

CARCINOMAS EPITELIALES DEL OVARIO DE ALTO Y BAJO GRADO

ESTADO DEL ARTE

Diana Hernández MD*, Yezid González MD**

Resumen

El cáncer epitelial del ovario en Colombia es la segunda causa de morbilidad y mortalidad por tumores ginecológicos después del carcinoma de cuello uterino. Por lo regular se presenta en estados avanzados y la sobrevida es pobre. Recientes estudios de tipo clínico-patológicos y moleculares han develado nuevas teorías sobre la carcinogénesis, proponiendo un modelo dual con tumores tipos I y II. Se busca con este artículo ampliar y actualizar la información sobre estas nuevas teorías y profundizar en el conocimiento histopatológico y molecular. Para la revisión de la literatura se estructuró una estrategia de búsqueda utilizando los términos carcinoma de ovario, tumores tipo I-II, KRAS, BRAF, p-53 (MeSH y no Mesh), los cuales se articularon con operadores booleanos en las siguientes bases de datos: pubmed, ebscohost, embase, filtrando los resultados por artículos de revisión.

Palabras clave: carcinoma de ovario, tumores tipo I-II, BRAF, KRAS, p-53.

HIGH AND LOW-GRADE EPITHELIAL OVARIAN CANCER

STATE OF THE ART

Abstract

In Colombia, epithelial ovarian cancer is the second cause of morbidity and mortality for gynecological malignancies after uterine cervix cancer. Usually this condition is detected in advanced stages and overall survival is poor. Recent clinical, pathologic and molecular studies have provided new theories on ovarian carcinogenesis and have proposed a new dualistic model that categorizes ovarian cancer into two groups designated type I and type II. This article seeks to increase and update information on these new theories and deepen histopathological and molecular knowledge. A search strategy was designed for literature review including the terms, ovarian carcinoma, type I-II tumors, KRAS, BRAF, p53 (MeSH and not Mesh), which were articulated with Boolean operators in the following data bases: pubmed, ebscohost, embase, filtering the results by review articles.

Key words: ovarian carcinoma, type I-II tumors, braf, kras, p-53

Fecha recibido: febrero 10 de 2015 - Fecha aceptado: febrero 26 de 2015

* Médica Oncopatóloga, Hospital de San José. Instructora Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

** Residente III de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de Salud. Bogotá DC, Colombia.

Asesor metodológico Carlos Alberto Castro MD. especialista en epidemiología, Profesor Asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de Salud. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

Estrategia de búsqueda: para la revisión de la literatura no se tuvo en cuenta la fecha de publicación ni el idioma. Para la búsqueda de material gris se utilizaron meta buscadores como *googleacadémico* y *OpenSingle*. Además se consultaron libros de autores disponibles en la biblioteca especializada del servicio de patología del Hospital de San José de Bogotá DC. Una vez se identificaron las fuentes de información se incluyeron en un gestor de referenciación bibliográfica.

El cáncer epitelial del ovario es una patología en la que se forman células neoplásicas malignas del tejido que recubre el ovario y por ende con exposición directa a la cavidad peritoneal. A nivel mundial es el séptimo cáncer más común en mujeres y también el séptimo como causa de mortalidad. Se estima a nivel mundial una incidencia anual de 238.719 nuevos casos y una mortalidad de 151.905¹, en Colombia es la segunda causa de morbilidad y mortalidad por tumores ginecológicos después del carcinoma de cuello uterino; por lo regular se presenta en estados avanzados y la sobrevida es pobre. Para el año 2017 se estima que habrá una incidencia de 1.438 casos con una mortalidad de 883 casos en Colombia.¹ Por lo tanto el objetivo ha sido encontrar marcadores específicos de cáncer para la detención temprana y la intervención antes de que el mismo se haga invasivo.² Existen diferentes hipótesis de la carcinogénesis en estos tumores. Una de esas sugiere el origen en la superficie epitelial o en quistes de inclusión posovulatorios formados luego de la ruptura folicular. Se han descrito como factores de riesgo la menarquia temprana³, el consumo de cigarrillo⁴ y la menopausia tardía, y como factores protectores el uso de anticonceptivos orales, la salpingectomía y la histerectomía total, todos estos asociados con reducción del número de ovulaciones y por ende de las “lesiones” en la superficie ovárica y el riesgo del daño del DNA y mutaciones por el proceso constante de inflamación y reparación.⁵⁻⁸

La clasificación habitual se basa en los diferentes tipos de epitelio del tracto reproductor femenino dividiéndose en serosos, mucinosos, endometrioides, de

células claras, carcinosarcoma y de células transicionales.⁵ Recientes estudios de tipo clínicopatológicos y moleculares han desvelado nuevas teorías sobre la carcinogénesis del carcinoma de ovario, proponiendo un modelo dual denominados tumores tipos I y II.⁹ Los primeros dentro de los cuales se incluye el seroso de bajo grado, el endometrioide de bajo grado, mucinosos, de células claras y transicionales son por lo general indolentes y tienden a ser genéticamente estables, mientras que los tumores tipo II comprenden los serosos de alto grado, endometrioides de alto grado, carcinosarcomas y los indiferenciados, todos son agresivos y exhiben una alta inestabilidad con frecuentes mutaciones del gen p-53.^{2,10,11}

Clasificación

Tumores tipo I

Por lo general indolentes, a la macroscopía se ven en su gran mayoría como grandes lesiones quísticas limitadas al ovario y presentan una progresión por etapas desde una lesión precursora benigna avanzando a un tumor *borderline* (intermedio) hasta la aparición del carcinoma de bajo grado. Dentro de este grupo se incluyen el de células claras el cual es intermedio entre los dos subtipos, el endometrioide de bajo grado, mucinosos, seroso de bajo grado y transicionales. Estas neoplasias a menudo presentan mutaciones de genes que codifican las proteinquinasas como el KRAS, BRAF, PIK3CA y el ERBB2, y otras alteraciones como PTEN y CTNNB1.^{2,10,12}

Carcinoma de células claras

Epidemiología: hay marcada variabilidad geográfica, a nivel de Norteamérica y Europa es el tercer subtipo más común de carcinoma de ovario con una prevalencia estimada de 1 a 12% siendo más alta en Japón llegando hasta el 25%.^{13,14} La edad promedio de aparición es entre 50 y 53 años.⁵

Hallazgos patológicos: a nivel macroscópico presenta un rango de tamaño promedio de 15 centímetros, casi siempre unilateral, tipo quístico unilocular con contenido cetrino o mucinoso. Al microscopio está compuesto de células con glucógeno, abundante cito-

plasma claro y células tipo tachuela. Puede haber atipia nuclear de leve a severa. Se encuentran patrones arquitecturales como el tubuloquístico, papilar, sólido y mezcla de ellos. Los estudios de inmunohistoquímica muestran perfil Ck7 (+) y Ck 20 (-)¹⁵, además negatividad para receptores de estrógenos, progestágenos y WT-1. El factor nuclear hepatocitario 1 β es un nuevo marcador de inmunohistoquímica positivo en este tipo de tumor.^{16,17}

Carcinogénesis y biología molecular: está asociado con endometriosis y las consecuentes aberraciones moleculares secundarias al proceso inflamatorio. Las alteraciones genéticas más frecuentes son mutaciones ARID1A and PIK3CA y más raras las BRCA1 and BRCA2.^{13,14,18}

Carcinoma endometriode

Epidemiología: prevalencia entre 10 y 15 % de los carcinomas de ovario. Su edad de aparición es en la quinta década de la vida, alrededor de los 55 años.⁵

Hallazgos patológicos: macroscopía presenta un rango de tamaño promedio de 15 centímetros. Al corte es sólido o quístico con contenido cetrino, y a veces mucinoso, con excepción de los originados a partir de quistes endometriósicos en los cuales el contenido es achocolatado. A nivel microscópico se caracteriza por un patrón de crecimiento infiltrativo con glándulas anguladas con espacios irregulares dentados a menudo asociadas con edema o inflamación.^{5,10} Los estudios de inmunohistoquímica muestran positividad para Ck7, EMA, receptores de estrógenos y progestágenos; negatividad para Ck20, WT-1 y p16.

Carcinogénesis y biología molecular: la asociación entre endometriosis y carcinoma endometriode está bien documentada. Se ha encontrado con frecuencia mutación del PTEN y del CTNNB.¹⁹

Carcinoma mucinoso

Epidemiología: la prevalencia se encuentra alrededor de 2.4% de los carcinomas de ovario, siendo más comunes las formas *borderline* y benignas que el carcinoma.^{20,21} Su rango de edad es en personas más jóvenes

que el resto de carcinomas de ovario con un rango entre 36 y 50 años.

Hallazgos patológicos: a la macroscopía son por lo general masas quísticas grandes multiloculadas con abundante contenido mucoide, el tamaño promedio es de 18 centímetros, pueden ser primarios de ovario o metastásicos, siendo a menudo los primarios unilaterales y de mayor tamaño. Al microscopio se distinguen dos subtipos, intestinal y endocervical. El primero se caracteriza por espacios quísticos delineados por epitelio mucinoso de tipo gastrointestinal con estratificación y puede formar papilas filiformes con invasión estromal de más de 3 mm. El carcinoma mucinoso invasivo se subdivide en tipo expansivo o confluyente y tipo infiltrativo. El primero se define como la presencia de áreas complejas papilares o glandulares espalda contra espalda, con muy poco o sin estroma. El infiltrativo muestra desde pequeñas glándulas, nidos o células tumorales individuales infiltrando al estroma y tiende a ser más agresivo en la clínica que el expansivo.^{21,22}

Carcinogénesis y biología molecular: las vías para explicar el origen de estos tumores invasivos aún no está bien definida, hay teorías que van desde una evolución de benigno a maligno hasta cambios mutacionales que resultan en un tumor de alto grado. Se ha logrado identificar hasta en 43 a 57% mutaciones en el K-ras, pero también se han visto en el gen supresor tumoral p 53. No se han identificado mutaciones en el BRCA.^{13,18,21,23}

Carcinomas serosos de bajo grado

Epidemiología: la prevalencia es de 6 al 10% de los carcinomas serosos de ovario y de 5 a 8% de los cánceres de ovario. La edad de aparición es en promedio 45 años.^{24,25}

Hallazgos patológicos: a nivel macroscópico el tamaño promedio de la lesión es de 8 cm y en el tumor invasivo llega a 11 cm, con compromiso de la superficie hasta en 55% de los casos. Dependiendo del grado de diferenciación pueden tener en el carcinoma de bajo grado papilas, aspecto quístico y muy poca necrosis, a diferencia de los carcinomas de alto grado con abundante proliferación epitelial y complejidad con formación de papilas mostrando distribución mi-

cropapilar e infiltración estromal de más de 3 mm. Hay la variante psamomatosa en la cual se aprecian cuerpos de psamomma que ocupan más del 70% del tumor. En la inmunohistoquímica se puede apreciar marcación por lo regular negativa con p53 y positivos WT-1, EMA, Ck7 y CA125.^{24,25}

Carcinogénesis y biología molecular: se han propuesto varias teorías para explicar el origen de estos carcinomas.²⁶ El concepto tradicional es que las lesiones se derivan de inclusiones epiteliales ováricas formadas por epitelio de la superficie ovárica invaginada con metaplasia mülleriana. Otra teoría es que el tumor se deriva de un sistema mülleriano secundario, estos quistes forman los tumores serosos y su proliferación induce la subsecuente obliteración del parénquima ovárico adyacente. Por último se ha planteado una nueva teoría en la cual los carcinomas serosos de bajo grado se originan de la trompa uterina, donde se sugiere que las células tubáricas se pueden implantar en la superficie ovárica, volverse quistes de inclusión y luego neoplasias serosas. A nivel molecular estos tumores se caracterizan por ser genéticamente estables y tener bajo número de mutaciones. Dentro de las mismas las más comunes son las del KRAS y BRAF.^{10,24,27}

Carcinoma de células transicionales (Brenner)

Epidemiología: comprenden el 10% de los tumores ováricos epiteliales. Casi todos benignos siendo las formas transicionales y malignas muy raras. La edad promedio de presentación es 56 años.^{5,28}

Hallazgos patológicos: para poder hacer el diagnóstico de tumor de Brenner maligno se debe evidenciar un componente benigno dentro o contiguo al tumor. A nivel macroscópico el tamaño tumoral llega hasta 25 cm con promedio de 14 cm, su apariencia es sólida y quística, con estructuras polipoides, focos de hemorragia, necrosis y en la mitad de ellos calcificaciones intramurales. El contenido quístico puede ser acuoso o mucinoso. A nivel microscópico el rasgo característico es pliegues papilares gruesos a menudo alargados con centro fibrovasculares revestidos por epitelio transicional similar al urotelio. Se puede apreciar patrón sólido hasta en la mitad de los casos. El componente invasivo a nivel estromal se caracteriza por crecimiento

infiltrativo de epitelio en la base de la papila, en el área quística o en zonas extensas de proliferación epitelial sólida con escaso o ningún soporte fibrovascular. Se ve atipia citológica severa, actividad mitótica prominente y a menudo calcificaciones estromales. A la inmunohistoquímica son positivos para Ck7, presentan reactividad para WT-1, p16 y p53 (células transicionales), marcación débil para EGFR, Ras y ciclinaD1. Son negativos para Ck 20.²⁸⁻³¹

Carcinogénesis y biología molecular: dentro de este grupo hay que separar el tumor de Brenner del carcinoma de células transicionales, este último una variante del carcinoma seroso de alto grado y por lo tanto un tipo II. Basados en lo anterior ambas entidades tienen vías diferentes de carcinogénesis. El tumor de Brenner presenta activación del PI3K/AKT, mientras el carcinoma de células transicionales tiene mutaciones en el p53.

Tumores tipo II

En su amplia mayoría son carcinomas serosos de alto grado agresivos desde el principio, con crecimiento rápido y a menudo diagnosticados en fases avanzadas, por lo que representan la alta mortalidad por cáncer de ovario. Se creía que surgían de novo, pero recientes estudios han evidenciado que pueden derivarse de carcinomas intraepiteliales, la mayoría de los cuales han sido detectados en las fimbrias tubáricas, pero aún no está claro qué proporción de carcinomas tipo II derivan de la trompa. Hacen falta más estudios de este tipo y caracterización por poblaciones para comprender mejor este tema. Más del 75 % de estos tumores tienen mutaciones TP53. Dentro de este grupo se incluyen los carcinomas seroso de alto grado, endometriode de alto grado, indiferenciados y carcinosarcomas. Debido a que el prototipo de estos tumores es el carcinoma seroso de alto grado, vamos a revisarlo en detalle.^{10,29}

Carcinomas serosos de alto grado

Epidemiología: es el tipo más común de cáncer de ovario, ocurre entre la sexta y séptima década de la vida con edad promedio entre 57 y 63 años. En su gran mayoría se diagnostican en fases avanzadas de la enfermedad.²⁹

Hallazgos patológicos: dos terceras partes de los casos son bilaterales. Su tamaño es variable desde microscópico hasta 20 cm, por lo general multiloculares, solidoquisticos, con papilas friables blandas y contenido seroso en los quistes. La superficie externa puede ser lisa pero a menudo tiene papilas, además se aprecian focos de necrosis y de hemorragia. A nivel microscópico los carcinomas serosos de alto grado muestran patrones papilares complejos y marcada atipia citológica. Puede haber varios patrones como el laberíntico con espacios como hendiduras, glandular, cribiforme y villoglandular. Se identifican células pleomorfas con atipia celular marcada (variación >3:1 tamaño y forma nuclear) y recuento mitótico elevado por lo general >12 en diez campos de alto poder. La inmunohistoquímica revela perfil Ck7 (+), reactividad en células tumorales para EMA, WT-1, BRCA1, p53, p16 (estas dos últimas deben ser fuertes y difusas para ser consideradas positivas), la calretinina muestra positividad citoplasmática débil y el BCL-2 es positivo hasta en un tercio de los casos. Es negativo con Ck20.^{10,29}

Carcinogénesis y biología molecular: los carcinomas serosos de alto grado muestran mutaciones en TP53 en más del 80% de los casos e índices de proliferación celular Ki67 altos (entre 50 y 75%), además rearrreglos cromosómicos frecuentes que podrían estar reflejando el alto grado de inestabilidad genética. Se considera que entre 10 y 15% de los carcinomas de ovario son hereditarios y dentro de estos las alteraciones en los genes BCRA1 y BCRA2 están asociados en más del 90% de estos casos, considerándose el riesgo de desarrollar cáncer de ovario en cerca de 40 a 50% para pacientes con mutaciones en BCRA1 y 20 a 30% en BCRA2, por lo que las mujeres con estas mutaciones tienen mayor riesgo de desarrollar carcinomas serosos de alto grado.^{32,33}

Se había planteado que estos carcinomas de alto grado aparecían de “novo” pero desde el año 2001 Piek y col.³⁴ encontraron en salpinguectomías de pacientes con BRAC positivos e historia familiar fuerte de cáncer ovárico, alteraciones en el epitelio semejantes a las del carcinoma seroso de alto grado pero sin la invasión estromal, dando paso a una nueva teoría

de carcinogénesis en la que se presume que estos tumores se derivan de la trompa uterina. Basados en lo anterior se plantea primero el término de SCTIs (carcinoma seroso tubárico intraepitelial) encontrándose en 57 a 100% de los casos en la porción distal de la trompa y que se caracterizan por estratificación epitelial, atipia nuclear y pérdida de las células ciliadas, con hallazgos inmunohistoquímicos que revelan expresión difusa e intensa de p53 y un alto índice de proliferación celular (>40%). Otro concepto a considerar es el del *p53 signature* el cual consiste en tramos cortos de epitelio tubárico a nivel de fimbrias con morfología normal pero que con inmunohistoquímica son positivos para p53 y tienen un índice de proliferación de ki67 mayor al del epitelio tubárico normal, pero en menor grado al de los SCTIs, pues se necesitan por lo menos doce células secretoras con este perfil.^{29,35-37}

Ampliando en investigaciones se encontró otro tipo de lesión denominada STILs (lesión serosa tubárica intraepitelial) en la cual porciones tubáricas muestran sobreexpresión de p53 y bajo índice de proliferación celular Ki67 (10-40%) y evidencia de daño genético demostrado por inmunorreactividad para H2AX. Estas dos lesiones SCTIs y STILs se localizan sobre todo en el fin de las fimbrias tubáricas, pero se evidenció que en otros segmentos de las trompas se hallaban lesiones que se denominaron SCOUTs, las cuales son benignas, de aparición más temprana y consisten en una sucesión de al menos 30 células secretoras con apariencia pseudoestratificada y una baja expresión de PAX2 y Ki67, por lo general sin expresión de p53, distribuidas a lo largo de toda la trompa, lo cual constituye un punto a favor de la salpinguectomía profiláctica en vez de la fimbriectomía³⁷⁻³⁹ (**Figura 1**).

Con base en lo anterior se recomienda a todos los patólogos procesar las trompas uterinas según al protocolo SEE-FIM el cual ha demostrado detectar carcinomas tubáricos ocultos en al menos el 17% de los casos. El mismo consiste en fijar las trompas por lo menos cuatro horas para reducir el riesgo de daño del epitelio, se practican cortes longitudinales (en 4 partes) con posteriores cortes transversales (cada 2-3 milímetros) de la parte final de la fimbria.⁴⁰



Figura 1. Secuencia de lesiones en la trompa uterina.

Carcinomas indiferenciados

Epidemiología: comprenden menos del 1% de todos los carcinomas invasivos ováricos, la edad promedio de aparición es alrededor de 60 años y la mayoría debutan en fases avanzadas de la enfermedad. En mujeres menores de 40 años se presenta el carcinoma de células pequeñas asociado con hipercalcemia.^{29,41}

Hallazgos patológicos: muestran características que no se identifican con cualquiera de los tipos celulares de neoplasias epiteliales superficiales del ovario, por lo que si hay algún elemento como glándulas o papilas se excluye este tipo de tumor. Hay cuatro tipos de carcinomas indiferenciados ováricos primarios: carcinoma indiferenciado NOS, carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas, carcinoma de células pequeñas de tipo hipercalcémico y carcinoma de células pequeñas de tipo pulmonar. Al microscopio predomina el patrón sólido con amplias áreas de necrosis. Se aprecian láminas de células pleomorfas grandes con características nucleares de alto grado y por lo general con citoplasma abundante eosinofílico. El tipo de células no pequeñas suele estar asociado con otro tipo celular de carcinoma epitelial de superficie, en especial el mucinoso.^{29,42}

Carcinogénesis y biología molecular: se ha asociado con mutaciones en TP53 y hace poco con mutaciones somáticas en SMARCA4.⁴³

Tumor mesodérmico mixto maligno (carcinosarcoma)

Epidemiología: comprende cerca del 7.5% de los carcinomas ováricos en Estados Unidos, por lo general ocurre en mujeres posmenopáusicas con una edad media de 65 años, debutando en estados avanzados.^{29,44,45}

Hallazgos patológicos: son tumores grandes de tamaño promedio entre 15 y 20 centímetros, con áreas masivas de hemorragia y necrosis. A la histología es bifásico con componentes malignos epitelial y mesenquimal. El primero es por lo regular seroso de alto grado o endometriode de alto grado, pero también cualquiera de los otros tipos celulares epiteliales de la superficie ovárica. El componente sarcomatoso puede ser homólogo o heterólogo. El primero está compuesto por células fusiformes o epiteliodes con marcada atipia nuclear e índice mitótico elevado, los elementos heterólogos más frecuentes son cartílago, osteoide y rabiomioblastos. Se aprecia además cambio mixoide con glóbulos hialinos. La proporción entre cada componente es variable. Cuando hacen metástasis es componente epitelial es el que más se encuentra.^{29,44,46}

Carcinogénesis y biología molecular: la histogénesis ha sido sujeta a varios debates, se han propuesto teorías como la colisión entre un carcinoma y un sarcoma, o bien la combinación en la cual ambos componentes provienen de una célula madre común, pero en el mo-

mento la más aceptada es la teoría de la conversión la cual postula que los sarcomas derivan del carcinoma, debido a que estudios genéticos y de inmunohistoquímica evidencian que corresponden a carcinomas metaplásicos.⁴⁴ La mutación de TP53 se considera la alteración genética más común de estos tumores (hasta 60%) seguida por la mutación en el PI3KCA que se ha observado hasta en 19% de los casos.^{44,47}

Conclusiones

Con los nuevos cambios en el entendimiento de la carcinogénesis de los carcinomas del epitelio superficial del ovario dividiéndolos en dos grupos, lleva a que se produzca un cambio en el manejo médico de estas entidades. Los tipo I son tumores indolentes con una clara secuencia bien definida de adenoma-carcinoma, mientras tipo II o neoplasias agresivas, de alto grado y con una clara asociación con la mutación en TP53 y que cada vez aumenta la evidencia de que puedan originarse del epitelio distal de la trompa uterina.

Con todo lo anterior se busca entrar en una nueva etapa de tratamientos individualizados con especial énfasis en factores de riesgo, utilizando biomarcadores y perfiles genéticos como la unificación de criterios para el manejo de lesiones benignas, preferir la salpinguectomía en vez de fimbriectomía o por qué no considerar salpinguectomía para todas las pacientes a las que se les realice histerectomía por patologías benignas.⁴⁸ Todo ello con la esperanza de que en un futuro cercano se pueda lograr prevenir o curar el carcinoma del ovario.⁴⁹⁻⁵¹

Referencias

1. International Agency for research On Cancer. Globocan 2012. Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [monograph on the Internet]. Lyon, France: World Health Organization; 2012 [cited 2015 Mar 10]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Lim D, Oliva E. Precursors and pathogenesis of ovarian carcinoma. *Pathology*. 2013; 45(3):229-42.
3. Gong TT, Wu QJ, Vogtmann E, Lin B, Wang YL. Age at menarche and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2013; 132(12):2894-900.
4. Faber MT, Kjær SK, Dehlendorff C, Chang-Claude J, Andersen KK, Hogdall E, et al. Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2013; 24(5):989-1004
5. Blaustein A, Kurman RJ, Elleson LH, Ronnett BM. Patología del tracto genital femenino de Blaustein. 7th ed. Caracas : Amolca; 2014.
6. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011; 474(7353):609-15.
7. Nova-Vargas A. [Natural history of ovary cancer]. *Ginecol Obstet Mex*. 2014; 82(9):613-22.
8. Farghaly SA. The role of oral contraceptive pills (OCPs) in chemoprevention of epithelial ovarian cancer in women with mutant BRCA1 and BRCA2 Genes. *J Cancer Sci Ther*. 2013; 5(8): 1000-124.
9. Kohn EC, Hurteau J. Ovarian cancer : making its own rules-again. *Cancer*. 2013; 119(3):474-6.
10. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: type I and type II. *Biomed Res Int*. 2014;2014:934261.
11. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(3):183-203.
12. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol*. 2012 Sep;23 Suppl 10:x111-7.
13. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Clear cell carcinoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2012; 126(3):481-90.
14. Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, Matsumura N, Nomura H, Itamochi H, et al. Gynecologic cancer inter group (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(9 Suppl 3):S20-5.
15. Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2014. 960 p.
16. Tsuchiya A, Sakamoto M, Yasuda J, Chuma M, Ohta T, Ohki M, et al. Expression profiling in ovarian clear cell carcinoma: identification of hepatocyte nuclear factor-1 beta as a molecular marker and a possible molecular target for therapy of ovarian clear cell carcinoma. *Am J Pathol*. 2003; 163(6):2503-12.
17. Okamoto T, Mandai M, Matsumura N, Yamaguchi K, Kondoh H, Amano Y, et al. Hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) promotes glucose uptake and glycolytic activity in ovarian clear cell carcinoma. *Mol Carcinog*. 2015 ;54(1):35-49.
18. Maeda D, Shih Ie M. Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms. *Adv Anat Pathol*. 2013; 20(1):45-52.
19. Kajihara H, Yamada Y, Shigetomi H, Higashiura Y, Kobayashi H. The dichotomy in the histogenesis of endometriosis-associated ovarian cancer: clear cell-type versus endometrioid-type adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2012; 31(4):304-12.
20. Shappell HW, Riopel MA, Smith Sehdev AE, Ronnett BM, Kurman RJ. Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors: atypical proliferative (borderline) tumors, intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26(12):1529-41.
21. Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, O'Connor D, Mangili G, Friedlander M, et al. Gynecologic cancer intergroup (gcig) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(9 Suppl 3):S14-9.
22. Frumovitz M, Schmeler KM, Malpica A, Sood AK, Gershenson DM. Unmasking the complexities of mucinous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2010; 117(3):491-6.
23. Rechsteiner M, Zimmermann AK, Wild PJ, Caduff R, von Teichman A, et al. TP53 mutations are common in all subtypes of epithelial ovarian cancer and occur concomitantly with KRAS mutations in the mucinous type. *Exp Mol Pathol*. 2013 Oct;95(2):235-41.
24. Gourley C, Farley J, Provencher DM, Pignata S, Mileskkin L, Harter P, et al. Gynecologic cancer intergroup (GCIG) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(9 Suppl 3):S9-s13.
25. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*. 2011; 43(5):420-32.
26. Boyd J, Luo B, Peri S, Wirchansky B, Hughes L, Forsythe C, et al. Whole exome sequence analysis of serous borderline tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2013; 130(3):560-4.

27. Grisham RN, Iyer G, Garg K, DeLair D, Hyman DM, Zhou Q et al. BRAF Mutation is associated with early stage disease and improved outcome in patients with low-grade serous ovarian cancer. *Cancer*. 2014; 119(3):548-54.
28. Ingin RJ, Andola SK, Zubair AA. Transitional cell carcinoma of the ovary: case series and review of literature. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(8):FD07-8.
29. Kurman RJ, Elleson LH, Ronnett BM. *Patología del tracto genital femenino de Blaustein*. 7a ed. Caracas: Amolca; 2014.
30. Roma AA, Masand RP. Ovarian Brenner tumors and Walthard nests: a histologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol*. 2014; 45(12):2417-22
31. Kommos F, Kommos S, Eichhorn J, Schmidt D. [Transitional cell carcinoma of the ovary. Morphological and clinical features]. *Pathologe*. 2007; 28(3):209-14.
32. Hannibala CG, Vang R, Junge J, Kjaerbye-Thygesen A, Kurman RJ, Kjaer SK. A Binary histologic grading system for ovarian serous carcinoma is an independent prognostic factor: a population-based study of 4,317 women diagnosed in denmark 1978-2006. *Gynecol Oncol*. 2012;125(3):655-60.
33. Diniz PM, Carvalho JP, Baracat EC, Carvalho FM. Fallopian tube origin of supposed ovarian high-grade serous carcinomas. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66(1):73-6.
34. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol*. 2001; 195(4):451-6.
35. Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol*. 2013; 24 Suppl 10:x16-21.
36. Yemelyanova A, Vang R, Kshirsagar M, Lu D, Marks MA, Shih Ie M, et al. Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: an immunohistochemical and nucleotide sequencing analysis. *Mod Pathol*. 2011; 24(9):1248-53.
37. Chene G, Rahimi K, Mes-Masson AM, Provencher D. Surgical implications of the potential new tubal pathway for ovarian carcinogenesis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013; 20(2):153-9.
38. Chen EY, Mehra K, Mehrad M, Ning G, Miron A, Mutter GL, et al. Secretory cell outgrowth, PAX2 and serous carcinogenesis in the Fallopian tube. *J Pathol*. 2010; 222(1):110-6.
39. Kuhn E, Kurman RJ, Vang R, Sehdev AS, Han G, Soslow R, et al. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma - evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *J Pathol*. 2012; 226(3):421-6.
40. Rabban JT, Krasik E, Chen LM, Powell CB, Crawford B, Zaloudek CJ. Multistep level sections to detect occult fallopian tube carcinoma in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations: implications for defining an optimal specimen dissection protocol. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33(12):1878-85.
41. Reed NS, Pautier P, Avall-Lundqvist E, Choi CH, du Bois A, Friedlander M, et al. Gynecologic cancer intergroup (GFIG) consensus review for ovarian small cell cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(9 Suppl 3):S30-4.
42. Ki EY, Park JS, Lee KH, Bae SN, Hur SY. Large cell neuroendocrine carcinoma of the ovary: a case report and a brief review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2014; 12(1):314.
43. Ramos P, Karnezis AN, Craig DW, Sekulic A, Russell ML, Hendricks WP, et al. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, displays frequent inactivating germline and somatic mutations in SMARCA4. *Nat Genet*. 2014; 46(5):427-9.
44. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, Leitao MM, Powell MA, Poveda A, et al. Gynecologic cancer intergroup (GFIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(9 Suppl 3):S55-60.
45. Lamb MR, Gertsen E, Middlemas E. Carcinosarcoma of the ovary: case report and literature review. *Tenn Med*. 2012; 105(3):41-2.
46. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Carcinosarcoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2012; 125(1):271-7.
47. Growdon WB, Roussel BN, Scialabba VL, Foster R, Dias-Santagata D, Iafrate AJ, et al. Tissue-specific signatures of activating PIK3CA and RAS mutations in carcinosarcomas of gynecologic origin. *Gynecol Oncol*. 2011; 121(1):212-7.
48. Reade CJ, Finlayson S, McAlpine J, Tone AA, Fung-Kee-Fung M, Ferguson SE. Risk-reducing salpingectomy in Canada: a survey of obstetrician-gynaecologists. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013; 35(7):627-34.
49. Yokoyama Y, Mizunuma H. Recurrent epithelial ovarian cancer and hormone therapy. *World J Clin Cases*. 2013; 1(6):187-90.
50. Schenberg T, Mitchell G. Prophylactic bilateral salpingectomy as a prevention strategy in women at high-Risk of ovarian cancer: a mini-review. *Front Oncol*. 2014;4:1-4
51. Kurta ML, Edwards RP, Moysich KB, McDonough K, Bertolet M, Weissfeld JL, et al. Prognosis and conditional disease-free survival among patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32(36):4102-12.

