

Tumores metastásicos de ovario: revisión de casos clínicos

B. Pérez-Prieto^a, A. Ferrero^a, A. Fernández-Corona^a, J. Salas^b y J.L. Hernández-Rodríguez^a

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de León. León. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital de León. León. España.

ABSTRACT

Metastatic tumours constitute approximately 15% of malignant tumours of the ovary. The most frequent primary tumours derive from the gastrointestinal tract, breast and endometrium. We review the metastatic ovarian tumour diagnosed in our Service in the last five years. The average age at diagnosis was 56.96 years. Two thirds were of non-gynaecological origin and the rest derived from the gynaecological organs and the breasts. Half of the patients presented with a gastrointestinal primary. The majority of the metastasis were diagnosed afterwards, were 5 cm or less in size and affected only one ovary. The predominant component of the tumours was solid. The clinical history of these patients was from nothing to pain and an increase in abdominal size. Treatment in all cases was surgical with additional chemotherapy and/or radiotherapy. At present, one third of the women have died.

INTRODUCCIÓN

El 25% de las tumoraciones ováricas diagnosticadas hoy día son malignas, de éstas alrededor del 6-30% corresponden a metástasis¹⁻⁴. Cualquier tumor en su evolución puede infiltrar las gónadas, debido a la gran vascularización de estos órganos y a la falta de peritoneo que los recubre⁵. La edad media de las pacientes en el momento del diagnóstico oscila entre los 40 y los 60 años^{1,4,6}.

La afección de los ovarios puede ser subclínica, en forma de pequeños nidos tumorales, y descubiertas por estudio histológico. Otras veces aparecen en los estudios de imagen (ecografías, escáner, resonancia magnética) verdaderas masas ováricas^{5,7,8}. Incluso, a veces, son las propias pacientes las que nos ponen en alerta ante un aumento del perímetro abdominal.

Las metástasis en ovario más frecuentes en nuestro medio corresponden a tumores digestivos, endometrio y mama⁷.

La tumoración ovárica metastásica puede ser el primer diagnóstico dentro de una enfermedad tumoral desconocida hasta en un 35%, carcinomas de colon, mama, recto, páncreas o linfomas pueden simular un tumor primario de ovario^{3,5,7,8}. En estos casos, son necesario nuevos estudios analíticos, de imagen o una segunda intervención para diagnosticar el origen.

Diferenciar los tumores metastásicos de una tumoración primaria de ovario es importante con vistas al tratamiento y al pronóstico de las pacientes^{1,3,4}. La diferenciación puede resultar complicada, y el estudio histológico es el que nos suele sugerir otro primario si no existen antecedentes de cáncer en la paciente.

La aparición de metástasis en ovarios es un signo de mal pronóstico dentro de la evolución de cualquier enfermedad tumoral⁴. El tratamiento de elección y más importante para la supervivencia es la cirugía de las tumoraciones ováricas, cuanto más citoreductora mejor, precedida y/o seguida de quimio y radioterapia específicas del tumor originario⁶.

A continuación, exponemos un estudio epidemiológico realizado en nuestro servicio de ginecología sobre las metástasis ováricas diagnosticadas recientemente, se revisan las principales características de las pacientes y los tipos histológicos tumorales encontrados en nuestra área de salud. Se exponen las peculiaridades más importantes de cada uno de ellos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de los tumores metastásicos de ovario diagnosticados por nuestro servicio de obstetricia y ginecología durante los últimos 5 años (1999-2003), y se utilizó la base de datos del servicio de anatomía patológica. Encontramos 23 casos de metástasis en ovario, confirmados todos por estudio histopatológico. Se revisaron las historias clínicas, y

 Aceptado para su publicación el 29 de junio de 2004.

se recogieron datos sobre la edad al diagnóstico, el año y el momento del diagnóstico de las metástasis, la clínica inicial, la localización del tumor primario, el tipo, el tamaño y las características histológicas de la tumoración metastásica, el ovario afecto, el tiempo de seguimiento de las pacientes y la situación actual.

Todos los datos se recogieron en una base de datos confeccionada con el programa estadístico SPSS 11.0, y se separaron a las pacientes en 2 grupos: tumores primarios de origen ginecológico (incluida la mama) y tumores de origen no ginecológico, y se analizaron los datos de forma individual y conjuntamente con el programa.

RESULTADOS

Durante los últimos 5 años (1999-2003) se han localizado 23 tumores metastásicos de ovario, lo que representa el 15,54% (23/148) de los tumores malignos de ovario diagnosticados en el registro de tumores del servicio de anatomía patológica durante dicho período.

La edad media \pm desviación estándar (DE) en el momento del diagnóstico de las metástasis en ovario fue de $56,96 \pm 12,62$ años y la mediana, de 55 años, con una edad máxima de 78 años y mínima de 33 de años.

Alrededor de un tercio de los tumores metastásicos de ovario (34,8%) fue de origen ginecológico (8/23), y en el 65,2% restante (15/23) el origen primario estuvo en otros lugares.

No existen diferencias significativas ($p > 0,05$) entre la media de edad de los tumores metastásicos de origen ginecológico (55,88 años) y los de origen no ginecológico (57,53 años).

De forma global, encontramos el origen gastrointestinal como el más frecuente de las metástasis ováricas, lo que supone el 52,2% de todos los casos, seguido de los tumores metastásicos originados en el endometrio (21,7%), la mama (8,7%), los linfomas (8,7%), los melanomas (4,3%) y en el ovario contralateral (4,3%) (fig. 1).

En el grupo de los tumores ginecológicos, las frecuencias de los primarios fueron: endometrio 62,5% (5/8), mama 25% (2/8) y ovario contralateral, 12,5% (1/8). Los 5 casos de endometrio fueron todos adenocarcinomas (3 de ellos de tipo endometriode); los 2 de mama correspondieron a adenocarcinoma ductal infiltrante (fig. 2) y el de ovario fue un carcinoma papilar seroso. Las demás características se reflejan en la tabla I.

Con respecto al grupo de tumores no ginecológicos, el origen más frecuente fue el gastrointestinal (80%), 5 casos de adenocarcinoma de sigma, 3 de adenocarcinoma de colon, 1 de adenocarcinoma de

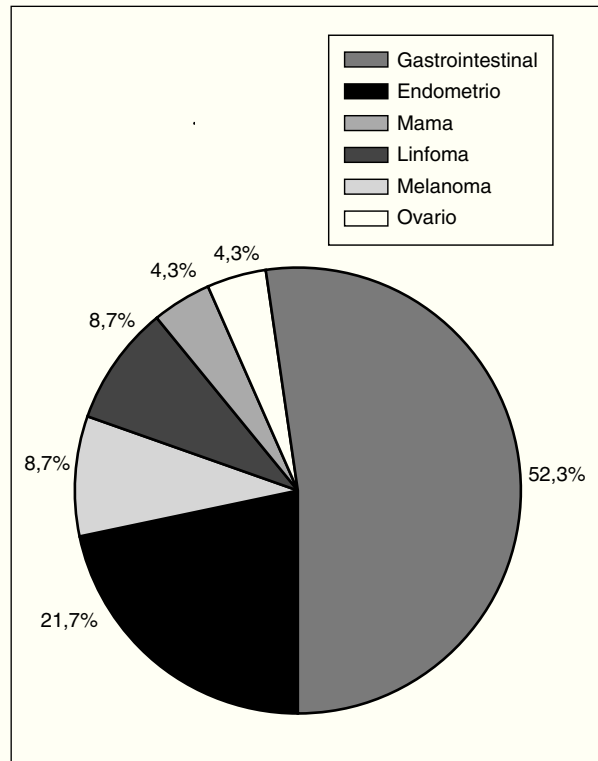


Fig. 1. Porcentaje de los primarios de las neoplasias ováricas secundarias.

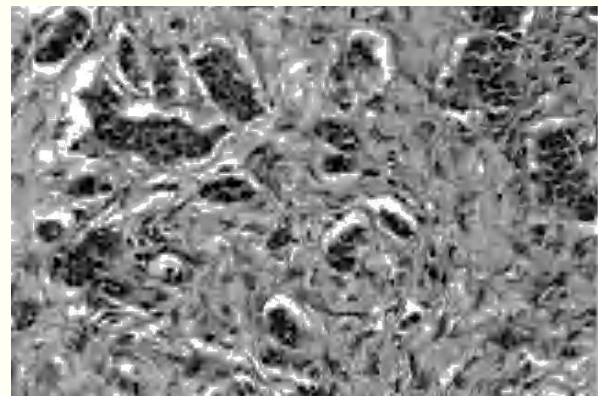


Fig. 2. Metástasis de carcinoma ductal infiltrante de mama en el ovario, donde se observan nidos de células tumorales con patrón cordonal característico (HE, $\times 20$).

ciego, 1 de adenocarcinoma coloide de recto y 2 tumores gástricos que mostraron el típico patrón de tumor de Krukenberg por la presencia de células en anillo de sello dentro del estroma ovárico (fig. 3). Los 2 casos primarios de linfoma (13,3%) fueron 1 un linfoma no hodkiniano (LNH) centrocítico-centroblástico

TABLA I. Descripción de los tumores de ovario metastásicos

TUMOR PRIMARIO	GINECOLÓGICOS (34,8%)				NO GINECOLÓGICOS (65,2%)				TOTAL
	ENDOMETRIO	MAMA	OVARIO	TOTAL	GASTROINTESTINAL	LINFOMA	MELANOMA	TOTAL	
Número de casos	5	2	1	8	12	2	1	15	23
Edad (media ± DE)	60,6 ± 2,7	48,5 ± 2,1	47	55,88 ± 6,9	59,67 ± 13,2	53,5 ± 28,9	40	57,53 ± 15	56,96 ± 12,62
Límites edad	58-65	47-50	*	47-65	38-78	33-74	*	33-78	33-78
Síntoma inicial	Metrorragias	Revisiones	Ninguno		Dolor abdominal	Tumoración ovario	Tumoración ovario		
Tamaño (< 5/≥ 5 cm)	5/0	1/1	1/0	7/1	7/5	1/1	0/1	8/7	15/8
Contenido									
Predominante sólido	4	1	1	6	3	2	0	5	11
Predominante quístico	0	1	0	1	7	0	1	8	9
Sólidoquístico	1	0	0	1	2	0	0	2	3
Unilateral									
Izquierdo	2	0	1	3	5	0	0	5	8
Derecho	1	1	0	2	3	0	1	4	6
Bilateral	2	1	0	3	4	2	0	6	9

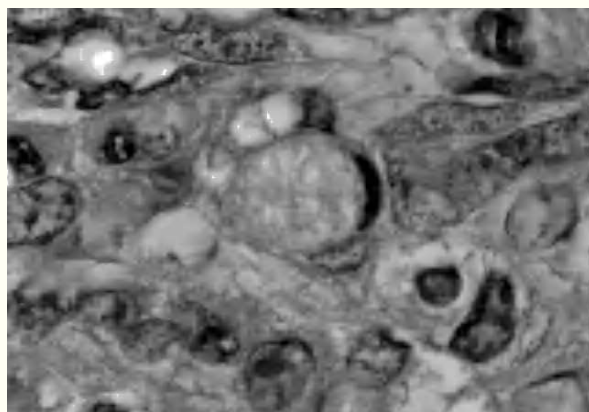


Fig. 3. Tumor de Krukenberg ovárico por carcinoma de células en anillo de sello gástrico. Se aprecia la característica célula en anillo de sello con gran vacuola citoplásmica de moco y núcleo elongado y rechazado (HE, ×100).

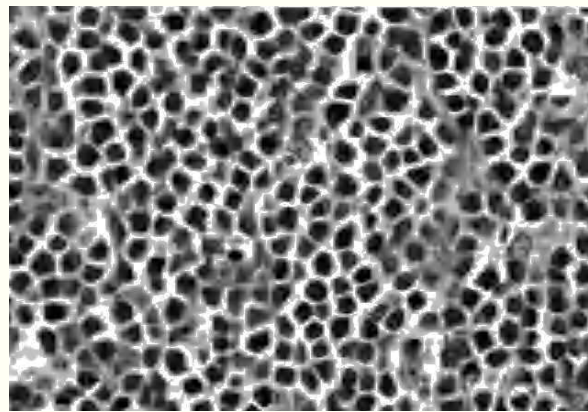


Fig. 4. Afección ovárica por linfoma no hodgkiniano de tipo centrocítico centroblastico. Se observa un patrón infiltrante en sábana por las células linfoides tumorales (HE, ×40).

(fig. 4) y el otro un LNH tipo Burkitt-like que simuló un primario de ovario. La metástasis en ovario de melanoma (6,6%) correspondió a un melanoma cutáneo primario (fig. 5). El resto de las características se resumen en la tabla I.

En la mayoría de los casos (60,8%), la metástasis ovárica fue unilateral (14/23) y sólo en un 39,2% ambos ovarios resultaron afectados. El tamaño de las tumoraciones ováricas metastásicas en el 65,21% fue menor de 5 cm, y en el 47,82% el componente predominante en la tumoración fue sólido.

Los datos referentes al momento del diagnóstico de la tumoración ovárica se resumen en la tabla II. Hay que destacar que la mayoría de las metástasis ováricas (60,86%) se diagnosticó dentro de una enfermedad tumoral conocida, con un intervalo medio desde el diagnóstico del primario hasta el de la metástasis en ovario de $23,84 \pm 37,86$ meses. Sólo en 2 casos el diagnóstico de la metástasis precedió al del tumor primario y el resto de los diagnósticos fue simultáneo en el estudio de la pieza quirúrgica.

El seguimiento medio de las pacientes desde el diagnóstico de las metástasis en ovario fue de $25,25 \pm$

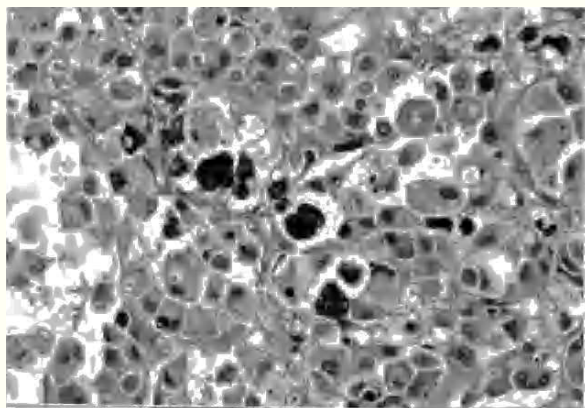


Fig. 5. Metástasis ovárica de melanoma con intenso pleomorfismo citológico y acumulaciones de pigmento melánico (HE, x20).

14,64 meses para el grupo de tumores ginecológicos y de $18,62 \pm 14,20$ meses para el grupo de no ginecológicos.

En la actualidad, la mayoría de las pacientes que fallecieron a causa del cáncer tras el diagnóstico de la tumoración ovárica metastásica corresponden al grupo de tumores no ginecológicos (40%; 6/15), tras una supervivencia media de $14,40 \pm 11,58$ meses, y sólo una paciente del grupo de tumores ginecológicos falleció (12,5%; 1/8), a los 31 meses del diagnóstico de la metástasis ovárica. Sin embargo, esta diferencia no se muestra significativa ($p > 0,05$) tras el análisis estadístico mediante tablas de contingencia.

DISCUSIÓN

Las metástasis ováricas representan entre el 6 y el 30% de las tumoraciones malignas del ovario¹⁻³ y entre el 15 y el 20% de las tumoraciones bilaterales⁷. En la revisión realizada de los tumores de ovario malignos de los últimos 5 años en nuestro centro hospitalario, las metástasis en el ovario fueron el 15,54%. Demopoulus et al¹ encontraron metástasis ováricas en el

17,4% de sus pacientes, Hwa et al⁹ en el 11,6%, Yada-Hasimoto et al⁴ en el 21,1% y Fujiwara et al¹⁰ en el 19,2% de las autopsias realizadas a pacientes fallecidas por una enfermedad tumoral, se excluyeron los tumores metastásicos de origen ginecológico. Si consideramos tumoraciones de ovario malignas bilaterales, la frecuencia de aparición de metástasis asciende. De todas formas, la incidencia exacta de tumores metastásicos de ovario es muy difícil de establecer, ya que debido a su tamaño microscópico solamente podrían ser descubiertos a partir de estudios de necropsia^{4,11}. Las estadísticas mundiales estiman la incidencia entre el 15 y el 61% de los tumores ovaricos¹².

La edad del diagnóstico de los tumores metastásicos se sitúa alrededor de los 50 años. Así, Kikkawa et al⁶ la estableció en 49,5 años, Yada-Hashimoto et al⁴ en 50,3 años y Demopoulus et al¹ en 54,8 años. La edad media de nuestras pacientes fue de 56,96 años, ligeramente superior a la de los anteriores autores. Las metástasis ováricas son mucho más frecuentes en mujeres jóvenes, seguramente por la gran vascularización de este órgano, por la falta de recubrimiento peritoneal o por las continuas laceraciones que sufre en su superficie debido a las ovulaciones^{5,10,13}.

Las vías de afección de los ovarios pueden ser a través de los vasos sanguíneos y/o la linfa, quizá las más importantes; por contigüidad o extensión directa, sobre todo si el tumor primario alcanza grandes volúmenes y alcanza la pelvis menor; por el líquido ascítico, que podría arrastrar las células neoplásicas por toda la cavidad y dar lugar a implantes, y a través de la luz tubárica^{6,12-15}.

La afección de los ovarios por otros tumores primarios es muy peculiar. La mayoría de las veces son invadidos por pequeños grupos de células tumorales o micrometástasis; son asintomáticos y se descubren solamente en estudios anatomopatológicos tras aneختomías o en necropsias. En cambio, otras veces alcanzan grandes volúmenes, incluso cuando el tumor primario tiene pocas dimensiones, y se diagnostican, en primer lugar, simulando un tumor primario, lo que

TABLA II. Características del diagnóstico de la metástasis ováricas

	GASTROINTESTINAL	ENDOMETRIO	LINFOMA	MAMA	MELANOMA	OVARIO	TOTAL
Número de casos	12	5	2	2	1	1	23
Simultáneos	6	0	0	0	0	1	7
Metástasis primer diagnóstico	1	0	1	0	0	0	2
Metástasis segundo diagnóstico	5	5	1	2	1	0	14
Intervalo medio \pm DE entre el tumor primario y el diagnóstico de la metástasis ovárica (meses)	$12,0 \pm 15,9$	1 ± 0	*	$59,5 \pm 2,1$	126	*	$23,84 \pm 37,86$

DE: desviación estándar.

es frecuente en linfomas, tumores gastrointestinales y mama^{5,7,8}.

La frecuencia de las distribuciones de los tumores primarios dependerá de varios factores¹. De todos, el más importante es la incidencia del tumor primario en la población estudiada. Autores japoneses encuentran una alta proporción de tumores metastásicos de origen gástrico, debido a la alta incidencia de este tipo de cáncer^{4,9-10}. En cambio, otros, como Demopoulos et al¹ y Petru et al³, encuentran que la mama es el origen más frecuente. Nosotros hallamos que el tumor primario más frecuente era el gastrointestinal, al igual que Webb et al² y Yada-Hashimoto et al⁴.

Los tumores de origen digestivo, en nuestra sociedad, son los que más frecuentemente metastatizan en los ovarios. Se estima que el 10-30% de las mujeres presentan metástasis en los ovarios, y que el 4% de los adenocarcinomas de colon metastatizan en el ovario. Esta tendencia está bien documentada, de forma que la metástasis es la causa más frecuente de masa ovárica en pacientes con cáncer de colon y primario. Entre un 5 y un 20% de los casos, la metástasis en el ovario precede al diagnóstico del tumor primario; por eso, la coexistencia de trastornos digestivos con un tumor ovárico o tumores ováricos bilaterales sólidos obligan a la realización de todo un arsenal de pruebas endoscópicas, radiológicas y analíticas para descartar un tumor digestivo^{5,7,13}. Los tumores secundarios de colon en ovario simulan a menudo un tumor primario de ovario de tipo mucinoso, tanto en su apariencia como en su histología, debido a que son tumores friables, con numerosos quistes que contienen un material necrótico o mucoso, de aspecto amarillento, y en cuya histología se observan formaciones de glándulas con presencia de células caliciformes. Para el diagnóstico diferencial histológico podemos ayudarnos de la inmunohistoquímica, con el estudio del antígeno carcinoembrionario (CEA), la citoqueratina (CK) 20 y 7; los tumores primarios de ovario tendrán positividad para la CK7, mientras que los tumores secundarios de colon en ovario la mostrarán para la CK20 y el CEA^{1,13,14,16}.

Dentro de este grupo de tumores metastásicos en el ovario de origen gastrointestinal tiene especial interés el tumor de Krukenberg. Fue descrito por primera vez por Friedrich Ernst Krukenberg en 1896, pero el verdadero significado lo definió Schangenhauer unos años más tarde⁵. Es una variedad especial de carcinoma metastásico, de tipo mucógeno, cuyo origen más frecuente es gástrico (40-70%), seguido de otros tumores intestinales, de mama y otros órganos que contienen glándulas mucosas^{5,12,13,15,17}. Aparece en el 3-8% de las metástasis ováricas. En nuestro estudio

representa el 8,7% de los tumores metastásicos en el ovario, todos de origen gástrico, bilaterales, con una superficie blanquecina, lobulada y abollonada. Al corte muestran un patrón denso, blanco-amarillento y uniforme. Microscópicamente, se caracterizan por infiltraciones masivas de células en anillo de sello, con una gran vacuola intracitoplasmática que se tiñe intensamente con azul Alcian o mucarmín (moco citoplasmático), sobre una estroma ovárica sarcomatoide, que en estudio intraoperatorio puede causar problemas de diagnóstico. Algunos tumores Krukenberg presentan actividad endocrina debido a modificaciones en la estroma ovárica^{5,12}.

Entre los tumores genitales, los que metastatizan en el ovario con más frecuencia son los tumores endometriales (5-10%)^{12,15}, por la afinidad a metastatizar en tejidos dependientes de los estrógenos⁵; sin embargo, a veces puede resultar difícil distinguir entre un tumor metastático de endometrio y un tumor independiente simultáneo (sobre todo el carcinoma endometriode de ovario). La simultaneidad ocurre en un 5-15%. Para diagnosticar una metástasis en el ovario es preciso que el tumor endometrial posea un volumen considerable tal que alcance al ovario, infiltre el miometrio y los vasos o se extienda a las trompas y afecte principalmente a la superficie del ovario, y que no existan focos de endometriosis en el ovario^{7,15}. El cáncer de ovario también tiende a metastatizar en el ovario contralateral y también es importante diferenciarlo de un tumor primario bilateral, porque el pronóstico de un tumor en estadio II de la FIGO no es el mismo que el de uno en estadio IB^{1,12}.

La prevalencia de metástasis ováricas del carcinoma de mama se ha estudiado por varios autores, y se han encontrado cifras que van desde el 14 al 33%^{1,4,10}. Se estima que alrededor de un tercio de las mujeres desarrollarán metástasis en los ovarios en el curso de su enfermedad, y en autopsias aparecen afectadas hasta un 40%^{12,14,15}. Los que con más frecuencia afectan a los ovarios son los carcinomas lobulillares, aunque en nuestro estudio los 2 casos fueron ductales¹³. Macroscópicamente pueden ser sólidos o quísticos. Al ser tumores dependientes de las hormonas, la terapia antiestrogénica (tamoxifeno) puede disminuir no sólo la incidencia de metástasis en el ovario, sino también la realización de ooforectomías profilácticas¹.

Los linfomas son tumores que normalmente simulan un tumor primario cuando aparecen en el ovario¹⁰. Suelen ser masas sólidas y tipos histológicos no Hodgkinianos, como de Burkitt o de células grandes¹²⁻¹⁴.

Existen pocos casos publicados de metástasis de melanoma en el ovario, aunque metastatizan con gran frecuencia. Y lo pueden hacer antes del diagnóstico

del melanoma o años más tarde, cuando la enfermedad se está extendiendo, como en nuestro caso. Pueden ser melanóticos o amelanóticos^{13,14,18}.

La aparición de metástasis en el ovario es un factor pronóstico desfavorable, porque indica una agresividad mayor del tumor primario. Las metástasis derivadas de tumores de origen ginecológico tienen un mejor pronóstico a largo plazo que las de los no ginecológicos, debido a que el tratamiento de elección en la mayoría de los tumores del aparato genital incluye una histerectomía más doble anexectomía, por lo que muchas metástasis ováricas se descubren en la primera cirugía^{4,10}. Dentro del grupo de los no ginecológicos, Petru et al³ han estudiado una serie de factores que indican un mejor pronóstico: metástasis derivadas del cáncer de colon, afección de un solo ovario, metástasis extendidas únicamente en la pelvis menor con el resto de la cavidad abdominal libre, y volumen tumoral residual < 2 cm. Webb et al² afirman que la menopausia también es un factor pronóstico importante en tumores gastrointestinales. Kikkawa et al⁶ opinan que los mismos factores pronósticos del tumor primario de ovario son aplicables a las metástasis, dependerá de la extensión ovárica (según estadios de la FIGO), del número de ganglios linfáticos afectados, de la cantidad de ascitis y del volumen del tumor residual, sin olvidar el tipo tumoral.

Se puede concluir que el factor de supervivencia más importante y el tratamiento de elección de los tumores metastásicos de ovario es la cirugía, y cuanto más citorreductora mejores resultados a largo plazo se obtienen^{1,3,6}. Algunos autores han propuesto, incluso, la realización de ooforectomías profilácticas en determinados cánceres, por la gran tendencia a metastatizar en las gónadas femeninas (p. ej., en la mama), aunque no han obtenido evidencia clínica de que aumente la supervivencia global de las pacientes¹⁰. La supervivencia media a los 5 años oscila entre el 10 y el 24%¹⁻³; en este sentido, Yada-Hashimoto et al⁴ han encontrado diferencias significativas entre los tumores ginecológicos y los no ginecológicos (el 47 frente al 19% a los 5 años), y atribuyen esta diferencia a la cirugía oncológica específica de los tumores genitales. Nosotros no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos tras un seguimiento medio de 21,14 ± 14,5 meses, creemos que debido al bajo número de pacientes incluidos en la población de estudio y a un tiempo de seguimiento insuficiente, porque en números absolutos la mortalidad fue mayor en el grupo no ginecológico.

Como sabemos, el abordaje de la ginecología oncológica debe ser multidisciplinario y con especial dedicación, lo que se hace más patente en estas enfermas

con lesión metastásica ovárica. Esto se debe a la dificultad en el abordaje del diagnóstico diferencial, tanto de los tumores primarios ováricos como del origen de los metastásicos. Sólo con este abordaje multidisciplinario obtendremos el mayor rendimiento en pruebas diagnósticas y tratamientos adecuados, en beneficio de estas pacientes con enfermedad tumoral avanzada.

RESUMEN

Los tumores metastásicos suponen aproximadamente el 15% de los tumores malignos de ovario. Los tumores primarios más frecuentes derivan del tubo digestivo, la mama y el endometrio. Revisamos los tumores de ovario metastásicos diagnosticados en nuestro servicio de ginecología en los últimos 5 años. La edad media del diagnóstico fue de 56,96 años. Dos terceras partes fueron de origen no ginecológico, y el resto derivaron del aparato genital y la mama. La mitad de las pacientes presentaron un tumor primario gastrointestinal. La mayoría de las metástasis se diagnosticaron en segundo lugar, con un tamaño no superior a 5 cm y afectaron a un solo ovario. El componente predominante de las tumoraciones fue sólido. La clínica de las pacientes fue desde nula a dolor y crecimiento del perímetro abdominal. El tratamiento en todos los casos fue quirúrgico más quimioterapia y/o radioterapia. En la actualidad una tercera parte de las mujeres ha fallecido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Demopoulos RI, Touger L, Dubin N. Secondary ovarian carcinoma: a clinical and pathological evaluation. *Int J Gynecol Pathol.* 1987;6:166-75.
2. Webb MJ, DeCaer DG, Mussey E. Cancer metastatic to the ovary. *Obstet Gynecol.* 1974;45:391-6.
3. Petru E, Pickel H, Heydarfadai M, Lahousen M, Haas J, Schaidt H, et al. Nongenital cancers metastatic to the ovary. *Gynecol Oncol.* 1992;44:83-6.
4. Yada-Hashimoto N, Yamamoto T, Kamiura S, Senio H, Ohira H, Sawai K, et al. Metastatic ovarian tumors: a review of 64 cases. *Gynecol Oncol.* 2003;89:314-7.
5. Balaguero Lado L. *Oncología ginecológica.* Barcelona: Toray; 1983. p. 331-3.
6. Kikkawa F, Ino K, Nomura S, Ishikawa H, Kuzuya K, Yamamuro O, et al. Prognostic factors of secondary ovarian carcinoma. *Oncology.* 2002;63:124-9.
7. Cabero Roura L, editor. *Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción.* 1.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 1619-20.
8. Ulbright TM, Roth LM, Sethman, FB. Secondary ovarian neoplasia: a clinicopathologic study of 35 cases. *Cancer.* 1984;53:1164-74.

9. Hwa HI, Yen ML, Chen CA, Hsieh CY. Secondary ovarian malignancy of extragenital origin: Clinical analysis of 42 cases. *J Formos Med Assoc.* 1992;91:526-30.
10. Fujiwara K, Ohiski Y, Koike H, Sawada S, Moriya T, Kohno I. Clinical implications of metastases to the ovary. *Gynecol Oncol.* 1995;59:124-8.
11. Kurman RJ, editor. *Blaustein's pathology of the female genital tract.* 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1994. p. 939-74.
12. González-Merlo J, editor. *Ginecología.* 7.ª ed. Barcelona: Masson; 1997. p. 560-2.
13. González-Merlo J, González Bosquet J, editores. *Ginecología oncológica.* 2.ª ed. Barcelona: Masson; 2000. p. 411-5.
14. Berek JS, Hacker NF, editors. *Practical gynecologic oncology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 543-4.
15. DiSaia PJ, editor. *Oncología ginecológica clínica.* 5.ª ed. Madrid: Harcourt-Brace; 1999. p. 373-5.
16. Cathro HP. Expression of cytokeratins 7 and 20 in ovarian neoplasia. *Am J Clin Pathol.* 2002;117:944-51.
17. Guitián Barreiro MD. *Histología de los tumores de ovario.* *Cienc Ginecol.* 2001;3:96-108.
18. Young RH, Scully RE. Malignant melanoma metastatic to the ovary. A clinicopathologic analysis of 20 cases. *Am J Surg Pathol.* 1991;15:849-60.