	Fall antes 5a.	Sobr evive n >5a.	Op. <10a, viven	Fall antes 10a.	Sobrevi ven >10a.
T. BENIGNOS	13	1	0	11(1)	6	0	4(1)	4	0	0
T. BORDERLINE	27	4	0	23	8	3	12	7	1	4
T. MALIGNOS	107	8	43	54(2)	9	14	27(4)	6	9	9(3)
TOTAL	147	13	43	88(3)	23	17	43(5)	17	10	13(3)

() no conocido

Gráfica r20.



e) Según estado pre o post-menopáusico

En las tablas y figuras siguientes se analiza también la supervivencia a 2, 5 y 10 años en todos los tumores ováricos estudiados pero separando mujeres pre y postmenopáusicas. Se aplicó el método de Kaplan-Meier para tumores benignos, borderline y malignos.

Tabla r31. Supervivencia en premenopáusicas

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Nº inicial de casos	Op. <2a, vive n	Fall antes 2a.	Sobr evive n >2a.	Op. <5a, viven	Fall antes 5a.	Sobr evive n >5a.	Op. <10a, viven	Fall antes 10a.	Sobrevi ven >10a.
T. BENIGNOS	29	0	0	27(2)	8	1	17(1)	10	0	7
T. BORDERLINE	45	2	1	42	11	0	30(1)	13	1	13(3)
T. MALIGNOS	28	2	7	19	7	3	9	2	3	4
TOTAL	102	4	8	88(2)	26	4	56(2)	25	4	24(3)

() no conocido

Gráfico r21.

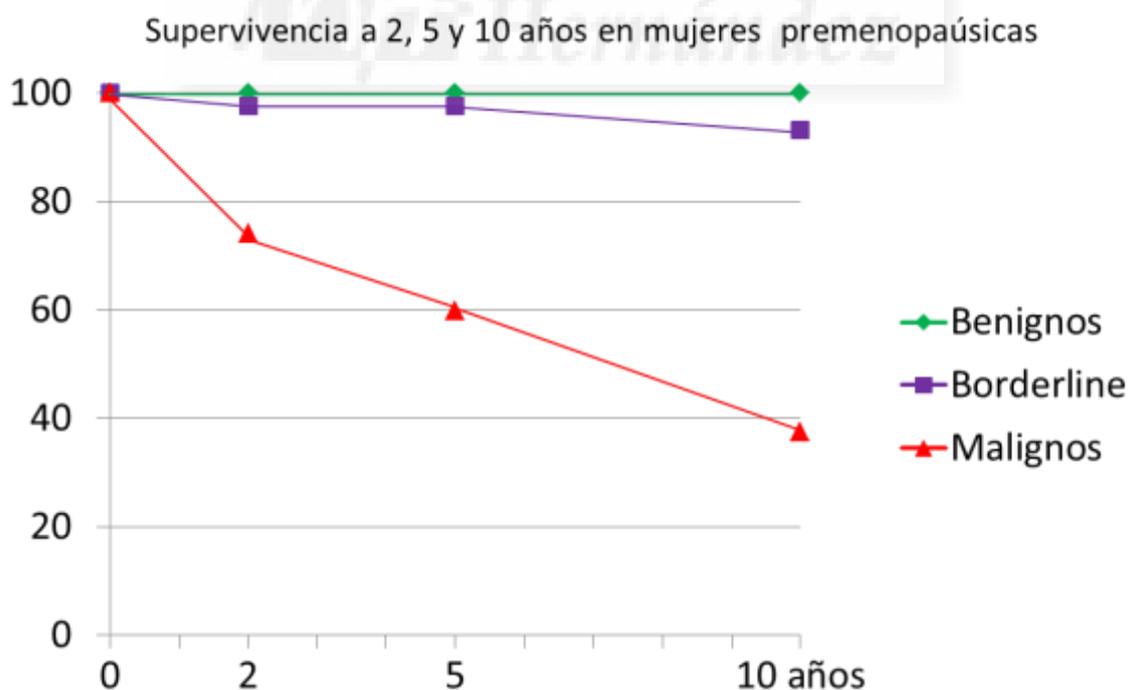
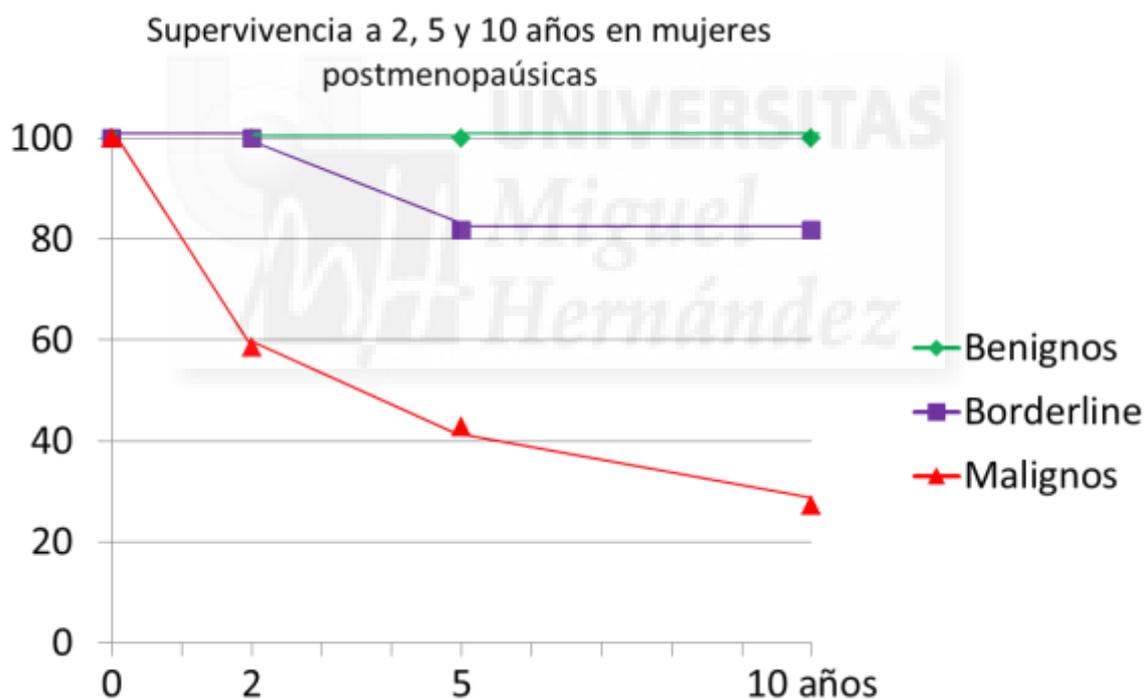


Tabla r32. Supervivencia en postmeopáusicas

TUMORES EPITELIALES OVARICOS	Nº inicial de casos	Op. <2a, vive n	Fall antes 2a.	Sobr evive n >2a.	Op. <5a, viven	Fall antes 5a.	Sobr evive n >5a.	Op. <10a, viven	Fall antes 10a.	Sobrevi ven >10a.
T. BENIGNOS	11	1	0	10	5	0	4(1)	4	0	0
T. BORDERLINE	24	4	0	20	7	3	10	7	0	3
T. MALIGNOS	104	8	41	58(2)	8	14	27(4)	7	8	9(3)
TOTAL	139	13	41	83(2)	20	17	41(5)	18	8	12(3)

() no conocido

Gráfica r22.



f) Según las patologías asociadas

En los casos sin patología asociada, la supervivencia a 10 años fue: 100%, 94% y 32,6% respectivamente para tumores benignos, borderline y malignos.

Cuando había patología asociada endometriosis y/o miomas, la supervivencia a 10 años fue: 100%, 100% y 26% para tumores benignos, borderline y malignos respectivamente.

Y cuando las pacientes con TEO tuvieron también carcinoma endometrial, de mama u otro, la supervivencia a 10 años fue: 100%, 39% y 13,6% respectivamente, y por tanto significativamente menor que en los grupos anteriores.

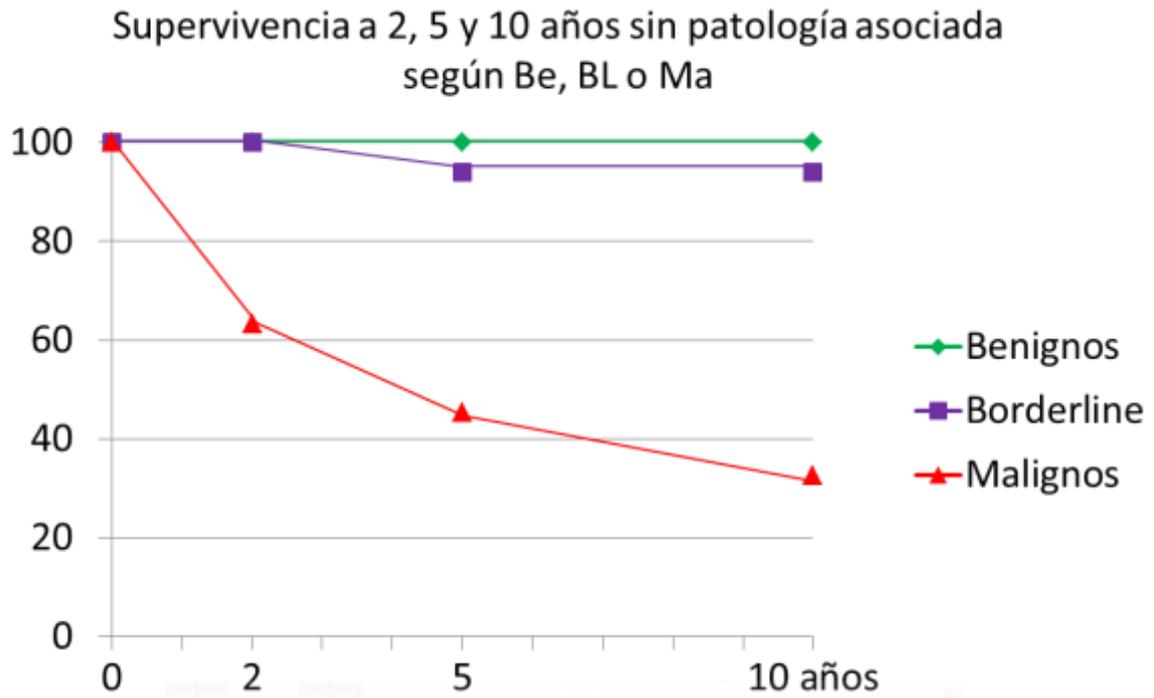


Tablas r33. Supervivencia según patología asociada por tipos histológicos y Be/BL/M

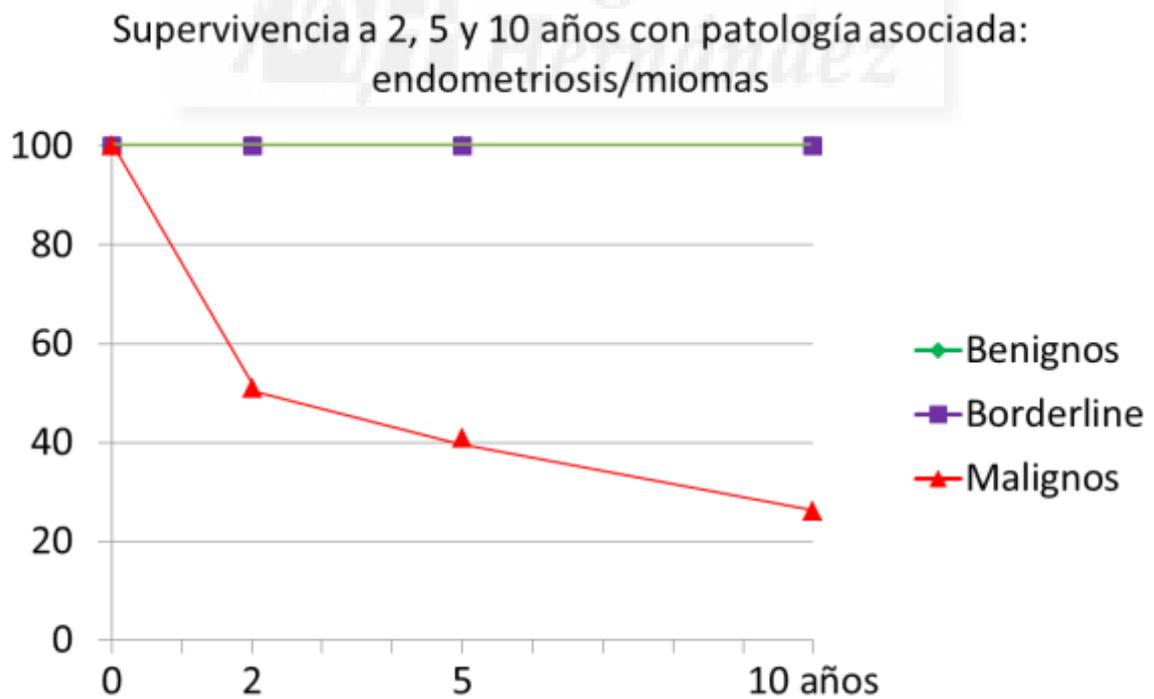
- Sin patología asociada, 125
- Con endometriosis y/o miomas, 62
- Con patología neoplásica: endometrio, mama u otro, 28
- (Con otras patologías asociadas, benignas, 26)

TEO		N	O<2	F	V>2	O<5	F	V>5	O<10	F	V>10
Sin PA 125	B	14	0	0	14	2	0	11(1)	7	0	4
	BL	40	1	0	39	11	2	25(1)	8	0	14(3)
	M	71	5	25	40(1)	7	10	21(2)	6	5	7(3)
Con End/mio 62	B	15	1	0	13(1)	7	0	5(1)	3	0	2
	BL	19	4	0	15	5	0	10	8	0	2
	M	28	2	13	12(1)	4	2	6	1	2	3
Con Ca E/M/O 28	B	3	0	0	2(1)	1	0	1	1	0	0
	BL	5	0	0	5	1	1	3	2	1	0
	M	20	3	7	10	0	3	5(2)	1	3	1
Sin PA	serosos	68	4	15	48(1)	12	7	26(3)	8	2	14(2)
	Muc	27	1	2	24	7	1	16	8	0	5(3)
	Endom	10	0	1	9	1	0	7(1)	1	3	2(1)
Con End/mio	serosos	24	2	7	15	6	0	9	6	1	2
	mucin	12	2	0	9(1)	2	0	7	5	0	2
	endom	12	3	1	8	3	1	4	1	0	3
Con Ca E/M/O	serosos	8	2	0	5(1)	0	3	2	2	0	0
	mucin	5	0	4	1	0	0	0(1)	0	0	0
	endom	8	0	0	8	2	1	4(1)	0	4	0

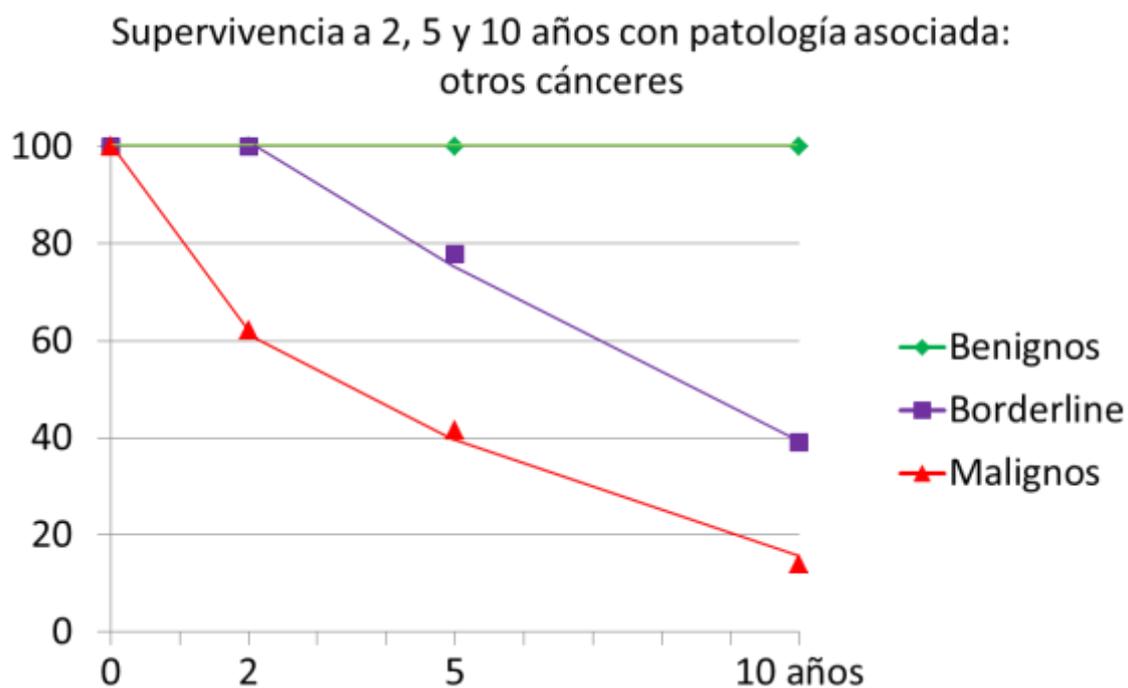
Gráfica 23a.



Gráfica 23b.



Gráfica 23c.



4.5. SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP Y VPN

En las tablas siguientes se analizan los resultados de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para $VS \geq 22$, $ca125 \geq 35 / \geq 65$, $ca199 \geq 35 / \geq 65$, $etv \geq 2$, $tac \geq 2$.

$VS \geq 22$ mm/1h

Pac/Tumores con VS	Pacientes con $VS \geq 22$	Pacientes con $VS < 22$	Total
Malignos	47vp	18fn	65 a+b,te
Benigno o BL	35fp	46vn	81c+d,tne
Total	82a+c,tp	64b+d,tn	146a+b+c+d, t

S=0,57, **57,3%**; E=0,719, **71,9%**; VPP= 0,723, **72,3%**; vpn, 71,8; s-72,3, e-56,7, vpp-57,3, vpn-71,8

CA-125 \geq 35 mU/ml

Pac/Tumores con ca125	Pacientes con ca125 \geq 35	Pacientes con ca125<35	Total
Maligno	a,vp 59	b,fn 11	a+b,te 70
Benigno o BL	c,fp 27	d,vn 54	c+d,tne 81
Total	a+c,tp 86	b+d,tn 65	a+b+c+d, t 151

S, **68,6%**; E, **16,9%**; VPP, **84%**; VPN, 16,9%

CA125 \geq 65 mU/ml

Pac/Tumores con ca125	Pacientes con ca125 \geq 65	Pacientes con ca125<65	Total
Maligno	a,vp 54	b,fn 16	a+b,te 70
Benigno o BL	c,fp 16	d,vn 65	c+d,tne 81
Total	a+c,tp 70	b+d,tn 81	a+b+c+d, t 151

S, 77%, E, 20%, VPP, 77%, VPN,

Ca 19-9 \geq 35 mU/ml

Pac/Tumores con ca19-9	Pacientes con ca19-9 \geq 35	Pacientes con ca19-9<35	Total
Maligno	a,vp 25	b,fn 41	a+b,te 66
Benigno o BL	c,fp 17	d,vn 64	c+d,tne 81
Total	a+c,tp 42	b+d,tn 105	a+b+c+d, t 147

S, 59%; E, 39%; VPP, 38%; VPN,

Ca 19-9 \geq 65 mU/ml

Pac/Tumores con ca199	Pacientes con ca199 \geq 65	Pacientes con ca199<65	Total
Maligno	a,vp 21	b,fn 45	a+b,te 66
Benigno o BL	c,fp 13	d,vn 68	c+d,tne 81
Total	a+c,tp 34	b+d,tn 113	a+b+c+d, t 147

S, 61,7%, E, 40%; VPP, 32%; VPN,

ETV \geq 2 (101 casos)

Pac/Tumores con ETV	Pacientes con ETV \geq 2	Pacientes con ETV=1	Total
Maligno	a,vp 46	b,fn 0	a+b,te 46
Benigno o BL	c,fp55	d,vn10	c+d,tne65
Total	a+c,tp101	b+d,tn10	a+b+c+d, t 111

S, 45,5%; E, 100%; VPP, 100%; VPN,

TAC \geq 2 (70 casos)

Pac/Tumores con TAC	Pacientes con TAC \geq 2	Pacientes con TAC=1	Total
Maligno	a,vp45	b,fn0	a+b,te45
Benigno o BL	c,fp25	d,vn1	c+d,tne26
Total	a+c,tp70	b+d,tn1	a+b+c+d, t71

S, 64%; E, 100%; VPP, 100%; VPN,

En las tablas siguientes se analizan los **resultados combinados** de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para $VS \geq 22$, $ca125 \geq 35 / \geq 65$, $ca199 \geq 35 / \geq 65$, $etv \geq 2$, $tac \geq 2$, en mujeres **premenopáusicas**.

Para $VS > 22$, $CA125 > 65$, $19-9 > 65$, $ETV > 2$ y/o $TAC > 2$

Pac/Tumores	Pacientes con todo >2	Pacientes con anal N y ecotac N	Total
Maligno	a, vp 6	b, fn 0	a+b, te 6
Benignos y BL	c, fp 2-bl	d, vn 3-ben	c+d, tne 5
Total	a+c, tp 8	b+d, tn 3	a+b+c+d, t 11

S 75%, E 0%, VPP 100%, VPN 100%.

Pac/Tumores	Pacientes con todo >2	Pacientes con anal N y ecotac N	Total
Maligno y Borderline	a, vp 8	b, fn 0	a+b, te 8
Benigno	c, fp 0	d, vn 3	c+d, tne 3
Total	a+c, tp 8	b+d, tn 3	a+b+c+d, t 11

S 100%, E 0%, VPP 100%, VPN 100%.

1. Con VS normal (no 15)= 35:

-ca125 normal=26: 11b, 13BL, 2M

-ca125 ≥ 35 =8 (6BL, 2M). En ellos $ETV \geq 2=7$, $ETV < 2$ (quiste s)=1

- $ETV \geq 2=20$ (14BL, 4M)

2. Con $VS \geq 22= 31$:

-ca125 normal= 12 (4B, 7BL, 1Ca). En ellos $ETV \geq 2$ en 6

-ca125 elevado= 19: 1B (ser), 8BL (4ser, 3 end, 1 cc), 10M (5ser, 1mu, 1 end, 2 cc, 1 o).

$ETV/TAC \geq 2$

-En estos 19, 9 con CA199 elevado: 3BL (3 end), 6M (1s, 1m, 1e, 2cc, 1o)

-ca125 ≥ 65 : 15 (6BL, 9inv)

-ca125 ≥ 500 : 5 (1BL, 4inv).

En las tablas siguientes se analizan los **resultados combinados** de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para $VS \geq 22$, $ca125 \geq 35 / \geq 65$, $ca199 \geq 35 / \geq 65$, $etv \geq 2$, $tac \geq 2$, **en postmenopáusicas** y comparación pre y postmenopausia (Tabla r34 y Gráficas r24).

Para $VS > 22$, $CA125 > 65$, $19-9 > 65$, $ETV > 2$ y/o $TAC > 2$

Pac/Tumores	Pacientes con todo >2	Pacientes con anal N y ecotac N	Total
Maligno	a, vp 7	b, fn 0	a+b, te 7
Benignos y BL	c, fp 3bl	d, vn 1-be	c+d, tne 4
Total	a+c, tp 10	b+d, tn 1	a+b+c+d, t 11

S 70%, E 0, VPP 100%, VPN 100%.

Pac/Tumores	Pacientes con todo >2	Pacientes con anal N y ecotac N	Total
Maligno y Borderline	a, vp 10	b, fn 0	a+b, te 10
Benigno	c, fp 0	d, vn 1	c+d, tne 1
Total	a+c, tp 10	b+d, tn 1	a+b+c+d, t 11

S 100%, E 0, VPP 100%, VPN 100%.

1. Con VS normal (no 19)= 29: (8B, 7BL, 14 inv)
 - ca125 normal=14 (7B, 4BL, 3 inv). Elevado=12 (3 BL, 9 inv). ETV/TAC \geq 2
 - ca125 y ca199 elev: 1BL
2. Con $VS \geq 22$ = :51 (1B, 14BL, 36inv)
 - ca125 normal= 10(7BL, 3inv). En ellos ETV \geq 2
 - ca125 \geq 35= 40: (1B, 7BL, 32inv). En ellos ca199 \geq 35: 16 (3BL, 13inv); ca199 \geq 65: 14 (2BL, 12inv)
 - ca125 \geq 65= 34 (5BL, 29inv)
 - ca125 \geq 500= 12 (12 inv)

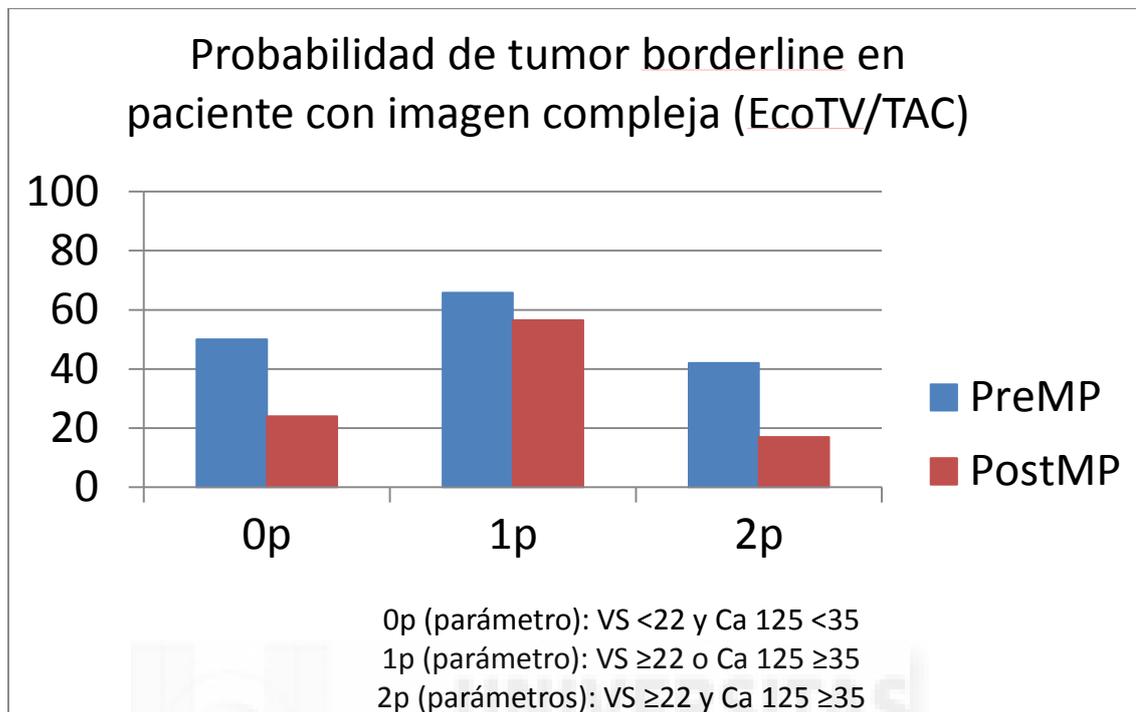
Tabla r34. Comparación de casos en pre o postmenopausia

ETV/TAC≥2

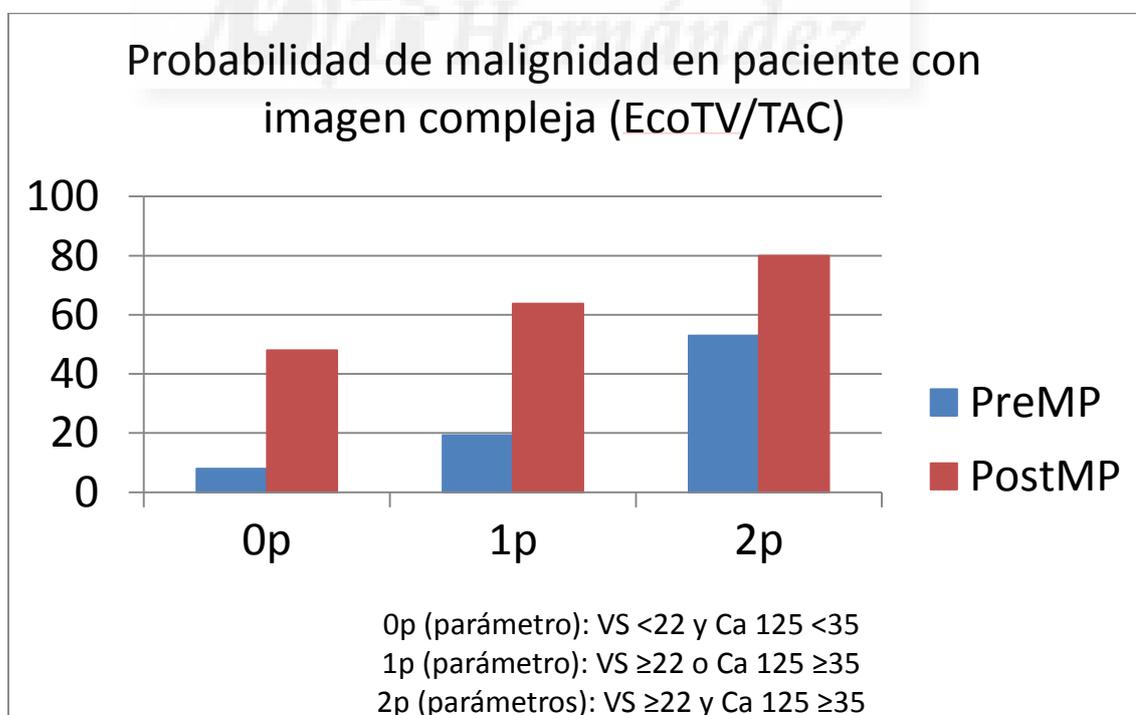
	VS normal					VS ≥22									
	CA125 <35			CA125≥35		CA125 <35			CA125≥35			CA125≥65		CA125≥500	
Premeno p, 34	11B 42%	13BL 50%	2M 8%	6BL 75%	2M 25%	4 B 33%	7BL 58%	1M 8%	1 B 5%	8 BL 42%	10 M 53%	6 BL 40%	9 M 60%	1 BL 20%	4 M 80%
Postmen 41	8B 27%	7 BL 24%	14M 48%	3 BL 25%	9M 75%	0 B -	7 BL 70%	3M 30%	1B 2%	7 BL 17%	32M 80%	5 BL 15%	29M 85%	0 BL -	12M 100%
T, 75	19B 34%	20BL 31%	16M 29%	9BL 45%	11M 55%	4B 18%	14BL 64%	4M 18%	2B 3%	15BL 25%	42M 71%	11BL 22%	38M 77%	1BL 6%	16M 94%

Los análisis de sensibilidad y especificidad combinados para edad, postmenopausia, velocidad de sedimentación, marcadores tumorales y pruebas de imagen han mostrado que en presencia de una ecografía transvaginal (o TAC) mostrando imagen compleja, la VS y CA-125 normales sugieren tumor borderline en la mitad de los casos en la premenopausia, mientras que en la postmenopausia sugieren con más frecuencia que hay malignidad (48%). Igualmente, si solo el CA 125 esta elevado, el 75% en la premenopausia son borderline mientras que en la postmenopausia también el 75% son malignos.

Gráfica r24a.



Gráfica r24b.



4.6 RESUMEN DE HALLAZGOS

1. La edad, paridad y estado postmenopáusico de las mujeres con tumores epiteliales ováricos fue significativamente mayor en relación con la malignidad. No había diferencias significativas entre tumores sólido-quísticos benignos y tumores borderline (mayores en estos) pero si de los tumores invasivos con los borderline y benignos.
2. Los tumores ováricos borderline (especialmente los de tipo histológico seroso) fueron más frecuentes en mujeres menores de 50 años y pre menopáusicas mientras que los malignos (serosos, mucinosos, endometrioides e indiferenciados) fueron más frecuentes en mujeres ≥ 50 años y postmenopáusicas.
3. El 81% de los tumores ováricos borderline estaban en estadio I, mientras que más del 65% (80% en los serosos) de los malignos estaban en estadio III/IV cuando se practicó la cirugía.
4. En el 25 y 40% de los tumores malignos y borderline respectivamente no había manifestaciones clínicas significativas siendo generalmente un hallazgo en las pruebas de imagen.
5. Los parámetros analíticos más relacionados con la malignidad tumoral fueron la velocidad de sedimentación globular ≥ 22 mm h, el CA-125 ≥ 35 mU/ml (con más sensibilidad pero menos especificidad; siendo más sensible ≥ 65 , y más si ≥ 500 mU/ml), y el CA 19-9 ≥ 35 (con menos valor). Los valores de estos parámetros estuvieron significativamente aumentados en los tumores endometrioides e indiferenciados y el CA 125 en los de tipo seroso.
6. Las diferencias en los marcadores tumorales elevados entre tumores borderline e invasivos fueron significativas en los serosos y mucinosos para CA-125 y en los mucinosos para el CA 19-9.
7. Los hallazgos de la ecografía transvaginal mostrando quiste simple o de paraovario son más frecuentes en tumores benignos, mientras que el hallazgo de tumor sólido-quístico o septos con áreas sólidas e irregulares corresponden a borderline o malignos, y la presencia de ascitis sugiere más malignidad.
8. Los hallazgos del TAC mostrando informando de masa anexial sólido-quística se relacionan con borderline y malignos, y también, la presencia de ascitis, adenopatías o implantes se observa más en los casos malignos.
9. Las patologías asociadas a tumores epiteliales de ovario con más frecuencia fueron la endometriosis (11%, pero siendo del 45% en los tumores de estirpe endometriode 25% en los de células claras), los miomas (25%) y también el cáncer de endometrio (4,6%) y el de mama (5,8%). La supervivencia fue menor en estos últimos casos con otros canceres asociados.

10. Las recurrencias fueron más frecuentes en los tumores malignos (18%) que en los borderline (15%) pero además el tiempo a la recurrencia fue significativamente menor en los malignos.
11. Las curvas de supervivencia calculadas con el método de Kaplan-Meier a 2, 5 y 10 años fueron significativamente diferentes entre los tumores borderline (98, 93 y 89% respectivamente) y los tumores invasivos (62, 45 y 28% respectivamente). Fue también peor en los tumores de tipo seroso, endometriode e indiferenciados, y así mismo en las mujeres mayores de 50 años y postmenopáusicas.
12. Los análisis de sensibilidad y especificidad combinados para edad, postmenopausia, velocidad de sedimentación, marcadores tumorales y pruebas de imagen han mostrado que en presencia de una ecografía transvaginal (o TAC) mostrando imagen compleja, la VS y CA-125 normales sugieren tumor borderline en la mitad de los casos en la premenopausia, mientras que sugieren con más frecuencia que hay malignidad en la postmenopausia. Igualmente, si el CA 125 está elevado, el 75% en la premenopausia son borderline mientras que también el 75% en la postmenopausia son malignos.
13. Si la VS está elevada ≥ 22 , con CA 125 normal, más del 50% son borderline en la pre y postmenopausia, y en este último estado aun el 30% son malignos. Si el CA-125 está también elevado, en la premenopausia la mitad son borderline y la otra mitad malignos, mientras que en la postmenopausia el 80% son malignos, aumentando esta tasa si el CA 125 ≥ 65 y especialmente si es mayor de 500 mU/ml (100% malignos en la postmenopausia).
14. La sensibilidad de la VS y marcadores tumorales elevados en presencia de ETV/TAC con masa anexial sugerente es del 75% en premenopausia y 70% en postmenopausia al comparar tumores malignos versus borderline y benignos; pero tanto la sensibilidad como el valor predictivo son del 100%, tanto en pre como postmenopausia, si se comparan tumores malignos y borderline frente a benignos.
15. El método de triage más apropiado para diagnóstico de tumor borderline y maligno del ovario ante el hallazgo de una masa anexial debería ser la ecografía transvaginal y el análisis de la velocidad de sedimentación y del marcador tumoral CA-125, teniendo muy en cuenta la edad de la mujer y el estado pre o postmenopáusico. En la mujer joven y premenopáusica será más probable el borderline y en la postmenopausia, el tumor maligno invasivo.





5. DISCUSIÓN



5.1 FACTORES CLÍNICOS

5.1.1. EDAD

La edad es uno de los factores que se ha considerado de manera controvertida y se considera que el mejor pronóstico de dicho factor en las pacientes más jóvenes, quizás no sea por el factor clínico edad en sí, sino más bien porque estas pacientes tienen mejor estado clínico previo a la intervención y la actitud quirúrgica suele ser más agresiva quedando menor porcentaje de enfermedad residual (Markman et al, 1993; Gloeckler, 1993), consiguiendo finalmente resultados finales mucho mejores que en pacientes con mayor edad, por lo que el buen pronóstico de dicho factor probablemente se deba a las características del tumor en las pacientes, pero hay una serie de 571 pacientes descrita por Tingulstad et al (2003) que encontró la edad como un factor pronóstico independiente.

También nos podríamos plantear la hipótesis de la progresión como un estadio evolutivo desde los TBLO a los TEO, que explicaría la presentación de los primeros a edades más tempranas y los segundos a edades más tardías. Esta situación podría sustentarse por los hallazgos encontrados en el caso de los TBLO de tipo mucinoso, donde se han objetivado distintos patrones histológicos, pudiendo presentar en su seno desde la benignidad hasta la malignidad franca. Sin embargo, las alteraciones moleculares halladas en los TBLO son distintas de las que se encuentran en los TEO.

Según el análisis realizado por Chan JK et al (2008) en 28.000 mujeres con cáncer epitelial de ovario, (datos obtenidos del SEER 1988-2001), las pacientes con adenocarcinoma de células claras, presentan la edad media al diagnóstico más joven respecto al resto de tumores de estirpe epitelial. En nuestra serie también encontramos una edad media al diagnóstico menor en los casos de tumores de células claras que fue de 48,75 años, con respecto a la edad de presentación de los tumores serosos que fue de 52,93 años, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Sólo encontramos diferencias en el caso de los serosos con respecto al grupo que definimos como otros (que incluían los Brenner, mixtos, carcinosarcomas e indiferenciados) donde la edad media al diagnóstico fue de 59,24 años.

Obviamente, si consideramos la totalidad de los cánceres de ovario, sin lugar a dudas los tumores malignos de células germinales son los que acontecen en edades

más tempranas de la vida, pero nosotros no los hemos considerado en nuestro estudio.

La media de edad de los tumores benignos en nuestro estudio fue de 41,6 años, estando reportado en la literatura su mayor presentación entre los 40 y los 50 años (Acién, 2004), aunque se pueden presentar a cualquier edad.

Según la literatura la edad media de presentación de los TBLO oscila entre 40 y 45 años, significativamente menor que en los tumores invasores.

La edad media de las pacientes con TBLO en nuestro estudio fue de 46 años y una mediana de edad de 44 años y cuando analizamos la edad media por subtipo histológico dentro de los tumores borderline, nos encontramos que en el subtipo mucinoso presentó las pacientes de mayor edad siendo la edad media en este subgrupo de 48,5 años. Las pacientes más jóvenes también fueron las que se incluyeron en el subgrupo de los tumores borderline de célula clara, pero ninguno de estos resultados mostró diferencias significativas.

En nuestro estudio se vio que la edad media de presentar un TEO fue de 61 años, similar a la encontrada por la serie SEER (63 años).

5.1.2 PARIDAD Y MENOPAUSIA

- Paridad. La nuliparidad se ha relacionado con una mayor frecuencia de cáncer de ovario, existiendo una relación inversamente proporcional entre el número de hijos y la mortalidad por dicho cáncer (Beral et al, 1978; Booth et al, 1989; Rose et al, 1986; Casagrande et al, 1979; Annegers et al, 1979; Wynder et al, 1969).

En nuestro estudio un 43,5% de las pacientes con un TBLO fueron nulíparas y únicamente un 22% de las que presentaron un TEO. El mayor porcentaje de multiparidad (85%) se presentó en los tumores mixtos, carcinosarcomas e indiferenciados (con diferencias significativas respecto al total).

Este último hallazgo va en contra de lo descrito en la literatura, pero quizás podría explicarse porque el embarazo a partir de los 35 años no conlleva disminución alguna del riesgo de cáncer de ovario.

- Menopausia. En nuestro estudio un 34,8% de las pacientes con TBLO eran postmenopáusicas (MP) al diagnóstico. De las que presentaron un tumor maligno, 78,8% fueron MP y, únicamente, un 27,5% de las pacientes se encontraban en el grupo de los tumores benignos, diferencias estadísticamente significativas entre los benignos y borderline con respecto a los malignos. Con respecto a la edad de la

menopausia tardía existe una relación moderada con respecto al incremento de cáncer de ovario en los estudios realizados (Shu et al, 1989; Beral et al, 1978; Booth et al, 1989; Wynder et al, 1969; Cramer et al, 1983). Al igual que pasaba con la edad, la frecuencia de postmenopáusicas fue significativamente mayor en los tumores malignos (79%), sólo 27% en tumores benignos y 35% en el caso de los borderline. Nuestros datos son coherentes con la literatura reportada.

5.1.3 ANTECEDENTES ONCOLÓGICOS

En las pacientes con tumores malignos, un 15,4% presentaron antecedentes familiares de cáncer de ovario, un 7,7% de cáncer de endometrio y un 38,5% de cáncer de mama. Con respecto a los tumores borderline, en un 33,3% presentaron antecedentes familiares de cáncer de ovario y en otro 33,3% de cáncer de mama. Por otro lado, las pacientes con tumoraciones benignas en un 33,3% asociaron antecedentes familiares de cáncer de mama. En la literatura también se ha encontrado una asociación fuerte con una historia familiar de cáncer de ovario y algunos otros tipos de tumores, que incluyen el carcinoma colorrectal y endometrio según La Vecchia (2016). Está también claramente documentado la asociación del cáncer de mama y ovario en pacientes portadoras de BRCA1/2, aunque muchas de las pacientes que presentan ambas patologías son casos esporádicos. También está descrita la aparición de cáncer de ovario y de mama en pacientes que presentan Síndrome de Li-Fraumeni (mutación en la línea germinal del gen TP53) y Síndrome de Peutz-Jeghers (mutación del gen que codifica la serina treonina kinasa 11, STK11), por afectación de diferentes genes, que determina la presencia de varios tipos de tumores, lo curioso de ello, es la presentación de estos tumores a edades mucho más tempranas que en las pacientes con aparición esporádica, pero a pesar de ello y en el caso de las portadoras de BRCA1, no supone un peor pronóstico que los esporádicos (King et al, 2003; Rubin et al, 1996), sino todo lo contrario.

5.2 PATOLOGÍAS ASOCIADAS

En nuestro estudio encontramos la presencia de endometriosis en un 15% de las pacientes con tumores benignos y en un 9,8% de los malignos; la presencia de miomas uterinos se encontró en un 37,5% de las pacientes con tumoraciones benignas y del 21,7 y 22,7% en los TBO y malignos, respectivamente. El cáncer de endometrio se encontró en un 7,2% de las pacientes con TBO y en un 8,3% de

carcinoma de mama en las que presentaron un tumor maligno, pero ninguna de estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Según Acién et al (2015) se demuestra la asociación entre endometriosis y casos de carcinomas de ovario serosos o mucinosos en un 2,2-2,7% de los casos respectivamente, hasta en un 50% en los tumores endometrioides y en un 23% de los de célula clara. Chew et al, (1997) observó asociación de endometriosis y cáncer de tipo endometriode en un 20% de los casos y en un 45% de los carcinomas de célula clara y en un 30% se encontró patología endometrial concomitante (5 casos de carcinoma endometrial y 1 de hiperplasia adenomatosa; Oral et al, (2003) encontraron la asociación de endometriosis y cáncer de ovario endometriode en un 22% y en un 10,8% de los adenocarcinomas mixtos. En una revisión de Van Gorp T et al (2004), la prevalencia de endometriosis en TEO ha sido calculada siendo un 4,5%, 1,4%, 35.9% y 19% para los subtipos serosos, mucinosos, de células claras y endometrioides, respectivamente.

Hay estudios que han detectado alteraciones moleculares comunes en la endometriosis y los TEO. Estos datos sugieren que algunos tumores, especialmente los endometrioides y los de células claras, pueden surgir desde la endometriosis. Además, la endometriosis asociada a los TEO se presenta como una entidad clínica distinta con un comportamiento biológico más favorable con estadios menores y mejor supervivencia que los casos en los que no se asocia a endometriosis.

5.3 ESTADIO POSTQUIRÚRGICO

En nuestro estudio la mayoría de los tumores borderline se diagnosticaron en estadio I (81%) (con diferencias significativas en los serosos, mucinosos y endometrioides), mientras que la mayoría de los carcinomas invasivos se presentaron en estadio III/IV (especialmente en los serosos e indiferenciados). Según Fusté (2011) y otros autores también se recogen estos porcentajes de estadio en el caso de los TBO donde se reseñan en un 85% en estadio I (Jones, 2006; Tinelli et al, 2006). En cambio en los casos de TEO el 65,4% de las pacientes se presentan en estadios avanzados de la enfermedad (III-IV) y un 23,5% en estadio I, datos similares a los descritos en la literatura (Haapasalo et al, 1991; Nguyen et al, 1993).

5.4 CLÍNICA

En nuestro estudio cuando la tumoración se encontró como un hallazgo incidental en paciente asintomática en la ecografía o en el TAC (37% de los casos), la probabilidad fue mayor de tumor benigno (78%), mientras que la consulta por dolor o molestias abdominales fue mayor en pacientes con tumores borderline e invasivos (sin diferencias significativas) y especialmente en estos últimos, la consulta por distensión o aumento del perímetro abdominal, metrorragias y otros. Los TBLO comparten con las formas benignas y muchas de las malignas una presentación clínica escasamente sintomática. Actualmente la forma más común de diagnóstico de sospecha inicial es el hallazgo de una tumoración pélvica, en el transcurso de una exploración ecográfica de rutina. En la mayoría de los casos, hasta en un 70%, el cáncer de ovario se presenta como enfermedad avanzada y la razón básica es la localización anatómica de los ovarios que permite que no se presente sintomatología o ésta sea inespecífica, hasta que se genera una gran masa pélvica que genera signos de compresión y/o hay diseminación peritoneal o a otros órganos o presencia de ascitis.

5.4.1. PARÁMETROS ANALÍTICOS

▲ Evolución de la VSG y marcadores tumorales CA125 y CA19.9

◦ CA125. Varios han sido los estudios que han sugerido el valor de este marcador tumoral como factor pronóstico independiente de supervivencia (Rustin et al, 1989; Van de Burg et al, 1990), sobre todo el descenso a niveles nadir tras una óptima cirugía citorreductora (Trimbos et al, 2003; Bell et al, 2003). Es el marcador tumoral (MT) de elección, cuya sensibilidad se relaciona tanto con el estadio (I 50%, II 70%, III y IV 90%), como con el tipo histológico, presentando su máxima sensibilidad en los carcinomas serosos (Jacobs and Bast, 1989; NIH Consensus, 1995; Bonfrer et al, 1999). Nuestra hipótesis era encontrar diferencias a nivel de los parámetros analíticos que nos ayudaran a poder clasificar la tumoración en benigna, sospechosa o altamente sospechosa y en nuestros resultados encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los valores de benignidad y malignidad únicamente en la determinación de VSG y CA125, como también está reseñado por otros autores (Brioschi et al, 1987), o sea, que no hemos encontrado un valor de corte capaz de discernir la malignidad del proceso, aunque

es bien conocido y en nuestros datos también lo encontramos que a niveles más elevados de las mismas se encuentra una correlación positiva con estadios avanzados del proceso, pero que valores incluso normales de dichos marcadores no descartan el proceso maligno. Es el marcador más utilizado en el seguimiento del carcinoma de ovario. Si bien al diagnóstico suele estar elevado en fases avanzadas de la enfermedad, con valores > 65 U/ml en el 80% de las pacientes con TEO (Carlson et al, 1994), en ocasiones puede estar elevado en circunstancias de benignidad. En un 20% de los cánceres de ovario sus niveles son bajos o nulos. Asimismo, su descenso tras la cirugía de citorreducción es un buen indicativo y muy sensible para determinar el éxito de dicha intervención y permite monitorizar por tanto la respuesta al tratamiento y sospechar de forma precoz la posible recidiva tumoral (Meyer and Rustin, 2000; Bast and Knapp, 1985). Se encuentra en la mayoría de los carcinomas ováricos de tipo seroso, endometrial y de células claras, y con menor frecuencia en los mucinosos (Malkasian et al, 1988). Rustin(1996) en un estudio multicéntrico prospectivo de 228 mujeres postmenopáusicas con masas pélvicas obtuvo una eficacia diagnóstica del 77% con el CA125 >35 U/ml o ecografía transvaginal y 76% con el examen pélvico. Otros estudios han conseguido resultados similares en mujeres postmenopáusicas empleando como nivel de sospecha un nivel sérico de CA125 ≥ 65 U/ml (Jacobs and Bast, 1989; Halila et al, 1986; Jacobs et al, 1993; Jacobs et al, 1999). Moore et al (2009) fueron los primeros en evaluar la utilidad de la combinación de CA125 y HE4 en 883 mujeres con masas abdominales y propusieron un algoritmo denominado ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) basado en un análisis de regresión logística en mujeres premenopáusicas (Predictive Index: $-12 + 2,38 *LN (HE4) + 0,0626 *LN (CA125)$) y en postmenopáusicas (Predictive Index: $-8,09 + 1,04 *LN (HE4) + 0,732 *LN (CA125)$). Para detectar la mayoría de neoplasias decide adoptar como riesgo unos índices con una especificidad del 75%: PI igual o superior al 13.1 y 27.7 para premenopáusicas o postmenopáusicas respectivamente (Moore et al, 2009; Moore et al, 2010). Ying et al. (2015) evaluaron los resultados de HE4 y el algoritmo ROMA para la detección en estadio temprano de los TEO en pacientes del Sur de China, consiguiendo mejores resultados para el diagnóstico que el CA125 sólo en los casos de estadios tempranos y para la detección de TBLO. El valor óptimo de corte para HE4 fue de 70 pmol/l para todas las pacientes y el de CA125 fue de 60 U/ml para premenopáusicas y de 35 U/ml en las postmenopáusicas.

En el estudio multicéntrico de Karlsen et al. (2015) se valoró el Índice de Copenhague (CPH-I) que utiliza las variables de HE4 sérico, CA125 sérico y edad

de la paciente siendo altamente significativo para la discriminación entre patologías benignas y malignas del ovario.

En nuestro estudio al analizar los valores de CA125 entre tumores benignos y borderline, se encontraron diferencias significativas con $p < 0.02$, con una mediana de 11.2 y un rango que fue entre (3.1 y 39.7) y de 31 (con un rango entre 2 y 3624) en el caso de los tumores benignos y borderline, respectivamente. Se realizó también la comparativa según el tipo histológico tumoral y la benignidad, borderline o malignidad de las pacientes que se presentaron con valores elevados de CA125, considerados como ≥ 35 mU/ml, pudiendo observar que en el caso de los tumores endometrioides y de células claras, tanto fueran borderline o malignos, estaba este marcador elevado en un porcentaje importante de las pacientes. Dicha situación también se observó en los tumores serosos de ovario malignos.

- CA19.9. No son marcadores tumorales que se utilicen habitualmente en el seguimiento del TEO, y no está recomendado su uso en ninguna guía de consenso sobre el manejo del cáncer de ovario de la práctica clínica habitual (Hayes, 2008). Cuando realizamos la comparativa de los subtipos histológicos con respecto a la benignidad, borderline o malignidad en las pacientes con CA19.9 elevado, considerando el nivel de corte en ≥ 35 mU/ml, fue más habitual el encontrarlo en los casos de tumores mucinosos y de células claras malignos y en los casos de tumores borderline de tipo endometriode, datos también encontrados en la literatura (Molina et al, 1992).
- VSG. En nuestro estudio cuando relacionamos la velocidad de sedimentación, entre los subgrupos de las tumoraciones benignas con respecto a los borderline, no se encontraron diferencias. No obstante, cuando se analizaron los borderline con respecto a los malignos estos hallazgos si presentaron diferencias significativas. Cuando valoramos la presencia de VSG elevada tomando un nivel de corte de 22 mm a la 1ª hora relacionado con el tipo histológico tumoral observamos que en los casos de tumores de células claras, fueran borderline o malignos se presentaron en un 100% de los casos con VSG elevada. Observamos una VSG ≥ 22 mm/1 h para tumores malignos (72% con VSG ≥ 22) frente a borderline (52% con VSG ≥ 22) y en el caso de los benignos (24%).

Podemos concluir que no hay ningún MT que por sí solo sea el “ideal”, pero la suma de varios, unidos a otras pruebas puede hacernos elevar el porcentaje de acierto diagnóstico.

5.4.2 PRUEBAS DE IMAGEN

▪ Ecografía transvaginal

La imagen ecográfica puede orientarnos hacia su malignidad, cuando asocia la presencia de áreas sólidas, irregulares, heterogéneas, con zonas nodulares o papilares en su interior, septos gruesos intraquísticos o la presencia de vasos sanguíneos abigarrados con un flujo de baja resistencia en su interior, valorados por ecografía con doppler color (Herrmann, 1993). Asimismo, la presencia de ascitis abdominopélvica, la presencia de masas peritoneales o adenopatías también nos harán pensar claramente en la malignidad del proceso. En nuestro estudio la presentación ecográfica más frecuente de los tumores benignos fue el hallazgo como quiste simple o de paraovario en un 60%, aunque en un 10,8% se presentaron como tumoraciones sólidoquísticas con septos gruesos y áreas sólidas irregulares, que son más características de los tumores borderline y malignos.

En el caso de los tumores malignos la forma de presentación ecográfica más frecuente y característica fue la de tumoración septada con presencia de ascitis, en un 90% de los casos y en ningún caso de los benignos. Con ello, podemos comprobar que a solas tampoco es un método totalmente eficaz para el diagnóstico adecuado de las masas pélvicas, aunque en la literatura se refiere un 77% de eficacia diagnóstica (Rustin, 1996). En el estudio multicéntrico europeo de Sokalska et al. (2009) se valoran unos patrones de reconocimiento por expertos ecografistas para realizar un diagnóstico específico de las masas anexiales que se comparó con el diagnóstico histológico específico tras la cirugía, observando un diagnóstico específico basado en hallazgos ecográficos en el 84% de los tumores con una E alta para todos ellos (rango entre el 94 y 100%) y con una S que fue mayor para tumoraciones benignas y más baja para los quistes funcionales, concluyendo que el uso de la evaluación subjetiva de patrones de reconocimiento ecográfico mediante ecografía y doppler es posible llegar a un diagnóstico de certeza en los quistes dermoides, endometriomas e hidrosalpinx; con respecto a otras patologías anexiales no se consiguió el confirmar o excluir el diagnóstico.

En la revisión realizada por Sayasneh et al. (2015a) se valoraron los hallazgos ecográficos característicos de los diferentes tipos de patología ovárica específica que permitieron clasificar correctamente las masas benignas, facilitando la selección de las pacientes con patología ovárica, que pueden no requerir intervención o ser susceptibles de cirugía mínimamente invasiva; concluyendo que la valoración subjetiva

del examinador, de los hallazgos morfológicos y vasculares de una masa usando la ecografía ha mostrado una efectividad elevada en la predicción de la benignidad o malignidad de la masa. Muchas masas tienen características que permiten el diagnóstico fiable de patología específica y más en particular de que está compuesta la masa. Sayasneh et al. (2015b) valoraron la precisión de los hallazgos ecográficos realizada por examinadores con entrenamiento variado siguiendo las definiciones del grupo IOTA, para predecir la patología específica de las masas anexiales y concluyen que la valoración subjetiva realizada por examinadores de Nivel II fue buena para la detección de quistes simples, endometriomas, teratomas maduros, hidrosalpinx, miomas, abscesos tubo-ováricos y cistoadenocarcinomas serosos.

▪ TAC Abdomino-pélvico

Permite descartar la presencia de neoplasias primarias extraováricas, como los gástricos, colorrectales, pancreáticos o de mama, que son tumores que con frecuencia presentan afectación metastásica en la superficie ovárica, para lo cual la TAC es un procedimiento adecuado. Asimismo, permite valorar la extensión peritoneal y extraperitoneal de la enfermedad y ayuda al cirujano en el planteamiento del abordaje quirúrgico posterior (Cannistra et al, 2008).

En nuestro estudio los hallazgos de ascitis y adenopatías y/o masa heterogénea con ascitis y/o presencia de implantes peritoneales fueron más frecuentes en los casos de tumoraciones malignas en comparación con los tumores borderline

La forma de presentación más frecuente de los tumores borderline fue la de masa anexial sólido quística.

En cuanto a la RM y los TBLO, la utilización de la RM podría facilitar el reconocimiento de los TBLO serosos puros, incluyendo el subtipo papilar quístico y el subtipo de superficie papilar con respecto a la ecografía y la TAC que, aunque juegan un papel en el estudio inicial y el estadiaje de los TBLO, respectivamente, muestran una limitación en el contraste de los tejidos blandos en la capacidad de caracterizar los TBLO. (Naqvi et al 2015).

Chen et al. (2014) presenta un modelo para diferenciar entre TBLO y TEO en el que se valoran las siguientes variables: estado menopáusico, el nivel sérico de CA125 prequirúrgico, el diámetro máximo del tumor y la presencia de componente sólido en la ecografía con una S: 94,6% IC95% [0,877-1] y una E: 78,3% IC95%: [0,614-0,952]

para pacientes ≥ 50 años y S: 76% IC95% [0,622-0,903] y E: 60% IC95%: [0,438-0,762] para < 50 años, con lo que concluyen que se puede conseguir diferenciar entre TBLO y TEO mediante los criterios del estado menopáusico, nivel sérico de CA125 y parámetros ecográficos.

- **Resonancia Magnética**

Actualmente es de gran importancia en el diagnóstico y diagnóstico diferencial de masas ováricas (Naqvi et al, 2015; Foti et al, 2015). Nosotros no la hemos incluido en nuestro trabajo debido a su relativamente reciente instalación en nuestro Hospital y ser bajo el número de pacientes con esta exploración en el diagnóstico prequirúrgico.

5.5 RECURRENCIAS

No hubo diferencias significativas en la incidencia de las recurrencias cuando se compararon los tumores borderline y malignos y cuando se agruparon en subtipos histológicos, fue menor en los tumores borderline y en ellos significativamente mayor el tiempo a la recurrencia.

En los TBLO la actitud conservadora será la más solicitada por muchas pacientes, para preservar la fertilidad. En una encuesta Española (Cusidó et al, 2007), se realizó cirugía conservadora en el 45,5% de las mujeres menores de 40 años. El hecho de no extirpar el ovario contralateral no empeora el pronóstico de las pacientes (Tazelaar et al, 1985; Tresserra et al, 1998) aunque con el tratamiento conservador, parece que se incrementa el riesgo de recidiva (Kennedy and Hart, 1996) comparado con la cirugía radical. Zanetta et al (2001a) encuentran un 18,5% de recidivas con tratamiento conservador comparado con un 4,7% con el radical, y Fauvet et al (2005) cifras similares de un 16,6% vs un 4,5%. En los resultados de la Encuesta Nacional (Cusidó et al, 2007) no se encontraron diferencias en la tasa de recidivas en función del tipo de tratamiento, conservador vs radical al igual que Park et al (2009) que encuentran una tasa de recurrencia del 4,9% vs 5,1%. A pesar de ello, aunque la mayoría de los autores describen una mayor tasa de recidiva con el tratamiento conservador, la mayoría de las recidivas se dan en el mismo ovario o en el contralateral pero son fácilmente tratables con cirugía, lo que no confiere un peor pronóstico a estas pacientes. Puesto que la recidiva suele ser de media a los 5 años,

muchas de estas pacientes ya han podido quedarse embarazadas durante este periodo, que es la finalidad de la cirugía conservadora.

En los TEO la actitud buscada es la radicalidad con respecto a conseguir dejar el menor porcentaje de tejido tumoral visible, porque dependiendo de éste y otros factores, se conseguirá una mejor tasa de supervivencia con menores recurrencias, aunque éstas son la norma en esta patología y en ese momento el pronóstico de la enfermedad va a depender de varios factores:

- La respuesta a la QT inicial.
- El intervalo transcurrido desde que finalizó dicho tratamiento hasta la aparición de la recidiva.

En base a ello debemos plantearnos la mejor opción de tratamiento paliativo para la paciente.

En el estudio retrospectivo de Sumin et al. (2015) se estudiaron las características específicas y el pronóstico de recurrencia de las pacientes diagnosticadas y tratadas por un TBLO; donde se vio que de las 130 pacientes con un seguimiento de 65,8 meses, la mitad fueron <40 años en el momento del diagnóstico, un 8,5% presentaron recurrencias, siendo en un 5,4% de ellas en forma de transformación maligna y en un 3,1% como recurrencia en forma de TBLO y fueron detectadas con una mediana de tiempo de 6 y 71 meses después de la cirugía primaria, respectivamente. 9 de las 11 recurrencias aparecieron en mujeres ≤40 años. Todas las recaídas en forma de cáncer se dieron en mujeres premenopáusicas con una mediana de edad de 35 años. A 20 pacientes se les realizó tratamiento conservador mediante cirugía laparoscópica y 5 de ellas sufrieron una recaída de TBLO, con lo cual se concluye que la cirugía laparoscópica reveló tener una influencia significativa en el intervalo libre de enfermedad, pero no fue significativo en la supervivencia global.

5.6 SUPERVIVENCIA

La supervivencia de un paciente con cáncer se estima como la probabilidad acumulada de estar vivo un tiempo determinado desde el diagnóstico, y tiene en cuenta la mortalidad debida al tumor y a todas las demás causas (Micheli et al, 2003; Dickman et al, 1999).

Generalmente las tasas de supervivencia se presentan en un periodo determinado de tiempo que suele ser a los 5 años (también es frecuente a los 3 años y a los 10 años).

Se consideran censurados todos los pacientes vivos con cáncer cuando se realiza el análisis o fallecidos por causa diferente al tumor primario (Carrasco, 1990).

En la literatura la supervivencia global a los 5 años de las pacientes afectas de TEO oscila entre un 45-50% (SEER 2005-2011) (Berek and Hacker, 2000), con un intervalo libre de enfermedad de alrededor del 80% a los 18-24 meses (Sánchez et al, 2005). En nuestro estudio, la supervivencia global a 10 años en todos los casos fue el 59%, siendo del 97% en tumores benignos, 89,6% en tumores borderline y sólo 28,5% en los tumores malignos de ovario.



6. CONCLUSIONES





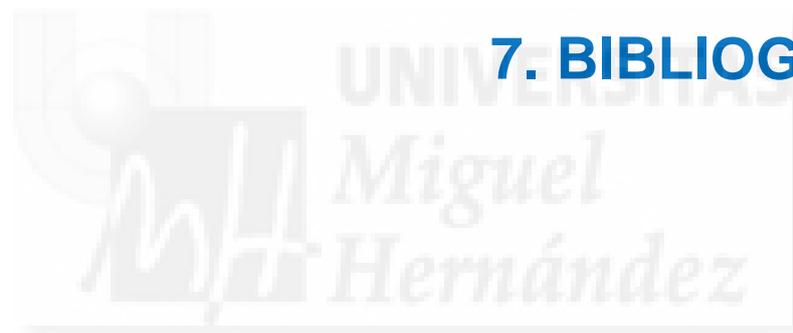
Así pues, de todo lo expuesto y en relación a los objetivos planteados, podemos concluir que:

1. En la mayoría de los tumores epiteliales del ovario no hay manifestaciones clínicas significativas o estas son inespecíficas. Sin embargo, los parámetros analíticos más relacionados con la malignidad tumoral son la velocidad de sedimentación globular (VS) ≥ 22 mm h, el CA-125 ≥ 35 mU/ml (aumentando la sensibilidad si el corte es ≥ 65 , y mucho más si ≥ 500), y el CA 19-9 ≥ 35 (con menos valor). Las diferencias en estos marcadores tumorales elevados entre tumores borderline e invasivos son significativas en los casos de serosos y mucinosos para CA-125 y en los mucinosos para el CA 19-9. Finalmente, los hallazgos de la ecografía transvaginal mostrando tumor anexial sólido-quístico o septos con áreas sólidas e irregulares corresponden a tumores borderline o invasivos, igual que ocurre en los informes del TAC, mientras que la presencia de ascitis, adenopatías o implantes se observa especialmente en estos últimos.
2. Los análisis de sensibilidad y especificidad combinados para edad, postmenopausia, VS, marcadores tumorales y pruebas de imagen muestran que en presencia de una ecografía transvaginal (o TAC) con hallazgos patológicos anexiales, la VS y CA-125 normales aún sugiere presencia de tumor borderline en la mitad de los casos en premenopausia y, con más frecuencia malignidad en la postmenopausia. También hay más probabilidad de malignidad si el CA-125 está aumentado, así como con VS elevada y CA-125 normal. Sin embargo, si ambos análisis están elevados, en la premenopausia, la mitad son tumores borderline y la otra mitad malignos, mientras que en la postmenopausia, el 80% son malignos, aumentando esta tasa con los valores de CA 125 (≥ 500 mU/ml: 100% malignos). Por tanto, el método de "triage" más apropiado para diagnóstico de tumor borderline y maligno del ovario ante masa anexial debería ser la ecografía transvaginal y el análisis de la VS y del CA-125, teniendo muy en cuenta la edad de la mujer y el estado pre o postmenopáusico. En la mujer joven y premenopáusica será más probable el tumor borderline, y en la postmenopausia, el tumor maligno invasivo; todo ello naturalmente relacionado con las curvas de supervivencia, significativamente diferentes entre los tumores borderline (98, 93 y 89% a los 2, 5 y 10 años respectivamente) y los tumores invasivos (62, 45 y 28% también respectivamente).

3. Más del 80% de los tumores ováricos borderline estaban en estadio I, mientras que más del 65% (80% en los serosos) de los malignos invasivos estaban en estadio III/IV cuando se practicó la cirugía. Además, los tumores ováricos borderline (especialmente los del tipo histológico seroso) fueron más frecuentes en mujeres menores de 50 años y premenopáusicas mientras que los malignos (serosos, mucinosos, endometrioides e indiferenciados) fueron más frecuentes en mujeres ≥ 50 años y postmenopáusicas. Las recurrencias fueron más frecuentes en los tumores malignos que en los borderline, pero además el tiempo a la recurrencia fue significativamente menor en los malignos. Y las curvas de supervivencia fueron también peores en los tumores de tipo seroso, endometriode e indiferenciados, y así mismo, en las mujeres mayores de 50 años y postmenopausicas. Finalmente,

4. Las patologías asociadas a tumores epiteliales de ovario con mayor frecuencia fueron la endometriosis (11%, pero siendo del 45% en los tumores de estirpe endometriode y 25% en los de células claras), los miomas (25%) y también el cáncer de endometrio (4,6%) y el de mama (5,8%). La supervivencia fue menor en estos últimos casos que tenían otros canceres asociados, y mejora en los borderline con endometriosis y/o miomas asociados, pero las diferencias no fueron significativas.

7. BIBLIOGRAFÍA





- Acién P. Tratado de obstetricia y ginecología. Vol 2, Ginecología. España: Ediciones Molloy; 2004.
- Acién P, Quereda F, Gómez-Torres MJ. Miomas y endometriosis. Cuad Med Reprod 1999;5:91-98.
- Acién P, Velasco I, Gutierrez M, Martínez-Beltrán M. Aromatase expression in endometriotic tissues and its relationship to clinical analytical findings. Fertil Steril 2007;88:32-38.
- Acién P, Velasco V, Acién MI, Capello C, Vela P. Epithelial ovarian cancers and endometriosis. Gynecol Obstet Invest. 2015; 79:126-35.
- Ahlgren JD, Ellison NM, Gottlieb RJ, Laluna F, Lokich JJ, Sinclair PR, Ueno W, Wampler GL, Teung KY, Alt D, et al. Hormonal palliation of chemoresistant ovarian cancer: three consecutive phase II trials of the Mid-Atlantic Oncology Program. J Clin Oncol. 1993; 11:1957-68.
- Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, Nicol B, Shepherd J, Blake P, Fisher C, Gore ME. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. J Clin Oncol. 1996; 14:2968-75.
- Akesson, Zetterqvist BM, Dahllöf K, Jakobsen AM, Brännström M, Horvath G. Population-based cohort follow-up study of all patients operated for borderline ovarian tumor in western Sweden during an 11-year period. Int J Gynecol Cancer. 2008; 18:453-9.
- Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, Franklin EW, Clarke-Pearson DL, Malviya VK, DuBeshter B. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N Eng J Med. 1996; 335:1950-5.
- American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. J Clin Oncol. 2003; 21:2397-406.
- Annegers JF, Strom H, Decker DG, Dockerty MB, O'Fallon WM. Ovarian cancer: incidence and case-control study. Cancer. 1979;43:723-9
- Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Burger RA. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Eng J Med. 2006; 354:34-43.
- Aure JC, Hoeg K, Kolstad P. Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma. Long-term follow-up of 990 cases. Obstet Gynecol. 1971;37:1-9.
- Baak JP, Wisse-Brekelmans EC, Langley FA, Talerman A, Delemarre JF. Morphometric data to FIGO stage and histological type and grade for prognosis of ovarian tumours. J Clin Pathol. 1986; 39:1340-6.
- Barber HR. Ovarian cancer: diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol. 1984; 150:910-16.
- Bast RC Jr, Knapp RC. Use of the CA125 antigen in diagnosis and monitoring of ovarian carcinoma. Euro J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1985; 19:354-6.
- Bast RC Jr., Jacobs I, Berchuck A. Malignant transformation of ovarian epithelium. J Natl Cancer Inst. 1992; 84:556-8.
- Bast RC Jr, Boyer CM, Jacobs I, Xu FJ, Wu S, Wiener J, Kholer M, Berchuck A. Cell growth regulation in epithelial ovarian cancer. Cancer. 1993; 71(Supp 4):1597-601.

- Behbakht K, Randall TC, Benjamin I, Morgan MA, King S, Rubin SC. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1998; 70:255-8.
- Bell DA. Ovarian Surface Epithelial-Stromal Tumors. *Hum Pathol.* 1991; 22:750-762.
- Bell DA. Flow cytometry of ovarian neoplasms. *Curr Top Pathol.* 1992; 85:337-56.
- Bell DA, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol.* 1990; 21:397-403.
- Bell DA, Scully RE. Early de novo ovarian carcinoma. A study of fourteen cases. *Cancer.* 1994; 73:1859-64.
- Bell DA, Longacre TA, Prat J, Khon EC, Soslow RA, Ellenson LH, Malpica A, Stoler MH, Kurman RJ. Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: Workshop perspectives. *Hum Pathol.* 2004; 35:934-48.
- Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, Rose GS, Spirtos NM; Gynecologic Oncology Group. 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; 102:432-9.
- Beral V, Fraser P, Chilvers C. Does pregnancy protect against ovarian cancer? *Lancet.* 1978; 1:1083-7.
- Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet.* 1988; 2:1331-5.
- Berek JS, Hacker NF. Epithelial ovarian cancer. Lippincott Williams & Wilkins eds. *Practical gynecologic oncology*, 3rd ed. Philadelphia: 2000. pp 457-522.
- Berek JS, Schultes BC, Nicodemus CF. Biologic and immunologic therapies for ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21:168s-174s.
- Bichel P, Jakobsen A. A new histologic grading index in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 1989; 8:145-55.
- Bonfrer JMG, Duffy MJ; Radtke O et al. Tumour markers in gynaecological cancers--EGTM recommendations. European Group on Tumor Markers. *Anticancer Res.* 1999; 19:2807-10.
- Bonome T, Lee JY, Park DC, Radonovich M, Pise-Masison C, Brady J, Gardner GJ, Hao K, Wong WH, Barrett JC, Lu KH, Sood AK, Gershenson DM, Mok SC, Birrer MJ. Expression profiling of serous low malignant potential, low-grade and high-grade tumors of the ovary. *Cancer Res.* 2005; 65:10602-12.
- Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, Boothby RA, Horowitz IR. Evaluation of monoclonal humanized anti-Her 2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2003; 21:283-90.
- Booth M, Beral V, Smith P. Risk factors for ovarian cancer: a case-control study. *Br J Cancer.* 1989; 60:592-8.
- Bowman A, Gabra H, Langdon SP, Lessells A, Stewart M, Young A, Smyth JF. CA 125 response is associated with estrogen receptor expression in a phase II

- trial of letrozole in ovarian cancer: identification of an endocrine-sensitive subgroup. *Clin Cancer Res.* 2002; 8:2233-9.
- Boyd J, Rubin SC. Hereditary ovarian cancer: molecular genetics and clinical implications. *Gynecol Oncol.* 1997; 64:196-206.
 - Brioschi PA, Irion O, Bischof P, Bader M, Forni M, Kauer F. Serum CA125 in epithelial ovarian cancer. A longitudinal study. *Br J Obst Gynaecol.* 1987; 94:196-201.
 - Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002; 20:1248-59.
 - Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvis and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1991; 40:103-6.
 - Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20:1319-30.
 - Buttin BM, Herzog TJ, Powell MA, Rader JS, Mutch DG. Epithelial ovarian tumors of low malignant potential: the role of microinvasion. *Obstet Gynecol.* 2002; 99:11-7.
 - Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol.* 2007; 25:2928-37.
 - Caduff RF, Svoboda-Newman SM, Bartos RE, Ferguson AW, Frank TS. Comparative analysis of histologic homologues of endometrial and ovarian carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22:319-26.
 - Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Eng J Med.* 2004; 351:2519.
 - Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. En: De Vita Jr, Vincent T/Lawrence, Theodore S/ Rosenberg, Steven A. De Vita, Hellman and Rosenberg's *Cancer Principles & Practice of Oncology.* Vol 2. 8th ed. USA: Lippincot Williams & Wilkins; 2008. pp 1568-94.
 - Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med.* 1994; 121:124-32.
 - Carrasco JL. El análisis estadístico de la supervivencia. Madrid. Editorial ciencia 3, S.A., 1990.
 - Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roy S, Ross RK, Henderson BE. "Incessant ovulation" and ovarian cancer. *Lancet.* 1979; 2:170-3.
 - Chan JK, Kapp DS, Shin JY, Osann K, Leiserowitz GS, Cress RD, O'Malley C. Factors associated with the suboptimal treatment of women less than 55 years of age with early-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008; 108:95-9.
 - Chen J, Chang C, Huang HC, Chung YC, Huang HJ, Liou WS, Chiang AJ, Teng NN. Differentiating between borderline and invasive malignancies in ovarian tumors using a multivariate logistic regression model. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015; 54:398-402.
 - Chew S, Tham KF, Ratnam SS. A series of ovarian clear cell and endometrioid carcinoma and their association with endometriosis. *Singapore Med J.* 1997; 38:289-91.

- Cho RC. Molecular Biology. En: Robert J. Kurma/Lora Hedrick Ellenson/Brigitte M. Ronnett. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 1994. pp.1163-1198.
- Cramer DW, Hutchinson GB, Welch WR, Scully RE, Knapp RC. Factors affecting the association of oral contraceptive and ovarian cancer. N Eng J Med. 1982a; 307:1047-51.
- Cramer DW, Welch WR, Scully RE, Wojciechowski CA. Ovarian cancer and talc: a case-control study. Cancer. 1982b; 50:372-6.
- Cramer DW, Welch WR, Cassells S, Scully RE. Mumps, menarche, menopause, and ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. 1983; 147:1-6.
- Crispens MA, Bodurka D, Deavers M, Lu K, Silva EG, Gershenson DM. Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential. Obstet Gynecol. 2002; 99:3-10.
- Cuatrecasas M, Villanueva A, Matias-Guiu X, Prat J. K-ras mutations in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic and molecular study of 95 cases. Cancer. 1997; 79:1581-6.
- Cusidó, Balagueró L, Hernandez G, Falcón O, Rodríguez-Escudero FJ, Vargas JA, Vidart JA, Zamora L, Monera M, Alonso A; Section of Gynecologic Oncology and Breast Pathology of Spanish Federation of Gynecologic Oncology (SEGO). Results of the national survey of borderline ovarian tumors in Spain. Gynecol Oncol. 2007; 104:617-22.
- Deavers MT, Gershenson DM, Tortolero-Luna G, Malpica A, Lu KH, Silva EG. Micropapillary and cribriform patterns in ovarian serous tumors of low malignant potential: a study of 99 advanced-stage cases. Am J Surg Pathol. 2002; 26:1129-41.
- Dickman PW, Hakulinen T, Luostarinen T, Pukkala E, Sankila R, Soderman B, Teppo L. Survival of cancer patients in Finland 1955-1994. Acta Oncol. 1999; 38(Suppl 12):1:103.
- Eichhorn JH, Bell DA, Young RH, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform pattern: a study of 40 cases and comparison with 44 cases without this patterns. Am J Surg Pathol. 1999; 23:397-409.
- Enomoto T, Fujita M, Inoue M, Tanizawa O, Nomura T, Shroyer KR. Analisis of clonality by amplification of short tandem repeats. Diagn Mol pathol. 1994; 3:292-7.
- Fathalla MF. Incessant ovulation-a factor in ovarian neoplasia? Lancet. 1971; 2:163.
- Fathalla MF. Incessant ovulation and ovarian cancer – a hypothesis re-visited. Facts View Vis Obygn. 2013; 5:292-7.
- Ferrazzi E, Lissoni AA, Dordoni D, Berlanda N, Mezzopane R, Lissoni AA. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison of five scoring systems in a multicenter study. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997; 10:192-7.
- Foti PV, Attinà G, Spadola S, Caltabiano R, Farina R, Palmucci S et al. MR imaging of ovarian masses: classification and differential diagnosis. Insights Imaging. 2015; published online: 16 Dec 2015. DOI: 10.1007/s13244-015-0455-4.

- Fusté P. Tumores borderline de ovario. En: Pahisa y Torné Directores Ginecología Oncológica. Cursos CLINIC de Formación Continuada en Obstetricia y Ginecología. Barcelona: Ergon; 2011.
- Gajweski WH, Fuller AF Jr, Pastel-Ley C, FLOTte TJ, Bell DA. Prognostic significance of DNA content in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 53:5-12.
- Gallion HH, Pieretti M, DePriest PD, van Nagell JR Jr. The molecular basis of ovarian cancer. *Cancer*. 1995; 76:1992-7.
- Geppert M, Smyczek-Gargya B. Morphologic criteria for the prognosis of serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Obstet Invest*. 1995; 39:136-40.
- Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer*. 1990; 65:578-85.
- Gershenson DM, Silva EG, Tortolero-Luna G, Levenback C, Morris M, Tornos C. Serous borderline tumors of the ovary with noninvasive peritoneal implants. *Cancer*. 1998a; 83:2157-63.
- Gershenson DM, Silva EG, Levy L, Burke TW, Wolf JK, Tornos C. Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer*. 1998b; 82:1096-103.
- Gertig DM, Hunter DJ, Cramer DW, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hankinson SE. Prospective study of talc use and ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92:249-52.
- Gilks CB, Alkushi A, Yoe JJ, Lanvin D, Ehlen TG, Miller DM. Advanced stage serous borderline tumors of the ovary: a clinicopathological study of 49 cases. *Int J Gynecol Pathol*. 2003; 22:29-36.
- Godwin AK, Testa JR, Hamilton TC. The biology of ovarian cancer development. *Cancer*. 1993; 71:530-6.
- Grann VR, Jacobson JS, Thomason D, Hershman D, Heitjan DF, Neugut AI. Effect of prevention strategies on survival and quality-adjusted survival of women with BRCA1/2 mutations: an update decision analysis. *J Clin Oncol*. 2002; 20:2520-9.
- Greene FL, Compton CC, Fritz AG, Shah J, Winchester DP. *Gynecologic Sites. AJCC Cancer Staging Atlas*. 6th ed. USA: Springer; 2007. pp 265-72.
- Greggi S, Genuardi M, Benedetti-Panici P, Cento R, Scambia G, Neri G, Mancuso S. Analysis of 138 consecutive ovarian cancer patients: incidence and characteristics of familial cases. *Gynecol Oncol*. 1990; 39:300-4.
- Gross TP, Schlesselman JJ. The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1994; 83:419-24.
- Gungor T, Cetinkaya N, Yalcin H, Ozdal B, Ozgu E, Baser E, Yilmaz N, Caglar M, Zergeroglu S, Erkaya S. Retrospective evaluation of borderline ovarian tumors: single center experience of 183 cases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15:6749-54.
- Haapasalo H, Collan Y, Seppä A, Gidlund AL, Atkin NB, Pesonen E. Prognostic value of ovarian carcinoma grading methods—a method comparison study. *Histopathology*. 1990; 16:1-7.
- Halila H; Stenman UH; Seppala M. Ovarian cancer antigen CA125 levels in pelvic inflammatory disease and pregnancy. *Cancer*. 1986; 57:1327-9

- Harlow BL, Weiss NS, Roth GJ, Chu J, Daling JR. Case-control study of borderline ovarian tumors: reproductive history and exposure to exogenous female hormones. *Cancer Res.* 1988; 48:5849-52.
- Harris R, Whittemore AS, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. III Epithelial tumors of low malignant potential in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol.* 1992; 136:1204-11.
- Hart WR. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy (carcinomas of low malignant potential). *Hum Pathol.* 1997; 8:541-9.
- Hartge P, Schiffman MH, Hoover R, McGowan L, Leshner L, Norris HJ. A case-control study of epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161:10-6.
- Hartmann LC, Podratz KC, Keeney GL, Kamel NA, Edmonson JH, Grill JP, Su JQ, Katzmann JA, Roche PC. Prognostic significance of p53 immunostaining in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1994; 12:64-9.
- Hayes DF. Biomarkers. En: De Vita VT Jr/Lawrence TS/Rosemberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology.* Volumen 2. Ed 8th. Lippincott Williams and Wilkins: USA; 2008. pp 779-80.
- Herrmann UJ. Sonographic patterns of ovarian tumors. *Clin Obstet Gynecol.* 1993; 36:375-83.
- Hogdall EV, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer J, Jarle Christensen I, Gayther S, Jacobs IJ, Hodgall CK. Protein expression levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in Danish ovarian cancer patients: from the Danish "MALOVA" ovarian cancer study. *Pathology.* 2008; 40:487-92.
- Hogg R, Scurry J, Kim SN, Friedlander M, Hacker N. Microinvasion links ovarian serous borderline tumor and grade 1 invasive carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007; 106:44-51.
- Holtz F, Hart WR. Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 27 cases. *Cancer.* 1982; 50:2438-47.
- Hoskins WJ. The influence of cytoreductive surgery on progression-free interval and survival in epithelial ovarian cancer. *Baillieres Obstet and Gynaecol.* 1989; 3:59-71.
- Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecological Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47:159-66.
- Isola J, Kallioniemi OP, Korte JM, Wahlström T, Aine R, Helle M, Helin H. Steroid receptors and Ki67 reactivity in ovarian cancer and in normal ovary: correlation with DNA flow cytometry, biochemical receptor assay, and patient survival. *J Pathol.* 1990; 162:295-301.
- Jacobs I, Bast RC Jr. The CA125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Human Reprod.* 1989; 4:1-12
- Jacobs I, Davies AP, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A, Grudzinskas JG, Oram D. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA125 measurement and ultrasonography. *BMJ.* 1993; 306:1030-4.

- Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Woolas R, Jeyarajah AR, Sibley K, Lowe DG, Oram DH. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 353:1207-10.
- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2002; 52:23-47.
- Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European community and its member states. *Eur J Cancer*. 1990; 26:1167-256.
- Jones MB. Borderline ovarian tumors: current concepts for prognostic factors and clinical management. *Clin Obstet Gynecol*. 2006; 49:517-25.
- Kacinski BM, Mayer AG, King BL, et al: NEU protein overexpression in benign, borderline and malignant ovarian neoplasms: *Gynecol Oncol*. 1992; 44: 245-53.
- Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, et al: Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20: 449-462.
- Kaern J, Tropé CG, Kristensen GB, Tveit KM, Pettersen EO. Evaluation of deoxyribonucleic acid ploidy and S-Phase fraction as prognostic parameters in advanced epithelial ovarian carcinoma: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170:479-87.
- Karlan BY, Markman MA, Eifel PJ, Ovarian cancer. En: DeVita VT/Hellman S/Rosenberg SA. *Cancer: Principles and practice of Oncology*. 7th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. pp 1364-93.
- Karlsen MA, Hogdall EV, Christensen IJ, Borgfeldt C, Kalapotharakos G, Zdrzilova-Dubska L, Chovanec J, Lok CA, Stiekma A, Mutz-Dehbalaiie I, Rosenthal AN, Moore EK, Schodin BA, Sumpaico WW, Sundfeldt K, Kristjansdottir B, Zapardiel I, Hogdall CK. A novel diagnostic index combining HE4, CA125 and age may improve triage of women with suspected ovarian cancer – An international multicenter study in women with an ovarian mass. *Gynecol Oncol*. 2015; 138:640-6.
- Kauff ND, Pérez-Segura P, Robson ME, Scheuer L, Siegel B, Schluger A, et al. Incidence of non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in high risk Ashkenazi breast and ovarian cancer families. *J. Med Genet*. 2002a; 39:611-4
- Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, Ellis NA, Boyd J, Borgen PI, Barakat RR, Norton L, Castiel M, Nafa K, Offit K. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Eng J Med*. 2002b; 346:1609-15.
- Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). A long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer*. 1996; 78:278-86.
- Khoo SK, Battistutta D, Hurst T, Sanderson B, Ward BG, Free K. The prognostic value of clinical, pathologic and biologic parameters in ovarian cancer. *Cancer*. 1993; 72:531-7.
- King BL, Carcangiu ML, Carter D, Kiechle M, Pfisterer J, Pfliederer A, Kacinski BM. Microsatellite instability in ovarian neoplasms. *Br J Cancer*. 1995; 72:376-82.

- King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003; 302:643-6.
- Kline RC, Wharton JT, Atkinson EN, Burke TW, Gershenson DM, Edwards CL. Endometrioid carcinoma of the ovary: retrospective review of 145 cases. *Gynecol Oncol*. 1990; 39:337-46.
- Kurman RJ, Shih IeM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol*. 2008; 27:151-60.
- Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34: 433-43.
- Kurman RJ, Visvanathan K, Roden R, Wu TC, Shih IeM. Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease based on a new model of carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198:351-6.
- La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev*. 2016; Jan 1.
- La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A. Oral contraceptive use and the risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*. 1984; 50: 31-4.
- Lavin PT, Knapp RC, Malkasian G et al. CA125 for the monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy. *Obstet Gynecol*. 1987; 69:223-7.
- Lawrence WD, Papas-Corden P. Pathology of ovarian carcinoma. En: Blackledge GRP/Jordan JA/Shingleton HM. *Textbook of gynecologic oncology*. Philadelphia: Saunders; 1991. pp 114-50.
- Leake JF, Rader JS, Woodruff JD, Rosenshein NB. Retroperitoneal lymphatic involvement with epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol*. 1991; 42:124-30.
- Leary JA, Doris CP, Boltz EM, Hpughton CR, Kefford RF, Friedlander ML. Investigation of loss of heterozygosity at specific loci on chromosomes 3p, 6q, 11p, 17p and 17q in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 1993; 3:293-8.
- Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with "pseudomixoma peritonei". *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1447-64.
- Loizzi V, Selvaggi L, Leone L, Latorre D, Scardigno D, Magazzino F, Cormio G. Borderline epithelial tumors of the ovary: Experience of 55 patients. *Oncol Lett*. 2015; 9:912-4.
- Ludescher C, Weger AR, Lindholm J, Oefner D, Hausmaninger H, Reitsamer R, Mikuz G. Prognostic significance of tumor cell morphometry, histopathology, and clinical parameters in advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 1990; 9:343-51.
- Ludovisi M, Foo X, Mainenti S, Testa AC, Arora R, Jurkovic D. Ultrasound diagnosis of serous surface papillary borderline ovarian tumors: a case series with a review of the literature. *J Clin Ultrasound*. 2015; 43:573-7.
- Lurain JR and Piver MS. Familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1979; 8:185-92.

- Lynch HT, Harris RE, Guirgis HA, Maloney K, Carmody LL, Lynch JF. Familial association of breast/ovarian carcinoma. *Cancer*. 1978; 41:1543-9.
- Lynch HT, Watson P, Bewtra C, Conway TA, Hippee CR, Kaur P, Lynch JF, Ponder BA. Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at diagnosis. *Cancer*. 1991; 67:1460-6.
- Lynch HT, Watson P, Lynch JF, Conway TA, Fili M. Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at onset. *Cancer*. 1993; 71(Suppl 2):573-81.
- Malkasian GD Jr, Melton LJ 3rd, O'Brien PC, Greene MH. Prognostic significance of histologic classification and grading of epithelial malignancies of the ovary. *Am J Obstet Gynecol*. 1984; 149:274-84.
- Malkasian GD Jr, Knapp RC, Lavin PT, et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 159:341-6.
- Manchul LA, Simm J, Levin W, Fyles AW, Dembo AJ, Pringle JF, Rawlings GA, Sturgeon JF, Thomas GM. Borderline epithelial ovarian tumors: A review of 81 cases with an assessment of the impact of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992; 22:867-74.
- Markman M, Lewis JL Jr, Saigo P, Hakes T, Rubin S, Jones W, Reichman B, Curtin J, Barakat R, Almadrones L et al. Impact of age on survival of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1993; 49:236-9.
- Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, Wadler S, Sickel J. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2001; 19:1001-7.
- Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of ovarian carcinomas. *Virchow Arch*. 1998; 433:103-11.
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996; 334:1-6.
- Meyer T, Rustin GJ. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2000; 82:1535-8.
- Micci F, Haugom L, Ahlquist T, Andersen HK, Abeler VM, Davidson B, Trope CG, Lothe RA, Heim S. Genomic aberrations in borderline ovarian tumors. *J Transl Med*. 2010; 8:21.
- Micheli A, Baili P, Quinn M, Mugno E, Capocaccia R, Grosclaude P. Life expectancy and cancer survival in the EURO CARE-3 cancer registry areas. *Ann Oncol*. 2003; 14(Suppl 5):v28-40.
- Mills PK, Riordan DG, Cress RD, Young HA. Perineal talc exposure and epithelial ovarian cancer risk in the Central Valley of California. *Int J Cancer*. 2004; 112:458-64.

- Mok SC, Bell DA, Knapp RC, Fishbaugh PM, Welch WR, Muto MG, Berkowitz RS, Tsao SW. Mutation of K-ras protooncogene in human ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. *Cancer Res.* 1993; 53:1489-92.
- Molina R, Ojeda B, Filella X y cols. A prospective study of tumor markers CA125 and CA19.9 in patients with epithelial ovarian carcinomas. *Tumour Biol.* 1992; 13: 278-86.
- Moore RG, McMeekin DS; Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009; 112:40-6.
- Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203:228.e1-6.
- Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility. *Eur J Cancer.* 2006; 42:149-58.
- Naqvi J, Nagaraju E, Ahmad S. MRI appearances of pure epithelial papillary serous borderline ovarian tumors. *Clin Radiol.* 2015; 70:424-32.
- Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Sevin BU, Penalver M, Steren A. National survey of ovarian carcinoma VI: Critical assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system. *Cancer.* 1993; 72:3007-11.
- NIH Consensus Conference: Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA.* 1995; 273:491-7.
- Oh S, Kim R, Lee YK, Kim JW, Park NH, Song YS. Clinicopathological aspects of patients with recurrence of borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol Sci.* 2015; 58:98-105.
- Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, Park RC. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol.* 1991; 9:1138-50.
- Oncoguía SEGO: Cancer Epitelial de ovario, trompa y peritoneo 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.
- Oral E, Ilvan S, Tustas E, Korbeyli B, Base T, Demirkiran F, Arvas M, Kosebay D. Prevalence of endometriosis in malignant epithelial ovary tumours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 109:97-101.
- Osterberg L, Akesson M, Levan K, Partheen K, Zetterqvist BM, Brännström M, Horvath G. Genetic alterations of serous borderline tumors of the ovary compared to stage I serous ovarian carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006; 167:103-8.
- Ozols RF, Garvin AJ, Costa J, Simon RM, Young RC. Advanced ovarian cancer: correlation of histologic grade with response to therapy and survival. *Cancer.* 1980; 45:572-81.
- Ozols RF, Rubin SC, Dembo AJ, Robboy S. Epithelial ovarian cancer. En: Hoskins WJ/Perez CA/Young RC. Principles and practice of gynecologic oncology. Philadelphia: Lippincott; 1992. pp 731-81.

- Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R; Gynecologic Oncology Group. 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; 21:3194-200.
- Palacios J, Gamallo C. Mutations in the B-catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinoma. *Cancer Res*. 1998; 58:1344-7.
- Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Del Negro S, Manguso F, Marconi D, Tolino A, Zullo F. Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2007; 22:578-85.
- Parazzini F, La Vecchia C, Negri E. Risks and benefits of the contraceptive pill. A review of the results of an Italian study. *Int J Epidemiol*. 1991; 20:871-7.
- Park, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecol Oncol*. 2009; 113:75-82.
- Pascual MA. Diagnóstico ecográfico del cáncer de ovario. Posibilidades de cribado. En XVIII Curso Intensivo de Formación Continuada. Workshop FIGO on: Ginecología Oncológica y Patología Mamaria. Laila, Xercavins y Ponce Directores. Ergon. 2011.
- Pejovic T. Genetic changes in ovarian cancer. *Ann Med*. 1995; 27:73-8.
- Piver MS, Mettlin CJ, Tsukada Y, Nasca P, Greenwald P, McPhee ME. Familial ovarian cancer registry. *Obstet Gynecol*. 1984; 64:195-9.
- Piver MS, Goldberg JM, Tsukada Y, Mettlin CJ, Jishi MF, Natarajan N. Characteristics of familial ovarian cancer: a report of the first 1,000 families in the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1996; 17:169-76.
- 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; 26:1111-28.
- Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2003; 104:228-32.
- Ries LA. Ovarian cancer. Survival and treatment differences by age. *Cancer*. 1993; 71(2 Suppl):524-9.
- Risch HA, Marrett LD, Howe GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol*. 1994; 140:585-97.
- Rose DP, Boyar AP, Wynder EL. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate and colon and per capita food consumption. *Cancer*. 1986; 58:2363-71.
- Rosenberg L, Saphiro S, Slone D, Kaufman DW, Helmrich SP, Miettinen OS, Stolley PD, Rosenshein NB, Schottenfeld D, Engle RL Jr. Epithelial ovarian cancer and combination oral contraceptives. *JAMA*. 1982; 247: 3210-2.
- Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, Takahashi H, Morgan MA, LiVolsi VA, Berchuck A, Muto MG, Garber JE, Weber BL, Lynch HT, Boyd J. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med*. 1996; 335:1413-6.

- Russell P. The pathological assessment of ovarian neoplasms. III: The malignant “epithelial” tumours. *Pathology*. 1979; 11:493-532.
- Russell P. Surface Epithelial-Stromal Tumors of the Ovary. En Kurman JR. Blaustein's *Pathology of the Female Genital Tract*. 4a ed. New York: Springer-Verlag; 1994. pp 705-782.
- Rustin GJ: The clinical value of tumour markers in the management of ovarian cancer. *Ann Clin Biochem*. 1996; 33:284-9.
- Rustin GJ, Gennings JN, Nelstrop AE, Mahmoudi M, Meyer T. Use of CA 125 to predict survival of patients with ovarian carcinoma. North Thames Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1989; 7:1667-1671.
- Rutgers JK, Lawrence WD. A small organ takes center stage: selected topics in fallopian tube pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 2014; 33:385-92.
- Sánchez Muñoz A, González Martín A, Mendiola Fernández C. Factores pronósticos en el carcinoma epitelial de ovario. En: Gonzalez Baron M et al. *Factores Pronósticos en Oncología*. 2a ed. España: McGraw Hill; 2005. pp 140-141.
- Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, et al: Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. *Br J Cancer* 2013; 108: 2448-2454.
- Sayasneh A, Ekechi C, Ferrara L, Kaijser J, Stalder C, Sur S et al. The characteristic ultrasound features of specific types of ovarian pathology (review). *Int J Oncol*. 2015a; 46:445-58.
- Sayasneh A, Kaijser J, Preisler J, Smith AA, Raslan F, Johnson S et al. Accuracy of ultrasonography performed by examiners with varied training and experience in predicting specific pathology of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015b; 45:605-12.
- Scully RE, Bell DA, Abu-Jawden GM. Update on early ovarian cancer and cancer developing in benign ovarian tumors. En: Mason P/Sharp F/Blacket T/Berek J/EDS. *Ovarian cancer, biological and therapeutic challenges*. London: Chapman and Hall; 1994. p. 139-44.
- Scully RE, Young RH, Clement PB. *Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament*: Armed Forces Institute of Pathology. 1998.
- Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20:1331-45.
- Seidman JD, Sherman ME, Kurman RJ. Recurrent serous borderline tumors of the ovary. *Int J Gynecol Pathol*. 1998; 17:387-9.
- Selvaggi SM. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124:477.
- Sevelde P, Vavra N, Schemper M, Salzer H. Prognostic factors for survival in stage I epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 1990; 65:2349-52.
- Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, HAsumi K, Akiyama F, Silverberg. Towards the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. I. Prognostic significance of histopathologic features—problems involved in the architectural grading system. *Gynecol Oncol*. 1998;70:2-12.

- Shu XO, Brinton LA, Gao YT, Yuan JM. Population-based case-control study of ovarian cancer in Shanghai. *Cancer Res.* 1989; 49:3670-4.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65:5-29.
- Silva EG, Gershenson DM. Standardized histologic grading of epithelial ovarian cancer: elusive after all these years. *Gynecol Oncol.* 1998; 70:1-4.
- Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol.* 2000;19 :7-15.
- Singer G, Stöhr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao DF, Wang TL, Kurman RJ, Shih IeM. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29:218-24.
- Slomovitz BM, Caputo TA, Gretz HF 3rd, Economos K, Tortiriello DV, Schollosshauer PW, Baergen RN, Isacson C, Soslow RA. A comparative analysis of 57 serous borderline tumors with and without a noninvasive micropapillary component. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26:592-600.
- Smith E, Daly B, Xu X-Xi. A mechanism for Cox-2 inhibitor anti-inflammatory activity in chemoprevention of epithelial cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13:144-5.
- Smith Sehdev AE, Sehdev PS, Kurman RJ. Noninvasive and invasive micropapillary (low-grade) serous carcinoma of the ovary: A clinicopathologic analysis of 135 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27:725-36.
- Sokalska A, Timmerman D, Testa AC, Van Holsbeke C, Lissoni AA, Leone FP et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34:462-70.
- Soliman PT, Slomovitz BM, Bdraddus RR, Sun CC, Oh JC, Eifel PJ, Gershenson DM, Lu KH. Synchronous primary cancer of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol.* 2004; 94:456-62.
- Song T, Lee YY, Choi CH, Kim TJ, Lee JW, Bae DS, et al. Histologic distribution of borderline ovarian tumors worldwide: a systematic review. *J Gynecol Oncol* 2013;24:44-51.
- Sorbe B, Frankendal B, Veress B. Importance of histologic grading in the prognosis of epithelial ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1982; 59:576-82.
- Spentzos D, Levine DA, Ramoni MF et al. Gene expression signature with independent prognostic significance in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22:4700-10.
- Spentzos D, Levine DA, Kolia S et al. Unique gene expression profile based on pathologic response in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23:7911-8.
- Stadel BV. The etiology and prevention of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1975; 123: 772-4.
- Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, Babaian R, Bast RC Jr, Dowell B, Esteva FJ, Haglund C, Harbeck N, Hayes DF, Holten-Andersen M, Klee GG, Lamerz R, Looijenga LH, Molina R, Nielsen HJ, Rittenhouse H, Semjonow A, Shih IeM, Sibley P, Sölétormos G, Stephan C, Sokoll L, Hoffman BR, Diamandis EP; National Academy of Clinical

- Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast and ovarian cancers. *Clin Chem*. 2008; 54:e11-79.
- Tai YT, Lee S, Niloff E, weisman C, Strobel T, Cannistra SA. BAX protein expression and clinical outcome in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1998; 16:2583-90.
 - Takeda T, Banno K, Okawa R, Yanokura M, Iijima M, Irie-Kunitomi H, et al. ARID1A gene mutation in ovarian and endometrial cancers (Review). *Oncol Rep* 2016; 35:607-13.
 - Tazelaar HD, Bostwick DG, Ballon SC, Hendrickson MR, Kempson RL. Conservative treatment of borderline tumors. *Obstet Gynecol*. 1985; 66:417-22.
 - Testa A, Kaijser J, Wynants L, et al: Strategies to diagnose ovarian cancer: new evidence from phase 3 of the multicentre international IOTA study. *Br J Cancer* 2014;111: 680-688.
 - Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I; International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:500-5.
 - Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, et al: Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010a; 341: c6839.
 - Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, et al: Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010b; 36: 226-234.
 - Tinelli FG, Tinelli R, La Grotta F, Tinelli A, Cicinelli E, Schönauer MM. Pregnancy outcome and recurrence after conservative laparoscopic surgery for borderline ovarian tumors. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86:81-7.
 - Tinelli R, Tinelli A, Tinelli FG, Cicinelli E, Malvasi A. Conservative surgery for borderline ovarian tumours: a review. *Gynecol Oncol*. 2006; 100:185-91.
 - Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2003; 101:885-91
 - Tresserra F, Grases PJ, Labastida R, Ubeda A. Histological features of contralateral ovary in patients with unilateral ovarian cancer: a case control study. *Gynecol Oncol*. 1998; 71(3):437-41.
 - Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy 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.
 - Tropé CG, Abeler V, Baekelandt M, Kaern J. DNA ploidy in epithelial ovarian cancer: an independent prognostic factor. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2000; 120:43-9.
 - Tzonou A, Day NE, Trichopoulos D, Walker A, Saliaraki M, Papapostolou M, Polychronopoulou A. The epidemiology of ovarian cancer in Greece: a case-control study. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1984; 20:1045-52.

- Ushijima K, Kawano K, Tsuda N, Nishio S, Terada A, Kato H. Epithelial borderline ovarian tumor: Diagnosis and treatment strategy. *Obstet Gynecol Sci.* 2015; 58:183-7.
- Van der Zee AG, Hollema H, Suurmeijer AJ et al. Value of P-glycoprotein, glutathione S-transferase pi, c-erbB-2, and p53 as prognostic factors in ovarian carcinomas. *J Clin Oncol.* 1995; 13:70-8.
- Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of the literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:349-71.
- Vessey M, Metcalfe A, Wells C, et al. Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts and oral contraceptives. *Br Med J.* 1987; 294:1518-20.
- Walker JL, Powell CB, Chen LM, Carter J, Bae Jump VL, Parker LP, et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer* 2015; epub.
- Watson P, Bützow R, Lynch HT, Mecklin JP, Järvinen HJ, Vasen HF, Madlensky L, Fidalgo P, Bernstein I; International Collaborative Group on HNPCC. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol.* 2001; 82:223-8.
- Willet WC, Bain C, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer. *Cancer.* 1981; 48:1684-7.
- Wong C, Hempling RE, Piver MS, Natarajan N, Mettlin CJ. Perineal talc exposure and subsequent epithelial ovarian cancer: a case-control study. *Obstet Gynecol.* 1999; 93:372-6.
- Wynder EL, Dodo H, Barber HR. Epidemiology of cancer of the ovary. *Cancer.* 1969; 23:352-70.
- Xu Y, Zhong R, He J, Ding R, Lin H, Deng Y et al. Modification of cut-off values for HE4, CA125 and the ROMA algorithm for early-stage epithelial ovarian cancer detection: Results from 1021 cases in South China. *Clin Biochem.* 2015; epub.
- Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis and mortality. *Cancer,* 1993; 71(2 Suppl):517-23.
- Yinon Y, Beiner ME, Gotlieb WH, Korach Y, Perri T, Ben-Baruch G. Clinical outcome of cystectomy compared with unilateral salpingo-oophorectomy as fertility sparing treatment of borderline ovarian tumors. *Fertil Steril.* 2007; 88:479-84.
- Young RH. A brief history of the pathology of the gonads. *Mod Pathol.* 2005; 18(Suppl 2):S3-17.
- Young RH, Gilks CB, Scully RE. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei: A clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:415-29.
- Zaino RJ, Unger ER, Whitney C. Synchronous carcinomas of the uterine corpus and ovary. *Gynecol Oncol.* 1984; 19:329-335.
- Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest in persistence, recurrence and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2001a; 19:2658-64.

- Zanetta G, Rota S, Lissoni A, Meni A, Brancatelli G, Buda A. Ultrasound, physical examination and CA 125 measurement for detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2001b; 81:63-6.
- Zhao SH, Qiang JW, Zhang GF, et al. Diffusion-weighted MR imaging for differentiating borderline from malignant epithelial tumours of the ovary: pathological correlation. *Eur Radiol* 2014;24:2292-9.





AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT

DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - SANT JOAN D'ALACANT
HOSPITAL UNIVERSITARI SANT JOAN
C.E. STMA. FAZ Y ATENCIÓN PRIMARIA

**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO SAN JUAN DE ALICANTE**

Dña. **MARIA DEL ROSARIO MARTÍN GONZÁLEZ**, como Presidente del C.E.I.C.
del Hospital Universitario San Juan de Alicante.

CERTIFICA:

1. Que la normativa vigente en España que regula la investigación clínica en seres humanos está regulada por la Ley 14/2007, de 3 de Julio de Investigación Biomédica (B.O.E. 159 de 14 de Julio de 2007).
2. Que en dicha Ley no se hace referencia a los estudios que consisten exclusivamente en la información clínica de series de casos clínicos que han sido tratados sin apartarse de la práctica clínica habitual.
3. Que el manuscrito "**Relación entre endometriosis y tumores de ovario**" incluye la revisión de casos clínicos atendidos en este Centro según la práctica clínica habitual, habiendo constancia de que se ha solicitado consentimiento informado por escrito a los pacientes a los que se hace referencia.
4. En consecuencia, y según la normativa española vigente, este trabajo no necesita de la evaluación/aprobación por este C.E.I.C.

San Juan de Alicante, a 22 de Diciembre de 2011

EL PRESIDENTE

Fdo.: Rosario Martín González

