



## Tumores raros del ovario

Eva María Gómez-García<sup>1</sup>, Georgina Garnica-Jaliffe<sup>2</sup>, Gisela Hernández-Luis<sup>3</sup>, Miguel Ángel Álvarez-Avitia<sup>4</sup> y Rubén Martínez-Moreno<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro Oncológico Estatal, ISSEMYM, Ciudad de México; <sup>2</sup>Hospital General de México, Ciudad de México; <sup>3</sup>Hospital Regional, ISSSTE Cuernavaca, Cuernavaca, Mor.; <sup>4</sup>Instituto Nacional de Cancerología, SS, Ciudad de México. México

### Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud, los tumores de ovario se clasifican en: tumores epiteliales (65% de los casos), tumores de cordones sexuales (15%), tumores de células germinales (10%), tumores metastásicos a ovario (5%) y otros tumores (5%).

Del tipo más frecuente de tumores ováricos, es decir, el epitelial, se pueden identificar tres tipos diferentes de tumores:

- Benignos.
- De potencial incierto, intermedio o tumores *borderline*.
- Malignos o carcinomas.

De este último subgrupo existe una subclasificación histológica que abarca los tumores serosos de alto grado, serosos de bajo grado, endometrioides, de células claras, mucinosos y de células transicionales. Cada uno de ellos tiene diferentes características morfológicas, respuesta a tratamiento, perfil genómico y comportamiento, entre otros aspectos.

En esta revisión abordaremos algunos subtipos del epitelial, como los *borderline*, seroso de bajo grado, otros tipos de tumores raros, como el leiomioma, y el carcinosarcoma o tumor mixto.

### Carcinoma seroso de bajo grado del ovario

Se divide en:

- Carcinoma seroso de bajo grado (LGSC): leve-moderada atipia nuclear, índice mitótico hasta de 12 mitosis en 10 campos de alto poder.
- Carcinoma seroso de alto grado (HGSC): marcada atipia nuclear, índice mitótico mayor a 12 mitosis por campo de alto poder<sup>1</sup>.

La vía MAPK juega un papel predominante en la patogénesis del cáncer de ovario de bajo grado.

Las mutaciones *B-RAF* difieren entre el tumor limítrofe de ovario, el LGSC y el HGSC, expresándose en los siguientes porcentajes, respectivamente: 20-40, 5 y 0%. De igual forma, las mutaciones en *KRAS* son del 40, 20-40 y 0-14% para cada una de las histologías citadas previamente.

El perfil mutacional del LGSC difiere también comparativamente del del HGSC, ya que el LGSC tiene menor expresión de *p53*, *BCL2*, *WT1*, *her2/neu*, *c-kit* y *MMP-9*<sup>2</sup>, mientras que tiene mayor expresión que el HGSC en los siguientes genes: receptores de estrógenos, progesterona y E-caderina<sup>3</sup>, además de tener significativamente mayor expresión de *insulin-like growth factor-1* (IGF-1)<sup>4</sup>.

La quimiorresistencia en este subtipo histológico es bien conocida, ya que según el estudio de Schmeler, en neoadyuvancia sólo 1 de 24 pacientes logró respuesta objetiva, el 88% sólo logró enfermedad estable y el 50% respuesta bioquímica<sup>5</sup>.

De acuerdo a lo revisado por Gershenson, la mediana de supervivencia es de 82 meses<sup>6</sup>.

En un análisis multivariado, la enfermedad residual posterior a la primera terapia fue un factor pronóstico adverso para la supervivencia (*hazard ratio* [HR]: 1.9), mientras que la edad menor a 36 años fue un factor pronóstico favorable (HR: 0.44) estadísticamente significativo.

En enfermedad recurrente, el porcentaje de respuesta a platino es del 6% en aquellos casos con más de seis meses de periodo libre de enfermedad, mientras que sólo alcanza el 2% en los platino resistentes, con un porcentaje de enfermedad estable del 62% y una mediana de tiempo a la progresión de 6.8 meses<sup>6</sup>.

Debido a su perfil de expresión de receptores hormonales, la hormonoterapia se considera una terapia blanco para este tipo de carcinomas de ovario, reportándose en la enfermedad recurrente tasas de respuestas del 9% y con enfermedad estable del 62%. Estratificadas por su sensibilidad al platino, en las pacientes

con enfermedad platino sensible la respuesta alcanzó el 83% y en las platino resistentes el 54%. La mediana de tiempo a la progresión alcanzó los 7.4 meses<sup>7</sup>.

Cuando se han explorado en series de casos con LGSC, los antiangiogénicos han demostrado incrementar la tasa de respuesta que se obtiene sólo con quimioterapia hasta en un 40% y en enfermedad estable de hasta el 33%, aunque a día de hoy aún no se han reportado estudios aleatorizados que confirmen esta información.

En lo referente a la ampliamente reconocida vía MAPK en la patogénesis del LGSC, el selumetinib, un inhibidor de MEK, fue probado en un estudio en fase II con resultados prometedores en enfermedad recurrente<sup>8</sup>, y otros inhibidores de MEK están siendo evaluados en fase III para enfermedad avanzada y virgen a tratamiento, así como en enfermedad recurrente; sin embargo, los resultados aún están pendientes.

### Tumores *borderline* o de bajo potencial maligno

Estos tumores se caracterizan por presentar atipia nuclear y aumento en el número de mitosis, pero con la característica de no mostrar invasión estromal, aspecto que los diferencia de los carcinomas de ovario epiteliales (COE)<sup>9</sup>.

Corresponden al 15-20% de todas las malignidades epiteliales de ovario<sup>10,11</sup>.

En una revisión sistemática de más de 6,000 pacientes, la presentación en el momento del diagnóstico por etapas clínicas fue del 78.9% en etapa I y del 21.1% en etapas II-IV<sup>12</sup>.

Por subtipo histológico, la mayoría son tumores *borderline* (límitrofes) serosos (82%), seguidos por los mucinosos (10.6%) y mixtos (5.3%)<sup>13</sup>.

La incidencia ha aumentado desde 1998, cuando sólo representaba el 4% de todos los tumores epiteliales de ovario, mientras que en 2008 representó el 16%. Hasta un 50% de las pacientes son menores de 50 años, por lo que el tema de la preservación ovárica y reproducción se convierte en un punto crucial para definir el tratamiento. En cuanto al abordaje quirúrgico, la laparotomía exploradora etapificadora estándar debe realizarse siempre que sea posible, aunque no se tiene evidencia prospectiva. Un estudio retrospectivo con 950 pacientes de 24 centros alemanes encontró que por cada procedimiento omitido en la etapificación aumenta el riesgo de recurrencia con un HR de 1.25 ( $p = 0.031$ ) cuando faltaba un procedimiento, y hasta

**Tabla 1.** Factores pronósticos de recurrencia.

Variable	Recurrencia	Valor de p
FIGO:		
– I	4%	0.0001
– II-III	35%	
Ruptura capsular:		
– No	6%	0.0007
– Sí	14%	
Cirugía preservadora de fertilidad:		
– No	5.8%	0.002
– Sí	30%	
Cirugía etapificadora:		
– Completa	8.3%	0.007
– Incompleta	18.4%	

un HR de 2.37 ( $p = 0.011$ ) cuando se omitían tres procedimientos<sup>14</sup>.

En el análisis multivariado de este estudio alemán, la omentectomía fue el procedimiento de mayor impacto negativo para la recurrencia (HR: 1.91;  $p = 0.013$ ).

La linfadenectomía no ha sido evaluada con estudios en fase III, pero parece no haber diferencia en la supervivencia global (91 vs. 92%) ni en la supervivencia libre de recurrencia (83 vs. 77%) entre las pacientes a las que se les realiza linfadenectomía pélvica contra aquéllas a las que no se le practica<sup>15</sup>.

La recurrencia tumoral ocurre en un 5-7% de las pacientes, con una mediana de periodo libre de progresión de 48 meses. En el análisis multivariado del estudio alemán se encontraron como factores pronósticos de recurrencia las siguientes variables que se muestran en la tabla 1<sup>14</sup>.

Aun con las recurrencias el pronóstico es bastante bueno, reportándose hasta un 94% de mujeres vivas a los cinco años y un 84% a los 10 años<sup>10</sup>.

En lo relativo a la adyuvancia, existe un metaanálisis con más de 4,200 pacientes en el que se encontró una tendencia a recibir sólo tratamiento quirúrgico (HR: 7.44;  $p = 0.005$ ) versus cirugía más quimioterapia; en cuatro de cinco estudios que reportaron supervivencia global, la cirugía como único tratamiento fue mejor que el tratamiento combinado, mientras que en el quinto estudio no se encontraron diferencias significativas<sup>16</sup>.

El tratamiento hormonal con tamoxifeno, leuprolide y anastrozol se ha reportado sólo en series de casos, a pesar de que hasta el 90% de los tumores *borderline* serosos expresan receptores de estrógenos<sup>17,18</sup>.

En el estudio IOTA se demostró la poca utilidad del CA 125 en el seguimiento de estos tumores, ya que el 76% de los casos que recurrieron no elevaron dicho marcador<sup>19</sup>.

## Recomendaciones

La cirugía etapificadora completa tiene un impacto positivo en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

El procedimiento omitido con mayor impacto negativo es la omentectomía.

En pacientes con deseos de paridad no satisfechos o de función ovárica, la cirugía preservadora puede ser una opción adecuada.

La linfadenectomía no parece tener un papel pronóstico de supervivencia.

La quimioterapia adyuvante debe evaluarse en un estudio prospectivo, ya que no hay información suficiente para valorar su papel en este diagnóstico.

## Cáncer epitelial de células claras

El COE subtipo células claras (CCC) se caracteriza por un perfil de inmunohistoquímica CK7+, CK20-, WT1-HNF+, con alteraciones en la expresión génica de los genes *ARID 1A* y *PI3K*. Por otro lado, el perfil epigenético más que genético caracteriza, y probablemente explica, las diferencias del CCC versus el HGSC<sup>20</sup>.

El principal factor asociado al CCC es la endometriosis, que aparece en más del 45% de los casos durante el reporte patológico<sup>21</sup>.

El pronóstico es peor que para el COE subtipo seroso de alto grado, con tasas de recurrencia del 29, 30, 62 y 73% por etapas I, II, III y IV, respectivamente<sup>22,23</sup>.

Comparativamente con el HGSC, la supervivencia a cinco años es del 22% para CCC versus el 32% para el HGSC ( $p = 0.0007$ ), con una mediana de supervivencia de 25 versus 42 meses. Y la supervivencia posrecurrencia es del 13% para el CCC versus el 18.2% para el HGSC ( $p < 0.0001$ )<sup>24</sup>.

Hasta el momento, el tratamiento quirúrgico es el mismo que para el resto de los subtipos histológicos de COE, con especial énfasis en la linfadenectomía, ya que se ha demostrado una ventaja en la supervivencia global en este subtipo histológico ( $p = 0.0001$ ) cuando se realiza dicho procedimiento, comparativamente con cualquier otro subtipo histológico en todas las etapas de la enfermedad<sup>25</sup>.

La diferencia en recurrencia ganglionar con respecto al COE HGSC es del 40 versus 7% ( $p < 0.001$ ) y la recurrencia a otros órganos (sistema nervioso central, hueso, hígado) es del 40 versus 13% ( $p < 0.01$ ) para el CCC versus el HGSC<sup>25,26</sup>.

Existe evidencia retrospectiva acerca de la ventaja en la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global de la radioterapia adyuvante en las pacientes que obtuvieron citorreducción óptima. En las pacientes con enfermedad residual  $> 1$  cm la mediana de SLP es de sólo siete meses, comparada con los 39 meses de quienes logran enfermedad residual  $< 1$  cm<sup>26,27</sup>.

También, de manera retrospectiva, se encontró que en las pacientes con CCC (etapa IA) la cirugía preservadora de fertilidad tenía sólo una tasa de recurrencia del 4% a un año, mientras que en las pacientes (etapa IC) con cirugía conservadora la tasa de recurrencia era del 25%. Por lo tanto, puede ofrecerse cirugía conservadora a las pacientes en etapa IA con deseos de fertilidad<sup>28,29</sup>.

En cuanto a la quimioterapia, es bien conocida la resistencia a la quimioterapia del CCC en neoadyuvancia, enfermedad metastásica o recurrente, con tasas de respuesta del 36-65% para CCC versus el 75-90% para el HGSC. En el estudio en fases II y III GCIG/JGOG3017<sup>29,30</sup>, en el que se compararon cisplatino/irinotecan versus carboplatino/paclitaxel en etapas clínicas I-IV, los resultados fallaron en demostrar la ventaja en la supervivencia libre de progresión y la tolerabilidad<sup>30-32,31-33</sup>.

En cuanto a la clasificación de la sensibilidad al platino, el CCC no se comporta como el HGSC, ya que su periodo de sensibilidad al platino parece recuperarse hasta después del año de haber recibido tratamiento.

## Recomendación

Hasta este momento no existe evidencia clínica que apoye el manejo del CCC de una manera diferente al manejo estándar del resto de los tumores epiteliales de ovario. Pensando en la radioterapia adyuvante, este grupo de cáncer de ovario parece ser el que más se beneficia de la radioterapia en cuanto a la supervivencia libre de progresión, aunque faltan estudios que corroboren estos hallazgos.

## Carcinosarcomas

Son tumores raros formados por un componente epitelial y otro mesenquimatoso, que suman alrededor del 1-4% de todos los cánceres de ovario<sup>33,34</sup>. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es la séptima década de la vida<sup>34,35</sup>.

Su etapificación se realiza con el mismo sistema de clasificación FIGO que para el COE. Se presentan en etapa avanzada en el 90% de los casos y sólo en el

10% en etapa temprana; su pronóstico es malo, con una supervivencia del 20% a cinco años en etapas II-IV, mientras que sólo el 50% de las pacientes con etapa I permanecen vivas a los cinco años<sup>35,36</sup>.

El tratamiento etapificador y citorreductor es el mismo que para el COE, debido a que el diagnóstico habitualmente es posquirúrgico y los estudios han demostrado resultados semejantes con estos dos procedimientos cuando se comparan con el COE. En evidencia retrospectiva se ha encontrado que la enfermedad residual, al igual que en el HGSC, tiene un papel pronóstico importante. Se reporta una supervivencia libre de progresión de 19 meses para las pacientes con enfermedad < 1 cm, de 10 meses entre 1 y 2 cm, y de sólo cinco meses para la enfermedad residual > 2 cm. La mediana de supervivencia para esos mismos subgrupos es de 48, 18 y 8 meses, respectivamente.

En las pacientes postoperadas de manera inicial con citorreducción no existe información acerca del papel de la radioterapia adyuvante.

En lo relativo a la quimioterapia (adyuvancia o enfermedad metastásica), el tratamiento mejor aceptado es el que se basa en sales de platino más taxano, aunque existe un estudio de cohorte prospectivo de 50 pacientes en el que se comparan carboplatino/paclitaxel versus cisplatino/ifosfamida, sin diferencia en la supervivencia<sup>36-38</sup>.

## Cordones sexuales

Este grupo de tumores ováricos se originan de las células de la granulosa, la teca, células de Sertoli, Leydig y fibroblastos del estroma, y pueden presentarse a cualquier edad, aunque son más frecuentes después de los 30 años. La incidencia está relacionada con la edad y la tasa es de un caso por cada 500,000 mujeres.

En más de la mitad de los casos estos tumores se asocian a hiperplasia endometrial, por la producción estrogénica de las células de cordones sexuales, llegando a desarrollar adenocarcinoma endometrial en un 4-20% de los casos.

El gen *FOXL2* se ha encontrado alterado en la mayoría de los tumores de la granulosa del adulto del ovario, lo que sugiere su potencial papel en la carcinogénesis de estas lesiones<sup>38,39</sup>.

El pronóstico para etapas tempranas es bueno, ya que la supervivencia a cinco años para estos tumores es del 75-90%. Para etapas avanzadas, metastásicas o recurrentes el pronóstico es malo, ya que es bien

conocida su quimiorresistencia y progresión a distancia en sitios irreseccables.

La etapa FIGO y la ruptura capsular son los principales factores pronósticos de recurrencia.

El tratamiento y la etapificación son los mismos que se usan para el COE, a excepción de la linfadenectomía pélvica, que Thrall, et al. demostraron que era innecesaria en este tipo de cáncer de ovario, ya que el compromiso ganglionar es extremadamente raro. Únicamente se realizará ante la evidencia de infiltración.

No hay ningún dato que apoye la adyuvancia en estos tumores en etapas tempranas, aunque la recomendación del Grupo Internacional De Tumores Ginecológicos es el uso de adyuvancia en pacientes con tumores de grado II o enfermedad en etapas Ic, II o en adelante<sup>39,40</sup>.

La recurrencia ocurre en el 20% de los casos, y el rango de tiempo está en 4-6 años, aunque hasta el 10% de los casos puede recurrir después de los ocho años.

Los sitios más frecuentes de recurrencia son el abdomen superior (hasta en el 70% de los casos) y la pelvis (hasta en el 45% de los casos).

Para la enfermedad recurrente o metastásica, el esquema recomendado debe estar basado en sales de platino, que tiene unas tasas de respuesta del 60-80%<sup>39-41</sup>.

## Recomendación

Los tumores de los cordones sexuales son raros, algunas veces están asociados a cáncer de endometrio y tienen un buen pronóstico a cinco años en etapas tempranas, aunque las recurrencias tardías son frecuentes. En etapas avanzadas el pronóstico a corto plazo es malo.

La citorreducción se lleva a cabo bajo la misma técnica que en el COE y la adyuvancia con quimioterapia es controvertida, pero se prefiere dar adyuvancia basada en carboplatino/paclitaxel o bleomicina/etopósido y cisplatino.

## Hormonoterapia

Hasta el año 2014 sólo existían reportes y series de casos que informaban del uso de hormonoterapia en los tumores de la granulosa; sin embargo, en ese mismo año se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura que encontró 19 estudios con sólo 31 pacientes tratadas con tamoxifeno o inhibidores de aromata-sa; la tasa de respuesta fue del 71%. En el 25.8% la respuesta fue completa y en el 45.2% se obtuvo respuesta parcial, con enfermedad estable en el 12% de las pacientes (16% de las pacientes con progresión). El 100% de las pacientes tratadas con inhibidor de

aromatasa respondieron, mientras que el uso de tamoxifeno resultó en el 0% de respuesta. La mediana de supervivencia libre de progresión después de iniciar el tratamiento fue de 18 meses<sup>40,42</sup>.

Si bien esta revisión parece promisoría en las tasas de respuesta a hormonoterapia para este tipo de tumores, una limitante es la falta de estudios prospectivos que demuestren un beneficio en las supervivencias global y libre de progresión.

## Recomendación

No hay evidencia suficiente a favor del uso de hormonoterapia en tumores de la granulosa.

## Tumor carcinoide

Suma el 0.1% de todos los tumores ováricos y es más frecuente en mujeres perimenopáusicas<sup>41,43</sup>.

El 90% de los casos se diagnostica en etapas tempranas, por lo que el tratamiento de elección es el quirúrgico. Como parte del abordaje diagnóstico deben excluirse las metástasis, principalmente las hepáticas<sup>42-45</sup>.

El aspecto radiológico más frecuente es una masa sólida, a menudo asociada a teratomas benignos o tumores mucinosos<sup>44-47</sup>.

Los esquemas de quimioterapia para enfermedad avanzada mejor aceptados a nivel mundial son los basados en estreptozotocina<sup>46,48</sup>. Para la enfermedad metastásica los análogos de somatostatina se reservan para pacientes con síndrome carcinoide<sup>42,44</sup>.

Actualmente los inhibidores de *mammalian target of rapamycin* y los radiofármacos se encuentran en investigación como opciones de tratamiento.

## Recomendaciones

La evidencia se basa en la recomendación de los expertos, pero faltan estudios clínicos aleatorizados que permitan evaluar los resultados de las distintas opciones de tratamiento en estos tumores.

La recomendación es el tratamiento quirúrgico, que es el manejo de elección, y para casos avanzados no resecables una opción pueden ser los análogos de somatostatina, así como la quimioterapia en aquellos refractarios a los análogos.

## Leiomioma

Corresponde a < 0.01% de los casos. En la enfermedad localizada el tratamiento quirúrgico es suficiente<sup>47,49</sup>.

La linfadenectomía y la omentectomía no son parte del procedimiento debido al tipo de diseminación. No existe ningún estudio prospectivo de adyuvancia con radioterapia o quimioterapia en leiomiomas<sup>48,50</sup>.

Para la enfermedad metastásica o recurrente debe excluirse el origen en el retroperitoneo u otro sitio abdominal antes que considerarlo primario de ovario.

El tratamiento sistémico se basa en fármacos, con mayor tasa de respuesta en monofármaco, como son gemcitabina, ifosfamida y dacarbazina. Para el manejo con poliquimioterapia se extrapolan los estudios basados en la combinación de gemcitabina más docetaxel en pacientes con diagnóstico de leiomioma uterino<sup>49,51</sup>.

## Bibliografía

1. Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(4):496-504.
2. O'Neill CJ, Deavers MT, Malpica A, Foster H, McCluggage WG. An immunohistochemical comparison between low-grade and high-grade ovarian serous carcinomas: significantly higher expression of p53, MIB1, BCL2, HER-2/neu, and C-KIT in high-grade neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(8):1034-41.
3. Wong KK, Lu KH, Malpica A, Bodurka DC, Shvartsman HS, Schmandt RE, et al. Significantly greater expression of ER, PR, and ECAD in advanced-stage low-grade ovarian serous carcinoma as revealed by immunohistochemical analysis. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26(4):404-9.
4. King ER, Zu Z, Tsang YT, Deavers MT, Malpica A, Mok SC, et al. The insulin-like growth factor 1 pathway is a potential therapeutic target for low-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2011;123(1):13-8.
5. Schmeler KM, Sun CC, Bodurka DC, Deavers MT, Malpica A, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol.* 2008;108(3):510-4.
6. Gershenson DM, Sun CC, Lu KH, Coleman RL, Sood AK, Malpica A, et al. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol.* 2006;108(2):361-8.
7. Gershenson DM, Sun CC, Iyer RB, Malpica AL, Kavanagh JJ, Bodurka DC, et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):661-6.
8. Farley J, Brady WE, Vathipadiekal V, Lankes HA, Coleman R, Morgan MA, et al. Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):134-40.
9. Fischerova D, Zikan M, Dunder P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist.* 2012;17(12):1515-33.
10. FIGO World Report. Vol. 16-26: 1963-2001.
11. Hannibal CG, Vang R, Junge J, Frederiksen K, Kjaerbye-Thygesen A, Andersen KK, et al. A nationwide study of serous "borderline" ovarian tumors in Denmark 1978-2002: centralized pathology review and overall survival compared with the general population. *Gynecol Oncol.* 2014;134(2):267-73.
12. Du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, et al. Borderline tumors of the ovary: A systematic review. *Geburtsh Frauenheilk.* 2009;69:807-33.
13. Song T, Lee YY, Choi CH, Kim TJ, Lee JW, Bae DS, et al. Histologic distribution of borderline ovarian tumors worldwide: a systematic review. *J Gynecol Oncol.* 2013;24(1):44-51.
14. Trillsch F, Mahner S, Woelber L, Vettorazzi E, Reuss A, Ewald-Riegler N, et al. Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome: results from a sub-analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) RO-BOT study. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1320-7.
15. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol.* 2000;31:539-57.
16. Harter P, Gershenson D, Lhommelet C. Gynecologic Cancer InterGroup (GCI) Consensus Review for Ovarian Tumors of Low Malignant Potential (Borderline Ovarian Tumors). *J Gynecol Cancer.* 2014;24:S5-8.
17. Abu-Jawdeh GM, Jacobs TW, Niloff J, Cannistra SA. Estrogen receptor expression is a common feature of ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol.* 1996;60(2):301-7.

18. Lee EJ, Deavers MT, Hughes JI, Lee JH, Kavanagh JJ. Metastasis to sigmoid colon mucosa and submucosa from serous borderline ovarian tumor: Response to hormone therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16 Suppl 1:295-9.
19. Fischerova D, Franchi D, Testa A, et al. Ultrasound in diagnosis of new and borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36.
20. Aoki D. Annual report of Gynecologic Oncology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2013. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(2):338-48.
21. Worley MJ, Welch WR, Berkowitz RS, Ng SW. Endometriosis-associated ovarian cancer: a review of pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2013;14(3):5367-79.
22. Anglesio MS, Carey MS, Köbel M, Mackay H, Huntsman DG; Vancouver Ovarian Clear Cell Symposium Speakers. Clear cell carcinoma of the ovary: A report from the first Ovarian Clear Cell Symposium, June 24<sup>th</sup>, 2010. *Gynecol Oncol*. 2011;121(2):407-15.
23. Lee YY, Kim TJ, Kim MJ, Kim HJ, Song T, Kim MK, et al. Prognosis of ovarian clear cell carcinoma compared to other histological subtypes: A meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2011;122(3):541-7.
24. Pectasides D, Pectasides E, Psyrris A, Economopoulos T. Treatment issues in clear cell carcinoma of the ovary: a different entity? *Oncologist*. 2006;11:1089-94.
25. Magazzino F, Katsaros D, Ottaiano A, Gadducci A, Pisano C, Sorio R, et al. Surgical and medical treatment of clear cell ovarian cancer: results from the multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO) 9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(6):1063-70.
26. Swenerton KD, Santos JL, Gilks CB, Köbel M, Hoskins PJ, Wong F, et al. Histotype predicts the curative potential of radiotherapy: the example of ovarian cancers. *Ann Oncol*. 2011;22(2):341-7.
27. Macrie B, Strauss J, Helenowski IB. Patterns of Recurrence and Role of Pelvic Radiotherapy in Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9):1597-602.
28. Fotopoulou C, Braicu I, Sehoul J. Fertility-Sparing Surgery in Early Epithelial Ovarian Cancer: A Viable Option? *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:238061.
29. Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, Matsumura N, Nomura H, Itamochi H, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9 Suppl 3):S20-5.
30. Adachi S, Ogasawara T, Yamasaki N, Shibahara H, Kanazawa R, Tsuji Y, et al. A Pilot Study of CPT-11 and Cisplatin for Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29(9):434-7.
31. ASCO Annual Meeting 2014. *J Clin Oncol*. 2014;32:5s [abstract 5507].
32. *Int J Clin Oncol*. 2007;12(4):256-60.
33. George EM, Herzog TJ, Neugut AI, Lu YS, Burke WM, Lewin SN, et al. Carcinosarcoma of the ovary: natural history, patterns of treatment, and outcome. *Gynecol Oncol*. 2013;131(1):42-5.
34. Chang J, Sharpe JC, A'Hern RP, Fisher C, Blake P, Shepherd J, et al. Carcinosarcoma of the ovary: incidence, prognosis, treatment and survival of patients. *Ann Oncol*. 1995;6(8):755-8.
35. Garg G, Shah JP, Kumar S, Bryant CS, Munkarah A, Morris RT. Ovarian and uterine carcinosarcomas: a comparative analysis of prognostic variables and survival outcomes. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(5):888-94.
36. Sit AS, Price FV, Kelley JL, Comerci JT, Kunschner AJ, Kanbour-Shakir A, et al. Chemotherapy for malignant mixed Müllerian tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2000;79(2):196-200.
37. Shylasree TS, Bryant A, Athavale R. Chemotherapy and/or radiotherapy in combination with surgery for ovarian carcinosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD006246.
38. Shah SP, Köbel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC, et al. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2719-29.
39. Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, Provencher DM, Fong PC, Maenpaa J, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9 Suppl 3):S42-7.
40. Van Meurs HS, van Lonkhuijzen LR, Limpens J, van der Velden J, Buist MR. Hormone therapy in ovarian granulosa cell tumors: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2014;134(1):196-205.
41. Stagno PA, Petras RE, Hart WR. Strumal carcinoids of the ovary. An immunohistologic and ultrastructural study. *Arch Pathol Lab Med*. 1987;111(5):440-6.
42. Reed NS, Gómez-García E, Gallardo-Rincón D, Barrette B, Baumann K, Friedlander M, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) consensus review for carcinosarcoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9 Suppl 3):S35-41.
43. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinosarcoma tumors. *Cancer*. 2003;97(4):934-59.
44. Talerma A. Carcinosarcoma of the ovary. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1984;107(2):125-35.
45. Davis KP, Hartmann LK, Keeney GL, Shapiro H. Primary ovarian carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*. 1996;61(2):259-65.
46. *J Exp Clin Cancer Res*. 2002;24(2).
47. Goodalla EJ, Madhuria T, Butler-Manuel S. The Management Dilemma of Leiomyosarcoma of the Ovary. *World J Oncol*. 2011;2(5):265-6.
48. Taskin S, Taskin EA, Uzüm N, Ataoglu O, Ortaç F. Primary ovarian leiomyosarcoma: a review of the clinical and immunohistochemical features of the rare tumor. *Obstet Gynecol Surv*. 2007;62(7):480-6.
49. López-Hidalgo JL, Olivares-Buena M, Quesada-Hurtado J, et al. Leiomyosarcoma bien diferenciado de ovario. *Rev Esp Patol*. 2004;37(3):295-9.