



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad

UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia 3

Centro Médico Nacional La Raza

**CERTEZA DIAGNÓSTICA DEL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO
TRANSOPERATORIO EN LOS TUMORES DE MAMA Y OVARIO.**

T E S I S

**Que para obtener el Título en
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA

DRA. ANA LORENA ÁLVAREZ SOUBIC

ASESOR

DR. PATRICIA ALANIS LÓPEZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA GINECOLÓGICA

VERÓNICA GUTIÉRREZ OSORIO

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PATOLOGÍA

MÉXICO, D.F.

2013





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

HOJA DE CLIES

*A mi Padre, por su guía y apoyo ya que me ha
brindado diariamente su ejemplo, amor y cariño.*

*A mi Madre, por sus cuidados, amor y entrega
que me permitieron seguir adelante en mis
estudios y mi vida.*

*A mis Hermanas: Noellie y Andrea, por ser antes
que mis amigas, mi respaldo y apoyo siempre.*

*Al Centro Médico Nacional La Raza y sus
maestros por darme la oportunidad de vivir y
culminar mi formación como Ginecobstetra.*

Índice

Resumen.....	ii
Antecedentes.....	1
El estudio histopatológico transoperatorio.....	1
Cáncer de mama.....	3
Cáncer de Ovario	4
Certeza diagnóstica del estudio transoperatorio.....	6
Justificación.....	13
Planteamiento del problema	14
Objetivo General	15
Objetivos Específicos	15
Hipótesis de trabajo.....	16
Material y Métodos	17
Diseño.....	17
Universo de trabajo	17
Tamaño de la muestra.....	17
Forma de selección de los sujetos de estudio.....	18
Criterios de selección.....	18
Definición de variables.....	18
Descripción General del Estudio	19
Principios Éticos	21
Recursos, financiamiento y factibilidad	21
Bioseguridad.....	21
Resultados	22
Discusión.....	32
Conclusiones.....	36
Referencias bibliográficas.....	37
Anexos.....	41

Resumen

Introducción: El cáncer de mama es el más común entre las mujeres a nivel mundial y aunque este padecimiento está considerado como una enfermedad del mundo desarrollado la mayoría de las defunciones por esta causa se registran en los países en desarrollo. Por otra parte el cáncer de ovario es la causa de muerte por cáncer más frecuente en muchos países del mundo. En nuestro país, la incidencia de ambos se ha incrementado en los últimos años. En gran parte de los pacientes se establece inicialmente la sospecha en un tumor de localización mamaria por lo que el abordaje quirúrgico es la piedra angular del diagnóstico y tratamiento y el estudio histopatológico resulta esencial en definir la malignidad o benignidad de la lesión. Hoy en día se pueden realizar tres estudios, la biopsia por congelación, la citología de impronta y la biopsia en parafina; por su rapidez los primeros dos resultan útiles en su aplicación transoperatoria ya que el patólogo puede establecer un diagnóstico temprano que apoye al equipo quirúrgico en sus decisiones, el tercero establece el diagnóstico definitivo que confirmará o descartará al inicial. Desde 1980 se ha reportado la precisión de la biopsia o corte por congelación en diversos países y con una gran heterogeneidad en los diseños de investigación y en los resultados, sin embargo la mayor parte han permitido establecer niveles de precisión, sensibilidad y especificidad aceptables tanto en tumores de mama como de ovario. Se ha observado una tasa elevada de falsos negativos, con la mayor discordancia se reporta en tumores de mama no palpables y en tumores de ovario grandes o con diferenciación mucinosa. Hasta el momento no existen reportes en la literatura de estudios al respecto en nuestro País.

Objetivos: Determinar cuál es la certeza diagnóstica del estudio histopatológico transoperatorio en los tumores de mama y ovario midiendo su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo de los estudios histopatológicos transoperatorios de pacientes con tumores de mama y de ovario (biopsia incisional, excisional y biopsia guiada por marcaje para los tumores de mama; en el caso de los tumores de ovario se analizó este en forma completa o parcial); durante el periodo de Enero a Diciembre de 2011 en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3 del Centro Médico Nacional La Raza (IMSS) y que contaban con un estudio histopatológico postoperatorio definitivo. El procedimiento muestral fue secuencial simple. Una vez recolectada la información, se registró en la base de datos correspondiente tras la codificación de las variables y se procedió al análisis estadístico descriptivo de los datos y posteriormente a la construcción de tablas de 2 x 2 para el cálculo de la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y los cocientes de probabilidad positivo y negativo del estudio histopatológico transoperatorio para el diagnóstico de malignidad. Se aplicó la prueba de χ^2 para determinar si las diferencias entre las diferentes casillas de las tablas de 2 x 2 eran estadísticamente significativas. Todas las fórmulas y cálculos estadísticos se obtendrán según un nivel de significancia $\alpha=0.05$ y un intervalo de confianza (IC) de 95%.

Resultados: De un total de 832 estudios histopatológicos se excluyeron 16, y se procedió al análisis de los 816 restantes, 521 de tumor de mama (63.8%) y 295 de tumor de ovario (36.2%), con un rango de edad de 13 a 94 años y una media de 50.3 años. En los tumores de mama la tasa de malignidad fue de 55.3% (288 pacientes) y la de benignidad de 44.7% (233 pacientes). Respecto al diferimiento se presentaron 14 casos de los cuales en el estudio histopatológico definitivo resultaron ser 7 tumores benignos (50%) y 7 malignos (50%). Mediante la prueba de χ^2 se determinó que las diferencias entre las tasas de verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos eran estadísticamente significativas ($\chi^2 = 438.9$, $p \leq 0.001$). La tasa de falsos positivos (error tipo I) fue de 0.004 (0.4%), la tasa de falsos negativos (error tipo II) fue de 0.061 (6.1%). La sensibilidad fue de 0.939 (0.903 – 0.963 IC 95%), la especificidad de 0.996 (0.972 – 0.999 IC 95%), el valor predictivo positivo de 0.996 (0.976 – 0.999 IC 95%) y el valor predictivo negativo de 0.929 (0.888 – 0.957 IC 95%). El cociente de probabilidad positivo convencional fue de 212.32 (30.0 – 1501.1 IC 95%) y ponderado a la prevalencia de malignidad (0.553) fue de 264.0 (37.3 – 1867.2 IC 95%). El cociente de probabilidad negativo convencional fue de 0.06 (0.04 – 0.09 IC

95%) y ponderado a la prevalencia de malignidad (0.553) fue de 0.08 (0.05 – 0.12 IC 95%). La precisión (valor global de la prueba) fue de 0.965 (0.934 – 0.972 IC 95%).

En el caso de los tumores de ovario, la prevalencia de malignidad fue de 23.1% (68 pacientes) y de benignidad de 76.9% (227 pacientes). De los 7 casos diferidos en el estudio histopatológico transoperatorio se estableció en el estudio histopatológico definitivo benignidad en 5 (71.4%) y malignidad en 2 (28.6%). Mediante la prueba de χ^2 se determinó que las diferencias entre las tasas de verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos en la tabla de 2 x 2 eran estadísticamente significativas ($\chi^2 = 228.2$, $p \leq 0.001$). La tasa de falsos positivos (error tipo I) fue de 0.022 (2.2%), la tasa de falsos negativos (error tipo II) fue de 0.092 (9.2%). La sensibilidad resultó de 0.909 (0.806 – 0.963 IC 95%), la especificidad de 0.977 (0.945 – 0.991 IC 95%), el valor predictivo positivo fue de 0.923 (0.822 – 0.971 IC 95%), y el valor predictivo negativo de 0.973 (0.939 – 0.989 IC 95%). El cociente de probabilidad positivo convencional fue de 40.4 (16.9 – 96.3 IC 95%) y ponderado a la prevalencia de malignidad (0.231) fue de 12.0 (5.2 – 27.9 IC 95%). El cociente de probabilidad negativo convencional fue de 0.09 (0.04 – 0.20 IC 95%) y ponderado a la prevalencia de malignidad (0.231) fue de 0.03 (0.01 – 0.06 IC 95%). La precisión (valor global de la prueba) fue de 0.962 (0.923 – 0.983 IC 95%).

Conclusiones: Este es el primer estudio en México que determina y analiza la certeza del estudio histopatológico transoperatorio en el diagnóstico de malignidad en los tumores de mama y ovario. Los resultados nos permiten concluir que la certeza del estudio histopatológico transoperatorio posee un nivel adecuado para establecer la presencia o ausencia de malignidad en los tumores de mama y ovario y permitir la adecuada toma de decisiones quirúrgicas.

Antecedentes

El estudio histopatológico transoperatorio

Hoy en día la mayoría de los patólogos tienen una relación íntima con el paciente vivo por medio de diversas técnicas; una de las tareas más importantes es la realización y la interpretación de las biopsias por congelación o consultas transoperatorias. Este procedimiento es crucial en cirugía y tiene ciertas indicaciones como la identificación del tipo de tejido, la naturaleza benigna o maligna del tejido, la valoración del estado de los márgenes de resección, el compromiso de los ganglios y la evaluación de la presencia de metástasis a distancia, lo cual facilita la decisión del cirujano para continuar o abortar la realización de un procedimiento quirúrgico (1).

Históricamente, los avances en la cirugía iniciados en el siglo XIX, dados por la antisepsia, la anestesia, la hemostasia y el control de la infección mediante el uso de antibióticos, han sido las bases para la práctica quirúrgica moderna; después de esto, los cirujanos y los ginecólogos guiaron su atención hacia el estudio de los tejidos de sus pacientes vivos; en esa época, la mayoría de los patólogos estaban más dedicados a las necropsias y a la investigación, y estaban desinteresados en la práctica clínica de la patología. Sin embargo, hubo algún puñado de valientes patólogos que decidió abandonar los antiguos preceptos de la patología y decidieron intentar nuevas aplicaciones de la microscopía y la histotecnología durante los procedimientos quirúrgicos de sus colegas cirujanos (1). En 1905, en la Clínica Mayo, Rochester (EUA), William Mayo comentó a su jefe de patología, Louis B. Wilson, “me gustaría que ustedes los patólogos pudieran decirnos si los tejidos tienen cáncer o no mientras el paciente se encuentra aún en la mesa de cirugía”. El doctor Wilson era, además, profesor de biología y se encontraba familiarizado con el uso de las tinciones en botánica; introdujo una forma de teñir con azul de metileno los tejidos congelados durante una cirugía. Esta técnica, descrita por Wilson con algunas modificaciones, sigue siendo usada en la Clínica Mayo, publicada en JAMA el 2 de diciembre de 1905 (2).

La idea de que los tejidos se podían endurecer para el corte gracias a la congelación no era nueva cuando Wilson publicó su técnica; hubo muchos otros reportes de estudio de tejidos por biopsias por congelación, provenientes de Europa y Norteamérica en el siglo XIX. En 1880, en Glasgow, Western, se usaba la congelación de los tejidos en las necropsias, pero esta técnica no se usaba durante la cirugía. En 1889, John Warren, del Hospital General Massachusetts, comentó el examen de biopsias de piel mediante el uso del microtomo criostato, pero no publicó detalles de la técnica; se le dio el crédito a Thomas Cullen, del Hospital Johns Hopkins, al describir la primera técnica de uso de biopsia por congelación durante un procedimiento quirúrgico en 1895; sin embargo, esta técnica usaba formalina como prefijador. William Welch, de la Escuela de Medicina Johns Hopkins, fue el primer

patólogo estadounidense en utilizar la técnica de biopsia por congelación durante una cirugía usando un micrótomo/criostato de dióxido de carbono (1).

En 1891, el eminente cirujano William Halsted envió una biopsia de mama para examen transoperatorio a Welch, quien intentó realizar la biopsia por congelación pero, para cuando había procesado e interpretado la muestra, Halsted ya había culminado su cirugía. Cuando Welch escuchó sobre la técnica de prefijación con formalina de Cullen, publicó la que vendría a ser la primera técnica para biopsias por congelación en el Boletín de la Escuela de Medicina del Hospital Johns Hopkins. Existen muchos contendientes en la historia para llevarse el crédito sobre la descripción de la técnica de biopsias por congelación, pero la técnica de Wilson fue la mejor publicada, la más aceptada en el mundo y la que logró resistir el peso de los contrincantes, el paso del tiempo. Desde su descripción en el siglo XX, la utilidad y la eficacia de las biopsias por congelación han dado excelentes resultados en el cuidado y tratamiento de los pacientes, como lo comentó, en 1927, Bloodgood en el Hospital Johns Hopkins al determinar que las tasas de inoperabilidad en cáncer disminuyeron de 50% en 1900, a 5% en 1920 gracias al uso de las biopsias por congelación. A partir de este momento, el patólogo comenzó a ser considerado esencial en el manejo de los pacientes y a estar en contacto directo con los grupos quirúrgicos y clínicos. El diagnóstico se puede lograr en un gran porcentaje de los tejidos enviados, y en aquellos en los que usualmente se puede hacer el diagnóstico con la forma convencional de prefijación y tinción con hematoxilina-eosina (1,3).

Existen indicaciones específicas para el uso de las biopsias por congelación según el tipo de tejido u órgano intervenido; la sola curiosidad del cirujano por saber el tipo y la naturaleza del tejido extraído, o el deseo del paciente de conocer el resultado rápidamente, no son indicaciones para el uso de las biopsias por congelación. Además, existen contraindicaciones para el uso de las biopsias por congelación, como las lesiones muy pequeñas, ya que pueden destruirse durante el proceso de congelación o durante el corte y dejar poco o ningún material para el diagnóstico definitivo; o situaciones en las que la conservación de los tejidos puede verse comprometida hasta el punto en que la clasificación del tejido se vea alterada en el estudio final con los cortes permanentes (3).

Una situación común que se debe evitar es que los patólogos se vean presionados para hacer un diagnóstico definitivo preciso, lo que puede llevar a errores de interpretación; en algunas ocasiones no es posible dar el diagnóstico exacto y en estos casos es preferible diferir el diagnóstico definitivo y esperar los cortes permanentes. Es posible reportar un diagnóstico genérico, por ejemplo, neoplasia de alto grado, sin necesidad de intentar dar un diagnóstico exacto que pueda ser erróneo. El principio histórico básico de la medicina *primum non nocere* (ante todo no hacer daño) se aplica al contexto de las biopsias por congelación como a cualquier otra situación médica (1).

Cáncer de mama

El cáncer se encuentra entre los padecimientos que destacan en el panorama epidemiológico mundial, su tasa de incidencia y mortalidad varía en relación con el área geográfica y las condiciones de vida (4). Es la principal causa de mortalidad en el mundo con 7.6 millones de defunciones (aproximadamente 13% del total ocurridas en 2008); de éstas, 460 000 se debieron a fallecimientos por cáncer de mama, lo que lo sitúa entre los tipos de cáncer que cobran más vidas alrededor del mundo (5).

El cáncer de mama es el más común entre las mujeres a nivel mundial, pues representa 16% de todos los cánceres femeninos y, aunque este padecimiento está considerado como una enfermedad del mundo desarrollado, la mayoría de las defunciones por esta causa se registran en los países en desarrollo (6,7) con variaciones importantes al interior de éstos. El aumento de la incidencia de cáncer de mama en el mundo en desarrollo se relaciona con una mayor esperanza de vida de la población, el progreso de la urbanización y la adopción de modos de vida occidentales, aunado a la deficiente detección precoz para mejorar el pronóstico y la supervivencia de estos casos. Las bajas tasas de supervivencia observadas en estos países pueden explicarse principalmente por la falta de programas de detección precoz, que hace que un alto porcentaje de mujeres acudan al médico con la enfermedad ya muy avanzada, pero también por la falta de servicios adecuados de diagnóstico y tratamiento (8). Además, la creciente adopción de estilos de vida menos saludables en los países de ingresos bajos y medios es un determinante importante del incremento de la incidencia de cáncer de mama en esos países.

Aunque se conocen varios factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama, en la mayoría de las mujeres afectadas no es posible identificarlos específicamente (9,10); la incidencia diferencial del cáncer de mama en los países puede explicarse además por los efectos de la alimentación, unidos a la mayor edad del primer embarazo, el menor número de partos y el acortamiento de la lactancia (10).

En México, de las más de 434 000 defunciones generales registradas en 1980 en todo el país, 45.4% se debieron a enfermedades no transmisibles (11), y para 2008, de las 539 500 defunciones, 75.4% fueron causadas por estas mismas enfermedades, lo que significa un incremento de 30 puntos porcentuales durante el periodo (8). La situación de la mortalidad por cáncer en México es considerada como un problema prioritario de salud pública, ya que desde 1990 los tumores malignos representan la segunda causa de muerte en la población general y su ascenso ha sido sostenido. Hasta la década de los setenta, México era de los países latinoamericanos con tasas de mortalidad más bajas (12), sin embargo, desde 1979 ha tenido una tendencia ascendente que alcanzó a poner a esta enfermedad en la cima de las muertes por cáncer a partir de 2006, con importantes variaciones entre las entidades del país (13).

La incidencia en todo el mundo es variable, de 3.9 casos por cada 100,000 en Mozambique hasta 101.1 casos por cada 100,000 en Estados Unidos de América (EUA). En el 2008, la Sociedad Americana del Cáncer estimó que hubo cerca de 1.4 millones de nuevos casos de cáncer de mama en todo el mundo (14).

En EUA aproximadamente ocurren 207 mil nuevos casos de cáncer de mama invasor por año y alrededor de 54 mil casos de cáncer *in situ* de los cuales aproximadamente 85% corresponden al carcinoma ductal *in situ* (CDIS). En la actualidad el riesgo de cáncer de mama en EUA se estima en 12.7% para todas las mujeres, 13.3% para las mujeres blancas no hispánicas y de 9.98% para las mujeres de raza negra. La incidencia anual en las mujeres de raza negra es de 119.4 por cada 100,000; para las mujeres hispánicas y latinas de 89.9 por cada 100,000 y para las mujeres de raza blanca de 141.1 por cada 100,000 (15).

Patología del cáncer de mama

El cáncer de mama corresponde usualmente a tumores epiteliales de origen ductal o lobular. Se considera que las siguientes características son de gran importancia para decidir el curso del tratamiento de cualquier tumor: tamaño, estado del margen quirúrgico, presencia o ausencia de receptores de estrógenos o de progesterona, grado nuclear e histológico, contenido de ADN, fracción en fase S, invasión vascular, necrosis y cantidad del componente intraductal (16).

El grado histológico es el mejor predictor del pronóstico del carcinoma *in situ* lo cual depende del sistema de gradación utilizado. Los tumores de grado I se asocian a una tasa de supervivencia a 10 años de 85% mientras que los tumores grado III tienen una supervivencia que disminuye a un 45%. Se emplea frecuentemente el Sistema de Gradación en Cáncer de Mama Invasor modificado por Bloom y Richardson (Grado I, II y III) o la clasificación de Van Nuys (alto grado, bajo grado comedo, bajo grado no comedo). Los tipos histológicos corresponden a tres grupos, el adenocarcinoma, el cáncer de mama metaplásico y la enfermedad de Paget siendo el primero el más frecuente (*ver anexo*) (16).

Cáncer de Ovario

El cáncer de ovario es la causa de muerte por cáncer más frecuente en los Estados Unidos. Alrededor del mundo, se estima que más de 200 mil mujeres al año desarrollan cáncer de ovario y cerca de 100 mil mueren por la enfermedad. El riesgo de que una mujer desarrolle cáncer de ovario en toda su vida es de 1 en 70 (17).

Epidemiología

La incidencia en Estados Unidos es de 33 casos por cada 100 mil mujeres. El promedio de edad de la mujer al diagnóstico es de 57 años, la incidencia en toda la vida es de 1.4%. La Sociedad Americana del Cáncer estima que hay 21,880 casos y 13,850 muertes en un año. El cáncer ovárico epitelial es el octavo cáncer más común en las mujeres. El cáncer de ovario

representa el 9º lugar más común de cáncer en las mujeres, con cerca del 3% de todos los casos, pero es la causa del 5% de las muertes por cáncer, más que cualquier otro cáncer del sistema reproductor femenino. El cáncer epitelial de ovario puede ocurrir en mujeres tan jóvenes como los 15 años. La incidencia del carcinoma de ovario es de aproximadamente 15 casos por cada 100 mil mujeres por año en edad de 50 a 54 años y se incrementa a 35 casos por cada 100 mil mujeres en edad de 70 a 74 años (17).

Internacionalmente la incidencia más baja es de 3.1 casos por cada 100 mil en Japón y la más alta de 21 casos por cada 100 mil mujeres en Suecia. El cáncer epitelial de ovario ocurre más frecuentemente en mujeres blancas, en países industrializados del norte y oeste de Europa y Norte América y es menos común en India y Asia (17).

Patología

Los tumores epiteliales representan el tipo histológico más común de los tumores de ovario (90%). Otras histologías incluyen a los tumores del estroma y de los cordones sexuales, los tumores de células germinales y los tumores metastásicos de ovario (*Ver anexo*) (16). Se considera que el cáncer epitelial de ovario procede del epitelio que recubre a estos órganos y que deriva del epitelio celómico del feto en desarrollo. El epitelio celómico también participa en la formación de los tubos Müllermanos de los que se constituirán las trompas de Falopio, el útero, el cérvix y la parte superior de la vagina (18).

Los tumores epiteliales se encuentran como lesiones parcialmente quísticas con componentes sólidos. La superficie puede ser lisa o cubierta con proyecciones papilares, los quistes contienen líquido que puede ir de ligeramente rojizo hasta café oscuro o hemorrágico (18).

El cáncer epitelial de ovario se disemina más frecuentemente inicialmente en la cavidad peritoneal. La enfermedad metastásica se encuentra con mayor frecuencia en la superficie peritoneal, particularmente en la superficie inferior de los diafragmas, las correderas paracólicas, la vejiga y el fondo de saco. Otros sitios comunes son la superficie del hígado, el mesenterio y la serosa del intestino grueso y delgado, en el omento, el útero y los linfonodos para-aórticos y pélvicos (18).

Fuera de la cavidad peritoneal el cáncer epitelial de ovario puede diseminarse en la cavidad pleural, los pulmones y los linfonodos de la ingle. Los tumores mucinosos tienden a formar grandes tumores mientras que los tumores serosos papilares tienen una distribución más difusa y son más frecuentemente bilateral. Las variantes de células claras y endometroide exhiben más comúnmente invasión local, enfermedad retroperitoneal y metástasis hepática (18).

Certeza diagnóstica del estudio transoperatorio

Tumores de mama

El estudio histopatológico transoperatorio usualmente consiste en realizar un corte en una muestra congelada aunque también se emplean otras técnicas como son la citología de una impronta del tumor. Provee una guía rápida y útil para que el cirujano tome diversas decisiones trans y postquirúrgicas. En algunas ocasiones el diagnóstico por corte de muestra congelada se difiere debido a problemas de la técnica histológica, el tamaño de la muestra o el tamaño de la lesión y debe esperarse definitivamente al estudio histopatológico postquirúrgico que se realiza con corte en parafina de muestras de diversas áreas de la pieza quirúrgica (19).

En 2005 Laucirica, del Departamento de Patología del Colegio de Medicina Baylor en EUA publicó algunos lineamientos para la evaluación intraoperatoria de los tumores mamarios considerando que el estudio transoperatorio juega un papel de gran importancia en el manejo de la enfermedad, este estudio puede participar en al menos cuatro situaciones críticas: determinar el índice de la lesión, establecer los márgenes de la lesión, correlacionar los cambios mastográficos o el análisis de uno o más ganglios linfáticos centinela. Aunque en muchas de estas situaciones se ha analizado la precisión o concordancia diagnóstica del estudio transoperatorio con el estudio definitivo en parafina, a pesar de la heterogeneidad observada en los reportes se ha demostrado su utilidad, sin embargo son pocos los diseños que investigan la sensibilidad, la especificidad y valores predictivos positivo y negativo de la prueba. El análisis macroscópico cauteloso del espécimen y un uso prudente de la técnica histológica de corte congelado son críticos para disminuir las tasas de error del estudio transoperatorio (20).

Ya en la década de los 80, Esteban y colaboradores reportaron un estudio retrospectivo doble ciego en el que compararon la impronta con el estudio de corte congelado, encontrando que los resultados de la primer técnica son más variables pero cuando se someten a revisión por observadores más experimentados resultan ser de igual precisión que el estudio de corte congelado, con la ventaja de ser un estudio más rápido y con una necesidad menor de tejido (21).

Prey y colaboradores realizaron en 1989 una revisión de 4,057 estudios histopatológicos por corte congelado transoperatorio de 1980 a 1984. Sus resultados reportaron que en 91.5% de los casos los diagnósticos transoperatorio y definitivo concordaron, en 6.8% no concordaron y en 1.7% hubo diferimiento del diagnóstico transoperatorio. Los diagnósticos falsos negativos se debieron a errores en el procesamiento de la muestra por parte del patólogo y en la toma de la muestra por parte del cirujano. Hubo ocho (0.15%) diagnósticos falsos positivos. Los autores concluyeron que el estudio transoperatorio debía reservarse a aquellos tumores en que era posible que el diagnóstico inmediato determinara la necesidad de mastectomía (22).

Entre 1988 y 1990 Hanzal y colaboradores estudiaron 432 biopsias de tumores mamarios realizadas para determinar la precisión del diagnóstico rápido mediante corte congelado. Del total, 15 estudios fueron diferidos al diagnóstico definitivo en corte en parafina (3.47%). Hubo 4 (2.55%) diagnósticos falsos negativos. Estos casos consistieron en lesiones in-situ pequeñas o no palpables. No se observaron falsos positivos. La sensibilidad del corte congelado fue de 97.45%, la especificidad del 100% y una eficiencia de 96.53%. (23)

De Roa y colaboradores estudiaron la precisión diagnóstica del estudio por corte congelado y la citología por impronta con los resultados del estudio definitivo. Analizaron 510 casos con corte congelado y 407 por estudio citológico, siendo comparables ambas series. La precisión diagnóstica fue de 93.13% para el corte congelado contra 95.33% para la citología de impronta. No se observaron falsos positivos en los estudios de impronta, se observó un falso positivo en el estudio por corte congelado (0.19%), el porcentaje de falsos negativos fue de 1.77% para el estudio por impronta y de 1.72% para el estudio por corte congelado. Hubo diferimiento en 2.95% de los estudios por impronta y de 4.90% en los estudios por corte congelado (24).

En 1997, Cheng y colaboradores analizaron los resultados del estudio intraoperatorio de 181 carcinomas ductales mamarios. Del total de la muestra 153 casos (85%) fueron sometidos a estudio por corte congelado y a examen macroscópico en 28 casos (15%). Los diagnósticos fueron Carcinoma ductal in situ en 76 casos (50%), hiperplasia ductal atípica en 8 casos (5%) y lesiones benignas en 55 casos (36%), se difirió el diagnóstico en 13 casos (8%) y de carcinoma invasor en 1 caso. La precisión reportada por los autores para el corte congelado fue de 55%, la tasa de falsos negativos de 3.6% y de falsos positivos de 0.6%. La precisión del corte congelado se asoció significativamente con la presentación clínica de un tumor palpable (Razón de momios RM de 4.16) y necrosis (RM de 3.13) (25).

Guski y colaboradores en 1998 demostraron que la precisión del corte congelado en el diagnóstico de carcinoma mamario es de 97%, en su estudio reportaron que en el caso del cáncer de mama puede ser difícil determinar el máximo del tamaño del tumor y la mínima distancia libre de tumor al margen de resección lo cual es de gran importancia en la cirugía conservadora de mama. Hay también limitaciones cuando debe diferenciarse entre una hiperplasia ductal atípica y un carcinoma ductal in situ. Aun así, desde entonces los autores proponían que el corte congelado transoperatorio era una técnica irremplazable en la cirugía de cáncer de mama (26).

En 2003 en Francia, Dorel y colaboradores analizaron la precisión del corte congelado en el diagnóstico de lesiones no palpables de mama en una serie de 791 pacientes con anormalidades mamarias detectadas por mamografía de enero de 1990 a Julio de 2000, hubo diferimiento en el diagnóstico en 8 casos (1%), hubo concordancia con el estudio en parafina en 744 de 783 casos (95%). El diagnóstico fue discordante en 39 casos de los cuales todos

fueron resultados falsos negativos, no hubo falsos positivos. La sensibilidad y especificidad del corte congelado fue de 87.69 y 100% respectivamente. La sensibilidad fue menor en las lesiones con microcalcificaciones (75.23%) respecto a las lesiones con opacificación (93.86%). La sensibilidad fue de 91.75% en lesiones opacas menores de 10 mm y de 95.65% en lesiones opacas mayores de 10 mm, de 77.14% en lesiones microcalcificadas mayores de 10 mm y de 74.28% en lesiones microcalcificadas menores de 10 mm (27)

Stolnicu y colaboradores reportaron en 2006 una sensibilidad de 94% y una especificidad de 99% con una tasa de falsos positivos de 0.08%, de falsos negativos de 2.26% y un diferimiento de 7% de los casos en una serie de 1,1150 estudios por corte congelado de 2,177 lesiones mamarias entre 1999 y 2005, esta es una de las series más grandes reportadas hasta el momento en la literatura que incluyeron únicamente lesiones mamarias palpables (28).

En 2009 Bellolio y colaboradores reportaron una serie de 337 casos entre 2002 y 2006 sometidas a cirugía por una lesión mamaria palpable sospechosa de neoplasia, estudiaron la precisión del corte congelado transoperatorio con la biopsia definitiva, se confirmó la presencia de cáncer en 290 pacientes (86%), hubo dos falsos negativos (0.59%) y ningún falso positivo, la sensibilidad fue de 99.93% y la especificidad de 100%. El valor predictivo positivo fue de 100% y el negativo de 96.1%, el diagnóstico de tumor filoides no pudo establecerse en tres casos. Se reportaron los márgenes de la lesión en 258 estudios (79%) y fueron positivos para cáncer en 59 (18%). Esta representa la única serie reportada en Latinoamérica que estudia la precisión del corte congelado transoperatorio para definir la presencia o ausencia de malignidad en una lesión mamaria sospechosa (29).

La importancia del estudio transoperatorio por corte congelado en el cáncer de mama ha sido demostrada desde la década de 1980, incluso en países como Japón y Alemania se ha analizado la precisión diagnóstica de este estudio en ambientes de telemedicina donde mantiene su alta sensibilidad y especificidad (30, 31).

El único estudio reportado en México se efectuó en el Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro del ISSSTE por Cruz y colaboradores, su fin fue determinar, en la población derechohabiente de un hospital de segundo nivel, la correlación diagnóstica existente entre la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), el estudio histopatológico transoperatorio y el estudio histopatológico definitivo de tumores de mama. Se trató de un estudio prospectivo, longitudinal y correlacional, que se realizó en 571 pacientes en un periodo de tres años, en pacientes con tumores palpables, menores 2 cm. A todos los pacientes se les realizó una BAAF, un estudio histopatológico transoperatorio y un estudio histopatológico posoperatorio definitivo. De los 571 pacientes iniciales, 192 se excluyeron ya que no cumplían con los criterios de inclusión. Las afecciones mamarias benignas diagnosticadas con más frecuencia mediante estudio histopatológico definitivo fueron: mastopatía fibroquística (184 casos, 48.5%) y fibroadenoma (78 casos, 20.6%). Las afecciones malignas más frecuentes fueron:

cáncer ductal infiltrante (27 casos, 7.1%) y cáncer intralobulillar (18 casos, 4.7%). En comparación con el estudio histopatológico transoperatorio, la sensibilidad de la BAFF fue de 93%, con especificidad de 100%. En comparación con el estudio histopatológico definitivo, la sensibilidad de la BAAF fue de 85%, con especificidad de 100% (32).

Tumores de ovario

En la década de los 80 Scurry y colaboradores analizaron 203 operaciones ginecológicas con lesiones sospechosas y en las que se realizó estudio transoperatorio por corte congelado, del total 35.6% fueron en ovario, 22.7% en cérvix, 18.2% de endometrio y 11.4% de vulva. Hubo 0.5% de falsos positivos, 1.0% de falsos negativos y 2.0% con diagnóstico diferido. Aunque la muestra fue heterogénea, se trata de uno de los primeros estudios que reportaron formalmente la utilidad del estudio transoperatorio en diversas lesiones del aparato genital femenino (33).

Twaalfhoven y colaboradores, en Holanda, compararon el estudio por corte congelado de tumores de ovario con el estudio definitivo en parafina, durante un periodo de 6 años, de 946 muestras de ovario se realizó corte congelado en 176 (18.6%). El diagnóstico histológico final se dividió en benignos (55.1%), maligno *borderline* (18.6%) y maligno (34.6%). La sensibilidad reportada fue de 83.5% y la especificidad de 92.8%. Los valores predictivos fueron de 100% para malignidad, 62% para malignidad *borderline* y de 92% para enfermedad benigna. El análisis de los 12 falsos negativos reveló que hubo error en la toma de la muestra en 11 de ellos, por lo que los autores concluyeron que hubo un error de juicio en solo dos casos, un falso positivo y un falso negativo (34).

Un estudio similar pero realizado en Estados Unidos por Obiakor y colaboradores reportó una serie de 311 tumores de ovario sometidas a corte congelado transoperatorio y estudio definitivo en parafina, el diagnóstico concordó en 292 pacientes con una precisión de 93.8%, el corte congelado mostró discordancia en 11 pacientes (3.5%). El diagnóstico fue diferido en 8 casos (2.6%). El valor predictivo positivo fue de 100%, el valor predictivo negativo de 95.3%, la especificidad de 100% y la sensibilidad de 86%. No hubo falsos positivos. De los 11 falsos negativos, 9 fueron debidos a errores en la toma de la muestra (35).

En 1994, Rose y colaboradores, realizaron un estudio con 383 tumores de ovario evaluados por corte congelado de 1983 a 1993 en comparación con el estudio definitivo. El diagnóstico histopatológico final fue de lesiones benignas en 61.1%, lesiones *borderline* en 7.6% y lesiones malignas en 31.3%. El estudio histopatológico por corte congelado fue correcto en 92.7% de todos los casos. La sensibilidad para el diagnóstico de malignidad fue de 92.5%, para el diagnóstico de lesiones *borderline* fue de 44.8%. La especificidad para tumores benignos fue de 92% pero se incrementó a 97.9% al excluir los tumores *borderline*. El valor predictivo positivo fue de 92% para tumores benignos, 65% para tumores *borderline* y de 99.1% para tumores malignos. Trece de 16 linfomas ováricos y tumores metastásicos de

ovario fueron identificados correctamente por el estudio por corte congelado. La sensibilidad para los tumores serosos *borderline* fue de 64.3% y para los tumores mucinosos *borderline* fue de 30.8% (36).

Cuello y colaboradores reportaron un estudio realizado en Chile en el que evaluaron la precisión diagnóstica del corte congelado en los carcinomas de ovario en relación con diámetro del tumor y el peso. De 842 tumores de ovario hubo benignidad en 86.7%, en 2.7% potencial maligno bajo y en 10.6% malignidad. La concordancia entre el corte congelado y los cortes en parafina fue de 98.2%. La sensibilidad reportada fue de 92.6%, la especificidad de 99.2%, el valor predictivo positivo de 96.7% y el valor predictivo negativo de 97.9%. La concordancia diagnóstica fue mayor en tumores epiteliales de ovario con diámetro menor de 10 cm y peso menor de 700 gramos. Los autores concluyeron que este resultado se debió a que los tumores de mayor tamaño y peso requieren de una mayor toma de muestras (37).

En Brasil, Pinto y colaboradores estudiaron 243 resultados de corte congelado transoperatorio entre enero de 1994 y abril de 1999 y los compararon con el estudio definitivo encontrando una concordancia en 94% de los casos, 98.5% para los tumores malignos, 94% para los tumores benignos y 78.6% para los tumores *borderline*. Hubo un falso positivo y 13 falsos negativos. La sensibilidad para el diagnóstico de malignidad fue de 93%, la especificidad de 99%; para tumores *borderline* de 61 y 99% y para tumores benignos de 98 y 93%. Respecto al tipo histopatológico no hubo dudas en la interpretación en 84% de los casos y en 16% se estableció el diagnóstico como compatible, los problemas diagnósticos más frecuentes fueron con los tumores *borderline* y los tumores de células de la granulosa (38).

Geomini y colaboradores publicaron en 2005 los resultados de un meta-análisis en el que utilizaron los datos procedentes de estudios de precisión diagnóstica del corte congelado entre 1966 y 2003, calcularon en conjunto la sensibilidad y especificidad encontrando para el diagnóstico de malignidad una sensibilidad de 65% y una especificidad de 97% cuando consideraron a los tumores *borderline* dentro del grupo; cuando los excluyeron la sensibilidad fue de 97% y la especificidad de 100%; para el diagnóstico de benignidad la sensibilidad fue de 71% y la especificidad de 98.3% (39).

En 2006 Maheshwari y colaboradores, en la India, reportaron una serie de 217 pacientes sometidas a estudio transoperatorio con corte congelado en comparación con el estudio definitivo en parafina en un hospital del tercer nivel. El diagnóstico fue diferido en 7 pacientes (3.2%), en los restantes 210 casos la sensibilidad resultó ser de 100%, 93.5% y 45.5% para benignidad, malignidad y tumores *borderline* respectivamente. Las especificidades fueron de 93.2%, 98.3% y 98.5% respectivamente. La precisión total del corte congelado fue de 91.2%. La mayoría de las discordancias ocurrieron en los tumores mucinosos y en los tumores *borderline* (40).

Tempfer y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo entre 1995 y 2007 de un total de 96 estudios transoperatorios por corte congelado en Hospital Universitario en Viena, del total 71.9% de los resultados concordaron con el estudio definitivo en parafina con una sensibilidad de 75% y un valor predictivo positivo de 94.5% respectivamente. Ocurrió subdiagnóstico en 27 casos (28%). En un análisis univariado y multivariado encontraron que el diámetro del tumor fue el único predictor de subdiagnóstico respecto a otras variables como la edad del paciente, el tipo histológico, el estadio del tumor, la presencia de tumor bilateral, los niveles de CA-125 y la presencia concurrente de endometriosis. Los autores analizaron también al subgrupo de tumores *borderline* encontrando una sensibilidad de 71.1%, un valor predictivo positivo de 84.3%, la tasa de falsos positivos fue de 6.6% y de falsos negativos de 30.6%. Al igual que en otros reportes, estos tumores representan las tasas más bajas de precisión diagnóstica con el estudio por corte congelado (41).

En Irán, Rakhshan y colaboradores, realizaron un estudio con 282 biopsias por congelación en pacientes con tumor anexial y los compararon con el estudio permanente en parafina. La precisión fue de 95.7%, la sensibilidad para el diagnóstico de benignidad, tumor *borderline* y malignidad fue de 99%, 60% y 92% respectivamente. Los autores realizaron una revisión retrospectiva de las manifestaciones clínicas de los pacientes y encontraron que los datos clínicos tuvieron una sensibilidad de 93% para detectar benignidad y de 70% para detectar malignidad (42).

En 2009, Gorisek y colaboradores reportaron los hallazgos de 131 estudios transoperatorios por corte congelado y los compararon con el diagnóstico definitivo en mujeres con tumores benignos, *borderline* y malignos en el Hospital Maribor entre enero de 1993 y Diciembre de 2001, hubo concordancia en 84.7% de los casos, 15.3% de falsos negativos y ningún falso positivo. La sensibilidad fue de 100%, 76.1% y 89% para tumores benignos, *borderline* y malignos respectivamente; la especificidad fue de 90.6%, 90.6% y 100% en el mismo orden, los investigadores reportaron que la mayoría de los errores ocurrieron en tumores *borderline* mucinosos (43).

Una de las series más grandes reportadas en la literatura hasta el momento corresponde a la de Pavlakis y colaboradores, en Grecia; utilizaron una muestra de 932 tumores de ovario que fueron sometidos a estudio por corte congelado y compararon con el resultado del estudio definitivo. Encontraron una sensibilidad de 98.82%, 98.97% y 87.66% y una especificidad de 98.01%, 97.06% y 100% para benignidad, tumor *borderline* y tumor maligno epitelial respectivamente. Hubo discordancia en 27 casos. Todos los tumores no teratomatosos, de cordones sexuales, estromales y germinales fueron diagnosticados con precisión. Se observó la mayor discordancia en tumores epiteliales *borderline*, teratomas con gran componente neural y tumores mayores de 20 cm (44).

En enero de 2012 Cross y colaboradores publicaron la experiencia de 11 años en un centro de tratamiento oncológico en Reino Unido, con un total de 1439 estudios por corte congelado transoperatorio en relación con el estudio en parafina. Reportaron una sensibilidad y especificidad de 91.2 y 98.6%, un tasa de probabilidad positiva de 64.7% y una tasa de probabilidad negativa de 0.09%. La probabilidad pre-prueba de un tumor ovárico maligno o *borderline* fue de 45.8%, cuando el corte congelado resulta positivo ocurre un incremento de la probabilidad post-prueba a 98%, cuando el corte congelado resulta negativo la probabilidad post-prueba disminuye a 7%. La mayoría de los resultados erróneos ocurrieron en tumores *borderline* y con diferenciación mucinosa (45).

Otro estudio en Reino Unido, por Toneva y colaboradores, analizó la precisión del corte congelado en 66 pacientes, la concordancia con el estudio en parafina ocurrió en 59 pacientes con una precisión de 89.4%, la sensibilidad y la especificidad para todos los tumores fue de 85.4% y de 100% respectivamente. El valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo fueron de 100% y 89.4% respectivamente. De los 7 casos discordantes, la mayoría fueron tumores grandes mucinosos (46).

Al igual que en los tumores de mama, la precisión diagnóstica del corte congelado en tumores de ovario se ha estudiado desde la década de los 80 y ha reportado niveles aceptables que hacen de la técnica parte esencial del estudio transoperatorio de estos pacientes, se ha establecido que la mayor parte de los diagnósticos discordantes ocurren en tumores *borderline* y tumores mucinosos, aunque existen diferencias en la metodología ya que en algunas series los tumores *borderline* se incluyen en los tumores malignos, en otras los analizan un grupo independiente.

Justificación

El cáncer de mama es el más común entre las mujeres a nivel mundial, pues representa 16% de todos los cánceres femeninos; por otra parte, aunque el cáncer de ovario es el octavo cáncer más común en las mujeres con cerca del 3% de todos los casos, es la causa del 5% de las muertes por cáncer en general, más que cualquier otro cáncer del sistema reproductor femenino; ambos son responsables de una alta morbimortalidad en la mujer. La presencia de un tumor de mama o de ovario amerita un abordaje correcto para establecer la presencia o ausencia de malignidad, conocer la estirpe de la neoplasia e iniciar el tratamiento en forma adecuada. En el abordaje quirúrgico de estos tumores, el estudio histopatológico transoperatorio permite establecer en forma rápida el tipo de tumor respaldando la toma de decisiones terapéuticas. Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del estudio histopatológico transoperatorio respecto al estándar de oro (estudio histopatológico definitivo) en pacientes con tumores de mama y ovario en nuestro hospital nos permitirá conocer cuál es la capacidad de dicha prueba en el diagnóstico de cáncer y en la toma de decisiones clínicas de tratamiento de nuestras pacientes, todo con el propósito de brindarles atención de mayor calidad.

Planteamiento del problema

En el Hospital de Ginecobstetricia Número 3 del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social la realización del estudio histológico transoperatorio es parte importante del abordaje diagnóstico de los tumores de mama y ovario, aunque en la literatura mundial la mayor parte de los estudios han demostrado que su sensibilidad y especificidad son elevadas, en nuestro país y en nuestra unidad, aún no existen reportes al respecto por lo que nos preguntamos:

¿Cuál es la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del estudio histopatológico transoperatorio respecto al estudio histopatológico postoperatorio definitivo en los pacientes con tumores de mama y ovario en el Hospital de Ginecobstetricia 3?

Objetivo General

Conocer cuál es la certeza diagnóstica del estudio histopatológico transoperatorio en los tumores de mama y de ovario.

Objetivos Específicos

1. Calcular la sensibilidad del estudio histopatológico transoperatorio en los tumores de mama y ovario
2. Establecer la especificidad del estudio histopatológico transoperatorio en los tumores de mama y ovario.
3. Determinar el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo, los cocientes de probabilidad positivo y negativo del estudio histopatológico transoperatorio en los tumores de mama y ovario.

Hipótesis de trabajo

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del estudio histopatológico transoperatorio para establecer la presencia de malignidad en pacientes con tumores de mama y ovario son mayores o iguales a 0.92 (92%).

Material y Métodos

Diseño

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo.

Universo de trabajo

Todos los estudios histopatológicos transoperatorios de pacientes con diagnóstico clínico de tumor de mama o de ovario, a las cuales se les realizó biopsia incisional, excisional o biopsia guiada por marcaje en el caso de los tumores de mama y en el caso de los tumores de ovario resección completa o parcial. Durante el periodo de Enero a Diciembre de 2011 en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3 del Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS; y que contaron con un estudio histopatológico postoperatorio definitivo (corte en parafina).

Tamaño de la muestra

Se empleó el nomograma propuesto por Malhotra y colaboradores (47) y que se basa en la fórmula propuesta por Buderer (48) para el cálculo del tamaño de la muestra en estudios de sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica y que consiste en:

$$N = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times S \times (1 - S)}{L^2 \times P}$$

Dónde:

N = Número de la muestra

$Z_{1-\alpha/2}$ = Desviación estándar del tamaño específico para la región crítica (α)

S = Sensibilidad o Especificidad

L = Precisión absoluta deseada de la Sensibilidad o Especificidad

P = Prevalencia del evento o fenómeno que se diagnosticará

En un estudio reciente se reportó una prevalencia de malignidad de 44.7% en el diagnóstico histopatológico definitivo en tumores de ovario. Con un intervalo de confianza de 95% ($\alpha=0.05$), una precisión absoluta deseada de 0.07 y una sensibilidad y especificidad esperadas de 92% se requiere de una muestra mínima de 100 pacientes (ver en el nomograma anexo).

Respecto a los tumores de mama se reportó una prevalencia de malignidad de 71.2% en el diagnóstico histopatológico definitivo. Con un intervalo de confianza de 95% ($\alpha=0.05$), una precisión absoluta deseada de 0.07 y una sensibilidad y especificidad esperadas de 92% se requiere de una muestra de mínima de 58 pacientes (ver en el nomograma anexo).

Forma de selección de los sujetos de estudio

Secuencial simple.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Mujeres mayores de 16 años de edad.
2. Con sospecha de tumor de mama o de ovario, uni o bilateral.
3. Sometidas a algún procedimiento quirúrgico con fin diagnóstico y/o terapéutico; con estudio transoperatorio mediante corte congelado y estudio definitivo mediante corte en parafina.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con reportes que señalen la presencia de alteraciones de cualquier origen (tamaño, conservación o artefactos) en la muestra o en la pieza quirúrgica enviada a patología para estudio definitivo y que dificultaron la emisión del diagnóstico histopatológico.
2. Pacientes con reportes de estudios histopatológicos incompletos o que carezcan de información suficiente registrada en la base de datos electrónica.

Definición de variables

Por el tipo de estudio las variables no pueden clasificarse como dependientes o independientes.

Reporte del estudio histopatológico transoperatorio

Definición conceptual: Es la realización y la interpretación de las biopsias por congelación, indicada para identificar el tipo de tejido y su naturaleza benigna o maligna, lo cual facilita la decisión del cirujano para continuar o abortar la realización de un procedimiento quirúrgico.

Definición operacional: Se tomará del reporte de patología que exista en el sistema del expediente electrónico.

Tipo: Cualitativa.

Escala: Dicotómica.

Unidades: **Maligno** (Mama: carcinoma ductal *in situ*, carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobular *in situ*, carcinoma lobular infiltrante, carcinoma medular, etc. Ovario: epiteliales, células germinales, del estroma y cordones sexuales). **Benigno** (Mama: Fibroma, fibroadenoma, lipoma. Ovario: quiste simple, endometrioma, teratoma maduro, etc.).

Estudio histopatológico definitivo

Definición conceptual: Realización y la interpretación de las biopsias realizadas por corte con parafina, indicada para identificar el tipo de tejido y su naturaleza benigna o maligna. El diagnóstico se obtiene en el posoperatorio.

Definición operacional: Se tomará del reporte de patología que exista en el sistema del expediente electrónica.

Tipo: Cualitativa.

Escala: Dicotómica.

Unidades: **Maligno** (Mama: carcinoma ductal *in situ*, carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobular *in situ*, carcinoma lobulillar infiltrante, carcinoma medular, etc. Ovario: epiteliales, células germinales, del estroma y cordones sexuales). **Benigno** (Mama: Fibroma, fibroadenoma, lipoma. Ovario: quiste simple, endometrioma, teratoma maduro, etc.).

Descripción General del Estudio

Se efectuó una búsqueda en el Sistema de Expediente Electrónico y en los registros del Servicio de Patología del Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3 del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, de todos los estudios histopatológicos transoperatorios, de pacientes con tumor de mama o de ovario realizados en el periodo de Enero a Diciembre de 2011 y que contaban con el resultado del estudio histopatológico definitivo.

Del registro efectuado en las hojas de cálculo de los resultados de estudios histopatológicos transoperatorios y definitivos se separaron inicialmente en dos grupos, tumores de mama y tumores de ovario. En cada uno de estos grupos, con fines descriptivos, se obtuvieron las frecuencias relativas de los diferentes diagnósticos establecidos en el estudio histopatológico definitivo.

En la fase analítica del estudio, previa codificación del resultado del estudio transoperatorio y del estudio definitivo (estándar de oro) en ausencia o presencia de malignidad y tras la agrupación en tablas de 2 x 2, se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo de la prueba según las fórmulas establecidas para ello; los cálculos con un Intervalo de Confianza de 95% y un nivel de significancia $P \leq 0.05$. (ver tabla 1).

Tumores de Mama			<i>Estudio Histopatológico Definitivo</i>	
			<u>Diagnóstico</u>	
			Maligno	Benigno
<i>Estudio Histopatológico Transoperatorio</i>	<u>Diagnóstico</u>	Maligno	A	B
		Benigno	C	D

Tabla 1. Ejemplo de tabla 2 x 2.

Principios Éticos

Considerando que todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud:

Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I, Investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

Título Segundo, Capítulo VI De la Investigación en órganos, tejidos y sus derivados, productos y cadáveres de seres humanos; artículos 59 (obtención, conservación, utilización preparación suministro y destino final) y 60 (además del debido respeto al cadáver humano, la observación del título decimocuarto en cuanto a la materia de control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y cadáveres de seres humanos).

Recursos, financiamiento y factibilidad

Se necesitarán de los siguientes recursos:

- Un Médico Especialista en Oncología
- Un Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia.
- Un Médico Especialista en Anatomopatología.
- Un Médico Residente de Ginecología y Obstetricia.
- Registros y Archivos del Servicio de Patología y del Servicio de Oncología Ginecológica.
- Una Computadora Personal con Windows, Plataforma Office2010 y SPSS 18.0 además de conexión a Internet e Intranet con acceso al Software Synapse® y Expediente Clínico Electrónico del IMSS® con el expediente y los reportes de estudios de patología.
- Hojas para registro de datos.

El estudio es factible de realizar ya que se cuenta con todas las herramientas y recursos necesarios, financiados por el Instituto Mexicano del Seguro Social en el proceso inherente a la atención habitual de los derechohabientes, en este caso en particular, en el diagnóstico y tratamiento de las pacientes con tumor de mama o de ovario, sin necesidad de solicitar recursos fuera de los considerados en este rubro.

Bioseguridad

Debido a que este estudio analiza en forma retrospectiva la información almacenada en los archivos de nuestro hospital no se llevarán a cabo procedimientos que pongan en riesgo la seguridad de los pacientes.

Resultados

Características de la población

De un total de 832 pacientes se excluyeron 16 pacientes tras aplicarse los criterios de selección (7 con tumores de mama y 9 con tumores de ovario), se analizaron 816 pacientes, 521 presentaban un tumor de mama (63.8%) y 295 un tumor de ovario (36.2%), con un rango de edad de 13 a 94 años y una media de 50.3 años (\bar{x} 50.3, Me 50, s 14.1 años). (ver Figura 1 y 2).

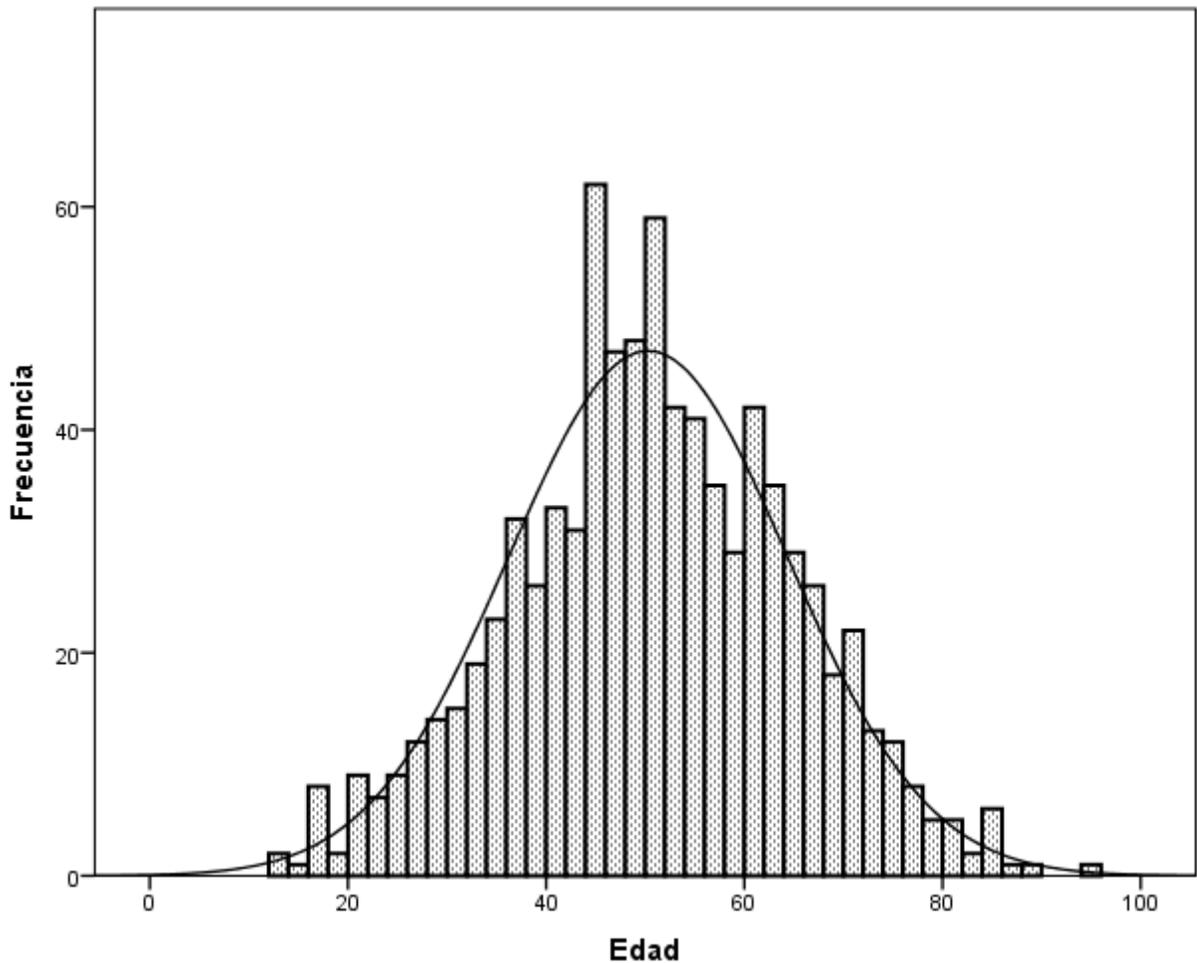


Figura 1. Histograma para la distribución de los casos según edad.

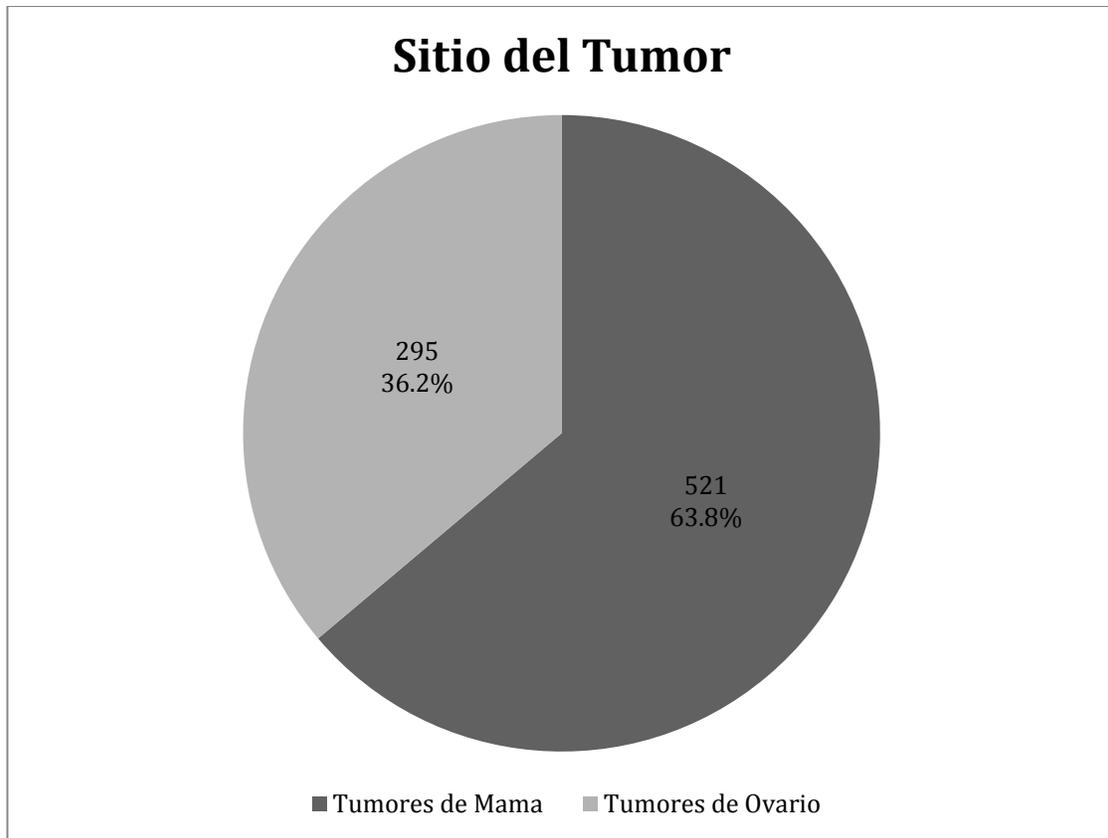


Figura 2. Proporción de tumores de mama y ovario de la muestra.

Tumores de Mama

La edad media en los tumores de mama fue de 54.1 años (17 a 88 años), con una distribución normal (ver Figura 3). En el diagnóstico definitivo se presentaron 233 pacientes (44.7%) con tumores benignos de los cuales los más frecuentes fueron la Mastopatía Fibroquística con 88 casos (37.77%), el Fibroadenoma con 77 casos (33.05%) y la Hiperplasia Ductal con 14 pacientes (6.01%). De las 288 pacientes con tumores malignos (55.3%) los más frecuentes fueron el Carcinoma Ductal Infiltrante con 164 casos (56.94%), el Carcinoma Lobulillar Infiltrante con 68 casos (23.61%) y el Carcinoma Tubular Infiltrante con 9 casos (3.13%) (Ver detalle en Anexo).

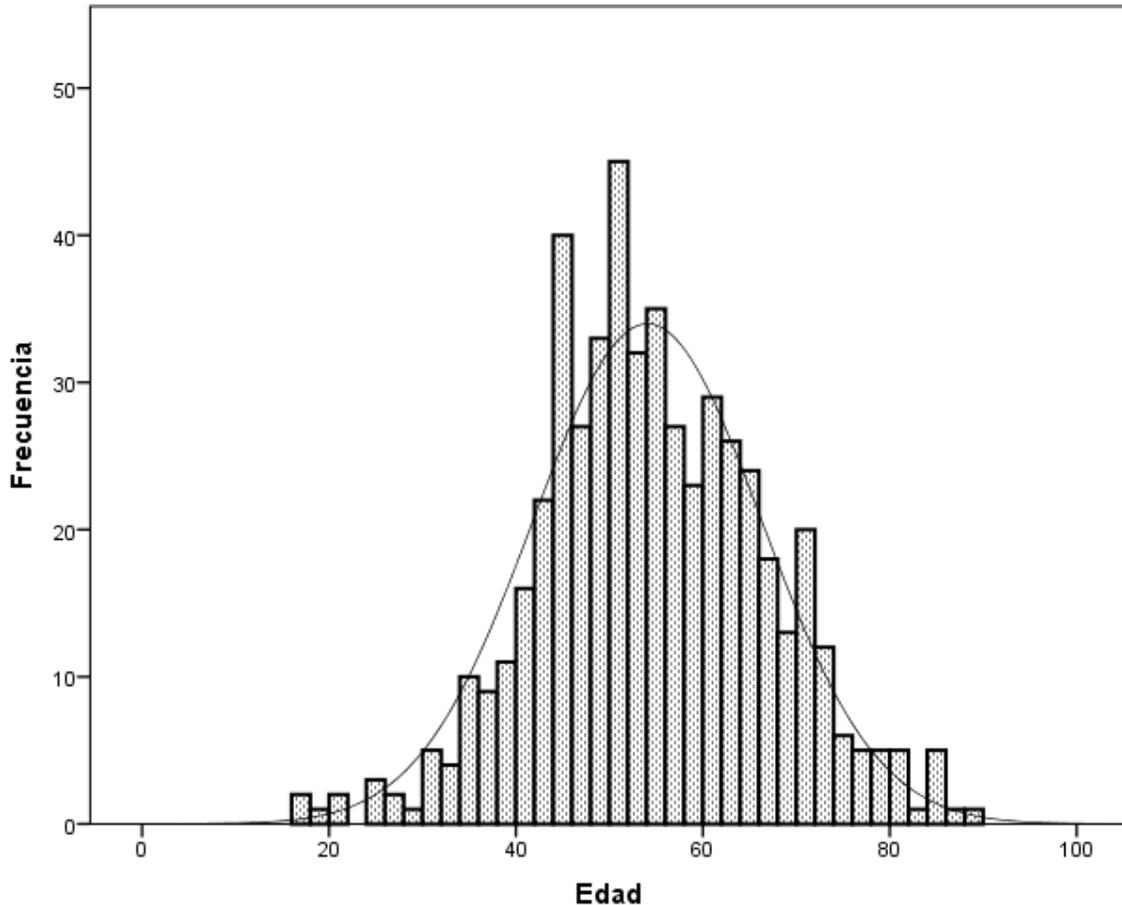


Figura 3. Histograma para la distribución de casos de tumores de mama según edad.

En relación a los resultados del estudio histopatológico transoperatorio, en los tumores de mama la prevalencia de malignidad fue de 50.9% (265 pacientes), la de benignidad de 46.4% (242 pacientes) y la tasa de diferimiento fue de 2.7% (14 pacientes). En relación con el estudio histopatológico definitivo la tasa de malignidad fue de 55.3% (288 pacientes) y de benignidad de 44.7% (233 pacientes). Respecto al diferimiento se presentaron 14 casos de los cuales en el estudio histopatológico definitivo resultaron ser 7 tumores benignos (50%) y 7 malignos (50%) (Ver Figura 4).

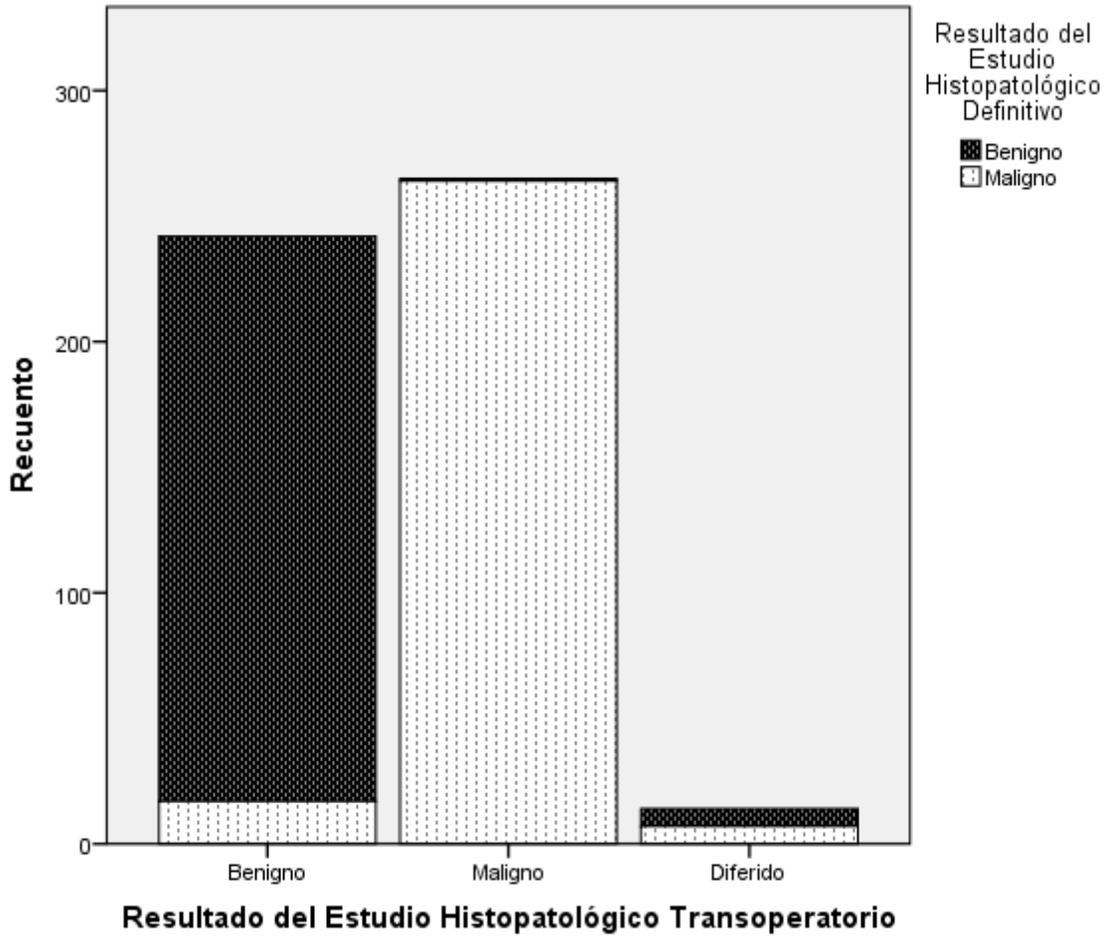


Figura 4. Distribución de casos según el resultado del estudio transoperatorio y definitivo en mama.

La edad promedio de las pacientes con tumores benignos fue de 51 años (17 a 85 años) y de 57 años en los pacientes con tumores malignos (17 a 88 años), esta diferencia resultó ser estadísticamente significativa mediante la prueba t de Student para muestras independientes ($t = -5.994$ $p < 0.001$) (Ver Figura 5).

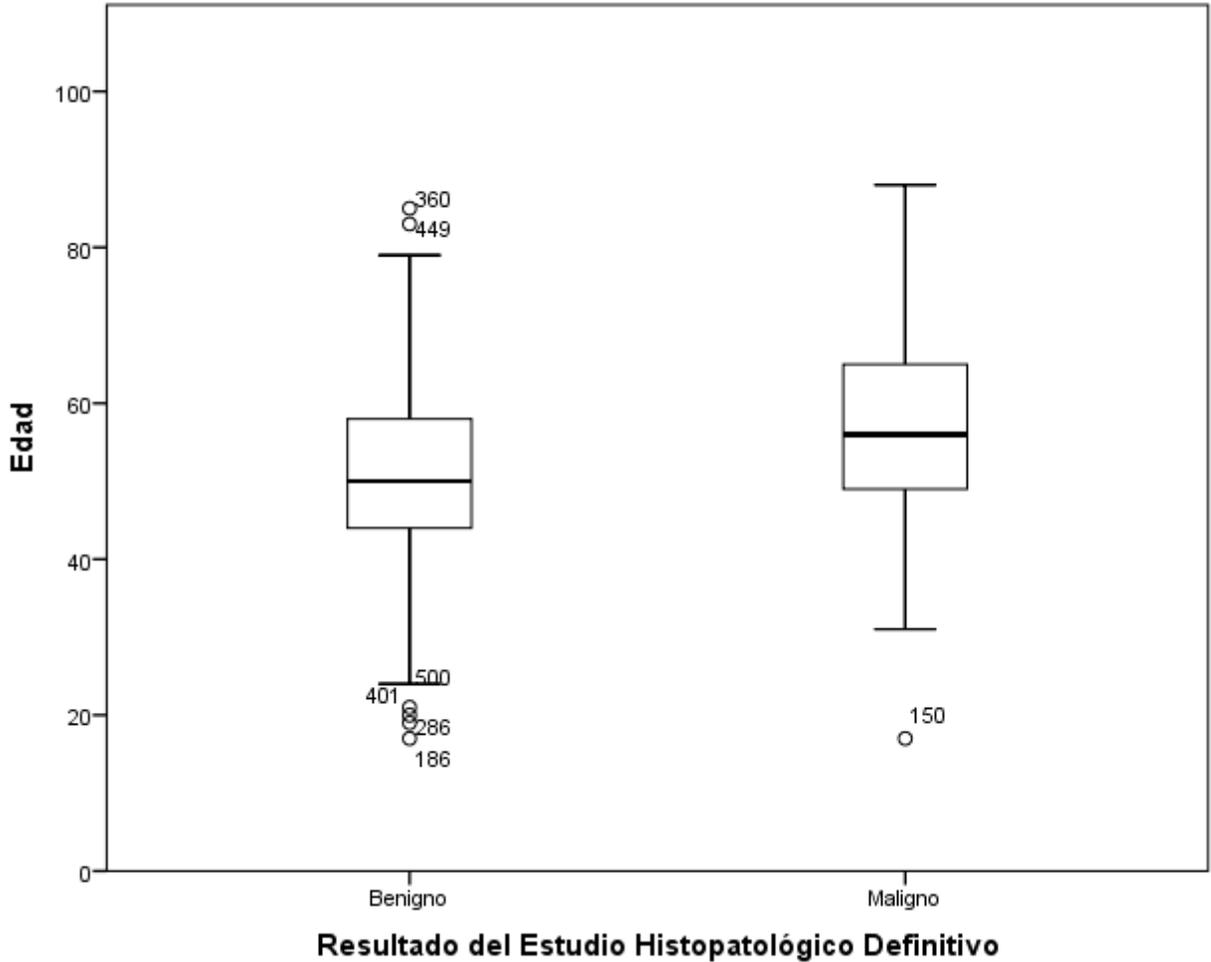


Figura 5. Diagramas de caja para la diferencia de medias de edad según la malignidad del tumor de mama.

Certeza del Estudio Histopatológico Transoperatorio en los Tumores de Mama

Se construyó la tabla de contingencia 2 x 2 con los datos obtenidos respecto a la presencia o ausencia de malignidad en el estudio transoperatorio y en el estudio definitivo para los tumores de mama, observándose un total de 507 casos, 264 verdaderos positivos, 226 verdaderos negativos, 1 falsos positivos y 17 falsos negativos. Mediante la prueba de χ^2 se determinó que las diferencias entre las tasas de verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos en la tabla de 2 x 2 son estadísticamente significativas ($\chi^2 = 438.9, p \leq 0.001$) (Ver Tabla 2).

		Estudio definitivo		
		Maligno	Benigno	Totales
Estudio transoperatorio	Maligno	264	1	265
	Benigno	17	225	242
	Totales	281	226	507

Tabla 2. Tabla 2 x 2 para tumores de mama.

La tasa de falsos positivos (error tipo I) fue de 0.004 (0.4%), la tasa de falsos negativos (error tipo II) fue de 0.061 (6.1%). La sensibilidad del estudio histopatológico transoperatorio para la detección de malignidad en los tumores de mama fue de 0.939 (0.903 – 0.963 IC 95%), la especificidad de 0.996 (0.972 – 0.999 IC 95%), el valor predictivo positivo de 0.996 (0.976 – 0.999 IC 95%) y el valor predictivo negativo de 0.929 (0.888 – 0.957 IC 95%). El cociente de probabilidad positivo convencional fue de 212.32 (30.0 – 1501.1 IC 95%) y ponderado a la prevalencia de malignidad (0.553) fue de 264.0 (37.3 – 1867.2 IC 95%). El cociente de probabilidad negativo convencional fue de 0.06 (0.04 – 0.09 IC 95%) y ponderado a la prevalencia de malignidad (0.553) fue de 0.08 (0.05 – 0.12 IC 95%). La precisión (valor global de la prueba) fue de 0.965 (0.934 – 0.972 IC 95%).

Tumores de Ovario

La edad promedio de las pacientes con tumor de ovario fue de 43.7 años (13 a 94 años) (Ver Figura 6). En el diagnóstico definitivo se presentaron 227 pacientes con tumores benignos (76.9%) de los cuales los más frecuentes fueron los Cistadenomas (101 casos, 44.49%), en segundo lugar se presentó el Quiste Endometriósico (58 casos, 25.55%) y en tercer lugar el Teratoma Quístico Maduro (30 casos, 13.22%). De los 68 pacientes con tumores malignos (23.1%) los tumores epitelio-estromales fueron los más frecuentes (40 casos, 58.83%), en segundo lugar los tumores borderline (12 casos, 17.65%) y en tercer lugar los tumores de células germinales (9 casos, 13.24%) (Ver detalle en Anexo).

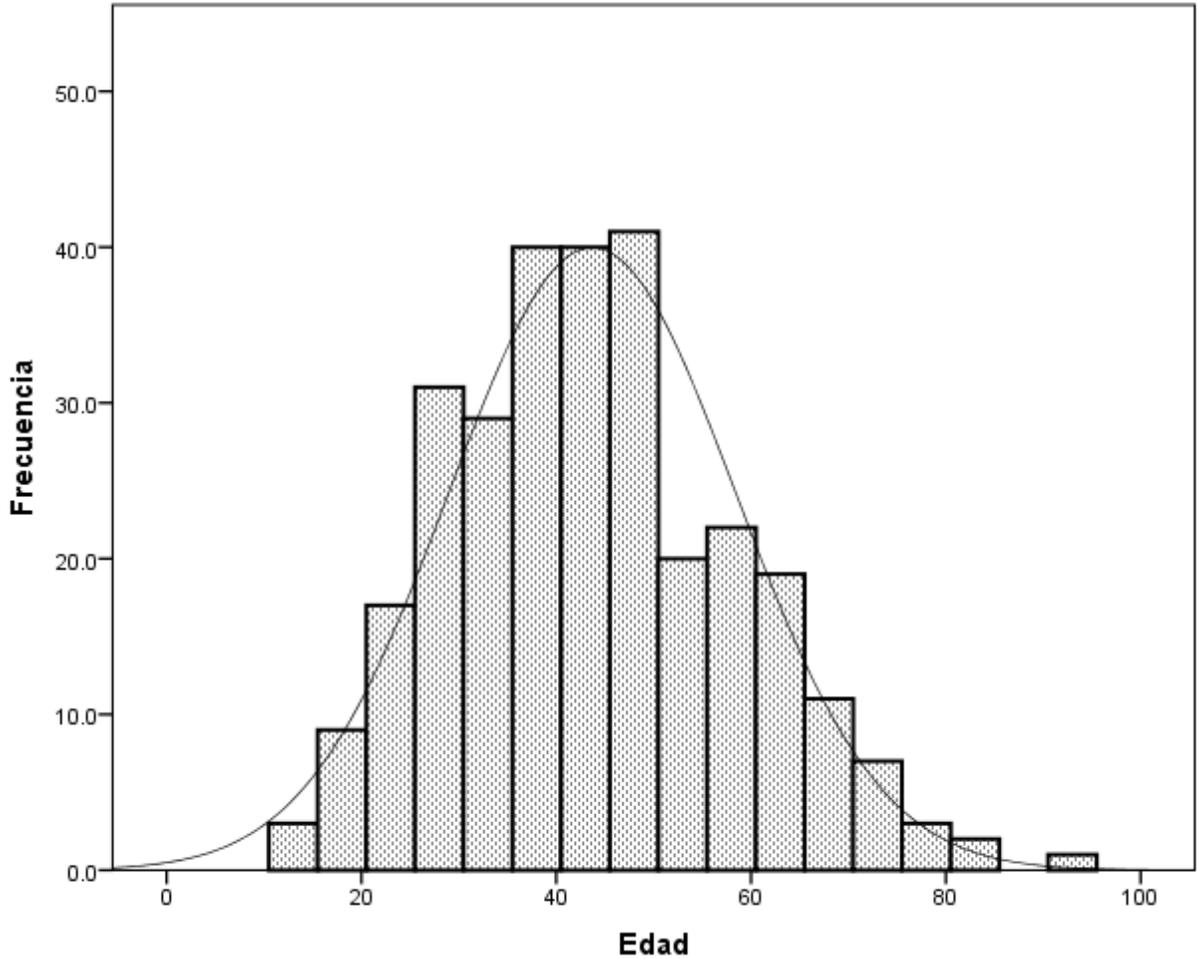


Figura 6. Histograma para la distribución de los casos según edad en tumores de ovario.

En el estudio histopatológico transoperatorio la prevalencia de malignidad fue de 22.0% (65 pacientes), de benignidad de 75.6% (223 pacientes) y la tasa de diferimiento fue de 2.4% (7 pacientes). En relación al estudio histopatológico definitivo la prevalencia de malignidad fue de 23.1% (68 pacientes) y de benignidad de 76.9% (227 pacientes).

De los 7 casos diferidos en el estudio histopatológico transoperatorio se estableció en el estudio histopatológico definitivo benignidad en 5 (71.4%) y malignidad en 2 (28.6%) (Ver Figura 7).

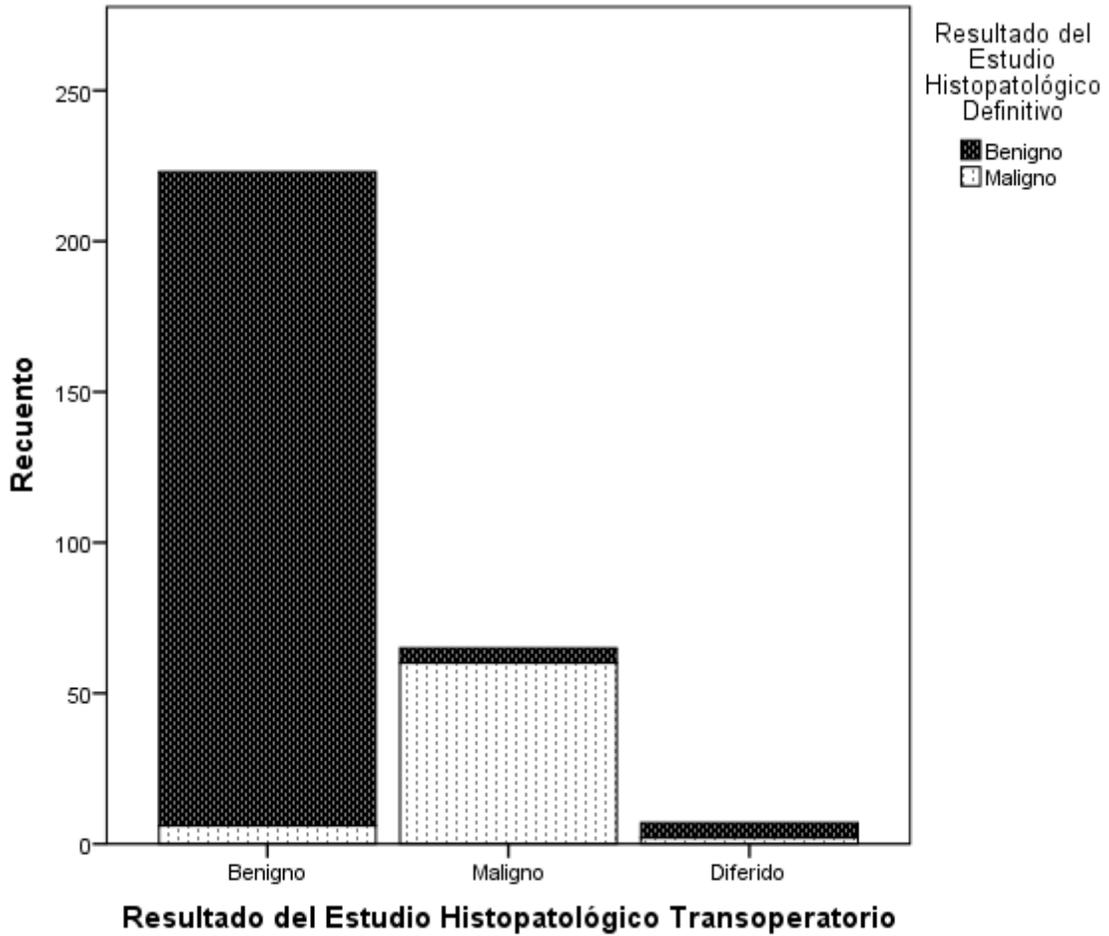


Figura 7. Distribución de casos según el resultado del estudio transoperatorio y definitivo en ovario.

En los tumores de ovario, la edad promedio de las pacientes con tumores benignos fue de 42.0 años (13 a 94 años) y de 49.0 años en las pacientes con tumores malignos (13 a 83 años), esta diferencia es estadísticamente significativa mediante la prueba t de Student para muestras independientes ($t = -3.710$ $p \leq 0.001$).

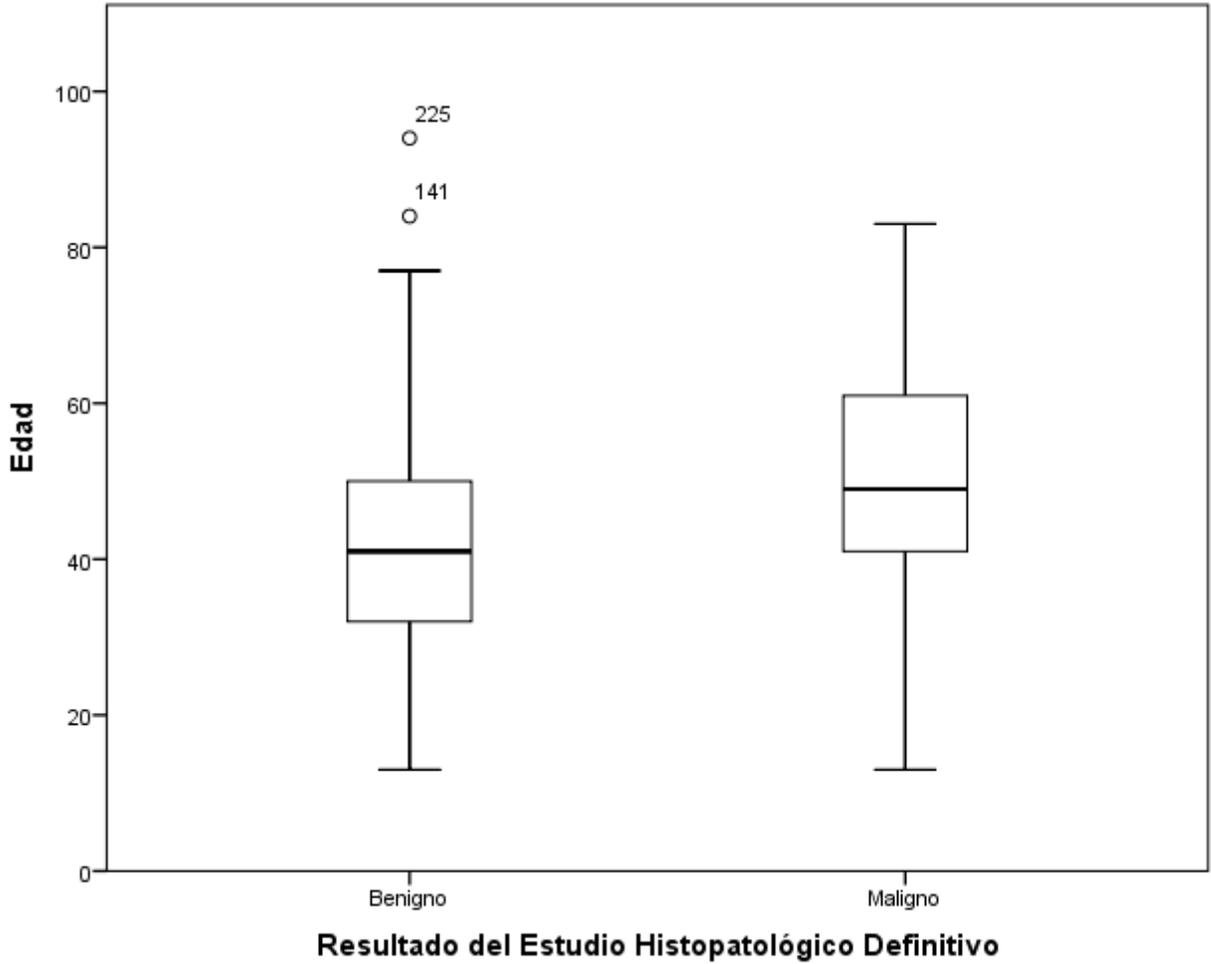


Figura 8. Diagramas de caja para la diferencia de medias de edad según la malignidad del tumor de ovario.

Certeza del Estudio Histopatológico Transoperatorio en Tumores de Ovario

Se construyó la tabla de contingencia 2 x 2 con los datos obtenidos respecto a la presencia o ausencia de malignidad en el estudio transoperatorio y en el estudio definitivo para los tumores de ovario, observándose un total de 288 casos, 60 verdaderos positivos, 217 verdaderos negativos, 5 falsos positivos y 6 falsos negativos. Mediante la prueba de χ^2 se determinó que las diferencias entre las tasas de verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos en la tabla de 2 x 2 son estadísticamente significativas ($\chi^2 = 228.2, p \leq 0.001$) (Ver Tabla 3).

		Estudio definitivo		
		Maligno	Benigno	Totales
Estudio transoperatorio	Maligno	60	5	65
	Benigno	6	217	223
	Totales	66	222	288

Tabla 3. Tabla 2 x 2 tumores de ovario.

La tasa de falsos positivos (error tipo I) fue de 0.022 (2.2%), la tasa de falsos negativos (error tipo II) fue de 0.092 (9.2%). La sensibilidad del estudio histopatológico transoperatorio en los tumores de ovario para la detección de malignidad resultó de 0.909 (0.806 – 0.963 IC 95%), la especificidad de 0.977 (0.945 – 0.991 IC 95%), el valor predictivo positivo fue de 0.923 (0.822 – 0.971 IC 95%), y el valor predictivo negativo de 0.973 (0.939 – 0.989 IC 95%). El cociente de probabilidad positivo convencional fue de 40.4 (16.9 – 96.3 IC 95%) y ponderado a la prevalencia de malignidad (0.231) fue de 12.0 (5.2 – 27.9 IC 95%). El cociente de probabilidad negativo convencional fue de 0.09 (0.04 – 0.20 IC 95%) y ponderado a la prevalencia de malignidad (0.231) fue de 0.03 (0.01 – 0.06 IC 95%). La precisión (valor global de la prueba) fue de 0.962 (0.923 – 0.983 IC 95%).

Discusión

El estudio transoperatorio juega un papel de gran importancia en el manejo de la enfermedad neoplásica de mama y ovario. Diversos autores han analizado la precisión o concordancia diagnóstica del estudio transoperatorio con el estudio definitivo en parafina, demostrándose su utilidad a pesar de la heterogeneidad metodológica observada. (20). En nuestro país, el presente estudio es el primero que analiza la certeza del estudio histopatológico transoperatorio para el diagnóstico de malignidad en los tumores de mama y de ovario, en relación con el estándar de oro reconocido (estudio histopatológico definitivo).

Cáncer de Mama

Respecto a las series reportadas en la literatura (19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 y 31), el número de casos (n=521) analizados en nuestro estudio es aceptable, rebasando el número muestral de 100 que se había calculado previamente; se empleó un periodo de observación de un año en forma retrospectiva haciendo uso de los diversos registros y bases de datos hospitalarios. El tipo de muestreo secuencial simple se justificó considerando los intereses de la investigación y la necesidad de incluir a la casi totalidad de casos presentados durante el periodo de estudio.

La tasa de diferimiento (2.7%) se ubicó dentro de las más bajas en relación a las reportadas por otros autores (0 a 8%). Debido a la heterogeneidad metodológica de los estudios reportados en la literatura no es posible comparar la totalidad de los parámetros de certeza diagnóstica calculados en esta investigación (Precisión o Valor global de la prueba, Sensibilidad, Especificidad, Tasa de falsos positivos, Tasa de falsos negativos, Valor predictivo positivo, Valor predictivo negativo, Cociente de probabilidad positivo y Cociente de probabilidad negativo), para ello, se construyó una tabla donde se resumen los valores informados en otros estudios y se calculó mediante fórmulas convencionales aquellos valores faltantes si era plausible (Ver Tabla 4).

Se puede observar que la precisión o valor global del estudio histopatológico transoperatorio en los tumores de mama para la detección de malignidad es de 96.5%, uno de los más altos reportados en la literatura. La sensibilidad, de 93.9% aunque es una de las más bajas se encuentra en un rango aceptable para permitir una detección adecuada de casos de malignidad. Por el contrario, y como lo han reportado otros autores, la especificidad del estudio histopatológico transoperatorio es muy alta, 99.6% (96.4 a 100%) lo que hace de esta prueba un método de gran valor para descartar casos de malignidad. La tasa de falsos positivos (0.4%) fue mucho menor que la tasa de falsos negativos (6.1%), también consistente con los reportes de otros autores, esto permite establecer que la interacción de las diversas fuentes de error en el estudio histopatológico transoperatorio conllevan a una subestimación de la malignidad de algunas lesiones (falsos negativos). El valor predictivo positivo fue muy alto (99.6%) por lo que puede señalarse que un individuo enfermo tiene una posibilidad

cercana al 100% de tener un resultado positivo; el valor predictivo negativo de 96.1% es suficiente para establecer que un individuo sano tendrá una posibilidad muy alta de tener un resultado negativo aunque la eficiencia de la prueba es menor en este sentido respecto al diagnóstico de individuos enfermos; cabe señalar que hasta el momento solo en un estudio previo se han reportado estos valores en forma similar a la nuestra.

Los cocientes de probabilidad positivo y negativo, que pueden reportarse de manera convencional o ponderada a la prevalencia de la enfermedad conocida (en este caso malignidad) son dos mediciones de uso reciente para establecer la utilidad y eficacia de una prueba diagnóstica. En teoría, cualquier individuo que pertenezca a la población de estudio (en este caso mujeres de cualquier edad con un tumor de mama) tiene una probabilidad pre-prueba de padecer la enfermedad en estudio (malignidad), tras someterse a la prueba en estudio, el cociente de probabilidad positivo resulta ser un factor igual o mayor que 1 que incrementará de acuerdo a su valor la probabilidad de que el resultado en cuestión sea positivo y se tenga la enfermedad (probabilidad post-prueba); en forma contraria, el cociente de probabilidad negativo es un factor igual o menor que 1 que incrementará de acuerdo a su valor la probabilidad de que el resultado en cuestión sea negativo (probabilidad post-prueba). Las pruebas cuyos cocientes de probabilidad (positivos o negativos) se acercan a 1 no son útiles ya que mantienen la probabilidad pre-prueba y post-prueba en valores similares; por el contrario, aquellas pruebas con cocientes de probabilidad (positivos y negativos) alejados del 1 serán de mayor utilidad incluso para considerarlas pruebas de tamizaje. En este caso, considerando que la prevalencia de malignidad en los tumores de mama fue de 55.3%, la probabilidad pre-prueba es de 0.553, los momios de malignidad pre-prueba son de 1.24 que multiplicado por el cociente de probabilidad positivo (264) es igual a 326.6 (momios de malignidad post-prueba), siendo la probabilidad post-prueba de 0.996; es decir que la probabilidad pre-prueba de malignidad de un tumor de mama de 55.3% se incrementa a 99.6% tras realizar el estudio.

Estudio	N	Dif.	P	S	E	TFP	TFN	VPP	VPN	LR+	LR-	Conc	Disc
Prey et al.	4057	1.7%	91.5%	ND	ND	0.15%	ND	ND	ND	ND	ND	91.5%	6.8%
Hanzal et al.	432	3.47%	96.53%	97.45%	100%	0	2.55%	ND	ND	<i>INF</i>	<i>0.03</i>	96.5%	<i>3.47%</i>
De Roa et al.	510	4.90%	93.13%	<i>99.8%</i>	<i>98.3%</i>	0.19%	1.72%	ND	ND	<i>525</i>	<i>0.02</i>	93.1%	<i>1.97%</i>
Cheng et al.	181	8%	55%	<i>99.4%</i>	<i>96.4%</i>	0.6%	3.6%	ND	ND	<i>165</i>	<i>0.04</i>	55%	<i>37%</i>
Dorel et al.	791	1%	95%	87.69%	100%	<i>0</i>	<i>4.9%</i>	ND	ND	<i>INF</i>	<i>0.05</i>	95%	4%
Stolnicu et al.	2177	7%	ND	94%	99%	0.08%	2.26%	ND	ND	<i>1175</i>	<i>0.02</i>	ND	ND
Bellolio et al.	337	0%	ND	99.93%	100%	0	0.59%	100%	96.1%	<i>INF</i>	<i>0.01</i>	ND	ND
Alanis et al.	521	2.7%	96.5%	93.9%	99.6%	0.4%	6.1%	99.6%	92.9%	264	0.08	ND	ND

Tabla 4. Tabla comparativa de los estudios de sensibilidad y especificidad en tumores de mama.

N.- número de casos, Dif.- tasa de diferimiento, P.- precisión, certeza o valor global de la prueba, S.- sensibilidad, E.- especificidad, TFP.- tasa de falsos positivos, TFN.- tasa de falsos negativos, VPP.- valor predictivo positivo, VPN.- valor predictivo negativo, LR+.-

cociente de probabilidad positivo, LR.- cociente de probabilidad negativo, Conc.- concordancia, Disc.- discordancia. ND.- no determinado, INF.- infinito, Cursiva y subrayado.- valor no reportado en estudio original, calculado por fórmulas convencionales.

Tumores de Ovario

El número de casos (n=295) analizados en nuestro estudio fue también aceptable, rebasando el número muestral de 58 que se había calculado previamente; el muestreo secuencial simple se justificó también considerando los intereses de la investigación y la necesidad de incluir a la casi totalidad de casos presentados durante el periodo de estudio.

La tasa de diferimiento (2.4%) es muy similar a las reportadas en la literatura (32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 y 45), aunque este dato no es considerado en la mayor parte de los estudios. Del mismo modo que en los tumores de mama la heterogeneidad metodológica de los estudios reportados en la literatura impide comparar la totalidad de los parámetros de certeza diagnóstica calculados en esta investigación (Precisión o Valor global de la prueba, Sensibilidad, Especificidad, Tasa de falsos positivos, Tasa de falsos negativos, Valor predictivo positivo, Valor predictivo negativo, Cociente de probabilidad positivo y Cociente de probabilidad negativo), con lo que se construyó una tabla donde se resumen los valores informados en otros estudios y se calcularon mediante fórmulas convencionales aquellos valores faltantes según fuera factible.

La precisión o valor global del estudio histopatológico transoperatorio en los tumores de mama para la detección de malignidad es de 96.2%, que se encuentra en el rango reportado en la literatura (84.7 a 98.2%). La sensibilidad, de 90.9% aunque es una de las más bajas se encuentra en un rango adecuado para permitir la detección de casos de malignidad. Por el contrario, y como lo han reportado otros autores, la especificidad del estudio histopatológico transoperatorio es considerablemente alta, 97.7% (92.8 a 100%) lo que al igual que en el caso de los tumores de mama, hace de esta prueba un método de gran valor para descartar casos de malignidad. La tasa de falsos positivos (2.2%) fue la más alta de todas las reportadas en la literatura (0 a 2.2%), esto posiblemente a que en otros estudios los autores agruparon a los sujetos de la muestra de acuerdo al grupo histológico del tumor y otros excluyeron a los tumores *borderline* del grupo de tumores malignos; aun así, la tasa de falsos positivos es baja respecto a la de falsos negativos (9.2%), también consistente con los reportes de otros autores, por lo que puede concluirse que las diversas fuentes de error en el estudio histopatológico transoperatorio conducen a la subestimación de la malignidad de algunas lesiones (falsos negativos) más que sobreestimarla.

El valor predictivo positivo fue de 92.3%, dentro de los más bajos reportados en la literatura (92.3 a 100%) mientras que el valor predictivo negativo fue muy alto, de 97.3% (89.4 a 97.3%) por lo que en esta prueba un individuo sano tendrá una posibilidad mayor de tener un resultado negativo que un individuo enfermo de tener un resultado positivo.

Considerando que la prevalencia de malignidad en los tumores de ovario fue de 23.1%, la probabilidad pre-prueba es de 0.231, los momios de malignidad pre-prueba son de 0.3 que multiplicado por el cociente de probabilidad positivo (12) es igual a 3.6 (momios de malignidad post-prueba), siendo la probabilidad post-prueba de 0.782; es decir que la probabilidad pre-prueba de malignidad de un tumor de mama de 23.1% se incrementa a 78.3% tras realizar el estudio.

Estudio	N	Dif.	P	S	E	TFP	TFN	VPP	VPN	LR+	LR-	Conc	Disc
Scurry et al.	203	2.0%	ND	ND	ND	0.5%	1.0%	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Twaalfhoven et al.	946	ND	ND	83.5%	92.8%	0.10%	1.3%	ND	ND	<u>835</u>	<u>0.01</u>	ND	ND
Obiakor et al.	311	ND	93.8%	86%	100%	<u>0%</u>	<u>14%</u>	100%	95.3%	<i>INF</i>	<u>0.14</u>	93.8%	3.5%
Rose et al.	383	ND	ND	92.5%	97.9%	<u>2.1%</u>	<u>7.5%</u>	99.1%	ND	<u>44</u>	<u>0.08</u>	92.7%	<u>7.3%</u>
Cuello et al.	842	ND	98.2%	92.6%	99.2%	<u>0.8%</u>	<u>7.4%</u>	96.7%	97.9%	<u>115</u>	<u>0.07</u>	98.2%	<u>1.8%</u>
Pinto et al.	243	ND	94%	93%	99%	0.41%	5.3%	ND	ND	<u>226</u>	<u>0.05</u>	94%	<u>6%</u>
Maheshwari et al.	217	3.2%	91.2%	93.5%	98.3%	1.7%	6.5%	ND	ND	<u>55</u>	<u>0.07</u>	91.2%	<u>8.8%</u>
Tempfer et al.	96	ND	71.9%	75%	ND	ND	ND	94.5%	ND	ND	ND	71.9%	<u>28.1%</u>
Rakhshan et al.	282	ND	95.7%	92%	ND	ND	<u>8%</u>	ND	ND	ND	ND	95.7%	<u>4.3%</u>
Gorisek et al.	131	ND	84.7%	89%	100%	0	15.3%	ND	ND	<i>INF</i>	<u>0.15</u>	84.7%	<u>15.3%</u>
Pavlakis et al.	932	ND	ND	87.66%	100%	<u>0</u>	<u>12.4%</u>	ND	ND	<i>INF</i>	<u>0.12</u>	ND	ND
Crooss et al.	1439	ND	ND	91.2%	98.6%	<u>1.4%</u>	<u>8.8%</u>	ND	ND	<u>65</u>	<u>0.09</u>	ND	ND
Toneva et al.	66	ND	89.4%	85.4%	100%	<u>0</u>	<u>14.6%</u>	100%	89.4%	<i>INF</i>	<u>0.15</u>	89.4%	<u>10.6%</u>
Alanis et al.	295	2.4%	96.2%	90.9%	97.7%	2.2%	9.2%	92.3%	97.3%	12	0.03	96.2%	3.8%

Tabla 5. Tabla comparativa de los estudios de sensibilidad y especificidad en tumores de ovario.

N.- número de casos, Dif.- tasa de diferimiento, P.- precisión, certeza o valor global de la prueba, S.- sensibilidad, E.- especificidad, TFP.- tasa de falsos positivos, TFN.- tasa de falsos negativos, VPP.- valor predictivo positivo, VPN.- valor predictivo negativo, LR+.- cociente de probabilidad positivo, LR-.- cociente de probabilidad negativo, Conc.- concordancia, Disc.- discordancia. ND.- no determinado, INF.- infinito, Cursiva y subrayado.- valor no reportado en estudio original, calculado por fórmulas convencionales.

Conclusiones

Este es el primer estudio en México que determina y analiza la certeza del estudio histopatológico transoperatorio en el diagnóstico de malignidad en los tumores de mama y ovario.

Se determinó una prevalencia de malignidad de 55.3% en los tumores de mama y de 23.1% en los tumores de ovario. La tasa de diferimiento fue de 2.7% en los tumores de mama y de 2.4% en los tumores de ovario.

El estudio histopatológico transoperatorio mostró una precisión de 96.5%, sensibilidad de 93.9%, especificidad 99.6%, valor predictivo positivo 99.6%, valor predictivo negativo de 92.9% y cociente de probabilidad positivo de 264 en el diagnóstico de malignidad en los tumores de mama.

En los tumores de ovario, la precisión del estudio histopatológico transoperatorio fue de 96.2%, la sensibilidad de 90.9%, la especificidad 97.7%, el valor predictivo positivo 92.3%, el valor predictivo negativo de 97.3% y el cociente de probabilidad positivo de 12 para el diagnóstico de malignidad.

Estos valores permiten concluir que la certeza del estudio histopatológico transoperatorio posee un nivel adecuado para establecer la presencia o ausencia de malignidad en los tumores de mama y ovario y permitir la adecuada toma de decisiones quirúrgicas.

Referencias bibliográficas

- (1) Gal AA. The 100-year anniversary of the description of the frozen section procedure. JAMA 2005; 294: 3135-7.
- (2) Wilson LB. A method for the rapid preparation of fresh tissues for the microscope. JAMA 1905; 45: 1737.
- (3) Lechago J. The frozen section: pathology in the trenches. Arch Pathol Lab Med 2005; 129: 1529-31.
- (4) Caire G, Saucedo S, Esparza J. Mortalidad por cáncer mamario como etapa inicial para el estudio de factores de riesgo nutricios en mujeres de Sonora.[Consultado en septiembre 2012]. Disponible en:
http://www.ciad.mx/boletin/mayjun05/Cancer_Mamario.pdf
- (5) Organización Mundial de la Salud. OMS Nota descriptiva No, 297: Cáncer. Febrero de 2011.[Consultado en septiembre 2012]. Disponible en:
<http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index.html>
- (6) Organización Mundial de la Salud. Carga Mundial de Morbilidad, 2004.Ginebra, 2008. [Consultado en septiembre 2012].Disponible en:
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
- (7) Mathers CD, Lopez AD, Murray CJL. The burden of disease and mortality by condition: data, methods, and results for 2001. New York: Oxford University Press, 2006:45-93
- (8) De la Vara E, Palacio LS, et al. Perfil epidemiológico de la mortalidad en el sureste de México, 1980-2008. México: INSP, 2011.
- (9) IARC. World cancer report 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008.
- (10) Lacey JV Jr, Kreimer AR, et al. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort. BMC Cancer 2009;9: 84.
- (11) García JE, Gloria LE. Mortalidad por causas y ganancias de vida en los últimos veinticinco años. En: La situación demográfica de México, México, 2006:27.
- (12) Aguayo G, Jiménez LM, et al. Mortalidad por cáncer de mama. Tendencia y distribución geográfica, 1981-2001. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2008;46(4):367-374.
- (13) Palacio LS, Lazcano E, Allen B, Hernández M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. Salud Publica Mex 2009;51 supl 2:S208-S219.
- (14) Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics 2010. CA Cancer J Clin 2010;60(5):277-300.

- (15) Dawood S, Broglio K, Gonzalez AM, et al. Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(30):4891-4898.
- (16) Lester SC. The Breast. En: Kumar B, Abbas AK, Fausto N, Aster J (eds). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. EUA: Saunders Elsevier, 2009.
- (17) American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2009*. American Cancer Society. [Consultado en septiembre 2012]. Disponible en: <http://www.cancer.org/downloads/STT/500809web.pdf>
- (18) Ellenson LH, Pirog EC. The Female Genital Tract. En: Kumar B, Abbas AK, Fausto N, Aster J (eds). *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. EUA: Saunders Elsevier, 2009.
- (19) Kagali VA. The role and limitations of frozen section diagnosis of a palpable mass in the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1983;156(2):168-70.
- (20) Laucirica R. Intraoperative assessment of the breast: guidelines and potential pitfalls. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129(12):1565-74.
- (21) Esteban JM, Zaloudek C, Silverberg SG. Intraoperative diagnosis of breast lesions. Comparison of cytologic with frozen section technics. *Am J Clin Pathol*. 1987;88(6):681-8.
- (22) Prey MU, Vitale T, Martin SA. Guidelines for practical utilization of intraoperative frozen sections. *Arch Surg* 1989;124(3):331-5.
- (23) Hanzal E, Gitsch G, Joura E, et al. The value of intraoperative rapid biopsy study in diagnosis of breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1992;52(3):161-4.
- (24) De Rosa G, Boschi R, Boscaino A, et al. Intraoperative cytology in breast cancer diagnosis: comparison between cytologic and frozen section techniques. *Diagn Cytopathol* 1993;9(6):623-31.
- (25) Cheng L, Al-Kaisi NK, Liu AY, et al. The results of intraoperative consultations in 181 ductal carcinomas in situ of the breast. *Cancer* 1997;80(1):75-9.
- (26) Guski H, Winzer KJ, Aldinger HU, et al. Possibilities and limits of diagnostic frozen section in breast carcinoma. *Zentralbl Chir* 1998;123 Suppl 5:19-22.
- (27) Dorel-LeTheo M, Dales JP, Garcia S, et al. Accuracy of intraoperative frozen section diagnosis in non palpable breast lesions: a series of 791 cases, *Bull Cancer* 2003;90(4):357-62.
- (28) Stolnicu S, Rădulescu D, Pleșea IE, et al. The value of intraoperative diagnosis in breast lesions. *Rom J Morphol Embryol* 2006;47(2):119-23.
- (29) Bellolio J E, Guzmán G P, Orellana C J, et al. Diagnostic value of frozen section biopsy during surgery for breast lesions or neoplasms. *Rev Med Chil* 2009;137(9):1173-8.
- (30) Sawai T, Goto K, Watanabe M, et al. Constructing a local district telepathology network in Japan. Diagnosis of intraoperative frozen sections via telepathology over an

- integrated service digital network and the National Television Standard Committee System. *Anal Quant Cytol Histol* 1999;21(1):81-4.
- (31) Terpe HJ, Müller W, Liese A, et al. Frozen section telepathology in the clinical routine of a breast cancer center. *Pathologie* 2003;24(2):150-3.
- (32) Cruz L, Cruz LN, Simón EG. Correlación diagnóstica entre biopsias por aspiración con aguja fina, estudio histopatológico transoperatorio, estudio histopatológico definitivo de tumores de mama. *Rev Esp Med Quir* 2011; 16(2): 61-66.
- (33) Scurry JP, Sumithran E. An assessment of the value of frozen sections in gynecological surgery. *Pathology* 1989;21(3):159-63.
- (34) Twaalfhoven FC, Peters AA, Trimboos JB, et al. The accuracy of frozen section diagnosis of ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1991;41(3):189-92.
- (35) Obiakor I, Maiman M, Mittal K, et al. The accuracy of frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol* 1991;43(1):61-3.
- (36) Rose PG, Rubin RB, Nelson BE, et al. Accuracy of frozen-section (intraoperative consultation) diagnosis of ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(3):823-6.
- (37) Cuello M, Galleguillos G, Zárate C, et al. Frozen-section biopsy in ovarian neoplasm diagnosis: diagnostic correlation according to diameter and weight in tumors of epithelial origin. *Rev Med Chil* 1999;127(10):1199-205.
- (38) Pinto PB, Andrade LA, Derchain SF. Accuracy of intraoperative frozen section diagnosis of ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2001;81(2):230-2.
- (39) Geomini P, Bremer G, Kruitwagen R, Mol BW. Diagnostic accuracy of frozen section diagnosis of the adnexal mass: a metaanalysis. *Gynecol Oncol* 2005;96(1):1-9.
- (40) Maheshwari A, Gupta S, Kane S, et al. Accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasms: experience at a tertiary oncology center. *World J Surg Oncol* 2006 24;4:12.
- (41) Tempfer CB, Polterauer S, Bentz EK, et al. Accuracy of intraoperative frozen section analysis in borderline tumors of the ovary: a retrospective analysis of 96 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2007;107(2):248-52.
- (42) Rakhshan A, Zham H, Kazempour M. Accuracy of frozen section diagnosis in ovarian masses: experience at a tertiary oncology center. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280(2):223-8.
- (43) Gorisek B, Stare MR, Krajnc I. Accuracy of intra-operative frozen section analysis of ovarian tumours. *J Int Med Res* 2009;37(4):1173-8.
- (44) Pavlakis K, Messini I, Vrekoussis T, et al. Intraoperative assessment of epithelial and non-epithelial ovarian tumors: a 7-year review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30(6):657-60.
- (45) Cross PA, Naik R, Patel A, et al. Intra-operative frozen section analysis for suspected early-stage ovarian cancer: 11 years of Gateshead Cancer Centre experience. *BJOG* 2012;119(2):194-201.

- (46) Toneva F, Wright H, Razvi K. Accuracy of frozen section in the diagnosis of ovarian tumours. *J Obstet Gynaecol* 2012;32(5):479-82.
- (47) Malhotra RK, Indrayan A. Simple nomogram for estimating sample size for sensitivity and specificity of medical tests. *Indian J Ophthalmol*. 2010;58:519-22.
- (48) Buderer NM. Statistical methodology: Incorporating the prevalence of disease into the sample size calculation for sensitivity and specificity. *Acad Emerg Med*. 1996;3:895-900.

Anexos

Diagnósticos Histopatológicos en Tumores de Mama

Tumores Benignos

DIAGNÓSTICO	N	%
CAMBIOS FIBROQUÍSTICOS	88	37.77
FIBROADENOMA	77	33.05
HIPERPLASIA DUCTAL	14	6.01
MASTITIS AGUDA Y CRONICA	11	4.72
PAPILOMA INTRADUCTAL	10	4.29
FIBROSIS Y ADENOSIS	5	2.15
TUMOR PHYLLODES BENIGNO	5	2.15
ADENOSIS	5	2.15
ECTASIA DUCTAL	4	1.72
ADENOLIPOMA	4	1.72
FIBROADENOMA COMPLEJO	3	1.29
ADENOMA TUBULAR	2	0.86
TEJIDO FIBROADIPOSO	2	0.86
CAMBIOS POSTRATAMIENTO	1	0.42
HAMARTOMA	1	0.42
TEJIDO ADIPOSO	1	0.42
TOTAL	233	100

Tumores malignos

DIAGNÓSTICO	N	%
CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	164	56.94
CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE	68	23.61

CARCINOMA TUBULAR INFILTRANTE	9	3.13
CARCINOMA TÚBULOLOBULILLAR INFILTRANTE	8	2.77
CARCINOMA DUCTAL IN SITU	6	2.08
CARCINOMA INFILTRANTE MIXTO	4	1.39
CARCINOMA MIXTO DE LA MAMA	3	1.04
CARCINOMA CRIBIFORME INFILTRANTE	3	1.04
CARCINOMA MUCINOSO INFILTRANTE	3	1.04
CARCINOMA INTRADUCTAL	2	0.69
CARCINOMA PAPILAR INVASOR	2	0.69
TUMOR PHYLLODES MALIGNO	2	0.69
CARCINOMA APÓCRINO INFILTRANTE	2	0.69
ADENOMIOEPITELIOMA TUBULAR	1	0.35
CARCINOMA APÓCRINO INTRADUCTAL	1	0.35
CARCINOMA INFILTRANTE	1	0.35
CARCINOMA INFILTRANTE METAPLÁSICO	1	0.35
CARCINOMA INFILTRANTE MICROPAPILAR	1	0.35
CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU	1	0.35
CARCINOMA MEDULAR INFILTRANTE	1	0.35
CARCINOMA MEDULAR TÍPICO	1	0.35
CARCINOMA METAPLÁSICO	1	0.35
CARCINOMA PAPILAR SEROSO	1	0.35
CARCINOMA POCO DIFERENCIADO	1	0.35
TUMOR MALIGNO CON DIFERENCIACIÓN SARCOMATOSA	1	0.35
TOTAL	288	100

Diagnósticos Histopatológicos en Tumores de Ovario

Tumores Benignos

DIAGNÓSTICO	N	%
CISTADENOMAS	101	44.49
CISTADENOMA SEROSO	63	27.75
CISTADENOMA MUCINOSO	21	9.25
CISTADENOFIBROMA SEROSO	8	3.52
CISTADENOFIBROMA	4	1.76
CISTADENOFIBROMA MUCINOSO	1	0.44
CISTADENOFIBROMA SEROSO PAPILAR	1	0.44
CISTADENOMA FIBROSO	1	0.44
CISTADENOMA PAPILAR SEROSO	1	0.44
CISTADENOMA SEROSO PAPILAR	1	0.44
QUISTE ENDOMETRIÓSSICO	58	25.55
TERATOMA QUÍSTICO MADURO	30	13.22
OOFORITIS AGUDA / CRÓNICA	5	2.23
ABSCESO OVARICO / ABSCESO TUBO-OVÁRICO	4	1.76
CUERPO LÚTEO	4	1.76
QUISTE FOLICULAR	4	1.76
FIBROMA	3	1.32
EMBARAZO ECTÓPICO / TUBARIO ROTO	2	0.88
QUISTE HEMORRÁGICO	2	0.88
TUMOR DE BRENNER	2	0.88
ADENOMIOMA	1	0.44
CÁPSULA DE QUISTE	1	0.44
FIBROLEIOMIOMA	1	0.44
HIDROSALPINX	1	0.44

PARED DE ABSCESO	1	0.44
PARED QUISTICA CON NECROSIS TIPO TUBERCULOSIS	1	0.44
PSEUDOMIXOMA PERITONEAL	1	0.44
QUISTE MESOTELIAL	1	0.44
QUISTE SIMPLE DOMINANTE	1	0.44
SALPINGOOFORITIS AGUDA Y CRONICA FIBRINOPURULENTA	1	0.44
TEJIDO FIBROMUSCULAR CON INFLAMACION CRONICA	1	0.44
TUMOR MUCINOSO BENIGNO	1	0.44
TOTAL	227	100

Tumores Malignos

DIAGNÓSTICO	N	%
<i>TUMORES EPITELIO-ESTROMALES (ADENOCARCINOMA)</i>	40	58.83
CISTADENOCARCINOMA ENDOMETROIDE	15	22.06
CISTADENOCARCINOMA PAPILAR SEROSO	14	20.59
ADECOCARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS	5	7.36
CISTADENOCARCINOMA MUCINOSO	4	5.88
ADENOCARCINOMA SEROSO	2	2.94
<i>TUMORES BORDERLINE</i>	12	17.65
TUMOR MUCINOSO BORDERLINE	6	8.83
TUMOR PAPILAR SEROSO BORDERLINE	4	5.88
CISTADENOFIBROMA PAPILAR SEROSO BORDERLINE	1	1.47

TUMOR SEROSO BORDERLINE	1	1.47
TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES	9	13.24
DISGERMINOMA	2	2.94
TERATOMA MADURO MONODÉRMICO	1	1.47
TERATOMA MONODÉRMICO ESPECIALIZADO	1	1.47
TERATOMA QUÍSTICO MADURO BILATERAL	1	1.47
TERATOMA QUÍSTICO MALIGNO	1	1.47
TERATOMA INMADURO	1	1.47
TUMOR GERMINAL MALIGNO MIXTO	1	1.47
TUMOR DEL SACO VITELINO	1	1.47
TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA	2	2.94
TUMOR MIXTO MÜLLERIANO MALIGNO	2	2.94
CARCINOMA EPIDERMOIDE NO QUERATINIZANTE	1	1.47
SARCOMA ENDOMETRIAL	1	1.47
TUMOR DE BRENNER	1	1.47
TOTAL	68	100

Sistema de Gradación en Cáncer de Mama Invasor (Bloom y Richardson)

<i>Sistema de Gradación en Cáncer de Mama Invasor (Bloom y Richardson) (16)</i>			
<i>Característica</i>	<i>Calificación</i>		
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
<i>Formación de túbulos</i>	>75%	10 a 75%	<10%
<i>Cuenta de mitosis</i>	<7	7 a 12	>12
<i>Tamaño nuclear</i>	Casi normal	Variación moderada	Variación marcada
<i>Pleomorfismo</i>	Variación pequeña	Variación moderada	Variación marcada

Grado I si la calificación es de 3 a 5, Grado II si la calificación es 6 o 7 y Grado III si es 8 o 9

Tipos Histológicos del Cáncer de Mama y el Cáncer de Ovario

Cáncer de Mama (16)
<i>Adenocarcinoma</i>
Carcinoma Ductal <i>in situ</i>
Carcinoma lobular <i>in situ</i>
Carcinoma lobular infiltrante
Carcinoma medular
Carcinoma mucinoso
Carcinoma tubular
Carcinoma papilar
<i>Cáncer de mama metaplásico</i>
Carcinoma células vástago
Carcinosarcoma
Carcinoma de células escamosas de origen ductal
Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma con metaplasia seudosarcomatosa
Carcinoma productor de matriz
<i>Enfermedad de Paget (adenocarcinoma del complejo pezón-areola)</i>

Cáncer de ovario (16)
<i>Tumores epiteliales</i>
Seroso
Endometroide
Mucinoso
De Células Claras
De Brenner
<i>Tumores estromales de los cordones sexuales</i>
<i>Tumores de células germinales</i>
<i>Tumores metastásicos de ovario</i>
<i>Carcinoma peritoneal primario con afección ovárica</i>

Hoja de Recolección de Datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
 HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y ONBSTETRICIA NÚMERO 3
 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO EN TUMORES DE MAMA Y OVARIO

DATOS GENERALES				
		<i>NOMBRE:</i>		
		<i>EDAD:</i>		
		<i>NSS:</i>		
		<i>FECHA DE RECOLECCIÓN:</i>		
		<i>DIAGNÓSTICO CLÍNICO:</i>		
ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO			Maligno o Benigno	CÓDIGO (1 / 0)
TRANSOPERATORIO	<i>FECHA DE ESTUDIO</i>			
	<i>RESULTADO HISTOPATOLÓGICO</i>			
DEFINITIVO	<i>FECHA DE ESTUDIO</i>			
	<i>RESULTADO HISTOPATOLÓGICO</i>			

Cálculo del Tamaño de la Muestra

