

Tumor doble primario sincrónico de ovario *in situ*

Francisco Bernárdez Zapata,* Rosa Alicia Jáuregui Meléndrez,** Elizabeth Cabrera Carranco**

RESUMEN

Antecedentes: el hallazgo de una neoplasia maligna primaria de diferente estirpe histológica en cada ovario es una situación clínica de especial interés debido a la limitada información disponible y a la falta de consenso acerca de su definición, nomenclatura e, incluso, del enfoque diagnóstico y terapéutico adecuado.

Caso clínico: paciente femenina de 49 años, con una masa abdominal de bordes irregulares de 10×10 cm que abarcaba desde la fosa iliaca izquierda hasta la cicatriz umbilical. La laparotomía exploratoria reveló dos masas; una quística de 15 cm en el ovario izquierdo y otra de 8 cm en el ovario derecho. El estudio histopatológico transoperatorio reportó un carcinoma papilar bilateral. Se realizó el protocolo quirúrgico oncoginecológico de carcinoma ovárico completo. El estudio histopatológico definitivo reveló un carcinoma de células claras en el ovario izquierdo y un adenocarcinoma endometrioides moderadamente diferenciado en el ovario derecho.

Conclusiones: se reporta un raro caso de carcinoma doble primario sincrónico de ovario. La forma de su presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento representa un especial problema de nomenclatura.

Palabras clave: tumor sincrónico, carcinoma papilar, adenocarcinoma endometrioides.

ABSTRACT

Background: A finding of primary malignancies of different histological nature in each ovary is a particularly interesting condition since the information available about it is scarce and because there is hardly any consensus about its definition, classification and proper diagnostic-therapeutic approach.

Clinical case: A case of a 49 year-old female patient presenting an abdominal mass with irregular 10×10 cm edges that comprises the area between the left iliac fossa and the umbilical scar. An exploratory laparotomy revealed two masses; a 15 cm cystic one in the left ovary, and an 8 cm one in the right ovary. The following histopathological analysis revealed a bilateral papillary carcinoma. A full oncogynecological surgical protocol for ovarian carcinoma was applied. The last histopathological analysis revealed a clear cell carcinoma in the left ovary, and a moderately differentiated endometrioid carcinoma in the right one.

Conclusions: A rare case of a synchronous double primary ovarian tumor is reported. Its clinical presentation, diagnosis, treatment and follow-up pose a particular classification issue.

Key words: Synchronous tumor, papillary carcinoma, endometrioid carcinoma.

RÉSUMÉ

Antécédents: la découverte d'une tumeur maligne primaire de différente souche histologique dans chaque ovaire est une situation clinique d'un intérêt particulier en raison de l'information limitée disponible et l'absence de consensus sur sa définition, nomenclature, voire l'approche diagnostique et thérapeutique appropriée.

Cas clinique: patient féminine de 49 ans, avec une masse abdominale de bords irréguliers de 10×10 cm allant de la fosse iliaque gauche jusqu'à la cicatrice ombilical. La laparotomie exploratoire a révélé deux masses; une pas de 15 cm les ovaires gauche et une autre de 8 cm à l'ovaire droit. L'examen histopathologique transoperatorio a signalé un carcinome papilar bilatéral. Il a été procédé le protocole chirurgical oncogynécologique de carcinome ovárico completo. L'examen histopathologique définitif a révélé un carcinome de cellules claires dans le ovaire gauche et un adenocarcinoma endometrioides modérément différencié dans les ovaires droit.

Conclusion: on signale un rare cas de carcinome double primaire synchrone des ovaires. La forme de leur présentation clinique, de diagnostic, traitement et de suivi représente un problème particulier de la nomenclature.

Mots clés: tumorale synchrone, carcinoma papilar, adenocarcinoma endometrioides.

RESUMO

Antecedentes: a descoberta de uma neoplasia maligna do tumor primário histologia diferente em cada ovário é uma situação clínica de especial interesse devido ao informações limitadas disponíveis e a falta de consenso sobre sua definição, nomenclatura, e até mesmo a abordagem diagnóstica e terapêutica adequada.

Caso clínico: paciente do sexo feminino de 49 anos, com massa abdominal de bordas irregulares 10 Å ~ 10 cm que se estendia desde a fossa ilíaca esquerda até o umbigo. A laparotomia exploradora revelou duas massas císticas; um de 15 cm no ovário esquerdo e outro de 8 cm no ovário direito. O estudo histopatológico transoperatório relatou uma bilateral carcinoma papilar. Foi o protocolo cirúrgico oncoginecológico cheio de carcinoma ovariano. O último estudo histopatológico revelou um carcinoma de células claras no ovário esquerdo e um carcinoma endometrial adenocarcinomatoso moderadamente diferenciado no ovário direito.

Conclusões: os autores relatam um caso raro de carcinoma ovariano primário dual synchronous. A forma da sua apresentação clínica, diagnóstico, tratamento e acompanhamento representa um problema especial de nomenclatura.

Palavras-chave: tumor síncrono, carcinoma papilar, carcinoma endometrial, adenocarcinoma

En Estados Unidos, el cáncer de ovario representa la primera causa de muerte por cáncer ginecológico y la cuarta por cualquier tipo de cáncer en las mujeres. En 2004, se reportaron 25,580 casos nuevos y 16,090 decesos secundarios al cáncer de ovario. En México, el cáncer de ovario ocupa el quinto lugar del total de neoplasias en la población femenina, con 2,681 casos nuevos según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2002. Es responsable de 1,334 fallecimientos anuales.¹ Desde la perspectiva epidemiológica se trata, en apariencia, de una neoplasia poco frecuente en la que, desgraciadamente, el diagnóstico en la mayor parte de los casos se realiza en etapas clínicas avanzadas.²

Una neoplasia primaria de diferente estirpe histológica en cada ovario es una rara situación clínica de especial interés debido a la limitada información disponible y a la falta de consenso acerca de la definición correcta que se deba aplicar a esta modalidad de presentación clínica y del enfoque diagnóstico y terapéutico adecuado.^{3,4,5} Se reporta el caso de un tumor primario múltiple en el que hay dos estirpes histológicas diferentes en un órgano par; a esto se le conoce como tumor doble primario sincrónico de ovario.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 49 años de edad, sin antecedentes hereditarios de relevancia, nuligesta, con controles ginecológicos periódicos por miomatosis uterina asintomática y tratamiento con pentoxifilina y aspirina por trombosis venosa previa en las extremidades inferiores. Acudió a la consulta por dismenorrea e hipermenorrea de inicio reciente. En la exploración física se le detectó una masa abdominal de bordes irregulares de 10 × 10 cm que abarcaba desde la fossa ilíaca izquierda hasta la cicatriz umbilical. La revisión ginecológica identificó una masa de bordes bien definidos que le provocaban dolor a la movilización uterina. En el ultrasonido, se observó el útero con miomas intramurales de grandes elementos; el ovario derecho no tenía alteraciones aparentes y en el ovario izquierdo se identificó una lesión quística de componente sólido periférico (Figura 1). La TAC mostró el ovario derecho de 49 × 32 × 45 mm con densidad heterogénea y quistes de 8 y 10 mm; el ovario izquierdo, de 120 × 72 × 121 mm con una lesión hipodensa, con pared bien definida y reforzamiento hacia la porción anteromedial al pase del medio de contraste que mostraba una imagen ovoidea de bordes mal definidos (Figura 2). No se reportaron alteraciones en los marcadores tumorales (Ca125: 16.8 U/mL (0-35 U/mL), CA15.3: 5.9 U/mL (0-30 U/mL), ACE 0.7 ng/mL (0-5.0 ng/mL), AFP 1.9 ng/mL (0-10.0 ng/mL)), el perfil hepático completo, la biometría hemática, el perfil trombogénico y la química sanguínea. La urografía excretora reveló la medialización y el desplazamiento posterior del tercio inferior del uréter derecho, con improntas hacia la pared anterior vesical, con posible compresión extrínseca por miomatosis uterina de grandes elementos. Se decidió la intervención quirúrgica con la previa colocación de catéteres ureterales y una cistoscopia, en la que se observó la barra intermeatal distorsionada por el crecimiento

* Jefe del Departamento de Obstetricia.

** Médico ginecoobstetra.

Hospital Español de México, México, DF.

Correspondencia: Dr. Francisco Bernárdez Zapata. Jefe del Departamento de Obstetricia. Hospital Español de México. Av. Ejército Nacional 613, Local D, Col. Granada. México 11520, DF. Correo electrónico: frann60@gmail.com

Recibido: octubre 2011. Aceptado: mayo 2012.

Este artículo debe citarse como: Bernárdez-Zapata F, Jáuregui-Meléndrez RA, Cabrera-Carranco E. Tumor doble primario sincrónico de ovario *in situ*. Ginecol Obstet Mex 2012;80(7):480-486.

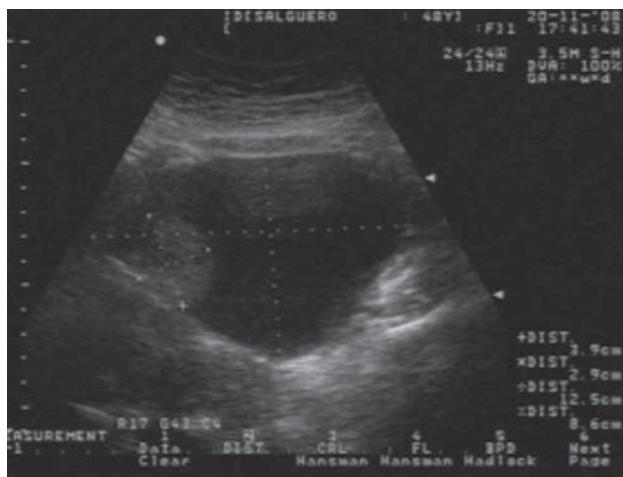


Figura 1. Ultrasonido pélvico del ovario izquierdo.



Figura 2. TAC de la masa anexial derecha.

uterino. En la laparotomía se localizó una masa quística dependiente del ovario izquierdo de 15 cm (Figura 3) y una masa de 8 cm en el ovario derecho (Figura 4), además de miomatosis uterina. El estudio transoperatorio reportó un carcinoma papilar bilateral, por lo que se realizó el protocolo quirúrgico oncoginecológico de rutina de ovario (Figura 5). El reporte histopatológico definitivo incluyó citología de líquido peritoneal, que fue negativo a células malignas; en el útero se identificó cervicitis crónica y metaplasia escamosa endocervical; en el endometrio, una hiperplasia glandular simple sin atipias, miometrio hipertrófico con leiomiomatosis intramural, submucosa y subserosa con degeneración hialina, tejido fibroadiposo de



Figura 3. Laparotomía. Masa ovárica izquierda.



Figura 4. Laparotomía. Masa ovárica derecha.

epiplón sin evidencia de neoplasia, biopsias parieto-cólicas sin alteraciones, ganglios linfáticos ilíacos bilaterales sin evidencia de metástasis. El ovario izquierdo con estructura quística parcialmente colapsada de $10.5 \times 7.5 \times 3.8$ cm, superficie interna de la pared del quiste lisa con una masa sólida multilobulada de 6.0×4.0 cm, de consistencia blanda y color gris blanquecino. Ovario derecho $5.5 \times 4.0 \times 3.5$ cm de superficie capsular lisa con una zona blanquecina central de 1.6 cm de consistencia firme rodeada de tejido quístico de aspecto hemorrágico (Figura 6).

En conclusión, se identificó en el ovario izquierdo un carcinoma de células claras *in situ* sólido, invasión negativa de la cápsula, sin permeación a los vasos sanguíneos ni



Figura 5. Linfadenectomía pélvica.



Figura 6. Carcinoma endometriode.

linfáticos, ovario residual con quiste seroso simple (Figura 7). En el ovario derecho se registró un adenocarcinoma endometriode *in situ* moderadamente diferenciado, invasión negativa de la cápsula, sin permeación a los vasos sanguíneos ni linfáticos, ovario residual no neoplásico con endometriosis y hemorragia reciente y antigua (Figura 8). La inmunohistoquímica reveló en el ovario izquierdo un carcinoma de células claras positivo únicamente a la citoqueratina 7 y la proteína p53; en el ovario derecho, un adenocarcinoma endometriode positivo al gen wt-1 con receptores hormonales a estrógenos y progesterona. La evolución posquirúrgica no tuvo complicaciones y se envió a la paciente al servicio de Oncología Médica para su tratamiento.

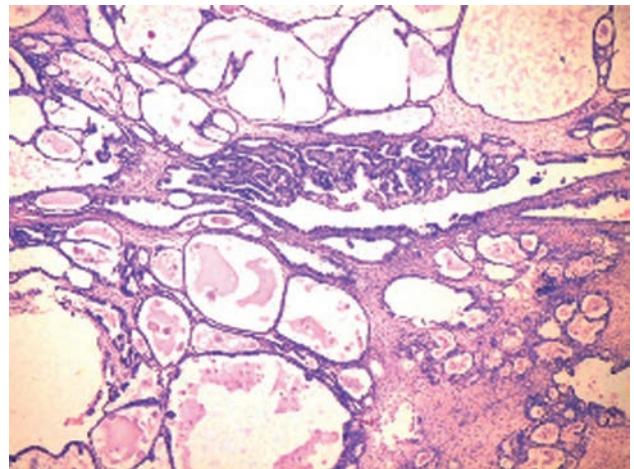


Figura 7. Ovario izquierdo. HyE 5X: carcinoma de células claras, patrón tubuloquístico, con túbulos delineados por células epiteliales planas con atipia leve.

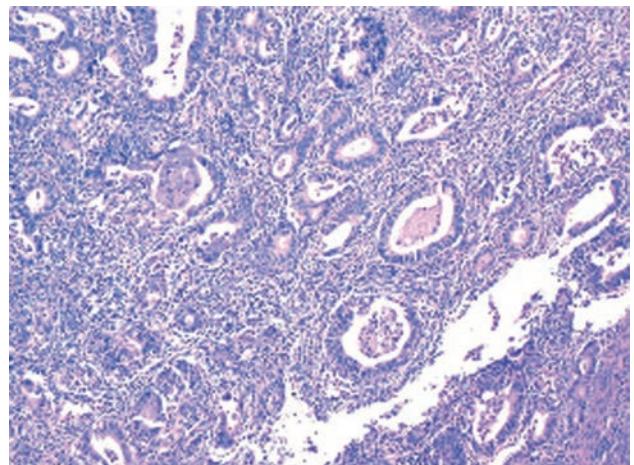


Figura 8. Ovario derecho. HyE 10X: Carcinoma endometriode, glándulas atípicas moderadamente diferenciadas, con invasión estromal y metaplasia epidermoide focal.

DISCUSIÓN

Los tumores primarios múltiples son una rareza clínica observada con frecuencia creciente. Ante criterios poco concisos, diversos autores usan diferentes términos para definirlos.⁶⁻¹⁰ Su incidencia es de 1.3% hasta 12% de los pacientes oncológicos y de 5 a 11% en autopsias. Poco más de 37% de los tumores primarios múltiples pueden ser multicéntricos en el mismo órgano; principalmente en la mama, el colon, la vejiga, el pulmón, el estómago y el

hígado, en ese orden de frecuencia. El resto lo constituyen las asociaciones de dos o más tumores independientes en órganos diferentes de la misma paciente, generalmente en la mama, el endometrio, los ovarios y el colon.^{5,6,7}

En este caso en particular, se trata de neoplasias malignas primarias de diferente estirpe histológica, una en cada ovario. Con el propósito de utilizar de manera correcta la terminología descrita en la bibliografía, proponemos la nomenclatura de *doble primario sincrónico* y en este caso de *ovario*, que describe a este tumor primario múltiple como sincrónico por ser una neoplasia con dos tumores primarios simultáneos o en un periodo menor a seis meses y lo distingue de aquel que se presenta de igual forma pero de manera sucesiva o en un periodo mayor a seis meses, al que suele llamarse tumor metacrónico.¹¹

Como antecedente, en un estudio de neoplasias que incluyó 3,863 pacientes (958 con cáncer de ovario, 776 con cáncer de endometrio, 1,556 con cáncer cervicouterino y 573 con otras neoplasias) se identificó su presentación clínica como *doble primario sincrónico* con una incidencia de 0.7%. La más frecuente fue el binomio cáncer de ovario-endometrio (ovárico en 10% y endometrio en 5%). En otro estudio, que analizó 1,884 pacientes, se reportó una incidencia de 25 tumores múltiples (1.3%); 8 en forma sincrónica y 17 en metacrónica.¹¹

En el Cuadro 1 se encuentra la lista de 41 pacientes con cáncer de ovario en el servicio de patología del Hospital Español de México en la que se buscó la frecuencia y características de los tumores malignos de ovario en los últimos cinco años (enero 2006 a diciembre 2010). La edad promedio de presentación fue de 51 años, con límites de 17 y 92 años, de las que 19 tuvieron tumores en el ovario izquierdo y 15 en el ovario derecho; sólo siete fueron bilaterales. De estos, seis fueron metastásicos, básicamente de tipo Krukenberg, y sólo uno fue primario papilar con una sola estirpe histológica. Nuestro caso se suma a la casuística mostrada como evidencia de un caso de tumores primarios múltiples y doble sincrónico primario.

En octubre de 2005 se realizó el primer Consenso Nacional de Cáncer de Ovario en México. En él se mostró particular interés en discutir el tratamiento del cáncer de ovario en presentaciones clínicas *especiales* como la terapia en las histologías poco frecuentes, tratamiento de tumores múltiples y tumores sincrónicos, pero no fue claro ni concluyente.¹

Por todo esto, nuestra rara y particular forma de presentación clínica derivó en una revisión de los buscadores

Cuadro 1. Distribución de cáncer de ovario en el Hospital Español de la Ciudad de México 2005-2010

Grupo Etario	Tipo histológico	Lado
<20 años		
17	Senos endodérmicos con patrón microquístico reticular con zonas aisladas de tipo mixomatoso	od
20 – 30 años		
22	Cistadenoma seroso con implantes de carcinoma neuroendocrino en la serosa	od
27	Cistoadenocarcinoma mucinoso	oi
29	Cistoadenocarcinoma mucinoso	od
31 – 40 años		
32	Adenocarcinoma poco diferenciado con células en anillo de sello tumor de Krukenberg	bilateral
34	Adenocarcinoma endometrioides	oi
34	Carcinoma de tipo endometrioides	oi
41 – 50 años		
41	Cistoadenocarcinoma papilar seroso	
42	Adenocarcinoma metastásico tumor de Krukenberg	bilateral
44	Adenocarcinoma papilar seroso	od
44	Adenocarcinoma papilar seroso	od
48	Carcinoma de células claras. Carcinoma papilar	oi
48	Adenocarcinoma metastásico de células de la granulosa	bilateral
48	Adenocarcinoma de células raras	od
49	Cistoadenocarcinoma papilar seroso	oi
51 – 60 años		
50	Cistoadenocarcinoma papila seco	bilateral
51	Infiltración por adenocarcinoma moderadamente diferenciado	bilateral
51	Metástasis de carcinoma adenocarcinoma de endometrio	oi
52	Metástasis de adenocarcinoma de colon derecho	bilateral
52	Cistoadenocarcinoma papilar seroso	oi
52	Cistoadenocarcinoma papilar seroso	oi
53	Cistoadenocarcinoma papilar seroso tipo endometrioides	oi
54	Adenocarcinoma endometrioides papilar	oi
54	Adenocarcinoma endometrioides	oi
55	Cistoadenocarcinoma seroso papilar	oi

od = ovario derecho. oi = ovario izquierdo.

médicos electrónicos como Pubmed, Medline, Hinari y Ovid, además de los sitios correspondientes a *Up to Date* y del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, con

las palabras clave: *doble primario de ovario, sincrónico de ovario, tumor primario múltiple de ovario y tumor múltiple de ovario sincrónico*, sin lograr encontrar casos similares al aquí reportado.

Las investigaciones clínicas y experimentales han permitido establecer con bastante claridad el origen de algunos tumores primarios múltiples (Cuadro 2).^{3,4,11} Alrededor de 85% de los tumores malignos de ovario son de estirpe epitelial y sólo 20% son bilaterales. De ellos, el carcinoma de células claras representa 6% y el endometriode de 10 a 20%.^{12,13} El carcinoma de células claras es un tipo histológico con alto grado de malignidad citológica y particulares características clínicas. Se encuentra con mayor frecuencia en etapa I (60 a 70 %) cuando se compara con otras variedades histológicas; sin embargo, muestra una alta incidencia de recurrencia en la etapa IC (37%) y se relaciona con menor supervivencia. Aparece frecuentemente en forma de grandes masas pélvicas asociadas con fenómenos trombóticos e hipercalcemia y endometriosis; esto último puede tener alguna relación con nuestra paciente.¹⁴ La relación entre la endometriosis, el carcinoma endometriode y el carcinoma de células claras se ha demostrado de manera estadísticamente significativa en distintos estudios en el caso de dos neoplasias simultáneas en dos órganos diferentes.^{15-17,18} Sin embargo, la relación causal entre estos fenómenos continúa siendo un tema de debate.

Hasta el momento, el Ca125 es el único marcador sérico que ha demostrado utilidad en el diagnóstico inicial de cáncer de ovario con mayor sensibilidad en estadios avanzados y con la cápsula rota, sólo se encuentra en 50% de los casos que no han estratificado.^{17,19} Recientemente se reportó que la proteína B7-H4 se sobreexpresa en los carcinomas serosos, endometrioides y de células claras de ovario, mientras que está ausente en la mayor parte de los tejidos normales.²⁰

La cirugía de rutina de ovario continúa siendo la piedra angular de la terapéutica para lograr una citorreducción óptima.^{3,12,18,21} El estudio inmunohistoquímico es suficiente

para determinar la diferente naturaleza de las neoplasias y catalogarlas como primarios independientes. Hay datos claros en relación con el comportamiento de cada variedad histológica, pero aún no estudios que justifiquen la modificación del enfoque diagnóstico y terapéutico. La terapia coadyuvante se dicta bajo los criterios convenidos de entidad única.^{17,22}

Para el tratamiento médico, particularmente en el caso de la variedad histológica de células claras, se han desarrollado muchos agentes sin resistencia cruzada a los análogos del platino: paclitaxel, etopósido, camptotecina, CPT-11, irinotecán, que parecen ser más efectivos. Estos datos proceden de estudios *in vitro*, pero no hay evidencia de su eficacia *in vivo*, por lo que son necesarios más estudios para identificar los agentes efectivos.^{23,24}

La supervivencia a los cinco años es de 80% en los casos limitados al ovario y disminuye hasta sólo 11% en pacientes con tumores diseminados.^{19,25}

Dada la rara presentación clínica de nuestra paciente, no es posible llegar a una conclusión firme y hacer recomendaciones acerca del tratamiento.

CONCLUSIONES

Al tratarse del reporte de un caso raro y quizá único, se decidió utilizar la nomenclatura *carcinoma doble primario sincrónico de ovario*.

Por fortuna para la paciente, se identificó su neoplasia ovárica en una etapa temprana cuando los tumores estaban limitados a ambos ovarios y sus cápsulas estaban íntegras, lo que permitió brindarle un tratamiento oportuno y establecer un pronóstico favorable.

Este caso confirma la necesidad de un seguimiento estrecho de la paciente por el riesgo de que se forme un tumor primario en otro órgano, lo que sucede con frecuencia en la mama por los vínculos hormonales mencionados y confirma la bibliografía sobre estos tipos de tumores múltiples sincrónicos ginecológicos.

Cuadro 2. Factores relacionados con tumores primarios múltiples

Mutaciones genéticas (NEM) o adquiridas (p53)	Deficiencia de alimentos con sustancias protectoras y fibras
Sustancias cancerígenas (tabaco)	Tecnología humana (monovinilo)
Virus (VHP, hepatitis B)	Tecnología agraria (pesticidas)
Terapéuticos (mostaza nitrogenada)	Factores geográfico-étnicos (tumores orofaríngeos en el Sudeste Asiático)
Fuentes de radiación (solar, ultravioleta, atómicas)	Factores geográfico-culturales (nefropatía balcánica)
Alimentos con influencia hormonal (grasas saturadas)	

Queda mucho por investigar antes de poder hacer recomendaciones acerca de la práctica médica con base en evidencia del tratamiento de estos casos en específico.

REFERENCIAS

1. Consenso Nacional de Cáncer de Ovario. GAMO 2006;5:1-32.
2. Intraperitoneal Chemotherapy for Ovarian Cancer. ACOG. Committee Opinion 2008.
3. Castro IM, Connell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Synchronous ovarian and endometrial malignancies. *Am J Clin Oncol (CCT)* 2000;23:521-525.
4. Elishaev E, Gilks CB, Miller D, Srodon M, Kurman RJ, Ronnett BM. Synchronous and metachronous endocervical and ovarian neoplasms. Evidence supporting interpretation of the ovarian neoplasms as metastatic endocervical adenocarcinomas simulating primary ovarian surface epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2005;29:281-294.
5. Papathanasiou K, Tolikas A, Dovas D, Kostopoulou E, Frangkidakis N, Tzafettas J. Simultaneously detected primary malignant tumors of ovary and endometrium with unusual histology. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:1191-1194.
6. Otrock ZK, Mahfouz RAR, Salem AM. Four primary tumors of lung, bladder, prostate and breast in a male patient. *South Med J* 2005;98:945-948.
7. Thiersch K. Malignant tumours. *Popular Science* 1976;52:25:142.
8. Billroth T. Die Allgemeine Chirurgische Pathologie and Therapie. In Reimer G, ed. 51 Vorlesungen-Ein Handbuch für Studierende und Ärzte, 14. Berlin, Auflage, 1889.
9. Warren S, Gates P. Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and statistical study. *Am J Cancer* 1932;16:1358-1414.
10. Moertel CG. Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987;5:1502-1522.
11. Santander G, Lombardo K, Rodríguez R. Tumores múltiples. Análisis de 25 casos. *Salud Militar* 2006;28:73-80.
12. Behbakth K, Randall T, Benjamin I, Morgan M, King S, Ribin S. Clinical Characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1998;70:255-258.
13. Rosales-Aujang E. Quiste gigante de ovario y embarazo. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79:235-238.
14. Kennedy AW, Biscotti CV, Hart WR, Webster KD. Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;32:342-349.
15. Vercellini P, Parazzini F, Bolis G. Endometriosis and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:181-182.
16. Yoshikawa H, Kimbo H, Okada S. Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50:11-13.
17. Modesitt S, Tortolero-Luna G, Robinson J, Gershenson D, Wolf J. Ovarian and extraovarian endometriosis associated cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100:788795.
18. Stern R, Dash R, Bentley R, Snyder M, Haney A, Robboy S. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:133-139.
19. Martí Cardona L. Diagnóstico de las masas anexiales y del cáncer de ovario. En XII Curso Intensivo de Ginecología Oncológica. Madrid 2005. Laboratorios Menarini.
20. Tringler B, Liu W, Corral L, Torkko KC, Enomoto T, Davidson S, Lucia MS, et al. B7-H4 over-expression in ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;24:9-11.
21. Yoshikawa H, Kimbo H, Okada S. Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50:11.
22. Scully RE. WHO. International Histological Classification of Tumors. Histologic Typing of ovarian Tumors. Berlin: Springer-Verlag 1999.
23. Iitamochi H, Kigawa J, Sultana H, Iba T, Akeshima R, Kamazawa S, Kanamori Y, Terakawa N. Sensitivity to anticancer agents and resistance mechanism in clear cell carcinoma of the ovary. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:723-728.
24. Pather S, Quinn MA. Clear Cell cancer of the ovary - is it chemosensitive? *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:432-437.
25. Tammela J, Geisler JP, Eskew PN, Geisler HE. Clear cell carcinoma of the ovary: poor prognosis compared to serous carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19(5): 438-440.