

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Metástasis ovárica sincrónica por cáncer de recto

Drs. GUILLERMO BANNURA C, DANIEL SOTO C, JAIME CONTRERAS P,
PAULINA PEÑALOZA M

Servicio y Departamento de Cirugía y Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Borja Arriarán,
Campus Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

RESUMEN

Propósito: Las metástasis al ovario originadas en un cáncer colorrectal ocurren en el 6% de los casos como promedio y se asocia a un pronóstico reservado. El objetivo de este estudio es comunicar los resultados del tratamiento quirúrgico de los tumores de recto que presentan una metástasis sincrónica del ovario en ausencia de carcinomatosis peritoneal, con especial referencia al tumor de Krukenberg. **Material y Método:** Revisión retrospectiva de 4 pacientes que representan el 1,7% de los carcinomas colorrectales en mujeres. Tumor de Krukenberg se definió como la presencia de un carcinoma de células en anillo de sello en un estroma ovárico de aspecto sarcomatoso. La exanteración pélvica posterior (EPP) incluye la resección en block del recto, útero y anexos, con linfadenectomía lumboaórtica y pélvica radical (ganglios lumboaórticos, ilíacos y del agujero obturador). **Resultados:** La edad fluctuó entre 36 y 56 años, tres se intervinieron electivamente por un cáncer de recto avanzado y la otra por un tumor ovárico en Ginecología. El CEA preoperatorio fue 38,85 y 102 ng/ml en las tres pacientes evaluadas. La tomografía axial computada efectuada en 2 pacientes reveló un tumor ovárico quístico en un caso y un tumor sólido en el otro. El compromiso ovárico fue bilateral en 2 casos. La EPP se efectuó en las 4 pacientes con anastomosis colorrectal baja con evolución satisfactoria. Se realizó quimioterapia postoperatoria en 2 pacientes que fallecen a los 13 y 24 meses, respectivamente. Las últimas 2 pacientes fueron tratadas con radioquimioterapia postoperatoria, una está viva con enfermedad metastásica a los 39 meses de seguimiento y la otra completa 27 meses sin evidencias de enfermedad. **Conclusión:** El compromiso metastásico sincrónico de los ovarios afecta al 3,8% de las pacientes portadoras de un cáncer de recto. El diagnóstico generalmente se sospecha en la exploración quirúrgica por el aspecto macroscópico de las lesiones, en ausencia de carcinomatosis peritoneal. En la mitad de los casos el compromiso ovárico es bilateral y es una manifestación de enfermedad diseminada de pronóstico reservado. El tumor de Krukenberg es una variedad de rara ocurrencia de pronóstico ominoso. La cirugía radical con radioquimioterapia adyuvante podría mejorar discretamente los resultados alejados.

PALABRAS CLAVES: *Metástasis ovárica, cáncer de recto, tumor de Krukenberg*

SUMMARY

Purpose: Ovarian metastasis from colorectal cancer occurs in 6% of cases, and is associated with poor prognosis. The objective of this study is to communicate the results of surgical treatment of rectal tumors with synchronous ovarian metastasis, in absence of peritoneal carcinomatosis, with especial reference to Krukenberg's tumor. **Material and methods:** Retrospective review of 4 patients, which represents 1.7% of colorectal carcinoma in women. Krukenberg's tumor was defined as the presence of a signet ring carcinoma in an ovarian stroma with sarcomatous appearance. Posterior pelvic exenteration (PPE) consists of en bloc resection of rectum, uterus, and ovaries with lumboaortic and pelvic radical lymphadenectomy (lumboaortic,

iliac, and obturator lymph nodes). Results: Patient's age was between 36 and 56 years. Three were electively operated for advanced rectal cancer, and the other patient was operated by the gynecologist for an ovarian tumor. Preoperative CEA was 38.85, and 102 ng/ml in three studied patients. CT done in 2 patients revealed a cystic ovarian tumor in one case, and a solid tumor in the other. Two cases had bilateral ovarian involvement. PPE was done in the four patients, with low colorectal anastomosis, and satisfactory results. Postoperative chemotherapy was administered to two patients, which died at 13 and 24 months. The remaining two patients received postoperative radio and chemotherapy. One is alive with metastases at 39 months, and the other is alive without disease at 27 months. Conclusion: Synchronic ovarian metastasis affects 3.8% of women with rectal cancer. Diagnosis is generally suspected at surgery, for the macroscopic aspect of the lesions, in absence of peritoneal carcinomatosis. In half of the cases, there are bilateral ovarian metastases, and it is a manifestation of disseminated disease of poor prognosis. Krukenberg's tumor is a variety of rare occurrence, of ominous prognosis. Radical surgery with adjuvant radio and chemotherapy could improve the results slightly.

KEY WORDS: *Ovarian metastasis, rectal cancer, Krukenberg's tumor*

INTRODUCCIÓN

El ovario es el principal órgano del aparato genital femenino que es afectado por metástasis de tumores malignos extragenitales.¹ Los adenocarcinomas primarios del tracto digestivo, especialmente del estómago y del colon, son las neoplasias que con mayor frecuencia dan metástasis a nivel de los ovarios.² El compromiso tumoral metastásico uni o bilateral de los ovarios en pacientes operados por un cáncer colorrectal (CCR), en ausencia de una carcinomatosis peritoneal o de una enfermedad neoplásica diseminada, fluctúa entre 1,5 y 13,6% de los casos publicados, con un promedio de 6,3%.³ Entre las metástasis al ovario destaca una variedad conocida como tumor de Krukenberg (TK), que ha sido objeto de especial interés por su mal pronóstico. Sólo a comienzos del siglo XX se aclaró la naturaleza epitelial y metastásica de este tumor, descrito originalmente en 1896 como un sarcoma primario del ovario.⁴ Aunque los criterios histopatológicos específicos que definen un TK fueron establecidos definitivamente en 1938,⁵ en la práctica clínica esta denominación se ha aplicado en forma indiscriminada a cualquier tumor gastrointestinal que de metástasis al ovario,⁶ lo que hace difícil precisar la verdadera incidencia de esta particular variedad de metástasis ovárica. En un extenso estudio publicado acerca de 231 mujeres portadoras de un cáncer gástrico y 785 portadoras de un cáncer de colon, se identificaron 7 pacientes con compromiso ovárico que correspondían a un TK,⁷ cuyo promedio de supervivencia fue 12 meses (extremos 4 días - 26 meses). El objetivo de este estudio es comunicar los resultados del tratamiento quirúrgico de los tumores de recto que presentan una metástasis sincrónica del ovario en ausencia de carcinomatosis peritoneal, con especial referencia al tumor de Krukenberg.

MATERIAL Y MÉTODO

En el período entre enero de 1990 y diciembre de 2002 se intervinieron en forma consecutiva 443 pacientes por un CCR, la mitad del sexo femenino. Cuatro pacientes (4/225= 1,8%), todas portadoras de un cáncer de recto, tenían a la laparotomía exploradora un tumor metastásico uni o bilateral del ovario, en ausencia de carcinomatosis peritoneal. Se excluyen las pacientes con invasión neoplásica de los anexos por contiguidad o extensión directa. Tumor de Krukenberg (TK) se define como el compromiso metastásico uni o bilateral de los ovarios que contiene un número significativo de células en anillo de sello en un estroma celular tipo sarcomatoso de origen ovárico. La exenteración pélvica posterior (EPP) incluye la resección en block del recto, útero y anexos, con linfadenectomía lumbo-aórtica y pélvica radical (ganglios lumboaórticos, ilíacos y del agujero obturador). Se revisa los antecedentes clínicos, el estudio preoperatorio, los hallazgos intraoperatorios y el tipo de cirugía efectuada. Se analizan en forma dirigida el estudio de la pieza operatoria y los resultados alejados del tratamiento efectuado. El seguimiento a largo plazo se efectuó mediante controles en policlínico de la especialidad.

RESULTADOS

La edad de las pacientes fluctuó entre 36 y 56 años. Una paciente de 47 años tenía el antecedente de haber sido intervenida 2 meses antes por una fisura anal. Debido a la persistencia del pujo y la rectorragia fue sometida a un estudio proctológico completo que reveló un cáncer de recto medio. Una paciente de 40 años, intervenida con el diagnóstico de tumor pélvico en el servicio de Ginecología, requiere la evaluación por el equipo de colopro-

Tabla 1
ANTECEDENTES CLÍNICOS

<i>Edad (años)</i>	<i>Síntomas y signos</i>	<i>Tacto rectal</i>
GRP 47	8 meses dolor anal, pujo y tenesmo rectal, pérdida de mucosidad y rectorragia. Compromiso del estado general y baja de peso 6 kilos	Tumor ulcerado, de superficie abollonada, duro y fijo a 8 cm
IVS 40	2 meses dolor abdominal y aumento de volumen en hipogastrio, sin alteraciones del hábito defecatorio ni rectorragia Masa palpable en fosa ilíaca izquierda e hipogastrio de 25 cm	Tacto vaginal y rectal: Tumor sensible en fondo de saco, pétreo, fijo, extra-rectal
LGC 56	7 meses de rectorragia, pujo y tenesmo rectal, deposiciones líquidas y baja de peso de 10 kilos	Tumor ulcerado duro y fijo a 7 cm, no se logra palpar el borde superior
JCT 36	3 meses rectorragia, constipación progresiva y dificultad para evacuar, pujo y tenesmo. Leve compromiso del estado general	Tumor ulcerado de consistencia firme a 9 cm

tología debido a los hallazgos intraoperatorios. Los dos pacientes restantes consultan inicialmente en la Unidad y se intervienen electivamente por un cáncer de recto avanzado. Los antecedentes clínicos se aprecian en la Tabla 1. El estudio preoperatorio mostró anemia moderada en tres pacientes (hematocrito 30%, 32% y 36%, respectivamente) y fue normal en el último caso. La albúmina fluctuó entre 3,4 y 3,8 g/dl. El antígeno carcinoembrionario (CEA) preoperatorio estuvo elevado en las tres pacientes en que se efectuó, con valores de 85, 38,3 y 101,9 ng/ml, respectivamente. La paciente proveniente de Ginecología tenía un CEA-125 preoperatorio moderadamente elevado de 123 ng/ml (valor normal hasta 32). La radiografía de tórax mostró nódulos sospechosos en ambos pulmones en una paciente (caso N° 1) y fue normal en el resto. La ecotomografía abdominal fue normal en las tres pacientes en que se efectuó. En el caso restante, cuyo estudio se realizó en Ginecología, este examen mostró un tumor sólido-quístico de 25

cm de diámetro en flanco izquierdo e hipogastrio, en relación con una masa palpable, no logrando identificar los anexos. La tomografía axial computada (TAC) realizada en las dos últimas pacientes reveló un tumor rectal con marcado engrosamiento de la grasa perirectal (T3) y linfonodos comprometidos (N+) en uno de ellos (Tabla 2).

La localización del tumor del recto, los hallazgos intraoperatorios y el resultado de la biopsia rápida se detallan en la Tabla 3. En las últimas dos pacientes se efectuó una ultrasonografía intraoperatoria del hígado que no reveló metástasis. Todas las pacientes fueron sometidas a una EPP con anastomosis colorrectal baja manual en la primera paciente y con suturas mecánicas en las 3 restantes (dos de ellos con técnica de doble grapado). En una paciente se efectuó una ileostomía en asa de protección. La evolución postoperatoria fue satisfactoria en todos los casos, con un período de hospitalización de 10, 9, 17 y 9 días, respectivamente. La paciente con una hospitalización de 17

Tabla 2
ESTUDIO PREOPERATORIO

<i>TAC abdominopélvica</i>	<i>Enema baritada doble contraste</i>	<i>Colonoscopia</i>
NE	Bormann II recto bajo estenosante	Bormann II infranqueable recto medio
NE	NE	NE
Tumor recto: T3, N+ Tumor ovárico sólido derecho 6 cm	Bormann II recto superior estenosante	Borman II a 15 cm infranqueable
Tumor recto: T3, N0 Tumor anexial quístico derecho 15 cm	Borman III estenosante exento recto medio y superior	Bormann III recto medio parcialmente estenosante

NE: No efectuado.

Tabla 3
HALLAZGOS OPERATORIOS Y BIOPSIA RÁPIDA

Localización	Hallazgos intraoperatorios	Biopsia rápida (tejido ovárico)
Recto medio	Tumor a nivel de la reflexión peritoneal con nódulos en el fondo de saco de Douglas. Ascitis hemorrágica Tumor ovárico sólido-quístico bilateral, libres, de 12 cm y 10 cm de diámetro	Metástasis de adenocarcinoma tubular
Recto superior	Tumor de recto-sigmoides de 8 cm. Grandes tumores ováricos de 30 x 20 cm con adherencias de epiplón. Múltiples implantes epiplón mayor	Cistoadenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello
Recto medio	Tumor de recto medio del tamaño de un puño Tumor sólido-quístico de ovario derecho 8 cm	Metástasis de adenocarcinoma tubular
Recto medio	Tumor de recto medio, serosa + Tumor sólido-quístico de ovario derecho, mide 15 cm	Metástasis de adenocarcinoma tubular mucosecretor

Tabla 4
ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

Tamaño y tipo	Profundidad	Extensión	Tamaño	Linfonodos
5,5 cm Bormann III	Subserosa	Epiplón +	11 y 13 cm	0 de 5
5 cm Bormann III	Tejido adiposo perirrectal	Epiplón + peritoneo focal +	22 y 21 cm	1 de 9
8,5 cm	Tejido adiposo perirrectal	Vagina + endometrio +	6 cm derecho	0 de 21
4,5 cm Bormann III	Tejido adiposo perirrectal	No	12 cm derecho	5 de 5

días requirió reposición de volumen y electrolitos por vía parenteral, debido a una disfunción ileostómica.

El estudio diferido de la pieza operatoria reveló un adenocarcinoma tubular bien diferenciado, ulcerado en el caso N° 1, con carácter de mucosecretor en la paciente N° 4, moderadamente diferenciado desarrollado en un adenoma vellosa en el caso N° 3 y un adenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello en el caso N° 2 (Tabla 4). La descripción del compromiso ovárico en la paciente N° 2, que corresponde a la definición clásica de un TK, señala: "parénquima ovárico extensamente infiltrado por células en anillo de sello, algunas en lagos de mucina, con extensa necrosis y hemorragia con compromiso de la cápsula ovárica con un estroma de tipo sarcomatoso. Los 8 ganglios peritumorales fueron normales, con un linfonodo positivo en el grupo ilíaco izquierdo. El tumor ovárico derecho pesó 1.750 g (Figura 1) y el izquierdo 1.461 g". Detalles del estudio histopatológico del caso N° 2 se aprecian en las Figuras 2 a 6. Las Figuras 7 y 8 corresponden al caso N° 4 que no cumple con los

critérios señalados para un Tumor de Krukenberg. El estudio corresponde a Dukes D/TNM IV en todos los casos por la presencia de una metástasis a distancia. El tumor comprometía en 3 casos del tejido adiposo perirrectal (T3), existían linfonodos positivos en 2 casos y compromiso peritoneal focal o de epiplón en otros 2.



Figura 1. Tumor ovárico gigante. Peso 1.750 g.

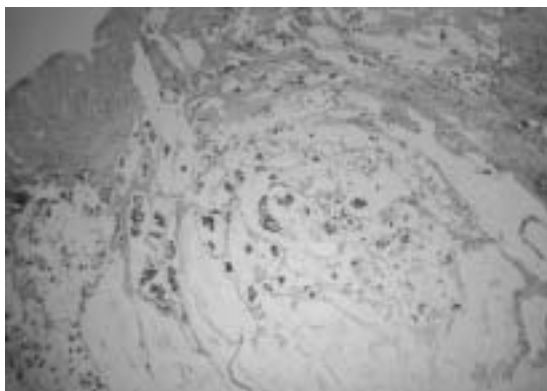


Figura 2. Pared de recto con adenocarcinoma mucinoso (extracelular), ulcerado. Hematoxilina-eosina 40 x.

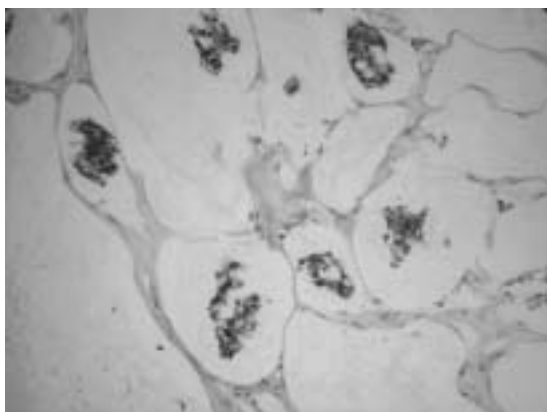


Figura 3. Pared de recto con adenocarcinoma mucinoso con lagos de mucina extracelular. Hematoxilina eosina 200x.

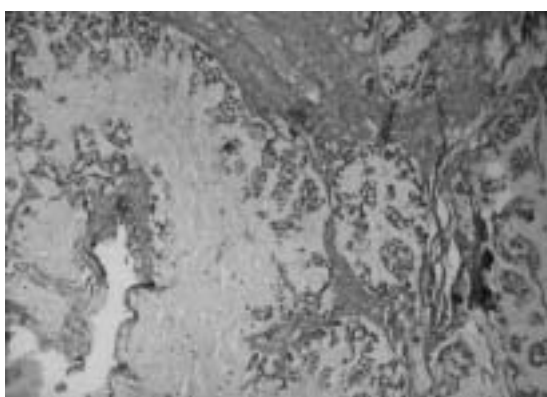


Figura 4. Ovario infiltrado por adenocarcinoma mucinoso con lagos de mucina. Hematoxilina eosina 40x.

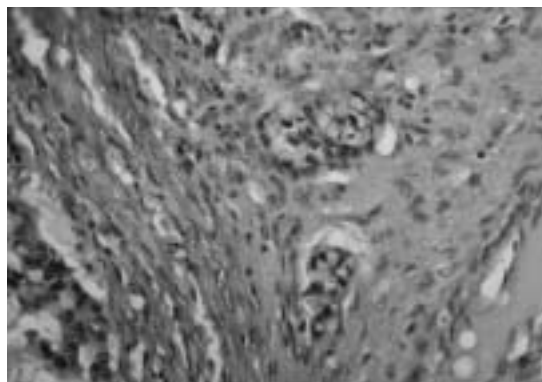


Figura 5. Estroma fusocelular ovárico, con reacción desmoplásica y células en anillo de sello infiltrando. Descripción clásica de un Tumor de Krukenberg. Hematoxilina-eosina 200x.

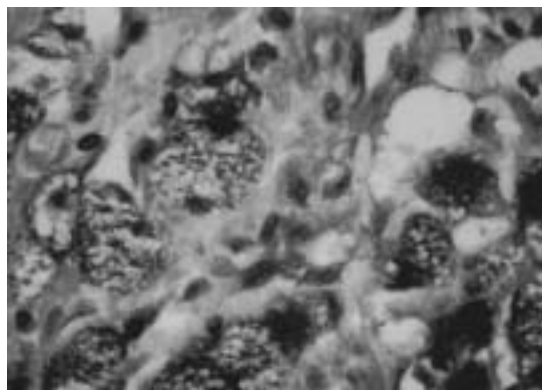


Figura 6. Células en anillo de sello, con citoplasma intensamente magenta (PAS+) en un estroma desmoplásico. PAS 400 x.

Los tratamientos adyuvantes y el seguimiento de las 4 pacientes se muestra en la Tabla 5. Al corte del estudio hay dos pacientes vivas, una de ellas con recurrencia a los 37 meses de la intervención (caso N° 3) y la otra sin evidencias de enfermedad a los 27 meses de seguimiento (caso N° 4).

DISCUSIÓN

En esta serie la incidencia global de metástasis sincrónica del ovario proveniente de un CCR es del 1,7%, cifra que se eleva al 3,8% si se considera exclusivamente el cáncer de recto, lo que está por debajo del promedio reportado.³ Es difícil conocer la verdadera incidencia de esta manifestación de la enfermedad puesto que las series publicadas son escasas, incluyen un número limitado de pacientes, no está bien definido si se trata de un tumor ovárico

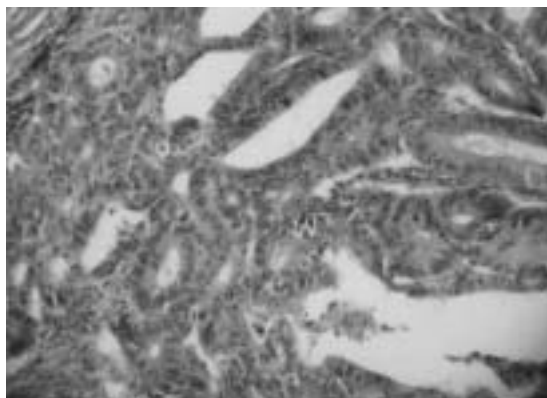


Figura 7. Pared de recto con adenocarcinoma tubular bien diferenciado infiltrante. Hematoxilina-eosina 100 x.

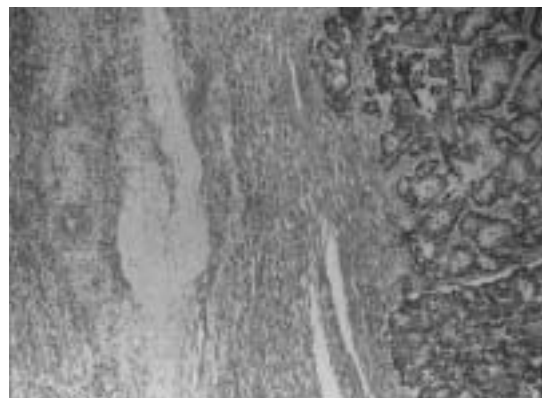


Figura 8. Parénquima ovárico, con cuerpos albicans y área de adenocarcinoma tubular con diferenciación mucinosa (extracelular) focal infiltrando. Hematoxilina eosina 40x.

sincrónico o metacrónico, o bien, no señalan el universo de pacientes con CCR.³ Aunque se acepta que las metástasis ováricas de un CCR son menos frecuentes que aquellas provenientes de un carcinoma gástrico en estudios de autopsia (14% versus 38%), en algunas experiencias el hallazgo de una metástasis ovárica sincrónica encontrada durante una laparotomía exploradora es 5 veces más probable que sea de origen colónico.^{2,8}

Desde un punto de vista clínico, una metástasis ovárica de un CCR puede presentarse de tres maneras diferentes: a) Tumor ovárico metacrónico (hasta 3 años después de tratado el primario), lo que ocurre en el 50 a 75% de los casos; b) Hallazgo del tumor ovárico en una laparotomía por un CCR, como sucedió en tres de nuestros casos y c) Manifestaciones iniciales del tumor ovárico (3-20% de los casos).² Esta pequeña serie analiza exclusiva-

mente pacientes con una metástasis ovárica sincrónica con el CCR, en uno de los cuales el diagnóstico se efectuó durante una laparotomía por un tumor ovárico. Se ha sugerido que esta última forma de presentación clínica tendría mejor pronóstico que la aparición metacrónica de un tumor ovárico luego de la resección electiva de un CCR, lo que es rebatido por otros estudios.^{7,9}

Algunos autores han encontrado que la mayor incidencia de metástasis ovárica secundarias a un CCR se produce en mujeres premenopáusicas, con un máximo entre los 30 y 40 años, cuando la producción hormonal del ovario es activa.^{2,6} Este hecho que es contrario a lo encontrado en nuestra serie y en otras,^{3,10} ha sido destacado en algunos estudios que analizan exclusivamente pacientes con un TK.^{7,11}

Tabla 5

TRATAMIENTOS ADYUVANTES Y EVOLUCIÓN

Terapia coadyuvante	Reoperaciones	Seguimiento
Quimioterapia por 6 meses con 5-FU + levamisol	No	CEA baja a 5,4 postquimioterapia. Metástasis cerebrales. CEA= 9,6 (10 m) Fallece 13 meses
Quimioterapia postoperatoria 6 ciclos 5-FU + leucovorina	No	Fallece 24 meses. Carcinomatosis peritoneal
Radioquimioterapia 45 Gy + 5-FU + leucovorina 6 meses	Lobectomía derecha (24 m) Laparotomía exploradora: pelvis congelada (35 m)	Viva 37 meses con recidiva local y a distancia
Radioquimioterapia 45 Gy + 5-FU + leucovorina 6 meses	No	CEA= 4,2. Viva sin evidencia enfermedad, 27 meses

CEA: Antígeno carcinoembrionario. 5-FU: 5 fluoruracilo.

En esta serie los 4 primarios corresponden a tumores del recto y en dos pacientes el compromiso ovárico fue bilateral. Las metástasis ováricas de un CCR son bilaterales en el 50 a 70% de los casos,^{2,3} y es más común cuando el tumor primario se localiza en el colon distal o en el recto.³ Este es uno de los hechos que apoyan la diseminación hematológica como fuente de este tipo de metástasis, además de la frecuente ausencia de compromiso neoplásico en la superficie peritoneal del ovario.^{2,11}

La cirugía radical amplia (en block) es el tratamiento de elección de esta condición cuando el diagnóstico es sincrónico, como sucede en esta serie. El procedimiento incluye la resección del tumor rectal, histerectomía total con anexectomía bilateral y vaciamiento linfático (pélvico) regional. Esta intervención corresponde a una exenteración pélvica posterior, que en la mayoría de los casos se puede realizar con conservación del aparato esfinteriano (exenteración supraelevador) con anastomosis colorrectal inmediata.

El compromiso metastásico del ovario secundario a un CCR es una manifestación de enfermedad diseminada y de mal pronóstico, con una sobrevida promedio de 14 meses (extremos 1-40).^{2,3,7,10-13} En nuestra serie de 4 pacientes con metástasis sincrónica de un cáncer de recto, sólo una paciente cumple con los estrictos criterios histopatológicos para catalogarlo de TK,^{2,5,6} lo que significa una incidencia del 0,5% del total de pacientes femeninas intervenidas por un cáncer de recto en dicho período. Según los criterios aceptados por la OMS, debe considerarse como tal un tumor caracterizado por la presencia, completa o predominantemente, de células en anillo de sello en un estroma de origen ovárico.¹² Se trata de una variedad rara de metástasis ovárica, constituyendo entre el 3 a 5% de los tumores que afectan el ovario.^{2,11,13} Aunque el rango de edad es muy variable, el TK tiende a concentrarse en mujeres premenopáusicas^{2,6,7,11,14} y para algunos autores el diagnóstico del tumor primario después del TK es un factor de mal pronóstico.⁷ Se trata habitualmente de lesiones bilaterales de gran tamaño, de consistencia sólida y de aspecto abollonado cuyo origen es gastrointestinal en más del 90% de los casos.^{2,5,11,14,15} Aunque la forma de presentación clínica y el tratamiento del TK no difiere de otras lesiones metastásicas del ovario secundarias a un tumor primario de origen digestivo, el pronóstico es más reservado.^{2,5,11-16} En nuestra experiencia y la de otros¹⁶ una terapia combinada de cirugía radical más radioquimioterapia ha logrado una discreta mayoría de la sobrevida a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mazor M, Hsueh S, Gersell D: Metastases to the female genital tract. Analysis of 325 cases. *Cancer* 1984; 53: 1978-84.
2. Young RH, Scully RE: Metastatic tumors of the ovary. In: Kurman RJ. *Blaustein's Pathology of the female genital tract*. New York: Springer-Verlag 2002; 1063-1101.
3. Birnkrant A, Sampson J, Sugarbaker PH: Ovarian metastasis from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 767-71.
4. Krukenberg FE: Ueber das fibrosarcoma ovarii mucocellulare (carcinomatodes). *Arch Gynaekol* 1896; 50: 287-321.
5. Novak E, Gray LA: Krukenberg tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1938; 66: 157-65.
6. Hamed F, Oyarzún E, Chuaqui R, Wild R, Barrena N, Mayerson D, Badía JI: Carcinoma metastásico en el ovario de origen extragenital: análisis de 9 casos y revisión del concepto de tumor de Krukenberg. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1993; 58: 206-10.
7. McGill F, Ritter DB, Rickard C, Kaleya RN, Wadler S, Greston WM: Management of Krukenberg tumors: an 11-years experience and review of the literature. *Prim Care Update Obstet Gynecol* 1998; 5: 157-8.
8. Miller Be, Pittman B, Wan JY, Fleming M: Colon cancer with metastasis to the ovary at time of initial diagnosis. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 368-71.
9. Herrera-Ornelas L, Natarajan N, Tsukada Y, Prado-Alcalá E, Gutiérrez-García CJ, Piver S, Mittelman A: Adenocarcinoma of the colon masquerading as primary ovarian neoplasia. An analysis of ten cases. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 377-80.
10. Blamey S, McDermott F, Pihl E, Price AB, Milne BJ, Hughes E: Ovarian involvement in adenocarcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153: 42-4.
11. Holtz F, Hart WR: Krukenberg tumors of the ovary. A clinicopathologic analysis of 27 cases. *Cancer* 1982; 50: 2438-47.
12. Hamilton SR, Aaltonen LA: *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. IARC Press Lyon 2000; 42-72.
13. Yada-Hashimoto N, Yamamoto T, Kamiura S, Seino H, Sawai K et al: Metastatic ovarian tumors: a review of 64 cases. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 314-7.
14. Mrad K, Morice P, Fabre A, Pautier P, Lhomme C, Duvillard P, Sabourin JC: Krukenberg tumor: a clinico-pathological study of 15 cases. *Ann Pathol* 2000; 20: 202-6.
15. La Fianza A, Alberici E, Pistorio A, Generoso P: Differential diagnosis of Krukenberg tumors using multivariate analysis. *Tumori* 2002; 88: 284-7.
16. McGill FM, Ritter DB, Rickard CS, Kaleya RN et al: Krukenberg tumors: can management be improved? *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48: 61-5.