

## MODIFICA EL PRONÓSTICO LA REESTADIFICACIÓN FIGO 2012, EN CARCINOMA OVÁRICO. EVALUACIÓN PERÍODO 2004-2014

FRANCO CALDERARO DI R, SUNNANGELA ESCALONA B, JUAN LOBO, JEANNY JURADO, MARÍA FOO, MORAIMA MÁRQUEZ S, CARLOS DEPACE

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO (IVSS), CARACAS, VENEZUELA

### RESUMEN

El cáncer de ovario constituyó para el año 2011, la sexta causa de mortalidad de todos los cánceres en Venezuela. **OBJETIVO:** Evaluar los hallazgos histopatológicos y comparar el impacto de la nueva estadificación publicada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia en el año 2012. **MÉTODO:** Se evaluaron 335 pacientes sometidas a cirugía estadiadora de ovario (2004-2014), en el Servicio de Ginecología Oncológica, cumpliendo con los criterios de inclusión 141 pacientes. La media de edad fue  $51,45 \pm 13,43$  años; 40,43 % se clasificaron como IIIC. La histología serosa papilar fue reportada en 63,57 % de las pacientes. El CA125 fue registrado en 115 pacientes (81,56 %), con valores  $\geq 35$  UI/mL en 37 pacientes (32,17 %); el tratamiento adyuvante en estadios avanzados, fue a base de taxanos y platino. Posterior a la reasignación por estadio, la supervivencia global disminuyó progresivamente según el estadio: estadio IA 85 %, IIA 83,3 %, IIB 81,8 %, IIIA2 y IIIB 66,7 %, IIIC 56,9 %, IVA 42,9 %, IVB 38,9 %. **CONCLUSIÓN:** Modificación en la estadificación, parece superior para discriminar los resultados de supervivencia de las pacientes con ruptura quirúrgica, metástasis retroperitoneal exclusiva en ganglios linfáticos, líquido pleural positivo para malignidad o metástasis a distancia sin excluir los ganglios inguinales o supraclaviculares. Se requieren estudios prospectivos de largo seguimiento que permitan justificar dicha modificación.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, ovario, estadio, reasignación, ruptura quirúrgica, sistema de clasificación, FIGO, cirugía estadiadora.

### SUMMARY

The ovarian cancer for the year 2009 constituted the sixth leading cause of death in our country. **OBJECTIVE:** In this work we evaluate the histopathology findings and compare the impact of the new staging published by the International Federation of Gynecology and Obstetrics in the year 2012. **METHODS:** We evaluated 335 patients they undergoing surgery for ovarian estadiadora in the years (2004-2014) at our institution. They have fulfilling the inclusion criteria in 141 patients evaluated. **RESULTS:** The mean age was  $51.45 \pm 13.435$ ; more than half of the patients were classified as stage IIIC. The papillary serous histology was reported in 82 patients (63.57 %). The CA125 was recorded in 115 patients, with values  $\geq 35$  IU / mL in 37 patients (32.17 %) the adjuvant treatment in advanced stages, was based in taxanes and platinum. After the reallocation by stage, observed gradually decreased in the overall survival for stage: 85 % IA, IIA 83.3 %, IIB 81.8 % IIIA and IIIB 66.7 %, 56.9 % IIIC, IVA 42.9 %, 38.9 % IVB. **CONCLUSION:** The change in the staging seems to discriminate superior survival outcomes of the patients with surgical rupture, retroperitoneal lymph node metastases exclusive, the pleural fluid positive for malignancy or metastasis distance without excluding the inguinal or supraclavicular nodes. It's required a prospective follow-up study over justifying such modification is required.

**KEY WORDS:** Cancer, ovarian, stadium, reassignment, surgical rupture, classification system, FIGO, estadiadora ovarian surgery.

Recibido: 28/11/2014 Revisado: 12/02/2015

Aceptado para publicación: 01/03/2015

Correspondencia: Dr. Franco Calderaro Di Ruggiero.  
Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Urbanización

Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Laird, Planta Baja,  
El Cementerio, Caracas, Venezuela. Tel: 04142620056.

E-mail: francocalderarod@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

Entre los cánceres ginecológicos, el cáncer de ovario continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial <sup>(1)</sup>. En Venezuela, para el año 2011 constituyó la sexta causa de morbilidad y mortalidad por cáncer, siendo responsable de 458 muertes. La clasificación propuesta por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en 1988, se ha mantenido en el transcurso de los años sin modificaciones, a pesar de múltiples propuestas basadas en la necesidad de establecer factores pronósticos consonos con los avances en el conocimiento y tratamiento de esta patología. Luego de muchas propuestas, es en octubre de 2012, donde por consenso de los participantes en la reunión de la FIGO celebrada en Roma, Italia, se realiza la revisión de las directrices de estadificación FIGO actuales. Con la finalidad de lograr una mejor discriminación del pronóstico para patologías oncológicas en el ovario, trompas de Falopio y peritoneo, requiriendo la designación del sitio primario, cuando puede ser comprobado, además del tipo histológico específico del tumor, para facilitar el análisis de subgrupos precisos <sup>(3,4)</sup>. Las modificaciones establecidas incluyen el estadio IC, basadas en estudios que sugieren que la ruptura intraoperatoria podría no aumentar el riesgo de recurrencia del tumor y que el pronóstico en pacientes con cápsula rota, es diferente en quienes se asocian presencia de lavado peritoneal o líquido ascítico positivo para malignidad <sup>(3-8)</sup>. Asimismo, la presencia de células positivas en el lavado peritoneal, parece no afectar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con extensión pélvica, siendo considerada como redundante y excluyendo entonces el estadio IIC de la nueva clasificación <sup>(3,4)</sup>.

Igualmente, se ha reportado un mejor pronóstico para el cáncer de ovario en estadio IIIC

con afectación exclusiva de ganglios linfáticos (GL) retroperitoneales (sin carcinomatosis peritoneal), con presencia de carcinomatosis peritoneal concomitante <sup>(9,10)</sup>; en vista de que la mayoría de los cánceres de ovario que se someten a muestreo o disección reglada suelen estar en etapas avanzadas, con cifras correspondientes a los estadios II, III y IV de 36 %, 55 % y 88 % de metástasis linfáticas respectivamente <sup>(11)</sup>, por lo que se plantea la necesidad de evaluar el tamaño de los mismos como un factor determinante en la evolución de la patología, así como la discriminación entre la citología de derrame pleural positiva frente a la metástasis a distancia <sup>(3,4)</sup>.

La finalidad del presente estudio, consiste en evaluar de forma retrospectiva una serie de pacientes diagnosticadas y tratadas en el Servicio de Ginecología Oncológica del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS desde el año 2004 hasta abril del presente año, describiendo las características histopatológicas de los mismos y comparando si la nueva estadificación de la FIGO, clasifica de forma diferente los subgrupos de pacientes, y si tiene un impacto en la supervivencia global y libre de enfermedad, que justifique los cambios presentados.

## MÉTODO

Los datos se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas de todas las pacientes con patología maligna de ovario, evaluadas en el Servicio de Ginecología Oncológica, del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, entre 2004 y abril de 2014. Se recogieron los datos demográficos de las pacientes, estadios, grado y tipo histológico, tratamiento adyuvante. Además, los hallazgos intraoperatorios: diseminación del tumor, tipo de intervención realizada, presencia o no de enfermedad residual, la quimioterapia

adyuvante, la recurrencia y la supervivencia. La citorreducción óptima se definió como un tamaño tumoral residual no visible macroscópicamente. De un total de 335 pacientes, solo 141 fueron elegibles para el análisis en vista que las pacientes restantes presentaban información incompleta, tenían otra patología oncológica asociada o eran de origen metastásicos.

Fueron reasignados en los distintos estadios de acuerdo con los siguientes criterios: cuando se indique ruptura quirúrgica (IC1), rotura de la cápsula antes de la cirugía o tumor en la superficie ovárica (IC2), y lavado peritoneal o líquido ascítico positivo para malignidad (IC3); en ganglios linfáticos (GL) sin diseminación extra-pélvica (IIIA1 i  $\leq$  10 mm, IIIA1 ii  $>$  10 mm), diseminación microscópica extrapélvica (IIIA2); diseminación macroscópica extra-pélvica  $\leq$  2 cm (IIIB) y diseminación macroscópica extra-pélvica  $>$  2cm (IIIC); así como derrame pleural con citología pleural positiva para malignidad (IVA) y otras metástasis a distancia incluyendo ganglios inguinales (IVB).

Se utilizaron estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier para la supervivencia global (SG), tanto antes como después de la reasignación en la etapa de estadificación, tasas de SG, se definieron como la duración de la fecha de diagnóstico hasta la muerte por cáncer de ovario o de la fecha del fallecimiento por cualquier otra causa. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS 20,0. Con un nivel de significancia de  $P < 0,05$ . (IBM Co., Armonk, NY, EE.UU).

## RESULTADOS

Respecto a la estimación de las características específicas de las pacientes, se evidencian en el Cuadro 1, la media de edad para el momento de la cirugía fue de  $51,45 \pm 13,43$  años; la distribución por estadios posterior a la cirugía, demostró que 40,43 % se clasificaron como IIIC, seguidos

por los estadios IVB (17,02 %) y IA (14,89 %), siendo el tipo histológico reportado con mayor frecuencia, el epitelial (92,81 %), específicamente el seroso papilar en 82 pacientes (63,57 %), en su mayoría pobremente diferenciados.

Con respecto a la positividad de los marcadores tumorales preoperatorios, el CA125 fue registrado en un total de 115 pacientes, tomando como punto de corte para definirlo como positivo  $\geq 35$  UI/mL. Cumpliendo con esta característica 37 pacientes, (32,17 %), con un promedio de 187 UI/mL para el total de valores registrados, mientras que, otros marcadores como el CA19-9, CEA, AFP, bHCG y LDH, fueron solicitados según el grupo etario y la sospecha clínica, encontrando que en su mayoría estaban dentro de los valores de referencia para normalidad (Cuadro 2).

Si bien, la linfadenectomía está descrita como parte de la cirugía estadiadora para cáncer de ovario y forma parte del criterio del cirujano su realización, en la institución no era realizada de forma rutinaria en el pasado, siendo registradas 16 pacientes con ganglios pélvicos positivos, de las cuales 10 (62,50 %), tenían un diámetro mayor de 10 mm; una de ellas cursaba además, con la presencia de ganglios para-aórticos; igualmente mayores 10 mm, mientras que en una paciente se reportó la presencia de ganglios para-aórticos en ausencia de ganglios pélvicos positivos para malignidad (Cuadro 3).

El tratamiento adyuvante en pacientes con histología serosa y estadios avanzados, fue a base de taxanos y platino; la adición de bevacizumab se demostró con tendencia al aumento en el transcurso de los años; mientras en pacientes platino refractarias o platino resistentes, se utilizaron otras drogas: gemcitabina, doxorubicina e inhibidores de la topoisomerasa (topotecan). Igualmente se describe, como 3 pacientes se negaron a tratamiento adyuvante a pesar de estar indicando por su estadio, siendo reportada progresión franca de la enfermedad en

Cuadro 1. Características específicas de las pacientes.

EDAD AL MOMENTO DE LA CIRUGÍA	51,45	± 13,435
<b>DIAGNÓSTICO POSOPERATORIO</b>		
EST IA	21	14,89
EST IC	10	7,09
EST IIA	4	2,84
EST IIB	6	4,26
EST IIC	8	5,67
EST IIIA	4	2,84
ESTI IIB	7	4,96
EST IIIC	57	40,43
EST IV	24	17,02
<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>		
<b>EPITELIAL</b>		
Brener	3	2,33
Células claras	7	5,43
Endometroide + celdas claras	2	1,55
Endometroide	17	13,18
Mucinoso	14	10,85
Neuroendocrino	1	0,78
Seroso papilar + endometroide	1	0,78
Seroso papilar	82	63,57
Carcinosarcoma	2	1,55
<b>GERMINAL</b>		
Carcinosarcoma	1	12,50
Disgerminoma	5	62,50
Seno endodérmico 80 % carcino-embriionario 20 %	1	12,50
Estruma ovari	1	12,50
<b>C. SEXUALES</b>		
Granulosa juvenil	1	33,33
Sertoly - Leydyg	2	66,67
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>		
G1	26	18,44
G2	53	37,59
G3	60	42,55
G2+G3	2	1,42

una de ellas. En otras histologías se utilizó el esquema BEP (bleomicina, etopósido, cisplatino) (Cuadro 4).

Con la finalidad de evaluar el impacto observado en la modificación publicada en enero del presente año de la clasificación del cáncer

de ovario, fueron reasignadas a los nuevos estadios, según los criterios descritos, evaluando el porcentaje de progresión y recaídas de la enfermedad, además de la supervivencia global a los 3 años, en ambos grupos de pacientes (Cuadro 5 y 6).

**Cuadro 2.** Marcadores tumorales

MARCADOR			
TUMORAL: Ca125	187,00	±	1617,32
≥ 35	37		32,17
< 35	78		67,83
Registrados	115		81,56
Desconocidos	26		18,44
MARCADOR			
TUMORAL: Ca19.9	10,55	±	188,94
Registrados	40		28,37
Desconocidos	101		71,63
MARCADOR			
TUMORAL: CEA	2,17	±	24,34
Registrados	37		26,24
Desconocidos	104		73,76
MARCADOR			
TUMORAL: AFP	2,70	±	566,23
Registrados	19		13,48
Desconocidos	122		86,52
MARCADOR			
TUMORAL: BHCG	0,91	±	0,50
Registrados	5		3,55
Desconocidos	136		96,45
MARCADOR			
TUMORAL: LDH	229,00	±	918,87
Registrados	6		4,26
Desconocidos	135		95,74

**Cuadro 3.** Linfadenectomía.

GANGLIOS LINFÁTICOS	Nº	%
PÉLVICOS		
< 10 mm	6	37,5
> 10 mm	10	62,5
PARA AÓRTICOS		
< 10 mm	1	50
> 10 mm	1	50

**Cuadro 4.** Tratamiento adyuvante.

TRATAMIENTO ADYUVANTE		
TAXOL CARBO	90	63,83
TAXOL CARBO AVASTIN	14	9,93
BEP	5	3,55
CAELYX/CARBO		
GEMCITABINA OXOPLATINO	3	2,13
NO	28	19,86
TOPOTECAN	1	0,71

**Cuadro 5.** Número de defunciones según el estadio.

	DEFUNCIONES														
	I A	I B	IC 1	IC 2	IC 3	II A	II B	IIIA li	IIIA lii	III A2	III B	III C	IVA	IVB	TOTAL
EST IA	3														3
EST IB															0
EST IC					1										1
EST IIA															0
EST IIB															0
EST IIC						1	2								3
EST IIIA										1					1
EST IIIB											3				3
EST IIIC								2				23			25
EST IV													4	11	15
TOTAL	3	0	0	0	1	1	2	2	0	1	3	23	4	11	51

**Cuadro 6.** Sobrevida por estadio

SOBREVIDA GLOBAL															
ESTADIO	IA	IB	IC1	IC2	IC3	IIA	IIB	III	III	III	IIIB	IIIC	IVA	IVB	TOTAL
	% SG	85,71	NC	NC	NC	50,00	83,33	83,33	0,00	NC	66,6	75,71	56,60	42,86	38,89
	%					%	%	%	%		%	%	%	%	%
EST IA	85,71	21													21
EST IB	NC		0												
EST IC	90,00			4	4	2									10
EST IIA	NC						4								4
EST IIB	NC							6							6
EST IIC	62,50						2	6							8
EST IIIA	75,00												3		4
EST IIIB	57,14											7			7
EST IIIC	56,14								2	2				53	57
EST IV	37,50												7	18	24
TOTAL	21	0	4	4	2	6	12	2	2	3	7	53	7	18	141

**Cuadro 7.** Número de recaídas según el estadio.

RECAÍDAS															
	IA	IB	IC1	IC2	IC3	IIA	IIB	III	III	III	IIIB	IIIC	IVA	IVB	TOTAL
								A1i	A1ii	A2					
EST IA	3														3
EST IB															0
EST IC			1												1
EST IIA						2									2
EST IIB							4								4
EST IIC						1	3								4
EST IIIA															1
EST IIIB											3				3
EST IIIC												22			22
EST IV													2	4	5
TOTAL	3	0	1	0	0	3	7	0	0	0	3	22	2	4	45

**ESTADIO IC**

Posterior a la reasignación, se evidenció recaída en una paciente con afectación ovárica bilateral, pero con ruptura incidental de la misma

(estadio IC1), mientras que se reportó una defunción en una paciente con lavado peritoneal positivo (estadio IC3).

## ESTADIO II

Luego de excluirse el estadio IIC (lavado peritoneal positivo en pacientes con enfermedad pélvica), se registraron, 2 y 4 recaídas en pacientes reclasificadas como estadios IIA y IIB respectivamente, igualmente 2 muertes para el estadio IIB con una sola muerte registrada en el estadio IIA.

## ESTADIO III

Al incluirse la afectación linfática sin afectación intraperitoneal, no fueron reportadas recaídas pero si 2 muertes en el EST IIIA1i y una en el estadio IIIA2, ascendiendo a 3 en el IIIB y a 22 en el IIIC, para un total de 26 defunciones para este estadio de la enfermedad. Con respecto a las recaídas, en los estadios restantes se describieron: 22 en el IIIC y 4 en el IIIB.

## ESTADIO IV

La sobrevida global a los 3 años, luego de la reasignación en dos subetapas diferentes, mostró un valor de 42,9 % en el IVA y 38,9 % en el estadio IVB.

## DISCUSIÓN

Las características histopatológicas descritas en este estudio, coinciden con la literatura nacional e internacional revisada, mostrando una media de edad de 51 años, tipo histológico epitelial a predominio de seroso papilar, con grados de diferenciación de moderadamente a mal diferenciado, utilizando como marcador principal el CA125, aunque solo resultó positivo en 32 % de los casos, siendo sus valores mayores a medida que progresaba el estadio <sup>(12,13)</sup>. Asimismo, el uso de adyuvancia con drogas como taxanos en combinación con el platino para los estadios avanzados, en pacientes platino sensibles. Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura

posterior a la modificación actual de la FIGO para el cáncer de ovario, peritoneo y trompas de Falopio, y se evaluó la justificación de los cambios en relación a las etapas IC, II, III, y IV, siendo asignadas a uno de los nuevos estadios un total de 51 pacientes (35,46 %). De acuerdo a los hallazgos encontrados en cada una de ellas en la actualización reciente específicamente el estadio IB se describe como poco frecuente, ocurriendo en solo 1 % -5 % de los casos en estadio I <sup>(13,14)</sup>. En esta revisión, no se reportó ningún caso en este estadio, que generalmente cursa con tumores de ovario de gran tamaño, y el ovario contralateral de tamaño normal pero con focos superficiales de lesión, sugiriendo que se trate de enfermedad metastásica, morfología evidenciada hasta en un tercio de los estadios I <sup>(15)</sup>. La utilidad de de la subdivisión de estadio IC es controversial y se basa en estudios que comprueban, que la ruptura intraoperatoria no afecta el riesgo de recurrencia <sup>(15-19)</sup> aunque se ha presentado evidencia contradictoria <sup>(20,21)</sup>. El registro de recaída se evidenció en el estadio IC1 y la muerte en el IC3, pero se necesitan mayor cantidad de pacientes para determinar si esta variable resulta ser significativa; hasta ahora, se conoce que la ruptura de la cápsula y los lavados citológicos positivos, son predictores independientes de peor supervivencia libre de enfermedad <sup>(21)</sup>.

Con respecto al estadio II, la antigua subdivisión en estadio IIC (es decir, IIA o IIB, pero con tumor en la superficie, ruptura capsular, o ascitis o lavado peritoneal positivo), se consideró sobreentendida siendo obviada en la clasificación del 2012 <sup>(3,4)</sup>. La investigación, permitió distribuir un total de 7 pacientes del estadio IIC, 2 al estadio IIA y 5 al IIB, evidenciándose una mayor recurrencia y una menor sobrevida global en este último estadio.

La mayor controversia se genera en el estadio III, donde un gran número de los cánceres con histología epitelial, son diagnosticados <sup>(3-5)</sup>,

hallazgo explicado por el tipo de diseminación característica de esta patología. En la revisión, se indica que la subdivisión se debe a que un 10 % o menos de los cánceres epiteliales, presentan afectación ganglionar retroperitoneal exclusiva, casos en los que se ha reportado un mejor pronóstico, que el de los tumores con afectación peritoneal abdominal<sup>(22-27)</sup>. Algunos autores creen que el buen pronóstico de este estadio, podría deberse a la endosalpingiosis como probable origen<sup>(28,29)</sup>. Los resultados muestran 5 casos que cumplieron con estos criterios, no evidenciando recaída, pero con 26 casos que si la tuvieron en los estadios restantes, a predominio del IIIC; sin embargo, si se reportaron 2 muertes en el estadio IIIA1i, lo que podría deberse al concepto establecido de sobrevida global, que implica la muerte por cualquier causa, no necesariamente por la enfermedad.

La subdivisión del estadio IV, refiere la presencia de derrame pleural positivo para malignidad en el estadio IVA y metástasis intraparenquimatosas de hígado, bazo u otros órganos a distancia, así como la presencia de ganglios inguinales positivos, dentro del estadio IVB. Un tumor maligno puede causar derrame pleural metastásico, por compromiso directo interfiriendo con el flujo normal entre la pleura parietal y los ganglios linfáticos mediastínicos o en forma indirecta, a través de los cambios inflamatorios locales en respuesta a la invasión tumoral, con el consiguiente aumento de la permeabilidad capilar<sup>(30)</sup>. En vista de estos mecanismos se ha sugerido los estadios IVA, podrían presentar una mejor sobrevida que las IVB<sup>(3,4)</sup>, hecho demostrado con valores comparativos de 42,86 % y 37,58 % respectivamente.

La modificación de la actual clasificación FIGO para el carcinoma de ovario, parece mejorar la discriminación de los resultados de supervivencia de las pacientes, diferenciando entre la ruptura quirúrgica de la cápsula ovárica

en relación a la afectación preoperatoria y la presencia de líquido peritoneal positivo para malignidad. Permite además demostrar un mejor pronóstico del estadio IIA y el IIB al ser obviado el IIC, e igualmente evalúa si las metástasis ganglionares retroperitoneales sin afectación extra-peritoneal, presentan un mejor pronóstico que cuando está presente.

Asimismo, diferencia la presencia de derrame pleural metastásico, con las metástasis intraparenquimatosas y ganglionares a distancia, basándose en el mecanismo diferente de diseminación, y de esta manera determinar su impacto en la sobrevida.

## RECOMENDACIONES

Para lograr discriminar con mayor eficacia el impacto real en la sobrevida, así como el pronóstico con la nueva clasificación, se recomienda:

- Fomentar estudios prospectivos con un mayor número de pacientes en cada estadio.

- Realizar linfadenectomía pélvica y para-aórtica reglada de forma rutinaria, dentro de la cirugía estadificadora para el cáncer de ovario y no selectiva como se realiza previamente en el Servicio de Ginecología Oncológica, del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS, donde recientemente se ha adoptado esta conducta.

- Trabajar en conjunto ginecólogo oncólogo y patólogo, lo cual es fundamental para el establecimiento de un diagnóstico certero y la ejecución de la conducta adecuada.

- Establecer un sistema de seguimiento, que garantice la evaluación del paciente durante el transcurso del tiempo y que permita reconocer una recaída de forma precoz, en el caso de presentarse; lo que permitiría además contar con estadísticas precisas de esta patología.

## REFERENCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-2917.
2. Mortalidad por cáncer en Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud. 2011. Disponible en: URL: <http://www.mpps.gob.ve>.
3. Denny L, Quinn M, Hacker N. FIGO Cancer report 2012. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;119(Suppl 2):89.
4. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(1):1-5.
5. Suh DH, Kim TH, Kim JW, Kim SY, Kim HS, Lee TS, et al. Improvements to the FIGO staging for ovarian cancer: Reconsideration of lymphatic spread and intraoperative tumor rupture. *J Gynecol Oncol*. 2013;24(4):352-358.
6. Kim HS, Ahn JH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Impact of intraoperative rupture of the ovarian capsule on prognosis in patients with early stage epithelial ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39:279-289.
7. Goudge CS, Li Z, Downs LS Jr. The influence of intraoperative tumor rupture on recurrence risk in Stage IC epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009;30:25-28.
8. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*. 2001;357:176-182.
9. Berek JS. Lymph node-positive stage IIIC ovarian cancer: A separate entity? *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(Suppl 2):18-20.
10. Cliby WA, Aletti GD, Wilson TO, Podratz KC. Is it justified to classify patients to stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? *Gynecol Oncol*. 2006;103:797-801.
11. Baek SJ, Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Stage IIIC epithelial ovarian cancer classified solely by lymph node metastasis has a more favorable prognosis than other types of stage IIIC epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2008;19:223-228.
12. Márquez A. Carcinoma epitelial del ovario. *Rev Venez Oncol*. 2005;4(4):206-216.
13. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26<sup>th</sup> annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95(Suppl 1):61-92.
14. Yemelyanova AV, Cosin JA, Bidus MA, Boice CR, Seidman JD. Pathology of stage I versus stage III ovarian carcinoma with implications for pathogenesis and screening. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(3):465-469.
15. Seidman JD, Yemelyanova AV, Khedmati F, Bidus MA, Dainty L, Boice CR, et al. Prognostic factors for stage I ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2010 29(1):1-7.
16. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1990;75(2):263-273.
17. Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, Nicol B, Shepherd J, Blake P, et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol*. 1996;14(11):2968-2975.
18. Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2008;112(10):2202-2210.
19. Obermair A, Fuller A, Lopez-Varela E, van Gorp T, Vergote I, Eaton L, et al. A new prognostic model for FIGO stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;104(3):607-611.
20. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*. 2001;357(9251):176-182.
21. Bakkum-Gamez JN, Richardson DL, Seamon LG, Aletti GD, Powless CA, Keeney GL, et al. Influence of intraoperative capsule ruptures on outcomes in stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2009;113(1):11-17.
22. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Mishima M, Nakagawa S, Yamada M, et al. Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to stage I/II patients and superior survival to other stage III patients. *Cancer*. 1998;83(8):1555-1560.

23. Kanazawa K, Suzuki T, Tokashiki M. The validity and significance of sub stage IIIC by node involvement in epithelial ovarian cancer: Impact of nodal metastasis on patient survival. *Gynecol Oncol.* 1999;73(2):237-241.
24. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: A randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(8):560-566.
25. Cliby WA, Aletti GD, Wilson TO, Podratz KC. Is it justified to classify patients to Stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? *Gynecol Oncol.* 2006;103(3):797-801.
26. Ferrandina G, Scambia G, Legge F, Petrillo M, Salutati V. Ovarian cancer patients with "node-positive-only" stage IIIC disease has a more favorable outcome than stage IIIA/B. *Gynecol Oncol.* 2007;107(1):154-156.
27. Baek SJ, Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Stage IIIC epithelial ovarian cancer classified solely by lymph node metastasis has a more favorable prognosis than other types of stage IIIC epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2008;19(4):223-228.
28. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: A long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micro-papillary pattern and 20 with micro-invasion. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(9):1111-1128.
29. Djordjevic B, Malpica A. Ovarian serous tumors of low malignant potential with nodal low-grade serous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(7):955-963.
30. Light RW. Physiology of pleural fluid production and benign pleural effusion. En: Shields T, LoCicero III J, Ponn RB, editores. *General Thoracic Surgery.* Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.p.687-698.