

## Nota 1 - Estado genético (recomendado)

### Razón/datos de respaldo

Se estima que aproximadamente el 10% de los carcinomas primarios tuboováricos y peritoneales tienen una base genética,<sup>1</sup> y según datos recientes esta cifra podría llegar al 17%, específicamente en los carcinomas serosos de grado alto.<sup>2</sup> Las mutaciones del *BRCA1* y el *BRCA2* en la línea germinal representan la mayoría de los casos con trasfondo genético, y hasta el 10% de tales casos están relacionados con el síndrome de Lynch (SL).

Somos conscientes de que a menudo el estado genético preciso no se conoce o de que esta información no está al alcance del anatomopatólogo en el momento de la cirugía. Por otra parte, estos datos no son esenciales para la evaluación histológica y el informe de rutina de estos tumores. No obstante, recomendamos registrar la información del estado genético que esté disponible por las siguientes razones:

1. Los carcinomas serosos de grado alto asociados con mutaciones del *BRCA* (de la línea germinal o somática) presentan en la mayoría de los casos ciertas características morfológicas: un patrón arquitectónico sólido, endometriode o transicional («SET»), atipia nuclear muy marcada y linfocitos infiltrantes del tumor.<sup>1,3,4</sup> Esto significa que el anatomopatólogo podrá correlacionar los resultados histológicos con los datos genéticos que estén disponibles, o plantear la posibilidad de una mutación en el *BRCA* en los casos que puedan suponer un mejor pronóstico, una mejor respuesta a la quimioterapia o la consideración de regímenes terapéuticos específicos, como por ejemplo el uso de inhibidores de la PARP.<sup>1,2,5</sup> Además, en las pacientes en quienes haya sospecha de mutaciones de la línea germinal del *BRCA*, así como en sus familiares, podrían también indicarse análisis y asesoramiento genéticos para el cribado adecuado de las neoplasias relacionadas con el *BRCA*.
2. Conocer la predisposición hereditaria al cáncer ginecológico, ya sea constatada o posible, influirá en la obtención de muestras para el examen anatomopatológico de los tejidos macroscópicamente normales. Esto es muy evidente en el contexto del uso profiláctico de «cirugía de reducción del riesgo», especialmente en las pacientes con mutaciones del *BRCA1* o del *BRCA2*, en las que es obligatorio el examen completo de los tejidos tubáricos y ováricos.<sup>1</sup> En este contexto, es mucho más probable identificar carcinomas tubáricos macroscópicos pequeños ocultos, y su precursor *in situ*, el carcinoma intraepitelial tubárico seroso (STIC, por sus siglas en inglés).

Aproximadamente el 2% del total de los cánceres de ovario se asocian con el SL debido a una mutación en la línea germinal de uno de los genes que codifican las proteínas reparadoras de los errores de emparejamiento (REE) del ADN. En aproximadamente el 60% de las mujeres con SL, un tumor ginecológico (endometrial u ovárico) constituirá el cáncer «centinela».<sup>6</sup> Los carcinomas endometriode y de células claras se presentan más frecuentemente en el SL y, por lo tanto, en estos subtipos de tumor puede considerarse el análisis inmunohistoquímico de las proteínas REE o el uso de pruebas moleculares para la inestabilidad de microsatélites, o si hay antecedentes personales o familiares de otras neoplasias relacionadas con el SL que sean relevantes. También se pueden considerar estudios similares en las pacientes con carcinomas ovárico primario y endometrial endometriode sincrónicos, si bien la mayoría de esos casos no se asocian con el SL.<sup>7</sup> Se ha sugerido que en la mujer con carcinoma endometrial, la presencia de un carcinoma de ovario de células claras sincrónico puede ser un indicador de SL.<sup>8</sup>

 [Regresar](#)

## Nota 2 - Quimioterapia previa (obligatorio)

### Razón/datos de respaldo

La quimioterapia preoperatoria puede alterar significativamente el aspecto macroscópico y microscópico del tumor y dificultar la clasificación del tipo tumoral, su gradación, y motivar la asignación de un estadio más bajo. En algunos casos podría no haber tumor residual. Si la paciente va a recibir quimioterapia neoadyuvante, antes de administrar el tratamiento debe efectuarse una biopsia para obtener tejido para la tipificación y gradación del tumor. Si esto no es posible, el diagnóstico oncológico puede realizarse con el análisis citológico del líquido ascítico, preferiblemente con inmunohistoquímica en una preparación del bloque celular; sin embargo, esto debe hacerse solamente en circunstancias excepcionales. Los marcadores útiles para la determinación del tipo de tumor se analizan en la **Nota 20 MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS**.

↑ Regresar

## Nota 3 - Tipo de muestra (obligatorio)

### Razón/datos de respaldo

La información sobre el tipo de muestras se considera parte integral del informe de los cánceres ovárico, tubárico y peritoneal. Aunque la naturaleza de la(s) muestra(s) recibida(s) para la evaluación anatomopatológica pueda deducirse del procedimiento quirúrgico, la especificación de ese dato facilita información complementaria y la confirmación de que se ha resecado y enviado el órgano u órganos enteros.

↑ Regresar

## Nota 4 - Integridad de la muestra (obligatorio)

### Razón/datos de respaldo

La evaluación de la integridad de la muestra (ovario o trompa) es importante, particularmente para definir el subestadio de una enfermedad limitada al órgano (estadio I). La información debe incluir si la cápsula del ovario o si la serosa de la trompa están intactas o rotas, y también si hay tumor en la superficie o si el tumor se ha recibido fragmentado o intacto. En el caso de ruptura de la cápsula, se recomienda intentar determinar si la ruptura ocurrió antes de la cirugía o durante su transcurso (esto es importante establecer el subestadio correspondiente al estadio IC de la FIGO; ver el siguiente párrafo), aunque evidentemente esta información debe ser proporcionada por el cirujano. En ocasiones, hay compromiso de la superficie del ovario pero sin defecto capsular macroscópico y esto debe registrarse (ver **Nota 5 LOCALIZACIÓN MACROSCÓPICA DEL TUMOR/LOCALIZACIONES HISTOLÓGICAS CON COMPROMISO TUMORAL**).

Aproximadamente el 25% de los cánceres de ovario se encuentran en estadio I de la FIGO en el momento del diagnóstico, con una tasa de supervivencia de 83-90% a los 5 años.<sup>9,10</sup> Según el sistema de estadificación FIGO de 2014 para el cáncer de ovario, de trompa y cáncer primario peritoneal,<sup>11</sup> la ruptura de la cápsula ovárica o de la serosa tubárica antes de la cirugía se considera estadio IC2, mientras que la ruptura intraoperatoria se considera 1C1. Hay alguna controversia acerca de si la ruptura durante la cirugía implica un peor pronóstico en ausencia de excrecencias en la superficie, ascitis o lavados peritoneales positivos. Algunos estudios mostraron un riesgo más alto de recidiva asociado con la ruptura intraoperatoria de la cápsula ovárica,<sup>12,13</sup> mientras que otros no.<sup>14-16</sup>

Un análisis reciente<sup>11</sup> evaluó el impacto de la ruptura capsular intraoperatoria en el pronóstico, después de

analizar nueve estudios elegibles que incluían 2382 pacientes. En las pacientes con ruptura capsular preoperatoria la supervivencia sin progresión (SSP) fue menor que en aquellas sin ruptura o con ruptura intraoperatoria. En un subanálisis, la ruptura preoperatoria se asoció con un peor pronóstico, y la ruptura intraoperatoria tuvo peor SSP que la ausencia de ruptura. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la SSP entre la ruptura intraoperatoria y la ausencia de ruptura en pacientes sometidas a un proceso de estadificación quirúrgico completo, con o sin quimioterapia adyuvante con derivados del platino.

Algunos datos sugieren que los carcinomas de células claras presentan un riesgo más alto de ruptura,<sup>17</sup> probablemente relacionada con la adherencia a los tejidos vecinos, secundaria a la invasión tumoral o a la endometriosis.<sup>18</sup> La ruptura capsular también se ha asociado con el embarazo.<sup>19</sup>

 **Regresar**

## **Nota 5 – Localización macroscópica del tumor/Localizaciones histológicas con compromiso tumoral** (obligatorio)

### **Razón/datos de respaldo**

Las localizaciones con compromiso neoplásico deben registrarse, puesto que esta información es necesaria para la estadificación del tumor.

Aunque la asignación de la localización (tubárica frente a ovárica frente a peritoneal) para los carcinomas mucinoso, seroso de grado bajo, endometriode y de células claras no es en general problemática, este no es el caso para los carcinomas serosos de grado alto (CSGA).

En 2001 se reconoció por primera vez<sup>20,21</sup> que una alta proporción de los denominados CSGA «ováricos» en mujeres con mutaciones del *BRCA1* en la línea germinal se originan en realidad en el extremo fimbriado de la trompa de Falopio. Esto se advirtió por primera vez en muestras de salpingoovariectomías profilácticas para reducción del riesgo, constatándose que es mucho más probable la presencia de carcinomas serosos de grado alto precoces preinvasores en la trompa que en el ovario. Estos carcinomas intraepiteliales tubáricos serosos (STIC) contienen mutaciones de p53 idénticas a las del tumor extratubárico, lo que indica que son clonales.<sup>22</sup> La comparación de la longitud telomérica y la amplificación del centrosoma en los CSGA ováricos y STIC emparejados sugiere que los STIC se desarrollan antes que los tumores ováricos.<sup>23,24</sup> Por último, si bien las cifras son pequeñas, los CSGA precoces, incidentales, no asociados a los genes *BRCA1/2* (esporádicos) se detectan predominantemente en la mucosa de la trompa de Falopio, en especial en la fimbria, no en el ovario.<sup>25</sup> En resumen, hay pruebas convincentes de que los precursores de los CSGA se originan en la trompa de Falopio en las pacientes con mutaciones del *BRCA1* en la línea germinal, y hay también cada vez más evidencias de que lo mismo ocurre con los CSGA esporádicos. Por consiguiente, la asignación de la localización del tumor primario debe reflejar nuestra comprensión actual de la localización de origen de los CSGA, en función de los datos obtenidos en los estudios de los CSGA precoces incidentales o preinvasores. También cabe señalar que en algunos casos de CSGA de ovario y primarios de peritoneo el examen completo de las trompas de Falopio no muestra lesiones STIC. En una serie consecutiva de CSGA no uterinos clasificados como ováricos o peritoneales según los criterios anteriores a los FIGO 2014, en los cuales las trompas de Falopio se examinaron completamente, se identificaron STIC en el 59% de los casos y CSGA invasor de la mucosa tubárica en otro 15% de los casos.<sup>26</sup> En otros casos, el extremo fimbriado de la trompa de Falopio estaba obliterado por una masa tuboovárica.

Según el sistema de estadificación FIGO 2014, la localización primaria de los CSGA no uterinos se designa como ovárica, tubárica o primaria peritoneal.<sup>11</sup> En algunos casos, podría no ser posible establecer con certeza la localización de origen del tumor primario, y estos casos deben categorizarse como «sin designación» en el nuevo sistema de estadificación.<sup>11</sup> También puede utilizarse en la práctica el descriptor «CSGA tuboovárico» para los casos de CSGA de estadio avanzado de localización primaria incierta. Los

problemas en la determinación de la localización primaria y la variación en la práctica entre los anatomopatólogos tienen consecuencias importantes para los estudios epidemiológicos, la determinación de la incidencia y mortalidad por el tumor, la recopilación de datos en los registros de cáncer y la inclusión de pacientes en los ensayos clínicos. Con fundamento en una publicación reciente, en la siguiente sección se ofrecen recomendaciones para la asignación de la localización de origen de los CSGA extrauterinos.<sup>27</sup> Con tales criterios, la asignación de la localización primaria no se basa más en la localización del tumor de mayor volumen/tamaño, sino que en la presencia de STIC o de CSGA invasor en la mucosa de la trompa de Falopio, y se asigna un origen tubárico. La aplicación de estos criterios será importante para garantizar la uniformidad entre los anatomopatólogos a la hora de asignar la localización de origen de los CSGA, con evidentes implicancias para los registros del cáncer y otros parámetros.

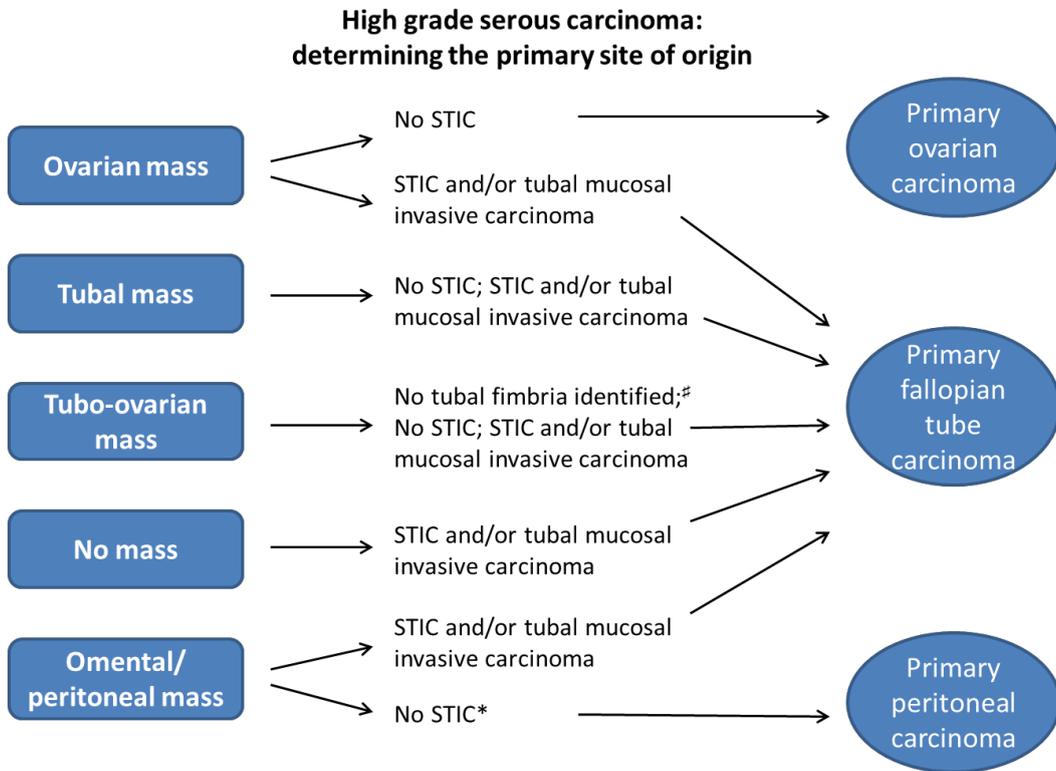
### ***Sugerencias para la asignación de la localización de origen<sup>27</sup>(ver el siguiente diagrama de flujo)***

Las sugerencias que se ofrecen a continuación no pretenden ser ni una lista exhaustiva ni de cumplimiento obligatorio. La asignación del origen en cada caso individual queda a criterio del anatomatólogo y del equipo clínico, idealmente en el contexto de una reunión multidisciplinaria. Si bien es indudable que nuestra capacidad para asignar con precisión la localización del tumor primario progresará con el tiempo, la información siguiente tiene la finalidad de brindar pautas prácticas para el manejo de casos en el presente.

1. En todos los casos de CSGA deben obtenerse muestras de la trompa de Falopio completa, o por lo menos de su extremo fimbriado, con un protocolo similar al SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated End)<sup>22</sup> de modo de no omitir esta importante localización de lesiones neoplásicas, el probable lugar de origen del tumor en la mayoría de los casos.
2. La presencia de STIC en ausencia de enfermedad invasora en la trompa de Falopio debe considerarse como compromiso tubárico para los fines de la estadificación.
3. La presencia de STIC sin invasión ni diseminación extratubárica debe estadificarse como carcinoma de trompa en estadio IA de la FIGO (aunque estos tienen un pronóstico favorable, según la limitada experiencia disponible hasta la fecha<sup>28</sup>) pero con una nota adicional que especifique que no hay carcinoma invasor.
4. Los casos que solo presenten STIC, compromiso de la superficie ovárica o compromiso del parénquima ovárico que no exceda los 5 mm y afectación peritoneal amplia, que tradicionalmente se categorizarían como carcinoma peritoneal primario,<sup>29</sup> deben clasificarse como tumores primarios de la trompa de Falopio.
5. Los casos con CSGA invasor localizado en el interior de la mucosa tubárica, incluido su extremo fimbriado, con o sin STIC en cualquier parte de la trompa y con compromiso ovárico nulo, mínimo o incluso importante, deben categorizarse como tumores primarios de la trompa de Falopio.
6. Los casos en los que la trompa de Falopio no sea identificable, presumiblemente por invasión de la masa anexial ipsilateral, o cuando el extremo distal de la trompa quede incorporado en una gran masa tuboovárica, también deben diagnosticarse, en función de los conocimientos actuales, como tumores primarios tubáricos. Insistimos en que en todos los casos debe realizarse un trabajo cuidadoso para identificar la trompa.
7. Los casos en los que la(s) masa(s) ovárica sea(n) dominante(s), con trompas identificables con STIC, deben clasificarse como tumores tubáricos primarios.
8. Los casos con masas ováricas dominantes y trompas identificables sin STIC deben clasificarse como tumores ováricos primarios.
9. Los casos deben categorizarse como carcinoma peritoneal primario según los criterios convencionales que se exponen abajo<sup>29</sup> y solo después de que un examen completo de las trompas de Falopio (incluidas la partes no fimbriadas) haya descartado la presencia de STIC o de un CSGA tubárico pequeño:
  - ambos ovarios deben ser de tamaño normal o presentar agrandamiento por un proceso benigno
  - el compromiso de las localizaciones extraováricas debe ser mayor que el compromiso de la superficie de cualquier ovario
  - no debe existir compromiso tumoral del ovario, sino que la enfermedad debe estar limitada a la superficie ovárica sin invasión del estroma o afectar el estroma cortical con un tumor cuyo tamaño no exceda los 5 mm x 5 mm.
10. Todos los casos que se clasifiquen como «sin designación» a los fines de la estadificación de la FIGO deben describirse además como «tuboováricos» o «tubárico/ovárico» para distinguirlos de un

carcinoma seroso que se origine en el útero. Con las sugerencias que se presentan aquí, tales casos deberían representar una pequeña proporción de los CSGA.

- Los casos con CSGA unilateral o bilateral en el ovario y/o STIC o CSGA en la trompa de Falopio, pero con un carcinoma endometrial invasor o intraepitelial seroso deben evaluarse cuidadosamente para diferenciar un tumor primario endometrial de uno tuboovárico (la inmunohistoquímica para WT1 puede ser útil en estos casos, ver **Nota 20 MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS** Distinción entre carcinoma ovárico y uterino); la mayoría de estos casos representarán metástasis anexiales desde un carcinoma seroso endometrial.



High grade serous carcinoma: determining the primary site of origin	Carcinoma seroso de grado alto: determinación de la localización de origen del tumor primario
Ovarian mass	Masa ovárica
No STIC	No hay STIC
STIC and/or tubal mucosal invasive carcinoma	STIC y/o carcinoma invasor en la mucosa tubárica
Primary ovarian carcinoma	Carcinoma primario de ovario
Tubal mass	Masa tubárica
No STIC; STIC and/or tubal mucosal carcinoma	No hay STIC; STIC y/o carcinoma en la mucosa tubárica
Tubeo-ovarian mass	Masa tuboovárica
No tubal fimbria identified;# No STIC; STIC and/or tubal mucosal invasive carcinoma	No se identifica la fimbria de la trompa;# No hay STIC; STIC y/o carcinoma invasor en la mucosa tubárica
Primary fallopian tube carcinoma	Carcinoma primario de la trompa de Falopio
No mass	Ausencia de masa
STIC and/or tubal mucosal invasive carcinoma	STIC y/o carcinoma invasor en la mucosa tubárica
Omental/ peritoneal mass	Masa epiploica/peritoneal
No STIC*	No hay STIC*
Primary peritoneal carcinoma	Carcinoma primario peritoneal

# La imposibilidad de detectar la fimbria de la trompa de Falopio implica la presencia de proliferación tumoral.

\* Aplicar los criterios según se especifica en el comentario anterior

## Nota 6 - Dimensiones del tumor (recomendado)

### Razón/datos de respaldo

No hay datos publicados, o son muy escasos, que sugieran algún valor pronóstico del tamaño del tumor primario, por lo que el tamaño no es importante para la estadificación o el manejo. La razón principal para registrar las dimensiones del tumor, especialmente su mayor diámetro, es dejar constancia de que se han obtenido muestras adecuadas del tumor para su examen histológico. No hay directrices basadas en evidencias sobre la manera óptima de obtener muestras de los tumores ováricos sólidos o quísticos. Sin embargo, por convención, la mayoría de los anatomopatólogos, en los tumores sólidos obtienen 1 bloque por centímetro del diámetro máximo del tumor. Se ha recomendado procesar en bloques la totalidad de los tumores de partes blandas de < 2 cm de diámetro, mientras que para los tumores de mayor tamaño se recomienda examinar como mínimo 1 sección por cm del diámetro máximo.<sup>30</sup> Estas mismas recomendaciones aparecen en los conjuntos de datos para oncología en relación con tumores de diversas localizaciones anatómicas.

El correcto muestreo de los tumores ováricos es importante por una serie de razones. Por ejemplo, para identificar focos pequeños de carcinosarcoma en los carcinomas ováricos, reconocer la heterogeneidad histológica (p. ej., diferentes subtipos epiteliales en los carcinomas mixtos) e identificar focos de invasión o microinvasión en los tumores «borderline». La adecuada obtención de muestras también puede ayudar a identificar áreas diagnósticas en las neoplasias poco diferenciadas o identificar características que sugieran un subtipo particular de tumor. Por ejemplo, la presencia de diferenciación escamosa puede contribuir a confirmar una neoplasia endometriode, mientras que la identificación de endometriosis favorece un diagnóstico de tumor endometriode, de células claras o seromucinoso.

Es sabido que las neoplasias mucinosas del ovario pueden presentar una considerable heterogeneidad intratumoral, con coexistencia de áreas de benignidad, «borderline» y malignas. Un estudio que evaluó «cuán satisfactorio» fue el muestreo que consistió en una sección por 1-2 cm del diámetro máximo del tumor en las neoplasias epiteliales ováricas,<sup>31</sup> confirmó que los carcinomas mucinosos presentan más variación histológica que los carcinomas serosos. Los autores concluyeron que se requiere un muestreo más amplio de los tumores «borderline» para descartar la existencia de focos de invasión. Según las recomendaciones del Bethesda Workshop de 2004 para los tumores ováricos «borderline»,<sup>32</sup> debe realizarse un muestreo generoso de todos estos tumores, de por lo menos 1 bloque por centímetro del diámetro máximo del tumor en las neoplasias de < 10 cm, y 2 secciones por centímetro para los tumores de mayor tamaño (excepto los focos quísticos de pared lisa). La recomendación de que debe realizarse un muestreo más extenso en los tumores grandes, especialmente los de tipo mucinoso, refleja la mayor probabilidad de contener focos de carcinoma invasor en esos casos. También se recomienda la obtención de muestras adicionales de los tumores mucinosos «borderline» cuando se identifiquen características histológicas de carcinoma intraepitelial o microinvasión en las secciones originales. De modo similar, también se recomienda un muestreo más extenso en los tumores serosos «borderline» cuando haya áreas micropapilares o de microinvasión en las secciones iniciales, ya que la probabilidad de la presencia de focos invasores en esas neoplasias es mayor.

Seidman et al.<sup>33</sup> sugirieron que en los tumores ováricos mucinosos, el tamaño del tumor puede ayudar a determinar si la neoplasia ovárica es primaria o metastásica. Los autores encontraron que los carcinomas mucinosos unilaterales de  $\geq 10$  cm de diámetro tenían mayor probabilidad de ser primarios que metastásicos. Otros autores informaron resultados similares.<sup>34</sup>

 [Regresar](#)

## Nota 7 - Descripción macroscópica del epiplón (obligatorio)

### Razón/datos de respaldo

En el informe anatomopatológico deben proporcionarse las tres dimensiones del epiplón para documentar el tamaño de la muestra que se ha recibido para el examen anatomopatológico. En ciertas situaciones, esto puede ser útil para definir la necesidad de una reintervención quirúrgica. Por ejemplo, si el procedimiento inicial solo consistió en biopsiar el epiplón, podría ser necesaria una nueva intervención quirúrgica para extirpar el resto del epiplón. El tamaño de la muestra también es útil para determinar la extensión de muestreo para el examen histológico. No se han elaborado directrices normalizadas para la obtención de muestras de epiplón en los casos de carcinoma o de tumores «borderline» del ovario. No obstante, frente al caso de un epiplón con compromiso macroscópico, probablemente sea suficiente remitir 1 bloque para el examen histológico.<sup>35,36</sup> En las pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante, cuando se recomiende la evaluación histológica de la respuesta tumoral al tratamiento (ver **Nota 17 RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE**), se sugiere el examen de 4-6 bloques del epiplón. En el caso de un epiplón sin compromiso macroscópico, las recomendaciones para el muestreo varían; un estudio recomendó 3-5 bloques,<sup>36</sup> mientras que otros estudios sugieren 1 bloque por cada 67 mm de la dimensión máxima del epiplón<sup>35</sup> o por lo menos 1 bloque por cada 20 mm de la dimensión máxima del epiplón.<sup>37</sup> Se recomienda obtener 4-6 bloques en los casos en los que el epiplón es negativo macroscópicamente en las pacientes con carcinoma ovárico o con un tumor «borderline».

En el informe anatomopatológico debe registrarse el tamaño del depósito tumoral más grande. Esto es crucial para determinar el estadio anatomopatológico. Un tumor microscópico no evidenciable macroscópicamente, un tumor evidenciable macroscópicamente de  $\leq 20$  mm y un tumor evidenciable macroscópicamente de  $> 20$  mm corresponden, respectivamente, a los estadios IIIA2, IIIB y IIIC de la FIGO (FIGO 2014).<sup>11</sup>

 [Regresar](#)

## Nota 8 - Clave de identificación de los bloques de tejido (recomendado)

### Razón/datos de respaldo

Debe registrarse el origen/designación de todos los bloques de tejido y es recomendable documentar esta información en el informe anatomopatológico final. Esto es especialmente importante si surge la necesidad de una revisión interna o externa. El revisor necesitará contar con información precisa sobre el origen de cada bloque para poder dar una opinión fundamentada como especialista. Si esta información no se incluye en el informe anatomopatológico final, deberá estar disponible en el sistema informático del laboratorio y ser remitida al anatomopatólogo a cargo de la revisión.

El registro del origen/designación de los bloques de tejido también facilita la recuperación de los bloques, por ejemplo para un posterior análisis inmunohistoquímico o molecular, para estudios de investigación o ensayos clínicos.

 [Regresar](#)

## Nota 9 - Tipo histológico del tumor (obligatorio)

### Razón/datos de respaldo

Todas las neoplasias epiteliales malignas y los tumores «borderline» del ovario deben tipificarse según la clasificación de la OMS.<sup>38</sup> Hay 5 subtipos principales de carcinoma primario del ovario: seroso de grado alto, de células claras, endometriode, mucinoso y seroso de grado bajo.<sup>39-42</sup> Hay además otros subtipos poco frecuentes de menor importancia, que aparecen en la lista de la OMS: tumor maligno de Brenner, carcinoma seromucinoso y carcinoma indiferenciado.<sup>38</sup> El carcinosarcoma es un tumor maligno mixto epitelial y mesenquimatoso, pero en este conjunto de datos se lo incluye en la categoría de neoplasias malignas epiteliales porque la mayoría de ellos tienen origen e histogénesis epitelial.<sup>43</sup>

Aunque actualmente el manejo del carcinoma ovárico depende en gran parte del estadio y grado del tumor, casi con certeza la tipificación precisa cobrará más importancia en el futuro con la introducción de terapias dirigidas a dianas específicas y tratamientos específicos para los distintos tipos de tumor. Esto se debe en parte a que, si bien es común considerar al carcinoma de ovario como una única entidad clínica, cada vez es más claro que sus diferentes subtipos morfológicos tienen diferente patogenia, se asocian con alteraciones moleculares características y difieren en su evolución natural, pronóstico y respuesta a la quimioterapia tradicional.<sup>39-42</sup> La determinación del tipo de tumor puede también ser importante para identificar o iniciar pruebas para determinar la presencia de una predisposición genética; por ejemplo, el carcinoma seroso de grado alto puede estar asociado con una mutación del *BRCA1/2*, mientras que los carcinomas endometrioides y de células claras pueden presentarse en las pacientes con síndrome de Lynch.<sup>44</sup> El carcinoma ovárico más común es el carcinoma seroso de grado alto (aproximadamente 70%), seguido del de células claras y el endometriode.<sup>45,46</sup> Los tumores mucinosos y serosos de grado bajo son menos comunes. Aproximadamente el 90% de los carcinomas de ovario en estadio avanzado (estadio III/IV) son de tipo seroso de grado alto.<sup>45,46</sup>

La mayoría de los carcinomas de trompa de Falopio son serosos de grado alto y la mayoría de los carcinomas peritoneales primarios son de tipo seroso de grado alto. Tal como se analizó en las secciones sobre la localización del tumor, podría ser difícil determinar el origen de un carcinoma seroso de grado alto porque es común el compromiso de varias localizaciones.

Los carcinomas ováricos mixtos hoy se consideran poco comunes. La clasificación actual de la OMS de 2014 no incluye la categoría de carcinoma mixto,<sup>39</sup> pero la clasificación anterior indicaba que solo debía diagnosticarse un carcinoma mixto si el componente menor representaba más del 10% de la neoplasia.<sup>39</sup> Sin embargo, se recomienda documentar todos los subtipos morfológicos diferentes presentes en un carcinoma ovárico, incluso si su contribución a la neoplasia es inferior al 10%. Como se mencionó, los carcinomas mixtos del ovario son poco frecuentes. La combinación más prevalente es la de carcinoma endometriode y de células claras (estos dos tipos aparecen a menudo en la endometriosis). La mayoría de los tumores que se clasificaban anteriormente como mixtos serosos y endometrioides, o mixtos serosos y de células claras, representan carcinomas serosos de grado alto con áreas pseudoendometrioides y áreas de aclaramiento citoplasmático, respectivamente. En tales casos, pueden ser útiles los marcadores inmunohistoquímicos, especialmente WT1 (ver **Nota 20 MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS**).

Los tumores «borderline» también deben tipificarse según los criterios de la OMS. Los subtipos más comunes son los serosos y los mucinosos (tipo intestinal). También pueden presentarse subtipos seromucinosos, endometrioides, de células claras y de Brenner.

 [Regresar](#)

## Nota 10 – Clasificación de tumores de la OMS

Clasificación de tumores la OMS de 2014 para los carcinomas del ovario, las trompas de Falopio y el peritoneo

### Ovario

<b>Tumores epiteliales</b>	<b>Tumores serosos</b>	«Borderline»	Tumor seroso «borderline»/tumor seroso proliferativo atípico	8442/1
			Tumor seroso «borderline» - variante micropapilar / Carcinoma seroso de grado bajo no invasor	8460/2
		Maligno	Carcinoma seroso de grado bajo	8460/3
			Carcinoma seroso de grado alto	8461/3
	<b>Tumores mucinosos</b>	«Borderline»	Tumor mucinoso «borderline»/tumor mucinoso proliferativo atípico	8472/1
		Maligno	Carcinoma mucinoso	8480/3
	<b>Tumores endometrioides</b>	«Borderline»	Tumor endometriode «borderline»/tumor endometriode proliferativo atípico	8380/1
		Maligno	Carcinoma endometriode	8380/3
	<b>Tumores de células claras</b>	«Borderline»	Tumor de células claras «borderline»/tumor de células claras proliferativo atípico	8313/1
		Maligno	Carcinoma de células claras	8310/3
	<b>Tumores de Brenner</b>	«Borderline»	Tumor de Brenner «borderline»/proliferativo atípico Tumor de Brenner	9000/1
		Maligno	Tumores de Brenner maligno	9000/3
	<b>Tumores seromucinosos</b>	«Borderline»	Tumor seromucinoso «borderline»/tumor seromucinoso proliferativo atípico	8474/1
		Maligno	Carcinoma seromucinoso	8474/3
	<b>Carcinoma indiferenciado</b>			<b>8020/3</b>
<b>Tumores mixtos epiteliales-mesenquimatosos</b>			Carcinosarcoma	8980/3

## Trompa de Falopio

<b>Tumores epiteliales</b>	Lesión epitelial precursora	Carcinoma intraepitelial tubárico seroso	8441/2
	Tumor epitelial «borderline»	Tumor seroso «borderline»/Tumor seroso proliferativo atípico	8442/1
	Tumores epiteliales malignos	Carcinoma seroso de grado bajo	8460/3
		Carcinoma seroso de grado alto	8461/3
		Carcinoma endometrioide	8380/3
		Carcinoma indiferenciado	8020/3
	Otros	Carcinoma mucinoso	8480/3
		Carcinoma de células transicionales	8120/3
		Carcinoma de células claras	8130/3
<b>Tumores mixtos epiteliales-mesenquimatosos</b>		Carcinosarcoma	

## Peritoneo

<b>Tumores epiteliales de tipo mülleriano</b>	Tumor seroso «borderline»/Tumor seroso proliferativo atípico	8442/1
	Carcinoma seroso de grado bajo	8460/3
	Carcinoma seroso de grado alto	8461/3
	Otros	

Nota: en la lista precedente no se incluye código para el adenocarcinoma mixto, pero se recomienda el código M8323/3 si se hace ese diagnóstico.

 [Regresar](#)

## **Nota 11 – Patrón de invasión (recomendado)**

### **Razón/datos de respaldo**

Es debatible si el patrón de invasión del carcinoma ovárico mucinoso de estadio 1 tiene significancia pronóstica.<sup>47-52</sup> El patrón de invasión expansivo/confluyente/no destructivo se caracteriza por glándulas de arquitectura compleja, quistes o papilas revestidos por epitelio atípico, con poco o nada de estroma. El patrón destructivo/infiltrante se caracteriza por una disposición desorganizada de glándulas, túbulos, nidos y cordones de células malignas que infiltran el estroma, asociado con una respuesta edematosa, inflamatoria o desmoplásica. Aunque varios estudios han mostrado que el patrón expansivo predice un mejor pronóstico, un estudio de registro poblacional reciente de los carcinomas mucinosos de ovario no tuvo capacidad pronóstica en función de la distinción de los dos patrones de invasión.<sup>47-52</sup> Se recomienda registrar el patrón de invasión en los carcinomas mucinosos ováricos.

 [Regresar](#)

## **Nota 12 - Subtipos de carcinosarcomas (recomendado)**

### **Razón/datos de respaldo**

Hay pocos datos en la literatura que indiquen alguna significancia pronóstica de los diferentes subtipos morfológicos de carcinosarcomas ováricos (sí existen datos de respaldo para los carcinosarcomas uterinos).<sup>53-55</sup> No obstante, dada la escasez de estudios, la ICCR recomienda que sería útil el registro del porcentaje de elementos epiteliales y mesenquimatosos, así como el registro de los subtipos de componentes epiteliales y mesenquimatosos. Este es un elemento recomendado, no obligatorio, y la obtención de estos datos puede ser informativa en el futuro para el pronóstico y manejo de estas neoplasias.<sup>53-55</sup>

 [Regresar](#)

## **Nota 13 - Grado del tumor (obligatorio o recomendado)**

### **Razón/datos de respaldo**

La evaluación del grado histológico es importante para el manejo y pronóstico de la paciente, y es un elemento obligatorio.<sup>56</sup> Si bien hay en uso algunos sistemas de gradación universales que son aplicables a todas las neoplasias epiteliales ováricas, por ejemplo el sistema Shimizu-Silverberg,<sup>57</sup> la ICCR recomienda que deben utilizarse diferentes sistemas de gradación para diferentes subtipos morfológicos.

### **Carcinoma seroso (obligatorio)**

Los avances en la comprensión de la evolución natural y de la biología molecular del carcinoma seroso han demostrado que el carcinoma seroso de grado alto y el carcinoma seroso de grado bajo son tumores diferentes, con distinta patogenia y asociados con diferentes eventos moleculares y pronósticos.<sup>57-60</sup> Los carcinomas serosos en la actualidad se clasifican como de grado bajo o de grado alto, lo cual ha sido refrendado por la OMS (2014),<sup>38</sup> reconociéndose así que se trata de dos tipos diferentes de tumores, no de variantes de bajo y alto grado del mismo tipo de tumor.

### **Carcinoma endometriode (obligatorio)**

La gradación de los carcinomas endometrioides es idéntica a los de los carcinomas endometrioides uterinos<sup>61-66</sup> y tiene significancia pronóstica y terapéutica. Una apreciable mayoría de los carcinomas endometrioides ováricos es de grado 1 y 2. Sin embargo, existe un subconjunto de carcinomas endometrioides de grado 3 que requieren cautela diagnóstica, puesto que una importante proporción de ellos son en realidad carcinomas serosos de grado alto con un patrón de crecimiento glandular. En estos casos es útil la inmunohistoquímica (ver **Nota 20 MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS**). El sistema de gradación de 1988 de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) se utiliza ampliamente para la gradación de los carcinomas endometrioides, y es recomendado por la ICCR. El sistema FIGO se basa en la arquitectura; los tumores con < 5% de componente glandular sólido se clasifican como grado 1, aquellos con 5-50% de áreas sólidas son de grado 2, y los tumores con > 50% de componente glandular sólido se clasifican como grado 3. Cuando los tumores de grado 1 y 2 muestran atipia nuclear marcada, el grado histológico aumenta una unidad.

### **Carcinomas de células claras, carcinomas indiferenciados, carcinosarcomas (obligatorio)**

Los carcinomas de células claras e indiferenciados y los carcinosarcomas son, por definición, tumores de grado alto. Si bien algunas publicaciones sugieren que el grado de los carcinomas de células claras debe asignarse con un sistema de tres niveles,<sup>67</sup> no hay consenso al respecto.

### **Carcinoma mucinoso (recomendado)**

Asimismo, hay muy pocos datos que respalden la gradación de los carcinomas mucinosos, aunque los oncólogos muchas veces solicitan el grado tumoral. Si se realizara la gradación de estas neoplasias (elemento recomendado, no obligatorio en los carcinomas mucinosos), el panel de la ICCR sugiere utilizar el mismo sistema de gradación que el de los carcinomas endometrioides (ver el párrafo siguiente). Los nódulos murales malignos, en las neoplasias mucinosas del ovario, se consideran automáticamente como grado 3.

No hay recomendaciones publicadas para la gradación de los carcinomas seromucinosos y los tumores de Brenner malignos, dos cánceres ováricos muy infrecuentes, que se han incluido recientemente en la clasificación de la OMS, y para los cuales no se han proporcionado recomendaciones para su gradación.<sup>38</sup> Puesto que los carcinomas seromucinosos tienen algunas características en común con los carcinomas endometrioides, la ICCR recomienda asignarles un grado de la misma forma que a los carcinomas endometrioides del ovario, es decir según el sistema de gradación FIGO de 1988.<sup>61</sup>

Si se ha administrado quimioterapia, podría ser necesario basar la gradación del tumor (y la tipificación) en la biopsia obtenida antes de la quimioterapia.

 [Regresar](#)

## **Nota 14 - Tumor «borderline» (obligatorio y recomendado)**

### **Razón/datos de respaldo**

#### **Tipo histológico**

##### **(obligatorio)**

La terminología para los tumores ováricos llamados «borderline» ha evolucionado a lo largo de los años.<sup>37,68</sup> La terminología preferida es «borderline»; por ejemplo, tumor seroso o mucinoso «borderline». Esto ha sido refrendado por la clasificación de 2014 de la OMS.<sup>38</sup> Un sinónimo aceptable es «tumor proliferativo atípico».<sup>38</sup> Los tumores serosos «borderline», que anteriormente se designaban como de tipos típico y micropapilar, ahora se clasifican como tumor seroso «borderline»/tumor seroso proliferativo atípico y variante micropapilar de tumor seroso

«borderline»/carcinoma seroso de grado bajo no invasor, respectivamente, en la clasificación de tumores ginecológicos de 2014 de la OMS.<sup>38,69</sup> Para los tumores endometrioides, de células claras, de Brenner y seromucinosos, también se usa la terminología «borderline»/tumor proliferativo atípico en la clasificación de 2014 de la OMS.<sup>38,70-74</sup> No se recomienda el uso del término «de bajo potencial de malignidad».<sup>38,69-74</sup> Los sinónimos para los tumores seromucinosos incluyen tumor mucinoso de tipo endocervical «borderline», tumor mucinoso mülleriano «borderline» y tumor mülleriano proliferativo atípico («borderline»).<sup>73</sup>

### **Características especiales**

La determinación del umbral mínimo para el diagnóstico de un tumor «borderline» en el contexto de un cistoadenoma/cistoadenofibroma con mínima proliferación epitelial puede ser subjetiva, y se han sugerido criterios cuantitativos: los cistoadenomas/cistoadenofibromas con un grado cualitativo suficiente de estratificación/complejidad epitelial que comprenda  $\geq 10\%$  del volumen epitelial se designan como tumores «borderline» originados en un cistoadenoma/cistoadenofibroma.<sup>37,69,74</sup> No obstante, muchos anatomopatólogos harían igualmente un diagnóstico de tumor «borderline» con una estratificación/complejidad epitelial que comprenda  $< 10\%$  del volumen epitelial.

### **Arquitectura micropapilar (obligatorio)**

Como los tumores serosos «borderline»/serosos proliferativos atípicos pueden presentar grados variables de arquitectura micropapilar, el diagnóstico de variante micropapilar en un tumor seroso «borderline» se basa en la presencia de  $\geq 5$  mm de proliferación micropapilar confluyente.<sup>69</sup>

### **Microinvasión (obligatorio)**

No se ha establecido un criterio cuantitativo normalizado para diferenciar entre microinvasión y carcinoma francamente invasor para los tumores «borderline». En diferentes estudios se utilizaron distintas definiciones, que propusieron 1 mm, 2 mm, 3 mm, 5 mm y 10 mm<sup>2</sup> como límites superiores para la microinvasión.<sup>37,68,69,74,75</sup> La clasificación de 2014 de la OMS sugiere un punto de corte de 5 mm.<sup>38</sup> Algunos grupos distinguen 2 patrones de invasión del estroma en los tumores serosos, que cuantitativamente no llegan a ser carcinomas francamente invasores ( $< 5$ mm): «microinvasión» convencional (células eosinófilas aisladas y/o en pequeñas agrupaciones) y «carcinoma microinvasor» (patrón glandular o micropapilar, cuantitativamente análogo al del carcinoma seroso de grado bajo).<sup>37,68,69</sup> Sin embargo, otros investigadores no adhieren a esta distinción. Por el insuficiente número de casos en la literatura científica, no es posible llegar a conclusiones firmes acerca de la significancia clínica de esta distinción.<sup>68,69,76</sup> Al igual que en los tumores serosos, algunos investigadores preconizan la separación de «microinvasión» y de «carcinoma microinvasor» en los tumores mucinosos «borderline», mientras que otros usan estos dos términos como sinónimos.<sup>74,75</sup>

### **Carcinoma intraepitelial (recomendado)**

En los tumores mucinosos «borderline», se diagnostica carcinoma intraepitelial en los focos no invasores que presentan atipia nuclear marcada.<sup>37,74,75</sup> Sin embargo, no se ha analizado formalmente la reproducibilidad de este diagnóstico.

### **Implantes (obligatorio)**

Aproximadamente en el 20% de los tumores serosos «borderline» se observan implantes extraováricos, más comunes con las neoplasias exofíticas. El factor pronóstico adverso más importante para los tumores serosos «borderline» es la presencia de implantes invasores en los tejidos extraováricos, mientras que los implantes no invasores tienen un pronóstico favorable. La especificación de la localización de los implantes es importante para determinar el estadio FIGO.<sup>11</sup> Pueden coexistir implantes no invasores e invasores en una misma muestra. Los implantes no invasores se subclasifican como tipos epitelial y desmoplásico.<sup>37</sup> Los implantes no invasores epiteliales se asemejan a fragmentos sueltos de un tumor seroso «borderline» con compromiso de tejidos extraováricos. No muestran infiltración del tejido subyacente, y a menudo se presentan dentro de espacios que tienen revestimiento epitelial o mesotelial, aunque pueden estar adheridos a la

superficie serosa. Los implantes no invasores desmoplásicos están compuestos de glándulas o agrupaciones papilares dentro de un estroma fibroblástico o similar al tejido de granulación, pero no invaden el tejido adyacente. A menudo se localizan sobre las superficies serosas o dentro de tabiques del epiplón. Nótese que la presencia de células epiteliales eosinófilas individuales aisladas o en pequeñas agrupaciones en el estroma generalmente se considera una característica comprendida en el espectro de implantes no invasores desmoplásicos, y no de implante invasor.<sup>68,69</sup>

El criterio de uso más generalizado para el diagnóstico de implantes invasores es la presencia de invasión destructiva del tejido subyacente.<sup>77</sup> Los implantes invasores a menudo muestran nidos epiteliales muy apiñados, glándulas o agrupaciones micropapilares con una disposición desorganizada. Los nidos, glándulas y papilas están a veces rodeados por hendiduras. Puesto que algunas biopsias peritoneales para estadificación pueden ser superficiales, sin suficiente tejido subyacente para evaluar si hay invasión, se han propuesto criterios ampliados para los implantes invasores para evaluar los casos que no tienen un patrón clásico de invasión.<sup>78</sup> Estos criterios incluyen la arquitectura micropapilar que se parece a la del tumor seroso micropapilar «borderline» y agrupaciones de tumor dentro de espacios lacunares claros. No todos los anatomopatólogos especialistas en ginecología aceptan estos criterios ampliados,<sup>37,68</sup> aunque se ha demostrado que se correlacionan con una evolución desfavorable.<sup>78</sup>

Ocasionalmente, podría resultar imposible distinguir con certidumbre los implantes no invasores de aquellos invasores, y la recomendación es designar a tales implantes como benignos de tipo indeterminado.<sup>79</sup> Esta terminología únicamente debe utilizarse con prudencia; podría ser valioso solicitar la opinión de un anatomopatólogo especialista en ginecología y obtener secciones adicionales para el examen histológico (si es una muestra de omentectomía).

Cuando se diagnostiquen implantes invasores, el informe debe indicar que estos representan carcinoma seroso de grado bajo extraovárico; esto ha sido avalado por el Libro Azul de 2014 de la OMS.<sup>37,38,68,69,78</sup> No está del todo claro si los implantes invasores que comprometen áreas extraováricas en asociación con un tumor seroso «borderline» ovárico representan metástasis del tumor seroso «borderline» o un tumor peritoneal primario independiente. Varios estudios moleculares que analizaron los tumores primarios del ovario con sus implantes asociados han producido resultados variables,<sup>68</sup> pero un estudio reciente de una cohorte poblacional grande ha mostrado que la gran mayoría de los implantes presentan relación clonal con el tumor ovárico primario.<sup>80</sup> La mayor parte de los casos de ese estudio fueron implantes no invasores; sin embargo, la totalidad de los implantes invasores (10 casos) presentaron el mismo estado de mutación (mutación *KRAS*, mutación *BRAF*, o *KRAS/BRAF* natural) que el tumor seroso «borderline» correspondiente, lo que indica que los implantes invasores estaban relacionados clonalmente con el tumor primario de ovario, y que no representaban lesiones peritoneales primarias independientes. De cualquier modo, el número de implantes invasores evaluados mediante métodos moleculares en la literatura es pequeño.

También pueden encontrarse implantes en el contexto de los tumores seromucinosos «borderline», para los cuales son pertinentes los mismos puntos expuestos en relación con los tumores serosos. En general, no se presentan implantes en el contexto de los tumores mucinosos «borderline», endometrioides, de células claras o de Brenner. En presencia de un «implante» en asociación con un tumor mucinoso «borderline» ovárico, debe descartarse un carcinoma mucinoso ovárico primario no diagnosticado o no recogido en la muestra, o una metástasis ovárica de un tumor primario no ginecológico.

 [Regresar](#)

## Nota 15 – Carcinoma intraepitelial tubárico seroso (STIC) (obligatorio)

### Razón/datos de respaldo

Recientemente, se ha implicado al carcinoma intraepitelial tubárico seroso (STIC) en la patogenia del carcinoma seroso de grado alto extrauterino. Los datos indicativos de que el STIC es un precursor de la mayoría de los carcinomas serosos de grado alto, que anteriormente se consideraban de origen tubárico, ovárico o primario peritoneal, así como las directrices para asignar la localización primaria en los casos de carcinomas serosos de grado alto no uterinos en estadio avanzado, ya se han proporcionado (ver **Nota 5 LOCALIZACIÓN MACROSCÓPICA DEL TUMOR/LOCALIZACIONES HISTOLÓGICAS CON COMPROMISO TUMORAL**). El STIC comprende una población de células epiteliales citológicamente malignas que reemplazan la mucosa tubárica normal, en la mayoría de los casos con afectación de la fimbria, y se caracteriza por una relación núcleo/citoplasma elevada, con núcleos redondeados, pérdida de la polaridad celular, cromatina en grumos gruesos, nucleolos prominentes y ausencia de células ciliadas. Otras características que pueden estar presentes incluyen estratificación epitelial, pequeñas líneas de fractura en el epitelio y penachos y exfoliación desde la superficie tubárica de pequeñas agrupaciones de células epiteliales.

Los criterios diagnósticos para STIC han evolucionado y se han publicado directrices diagnósticas, que incluyen el uso de inmunotinción para p53 y Ki-67 (MIB1).<sup>81-83</sup> El uso de estos criterios redundante en un mayor grado de concordancia diagnóstica entre observadores. En las lesiones discretas de la mucosa de la trompa de Falopio (usualmente, pero no siempre, localizadas en la fimbria) con atipia de alto grado en el epitelio no ciliado, la presencia de inmunotinción anormal para p53 (tinción intensa difusa o ausencia completa de tinción) y alto índice de marcación para Ki-67 ( $\geq 10\%$ ) favorecen el diagnóstico de STIC. Aunque la tinción inmunohistoquímica es una herramienta auxiliar valiosa para el diagnóstico de lesiones tubáricas aisladas, no suele ser necesaria para el diagnóstico de STIC en el contexto de un CSGA en estadio avanzado, cuando la comparación entre la lesión mucosa tubárica y el CSGA en otra localización revela características citológicas idénticas, con atipia de grado alto y numerosas figuras mitóticas. Las lesiones epiteliales tubáricas con atipia que no cumplen todos los criterios de STIC (p. ej., lesión intraepitelial tubárica en transición/lesión intraepitelial tubárica serosa, términos sinónimos para las lesiones que presentan algunas pero no todas las características de STIC) tienen significancia incierta en la actualidad y estos diagnósticos no deben utilizarse en la práctica de rutina; se requieren más investigaciones para determinar la significancia clínica de tales lesiones, si la tuvieran. De igual modo, no debe informarse la «señal de p53» (p53 signature).

Por último, podría haber compromiso de la mucosa tubárica por tumores primarios uterinos o no ginecológicos que podría imitar un STIC.<sup>84-86</sup> La mayor parte de los casos de CSGA unilateral o bilateral en el ovario y/o de STIC o CSGA en la trompa pero con un carcinoma invasor o intraepitelial seroso endometrial representarán metástasis anexiales procedentes de un carcinoma seroso endometrial, y el marcador WT1 puede ser de utilidad en estos casos (ver **Nota 20 MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS**).<sup>87</sup> Para el diagnóstico de STIC es siempre necesario considerar la información clínica y anatomopatológica y descartar el compromiso tubárico secundario.

 [Regresar](#)

## Nota 16 – Citología peritoneal (obligatorio)

### Razón/datos de respaldo

Los resultados de la citología peritoneal (lavado peritoneal o líquido ascítico) son importantes para establecer el subestadio de los tumores ováricos de estadio I («borderline» y malignos). Los lavados peritoneales positivos en un tumor de estadio I significa estadio IC3 en el sistema de estadificación

FIGO 2014. En el sistema de estadificación FIGO anterior, los resultados de la citología peritoneal se utilizaban para establecer el subestadio de las neoplasias de estadio II, pero esto ya no es así. La citología peritoneal positiva en un carcinoma en estadio I puede indicar la necesidad de tratamiento adyuvante en ciertos casos.

↑ Regresar

## Nota 17 – Respuesta al tratamiento neoadyuvante (recomendado)

### Razón/datos de respaldo

No hay ningún sistema recomendado ni consensuado para la gradación de la regresión tumoral (GRT) de carcinomas ováricos, tubáricos o peritoneales que fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante (esto en general es aplicable también a los carcinomas serosos de grado alto pélvicos) a pesar del hecho de que los oncólogos frecuentemente requieren esta información porque, potencialmente, es un marcador morfológico de utilidad para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante tras la cirugía e identificar a las pacientes que podrían ser elegibles para la inclusión en ensayos clínicos. Se ha mostrado que la GRT facilita información pronóstica valiosa en pacientes con carcinomas de mama, estómago, esófago y colorrectal que han recibido quimioterapia neoadyuvante, y que es útil como marcador morfológico para guiar el futuro tratamiento y cirugía.<sup>88-92</sup> Se ha considerado la aplicabilidad de varios sistemas bien conocidos y de amplio uso para la GRT de los carcinomas ginecológicos pélvicos. Algunos de los sistemas que se utilizan para el carcinoma de mama son demasiado complejos e incluyen la evaluación por separado tanto del tumor primario como de los ganglios linfáticos afectados.<sup>93-95</sup> La mayoría de los diferentes sistemas de GRT para los tumores gastrointestinales son relativamente simples de usar,<sup>89,96,97</sup> aunque se ha comunicado una reproducibilidad variable de estos sistemas.<sup>98-101</sup> La GRT normalmente se aplica a la localización primaria de los tumores unifocales de mama y de tubo digestivo. En contraste, los carcinomas serosos de alto grado pélvicos tienden a afectar múltiples áreas intraabdominales, además de la localización de origen del tumor primario. También suelen provocar una reacción desmoplásica en el huésped y la inclusión de la fibrosis entre los criterios de regresión tumoral tiene el potencial de proporcionar datos equívocos.

Cuatro estudios han evaluado la regresión tumoral después de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de ovario en estadio avanzado y todos ellos mostraron una correlación entre la respuesta y la supervivencia; sin embargo, todos usaron diferentes criterios de puntuación, no validaron sus criterios con una serie independiente de casos, y no evaluaron la reproducibilidad de sus criterios.<sup>102-105</sup> Un estudio más reciente ha analizado y validado la significancia pronóstica de los criterios de respuesta, y evaluó la reproducibilidad en dos series independientes de carcinoma seroso pélvico de grado alto.<sup>102,106</sup> Este último estudio sugiere que un sistema de puntuación de 3 niveles (la puntuación de respuesta a la quimioterapia [PRQ, Chemotherapy Response Score]) tiene una máxima reproducibilidad y que el sistema es de simple y fácil aplicación para los anatomopatólogos, cualquiera sea su nivel de experiencia en anatomopatología ginecológica. En este estudio la significancia pronóstica de la PRQ según su aplicación a depósitos tumorales del epiplón fue superior a la PRQ del tumor primario. El estudio (que incluyó a 60 pacientes en la cohorte de análisis y 71 pacientes en la cohorte de validación) usó una modificación del sistema de Dworak<sup>97</sup> y demostró una buena reproducibilidad entre observadores, así como una asociación significativa con los resultados clínicos. Este es el sistema de gradación que recomienda actualmente la ICCR, aunque todavía se necesitan nuevos estudios que confirmen los resultados. A continuación se describe el método:

1. La puntuación debe realizarse en un solo corte teñido con hematoxilina y eosina (consultar la sección sobre obtención de muestras del epiplón en **Nota 7 DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA DEL EPIPLÓN**).

2. Debe seleccionarse un solo bloque de tejido epiploico que presente la *más baja* respuesta a la quimioterapia (si no queda tumor residual en el epiplón se asigna una puntuación de 3 en la puntuación de respuesta a la quimioterapia o PRQ; ver la tabla más abajo).
3. Debe evaluarse la cantidad de tumor *viable*; este podría mostrar o no cambios degenerativos en la forma de atipia nuclear, difuminación de la cromatina nuclear y aclaramiento citoplásmico.
4. Debe utilizarse un sistema de 3 niveles:

**Puntuación de respuesta a la quimioterapia (PRQ)<sup>106</sup>**

Puntuación	Criterio	GRT
1	Predominancia de tumor viable con mínimos cambios fibroinflamatorios asociados a regresión* limitados a pocos focos	Ninguna o mínima respuesta tumoral
2	Cambios fibroinflamatorios asociados a regresión* multifocales o difusos, con una presencia de tumor viable que varía de láminas, vetas o nódulos difusos a regresión extensa con tumor residual multifocal pero fácilmente identificable.	Respuesta tumoral parcial
3	Predominancia de regresión, con pocas células tumorales o grupos celulares irregularmente dispersos (todos de menos de 2 mm), o no se identifica tumor residual.	Respuesta completa o casi completa

\* Cambios fibroinflamatorios asociados a regresión: fibrosis asociada a macrófagos, incluidos macrófagos espumosos, células inflamatorias mixtas y cuerpos de psamoma; debe distinguirse de la inflamación o la desmoplasia asociadas al tumor.

5. La presencia de fibrosis puede ser útil para marcar el lugar de infiltración tumoral previa.
  - a. Si está presente en ausencia de tumor, es probable que la fibrosis indique regresión.
  - b. Si hay fibrosis en asociación con el tumor, esto puede reflejar simplemente desmoplasia asociada al tumor más que una regresión.
  - c. Pero cuando la fibrosis asociada con el tumor se acompaña de una respuesta inflamatoria (llamada respuesta fibroinflamatoria: fibrosis con macrófagos asociados y una población mixta de células inflamatorias), esto indica regresión.
  - d. Los cuerpos de psamoma podrían marcar la localización de un tumor previo y a veces pueden dar la apariencia de ser más numerosos debido al aumento de su densidad en las áreas de desaparición del tumor.
6. A manera de guía, > 95% del tumor debe ser viable para una puntuación de 1, y < 5% para una puntuación de 3.
7. En los estudios que usaron hasta la fecha ese sistema o un sistema muy relacionado, se mostró una diferencia en el pronóstico solamente cuando los tumores con una puntuación de 1 o 2 de PRQ fueron comparados con los que tenían una puntuación de 3 en la PRQ.<sup>102,106</sup> Sin embargo, la ICCR recomienda el uso del sistema de 3 niveles para reunir más datos para futuros estudios.
8. Nótese que, hasta la fecha, este sistema solo se ha aplicado a los carcinomas serosos de grado alto.

 [Regresar](#)

## Nota 18 – Estado de los ganglios linfáticos (obligatorio)

### Razón/datos de respaldo

En el sistema de estadificación FIGO revisado de 2014, las metástasis en ganglios linfáticos retroperitoneales, en ausencia de diseminación peritoneal por sobre el reborde pélvico o en ausencia de metástasis a distancia, se consideran definitivas de estadio IIIA1. Este estadio a su vez se subdivide en los estadios IIIA1(i) y IIIA1(ii) para metástasis ganglionares de  $\leq 10$  mm y  $> 10$  mm, respectivamente.<sup>11</sup> Anteriormente, las metástasis ganglionares regionales eran un criterio para asignar el estadio IIIC a la enfermedad, y esta modificación se basa en los datos de que las pacientes que solamente tienen metástasis ganglionares (en ausencia de enfermedad peritoneal) tienen resultados clínicos relativamente favorables, aunque debe aclararse que los datos se basan principalmente en casos de carcinoma seroso.<sup>107,108</sup> Si hay ganglios linfáticos extraabdominales positivos, incluidas las metástasis inguinales, la enfermedad se considera de estadio IVB.

La FIGO restringe específicamente la definición de enfermedad en estadio IIIA1 a los ganglios linfáticos retroperitoneales (pélvicos y paraaórticos) pero no indica cómo debe interpretarse la diseminación tumoral a los ganglios linfáticos intraperitoneales (como los del mesenterio o el epiplón), aunque sería muy inusual que haya metástasis ganglionares aisladas en estas localizaciones. De acuerdo con la FIGO (comunicación personal), esto debe considerarse como enfermedad intraabdominal, es decir, en estadio IIIC. En la actualidad, tampoco hay suficientes datos como para justificar la subdivisión del estadio IIIA1 según el tamaño de las metástasis ganglionares.<sup>11</sup> Tampoco está claro cómo debe medirse la extensión del compromiso ganglionar ( $\leq 10$  mm o  $> 10$  mm) si el diagnóstico se basa solamente en la muestra de citología. Según la FIGO (comunicación personal), esto debe considerarse como enfermedad en estadio IIIA(i).

Los datos sobre el compromiso de los ganglios linfáticos en los tumores ováricos «borderline» se limitan mayormente a los tumores de tipo seroso (TSB), en los que alrededor del 25% de los casos completamente estadificados tendrán ganglios positivos.<sup>109,110</sup> Mientras que este resultado no parece influir en la supervivencia global, los casos con conglomerados ganglionares epiteliales con compromiso neoplásico de  $> 1$  mm de extensión pueden tener una menor supervivencia sin recidiva.<sup>111</sup> Excepcionalmente, el carcinoma seroso de grado bajo parece desarrollarse dentro de los ganglios linfáticos en pacientes con TSB, posiblemente desde focos de endosalpingiosis.<sup>112</sup>

 [Regresar](#)

## Nota 19 - Patología coexistente (recomendado)

### Razón/datos de respaldo:

Los tumores de ovario «borderline» y endometrioides malignos, de células claras y seromucinosos pueden aparecer de una endometriosis. Por lo tanto, la presencia de endometriosis, aunque no tenga significancia pronóstica o terapéutica, particularmente si es contigua al tumor, puede ayudar a determinar el tipo histológico en casos problemáticos. La presencia de endometriosis también puede respaldar un origen primario en el ovario, en contraposición a una metástasis desde un carcinoma uterino primario del mismo tipo celular.

 [Regresar](#)

## **Nota 20 – Estudios auxiliares - Marcadores inmunohistoquímicos (recomendado)**

### **Razón/datos de respaldo**

La inmunohistoquímica tiene muchas aplicaciones importantes en el campo de las neoplasias del ovario.<sup>113-115</sup> Hay varias situaciones en las cuales los marcadores inmunohistoquímicos pueden contribuir al diagnóstico de una neoplasia maligna epitelial primaria del ovario o en la determinación del subtipo tumoral. Si bien este conjunto de datos no prevé presentar un análisis detallado de cada situación, se indican los usos principales de la inmunohistoquímica. En general, es mejor utilizar paneles de marcadores que marcadores individuales, sin dejar de tener en cuenta que ningún marcador es completamente específico o sensible para ningún tipo de tumor. Pueden presentarse reacciones inesperadas de tinción positiva y negativa, y los resultados de los estudios inmunohistoquímicos siempre deben interpretarse en el marco de la información clínica y anatomopatológica macroscópica y microscópica.

### **Marcadores utilizados para la tipificación de los carcinomas del ovario**

La tipificación de la mayoría de los carcinomas ováricos primarios no presenta dificultades, pero a veces es difícil distinguir entre un carcinoma seroso de grado alto y un carcinoma endometriode de grado alto, o entre un carcinoma de células claras y áreas de células claras en un carcinoma seroso de grado alto o un carcinoma endometriode. El uso de un panel de marcadores puede ser útil, y el panel debe elaborarse en función del diagnóstico diferencial. Aproximadamente el 80-90% de los carcinomas serosos (de bajo o de alto grado) son positivos para WT1, por lo general con inmunorreactividad difusa.<sup>87,116-120</sup> En contraste, los carcinomas endometrioides y de células claras son usualmente negativos, aunque un pequeño porcentaje de los carcinomas endometrioides son positivos.<sup>121</sup> Los carcinomas serosos de grado alto presentan tinción anormal de «tipo mutante» para p53 (ver más abajo), mientras que los carcinomas serosos de grado bajo, los carcinomas de células claras y la mayoría de los carcinomas endometrioides presentan tinción «natural» (focal y heterogénea); algunos carcinomas endometrioides de grado alto presentan tinción para p53 anormal. En la mayoría de los carcinomas serosos de grado alto hay positividad difusa para p16 (tinción «en bloque» o «block-type»), mientras que la mayoría de los carcinomas serosos de bajo grado, los carcinomas células claras y los carcinomas endometrioides presentan inmunorreactividad «en parches».<sup>122</sup> Los carcinomas de células claras suelen presentar tinción nuclear intensa difusa para el factor nuclear 1-beta de hepatocito, mientras que otras neoplasias epiteliales primarias del ovario son usualmente negativas o focalmente positivas.<sup>123,124</sup> Otro marcador útil para los carcinomas de células claras es la napsina A.<sup>125</sup> El receptor estrogénico (RE) es positivo en la mayoría de los carcinomas de grado alto o grado bajo y los carcinomas endometrioides, mientras que los carcinomas de células claras son en general negativos. Algunos de estos marcadores han ayudado a establecer que la mayoría de los tumores que se clasificaban anteriormente como mixtos serosos de grado alto y endometrioides, o mixtos serosos de grado alto y de células claras, representan carcinomas serosos de grado alto con áreas pseudoendometrioides y áreas de aclaramiento citoplasmático, respectivamente.

A veces, especialmente con una muestra de biopsia, puede ser problemático diferenciar entre un carcinoma seroso pequeño de grado bajo y grado alto. El marcador más útil en esos casos es p53 (tinción de «tipo mutante» en el carcinoma seroso de grado alto; tinción «natural» en el carcinoma seroso de grado bajo).

### **Distinción entre adenocarcinoma ovárico primario y secundario**

La distinción entre un adenocarcinoma ovárico primario y un adenocarcinoma metastásico procedentes de distintas localizaciones puede ser problemática.<sup>126</sup> Los adenocarcinomas colorrectales metastásicos pueden imitar un carcinoma endometriode o una neoplasia mucinosa de tipo intestinal, ya sea «borderline» o maligna. En la diferenciación de un adenocarcinoma ovárico endometriode de un adenocarcinoma colorrectal metastásico con patrón pseudoendometriode, puede ser útil el uso de marcadores. Aunque puede haber solapamiento inmunofenotípico en los marcadores individuales, los carcinomas endometrioides primarios del ovario suelen ser positivos para CK7, RE, CA125 y PAX8, y

negativos para CK20, CEA y CDX2, mientras que la regla para los adenocarcinomas colorrectales metastásicos es un inmunofenotipo inverso.<sup>113-115</sup> En la distinción entre un tumor mucinoso primario del ovario y un adenocarcinoma colorrectal metastásico, la inmunohistoquímica es menos útil. Esto se debe a que las neoplasias mucinosas primarias del ovario presentan positividad para CK20, por lo general focal, pero a veces difusa. También son comúnmente positivas, algunas veces en forma difusa, para CEA, CDX2 y CA19.9. La expresión de estos marcadores entéricos refleja la diferenciación intestinal en las neoplasias mucinosas ováricas primarias. Sin embargo, el patrón de expresión coordinada de CK7/CK20 puede ayudar a distinguir entre un tumor mucinoso ovárico primario y un adenocarcinoma colorrectal metastásico con aspecto mucinoso. Aunque cualquiera de los marcadores puede ser positivo en ambos tumores, las neoplasias ováricas mucinosas primarias a menudo presentan positividad difusa para CK7, mientras que CK20 es variable; a la inversa, el adenocarcinoma colónico metastásico suele tener positividad difusa para CK20 y positividad focal para CK7 cuando se expresa este marcador. Así, la inmunopositividad para CK7 es típicamente más extensa que la de CK20 en los tumores mucinosos ováricos primarios, y la tinción para CK20 es más extensa que CK7 en los adenocarcinomas colónicos metastásicos.<sup>127</sup>

Un carcinoma pancreático o un adenocarcinoma biliar metastásicos pueden imitar una neoplasia mucinosa ovárica primaria de tipo intestinal, ya sea «borderline» o maligna, y la inmunohistoquímica tiene poca utilidad. Más comúnmente, estos tipos de tumores son difusamente positivos para CK7, mientras que son variables para CK20, para el cual pueden ser negativos o presentar positividad focal o difusa. CEA, CA19.9 y CDX2 pueden ser positivos. La ausencia de tinción para DPC4 (DPC = «deleted in pancreatic cancer») puede ser un indicador útil de un adenocarcinoma pancreático, puesto que este factor de transcripción nuclear está inactivado en cerca del 50% de los adenocarcinomas pancreáticos, con el resultado de que aproximadamente la mitad de ellos son negativos.<sup>128</sup> Por el contrario, DPC4 se expresa prácticamente en todos los tumores mucinosos primarios del ovario.

Los carcinomas mamarios metastásicos de tipo ductal pueden imitar un carcinoma seroso de grado alto o un carcinoma endometriode. No es infrecuente encontrar una masa pélvica o una neoplasia maligna diseminada en el peritoneo en una paciente con antecedentes de carcinoma de mama. En la mayoría de los casos, esto representa un nuevo carcinoma seroso de grado alto tuboovárico; estas pacientes pueden o no tener mutación de *BRCA1/2*. Para diferenciar entre un carcinoma de mama metastásico y un carcinoma seroso de grado alto tuboovárico, los marcadores que podrían ser útiles son PAX8, CA125 y WT1 (generalmente positivos en los carcinomas serosos de grado alto y negativos en los carcinomas mamarios, aunque a veces estos últimos son positivos para CA125 o WT1) y GCDFP15, mamoglobina y GATA3 (generalmente negativos en los carcinomas serosos de grado alto y positivos en los carcinomas mamarios).<sup>129-131</sup> Un panel similar de marcadores es útil en la distinción entre un carcinoma endometriode y un carcinoma mamario metastásico, aunque WT1 es negativo en los carcinomas endometriodes y cierta proporción de estos pueden ser positivos para mamoglobina.<sup>132</sup>

En casos poco frecuentes, un adenocarcinoma cervical metastásico de tipo usual (relacionado con el VPH) en el ovario puede imitar una neoplasia endometriode o mucinosa primaria del ovario.<sup>133</sup> La inmunorreactividad difusa para p16 en tales casos puede ser de utilidad para considerar un adenocarcinoma cervical metastásico.

#### **Distinción entre carcinoma endometriode ovárico y tumor del estroma de los cordones sexuales**

Algunos carcinomas primarios del ovario, especialmente los de tipo endometriode, pueden ser muy parecidos a un tumor del estroma de los cordones sexuales ovárico, ya sea un tumor de células granulosa o un tumor de células de Sertoli. Por otra parte, algunos tumores de células de Sertoli-Leydig tienen apariencia pseudoendometriode y pueden imitar una neoplasia endometriode.<sup>134</sup> Los marcadores útiles para diferenciar entre neoplasia endometriode y tumor del estroma de los cordones sexuales incluyen inhibina, calretinina y el factor esteroideogénico 1 (SF-1; positivo en los

tumores del estroma de los cordones sexuales) y el antígeno epitelial de membrana y CK7 (positivos en las neoplasias epiteliales).<sup>113-115,134-136</sup>

### **Diagnóstico de carcinoma intraepitelial tubárico seroso (STIC)**

Si las características de un STIC son inequívocas, no es necesario utilizar biomarcadores, pero si hay dudas diagnósticas puede utilizarse la tinción para p53 y MIB1 (ambos marcadores).<sup>137</sup> Estas células deben presentar tinción para p53 anormal (ver la definición más abajo). El índice de proliferación celular con MIB1 estará elevado, típicamente en el intervalo de valores del 40% a casi el 100%, en la mayoría de los casos con áreas focales que exceden el 70%. Pero en algunos casos de STIC el índice de proliferación celular con MIB1 es más bajo y se ha sugerido que por lo menos el 10% de los núcleos deberían ser positivos para un diagnóstico de STIC en los casos en que se use inmunohistoquímica (también se requieren características morfológicas y tinción para p53 anormal).<sup>137</sup>

### **Dos patrones de tinción para p53 anormal**

La interpretación de la tinción para p53 varía ampliamente entre anatomopatólogos. El anatomopatólogo a menudo no tiene en cuenta que muchos tejidos normales y tumores no asociados con anomalías en el gen *TP53* expresan la proteína p53. La tinción en esos casos suele ser focal y débil y algo variable de un área a otra (llamada tinción para p53 «natural»), aunque a veces muchos de los núcleos son positivos, pero con intensidad variable. El grado de tinción positiva puede variar según la concentración de anticuerpo que se utilice.<sup>138</sup> Este patrón de tinción se encuentra en muchos tejidos normales (epitelio, estroma y células linfoides no neoplásicos que pueden servir de control positivo interno) y en neoplasias no relacionadas con mutaciones en *TP53*. En contraste con ese patrón de tinción «natural», es el patrón de inmunorreactividad nuclear intensa difusa el que debe interpretarse como «positivo» y se correlaciona con mutaciones de sentido erróneo («missense») de *TP53*. Típicamente, más del 75% de los núcleos, y a veces casi la totalidad, muestran positividad intensa. Además, debe considerarse que la ausencia completa de tinción para p53 (como se mencionó, normalmente hay un control positivo interno de tinción «natural» en los tejidos no neoplásicos) también indica inmunorreactividad anormal de p53.<sup>139,140</sup> Este patrón de inmunorreactividad corresponde a una mutación anuladora (mutación interruptora, por desplazamiento del marco de lectura o en sitios de corte y empalme) de *TP53* que da lugar a una ausencia completa de proteína p53 detectable. Para resumir, lo importante no es simplemente la tinción negativa o positiva para p53 sino el patrón de inmunorreactividad. La inmunorreactividad intensa difusa o la ausencia completa de inmunorreactividad («todo o nada») son patrones anómalos (tinción de «tipo mutante») asociadas a una mutación subyacente del *TP53*, mientras que el patrón de tinción «natural» no es anormal.

### **Distinción entre carcinoma ovárico y uterino**

Una situación no infrecuente es el compromiso simultáneo del cuerpo uterino y uno o ambos ovarios por un adenocarcinoma. En la mayor parte de los casos, los adenocarcinomas son de tipo endometriode, pero en ocasiones son de tipo seroso.<sup>141,142</sup> Ante un adenocarcinoma que afecta al útero y a uno o ambos ovarios, la inmunohistoquímica es de poca o ninguna utilidad para establecer la relación entre los tumores, pues los inmunofenotipos de los adenocarcinomas ováricos primarios y uterinos endometrioides son esencialmente idénticos.

En el caso de un carcinoma seroso que comprometa el útero y uno o ambos ovarios, la tinción para WT1 quizás tenga alguna utilidad para distinguir una metástasis en el ovario de un carcinoma seroso uterino, una metástasis en el endometrio procedente del ovario/trompa («drop metastasis») y la presencia de tumores independientes sincrónicos, esto último improbable.<sup>87,116-120,143</sup> La mayoría de los carcinomas serosos tuboováricos presentan positividad nuclear difusa para WT1, mientras que la mayoría de los carcinomas serosos uterinos son negativos. No obstante, hay una cierta superposición ya que una proporción de carcinomas serosos uterinos son positivos para WT1 (el porcentaje varía en distintos estudios) y un pequeño porcentaje de los carcinomas serosos tuboováricos de grado alto son negativos para WT1.<sup>87,116-120</sup> En resumen, a pesar de la existencia de superposición, la positividad difusa para WT1 en una neoplasia serosa favorece un origen tuboovárico. En contraste, la negatividad

de la tinción es un indicador del origen uterino de la neoplasia.

### **Distinción entre proliferación serosa y mesotelial**

En ocasiones puede ser difícil distinguir entre una proliferación serosa («borderline» o maligna) y una proliferación mesotelial (reactiva o neoplásica). Puede presentarse una proliferación mesotelial florida asociada a endometriosis e imitar a un carcinoma endometriode.<sup>144</sup> En esta situación, se ha sugerido un panel de marcadores que incluya BerEP4, RE y PAX8 (usualmente positivos en las proliferaciones serosas y carcinomas endometrioides) y calretinina y CK5/6 (usualmente positivos en las proliferaciones mesoteliales). WT1 es típicamente positivo tanto en las proliferaciones serosas como en las mesoteliales.

↑ Regresar

## **Note 21 – Estudios auxiliares - Datos moleculares<sup>145-150</sup> (recomendado)**

### **Razón/datos de respaldo:**

Los carcinomas de ovario constituyen un grupo heterogéneo de tumores. En los últimos años, la anatomopatología molecular ha tenido un papel decisivo para demostrar que los carcinomas ováricos no representan una entidad única, sino un grupo de tumores de diversa morfología, evolución natural y patogenia.<sup>151</sup> Si bien las investigaciones moleculares no tienen actualmente demasiado peso en el diagnóstico, predicción del pronóstico o determinación del tratamiento en los carcinomas de ovario, trompa y peritoneo, esto puede cambiar en el futuro.

Los **carcinomas serosos de grado alto** son tumores cromosómicamente inestables, en los cuales las mutaciones en *TP53* son muy frecuentes. También se presentan alteraciones en la línea germinal o esporádicas, genéticas o epigenéticas en *BRCA1* y *BRCA2*. Se ha propuesto un modelo patogénico, que comienza con una alteración temprana del *TP53*, seguida de pérdida del *BRCA1*, lo que llevaría a defectos de la reparación de la recombinación homóloga de las rupturas de la doble hebra, lo que a su vez causa inestabilidad cromosómica con variación en el número de copias génicas. En el proyecto de El Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA, The Cancer Genome Atlas) se realizó un análisis genómico integrado de 489 carcinomas serosos de grado alto del ovario.<sup>147</sup> Se observaron mutaciones en *TP53* en el 96% de los casos. Si bien tuvieron baja prevalencia, hubo mutaciones somáticas estadísticamente recurrentes en otros nueve genes, incluidos *NF1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *RB1* y *CDK12*. Se detectaron alteraciones en el número de copias y eventos de hipermetilación de promotores en 168 genes. Las amplificaciones más comunes se detectaron en *CCNE1*, *MYC* y *MECOM*. Se identificaron deleciones en *RB1*, *NF1* y *PTEN*. El análisis jerárquico de grupos («hierarchical clustering analysis») identificó cuatro subtipos transcripcionales, tres subtipos de micro-ARN, cuatro subtipos de metilación de promotores y una firma transcripcional asociados con la supervivencia. El 33% de los tumores presentaron alteraciones en los genes *BRCA*, de tipo somática o de línea germinal o hipermetilación de promotores.

Los **carcinomas serosos de bajo grado** están estrechamente relacionados con los tumores serosos «borderline», y muestran mutaciones frecuentes en *KRAS* (19%) y *BRAF* (38%), que son eventos mutuamente excluyentes.

Los eventos moleculares en el **adenocarcinoma endometriode** son similares a los observados en sus homólogos uterinos. Las principales alteraciones moleculares son: inestabilidad de microsatélites (12-20%) y mutaciones en los genes *PTEN* (20%), *KRAS* y *PIK3CA*. Las mutaciones en el exón 3 de *CTNNB1* con acumulación nuclear de beta-catenina se presentan en el 38-50% de los casos. Recientemente se describió la mutación en el gen *ARID1A*.<sup>149</sup>

El **carcinoma de células claras** a menudo presenta mutaciones en *PIK3CA*, así como inactivación de *PTEN*. Las alteraciones en *KRAS* y *Tp53* son inusuales. Recientemente se describió la mutación del gen

*ARID1A* y la pérdida de la proteína correspondiente, BAF250a, fenómeno que se presenta en el 50% de los tumores. También muestran regulación en alza de *HNF-1-beta*.

Los **carcinomas mucinosos** frecuentemente tienen mutaciones en *KRAS*.<sup>150</sup> En los tumores mucinosos con áreas de carcinoma combinadas con focos de tumores mucinosos «borderline» o benignos, se han demostrado mutaciones de *KRAS* en todos los componentes, lo que sugiere que esto representa un evento temprano de la carcinogénesis. Sin embargo, en general, las mutaciones en *KRAS* son más frecuentes en los carcinomas en comparación con los tumores mucinosos benignos. A veces se observa amplificación de *c-erbB2* en los carcinomas mucinosos.

↑ Regresar

## Nota 22 – Estadificación anatomopatológica provisional, previa a la MDTM (obligatorio)

### Razón/datos de respaldo

El estadio de un tumor está entre los factores pronósticos más potentes en el carcinoma ovárico;<sup>152</sup> las pacientes con neoplasia localizada, regional y distante tienen tasas de supervivencia relativa a los 5 años de 92%, 72% y 27%, según las cifras de EE. UU. de 2014.<sup>153</sup>

Todos los carcinomas y los tumores «borderline» del ovario, y los carcinomas de la trompa de Falopio y del peritoneo deben estadificarse con el sistema FIGO 2014.<sup>11</sup> La estadificación provisional, en función de todos los hallazgos en la(s) muestra(s) recibida(s), debe documentarse en el informe de anatomía patológica, si bien se reconoce que el estadio final FIGO debe ser asignado en la reunión del comité para tumores/equipo multidisciplinario cuando se cuente con los resultados de todas las investigaciones, incluidas las radiológicas. La estadificación TNM y del AJCC son optativas. En el momento de la redacción de este conjunto de datos, ni el sistema de estadificación TNM ni el sistema del AJCC se habían actualizado para tener en cuenta el sistema FIGO revisado.

↑ Regresar

## Referencias

- 1 Folkins AK, Longacre TA (2013). Hereditary gynaecological malignancies: advances in screening and treatment. *Histopathology* 62:2-30.
- 2 Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al (2012). BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 26:2654-2663.
- 3 Soslow RA, Han G, Park KJ et al (2012). Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma. *Mod Pathol* 25:625-636.
- 4 Fujiwara M, McGuire VA, Felberg A, Sieh W, Whittemore AS, Longacre TA (2012). Prediction of BRCA1 germline mutation status in women with ovarian cancer using morphology-based criteria. Identification of a BRCA1 ovarian cancer phenotype. *Am J Surg Pathol* 36:1170-1177.
- 5 Dean E, El-Helw L, Hasan J (2010). Targeted therapies in epithelial ovarian cancer. *Cancers* 2:88-113; doi:110.3390/cancers2010088.
- 6 Chui MH, Gilks B, Cooper K, Clarke BA (2013). Identifying Lynch syndrome in patients with

- ovarian carcinoma: the significance of tumor type. *Adv Anat Pathol* 20:378-386.
- 7 Singh N (2010). Synchronous tumours of the female genital tract. *Histopathology* 56:277-285.
- 8 Garg K, Soslow RA (2009). Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. *J Clin Pathol* 62:679-684.
- 9 Suh DH, Kim JW, Kim K, Kim HJ, Lee KH (2013). Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2012. *J Gynecol Oncol* 24:66-82.
- 10 Kim HS, Ahn JH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Lee HP, Kim YB (2013). Impact of intraoperative rupture of the ovarian capsule on prognosis in patients with early-stage epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 39:279-289.
- 11 Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2014). Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 124:1-5.
- 12 Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, Gore ME, Kaern J, Verrelst H, Sjövall K, Timmerman D, Vandewalle J, Van Gramberen M, Tropé CG (2001). Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet.* 357:176-182.
- 13 Bakkum-Gamez JN, Richardson DL, Seamon LG, Aletti GD, Powless CA, Keeney GL, O'Malley DM, Cliby WA (2009). Influence of intraoperative capsule rupture on outcomes in stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 113:11-17.
- 14 Seidman JD, Yemelyanova AV, Khedmati F, Bidus MA, Dainty L, Boice CR, Cosin JA (2010). Prognostic factors for stage I ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 29:1-7.
- 15 Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K (1990). Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 75:263-273.
- 16 Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, Nicol B, Shepherd J, Blake P, Fisher C, Gore ME (1996). Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 14:2968-2975.
- 17 Timmers PJ, Zwinderman AH, Teodorovic I, Vergote I, Trimbos JB (2009). Clear cell carcinoma compared to serous carcinoma in early ovarian cancer: same prognosis in a large randomized trial. *Int J Gynecol Cancer* 19:88-93.
- 18 Higashi M, Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, Mizuno K, Hosono S, Kawai M, Nakanishi T, Nagasaka T, Kikkawa F (2011). Survival impact of capsule rupture in stage I clear cell carcinoma of the ovary in comparison with other histological types. *Gynecol Oncol* 123:474-478.
- 19 Gottheil S, McGee J (2013). Endometrioid ovarian carcinoma during pregnancy presenting with acute rupture. *J Obstet Gynaecol Can* 35:1020-1022.
- 20 Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B (2001). Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol* 25:1283-1289.
- 21 Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP et al (2001). Dysplastic changes in prophylactically removed fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol.* 195:451-456.
- 22 Kindelberger DW, Lee Y, Miron A et al (2007). Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 31:161-169.
- 23 Kuhn E, Meeker A, Wang TL, Sehdev AS, Kurman RJ, Shih IeM (2010). Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma: an early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 34:829-836.
- 24 Kuhn E, Bahadirli-Talbot A, Kurman R, Sehdev AS, Wang T-L, Shih I-M (2013). CCNE1

amplification may precede centrosome number abnormality in progression from serous tubal intraepithelial carcinoma to high-grade serous carcinoma. *Mod Pathol* 26:283A.

- 25 Garg K, Rabban J (2013). Practical value of systematic and complete examination of fallopian tubes in unselected women undergoing salpingectomy for benign indications: results of a prospective study. *Mod Pathol* 26:276A.
- 26 Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih IM, Vang R (2010). Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol* 34:1407-1416.
- 27 Singh N, Gilks CB, Wilkinson N, McCluggage WG (2014). Assignment of primary site in high-grade serous tubal, ovarian and peritoneal carcinoma: a proposal. *Histopathology* 65:149-154.
- 28 Wethington SL, Park KJ, Soslow RA et al (2013). Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC). *Int J Gynecol Cancer* 23:1603-1611.
- 29 Bloss JD, Liao S, Buller RE et al (1993). Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a case- control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 50:347- 351.
- 30 Miettinen M (2010). Overview of soft tissue tumors. In: *Modern Soft Tissue Pathology: Tumors and Non-Neoplastic Conditions*, Miettinen M (ed), Cambridge University Press, New York, 1-10.
- 31 Gramlich T, Austin RM, Lutz M (1990). Histologic sampling requirements in ovarian carcinoma: a review of 51 tumors. *Gynecol Oncol* 38:249-256.
- 32 Silverberg SG, Bell DA, Kurman RJ, Seidman JD, Prat J, Ronnett BM et al (2004). Borderline ovarian tumors: key points and workshop summary. *Hum Pathol* 35:910-917.
- 33 Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM (2003). Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol* 27:985-993.
- 34 Khunamornpong S, Suprasert P, Pojchamarnwiputh S, Na Chiangmai W, Settakorn J, Siriaunkgul S (2006). Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas of the ovary: Evaluation of the diagnostic approach using tumor size and laterality. *Gynecol Oncol* 101:152-157.
- 35 Doig T, Monaghan H (2006). Sampling the omentum in ovarian neoplasia: when one block is enough. *Int J Gynecol Cancer* 16:36-40.
- 36 Usubütün A, Ozseker HS, Himmertoglu C et al (2007). Omentectomy for gynecologic cancer: how much sampling is adequate for microscopic examination? *Arch Pathol Lab Med* 131:1578-1581.
- 37 Seidman JD, Soslow RA, Vang R et al (2004). Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. *Hum Pathol* 35:918-933.
- 38 Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (2014). *WHO classification of tumours of the female reproductive organs*. WHO classification of tumours. IARC press, Lyon.
- 39 McCluggage WG (2008). My approach to and thoughts on typing of ovarian carcinomas. *J Clin Pathol* 61:152-163.
- 40 Shih IM, Kurman RJ (2004). Ovarian tumorigenesis. A proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 164:1511-1518.
- 41 Gilks CB (2004). Subclassification of ovarian surface epithelial tumors based on correlation of histologic and molecular pathologic data. *Int J Gynecol Pathol* 23:200-205.

- 42 Soslow RA (2008). Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Pathol* 27:161-174.
- 43 McCluggage WG (2002). Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol* 55:321-325.
- 44 Downes MR, Allo G, McCluggage WG, Sy K, Ferguson SE, Aronson M, Pollett A, Gallinger S, Bilbily E, Shaw P, Clarke BA (2014). Review of findings in prophylactic gynaecologic specimens in Lynch syndrome with literature review and recommendations for grossing. *Histopathology* 65:228-239.
- 45 Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM (2004). The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 23:41-44.
- 46 Köbel M, Kalloger SE, Huntsman DG et al (2010). Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 29:203-211.
- 47 Rodríguez IM, Prat J (2002). Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 26:139-152.
- 48 Lee KR, Scully RE (2000). Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *Am J Surg Pathol* 24:1447-1446.
- 49 Nomura K, Aizawa S (2000). Noninvasive, microinvasive, and invasive mucinous carcinomas of the ovary: a clinicopathologic analysis of 40 cases. *Cancer* 89:1541-1546.
- 50 Chen S, Leitao MM, Tornos C, Soslow RA (2005). Invasion patterns in stage I endometrioid and mucinous ovarian carcinomas: a clinicopathologic analysis emphasizing favorable outcomes in carcinomas without destructive stromal invasion and the occasional malignant course of carcinomas with limited destructive stromal invasion. *Mod Pathol* 18:903-911.
- 51 Ludwick C, Gilks CB, Miller D, Yaziji H, Clement PB (2005). Aggressive behavior of stage I ovarian mucinous tumors lacking extensive infiltrative invasion: a report of four cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 24:205-217.
- 52 Tabrizi AD, Kalloger SE, Köbel M, Cipollone J, Roskelley CD, Mehl E, Gilks CB (2010). Primary ovarian mucinous carcinoma of intestinal type: significance of pattern of invasion and immunohistochemical expression profile in a series of 31 cases. *Int J Gynecol Pathol* 29:99-10.
- 53 Ariyoshi K, Kawauchi S, Kaku T, Nakano H, Tsuneyoshi M (2000). Prognostic factors in ovarian carcinosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 23 cases. *Histopathology* 37:427-436.
- 54 Rutledge TL, Gold MA, McMeekin DS, Huh WK, Powell MA, Lewin SN, Mutch DG, Johnson GA, Walker JL, Mannel RS (2006). Carcinosarcoma of the ovary-a case series. *Gynecol Oncol* 100:128-132.
- 55 Lu CH, Chen IH, Chen YJ, Wang KL, Qiu JT, Lin H, Lin WC, Liou WS, Huang YF, Lin YS, Tee YT, Hung YC (2014). Primary treatment and prognostic factors of carcinosarcoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group Study. *Int J Gynecol Cancer* 24:506-512.
- 56 Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, Young RC (2008). Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 112:2202-2210.
- 57 Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg SG (1998). Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer* 82:893-901.

- 58 Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Cosin JA, Ryu HS, Haiba M, Boice CR, Yemelyanova AV (2006). Testing of two binary grading systems for FIGO stage III serous carcinoma of the ovary and peritoneum. *Gynecol Oncol* 103:703-708.
- 59 Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, Silva EG (2004). Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 28:496-504.
- 60 Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, Sun CC, Malpica A, Coleman RL, Lu KH, Sood AK, Birrer MJ, Ozols R, Baergen R, Emerson RE, Steinhoff M, Behmaram B, Rasty G, Gershenson DM (2012). Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 118:3087-3094.
- 61 Zaino RJ, Kurgan RJ, Diana KL et al (1995). The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading system. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 75:81-86.
- 62 Taylor RR, Zeller J, Lieberman RW et al (1999). An analysis of two versus three grades for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 92:119-123.
- 63 Takeshima N, Hirai Y, Hasumi K (1998). Prognostic validity of neoplastic cells with notable nuclear atypia in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 92:119-123.
- 64 Lax SF, Kurgan RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM (2000). A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 24:1201-1208.
- 65 Scholten AN, Smit VT, Beerman H et al (2004). Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading system for endometrial carcinoma. *Cancer* 100:764-772.
- 66 Alkushi A, Abdul-Rahman ZH, Lim P et al (2005). Description of a novel system for grading of endometrial carcinoma and comparison with existing grading systems. *Am J Surg Pathol* 29:295-304.
- 67 Yamamoto S, Kasajima A, Takano M, Yaegashi N, Fujiwara H, Kuzuya K, Kigawa J, Tsuda H, Kurachi H, Kikuchi Y, Sugiyama T, Tsuda H, Moriya T (2011). Validation of the histologic grading for ovarian clear cell adenocarcinoma: a retrospective multi-institutional study by the Japan Clear Cell Carcinoma Study Group. *Int J Gynecol Pathol* 30:129-138.
- 68 Bell DA, Longacre TA, Prat J et al (2004). Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: workshop perspectives. *Hum Pathol* 35:934-948.
- 69 Seidman JD, Bell DA, Crum CP et al (2014). Tumours of the ovary: Epithelial tumours - Serous tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition*, Kurman RJ, Carcangiu ML and Herrington S et al (eds), IARC Lyon, France.
- 70 Ellenson LH, Carinelli SG, Cho KR et al (2014). Tumours of the ovary: Epithelial tumours - Endometrioid and endometrioid stromal tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition*, Kurman RJ, Carcangiu ML and Herrington S et al (eds), IARC Press, Lyon, France.
- 71 Gilks CB, Bell DA, Huntsman D et al (2014). Tumours of the ovary: Epithelial tumours- Clear cell tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition*, Kurman RJ, Carcangiu ML and Herrington S et al (eds), IARC Press, Lyon, France.
- 72 Gilks CB, Carinelli SG, Lawrence WD et al (2014). Tumours of the ovary: Epithelial tumours - Brenner tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition*, Kurman RJ, Carcangiu ML and Herrington S et al (eds), IARC Press, Lyon, France.

- 73 Köbel M, Bell DA, Carcangiu ML et al (2014). Tumours of the ovary: Epithelial tumours-Seromucinous tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition*, Kurman RJ, Carcangiu ML and Herrington S et al (eds), IARC Press, Lyon, France.
- 74 Longacre T, Bell D, Malpica A et al (2014). Tumours of the ovary: Epithelial tumours - Mucinous tumours. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition*, Kurman RJ, Carcangiu ML and Herrington S et al (eds), IARC Press, Lyon, France.
- 75 Ronnett BM, Kajdacsy-Balla A, Gilks CB et al (2004). Mucinous borderline ovarian tumors: points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behavior. *Hum Pathol* 35:949-960.
- 76 McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA (2006). Patterns of stromal invasion in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): a reevaluation of the concept of stromal microinvasion. *Am J Surg Pathol* 30:1209-1221.
- 77 Bell DA, Weinstock MA, Scully RE (1988). Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer* 62:2212-2222.
- 78 Bell KA, Smith Sehdev AE, Kurman RJ (2001). Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 25:419-432.
- 79 Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD et al (2005). Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol* 29:707-723.
- 80 Ardighieri L, Zeppernick F, Hannibal CG et al (2014). Mutational analysis of BRAF and KRAS in ovarian serous borderline (atypical proliferative) tumours and associated peritoneal implants. *J Pathol.* 232:16-22.
- 81 Carlson JW, Jarboe EA, Kindelberger D et al (2010). Serous tubal intraepithelial carcinoma: diagnostic reproducibility and its implications. *Int J Gynecol Pathol* 29:310-314.
- 82 Visvanathan K, Vang R, Shaw P et al (2011). Diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) based on morphologic and immunohistochemical features. A reproducibility study. *Am J Surg Pathol* 35:1766-1775.
- 83 Vang R, Visvanathan K, Gross A et al (2012). Validation of an algorithm for the diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 31:243-253.
- 84 Tang S, Onuma K, Deb P et al (2012). Frequency of serous tubal intraepithelial carcinoma in various gynecologic malignancies: a study of 300 consecutive cases. *Int J Gynecol Pathol* 31:103-110.
- 85 Jarboe EA, Miron A, Carlson JW, Hirsch MS, Kindelberger D, Mutter GL, Crum CP, Nucci MR (2009). Coexisting intraepithelial serous carcinomas of the endometrium and fallopian tube: frequency and potential significance. *Int J. Gynecol Pathology* 28:308-315.
- 86 Rabban JT, Vohra P, Zaloudek C (2014). Intramucosal growth in fallopian tube fimbriae by tumors of non-gynecologic origin may mimic serous tubal intraepithelial carcinoma and tubal mucinous metaplasia. *Mod Pathol* 27:302A.
- 87 McCluggage WG (2004). WT1 is of value in ascertaining the site of origin of serous carcinomas within the female genital tract. *Int J Gynecol Pathol* 23:97-99.
- 88 Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER et al (1998). Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16:2672-2685.
- 89 Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R et al (2005). Prognostic

- significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 23:8688-8696.
- 90 Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, Minsky BD, Saltz L, Mazumdar M et al (2002). Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 236:75-81.
- 91 Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B (2001). Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30:96-102.
- 92 Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM et al (2005). Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 48:1851-1857.
- 93 Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I et al (2003). A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 12:320-327.
- 94 Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z (1995). Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 180:297-306.
- 95 Corben AD, Abi-Raad R, Popa I, Teo CH, Macklin EA, Koerner FC et al (2013). Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a comparison between classifications and their practical application. *Arch Pathol Lab Med* 137:1074-1082.
- 96 Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF et al (1994). Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlation. *Cancer* 73:2680-2686.
- 97 Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A (1997). Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 12:19-23.
- 98 Chetty R, Gill P, Govender D, Bateman A, Chang HJ, Deshpande V et al (2012). International study group on rectal cancer regression grading: interobserver variability with commonly used regression grading systems. *Hum Pathol* 43:1917-1923.
- 99 Chetty R, Gill P, Bateman AC, Driman DK, Govender D, Bateman AR et al (2012). Pathological grading of regression: an International Study Group perspective. *J Clin Pathol* 65:865-866.
- 100 Chetty R, Gill P, Govender D, Bateman A, Chang HJ, Driman D et al (2012). A multi-centre pathologist survey on pathological processing and regression grading of colorectal cancer resection specimens treated by neoadjuvant chemoradiation. *Virchows Arch*. 460:151-155.
- 101 Thies S, Langer R (2013). Tumor Regression Grading of Gastrointestinal Carcinomas after Neoadjuvant Treatment. *Front Oncol* 3:262.
- 102 Sassen S, Schmalfeldt B, Avril N, Kuhn W, Busch R, Hofler H et al (2007). Histopathologic assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer. *Hum Pathol* 38:926-934.
- 103 Le T, Williams K, Senterman M, Hopkins L, Faught W, Fung-Kee-Fung M (2007). Histopathologic assessment of chemotherapy effects in epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and delayed primary surgical debulking. *Gynecol Oncol* 106:160-163.
- 104 Muraji M, Sudo T, Iwasaki S, Ueno S, Wakahashi S, Yamaguchi S, Fujiwara K, Nishimura R (2013). Histopathology predicts clinical outcome in advanced epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and debulking surgery. *Gynecol Oncol* 131:531-534.

- 105 Petrillo M, Zannoni GF, Tortorella L, Pedone Anchora L, Salutari V, Ercoli A, Margariti PA, Scambia G, Fagotti A (2014). Prognostic role and predictors of complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary unresectable ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 211:632.e631-638.
- 106 Boehm S, Said I, Faruqi A, Gilks CB, Singh N (2014). Development of a response scoring system to quantify the effect of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer - ovarian cancer response scoring (OCRS) study. *Mod Pathol* 27:276A.
- 107 Berek JS. (2009). Lymph node-positive stage IIIC ovarian cancer. A separate entity? *Int J Gynecol Cancer* 19:S18-20.
- 108 Bakker R, Gershenson D, Fox P, Vu K, Zenali M, Silva E (2014). Stage IIIC ovarian/ peritoneal serous carcinoma: a heterogenous group of patients with different prognosis. *Int J Gynecol Cancer* 33:302- 308.
- 109 Fadare O (2009). Recent developments on the significance and pathogenesis of lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors). *Int J Gynecol Cancer* 19:103-108.
- 110 Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duviard P, Darai E (2012). Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol* 13:e103-115.
- 111 McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA (2006). Lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): pathology, prognosis, and proposed classification. *Am J Surg Pathol* 30:614-624.
- 112 Djordjevic B, Malpica A (2012). Ovarian serous tumors of low malignant potential with nodal low- grade serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 36:955-963.
- 113 McCluggage WG (2000). Recent advances in immunohistochemistry in the diagnosis of ovarian neoplasms. *J Clin Pathol* 53:558-560.
- 114 McCluggage WG (2002). Recent advances in immunohistochemistry in gynaecological pathology. *Histopathology* 46:309-326.
- 115 McCluggage WG, Young RH (2005). Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. *Semin Diagn Pathol* 22:3-32.
- 116 Shimizu M, Toki T, Takagi Y, Konishi I, Fujii S (2000). Immunohistochemical detection of the Wilms' tumor gene (WT1) in epithelial ovarian tumors. *Int J Gynecol Pathol* 19:158-163.
- 117 Al-Hussaini M, Stockman A, Foster H, McCluggage WG (2004). WT-1 assists in distinguishing ovarian from uterine serous carcinoma and in distinguishing between serous and endometrioid ovarian carcinoma. *Histopathology* 44:109-115.
- 118 Goldstein NS, Uzieblo A (2002). WT1 immunoreactivity in uterine papillary serous carcinomas is different from ovarian serous carcinomas. *Am J Clin Pathol* 117:541-545.
- 119 Acs G, Pasha T, Zhang PJ (2004). WT1 is expressed in serous, but not in endometrioid, clear cell or mucinous carcinoma of the peritoneum, fallopian tube, ovaries and endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 23:110-118.
- 120 Hashi A, Yuminamochi T, Murata S et al (2003). Wilms' tumor gene immunoreactivity in primary serous carcinomas of the fallopian tube, ovary, endometrium, and peritoneum. *Int J Gynecol Pathol* 22:374-377.
- 121 Stewart CJ, Brennan BA, Chan T, Natreba J (2008). WT1 expression in endometrioid ovarian carcinoma with and without associated endometriosis. *Pathology* 40:592-599.
- 122 O'Neill CJ, McBride HA, Connolly LE et al (2007). High-grade ovarian serous carcinoma exhibits significantly higher p16 expression than low-grade serous carcinoma and serous

borderline tumour. *Histopathology* 50:773-779.

- 123 DeLair D, Han G, Irving JA, Leung S, Ewanowich CA, Longacre TA, Gilks CB, Soslow RA (2013). HNF-1 $\beta$  in ovarian carcinomas with serous and clear cell change. *Int J Gynecol Pathol* 32:541-546.
- 124 DeLair D, Oliva E, Koble M et al (2011). Morphologic spectrum of immunohistochemically characterized clear cell carcinoma of the ovary: a study of 155 cases. *Am J Surg Pathol* 35:36-44.
- 125 Yamashita Y, Nagasaka T, Naiki-Ito A, Sato S, Suzuki S, Toyokuni S, Ito M, Takahashi S (2015). Napsin A is a specific marker for ovarian clear cell adenocarcinoma. *Mod Pathol* 28:111-117.
- 126 McCluggage WG, Wilkinson N (2005). Metastatic neoplasms involving the ovary: a review with an emphasis on morphological and immunohistochemical features. *Histopathology* 47:231-247.
- 127 Vang R, Gown AM, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, Seidman JD et al (2006). Cytokeratins 7 and 20 in primary and secondary mucinous tumors of the ovary: analysis of coordinate immunohistochemical expression profiles and staining distribution in 179 cases. *Am J Surg Pathol* 30:1130-1139.
- 128 Ji H, Isacson C, Seidman JD et al (2002). Cytokeratins 7 and 20, Dpc4 and MUC5AC in the distinction of metastatic mucinous carcinomas in the ovary from primary ovarian mucinous carcinomas: Dpc4 assists in identifying metastatic pancreatic carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 21:391-400.
- 129 Nonaka D, Chiriboga L, Soslow RA (2008). Expression of pax8 as a useful marker in distinguishing ovarian carcinomas from mammary carcinomas. *Am J Surg Pathol* 32:1566-1571.
- 130 Tornos C, Soslow R, Chen S et al (2005). Expression of WT1, CA125, and GCDPF-15 as useful markers in the differential diagnosis of primary ovarian carcinomas versus metastatic breast cancer to the ovary. *Am J Surg Pathol* 29:1482-1489.
- 131 Liu H, Shi J, Wilkerson ML, Lin F (2012). Immunohistochemical evaluation of GATA3 expression in tumors and normal tissues: a useful immunomarker for breast and urothelial carcinomas. *Am J Clin Pathol* 138:57-64.
- 132 Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ (2007). Mammaglobin vs GCDPF-15: an immunohistologic validation survey for sensitivity and specificity. *Am J Clin Pathol* 127:103-113.
- 133 Ronnett BM, Yemelyanova AV, Vang R et al (2008). Endocervical adenocarcinomas with ovarian metastases: analysis of 29 cases with emphasis on minimally invasive cervical tumors and the ability of the metastases to simulate primary ovarian neoplasms. *Am J Surg Pathol* 32:1835-1853.
- 134 McCluggage WG, Young RH (2007). Ovarian sertoli-leydig cell tumors with pseudoendometrioid tubules (pseudoendometrioid sertoli-leydig cell tumors). *Am J Surg Pathol* 31:592-597.
- 135 Zhao C, Barner R, Vinh TN, McManus K, Dabbs D, Vang R (2008). SF-1 is a diagnostically useful immunohistochemical marker and comparable to other sex cord-stromal tumor markers for the differential diagnosis of ovarian Sertoli cell tumor. *Int J Gynecol Pathol* 27:507-514.
- 136 Zhao C, Vinh TN, McManus K, Dabbs D, Barner R, Vang R (2009). Identification of the most sensitive and robust immunohistochemical markers in different categories of ovarian sex cord-stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 33:354-366.
- 137 Vang R, Shih IM, Kurman RJ (2013). Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology* 62:44-58.

- 138 McCluggage WG, Connolly LE, McGregor G, Hyland PL, Hall PA (2005). A strategy for defining biologically relevant levels of p53 protein expression in clinical samples with reference to endometrial neoplasia. *Int J. Gynecol Pathology* 24:307-312.
- 139 Kobel M, Reuss A, Du Bois A et al (2010). The biological and clinical value of p53 expression in pelvic high-grade serous carcinomas. *J Pathol* 222:191-198.
- 140 McCluggage WG, Soslow RA, Gilks CB (2011). Patterns of p53 immunoreactivity in endometrial carcinomas: "all or nothing" staining is of importance. *Histopathology* 59:786-788.
- 141 Zaino R, Whitney C, Brady MF, DeGeest K, Burger RA, Buller RE (2001). Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinoma: A prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 83:355-362.
- 142 Ayhan A, Yalcin OT, Tuncer ZS, Gurgan T, Kucukali T (1992). Synchronous primary malignancies of the female genital tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 45:63-66.
- 143 Hirschowitz L, Ganesan R, McCluggage WG (2009). WT1, p53 and hormone receptor expression in uterine serous carcinoma. *Histopathology* 55:478-482.
- 144 Oparka R, McCluggage WG, Herrington CS (2011). Peritoneal mesothelial hyperplasia associated with gynaecological disease: a potential diagnostic pitfall that is commonly associated with endometriosis. *J Clin Pathol* 64:313-318.
- 145 Prat J (2012). Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 460:237-249.
- 146 Kurman RJ, Shih IeM (2010). The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 34:433-443.
- 147 The Cancer Genome Atlas Research Network (2011). Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 474:609-615.
- 148 Gilks CB (2010). Molecular abnormalities in ovarian cancer subtypes other than high-grade serous carcinoma. *J Oncol*:2010:740968. doi: 740910.741155/742010/740968. Epub 742009 Dec 740930.
- 149 Maeda D, Shih IeM (2013). Pathogenesis and the Role of ARID1A Mutation in Endometriosis-related Ovarian Neoplasms. *Adv Anat Pathol* 20:45-52.
- 150 Cuatrecasas M, Villanueva A, Matias-Guiu X, Prat J (1997). K-ras mutations in mucinous ovarian tumors. *Cancer* 79:1581-1586.
- 151 Matias-Guiu X, Prat J (2013). Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology* 62:111- 123.
- 152 Hennessy BT, Coleman RL, Markman M (2009). Ovarian cancer. *Lancet* 374:1371-1382.
- 153 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A (2014). Cancer statistics,2014. *CA Cancer J Clin* 64:9-29.