



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No. 3
“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES
SÁNCHEZ”

“SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO
TRANSOPERATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS TUMORES
LIMÍTROFES DEL OVARIO”

R-2018-3504-018

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

Presenta:

Dr. JHAZIEL RAMÍREZ ORTEGA

Residente de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia

Investigador responsable:

Dra. Nelly Judith González López

Investigador asociado:

Dr. Marco Antonio Torres Rosas



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

Sin duda este momento es especial por la culminación de una etapa de formación en mi carrera profesional. Este trabajo refleja el esfuerzo dedicado día y noche durante cuatro largos años de residencia médica y otros más para obtener los resultados de un trabajo de investigación que representa de manera muy concisa el conocimiento y habilidades adquiridos para obtener el grado de especialista en Ginecología y Obstetricia. No obstante, toda esta dedicación, determinación y esmero no hubiera sido posible sin el apoyo de innumerables personas que estuvieron presentes a mi alrededor.

Agradezco profunda y eternamente a mi familia, en especial a mi madre, Martha Ortega, quien a través de los años me ha forjado una disciplina y carácter invaluable, me ha enseñado muchas cosas no sólo ahora que presento este trabajo, ni en el transcurso de esta etapa de formación, sino a través de toda mi vida. Me ha inculcado valores que hoy en día a veces resulta difícil encontrar, honestidad, tolerancia, confianza, disciplina, justicia, perseverancia, amistad, respeto, honor, amor, y que me han servido y servirán, no sólo para ejercer con profesionalismo esta especialidad, sino para conducirme con rectitud en el diario acontecer de la vida. Gracias por tu infinito amor mamá. Agradezco mucho a mis hermanos, Josimar y Adriana, y también a Flor, quienes a pesar de las dificultades, al igual que mi madre, creyeron incondicionalmente en mí, recibí de ellos su apoyo y aliento para no desistir, pero sobretodo fueron en todo momento mi fuente de inspiración y fortaleza. Hoy y siempre muchas gracias. Los amo.

Por supuesto, no podían faltar aquellas personas que además de alentarme a esforzarme cada día, tuvieron la paciencia suficiente para compartir sus valiosos conocimientos y experiencia con el afán de formar un mejor profesionalista para servir a la sociedad, de forjarme y de enseñarme los pormenores de esta bella especialidad, pero sobretodo de mantener el sentido humanístico que le da significado a la medicina. Estoy eternamente agradecido con todos ustedes

maestros y en especial gracias a mi asesora de tesis quien me apoyó activamente para culminar este trabajo de investigación. A mis compañeros y conocidos, también muchas gracias.

De igual manera, agradezco a todas aquellas personas que nunca dejaron de creer en mí, que siempre me otorgaron su confianza y respaldo para continuar adelante, que fueron fieles testigos de todo el camino recorrido para llegar a tan importante logro y que hoy, a mi lado, los hago victoriosos. En ellos incluyo a innumerables amigos, no acabaría por mencionar a todos aquí, pero saben que los llevaré siempre en mi corazón y recuerdo.

“Por mi raza hablará el espíritu”

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Alumno de tesis (Investigador asociado no adscrito al IMSS).

1. Jahaziel Ramírez Ortega, médico residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.

Matricula: 99168740

Domicilio: UMAE Hospital de Ginecología y obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional La Raza, Av. Vallejo esq. Antonio Valeriano s/n, colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990

Teléfono: 57245900, correo electrónico: wolfroid@hotmail.com

Investigador responsable

2. Nelly Judith González López. Médico de Base, Ginecóloga Obstetra, Adiestramiento en Servicio de Gineco-Oncología, Maestría en Ciencias de la Salud. Adscrita al Servicio Oncología Quirúrgica.

Matricula: 9939296

Domicilio: UMAE Hospital de Ginecología y obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional La Raza, Domicilio: Av. Vallejo esq. Antonio Valeriano s/n. Colonia "La Raza" Delegación Azcapotzalco Ciudad de México. CP 02990.

Teléfono: 57245900 Extensión 23726, Correo electrónico: neljud@gmail.com

Investigador asociado adscrito al IMSS

3. Marco Antonio Torres Rosas. Médico de base Anatomopatólogo adscrito al Servicio de Anatomía Patológica.

Matricula: 9949321

Domicilio: UMAE Hospital de Ginecología y obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional La Raza, Av. Vallejo esq. Antonio Valeriano s/n Col La Raza Deleg. Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Teléfono: 57245900 Extensión 23640, Correo electrónico: antonirosas@yahoo.com.mx

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de Educación e Investigación en Salud

Dra. Verónica Quintana Romero
Jefa de la División de Educación en Salud

Dr. Juan Antonio García Bello
Jefe de la División de Investigación en Salud

Dra. Nelly Judith González López González
Asesor de Tesis



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3504** con número de registro **17 CI 09 002 136** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA .

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA **Lunes, 07 de mayo de 2018.**

DRA. NELLY JUDITH GONZÁLEZ LÓPEZ
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO TRANSOPERATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS TUMORES LÍMITROFES DEL OVARIO

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3504-018

ATENTAMENTE


ROSA MARÍA ARCE HERRERA

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	9
	1.1 Antecedentes.....	9
	1.2 Objetivo.....	9
	1.3 Material y métodos.....	9
	1.4 Resultados.....	9
	1.5 Conclusión.....	9
	1.6 Palabras clave.....	9
II.	MARCO TEÓRICO.....	10
	2.1 TUMOR LIMÍTROFE DEL OVARIO.....	10
	2.1.1 Introducción.....	10
	2.1.2 Definición.....	11
	2.1.3 Epidemiología y factores de riesgo.....	12
	2.1.4 Patogénesis.....	16
	2.1.5 Clasificación.....	16
	2.1.5.1 Tumores limítrofes serosos.....	18
	2.1.5.2 Tumores limítrofes mucinosos.....	19
	2.1.5.3 Tumores limítrofes endometrioides.....	20
	2.1.5.4 Tumores limítrofes de células claras.....	20
	2.1.5.5 Tumores de Brenner limítrofes.....	21
	2.1.6 Diagnóstico.....	21
	2.1.7 Etapificación.....	24
	2.1.8 Tratamiento.....	24
	2.1.9 Pronóstico.....	29
	2.2 ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO TRANSOPERATORIO – BIOPSIAS POR CONGELACIÓN.....	31
III.	JUSTIFICACIÓN.....	37
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	39
V.	OBJETIVOS.....	40
	5.1 Objetivo general.....	40
	5.2 Objetivos específicos.....	40
VI.	HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	41
VII.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	42
	7.1 Universo de trabajo.....	42
	7.2 Lugar de realización del estudio.....	42
	7.3 Descripción general del estudio.....	42
	7.4 Tipo de estudio.....	42
	7.5 Tamaño de la muestra.....	42
	7.6 Técnica muestral.....	43
	7.7 Criterios de selección.....	43
	7.8 Variables de estudio.....	43
	7.9 Análisis estadístico.....	45
	7.10 Breve descripción del procedimiento.....	45

VIII.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	46
	8.1 Consentimiento informado.....	46
IX.	RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	47
	9.1 Recursos humanos.....	47
	9.2 Recursos físicos.....	47
	9.3 Recursos materiales.....	47
	9.4 Recursos financieros.....	47
	9.5 Factibilidad.....	47
	9.6 Experiencia del grupo de investigación.....	47
	9.7 Tiempo del desarrollo del estudio.....	47
X.	RESULTADOS.....	48
XI.	DISCUSIÓN.....	55
XII.	CONCLUSIÓN.....	62
XIII.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	64
XIV.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
XV.	ANEXOS.....	69
XVI.	HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	79
XVII.	GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	80

I. RESUMEN

Antecedentes

El diagnóstico de los tumores de ovario limítrofes aún resulta difícil en el estudio histopatológico transoperatorio. El método quirúrgico debe determinarse de acuerdo a la edad de la paciente, el estado de fertilidad y las características histopatológicas de la enfermedad. El reporte transoperatorio basado en el análisis por cortes por congelación de tumores limítrofes no es muy confiable comparado con los tumores malignos de ovario debido a factores que pueden influir en la precisión del diagnóstico tales como el tamaño del tumor, el tipo histológico y la experiencia del patólogo. Houck y cols., encontraron que el análisis por cortes por congelación se correlacionó con el reporte histopatológico final en el 60% de los casos. Esta técnica ha sido conocida desde 1891, pero estudios sobre su precisión diagnóstica sólo se han realizado desde hace 2 décadas.

Objetivo

Demostrar la sensibilidad y especificidad del estudio histopatológico transoperatorio para el diagnóstico de los tumores limítrofes del ovario en pacientes operadas en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional "La Raza" en el periodo de 2011 a 2015.

Material y Métodos

Estudio de prueba diagnóstica, observacional, descriptivo y retrolectivo que incluyó a pacientes tratadas quirúrgicamente con diagnóstico de tumor de ovario limítrofe reportados en el estudio transoperatorio y/o en el estudio definitivo de enero del 2011 a diciembre del 2015.

Resultados

Se obtuvo una sensibilidad del 78%, especificidad del 0%, valor predictivo positivo 84%, valor predictivo negativo 0% y precisión diagnóstica del 68.6%.

Conclusión

Los resultados son similares a reportes internacionales en precisión diagnóstica, sensibilidad y valor predictivo positivo, y muy diferentes en especificidad y valor predictivo negativo, lo que da pauta a investigar los factores que influyen en estos resultados.

Palabras clave

Ovario, limítrofe, transoperatorio, sensibilidad, especificidad.

II. MARCO TEÓRICO

TUMOR LIMÍTROFE DEL OVARIO

Introducción

Los tumores de ovario son una de las principales patologías quirúrgicas dentro de la ginecología. A pesar de las mejoras en el diagnóstico por técnicas de imagen y de la existencia de los marcadores tumorales, el diagnóstico preoperatorio aún resulta difícil y el examen histopatológico transoperatorio es requerido frecuentemente (1). El estándar de oro para el tratamiento de estos tumores es la cirugía. Un diagnóstico histológico intraoperatorio preciso tiene valor crítico a fin de aplicar el manejo quirúrgico correcto y evitar el sobre o sub tratamiento (2). Diversos factores pueden influir en la precisión del diagnóstico por cortes por congelación y aunque esta técnica ha sido conocida desde 1891, estudios sobre su precisión diagnóstica sólo se han realizado desde hace 2 décadas (3).

El conocimiento del cáncer de ovario es bastante antiguo. Estudios anatómicos y radiológicos en momias de la IV dinastía de los reyes egipcios (2900-2700 a.n.e) evidenciaron lesiones carcinomatosas. Luego en el papiro de Edwin Smith que data de la dinastía egipcia (1600 a.n.e) se establecen aspectos relacionados al cáncer y se describen diversas formas de tratamiento quirúrgico. Hipócrates (460-370 a.n.e) fue quien describió por primera vez el cáncer utilizando los términos carcinos y carcinoma. En 1854 Thomas Spencer Wells realizó con éxito la primera ooforectomía por un tumor maligno de ovario, en 1880 reportó los primeros 1000 casos de tumores de ovarios tratados por él. Más tarde en 1915 Robert Meyer describe y clasifica las neoplasias de ovario (4).

El diagnóstico de tumor pélvico es complejo debido a las múltiples causas que lo originan y a los numerosos tratamientos que pueden ser empleados, lo que obliga a un diagnóstico oportuno, aunque la edad es un factor que orienta a la probable etiología, se ha observado que los procesos malignos se van diagnosticando en edades más tempranas día con día por lo que un diagnóstico retardado empobrece pronósticos. El sitio mayormente afectado en los tumores pélvicos es el ovario. El 90% de tumores ginecológicos son de origen ovárico en los Estados Unidos. El cáncer de ovario representa la primera causa de muerte por cáncer ginecológico y es la cuarta por cáncer en las mujeres (5).

Los tumores de ovario son una causa importante de morbilidad y mortalidad en la mujer. Se definen tres categorías principales de tumores de ovario de acuerdo a su comportamiento: benignos, malignos y limítrofes. La Organización Mundial de la Salud clasifica a los tumores ováricos de acuerdo al tejido de origen (cuadro 1). Entre las patologías ginecológicas son los más difíciles de diagnosticar. La sutil transición de una lesión benigna a otra maligna en un ovario, es uno de los grandes misterios de la ginecología (6).

Diversos factores genéticos, embriológicos, estructurales y funcionales, experimentan una interacción de la cual puede emanar una enorme capacidad tumoral, ya sea benigna o maligna. Los tumores ováricos epiteliales representan en nuestro medio aproximadamente el 65% de todos los tumores ováricos y el 90% de los cánceres de este órgano. Dichos tumores derivan directa o

indirectamente del epitelio de la superficie ovárica (mesotelio) y del estroma subyacente. Según el tipo epitelial se clasifican en: serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras, transicionales y escamosos. Sin embargo, su clasificación en tumores benignos, tumores limítrofes (de bajo potencial de malignidad) y carcinomas es más importante desde el punto de vista clínico, porque se relaciona al pronóstico. Esta clasificación tiene en cuenta la proliferación celular, el grado de atipia nuclear y la presencia o ausencia de invasión del estroma. Sólo los tumores limítrofes serosos y mucinosos poseen rasgos clínicos y patológicos bien definidos (6).

Los tumores de ovario limítrofes son neoplasias ováricas poco comunes, pero no raras, intermedias entre la categoría benigna y maligna. Desde que fueron por primera vez identificados hace más de 40 años, han inspirado controversias desproporcionadas con respecto a su incidencia. El conocimiento emergente apoya la noción de que subtipos de tumores limítrofes ováricos comprenden entidades biológicas, patogénicas y moleculares distintas, generando un concepto unificador único para estos tumores. Los tumores serosos limítrofes comparten alteraciones moleculares y genéticas con los carcinomas serosos de bajo grado y pueden presentarse en estadios más avanzados con implantes peritoneales y/o involucro ganglionar, lo cual valida su potencial maligno limítrofe. Todos los otros subtipos (no serosos) de tumores limítrofes se presentan comúnmente en estadio I confinado a los ovarios y están asociados a una sobrevida global cercana a la población general (7).

Definición

En el origen del cáncer de ovario es necesario explicar que los ovarios están compuestos por tres tipos principales de células: cada tipo de célula se puede desarrollar en un tipo diferente de tumor: a) los tumores epiteliales se originan de las células que cubren la superficie externa del ovario. La mayoría de los tumores ováricos son tumores de células epiteliales; b) los tumores de células germinales se originan de las células que producen los óvulos; c) los tumores estromales se originan de las células del tejido estructural que sostienen el ovario y producen las hormonas femeninas estrógeno y progesterona (8).

Los tumores limítrofes del ovario son neoplasias de origen epitelial caracterizadas por un aumento en la proliferación celular y la presencia de atipia celular leve pero sin invasión estromal destructiva (7).

El concepto de tumores epiteliales limítrofes del ovario ha enfrentado controversias desde hace más de un siglo. En 1898, Hormaun Johannes Pfannenstiel ilustró y describió los cistoadenomas ováricos papilares con características clínicas que los situaban en el borde de la malignidad. Similarmente, Carl Abel en 1901 describió los cistoadenomas papilares proliferativos “en la línea fronteriza (border line) (sic) entre el crecimiento benigno y maligno” (9). Este grupo de tumores fue por primera vez descrito por Taylor en 1929 como tumores ováricos “semimalignos” con involucro peritoneal pero con sorprendentemente buen pronóstico, y subsecuentemente fueron reconocidos por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en 1971 como

tumores de “bajo potencial maligno” distinto a los carcinomas ováricos, seguidos por la OMS en 1973. La actual Clasificación de los Tumores de los Órganos Genitales Femeninos de la OMS de 2014 utiliza el término “tumor limítrofe” como sinónimo de “tumor proliferativo atípico”- una terminología que fue descartada en una clasificación previa, mientras que el sinónimo previamente asignado como “tumor de bajo potencial maligno” ya no es recomendado (7). Sin embargo, actualmente las tres terminologías son usadas para describir a estos tumores (10).

De acuerdo a la definición de la OMS, un tumor epitelial limítrofe es aquel que carece de invasión obvia del estroma y tiene actividad mitótica y anomalías nucleares intermedias entre los tumores claramente benignos y los incuestionablemente malignos de un tipo celular similar (9).

Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer epitelial de ovario representa la tercera neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial con 225,500 casos nuevos y 140,200 muertes en 2008, de éstas, 50% se presentaron en países desarrollados (11). Es frecuente en las mujeres de los países industrializados, con excepción de Japón, lo que sugiere la relación de múltiples factores físicos, químicos y dietéticos. Sólo 5% de los cánceres epiteliales del ovario tienen un patrón hereditario o familiar (12). Se considera que 90% de los casos de cáncer epitelial de ovario son esporádicos y 10% se debe a causas genéticas, las mutaciones más frecuentes son de los genes BRCA1 y BRCA2, lo que confiere un riesgo de neoplasia de 39 a 46% y 12 a 20%, respectivamente. Dentro de los factores de riesgo identificados se encuentran: a) riesgos hereditarios: mutaciones BRCA 1 y BRCA 2, síndrome mama-ovario, síndrome Li-Fraumeni, síndrome de Lynch, población judío-ashkenazi, historia familiar de cáncer de mama, ovario o colon, dos familiares en primer grado con cáncer de mama u ovario, y uno menor de 50 años al momento del diagnóstico, un familiar con cáncer de mama unilateral menor de 40 años; bilateral, menor de 30 años, un familiar varón con cáncer de mama; b) riesgos no hereditarios: edad de 45 a 60 años, menarca temprana, menopausia tardía, nuliparidad (el embarazo reduce el riesgo de cáncer de ovario), historia personal de cáncer de mama, tratamiento por esterilidad sin embarazo a término, obesidad, uso de terapia de reemplazo hormonal por más de cinco años, tabaquismo, uso de talco y exposición a asbesto (11).

El cáncer de ovario es el séptimo cáncer más comúnmente diagnosticado entre las mujeres a nivel mundial, y el quinto más común en países desarrollados. La incidencia a nivel mundial es de 6.3 por 100 000 mujeres, y es mucho más alta en países primermundistas (9.3 por 100 000 mujeres) (13).

En México, el cáncer de ovario constituye 4% de todas las neoplasias, lo que representa el tercer lugar en frecuencia en la mujer, después del cáncer de cuello uterino y de mama, y es la segunda causa de mortalidad, con una tasa del 3.4 x 100 mil de las neoplasias malignas ginecológicas. Esta enfermedad la padecen sobre todo mujeres perimenopáusicas, y la distribución más frecuente es entre los 45 y los 69 años de edad. En el Instituto Nacional de Cancerología de México, durante el periodo 2000-2004 representó 3.9% de las neoplasias malignas en

mujeres, solamente precedidas por el cáncer de mama (17.5%) y del cuello uterino (14.7%) (12). La edad promedio de diagnóstico es entre los 50 y 70 años de edad (11). Entre las neoplasias ováricas malignas, las originadas en el epitelio ovárico son las más frecuentes y suelen aparecer en etapas avanzadas (75% de los casos), debido a que las manifestaciones clínicas son escasas e inespecíficas. Sólo en 25% de los casos la enfermedad se confina a la pelvis (etapa temprana). Esta enfermedad es rara en mujeres menores de 30 años, y la incidencia se incrementa con la edad (12). En general la supervivencia a 5 años es de alrededor del 40-50 %, sin embargo, este gran porcentaje es debido al hecho de que la mayoría de los tumores de ovario no son diagnosticados hasta que se han propagado más allá de los propios ovarios. Aquellas mujeres con tumores de ovario en etapa clínica I tienen una supervivencia a 5 años mayor a 70-80% comparadas con sólo el 5-10% en mujeres con la enfermedad en estadio III o IV (6). La supervivencia media posterior a la recaída es de dos años aproximadamente (11).

En cuanto a los tumores limítrofes del ovario, éstos tienen rasgos histológicos y citológicos intermedios entre los tumores claramente benignos y los claramente malignos. Muestran más proliferación epitelial que los tumores benignos correspondientes, pero no presentan invasión destructiva del estroma ni crecimiento sólido y tienen mucho mejor pronóstico, estadio por estadio, que los carcinomas. Sin embargo, aún sin haber invadido el estroma ovárico, los tumores serosos limítrofes pueden implantarse en la superficie peritoneal o bien asociarse a focos independientes de neoplasia serosa del peritoneo y, rara vez, invade los tejidos adyacentes. De forma excepcional, los tumores limítrofes se diseminan por vía linfática o hemática. Además, en raras ocasiones y tras un periodo de tiempo variable, pueden transformarse en carcinomas invasivos. Aunque en la mayoría de casos su pronóstico es favorable, su conducta biológica difiere notablemente de la de los tumores obviamente benignos del mismo tipo epitelial (6).

La mayor parte de estos tumores son comparables a los quistes benignos, pero del 10 al 15% puede desarrollar un carácter clínico agresivo como carcinoma invasor, y tener el potencial de diseminarse más allá del ovario y recurrir como carcinomas, resultando en un pronóstico pobre para la paciente. Representan entre el 10 al 20% de todas las neoplasias malignas del ovario. Existen pocos estudios basados en poblaciones sobre estos tumores. La incidencia ajustada para la edad se ha incrementado desde 1970 a 4.8 por 100,000 personas por año entre los años 1995 y 2004 en países como Noruega y Suecia (14). A nivel mundial se reporta una incidencia que oscila entre 1.8 a 4.8 por 100,000 mujeres por año. Los tumores limítrofes difieren significativamente de los carcinomas ováricos con respecto al percentil de distribución de histotipos tumorales, a que se presentan en un estadio inferior de la FIGO, a un excelente pronóstico global, a una distribución de edades más temprana, a una mayor tasa de infertilidad y a una menor frecuencia de mutaciones BRCA (15).

Generalmente, la edad promedio en la que se presenta el cáncer invasor de ovario es de 55 años, mientras que la de los tumores limítrofes es de 45 años (10). Las pacientes con tumores limítrofes son, en general, 10 años más jóvenes que las

mujeres con cáncer de ovario epitelial (45 vs. 55 años). Un tercio de las pacientes diagnosticadas con tumores limítrofes son menores a los 40 años de edad y frecuentemente son candidatas a cirugía conservadora de la fertilidad (15); aunque la frecuencia más alta de casos ocurre entre los 30-50 años de edad. El tipo histológico más común es el seroso; los mucinosos, endometrioides y los de células claras tienen una incidencia muy rara (16).

La incidencia en aumento de los tumores limítrofes dentro de los tumores malignos del ovario ha sido observada en décadas recientes en todo el mundo junto a una incidencia decreciente del cáncer de ovario. Esta tendencia podría estar reflejando un diagnóstico patológico más preciso de los tumores limítrofes de ovario y/o el cambio potencial de factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de estos tumores. En particular, existen estudios que muestran un efecto no protector de los anticonceptivos hormonales contra los tumores limítrofes de ovario en contraposición al cáncer de ovario; sin embargo los resultados de estudios posteriores que conciernen a los tumores limítrofes y los anticonceptivos hormonales son controversiales. El riesgo aumentado de tumores limítrofes puede estar asociado al uso de medicamentos para la fertilidad (15). La vasta mayoría de los tumores limítrofes están limitados a uno o ambos ovarios al momento de su presentación con un 75% diagnosticados en etapa I de la FIGO, comparado con sólo el 10% de los carcinomas ováricos diagnosticados en etapa temprana (7).

Los tumores limítrofes son rara vez vistos en mujeres con mutaciones del BRCA. Aunque pocos casos de tumores limítrofes han sido reportados en portadoras de mutaciones del BRCA, esto más bien refleja la prevalencia de estas mutaciones en la población general. En un estudio nacional en Israel, la prevalencia de mutaciones del BRCA 1 y BRCA 2 en Judíos fue significativamente menor, ocurriendo en sólo 4.3% de las pacientes con tumores limítrofes tempranos comparado con 24.2% de las pacientes con cáncer de ovario en etapa temprana. Otras características epidemiológicas no difieren significativamente entre los tumores limítrofes ováricos y los carcinomas, y los estudios epidemiológicos han confirmado también factores de riesgo reproductivos similares en los tumores limítrofes como en el cáncer de ovario, excepto por su alta frecuencia en infertilidad. En lugar de una sola hipótesis, un traslape de mecanismos envueltos en cada hipótesis puede explicar más los factores de riesgo reproductivos en su totalidad. La hipótesis de la ovulación incesante asume que el desarrollo de los tumores malignos del ovario es una consecuencia del microtrauma repetido a la superficie epitelial ovárica durante la ovulación. La inhibición de la ovulación, podría explicar la influencia protectora del embarazo, la lactancia y la anticoncepción hormonal (15).

En un estudio de casos y controles de Suecia, el aumento en la paridad y la lactancia redujo el riesgo de tumores de ovario limítrofes en mujeres entre las edades de 50-74 años (17); en contraste con estudios previos, ninguna protección siguió al uso de anticonceptivos orales. Otros estudios presentaron una tendencia protectora de los anticonceptivos orales para los tumores de ovario limítrofes; la ausencia de significancia está probablemente relacionada a un número menor de casos. Un nivel comparable de protección por anticonceptivos orales para los

tumores limítrofes serosos fue confirmado en un estudio de casos y controles danés (18).

El efecto protector de los anticonceptivos orales podría estar explicado también por la inhibición de los niveles de Gonadotropina. La hipótesis de la Gonadotropina establece que la transformación maligna puede ser causada por la exposición de la superficie epitelial del ovario a niveles excesivos de gonadotropina. Algunos estudios de casos y controles notaron un incremento de dos a cuatro veces en el riesgo de tumores limítrofes del ovario después del uso de drogas de fertilidad seguidos por estimulación ovárica y múltiples punciones ováricas. Siguiendo esta tendencia, una alta proporción de tumores ováricos serosos limítrofes fueron observados después de estimulación ovárica para la fertilización in vitro. La hipótesis hormonal presume un rol decisivo de las hormonas ováricas, progesterona en particular. Los datos experimentales permiten especular que la progesterona puede dirigir un “aclaramiento” de células en la superficie epitelial ovárica que contienen un daño sub letal a nivel del DNA mediante la inducción de la apoptosis. Situaciones hormonales, tales como la falta de oposición al uso de estrógenos y la obesidad, donde los estrógenos no son contrarrestados por progestágenos pueden también incrementar el riesgo de tumores serosos. Más aún, los andrógenos pueden promover la promoción celular. Un nivel alto de andrógenos está asociado con el síndrome de ovario poliquísticos. Un estudio de casos y controles basado en la población de Australia mostró que los tumores serosos limítrofes estaban asociados de forma positiva con una historia de síndrome de ovario poliquísticos (15).

Los mecanismos que pueden reducir el desarrollo de endometriosis pueden ser un factor en la reducción del riesgo, ya que la endometriosis es un precursor de algunos tumores limítrofes (por ej., endometrioides y de células claras). Los mecanismos para reducir el riesgo incluyen la histerectomía, ligadura tubaria; de esta forma, ambos métodos pueden prevenir el paso de tejido endometrial a través de la menstruación retrógrada, el cual es uno de los mecanismos propuestos para el desarrollo de esta enfermedad. Además, la histerectomía y la ligadura tubaria previenen la introducción de una variedad de carcinógenos ambientales potenciales, entrar a la cavidad peritoneal y de esta forma entrar en contacto con las trompas y el tejido ovárico. Ambos, tanto la endometriosis como los carcinógenos externos (ej., talco, asbestos) pueden participar también en la hipótesis de la inflamación asociada a la carcinogénesis (15).

En una revisión de 15 estudios, que incluyó un total de 948 pacientes, 69.6% (660) de los tumores limítrofes incluidos en los estudios ocurrieron en etapa clínica I (EC I), 10.3% (98) en etapa clínica II (EC II), 19.2% (182) en etapa clínica III (EC III), y 0.6% (6) en etapa clínica IV (EC IV). Resultados similares fueron encontrados en una revisión sistemática de 6,362 pacientes por du Bois y cols.: 78.9% de los pacientes con tumores limítrofes fueron diagnosticados en estadio I de la FIGO y 21.1% en los estadios II-IV, aunque el estadio IV de la FIGO representa un excepción (15). Generalmente tienen un excelente pronóstico con una sobrevivida a 10 años de 97% para todos los estadios combinados aunque las recurrencias y la transformación maligna pueden ocurrir (7).

Patogénesis

Los tumores epiteliales del ovario, incluyendo a los tumores limítrofes, representan un grupo heterogéneo con orígenes comunes en la superficie epitelial del ovario o de la trompa o de quistes de inclusión epitelial. Gracias a los estudios de genética molecular recientes, se pueden distinguir dos tipos principales de tumores ováricos epiteliales. Estos tipos difieren en los cambios moleculares durante la carcinogénesis y en su comportamiento biológico. Esta clasificación describe diferentes caminos moleculares de carcinogénesis más que cualquier relación con el tipo histológico. Los tumores tipo I (también llamados de bajo grado) típicamente se desarrollan de forma lenta y gradual desde una lesión benigna hacia limítrofe y hasta maligna. Los tumores tipo II (también llamados tumores de alto grado) rápidamente se vuelven progresivos sin lesiones preinvasoras conocidas. Ningún marcador pronóstico o predictivo preciso existe para distinguir entre tumores de carácter puramente benigno de aquellos con potencial de malignización, haciendo el manejo clínico de los tumores limítrofes difícil (15).

Recientemente, esta nueva teoría se ha desarrollado describiendo un subgrupo de cistoadenomas ováricos serosos que evolucionan desde tumores limítrofes serosos hasta llegar al cáncer epitelial de ovario de bajo grado. Este camino de “bajo grado” involucra mutaciones en la vía de señalización de B-raf y K-ras. La vía involucra al tumor limítrofe seroso como un precursor, imitando la secuencia del adenocarcinoma del cáncer colorrectal, el cual evoluciona a través de una continuidad de lesiones histológicas precursoras. Sólo 2% de todos los tumores ováricos limítrofes progresan a un carcinoma por el camino de “bajo grado”. Esto es contrario a la vía de “alto grado” que involucra mutaciones frecuentes del p53 y muy rara vez mutaciones del B-raf y K-ras. La mayoría de los carcinomas serosos del ovario pertenecen a la vía típica de “alto grado”, sin ningún precursor conocido. Las mutaciones del p53 están más frecuentemente ausentes en los tumores limítrofes serosos típicos y micropapilares comparado con una prevalencia de 88% presente en los carcinomas serosos invasores (14).

La secuencia de la transformación maligna de los tumores benignos mucinosos a carcinoma representa una serie de estadios transicionales de carcinogénesis mucinosa. Tres tipos de oncogenes ras existen (K, N y H) y los tumores limítrofes mucinosos tienen una mayor frecuencia de mutaciones K-ras que los cistoadenomas mucinosos, pero una tasa menor que la del carcinoma mucinoso. Los focos que sugieren cambios malignos in situ, son frecuentemente identificados en tumores limítrofes mucinosos asociados con invasión y la transición debe ser identificada microscópicamente en algunos casos. Por el momento no está claro si las mutaciones del BRCA 1 y BRCA 2 incrementan el riesgo de tumores limítrofes (14).

Clasificación

El cáncer de ovario se divide en tumores no epiteliales y epiteliales; este último representa 90% de los casos (12).

La distinción entre los tumores limítrofes del ovario y los carcinomas constituye uno de los problemas más frecuentes de la patología ovárica; sin embargo, la

literatura disponible sobre tumores limítrofes es confusa, sobre todo en lo que se refiere al diagnóstico y tratamiento. Para hacer el diagnóstico de carcinoma, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda tener en cuenta la presencia o ausencia de invasión del estroma; sin embargo, cuando las células epiteliales del tumor muestran rasgos citológicos de malignidad, la mayoría de los patólogos no considera necesaria la presencia de invasión del estroma para establecer dicho diagnóstico. Con objeto de unificar la terminología, la OMS ha propuesto la incorporación de una variante histológica que se designa tumor limítrofe con *carcinoma intraepitelial* (6).

Es necesario puntualizar que los tumores en el límite de malignidad histológica, son formas tumorales con entidad propia, no un estadio evolutivo. Son un grupo importante caracterizado por algunos rasgos histológicos de malignidad pero con falta de invasión al estroma (6). El diagnóstico histológico de los tumores limítrofes se basa en los criterios descritos por Hart y Norris y detallados por Scully: proliferación celular epitelial (estratificación del revestimiento epitelial de la papila, existencia de múltiples capas del epitelio, actividad mitótica y atipia nuclear) sin invasión al estroma. La ausencia obvia de invasión al estroma es el principal criterio diagnóstico. El grado de microinvasión “aceptado”, sin embargo, depende individualmente del patólogo con una reproducibilidad problemática inter e intra observador (14).

Seis subtipos histológicos de tumores ováricos limítrofes se distinguen basados en el tipo de célula epitelial, similar a los carcinomas invasivos, y comprenden a los serosos (50%) y mucinosos (45%), y subtipos menos comunes incluyendo los endometrioides, células claras, seromucinosos y tumor de Brenner (cuadro 2). Aunque la distinción entre los tumores limítrofes serosos o mucinosos de los tumores francamente malignos con invasión estromal destructiva usualmente no es un problema diagnóstico, los tumores limítrofes pueden estar asociados a microinvasión, carcinoma intraepitelial, involucro ganglionar linfático, e implantes peritoneales no invasivos, y establecer el diagnóstico correcto en estos casos es un reto. Los criterios diagnósticos están menos bien definidos para los subtipos histológicos poco frecuentes y algunas veces obstaculizados por la subjetividad. La distinción entre tumores ováricos limítrofes de sus contrapartes adenomatosas benignas es igualmente importante y el sobrediagnóstico debe ser evitado, ya que esto tiene implicaciones clínicas importantes con respecto a la estadificación y al seguimiento (7).

En un estudio realizado en el hospital General de México por Torres Lobatón y cols., en el cual se analizó retrospectivamente los expedientes de pacientes con tumores limítrofes manejados con criterio oncológico durante un lapso de 5 años, se encontró que el 78% fueron serosos, 20% mucinosos y 2% endometrioides (19).

Uno de los cambios más importantes en la actual clasificación del 2014 de la OMS es la nueva terminología de implantes no invasivos asociados a tumores limítrofes, mientras que ahora cualquier foco invasivo (previamente denominados implantes invasivos) es considerado carcinoma de bajo grado peritoneal, lo que es más acorde a su conducta biológica (7).

Tumores limítrofes serosos

Los tumores serosos limítrofes representan el 25-30% de los tumores serosos potencialmente malignos. En aproximadamente 70% de los casos se encuentran localizados en uno o ambos ovarios (estadio I). Los tumores son bilaterales en aproximadamente 30% de los casos. Muestran uno o varios quistes revestidos por pólipos y papilas finas y cohesivas (crecimiento intraquístico). A diferencia de los carcinomas, los tumores serosos limítrofes no muestran zonas friables, hemorrágicas o necróticas (6). De acuerdo a la edición más reciente de la clasificación de los tumores del ovario de la OMS, los tumores limítrofes se dividen en tumores serosos limítrofes típicos (90%) y tumores limítrofes con patrón micropapilar (5%-10%) (15).

Se caracterizan típicamente por glándulas y papilas revestidas por células epiteliales cúbicas o columnares y células ciliadas semejantes a las del epitelio tubárico. Los 3 rasgos diagnósticos más característicos son: a) papilas ramificantes que se hacen cada vez más finas y acaban formando nidos de células epiteliales que se separan del estroma (ramificación progresiva), b) atipia nuclear variable; y c) ausencia de invasión destructiva del estroma o de crecimiento sólido con arquitectura cribiforme. Los tumores limítrofes pueden mostrar ciertas variaciones morfológicas que dificultan su distinción de los carcinomas: arquitectura micropapilar, microinvasión, implantes peritoneales, tumores limítrofes serosos en ganglios linfáticos, tumores limítrofes serosos primarios del peritoneo (6).

Pueden mostrar en raras ocasiones una proliferación micropapilar exuberante que no se acompaña de invasión del estroma, y el término aceptado por la mayoría de los autores es de tumor limítrofe seroso micropapilar. Consisten en papilas finas que nacen directamente de los tallos fibrosos y no se ramifican, con aspecto en "cabeza de medusa". El grado de atipia nuclear es leve y las mitosis son escasas. A diferencia de los tumores limítrofes típicos, los micropapilares son más homogéneos y se caracterizan por una mayor proliferación de células epiteliales de aspecto uniforme. Los tumores micropapilares son más frecuentemente bilaterales, más a menudo exofíticos y se encuentra en estadios más avanzados que los típicos, sin embargo no se ha demostrado que dichos tumores se acompañen más frecuentemente de implantes peritoneales invasivos ni que tengan peor pronóstico. Aunque los tumores micropapilares no suelen ser invasivos, a veces pueden contener focos de invasión del estroma. Cuando la invasión del estroma es mayor de 10 mm², se establece arbitrariamente el diagnóstico de carcinoma (6).

Los estudios inmunohistoquímicos muestran diferencias entre los 3 tipos histológicos: típicos, micropapilares y carcinomas serosos. La inmunorreacción de p53 es débil y focal en los tumores limítrofes serosos típicos, moderada y difusa en los micropapilares e intensa en los carcinomas serosos. Las mutaciones p53 sólo se encuentran en los carcinomas. Estos hallazgos sugieren que los tumores limítrofes micropapilares constituyen un grado de proliferación neoplásica intermedia entre los tumores limítrofes típicos y los carcinomas serosos (6).

La extensión extraovárica y los implantes peritoneales son frecuentes (35%). La mayoría de implantes son no invasores, pero se encuentran en el 20-25% de los casos. Los implantes invasores pueden progresar a carcinomas invasores. Las mujeres con tumores limítrofes serosos sin implantes invasivos tienen un 95% de supervivencia a los 10 años comparado con un 60-70% de mujeres con implantes invasivos. Aquellas con implantes invasivos desarrollan enfermedad progresiva en cerca del 30% de casos, mientras que sólo el 2% de mujeres sin implantes invasivos progresará (14).

Los estudios genéticos recientes sugieren que los tumores limítrofes serosos y los carcinomas serosos convencionales de alto grado de malignidad son tumores con diferente patogénesis. Los tumores limítrofes típicos y micropapilares contienen frecuentemente mutaciones de B-raf/K-ras, pero muy rara vez mutaciones de p53. Por el contrario, las mutaciones de B-raf/K-ras son raras en los carcinomas serosos convencionales, pero las mutaciones de p53 ocurren en aproximadamente 60% de los casos (6).

Se desconoce la frecuencia exacta de los tumores limítrofes con afección a los ganglios linfáticos. En un estudio se encontró que los ganglios pélvicos, los paraaórticos o ambos estaban afectados en el 23% de los casos. Es muy probable que esta elevada frecuencia se deba a la inclusión de restos mullerianos (endosalpingiosis) ocasionalmente encontrados en las piezas de linfadenectomía realizada por otros motivos. Cuando el tumor ganglionar se acompaña de endosalpingiosis posiblemente se ha originado a partir de ella. Por otra parte, cuando el tumor ocupa los senos vasculares, es muy probable que se trate de metástasis. Sin embargo, existe acuerdo en que la afección ganglionar no cambia el pronóstico favorable de las pacientes y no influye en el tratamiento. En los casos con implantes invasivos o en los que ha ocurrido transformación a carcinoma seroso de bajo grado de malignidad, puede haber sustitución extensa de los ganglios linfáticos por carcinoma que, obviamente, tiene mal pronóstico (6).

Tumores limítrofes mucinosos

Los tumores limítrofes mucinosos son histológicamente clasificados como intestinales en el 85% o endocervicales, también llamados mullerianos, en el 15% (6, 14).

Representan el 10-15% de todos los tumores ováricos. Cerca del 80% son benignos y el resto tumores limítrofes y carcinomas. La edad media es de 51-54 años, son más frecuentes durante las primeras dos décadas de la vida que los tumores serosos correspondientes. La diseminación peritoneal o a los ganglios linfáticos ocurre en aproximadamente el 20% de los casos. Los tumores ováricos mucinosos se clasifican en benignos, limítrofes y malignos dependiendo del grado de proliferación celular, la atipia nuclear y la presencia o ausencia de invasión del estroma. Son frecuentemente heterogéneos. En un mismo tumor pueden coexistir componentes benignos, limítrofes e invasivos. Este espectro morfológico sugiere la existencia de progresión tumoral desde el cistoadenoma y el tumor limítrofe hasta el carcinoma intraepitelial, microinvasivo e invasivo (6).

En el 80% de los casos se trata de quistes uniloculares. La mayoría muestra papilas intraquísticas. Las papilas se encuentran revestidas por células columnares que contienen mucina y son similares a las de las glándulas endocervicales. Los núcleos muestran atipia leve y las mitosis son infrecuentes. Entre los rasgos microscópicos del carcinoma intraepitelial figuran: arquitectura cribiforme, papilas desprovistas de estroma y características nucleares de malignidad. El tratamiento y el pronóstico son similar a los tumores serosos limítrofes (6).

Los tumores mucinosos de tipo intestinal ocurren a una edad media de 52 años. Entre el 80-90% se encuentran en estadio I y sólo el 5% de ellos son bilaterales. Los de tipo intestinal pueden ser grandes y son casi siempre unilaterales (14). La bilateralidad en el caso de un tumor mucinoso, aconseja excluir la posibilidad de metástasis de un adenocarcinoma generalmente de origen gastrointestinal o pancreático. Los tumores ováricos bilaterales que se acompañan de pseudomixoma peritoneal suelen ser de origen apendicular. Suelen ser multiquísticos y contienen moco líquido. Aproximadamente el 10% de los tumores mucinosos limítrofes intestinales contienen uno o más focos de microinvasión del estroma (definidos arbitrariamente como no más de 10 mm²) (6). Los de tipo endocervical pueden ser bilaterales y asociados a endometriosis y tumores limítrofes mixtos. La extensión extraovárica es infrecuente (10-15%) y casi siempre se presenta como un pseudomixoma peritoneal. Los tumores limítrofes mucinosos pueden recurrir como adenocarcinomas invasores, especialmente cuando se realiza únicamente cistectomía en lugar de salpingooforectomía y es por eso que esta última, de forma unilateral, se recomienda en estos subtipos de tumores (14).

Tumores limítrofes endometrioides

Los tumores epiteliales endometrioides representan el 2-4% de todos los tumores ováricos. Sólo el 2-3% de los tumores ováricos limítrofes son endometrioides. Según los criterios de la OMS, las glándulas y quistes se encuentran revestidos por células de tipo endometrioide atípicas o con características citológicas de malignidad pero no muestran invasión del estroma. La microinvasión se define arbitrariamente como menor o igual a 10 mm². Los tumores que muestran proliferación glandular confluyente (de 5 o más mm de diámetro) e invasión destructiva del estroma que sobrepasa la microinvasión se diagnostican como carcinomas invasivos. El tratamiento conservador mediante salpingooforectomía unilateral es curativo (6).

Tumores limítrofes de células claras

Los tumores limítrofes de células claras representan menos del 1% de los tumores ováricos limítrofes. Los adenofibromas tienen un aspecto macroscópico inespecífico, miden entre 10-12 cm de diámetro. Los quistes contienen líquido seroso o mucinoso, o bien contienen líquido espeso y achocolatado cuando el tumor se ha originado en un quiste endometriósico. Antes de hacer el diagnóstico de adenofibroma de células claras deben tomarse varias muestras a fin de excluir la presencia de un carcinoma de células claras oculto. Los tumores limítrofes de

células claras ocurren más frecuentemente asociados a carcinomas que en forma pura (6).

Tumores de Brenner limítrofes

Los tumores de Brenner limítrofes representan menos del 5% de todos los tumores de Brenner y la mayoría ocurre en mujeres de más de 50 años. Casi siempre son unilaterales y derivan directamente del epitelio de superficie del ovario o bien de la rete ovarii, que es de origen celómico o mesonéfrico. Rara vez son sólidos y no se observa invasión del estroma. Los criterios diagnósticos de los tumores de Brenner son controvertidos. Se han encontrado mutaciones en el codón 12 del oncogén K-ras lo que indica que dichas mutaciones se asocian con el fenotipo mucinoso. En mujeres jóvenes, los tumores de Brenner limítrofes se tratan con cirugía conservadora (6).

Diagnóstico

El cáncer de ovario es una enfermedad que carece de métodos eficaces de detección, por lo que su diagnóstico es tardío en aproximadamente 70% de los casos. La razón fundamental de este problema estriba en el hecho de que el ovario es un órgano de localización pélvica sin conexión con el exterior. La pelvis junto con el abdomen forma una cavidad muy amplia denominada cavidad intraabdominal. Entre la pelvis y el abdomen no existe clara separación, por lo que las enfermedades de una u otra van a afectar por contigüidad a los órganos existentes en ambas cavidades. Al formar una superficie tan amplia y distensible, los tumores que se desarrollan en su interior provocan una sintomatología tardía e inespecífica, lo que dificulta un diagnóstico precoz de estas enfermedades. Además, debemos tener en cuenta, que los carcinomas de ovario se diseminan con frecuencia a través de los ganglios linfáticos del espacio retroperitoneal a las regiones pélvicas y para-aórticas, con posible afectación de las estructuras vasculares, óseas y nerviosas de esas zonas (20).

El 90% de los tumores limítrofes se diagnostica en EC I. Puede encontrarse el tumor bilateralmente hasta en 77% de los casos y su crecimiento es habitualmente lento. Es poco frecuente que este tipo de tumores sean diagnosticados como EC IV (11).

La mayoría de las veces la paciente está asintomática o refiere signos y síntomas inespecíficos; sin embargo, cuando la enfermedad se diagnostica en etapa avanzada, puede haber manifestaciones de compresión u obstrucción de los sistemas urinario o gastrointestinal. En la práctica clínica, el diagnóstico representa un reto. Aunque la mayoría de los tumores de anexo son benignos, el objetivo de realizar un diagnóstico adecuado es excluir o afirmar la probable malignidad del tumor. Se debe realizar un interrogatorio adecuado, exploración física completa, ultrasonido Doppler y valoración de los niveles del Ca-125 (11).

El Ca-125 en EC I se eleva en 50%; 90% en EC II; 92% en EC III y 94% en EC IV. Si se suman los beneficios del ultrasonido Doppler y del Ca-125, el error diagnóstico disminuye hasta 6%. La sensibilidad del Ca-125 es de 80% y su especificidad de 75% para tumores de ovario de bajo grado de malignidad (11). Torres Lobatón reporta una elevación del Ca-125 en etapa clínica I en 71% de los

casos y del 88.8% para las etapas II y III. No encontró diferencias significativas entre tumores serosos y mucinosos (19).

El ultrasonido transvaginal con Doppler color puede orientar en algunos casos para sospecha de tumor limítrofe de ovario, ya que la imagen que se observa tiene índices de resistencia bajos. La TAC y RMN pueden proveer con mayor detalle las características de la lesión y su relación con estructuras vecinas. Los crecimientos ganglionares del retroperitoneo se pueden detectar por estos métodos (11).

En una revisión de la literatura realizada por Matteo Morotti y cols. (21) para evaluar la información disponible sobre el diagnóstico preoperatorio de tumores limítrofes del ovario, en la que se recopiló todos los artículos publicados en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, PubMed, que incluyeran estudios realizados sobre síntomas, marcadores tumorales y técnicas de imagen usadas para el diagnóstico de los tumores limítrofes hasta junio de 2010, se encontraron los siguientes resultados:

Síntomas: los síntomas encontrados incluyen distensión abdominal, dolor abdominal, incremento del perímetro abdominal, incremento en la frecuencia y urgencia urinaria. Según dos estudios retrospectivos, las pacientes con tumores limítrofes eran más propensas a ser asintomáticas (13-32%) que aquellas con cáncer de ovario invasor (3-18%). Encontró que más del 80% de las pacientes con tumores limítrofes presenta síntomas abdominales (dolor o malestar abdominal, distensión abdominal), cerca del 15% tiene síntomas ginecológicos (sangrado vaginal o menstrual anormal, dispareunia), 10-35% tiene síntomas gastrointestinales (gas, náusea, indigestión, cambios en los hábitos intestinales), 5-26% tiene síntomas urinarios (frecuencia o urgencia urinarias), 5-7% tiene malestar general y pérdida de peso y cerca del 3% tiene síntomas respiratorios. Las mujeres con cáncer invasor reportan un mayor número de síntomas que las de tumores limítrofes, aunque el rango y el tipo de síntomas son similares. Los síntomas ginecológicos son más frecuentes en mujeres con tumores limítrofes que en las de cáncer de ovario, y eran más propensas a tener síntomas por una duración más larga previo al diagnóstico, debido probablemente al crecimiento más lento que sus contrapartes invasivas (21).

Ca-125: los estudios publicados reportaron una elevación de los niveles de Ca-125 en 24-61% de las pacientes con tumores limítrofes. El amplio rango puede ser explicado por una porción variable de etapas avanzadas de los tumores limítrofes y de los tipos histológicos en las series publicadas. Los niveles medios de Ca-125 son más altos en pacientes con tumores limítrofes que en los controles sanos y más bajos que en aquellas con cáncer invasor del ovario. Lenhard y cols., en un estudio retrospectivo de un solo centro encontró que la mediana de Ca-125 para tumores limítrofes fue de 34.7 U/ml (rango 18.1–385.0 U/ml), mientras que los niveles en la población sana control y con cáncer de ovario fue de 13.5 U/ml (rango 4.0–49.7 U/ml) y 401.5 U/ml (rango 12.5–35,813 U/ml), respectivamente. Sin embargo las pacientes con tumores limítrofes tienen niveles más bajos relativamente de Ca-125 séricos que en cáncer de ovario y los niveles de este marcador se pueden superponer entre pacientes con tumores limítrofes y aquellas con cáncer invasor de ovario en etapa I. Por ello, las pacientes con tumores

límitrofes del ovario son difíciles de diagnosticar correctamente usando el Ca-125. Un estudio multicéntrico prospectivo que incluyó 1,066 mujeres con masa anexial persistente demostró que los niveles séricos de Ca-125 son similares entre pacientes con tumores límitrofes, endometriomas, miomas uterinos y abscesos (21).

Ultrasonografía: el ultrasonido transvaginal es la técnica de detección primaria de imagen en pacientes con masas ováricas. La imagen diagnóstica que parece correlacionar mejor con los tumores límitrofes es la del quiste con papilas internas sin ningún otro signo de complejidad (tales como patrón sólido o septos gruesos). Este hallazgo sonográfico es observado en 49-63% de los tumores límitrofes y 18% de ellos se caracterizan por la presencia de múltiples septos. Sin embargo, ni las papilas ni los septos constituyen marcadores sonográficos altamente sensibles para los tumores límitrofes. Los tumores benignos pueden contener papilas y septos. Además, más del 17% de los tumores límitrofes se ven como quistes anecoicos uniloculares lisos sin crecimiento papilar endofítico, resultando en una baja sensibilidad del ultrasonido para el diagnóstico de tumores límitrofes. Los tumores límitrofes son más difíciles de diagnosticar correctamente que los tumores benignos y malignos. Aunque se han realizado estudios sobre el ultrasonido Doppler, es muy difícil identificar el tipo histológico de tumor límitrofe por este método (21).

Resonancia magnética: desafortunadamente, ningún estudio prospectivo alimentado adecuadamente ha estimado hasta ahora la exactitud de la resonancia magnética en la discriminación entre tumores límitrofes y lesiones benignas y cáncer invasor de ovario. Aunque la resonancia magnética puede fácilmente detectar la presencia de una masa ovárica, la variedad de la apariencia en la resonancia magnética de los tumores límitrofes no permite un diagnóstico preoperatorio preciso. En una revisión sistemática, Morotti et al., demostró que la resonancia magnética tiene una sensibilidad de 92% y especificidad del 85% para la detección de tumores límitrofes o invasores (21).

Tomografía computarizada: Un estudio que incluyó a 130 pacientes con 170 tumores epiteliales (14 límitrofes) mostró que la tomografía computarizada identificó todos los tumores límitrofes, aunque no los discriminó de los cánceres invasores. Debido a su relativo pobre contraste de tejidos blandos, su utilidad en diferenciar masas ováricas es limitada. La tomografía puede utilizarse para detectar enfermedad extrapélvica y estimar el estadio FIGO (21).

El diagnóstico final de un tumor ovárico está basado en el examen histológico. Es recomendable la diferenciación preoperatoria entre quistes benignos, tumores límitrofes y cáncer de ovario invasor a fin de decidir si la cirugía es requerida, y qué tipo de cirugía es apropiada. La discriminación preoperatoria entre quiste benigno y tumor límitrofe facilita la obtención de cortes congelados durante la cirugía permitiendo la etapificación quirúrgica. El error en la interpretación de tumores límitrofes como cáncer de ovario puede resultar en procedimientos serios e innecesarios (tales como la histerectomía y la linfadenectomía) y en mayor morbilidad (21). Sin embargo, el diagnóstico de tumor límitrofe no puede ser determinado antes de la cirugía. El diagnóstico intraoperatorio por cortes

congelados es a menudo difícil, aún para patólogos con experiencia. Los cortes por congelación pueden ser útiles para discriminar entre los tumores limítrofes y el cáncer epitelial de los tumores benignos, pero no para discriminar entre tumores limítrofes y cáncer de ovario epitelial (14).

Etapificación

Para establecer una etapificación completa de la FIGO, debe llevarse a cabo una combinación entre la exploración intraoperatoria de la cavidad abdominal completa con lavados peritoneales, omentectomía, múltiples biopsias peritoneales y la resección de todas las lesiones macroscópicas sospechosas. Para la resección del tumor primario, se recomienda la salpingooforectomía bilateral junto con la histerectomía. La linfadenectomía no está indicada porque las tasas de recurrencia y sobrevida para pacientes con ganglios linfáticos positivos o negativos son similares (15).

Aunque existe un amplio acuerdo sobre las características histológicas de los tumores limítrofes, se debe reconocer que se requiere de una muestra de espécimen extensa para establecer firmemente el diagnóstico, especialmente en los tumores mucinosos. Este muestreo no siempre es posible durante el diagnóstico transoperatorio, por lo que necesita ser reconocido por ambos, tanto patólogo como cirujano para minimizar un tratamiento quirúrgico inicial inapropiado. Por eso, en todos los casos quirúrgicamente tratados de lesiones ováricas, la exploración cuidadosa de la cavidad abdominal y la resección de todas las lesiones macroscópicas parece ser una ventaja, independientemente de si el tumor es o no de origen benigno. Este abordaje evita la reetapificación quirúrgica en muchos casos (15).

Como ya se mencionó anteriormente, los tumores serosos de alto grado y los tumores serosos de bajo grado son fundamentalmente diferentes tipos de tumor y, consecuentemente, diferentes enfermedades. Los carcinomas serosos de alto grado son los carcinomas más comunes del ovario y la mayoría de las pacientes presentan la enfermedad en un estadio avanzado; los tumores confinados al ovario al momento del diagnóstico son infrecuentes. En contraste, los tumores serosos de bajo grado son lesiones mucho menos comunes, usualmente contienen un componente seroso limítrofe y llevan mutaciones K-ras y B-raf. Los carcinomas serosos de alto grado no están asociados con los tumores serosos limítrofes y típicamente exhiben mutaciones p53 y anormalidades del BRCA resultando en una inestabilidad cromosómica. Sin embargo, debido a la frecuencia mayor de los carcinomas serosos de alto grado y su aparente origen multicéntrico a lo largo de los tejidos derivados de Müller, el comité de la FIGO prefiere que se considere utilizar la etapificación para cáncer de ovario, peritoneo y trompa uterina de forma colectiva (cuadro 3) (22).

Tratamiento

Es sumamente útil y a veces crítico conocer de forma intraoperatoria, la categoría del tumor que uno está tratando, en primer lugar para decidir el alcance la cirugía. Los tumores limítrofes y benignos se pueden tratar adecuadamente con la cirugía conservadora, lo que puede implicar la preservación de la fertilidad en las mujeres

más jóvenes. En contraste, los tumores epiteliales malignos usualmente requieren extensa cirugía con la histerectomía total abdominal, salpingooforectomía bilateral, omentectomía, linfadenectomía retroperitoneal y la toma de biopsia de varios sitios peritoneales. Los estudios de imagen preoperatorios y los marcadores tumorales sólo tienen un valor limitado en diferenciar entre estas categorías de tumor. El diagnóstico intraoperatorio por cortes por congelación de los tumores de ovario es ampliamente utilizado para realizar esta distinción y decidir el curso quirúrgico (23).

La clave principal para el diagnóstico y el tratamiento es la cirugía al igual que en los tumores invasores del ovario (16). Para brindar un óptimo tratamiento a las pacientes es importante diferenciarlos entre benignos, malignos o limítrofes antes y durante la cirugía. El uso del análisis de cortes por congelación ha tenido un gran impacto en estas pacientes y se ha convertido en una herramienta indispensable en el diagnóstico de enfermedades malignas. El análisis de los cortes por congelación también ayuda a determinar la estadificación, así como a la decisión de realizar una cirugía radical en cada caso. Si el resultado del análisis de los cortes por congelación reporta un tumor de ovario limítrofe, el tratamiento conservador está indicado en lugar de la cirugía radical en pacientes que desean preservar la fertilidad. Sin embargo, el resultado falso negativo de los tumores limítrofes, por ejemplo, malinterpretados como tumores benignos, puede derivar en realizar una intervención quirúrgica posterior o en la diseminación del tumor (24).

Las guías estándar para la cirugía primaria en tumores de ovario limítrofes son similares a la de los carcinomas; remover toda la enfermedad macroscópica y realizar una estadificación quirúrgica propia: histerectomía con salpingooforectomía bilateral, múltiples biopsias peritoneales y citología del líquido de lavado peritoneal. Para los tumores limítrofes mucinosos, la apendicectomía también debe llevarse a cabo. El muestreo linfático ganglionar no ha sido parte del procedimiento estándar. En un estudio alemán se llevó a cabo la disección ganglionar linfática en el 18.9% de los casos, y el involucro ganglionar, aún en sobreestadio, no influye en la tasa de recurrencia o de sobrevida. El involucro ganglionar es raramente visto en tumores mucinosos limítrofes. La linfadenectomía puede incluso ser omitida para los estadios II y III ya que no hay diferencia en la tasa de recurrencia y sobrevida (14).

El tratamiento de los tumores serosos limítrofes es esencialmente quirúrgico. En las pacientes perimenopáusicas o posmenopáusicas y en las que no desean concebir, el tratamiento estándar es la histerectomía y anexectomía bilateral, además de la resección de todas las lesiones macroscópicas que se encuentren. En las mujeres jóvenes, con tumores unilaterales y ovarios contralaterales de aspecto normal que deseen conservar su capacidad reproductiva, puede realizarse una ooforectomía unilateral o incluso una cistectomía. Aunque algunos autores consideran que la práctica de una estadificación reglada en estos casos es un procedimiento demasiado radical, otros recomiendan su realización en pacientes con tumores aparentemente en estadio I con objeto de excluir la presencia de implantes peritoneales. Se recomienda el seguimiento de las

pacientes con tumores serosos limítrofes. El tratamiento adyuvante con quimioterapia no se ha demostrado que altere el curso de la enfermedad (6).

Los tumores limítrofes mucinosos en estadio I se tratan como los serosos. Cuando se conserva el ovario contralateral, se recomienda seguir a la paciente porque puede desarrollar un segundo tumor. En el estudio intraoperatorio el patólogo debe tener en cuenta la posibilidad de encontrar un carcinoma más tarde. En las pacientes con tumores ováricos bilaterales o con pseudomixoma peritoneal, debe researse el apéndice y debe explorarse la cavidad abdominal con el fin de identificar el origen del tumor. Casi todos los tumores mucinosos limítrofes intestinales en estadio II-III se asocian con pseudomixoma peritoneal. El término clínico "pseudomixoma peritoneal" se utiliza para describir el acúmulo de moco extracelular (ascitis gelatinosa) debido a la ruptura o filtración de un tumor intra-abdominal. El moco puede contener cantidades variables de células epiteliales cuyo grado de atipia posee valor pronóstico. Cuando las células son benignas o limítrofes suelen seguir un curso clínico lento y prolongado. La supervivencia a los 5 y 10 años es de 75% y 68% respectivamente. Por el contrario, cuando son claramente malignas, el curso clínico es más agresivo y aproximadamente el 90% de las pacientes fallece antes de 3 años. Ni la cirugía citorreductiva inicialmente, ni las citorreducciones paliativas, los agentes mucolíticos, la quimioterapia o la radioterapia han logrado modificar el curso lento pero progresivo de la enfermedad (6).

El tratamiento laparoscópico proporciona menor riesgo de derrame durante la cirugía y menos riesgo de metástasis en el sitio del puerto. Para las mujeres tratadas de forma conservadora que desean preservar la fertilidad, esto es un acercamiento más favorable y con una recuperación postoperatoria más corta, menos adherencias y mejores resultados cosméticos. El tratamiento laparoscópico puede resultar en una tasa de recurrencia más alta. A pesar de que la ruptura del quiste es más frecuente por laparoscopia que en la laparotomía, esto no tiene influencia en la sobrevida (14). Todos los procedimientos laparoscópicos deben ser realizados por cirujanos oncólogos entrenados en procedimientos laparoscópicos extensos con el fin de obtener una etapificación quirúrgica óptima, una citorreducción completa, y mejores resultados en términos de recaída, periodo libre de sobrevida y preservación de la fertilidad (15).

Actualmente, no existe un beneficio probado de la terapia adyuvante (quimioterapia o radioterapia) aún en enfermedad avanzada y en presencia de implantes invasivos. En casos en que la recurrencia, donde la transformación a una histología invasiva haya ocurrido, se puede considerar el uso de una quimioterapia basada en platino y taxanos (14). Más del 90% de los tumores serosos limítrofes son positivos a receptores estrogénicos, pero sólo existen reportes de casos de respuestas mayores a tamoxifeno, leuprolide y anastrozol. El efecto citostático del acetato de medroxiprogesterona ha sido también evaluado. El efecto antiangiogénico de otros nuevos agentes dirigidos a estos tumores no se conoce. Debido a que los tumores serosos limítrofes tienen una alta frecuencia de mutaciones en K-ras y B-raf, futuros ensayos clínicos ayudarían a determinar si los inhibidores MEK u otros agentes anticancerígenos dirigidos a la vía

RAS/RAF/MEK/MAPK pueden prolongar el periodo libre de enfermedad y la sobrevida global en pacientes con enfermedad avanzada (15).

Teniendo en cuenta que la edad media de las mujeres al realizar el diagnóstico de tumores de ovario limítrofes es de 40 años, y cerca de un tercio son menores de 40 años, la preservación del potencial de fertilidad es un aspecto importante para muchas de estas mujeres. La cirugía conservadora está definida como aquella etapificación completa en la que el útero y por lo menos una parte del ovario es preservado. En estudios recientes del Grupo Ginecológico Oncológico (GOG), han mostrado que la preservación de los órganos reproductivos es factible. Las tasas de recaída después de la salpingooforectomía bilateral varían entre un 0% a 20%. Esta cifra varía entre un 12% y 59% para la cistectomía y entre 2.5% y 5.7% para la cirugía radical. Los predictores de recurrencia son los márgenes de resección positivos a células tumorales. La multifocalidad puede ser un predictor fuerte de falla de la cistectomía para controlar la enfermedad (14).

Para permitir una cirugía conservadora, una evaluación cuidadosa de la extensión de la enfermedad al momento de la operación y un examen meticuloso del espécimen de la cistectomía por el ginecólogo y el patólogo son deseables para determinar el pronóstico. La ooforectomía, omentectomía y apendicectomía en estadio la de tumores limítrofes mucinosos están indicados en mujeres jóvenes quienes desean preservar la fertilidad. Para tumores limítrofes serosos en estadio la, el mismo procedimiento es seguro si el ovario contralateral es normal (14).

En el caso de recurrencia en el ovario residual después de una cirugía conservadora, se puede proponer a estas pacientes otra cirugía conservadora (cistectomía) para preservar la fertilidad. Si la preservación de la fertilidad no se desea, la salpingooforectomía bilateral con o sin histerectomía se realiza (15). Cuando las recurrencias son detectadas tempranamente son curables con una nueva cirugía, y por eso el tratamiento conservador puede ser nuevamente considerado en la enfermedad recurrente si la fertilidad es una prioridad. Si se diagnostican implantes invasivos, este procedimiento no está recomendado. En cualquier caso de enfermedad recurrente, la cirugía reductora es importante, de lo contrario el pronóstico es pobre (14).

Nurit y cols. (25) realizaron una revisión bibliográfica en MEDLINE y en LILIACS, evaluando la evidencia disponible sobre el tratamiento conservador para los tumores limítrofes en niñas y adolescentes. Se analizaron 8 artículos originales. Las variables analizadas fueron recurrencia de la enfermedad y mortalidad luego de haber recibido tratamiento conservador. Encontró los siguientes resultados:

1) *Tumores limítrofes ováricos pediátricos: un análisis retrospectivo, 2010* (26): El porcentaje de recurrencia fue del 13.8%. Éste fue el único que analiza pacientes menores de 20 años.

2) *Resultado clínico de la cistectomía comparado con la salpingo-oforectomía unilateral como tratamiento preservador de la fertilidad de tumores limítrofes del ovario, 2007* (27): Se realizó 2 tipos de tratamiento conservador: cistectomía (22 pacientes) versus salpingooforectomía unilateral (40 pacientes). El porcentaje de recurrencia fue menor, pero no significativo, para pacientes con cistectomía

(22.7%) en comparación con aquellas sometidas a salpingooforectomía (27.5%). El intervalo libre de enfermedad fue significativamente menor en el primer grupo de pacientes (33 meses en comparación con 41 meses). No hubo óbitos. En relación a la fertilidad no se observó diferencia significativa.

3) *Resultado de embarazo y recurrencia después de cirugía conservadora laparoscópica para tumores limítrofes ováricos, 2007* (28): es un estudio prospectivo que incluyó a 43 pacientes en edad reproductiva con diagnóstico de tumor de ovario limítrofe, estadio I, sometidas a tratamiento conservador. El porcentaje de recurrencia fue del 7%. La ventaja de este trabajo es que se trata de un estudio prospectivo diseñado para evaluar el pronóstico para pacientes con tumor limítrofe de ovario.

4) *Tumores limítrofes serosos del ovario, 2002* (29): se realizó una revisión de historias clínicas de 137 pacientes con diagnóstico de tumor de ovario limítrofe y se obtuvo información sobre la evolución de 106 pacientes con una media de seguimiento de 7 años. De las 66 pacientes con tumor de ovario limítrofe estadio I, 21 recibieron tratamiento conservador (cistectomía) y las 45 restantes, tratamiento radical. En el total de los tumores estadio II (11 pacientes) se realizó tratamiento conservador, en este caso salpingooforectomía unilateral. El resto de las pacientes con estadio tumoral III y IV fueron sometidas a tratamiento radical. Las recurrencias en pacientes que recibieron tratamiento conservador fueron del 9.3%, dos se reoperaron y luego se las evaluó libres de enfermedad (tumores estadio I) y una falleció a causa de la recurrencia tumoral (tumor estadio II al diagnóstico). Entre las pacientes que recibieron tratamiento radical, se diagnosticó recurrencia tumoral en tres pacientes, lo que equivale a 5.4%, ellas fallecieron a causa de esta enfermedad (un estadio I y 2 estadio III al diagnóstico). Se observa una relación directa entre los implantes peritoneales y un peor pronóstico ($p=0.0009$). Este trabajo es de valor ya que recluta experiencias de diferente origen.

5) *Tasa de fertilidad y de recurrencia tumoral después del manejo laparoscópico conservador de mujeres jóvenes con tumores limítrofes del ovario en etapa temprana, 2001* (30): es un trabajo retrospectivo, en el que se evaluó a 19 pacientes, con una edad promedio de 27.4 años, todas en estadio I. Las pacientes eran nulíparas y recibieron tratamiento conservador. En 11 se realizó cistectomía y en las 8 restantes, salpingooforectomía unilateral. En una paciente, sometida a cistectomía, se detectó recurrencia tumoral (5%).

6) *Resultados clínicos y fertilidad después de tratamiento conservador de tumores de ovario limítrofes, 2001* (31): Morice P, y cols., realizaron una revisión de las historias clínicas de 174 pacientes con diagnóstico de tumor limítrofe de ovario. De ellas 125 recibieron tratamiento radical y 49 conservador; las pacientes con enfermedad avanzada recibieron además tratamientos adyuvantes. El porcentaje de recurrencias en pacientes que recibieron tratamiento radical fue de 5.7% (6 de 105 pacientes) y de 20.5% para quienes recibieron tratamiento conservador (9 de 44 pacientes). En el grupo sometido a tratamiento conservador, la recaída fue del 15.1% para pacientes con salpingooforectomía unilateral y del 36.3% con cistectomía ($p<0.01$). La mayor parte de las recurrencias se presentaron en pacientes con estadio tumoral II y III (11 de 15).

7) *Tumores ováricos serosos papilares de bajo potencial maligno (tumores limítrofes serosos)*, 1996 (32): Kennedy AW, y cols., realizaron un estudio en base a la revisión de las historias clínicas e informes anatomopatológicos con consulta a los pacientes o médicos de seguimiento para completar datos sobre la evolución. Se incluyeron 66 pacientes con tumores de ovario limítrofe, estadio I (57%), II (13.6%) y III (25.7%), clasificados según criterios de FIGO retrospectivamente a partir de la recuperación de informes anatomopatológicos. 18 pacientes recibieron tratamiento conservador, 2 de ellas presentaron recurrencia tumoral (11%). Hubo una muerte por enfermedad avanzada. Esta paciente había sido sometida a tratamiento radical.

8) *Análisis preliminar del comportamiento de los tumores ováricos serosos en etapa I de bajo potencial de malignidad: un estudio del grupo de oncología ginecológica*, 1995 (33): Barnhill DR, y cols., analizaron el comportamiento de los tumores limítrofes de ovario estadio I. El 86% recibió tratamiento radical y el 14% restante conservador (salpingooforectomía unilateral). No se observaron recurrencias. Este estudio se caracteriza por ser prospectivo.

Se observó un porcentaje de recurrencia de 0% a 24.2%. Con respecto a la mortalidad, ésta fue de 0% a 3%. Se concluye que al tener los tumores limítrofes de ovario un pronóstico favorable, se recomienda realizar tratamiento conservador en pacientes en desarrollo o en edad fértil siempre y cuando se realice un estricto seguimiento para detectar recurrencias de forma temprana. La NCCN recomienda controles cada 3 a 6 meses por los primeros 5 años a todas las pacientes sometidas a cirugía conservadora. Este seguimiento debe ser realizado con el examen clínico, estudio ecográfico junto a marcadores tumorales, principalmente el Ca-125. Luego de los primeros 5 años, recomienda realizar controles anuales (25). El seguimiento debe conducirse por un periodo más largo de tiempo que para las pacientes con cáncer de ovario. Estudios han reportado casos en los que la recaída y muerte ocurrieron después de más de 10-15 años. La transformación maligna describe la situación en la que los tumores limítrofes desarrollan enfermedad recurrente en forma de cáncer invasor, lo que depende en gran parte del seguimiento. Si el seguimiento se prolonga después de un periodo de 5 años, un tercio de todas las recurrencias se manifiestan en la forma de enfermedad invasiva. La tasa absoluta de transformación maligna de tumores limítrofes previos es de aproximadamente 2%-4%. Usualmente estos tumores malignos son carcinomas de bajo grado, pero en raros casos, los tumores limítrofes se transforman a carcinomas serosos de alto grado (15).

Pronóstico

Los tumores limítrofes de ovario tienen una sobrevida excelente, y es por ello que es difícil identificar variables que mejoren la sobrevida. El factor pronóstico de recurrencia y sobrevida más importante es el estadio establecido por la FIGO. La histología micropapilar fue reportada como un factor de riesgo adicional al tumor limítrofe seroso, pero esto es controversial (14). La microinvasión es un tema también controversial. Muchos autores afirman que la microinvasión no cambia el pronóstico global del paciente ya que sólo se han reportado pocos casos. Silva y cols., reportaron que la microinvasión combinada con el estadio avanzado era un

factor pronóstico adverso (16). Los tumores con evidencia de invasión estromal de menos de 10 mm² se comportan clínicamente como tumores de bajo potencial maligno y son actualmente clasificados como limítrofes (14). Por lo tanto, los factores pronósticos negativos para la recurrencia y la transformación maligna son el estadio FIGO y, para la enfermedad avanzada, la presencia de implantes invasivos y/o la presencia de enfermedad macroscópica residual postoperatoria. Si el patrón micropapilar por sí mismo implica un pronóstico desfavorable no ha sido confirmado por todos los investigadores, aunque todos los estudios han revelado que los tumores micropapilares, si se encuentran asociados con implantes invasivos, se comportan más agresivamente (15).

Se ha encontrado que la sobrevida global es del 90-100% en la mayoría de los reportes dependiendo de la edad al diagnóstico, el estadio FIGO y el tipo histológico. Trillsch et al, reportaron un sobrevida global a 5 años de casi el 100% en estadios tempranos (FIGO I-II) y entre 86% y 92% en enfermedad más avanzada (FIGO III-IV). En un estudio de la población noruega, las tasas de sobrevida relativas ajustadas a la edad a 1, 3, 5 y 10 años con tumores limítrofes mucinosos fueron del 98%, 97%, 97% y 95% respectivamente y para los tumores limítrofes serosos del 96%, 93%, 90% y 90% respectivamente (14). En otro estudio, se reporta que las tasas de supervivencia a los 5 años para las pacientes con tumores serosos limítrofes en estadios I a IIIb oscilan entre el 88% y más del 95% y en los Estadios IIIc o IV se aproxima al 60% (6). Fischerova D. y cols., reportan también una excelente sobrevida para estos tumores, para el estadio I de 95% y para los estadios II-IV de 70%-85% (15).

Aunque se trata de un grupo de tumores muy heterogéneo debido a los diferentes subtipos histológicos que obscurecen el verdadero curso natural de su evolución, la supervivencia relativa a 10 años en el estadio I es del 99%, en el estadio II del 98%, en el estadio III del 96% y en el estadio IV del 77%. Los factores pronósticos para los tumores invasores también son informativos para los tumores limítrofes (16). Se estima que la supervivencia a los 20 años es aproximadamente del 80% (6).

El riesgo de recidiva o de desarrollo de un segundo tumor en las pacientes con tumores en estadio I sólo es del 5-10% (6). La tasa de recurrencia reportada en otro estudio es del 11%, con un riesgo absoluto de desarrollo de enfermedad invasiva del 2%-4% (por ejemplo, 33.3% de todas las recurrencias) (15).

A pesar de que el pronóstico para la mayoría de las pacientes con tumores de ovario limítrofes es excelente, una minoría tendrá una forma agresiva y eventualmente morirá debido a la enfermedad. La tasa de sobrevida a 5 años para el estadio I es de aproximadamente 95%-97%, pero a 10 años la tasa de sobrevida es de sólo 70%-95% debido a la recurrencia tardía. Si la sobrevida se especifica para los principales tipos histológicos, Sherman y cols., informaron en un análisis basado en la población que la sobrevida relativa general a 10 años es de 96.9% \pm 2.3% para los tumores limítrofes serosos y de 94.0% \pm 3.1% para los limítrofes mucinosos. La tasa de sobrevida a 10 años para los tumores limítrofes serosos avanzados fue del 89.9% \pm 5.3%. Los datos que existen sobre la sobrevida a 10 años para los tumores limítrofes mucinosos son limitados: a los 5

años alcanzan un 85.5% \pm 9.0%. Es de notar que los datos que conciernen a los tumores primarios de ovario mucinosos deben ser tomados con precaución, ya que este grupo de pacientes se asocia a un exceso de tumores secundarios del tracto digestivo que posiblemente causan un diagnóstico erróneo de tumor primario de ovario (15).

Se ha visto que la recurrencia en forma de tumores de ovario limítrofes se presenta de forma más frecuente después del tratamiento conservador, pero estos casos pueden ser detectados con un seguimiento cercano y pueden ser tratados correctamente con una sobrevida excelente a largo plazo. El seguimiento prolongado (mayor a 10 años) es requerido debido a los casos de recurrencia tardía y debe ponerse especial atención al ovario remanente en pacientes tratadas de forma conservadora (15).

Estudio histopatológico transoperatorio - Biopsias por congelación

Con la llegada del siglo XXI y el advenimiento de nuevas técnicas quirúrgicas y del refinamiento de las mismas, el estudio histopatológico se ha vuelto una parte esencial de los procedimientos quirúrgicos. Para las pacientes con tumor pélvico, emitir un diagnóstico y realizar un manejo quirúrgico basado sólo en las características macroscópicas del tumor no es precisamente una decisión correcta. En otras palabras, es importante y necesario tener un análisis intraoperatorio de las biopsias por congelación (2).

El examen de los cortes por congelación fue por primera vez aplicado en 1816, por De Remier (2). El término de cortes congelados se ha vuelto sinónimo de estudio intraoperatorio de tejidos congelados. El registro más temprano que se tiene del uso de la congelación del tejido en un contexto clínico fue en el Glasgow Western Infirmary en 1882 cuando fue utilizado en una biopsia de tejido post mórtem, pero no durante un contexto transoperatorio. William Welch en el hospital Johns Hopkins en 1891 utilizó un microtomo de congelación de dióxido de carbono para analizar el tejido mamario durante un procedimiento quirúrgico realizado por un renombrado cirujano, William Halstead. Sin embargo, el procedimiento quirúrgico fue completado antes de tener los resultados de la biopsia congelada. El proceso fue refinado, especialmente con respecto al acortamiento del tiempo tomado, por Louis B. Wilson, médico de la Clínica Mayo. En 1905 publicó sus hallazgos y anunció el advenimiento de una nueva era en el diagnóstico intraoperatorio (34).

El diagnóstico por biopsias por congelación de los tumores y tejidos resecados quirúrgicamente se ha vuelto una práctica regular en los últimos 60 años. Las revisiones de este procedimiento han reportado una precisión general de un 94% a 99%. Este parámetro ha sido útil para asegurar la calidad y la técnica, así como para mejorar la calidad quirúrgica y el cuidado del paciente (35).

Mostafa Golam y Zarat Queen midieron la precisión de esta técnica en diferentes tipos de tejidos (mama, tiroides, lengua, vesícula biliar, riñón, páncreas, tubo digestivo) en un centro médico de un país subdesarrollado, Bangladesh, de 2007 a 2014 y lo compararon con estudios similares. De los 1363 casos que evaluaron, 1353 resultaron idénticos en los cortes en parafina. La precisión en este estudio fue de 99.3%. El resultado de este estudio resultó mejor que en otros, como el

obtenido de una serie de 3000 casos por Nakazawa y cols., (1968) que fue de 98.6%, así como el descrito por Ackerman y cols., (1959) en una serie de 1269 casos, el de Dankwa y Davies (1985) en una serie de 1000 casos, el de Shreshtha y cols., (2009) en una serie de 404 casos, el encontrado por Evans y Suvarna (2006), en una serie de 240 casos y el descrito por da Silva y cols., (2011) en una serie de 433 casos, en los que la precisión del diagnóstico fue del 98%, 97.8%, 94.3%, 98.7% y 93.3%, respectivamente (cuadro 4). La especificidad y sensibilidad del estudio de cortes por congelación en general fue de 99.3% y del 99.4%, respectivamente, así como el valor predictivo positivo fue de 99.2% y el valor predictivo negativo fue de 99.5% (35). Al igual, en Dinamarca, Winther y cols., realizaron un análisis retrospectivo de 4785 resultados de biopsias por congelación en diferentes tejidos como mama, tiroides, paratiroides, cabeza y cuello, tejidos blandos, piel, pediátricos, ginecológicos, gastrointestinales, tracto genital masculino, pulmón y riñón y encontraron una precisión global para este método diagnóstico del 95.1% (36).

Las principales áreas de la ginecología oncológica donde los estudios intraoperatorios son más requeridos son en la evaluación de tumores pélvicos/ováricos, y en el carcinoma cervical y endometrial. En un estudio de 203 operaciones ginecológicas donde se realizaron biopsias por congelación, 35.6% fueron lesiones ováricas, 22.7% del cérvix, 18.2% del endometrio, y 11.4% de la vulva. Las biopsias por congelación también son utilizadas para detectar metástasis en los ganglios linfáticos, especialmente en el carcinoma cervical y vulvar y evaluar los márgenes del tumor en estos dos carcinomas, para evaluar los factores pronósticos en el carcinoma endometrial y para confirmar la recurrencia tumoral. La interpretación incorrecta o el diagnóstico diferido puede deberse a errores en la selección de los bloques, a condiciones donde el diagnóstico es difícil, a los artefactos inherentes a los cortes por congelación, o a lesiones que requieren un muestreo extenso o una cuenta mitótica formal. Es importante para los patólogos y clínicos tener un entendimiento del rol y de las limitaciones del diagnóstico por biopsias por congelación dentro de la ginecología oncológica (37).

El manejo quirúrgico adecuado de los tumores de ovario requiere un diagnóstico histológico preciso, por eso en muchos casos, la evaluación de los cortes por congelación de los tumores de ovario es usada para proporcionar el diagnóstico intraoperatorio y para guiar el manejo quirúrgico. La precisión de esta técnica es muy importante (38). Esta precisión puede ser calculada de diferentes formas. En todas las instancias, los resultados de los cortes por congelación son comparados con el diagnóstico por cortes en parafina (34). Varios estudios han establecido que es una técnica confiable para el diagnóstico de los tumores ováricos con una precisión que va del 86% al 97%. Yarandi F. y cols., en su estudio retrospectivo de 106 cortes por congelación de tumores ováricos, reporta una precisión del 93.3% (38). Esta precisión de los cortes por congelación para el diagnóstico de tumores de ovario, evaluada en múltiples estudios retrospectivos, generalmente es buena. Para las lesiones benignas y malignas la precisión es muy alta, con valores predictivos positivos reportados hasta más del 90% (39). En las lesiones benignas y en los tumores invasores del ovario la precisión reportada es también alta y se encuentra entre el 90 – 96%. La sensibilidad para distinguir tumores ováricos y

benignos es del 65 – 97% y la especificidad del 97 - 100% (2, 3). Un meta-análisis recientemente publicado de 18 estudios que comparan el diagnóstico por cortes congelados de la patología ovárica con el histopatológico final mostró que la sensibilidad de los cortes congelados para las lesiones benignas y malignas varía del 65% al 97% y del 71% al 100%, respectivamente, y una especificidad que varía del 97% al 100%, y del 98.3% al 100%, respectivamente (38).

Sin embargo, debe tenerse en mente que los tumores limítrofes muestran la tasa más alta de falsos diagnósticos con el análisis de cortes por congelación ya que se ha reportado que esta precisión varía ampliamente desde un 56% hasta un 89% (39). El análisis intraoperatorio de los cortes por congelación tiene una tendencia a subdiagnosticar esta enfermedad en 31% de los pacientes como un tumor benigno. En tales casos, el procedimiento restante podría ser omitido en ausencia del patrón micropapilar y si inicialmente fueron realizadas una exploración intraoperatoria cuidadosa de la pelvis y el abdomen y la resección de todas las lesiones macroscópicas (15). Los tumores limítrofes mucinosos tienen la tasa más baja de precisión por este método (2).

En un estudio realizado por Pinto y colaboradores, en el cual comparó los resultados de 243 pacientes, entre enero de 1994 y abril de 1999, encontró que la tasa de precisión de las biopsias por congelación para tumores de ovario fue del 94%, con tasas del 98.5% para los tumores malignos, 94% para los tumores benignos y 78% para los tumores limítrofes. La sensibilidad y especificidad para los tumores limítrofes fue de 61% y 99%, respectivamente (2, 40). Yarandi F. y cols., reportan para los tumores limítrofes del ovario una sensibilidad del 25% y especificidad del 99%, con un valor predictivo positivo de 50% y valor predictivo negativo de 97.1%. Estos valores bajos en la sensibilidad y en el valor predictivo positivo se deben probablemente al poco número de casos de tumores limítrofes encontrados en el estudio (cuadro 5) (38).

Tempfer y colaboradores analizaron, entre 1995 y 2007, 317 casos de tumores limítrofes de tres grandes estudios y reportaron una sensibilidad y valor predictivo positivo de los cortes por congelación para tumores limítrofes de 71.1% y 84.3%; respectivamente. La consistencia entre los resultados de las biopsias por congelación y el diagnóstico final de patología fue del 62.8%. El sobrediagnóstico y subdiagnóstico que se encontró en estos estudios fue del 6.6% y 30.6%; respectivamente. Además, dentro del análisis retrospectivo que realizaron de 96 casos en la Universidad de Viena encontraron que el grado de concordancia entre los cortes por congelación y el diagnóstico histológico definitivo fue del 71.9%, con una sensibilidad global y valor predictivo positivo del 75% y del 94.5%, respectivamente, cifras que resultan mejores a la comparación que hacen con la literatura (2, 41). Yermes y cols., reportaron una consistencia del 50% entre las biopsias congeladas y los resultados finales de patología en el diagnóstico de los tumores limítrofes (2).

Un estudio realizado por Kayikcioglu y cols., reveló una correlación del 72.7% entre el reporte transoperatorio y el reporte final. La tasa de inconsistencia para los tipos serosos fue del 9 % y para los mucinosos del 36.6%. Puls y cols., detectaron 10 casos con invasión del estroma (23%) en cortes de parafina de 44 pacientes

reportados como limítrofes en los cortes por congelación. Su estudio reveló que la tasa de diagnósticos falsos fue más alta en los tipos mucinosos (33%) que en los tipos serosos (13%). Bige y colaboradores, reportaron que el 18.2% de los casos definidos como tumores limítrofes por congelación cambiaron a malignos con el análisis patológico final (2).

Desde que el primer diagnóstico por cortes congelados fue llevado a cabo en 1891 en un tumor de mama, el procedimiento ha pasado de ser una práctica poco fiable y que consume mucho tiempo, a una herramienta de diagnóstico importante. Las consultas intraoperatorias son una parte importante de la rutina diaria del patólogo quirúrgico. Provee al cirujano información sobre la cirugía a realizar, sirve para evaluar la adecuación del tejido diagnóstico y provee tejido para protocolos y el banco de tejidos. Por último, el paciente se beneficia de este examen ya que puede evitarse un segundo procedimiento (36).

En un estudio en el que los cortes por congelación y de parafina fueron investigados por dos grupos de patólogos, un grupo compuesto de expertos en patología ginecológica y el otro grupo compuesto de expertos en otras áreas, se observó que los resultados de los cortes de parafina fueron más consistentes con los resultados de los cortes por congelación en el grupo de expertos en patología ginecológica. Es por eso, que el nivel de conocimiento y experiencia del patólogo es importante para emitir un diagnóstico correcto. Brun y cols., también reportaron que la experiencia de los patólogos es un factor determinante para el diagnóstico correcto además de las características propias de los tumores. En el estudio realizado por Gultekin y colaboradores, en el que realiza una comparación entre diferentes resultados encontrados en la literatura encontró que las tasas de precisión, subdiagnóstico y sobrediagnóstico fueron del 69.5%, 29.3% y 1.2%, respectivamente (2).

Houck y cols. (42), revisaron todos los reportes de tumor limítrofe entre 1980 y 1998 en el Hospital General de Massachusetts y el diagnóstico de tumores limítrofes por cortes congelados y los cortes de patología permanentes fueron consistentes en el 60% de los casos (intervalo de confianza: 95% [CI] 51%, 68%). Reportó una cifra de sobrediagnóstico del 10.7% y del 29.3% para el subdiagnóstico. Notaron que la tasa de falsos diagnósticos en los cortes por congelación fue más alta para los tumores no serosos. El valor predictivo positivo fue de 89.3% y la sensibilidad fue del 64.6%. El factor predictivo más significativo para el subdiagnóstico fue la histología mucinosa (cuadro 6).

Tempfer y cols., reportaron tasas de subdiagnóstico y sobrediagnóstico del 28% y 0%, respectivamente. El único factor predictivo independiente para el subdiagnóstico fue el tamaño del tumor ovárico ($p=0.04$). Kim y cols., también reportaron el mayor tamaño tumoral en pacientes subdiagnosticados ($p=0.021$). Li y cols., detectaron una tasa de subdiagnóstico de 24.7%, y los predictores de subdiagnóstico fueron el tamaño y la histología. Sin embargo, en el análisis multivariado, sólo el tamaño tumoral fue detectado como un factor predictivo (2, 41). Gultekin y cols., reportan además que los tumores sólidos y semisólidos tienen una frecuencia más baja de subdiagnóstico (23.9%) que los tumores quísticos puros (53.3%) (43).

Ureyen I. y cols., en Turquía, realizaron un análisis de los resultados de 145 pacientes con diagnóstico final de tumor limítrofe operadas entre 1990 y 2012. La concordancia del análisis de los cortes por congelación para el total del grupo, para los tumores limítrofes serosos y para los limítrofes mucinosos fue del 79%, 92% y 62%, respectivamente. En total, 29 pacientes (20%) no fueron etapificados intraoperatoriamente debido a la falta de exactitud del resultado. La histología mucinosa y el tamaño tumoral fueron asociados con una menor concordancia en este estudio (44).

Decisiones críticas intraoperatorias deben tomarse basadas en el diagnóstico de las biopsias por congelación. Por lo cual, es importante identificar la precisión de esta prueba para el diagnóstico de los tumores limítrofes (42). Sobre la base de estos resultados, podemos concluir que el análisis de cortes por congelación tiene tasas altas de precisión para distinguir entre casos malignos y benignos; sin embargo, resulta insuficiente para distinguir entre malignos y limítrofes. El cirujano ginecólogo debe ser consciente de que el diagnóstico intraoperatorio de tumores limítrofes puede cambiar a favor de tumores invasores después de realizada la etapificación quirúrgica y el examen de los cortes en parafina. Si los cortes congelados apuntan a un tumor limítrofe en una mujer sin preocupación acerca de su fertilidad, la etapificación quirúrgica es necesaria (2).

La etapificación óptima permite obtener un diagnóstico patológico correcto basado en la totalidad del tejido tumoral y permite definir grupos con riesgo más alto de recurrencia. La cirugía etapificadora podría mejorar en el momento del tratamiento quirúrgico del tumor cuando el análisis de los cortes por congelación ha confirmado el diagnóstico de tumor limítrofe o durante la cirugía de reetapificación cuando el tumor limítrofe fue diagnosticado por el análisis histológico permanente después de la primera cirugía. En aproximadamente un tercio de los casos, el diagnóstico debe ser revisado usando cortes permanentes; existe una mayor tendencia a subdiagnosticar los tumores limítrofes como tumores benignos en el examen de cortes por congelación (24.1%-30.6) que a sobrediagnosticarlos como carcinomas (6.6%-9.9%). Además, aproximadamente el 20%-30% de los tumores de ovario diagnosticados como tumores limítrofes al momento del examen por cortes por congelación demuestran ser carcinomas en muestras adicionales – más aún para los tumores mucinosos que para los serosos (33% vs 13%, respectivamente). Sólo ocasionalmente el diagnóstico de tumor limítrofe de un corte por congelación es después reclasificado como tumor benigno en cortes permanentes (5%) (15).

La histología mucinosa, la diseminación fuera del ovario, la enfermedad bilateral, y el diámetro del tumor, cada uno tiene efectos significativos en la precisión del diagnóstico. El aumento en la imprecisión del diagnóstico de los cortes congelados para los tumores mucinosos es debido probablemente a su diámetro promedio más largo y a la necesidad de tomar muestras más grandes. Las neoplasias serosas son usualmente de forma uniforme limítrofes o malignas, mientras que los tumores mucinosos contienen un rango de tipos de tejido desde benignos hasta malignos. Los tumores mucinosos y los tumores con diámetros mayores a 20 cm fueron más propensos a ser subdiagnosticados en los especímenes congelados,

lo que sugiere que áreas de invasión pueden no haber sido tomadas para los cortes por congelación (42).

En conclusión, el diagnóstico correcto para seleccionar técnicas quirúrgicas menos invasivas y realizar procedimientos quirúrgicos conservadores que preserven la fertilidad, es crucial en las operaciones de tumores pélvicos. El análisis intraoperatorio de las biopsias por congelación es capaz de proveer información valiosa para el diagnóstico histológico y también de ayudar a determinar el tipo de manejo. Sin embargo, el rendimiento general del diagnóstico de los cortes por congelación para tumores limítrofes no es satisfactorio, con aproximadamente el 30% de subdiagnóstico. A fin de reducir la probabilidad de diagnósticos falsos, el análisis de los cortes por congelación debe ser realizado por patólogos experimentados, expertos en patología ginecológica y todos los factores predictivos posibles que influyen en el falso diagnóstico deben ser tomados en consideración cuidadosamente (2).

El análisis intraoperatorio de las biopsias por congelación de los tumores ováricos ayuda a los ginecólogos oncólogos a realizar la cirugía apropiada, y de esta forma previene la morbilidad de la etapificación quirúrgica en casos benignos y de los procedimientos de reetapificación de tumores malignos en etapa temprana (37). Los cortes por congelación no deben ser vistos meramente como un examen microscópico del tejido. Más bien, es un método de consulta intraoperatoria en el que otros exámenes diagnósticos tales como el examen macroscópico, las improntas y la citología del aspirado con aguja fina son usados en combinación (45).

Aunque la precisión general de la prueba diagnóstica de los cortes por congelación es adecuada para apoyar la realización de una cirugía preservadora de la fertilidad en tumores limítrofes, ésta disminuye de forma importante para estos tumores. Actualmente no existe otro método diagnóstico mejor que esta técnica. Recientemente en Korea, Park J-S y cols. (46), desarrollaron un modelo de clasificación multicategoría para un diagnóstico más confiable y discriminativo en tumores de ovario que se basa en algoritmos de microarreglos de DNA, y que podría ser una ventaja en la planeación del manejo quirúrgico intraoperatorio en conjunto con los cortes por congelación. Mediante la verificación de biomarcadores de clasificación de tumores ováricos podría mejorar bastante la precisión en el diagnóstico de estos tumores. Este modelo multicategoría de clasificación, propuesto por estos autores pretende ser el primer estudio de este tipo, sugiriendo un nuevo paradigma en el diagnóstico de los tumores limítrofes y carcinomas serosos del ovario, ya que reportan una precisión del 97.3% con excelente capacidad discriminativa, lo que reduciría cirugías extensas innecesarias o cirugías de reetapificación debidas a cirugías primarias inadecuadas. Aunque estudios adicionales con poblaciones más grandes son necesarias para determinar el potencial clínico completo de este modelo diagnóstico, los resultados preliminares muestran una gran promesa, como se ha visto con el examen molecular del oncotipe para el cáncer de mama, por lo cual, esta tecnología de microarreglos podría resolver algunos de los problemas del diagnóstico por biopsias por congelación en el futuro (46).

III. JUSTIFICACIÓN

En México, el cáncer de ovario constituye 4% de todas las neoplasias, lo que representa el tercer lugar en frecuencia en la mujer, después del cáncer de cuello uterino y de mama, y es la segunda causa de mortalidad, con una tasa del 3.4 x 100 mil de las neoplasias malignas ginecológicas (12).

Los tumores de ovario limítrofe representan entre el 10 al 20% de todas las neoplasias malignas del ovario y un tercio de las pacientes diagnosticadas con tumores limítrofes son menores a los 40 años de edad y frecuentemente son candidatas a cirugía conservadora de la fertilidad (14).

Los tumores serosos de alto grado y los tumores serosos de bajo grado son fundamentalmente diferentes tipos de tumor y, consecuentemente, diferentes enfermedades (22), por lo que su pronóstico es diferente.

En esta Unidad Médica de Alta Especialidad se concentra para su estudio mujeres con tumor de ovario con sospecha de malignidad por lo que se requiere la realización de un análisis transoperatorio para dirigir la conducta quirúrgica terapéutica.

En el protocolo del tumor de ovario con sospecha de malignidad es primordial realizar un diagnóstico transoperatorio preciso, ya que con éste se toma la decisión terapéutica a seguir con el objetivo de brindar un tratamiento adecuado y oportuno de los tumores tanto benignos, como limítrofes y malignos.

En muchos países, el estudio histopatológico transoperatorio se realiza para casi todos los cánceres de origen ginecológico (34). Los reportes que se tienen sobre la precisión de esta prueba generalmente son excelentes y para el cáncer epitelial de ovario es alta; sin embargo, cuando se trata de tumores limítrofes del ovario disminuye considerablemente (39).

Se sabe que los tumores limítrofes tienen un pronóstico excelente y que son muy comunes en mujeres en edad reproductiva (15). La cirugía radical ha sido el tratamiento primario; sin embargo, la tendencia actual es hacia un tratamiento que conserve la fertilidad por tratarse de mujeres jóvenes (2). Con el tratamiento conservador la sobrevida a largo plazo es excelente, por lo cual, resulta imprescindible realizar un diagnóstico preciso puesto que la etapa clínica y las metástasis ocultas afectan significativamente la sobrevida de mujeres con cáncer epitelial de ovario (42).

Aunque a nivel internacional existen varios estudios sobre la precisión del diagnóstico de las biopsias por congelación, en nuestro país no existen estudios como éste. Por ende es necesario recolectar información adicional. Este estudio fue posible realizarlo ya que se contó con el personal especializado y los recursos. Los resultados en nuestro hospital nos dieron a conocer la precisión del estudio histopatológico transoperatorio basado en cortes por congelación para el diagnóstico de los tumores limítrofes del ovario comparándolo con el diagnóstico definitivo (estándar de oro) mediante cortes en parafina, determinando la sensibilidad y especificidad del estudio transoperatorio además nos permitió conocer la prevalencia de estos tumores, la estirpe histológica más frecuente, en

cuál de la estirpe histológica existe menor exactitud diagnóstica, el tipo de cirugía realizada, radical o conservadora y la etapa clínica más frecuente.

Se realizó una comparación de los resultados con la literatura internacional existente de diversos centros hospitalarios, todo ello con el objetivo de buscar alternativas de solución para tener una mayor precisión en el reporte histopatológico y tomar la mejor decisión en el tratamiento intraoperatorio de la paciente, sobre todo para beneficiar a las mujeres jóvenes en su estado hormonal y con deseo de fertilidad, ya que con la implementación de nuevas estrategias se verían reducidos los costos para la Institución al evitar las dobles intervenciones quirúrgicas y el tratamiento más complejo de las etapas avanzadas, mejorando así la calidad en la atención de la paciente.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro de los tumores malignos, el cáncer epitelial del ovario es la primera causa de muerte por cáncer ginecológico. En México constituye el tercer lugar en frecuencia dentro de los cánceres en la mujer (5). Se considera actualmente una entidad heterogénea de neoplasias con diversas características morfológicas, mecanismos patogénicos y características clínicas que aún no han sido perfectamente estudiadas. El ovario puede originar tumores histológicamente muy diferentes y siempre ha sido un problema su clasificación porque la patogenia está menos clara que en otros tumores (47). Estos tumores deben ser determinados como benignos, limítrofes y malignos para definir el manejo quirúrgico apropiado, sin embargo su identificación preoperatoria es a menudo difícil. Los tumores limítrofes representan del 10% al 15% de los tumores malignos del ovario (43) y son considerados actualmente como carcinomas serosos con proliferación atípica que tienen una mayor sobrevida respecto a los tumores malignos y menor con respecto a los tumores benignos. Para el diagnóstico preoperatorio de estos tumores usualmente se utilizan métodos de imagen y marcadores tumorales. Sin embargo, tienen una utilidad limitada ya que ninguno es completamente sensible o específico, y el diagnóstico y la cirugía son determinados por el examen histopatológico transoperatorio (23). Esto constituye un gran problema puesto que repercute de forma importante en el pronóstico de las pacientes. Su identificación mediante el estudio histopatológico transoperatorio suele ser difícil por sus características, por lo que el diagnóstico correcto del tipo de tumor y su comportamiento es de suma importancia para poder decidir el tipo de cirugía que se debe realizar y de esta manera influir de la mejor manera en la salud de las pacientes.

Dependiendo del tipo de tumor el tratamiento puede ir desde la simple tumorectomía para lesiones benignas, hasta la cirugía etapificadora y citorreducción completa en lesiones malignas, pasando por la cirugía conservadora o radical en los tumores limítrofes del ovario dependiendo de la edad y del deseo de fertilidad de la paciente.

Consideramos es imprescindible por lo tanto tener un diagnóstico histológico intraoperatorio preciso de estas lesiones para definir el tipo de tumor y elegir de manera correcta la conducta terapéutica más apropiada para cada paciente con el fin de disminuir las segundas intervenciones y cirugías radicales en estadios tempranos en mujeres jóvenes. Nuestra unidad hospitalaria es un centro a donde se refieren pacientes con tumor de ovario tanto de sospecha de benignos como malignos y no tenemos documentado la prevalencia de estos tumores ni contamos con reportes que nos describan la precisión del diagnóstico histopatológico transoperatorio comparado con el definitivo en los tumores limítrofes del ovario, por lo que nos resulta indispensable preguntarnos: (**Pregunta de investigación**):

¿Cuál es la sensibilidad y especificidad del estudio histopatológico transoperatorio para el diagnóstico de los tumores limítrofes del ovario?

V. OBJETIVOS

General.

- Demostrar la sensibilidad y especificidad del estudio histopatológico transoperatorio de los tumores limítrofes del ovario.

Específicos.

- Determinar el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo del estudio histopatológico transoperatorio en los tumores limítrofes del ovario.
- Identificar la estirpe histológica más frecuente de los tumores de ovario limítrofes.
- Definir el grupo de edad más frecuente en las mujeres que presentan tumores limítrofes del ovario.
- Identificar la etapa clínica más frecuente en los tumores limítrofes del ovario.
- Mostrar el tipo de cirugía elegida y realizada con mayor frecuencia de acuerdo al reporte histopatológico.

VI. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El estudio histopatológico transoperatorio tendrá una sensibilidad de 65% y una especificidad de 95% para el diagnóstico de los tumores limítrofes del ovario.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Universo de trabajo: Todas las pacientes sometidas a Laparotomía por tumor de ovario, reportado en estudio histopatológico transoperatorio y/o estudio definitivo como tumor de ovario limítrofe.

b) Lugar de realización del estudio: El estudio se realizará en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinoza De los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

c) Descripción general del estudio: Se realizará revisión de reportes en el sistema SYNAPSE del HGO NO. 3 del periodo del 1 de enero del 2011 al 31 de diciembre de 2015, se identificarán a las pacientes atendidas en esta unidad con diagnóstico de tumor de ovario de cualquier edad y con reporte transoperatorio o definitivo de tumor limítrofe.

De los reportes histopatológicos en el sistema, se registrará en la hoja de recolección de datos las iniciales del nombre, folio, edad, hallazgos del reporte histopatológico transoperatorio y definitivo, estirpe histológica, estadio quirúrgico y cirugía realizada. El análisis se realizará al término de la recolección de datos.

d) Tipo de estudio: Prueba diagnóstica, Observacional, descriptivo, retrolectivo

e) Tamaño de la muestra: La muestra quedará integrada por todas aquellas pacientes que cumplan con los criterios de selección ingresadas a esta unidad en el periodo del 1 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2015. Se estima un tamaño de muestra aproximado de 20 a 30 pacientes por año.

Se calculará el tamaño de la muestra con el programa Epidata 3.1.

Considerando una especificidad esperada de 95% de acuerdo con la literatura, una prevalencia de 20% de tumores limítrofes de ovario y tomando un 95% como intervalo de confianza.

Tamaños de muestra y precisión para pruebas diagnósticas

Especificidad: 95.000%

Prevalencia de la enfermedad en la población: 20.0%

Nivel de confianza: 95.0%

Precisión (%)	Total
-----	-----
5.000	92

Obteniéndose un mínimo de 92 casos

f) Técnica muestral: Muestreo no aleatorizado a conveniencia. La muestra quedará integrada por la totalidad de casos que cumplan los criterios de selección.

g) Criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier edad con diagnóstico de tumor de ovario que hayan sido operadas en esta unidad durante el periodo mencionado.
- Pacientes que cuenten con reporte de resultados tanto de estudio histopatológico transoperatorio como definitivo de tumor de ovario limítrofe con estirpe histológica.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que el reporte no sea de tumor de ovario limítrofe en el definitivo.
- Pacientes que no cuenten con el reporte por escrito de estudio histológico transoperatorio y definitivo.
- Pacientes que no tengan estudio transoperatorio.

h) Variables de estudio.

Edad

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta un momento dado.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Edad registrada en la fecha de la cirugía.

TIPO DE VARIABLE: Independiente Cuantitativa.

ESCALA: Discreta.

UNIDAD DE MEDICIÓN: Años.

Estirpe histológica del tumor de ovario limítrofe

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Es el tipo de tumor originado a partir de un determinado tipo de tejido orgánico identificado a partir de la observación por microscopio.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Tipo de tumor reportado por patología.

TIPO DE VARIABLE: Independiente Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal discreta ampliada, politómica.

UNIDAD DE MEDICIÓN: Seroso papilar, mucinoso, endometriode, células claras y tumor de Brenner.

Diagnóstico histopatológico transoperatorio de tumor de ovario

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Reporte emitido por el patólogo durante la cirugía, sobre el tipo histopatológico de la muestra de tejido o tumor obtenido.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Reporte histopatológico realizado durante la cirugía.

TIPO DE VARIABLE: Independiente Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal discreta, dicotómica.

UNIDAD DE MEDICIÓN: Tumor de ovario limítrofe Sí/No

Diagnóstico histopatológico definitivo de tumor de ovario

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Reporte emitido por el patólogo posterior a la cirugía sobre el tipo histopatológico de la muestra de tejido o tumor.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Reporte histopatológico realizado posterior a la cirugía.

TIPO DE VARIABLE: Dependiente Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal discreta, dicotómica.

UNIDAD DE MEDICIÓN: Tumor de ovario limítrofe Sí/No.

Estadio quirúrgico

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: La clasificación del cáncer en diferentes etapas o estadios en función del tumor primario (tamaño o invasión local) y de su extensión a otros órganos intraabdominales, retroperitoneal (ganglionar). El estadiaje nos da una idea exacta de la extensión y la gravedad del cáncer.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Estadio IA, IB, IC, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC y IV

TIPO DE VARIABLE: Independiente Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Discreta

UNIDAD DE MEDICIÓN: Estadios de acuerdo a la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) 2014.

Cirugía realizada

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Tratamiento quirúrgico realizado para los tumores de ovario en función del estadio quirúrgico.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Tipo de cirugía realizada registrada de acuerdo al reporte de patología, ya sea radical (se extirpan útero y ambos ovarios), o conservadora (hay preservación de útero y por lo menos parte de un ovario).

TIPO DE VARIABLE: Independiente Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal, Discreta

UNIDAD DE MEDICIÓN: Cirugía radical y Cirugía conservadora de la fertilidad.

i) Análisis estadístico

Los resultados se determinarán mediante estadística descriptiva, frecuencia, porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión y se calcularán los parámetros de las pruebas diagnósticas (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo). El análisis estadístico se realizará con el programa SPSS v19. La significancia estadística tomada como valor de referencia tendrá un valor menor de 0.05, con un intervalo de confianza del 95%.

Sensibilidad (S) es la capacidad que tiene una prueba de detectar correctamente como positivos a los que realmente comprobados como positivos por el estándar de oro.

$$S = \frac{a}{n3}$$

Especificidad (E) se define como la capacidad que tiene una prueba de detectar correctamente como negativos a los que realmente comprobados como negativos por el estándar de oro.

$$E = \frac{d}{n4}$$

Valor predictivo positivo (VP+) de la prueba que se evalúa se define como la capacidad que tiene una prueba de que al ser positiva el paciente realmente sea positivo a la enfermedad.

$$VP+ = \frac{a}{n1}$$

Valor predictivo negativo (VP-) Se define como la capacidad de una prueba de que al ser negativa el paciente realmente sea negativo a la enfermedad.

$$VP- = \frac{a}{n2}$$

(48)

j) Breve descripción del procedimiento

Se llevó a cabo la investigación de la información para la realización del marco teórico a través de la búsqueda de tumores de ovario limítrofes en bases de datos como PubMed y Biblioteca Digital de la UNAM, del periodo comprendido de agosto de 2013 a diciembre de 2013. En mayo de 2018 se aceptó el protocolo por el comité con recomendaciones las cuales se realizaron y se inició con la recolección de datos usando el instrumento para la captura de la información la cual se llevó a cabo en el periodo de mayo a agosto de 2018, con la ayuda del sistema Synapse del servicio de Patología, mediante la búsqueda de los casos introduciendo la palabra tumor limítrofe tanto en reportes transoperatorios como definitivos de enero de 2011 a diciembre de 2015. Una vez recabada la información en el programa Excel se realizó el análisis de la base de datos de septiembre a octubre de 2018, obteniendo los resultados mediante el uso del sistema SPSS v 19 y se procedió a llevar a cabo la discusión y conclusión.

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Para garantizar la confidencialidad de la información para la seguridad y bienestar de los pacientes se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

Consentimiento Informado

Por tratarse de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardara de manera estricta y a que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, proponemos al comité de investigación en salud permita que se lleve a cabo sin consentimiento informado. Consideramos que el uso del consentimiento informado no procede en este estudio, ya que se realizará bajo el criterio de revisión de reportes histopatológicos del transoperatorio y del definitivo en los expedientes electrónicos y en el sistema SYNAPSE de manera retrospectiva, no involucra sujetos de investigación como en un diseño experimental, siguiendo los lineamientos del investigador de acuerdo a la Ley General de Salud en su título sexto, artículos 116, 117, 118, 119, y 120. Investigación con riesgo menor al mínimo por que no se realizará ninguna intervención.

La investigación se apega a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, contenida en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en 1964, enmendada en Tokio, Japón en 1975 y ratificada en la 52ª asamblea general realizada en Edimburgo, Escocia en octubre del año 2000. Corresponde al apartado II, investigación biomédica no terapéutica con humanos (investigación biomédica no clínica).

El estudio está de acuerdo a la base legal con fundamento en la Ley general de Salud en materia de Investigación para la Salud y considerando el título primero, capítulo único, artículos 3º y 5º. título segundo, capítulo primero, artículos 13, 14, (fracciones V, VI, VII), artículo 17, fracción 1: que al pie de la letra dice: Investigación sin riesgo: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio entre los que se consideran cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Artículos 20, 21, 22 y 23 capítulo tercero, artículo 72 título sexto, capítulo único, artículos 113, 114, 115, 116 y 119. Se respetará la confidencialidad de los datos y resultados de las pacientes. El estudio no se realizará en población vulnerable.

IX. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

a) Recursos humanos:

Investigador responsable: Nelly Judith González López. Médico de Base, Ginecóloga Obstetra, Adiestramiento en Servicio de Gineco-Oncología, Maestría en Ciencias de la Salud. Adscrita al Servicio Oncología Quirúrgica.

Investigador asociado adscrito al IMSS: Marco Antonio Torres Rosas. Médico de base Anatomopatólogo adscrito al Servicio de Anatomía Patológica.

Investigador asociado no adscrito al IMSS (alumno de tesis): Jahaziel Ramírez Ortega, médico residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.

b) Recursos físicos:

Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3, CMN La Raza, Departamento de Ginecología Oncológica y Departamento de Patología.

c) Recursos materiales:

Se cuenta con los recursos necesarios para realizar el proyecto (material de oficina, equipo de cómputo, expedientes clínicos electrónicos, sistema Synapse).

d) Recursos financieros:

No se requirió financiamiento.

e) Factibilidad:

El estudio fue factible y representó riesgo menor al mínimo ya que no se realizó ningún tipo de intervención y se contó con los recursos humanos e infraestructura necesarios para realizar la investigación. Se realizó la recolección de la muestra de un periodo de 5 años con lo cual se tuvo un tamaño de muestra adecuado para el estudio.

f) Experiencia del grupo de investigación: 11 años.

g) Tiempo de desarrollo del estudio: 5 meses.

X. RESULTADOS

Se incluyeron a 115 pacientes intervenidas quirúrgicamente por diagnóstico probable de cáncer de ovario. Las pacientes tenían un promedio de edad de 47.37 ± 13.97 años, con un rango de 64 años (18 a 82 años). El 63.5% (73 casos) de las pacientes fue sometida a cirugía radical, y el 36.5% (42 casos) se trataron con cirugía conservadora.

En la tabla 1 se muestra las frecuencias de las diferentes estirpes histológicas. Se puede ver que la estirpe histológica más frecuente fue el tumor seroso papilar limítrofe en casi 7 de cada 10 tumoraciones, seguido del tumor mucinoso limítrofe, además de una serie de diferentes tipos de adenocarcinoma, entre otros.

Tabla 1. Frecuencia de los diferentes tipos de estirpe histológica reportado en el estudio histopatológico definitivo.	
Estirpe histológica	Frecuencia (n)
Tumor seroso papilar limítrofe	67% (77)
Tumor mucinoso limítrofe	17.4% (20)
Cistoadenofibroma seroso limítrofe	2.6% (3)
Cistoadenocarcinoma endometroide	0.9% (1)
Fibroleiomioma	0.9% (1)
Carcinoma seroso papilar	1.7% (2)
Adenocarcinoma mucinoso tipo intestinal	0.9% (1)
Teratoma inmaduro	0.9% (1)
Adenocarcinoma mucinoso tipo endocervical	0.9% (1)
Adenocarcinoma endometroide endocervical	0.9% (1)
Adenocarcinoma endometroide	1.7% (2)
Tumor de Sertoli Leyding de los cordones sexuales	0.9% (1)
Cistoadenofibroma seroso papilar benigno	0.9% (1)
Tumor mucinoso limítrofe de tipo intestinal	0.9% (1)
Adenocarcinoma de células claras	0.9% (1)
Adenocarcinoma mucinoso	0.9% (1)
Total	100% (115)

En la tabla 2 se muestra la frecuencia de los diferentes estadios para los tumores limítrofes del ovario. Podemos observar que el estadio más frecuente fue el IA, IB y IIIB.

Tabla 2. Frecuencia de los diferentes estadios tumorales de las pacientes con diagnóstico de tumor limítrofe de ovario	
Estadio	Porcentaje
IA	66.1% (76)
IB	8.7% (10)
IC1	1.7% (2)
IC2	2.6% (3)
IC3	4.3% (5)
IIA	0.9% (1)
IIB	0
IIIA1	0
IIIA2	0
IIIB	8.7% (10)
IIIC	4.3% (5)
IVA	0
IVB	0
Sin estadio por ser tumor benigno	2.6% (3)
Total	100% (115)

A todas las pacientes se les realizó estudio transoperatorio y el estudio histopatológico definitivo para tumor limítrofe de ovario, los resultados de concordancia entre ambas evaluaciones fue no significativo estadísticamente ($p=0.06$), el coeficiente de contingencia fue de 0.17, el coeficiente phi fue de -0.17 y el coeficiente V de Cramer de 0.17. Observamos una concordancia del diagnóstico de Tumor Limítrofe de Ovario en el 68.6% de los casos.

Por otro lado, en la tabla 3 podemos observar la relación de los diagnósticos histopatológicos (transoperatorio y definitivo). En amarillo (68.69%) observamos a los casos verdaderos positivos, en rosa los verdaderos negativos (0), en verde los falsos positivos (11.3%) y en azul los falsos negativos (20%).

Tabla 3. Tabla de contingencia del estudio Transoperatorio y el estudio histopatológico definitivo, tomando como diagnóstico al tumor limítrofe de ovario.

Estudio		Histopatológico definitivo		Total
		TLO	Otro	
Transoperatorio	TLO	79	14	93
	Otro	22	0	22
Total		101	14	115

TLO=Tumor Limítrofe de Ovario

Los parámetros de prueba diagnóstica se muestran en la tabla 4. Podemos ver que el estudio transoperatorio para el diagnóstico de tumor limítrofe de ovario tiene una sensibilidad del 78% en nuestra institución y una especificidad de 0%. La prevalencia del tumor limítrofe de ovario como diagnóstico definitivo fue de 87.8% (101/115 casos), mientras que en el diagnóstico transoperatorio fue de 80.8% (93/115), siendo mayor el número de casos clasificados como otro tipo de tumor cuando en realidad si eran tumores limítrofes de ovario en relación a los clasificados con este diagnóstico pero que resultaron con un diagnóstico diferente.

Tabla 4. Parámetros de la prueba diagnóstica “análisis histopatológico transoperatorio” para detección de tumor limítrofe de ovario.

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Prevalencia*
78.2%	0	84%	0	87.8%
(0.68 a 0.85) ⁺	(0 a 0.24) ⁺	(0.77 a 0.92) ⁺	(0 a 0.14) ⁺	

*En relación al diagnóstico definitivo, + Intervalo de confianza del 95%.

En el análisis de la edad en relación al diagnóstico histopatológico definitivo de tumor de ovario limítrofe vs otros tipo tumoral, no observamos diferencia en el promedio de edad de ambos grupos de pacientes ($p=0.98$, 47.36 ± 14.21 años vs 47.42 ± 12.33 años). Por otro lado, observamos que las pacientes con diagnóstico definitivo de tumor limítrofe de ovario, fueron clasificadas con mayor frecuencia en estadio IA, seguido de IB y IIIB principalmente, observándose una asociación significativa entre el estadio tumoral temprano y el tumor de ovario comportamiento limítrofe (tabla 5).

Tabla 5. Relación del estadio tumoral con el diagnóstico histopatológico definitivo de tumor limítrofe de ovario					
P=0.001			Tumor limítrofe de ovario		Total
			Si (n=102)	No (n=13)	
ESTADIO O ETAPA	IA		66.7% (68)	61.5% (8)	66.1% (76)
	IB		9.8% (10)	0	8.7% (10)
	IC1		2.0% (2)	0	1.7% (2)
	IC2		2.9% (3)	0	2.6% (3)
	IC3		4.9% (5)	0	4.3% (5)
	IIA		1.0% (1)	0	0.9% (1)
	IIIB		8.8% (9)	7.7% (1)	8.7% (10)
	IIIC		3.9% (4)	7.7% (1)	4.3% (5)
	NO APLICA		0	23.1% (3)	2.6% (3)

En relación al tipo de cirugía y el diagnóstico histopatológico definitivo, observamos que la mayoría de las pacientes con tumor limítrofe de ovario fueron tratadas con cirugía radical (tabla 6).

Tabla 6. Relación del manejo quirúrgico en relación al diagnóstico definitivo de tumor limítrofe de ovario					
			Tumor limítrofe de ovario		Total
			Si (n=102)	No (n=13)	
TIPO CIRUGÍA	DE	Radical	62.7% (64)	69.2% (9)	63.5% (73)
		Conservadora	37.3% (38)	30.8% (4)	36.5% (42)

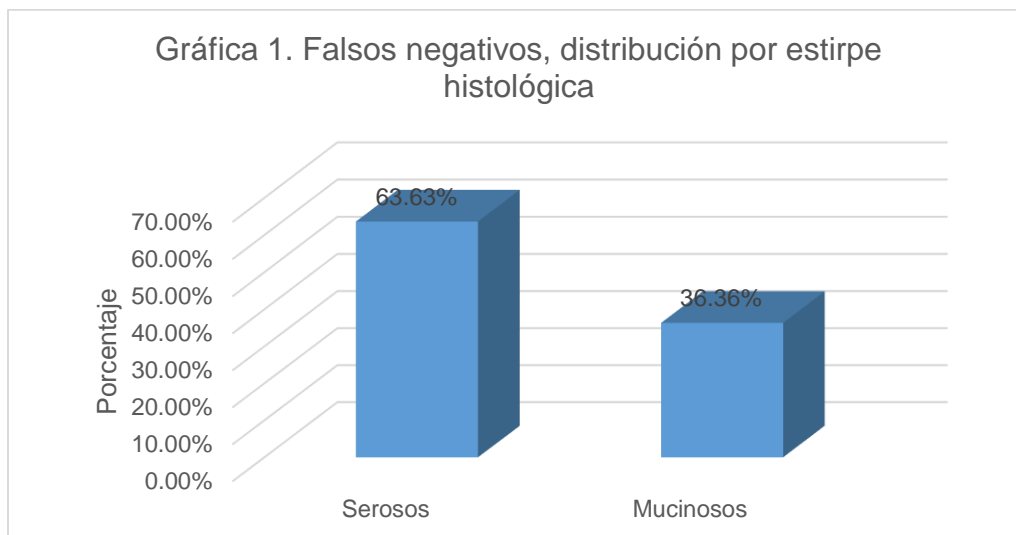
En la tabla 7 podemos ver la relación de los resultados de ambos estudios histopatológicos y el manejo quirúrgico realizado.

Tabla 7. Relación del resultado transoperatorio y del resultado histopatológico definitivo con el tipo de cirugía realizada.					
TRANSOPERATORIO			RESULTADO DEFINITIVO		Total
			Tumor limítrofe de ovario	Otro	
Tumor limítrofe de ovario	TIPO DE CIRUGÍA	Radical	64.6% (51)	69.2% (9)	65.2% (60)
		Conservadora	35.4% (28)	30.8% (4)	34.8% (32)
	Total		100% (79)	100% (13)	100% (92)
Otro	TIPO DE CIRUGÍA	Radical	56.5% (13)		56.5% (13)
		Conservadora	43.5% (10)		43.5% (10)
	Total		100% (23)		100% (23)

Se observa en la tabla 8 los casos de falsos negativos por comportamiento histológico, en su mayoría correspondieron a tumores benignos.

Tabla 8. Falsos negativos, distribución por comportamiento histológico		
Comportamiento histológico	No casos	Porcentaje
Benignos	18	81.81%
Malignos	4	18.18%
Total	22	100%

De los casos de falsos negativos, observamos en la siguiente gráfica que de acuerdo a la distribución por estirpe histológica el mayor número de casos en el estudio transoperatorio correspondió a los tumores serosos con un 63.63%.



La siguiente tabla muestra la distribución por estirpe y subtipo histológico de los casos de falsos negativos, y observamos que los más frecuentes fueron el cistoadenoma seroso con 31.81% y el tumor mucinoso benigno con un 27.27%.

Tabla 9. Falsos negativos, distribución por estirpe histológica		
Estirpe histológica	No casos	Porcentaje
Serosos	14	63.63%
• Cistoadenoma seroso	7	31.81%
• Cistoadenoma mucinoso	2	9.09%
• Carcinoma seroso	2	9.09%
• Quiste endometriósico	2	9.09%
• Teratoma quístico maduro	1	4.54%
Mucinosos	8	36.36%
• Tumor mucinoso benigno	6	27.27%
• Tumor mucinoso maligno	1	4.54%

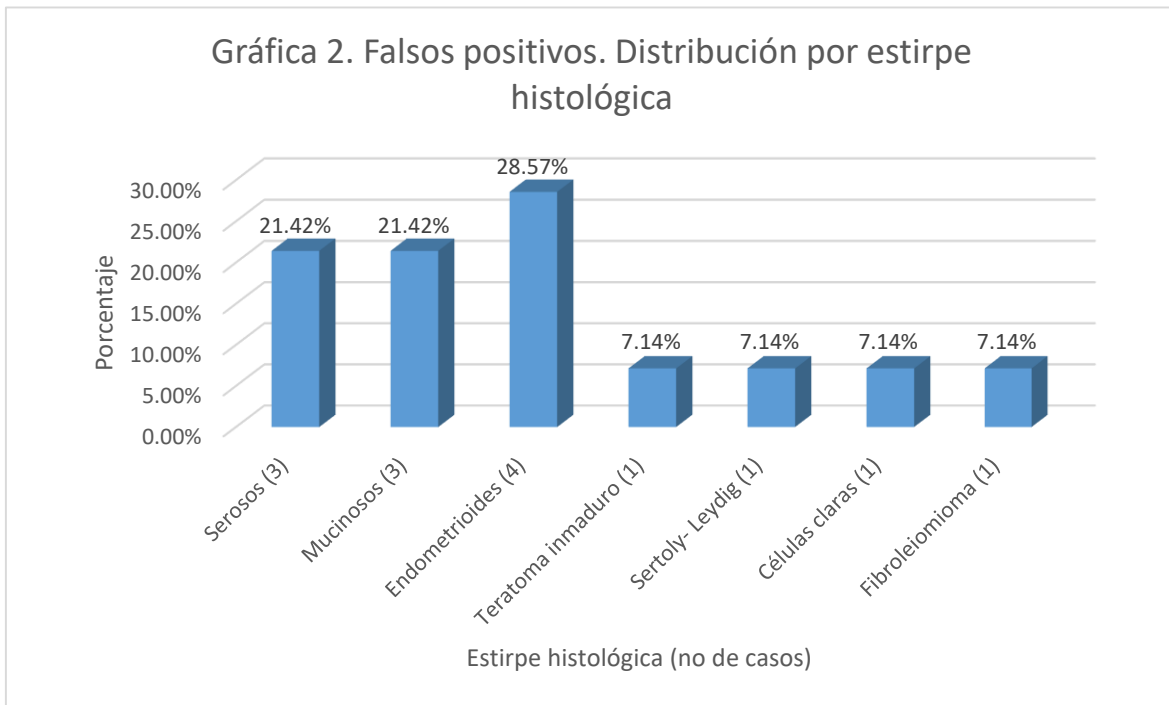
• Tumor epitelial maligno	1	4.54%
TOTAL	22	100%

En la siguiente tabla observamos los casos de falsos positivos donde el mayor porcentaje en el estudio histopatológico definitivo corresponde a los tumores malignos con un 85.71%.

Tabla 10. Falsos positivos. Distribución por comportamiento histológico

Comportamiento histológico	No casos	Porcentaje
Benignos	2	14.28%
Malignos	12	85.71%
Total	14	100%

La siguiente gráfica muestra la distribución de falsos positivos por estirpe histológica. El mayor porcentaje lo ocupan los tumores endometrioides con 28.57%, seguido de los tumores serosos y mucinosos.

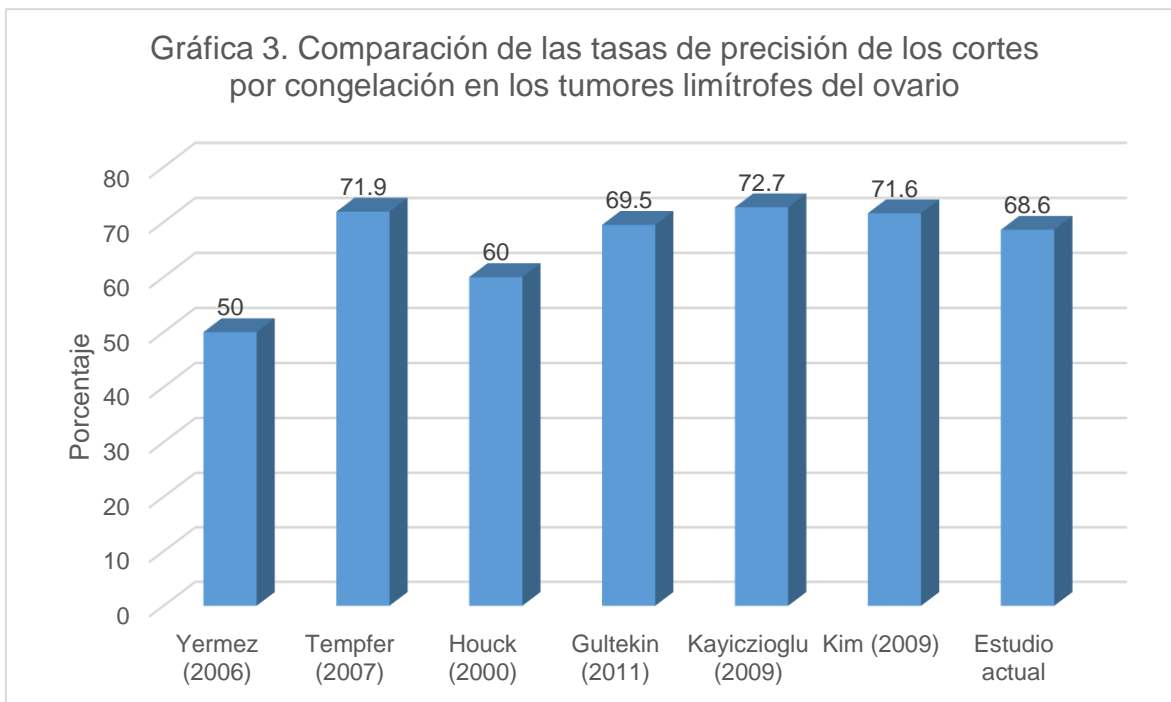


XI. DISCUSIÓN

La edad promedio de las pacientes con tumor limítrofe del ovario en nuestro estudio fue de 47.36 años, siendo prácticamente igual a la reportada en la bibliografía, que en promedio es de 45 años (10) y corresponde a una edad de presentación más joven, de 10 años menor que el cáncer epitelial de ovario que en promedio es de 55 años (15).

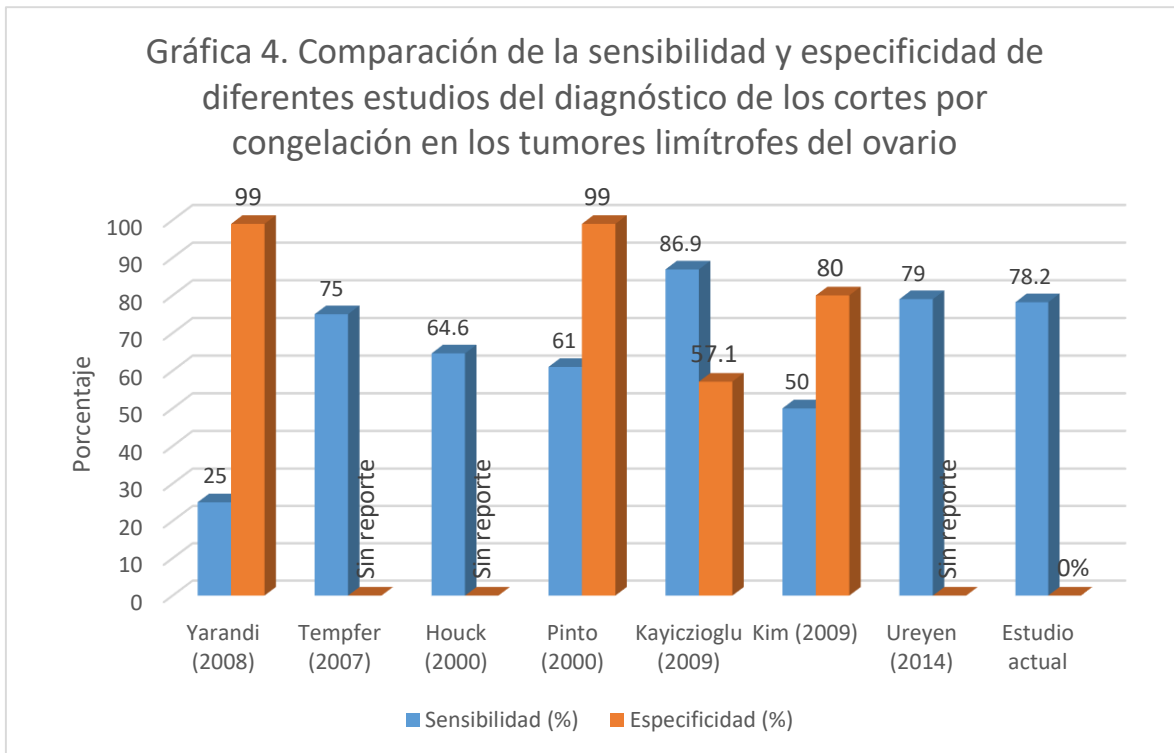
La frecuencia reportada en diversos estudios de los tumores limítrofes del ovario oscila entre un 10 a 20% del total de tumores malignos que se desarrollan en el ovario (14, 19). En nuestro estudio encontramos una prevalencia del 9.4% en un periodo de un año (2015), similar a lo reportado en la bibliografía.

Se encontró que la precisión del diagnóstico de tumor limítrofe del ovario fue del 68.6%, muy similar a los resultados que se reportan en otros estudios a nivel internacional. Estos tumores muestran la tasa más alta de falsos diagnósticos con el análisis de cortes por congelación ya que se ha reportado que esta precisión varía ampliamente desde un 56% hasta un 89% (39). Houck reporta una precisión del 60%, Gultekin un 69.5%, Yermez un 50%, y Tempfer hasta un 71.9% (42, 43) (Gráfica 3).



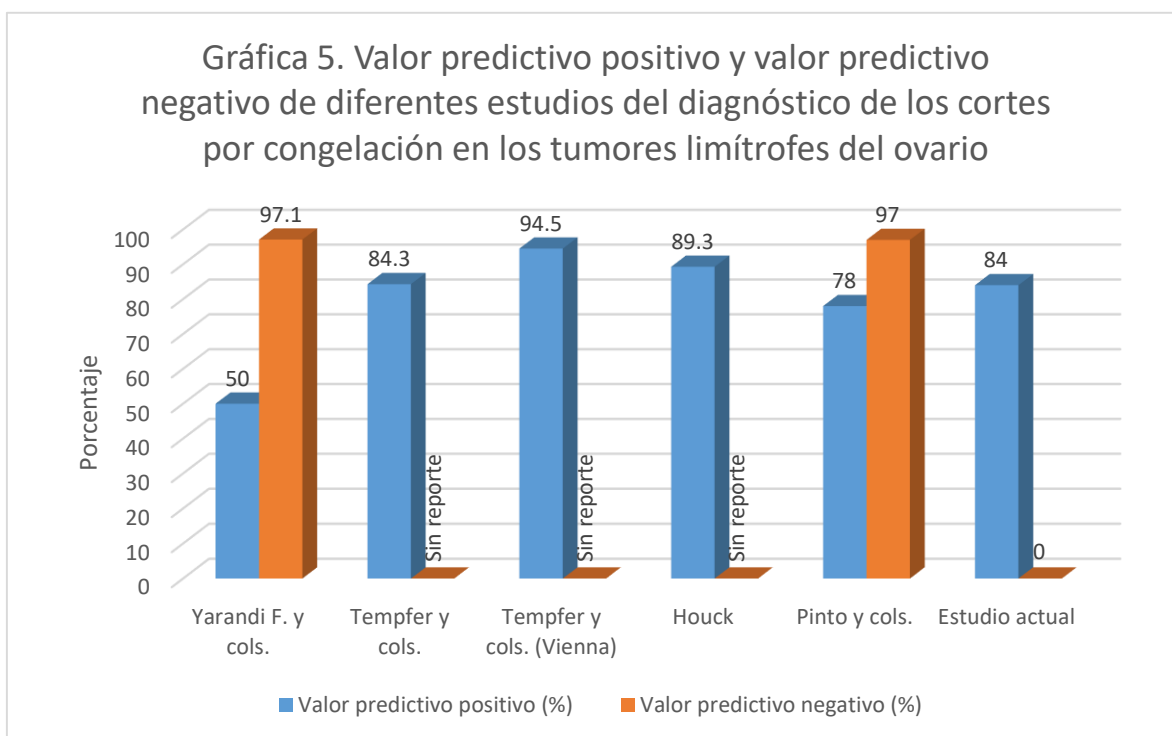
En cuanto a la sensibilidad, en nuestro estudio pudimos encontrar una cifra del 78.2%. Observamos que la prueba diagnóstica tiene una sensibilidad cercana a la reportada por Houck y cols., la cual es del 64.6%; Tempfer reporta un 75%, Pinto 61% y Ureyen 79%. Yarandi y cols., fue el único que encontró una sensibilidad más baja que el resto, del 25%, y Kayiczioglu una sensibilidad con el valor más alto, del 86.9%.

Respecto a la especificidad, encontramos que fue del 0% en nuestro estudio, lo que significa que absolutamente todos los casos que fueron negativos para tumor limítrofe de ovario en el estudio transoperatorio resultaron ser positivos en el estudio definitivo. Es un resultado contrastante comparado con los resultados hallados en otros estudios similares a nivel internacional, en los que encontramos que el porcentaje más alto de especificidad lo reporta Pinto y Yarandi, ambos con un 99%, seguido de Kim con un 80% y Kayiczioglu con un 57.1% (Gráfica 4).



La prueba diagnóstica utilizada para el diagnóstico transoperatorio representa una buena herramienta para detectar aquellos casos con la enfermedad presente, sin embargo, no es lo suficientemente eficaz debido talvez a múltiples factores que influyen en su exactitud y que han sido objeto de análisis en otros estudios, los cuales han evaluado la precisión diagnóstica del estudio transoperatorio por cortes por congelación de los tumores limítrofes y han identificado factores que influyen en el diagnóstico correcto tales como el tamaño tumoral y la histopatología. Houck y cols., reportó como predictores significativos para el diagnóstico incorrecto a factores como la histología diferente a la estirpe serosa, el tamaño tumoral mayor a 20 cm y un tumor confinado a los ovarios. Tempfer y cols., reportó únicamente al tamaño tumoral como predictor significativo para el subdiagnóstico. Brun y cols., reportó como factores significativos a la histología mucinosa, el tamaño tumoral mayor a 10 cm, el componente limítrofe en un 10% y la experiencia del patólogo (39).

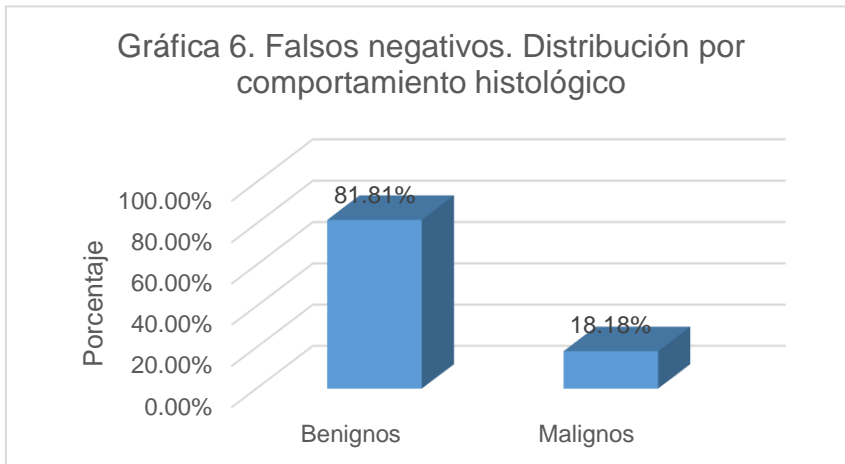
La probabilidad condicional en el grupo de pacientes de nuestro estudio con resultado positivo de la prueba que tuvieron realmente la enfermedad (valor predictivo positivo, VPP) fue del 84%, encontrando un rango del 50% al 94.5% en la literatura (2, 38, 41, 42), por lo que podemos decir que tenemos un porcentaje aceptable de VPP. Y respecto a la probabilidad condicional de que las pacientes con una prueba negativa no tuvieron realmente la enfermedad (valor predictivo negativo, VPN) el resultado fue de 0%; esto es preocupante ya que los valores encontrados en la literatura son más altos, Yarandi F. y cols., reportan una cifra del 97.1% y Pinto y cols. 97% (Gráfica 5).



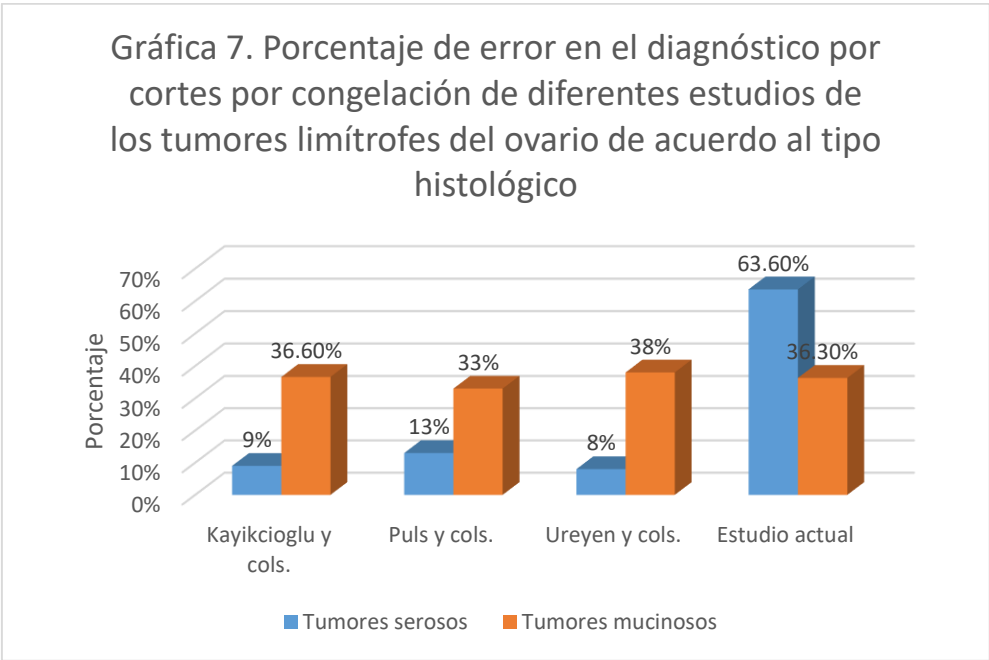
La especificidad y el valor predictivo negativo, se reportó del 0% en nuestro estudio, probablemente sean consecuencia de los factores ya mencionados anteriormente y seguramente son determinantes para influir en los resultados. Por lo que consideramos que nos da la pauta para realizar estudios adicionales que ayuden a determinar qué factores específicos influyen en estos parámetros de la prueba diagnóstica en nuestra unidad hospitalaria.

En nuestro estudio el tipo histológico más frecuente para los tumores limítrofes es el seroso con un 67%, seguido del mucinoso con una frecuencia del 17.4%, comparada con un 50% y 45%, respectivamente, reportada en la literatura internacional (7), observando que el porcentaje de frecuencia de los tumores limítrofes mucinosos es menor que en los reportes internacionales, pero similar a un estudio de nuestro país realizado en el Hospital General de México perteneciente a la Secretaría de Salud con cifras de 78% para los tumores serosos y 20% para los mucinosos (19).

En el análisis de los 22 casos reportados en el transoperatorio como falsos negativos, 18 casos (81.8%) fueron diagnosticados como tumores benignos y 4 casos (18.1%) como malignos. Y de acuerdo al tipo histológico, de estos 22 casos, encontramos que en el reporte histopatológico definitivo 14 (63.6%) correspondieron a tumor limítrofe de estirpe serosa, y 8 casos (36.3%) a tumores limítrofes de histología mucinosa (Gráfica 6).

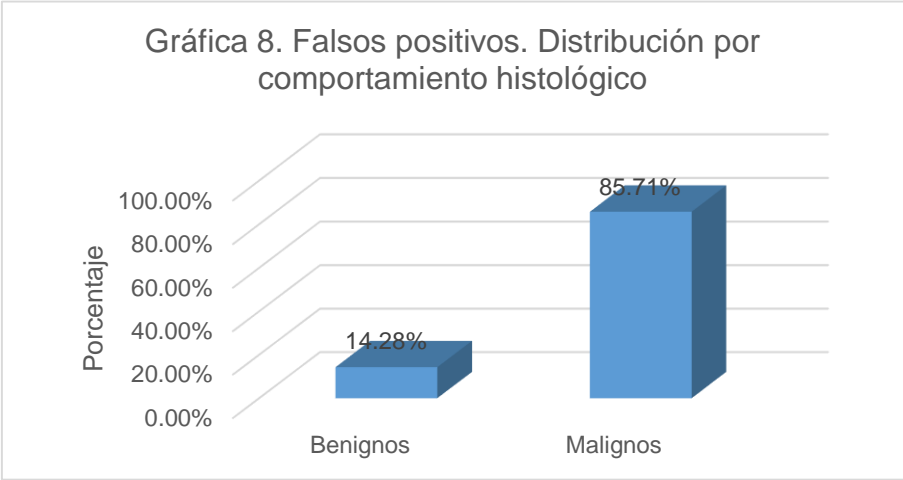


Estos resultados contrastan con la literatura, en la cual se describe que el porcentaje de mayor error en el diagnóstico transoperatorio se presenta en los tumores mucinosos o mixtos. De acuerdo a Kayikcioglu y cols., la tasa de inconsistencia en el diagnóstico para los tipos serosos fue del 9% y para los mucinosos del 36.6%. Puls y cols., reveló que la tasa de diagnósticos falsos fue más alta en los tipos mucinosos (33%) que en los tipos serosos (13%) (2), y Ureyen y cols., reportaron un 8% y 38% respectivamente. En nuestro estudio encontramos un mayor porcentaje de error en el diagnóstico en los tumores de estirpe serosa con un 63.6% y un 31.8% en los tumores mucinosos (Gráfica 7). Por lo que se puntualiza el realizar la investigación de los factores que influenciaron en el error diagnóstico.

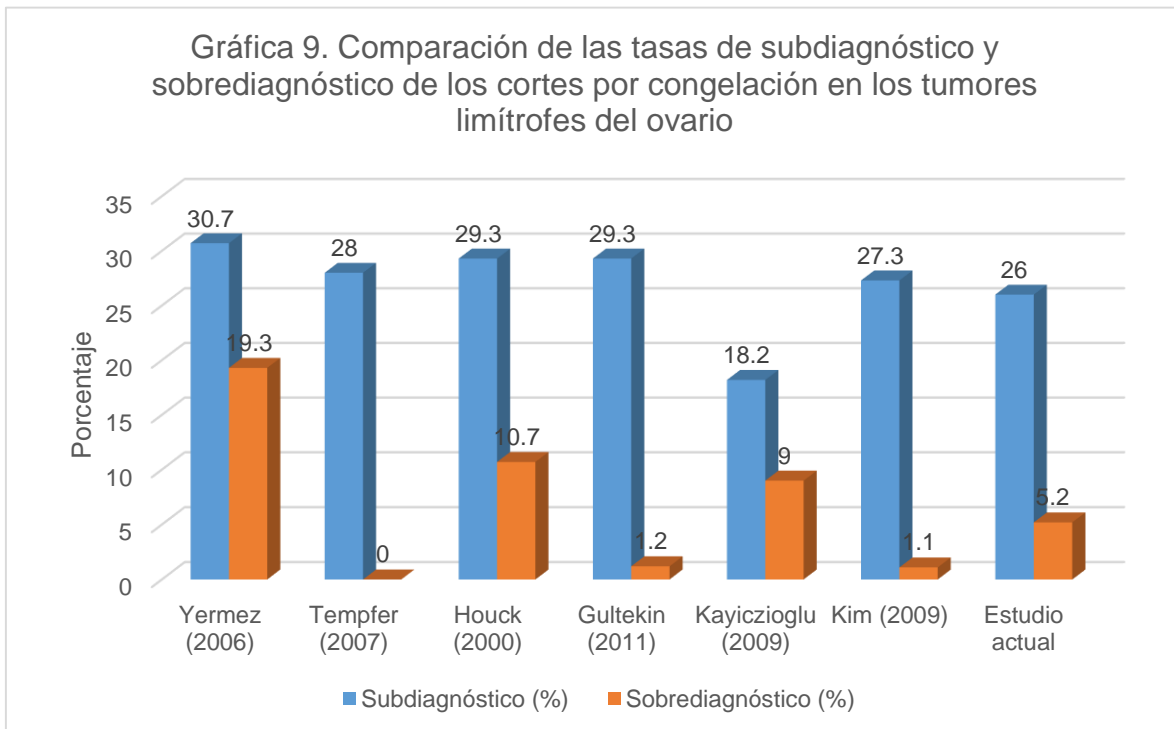


Es de interés también mencionar que un caso (4.5%) se diagnosticó en el estudio transoperatorio como tumor limítrofe seroso y en el estudio definitivo cambió la estirpe a tumor limítrofe mucinoso.

Respecto a los 14 casos diagnosticados durante el transoperatorio como positivos (falsos positivos), 12 (85.7%) fueron identificados como tumores malignos en el definitivo y 2 casos (14.2 %) correspondieron a tumores benignos (Gráfica 8). Bige y colaboradores, reportaron que el 18.2% de los casos definidos como tumores limítrofes por congelación cambiaron a malignos con el análisis patológico final (2). Sólo ocasionalmente el diagnóstico de tumor limítrofe de un corte por congelación es después reclasificado como tumor benigno en cortes permanentes (5%) (15), siendo similar a nuestro estudio.



El porcentaje de error diagnóstico fue del 31.3% (total de falsos positivos y falsos negativos). De éstos falsos diagnósticos, el porcentaje de subdiagnóstico, es decir, el diagnóstico transoperatorio que cambió en el reporte definitivo de tumor benigno a tumor limítrofe (18 casos), o de limítrofe a maligno (12 casos), fue del 26.08% (30 casos); y el porcentaje de sobrediagnóstico, es decir, el diagnóstico transoperatorio que cambió en el definitivo de tumor maligno a limítrofe (4 casos), o de limítrofe a benigno (2 casos), fue del 5.21% (6 casos). Los resultados de nuestro análisis son similares a los reportados en la bibliografía internacional puesto que el porcentaje de subdiagnóstico va del 18.2% al 30.7% y del sobrediagnóstico del 0% al 19.3% (Gráfica 9).



Debido al estudio y seguimiento de los tumores limítrofes del ovario, sabemos que el pronóstico y el tratamiento apropiado en los últimos 20 años han propiciado el tratamiento conservador en mujeres jóvenes y tienen un mejor pronóstico respecto a sus contrapartes invasivos, con una sobrevida a 5 años que excede del 95%. De acuerdo a Houck y cols., se presentan en estadios menores que los tumores invasivos, con aproximadamente un 70% en estadio I (42). Hauptmann y cols., describe que estos tumores suelen diagnosticarse en su mayoría en etapas tempranas, principalmente en etapa clínica I, hasta en un 75% (7), comparados con sólo un 10% de los carcinomas de ovario diagnosticados en etapas tempranas. En nuestro centro hospitalario, representó hasta un 83.4% diagnosticadas en etapa clínica I, un porcentaje mayor de acuerdo a esos estudios, y de éstas, la etapa IA es la más frecuente, con una cifra del 66.1%. Por lo cual tienen un mejor pronóstico y mayor sobrevida global.

Considerando el porcentaje mayoritario en etapa temprana, las mujeres jóvenes que desean conservar la fertilidad son candidatas a cirugía conservadora como ya se mencionó por el pronóstico favorable. En nuestro estudio la mayoría de las pacientes fueron tratadas con cirugía radical, hasta en un 63.5% vs un 36.5% de mujeres tratadas de forma conservadora y de las 87 pacientes que fueron diagnosticadas en etapa I, 34 fueron tratadas de forma conservadora (39.08%), y 53 con cirugía radical (62.06%). En 2002, Prat J realizó una revisión de historias clínicas de 137 pacientes con diagnóstico de tumor de ovario limítrofe y obtuvo que 66 pacientes con tumor de ovario limítrofe se diagnosticaron en estadio I, 21 (31.81%) recibieron tratamiento conservador (cistectomía) y las 45 restantes (68.1%) tratamiento radical. Observamos una similitud en el tipo de tratamiento en etapa I con respecto a este estudio.

La recurrencia tumoral en pacientes en etapa clínica I es sólo del 5-10% (15), siendo la supervivencia a 5 años del 95 al 97%, y a 10 años del 70 al 95% debido a la recurrencia tardía, según lo reportado por diferentes autores, lo que hace de la cirugía conservadora una opción viable de tratamiento, incluso el tratamiento de elección y para aquellas mujeres que no deseen conservar la fertilidad, bien se puede optar por la cirugía radical.

XII. CONCLUSIÓN

El estudio que realizamos muestra resultados similares a los reportes internacionales en cuanto a la precisión diagnóstica, sensibilidad y valor predictivo positivo (68%, 78,2% y 84%, respectivamente), y muy diferentes en cuanto a la especificidad y valor predictivo negativo que corresponden al 0%; concluimos que la calidad del estudio transoperatorio mediante la técnica de cortes por congelación en nuestra unidad se encuentra en un nivel similar a otros estudios para la sensibilidad pero nula para la especificidad, siendo preocupante este último valor, por lo que creemos que es importante realizar la investigación de los factores ya comentados para poder identificar cuáles influyen en el resultado y dar pauta hacia un manejo correcto.

Como ya se comentó, los resultados en la población de nuestra unidad hospitalaria y otra unidad de la Secretaría de Salud son similares en cuanto a la baja frecuencia de los tumores mucinosos comparada con la literatura que es de mayor frecuencia. Sería interesante conocer si esta tendencia se presenta en la población de mujeres mexicanas con el diagnóstico de tumores limítrofes de ovario, ya que en el grupo de estirpe serosa fue donde tuvimos mayor porcentaje de error, o es debido a otro factor como la experiencia del patólogo. Observamos que la prueba diagnóstica en nuestro estudio no es eficaz, por lo que dejamos una línea de investigación abierta para identificar qué factores ya mencionados influyen en la interpretación correcta del tipo de tumor, con el fin de mejorar la precisión diagnóstica, ya que ésta repercute fundamentalmente en la toma de decisión quirúrgica para la realización del tipo de cirugía, como es el caso de los falsos negativos reportados inicialmente como tumores benignos y sometidas a tratamiento conservador con probabilidad de requerir una cirugía radical en caso de corroborarse un tumor limítrofe o maligno en el definitivo, situación que afecta a las pacientes tanto en la morbilidad, por el riesgo de una probable reintervención quirúrgica, como en el pronóstico de la enfermedad, o en el caso de los falsos negativos reportados de inicio como tumores malignos con el riesgo de ser sometidas a un sobretratamiento, en especial en mujeres jóvenes con deseo de fertilidad.

Como vimos en los resultados, la cirugía radical predominó sobre la cirugía conservadora, sin embargo, los datos sobre la edad reproductiva y su correlación con la paridad no se obtuvieron debido a que no formó parte de nuestros objetivos, pero observamos que en los estadios tempranos, la cirugía radical tuvo mayor porcentaje, sobretodo en la etapa clínica IA que fue la más frecuente, por lo que es importante en un siguiente estudio conocer estas variables para conocer si estuvo justificada realizar la cirugía radical en mujeres en edad fértil o si se realizó un sobretratamiento.

El diagnóstico correcto para seleccionar técnicas quirúrgicas menos invasivas y realizar procedimientos quirúrgicos conservadores que preserven la fertilidad, es crucial en las operaciones de tumores pélvicos. El análisis intraoperatorio de las biopsias por congelación es capaz de proveer información valiosa para el diagnóstico histológico y también de ayudar a determinar el tipo de manejo. Sin embargo, el rendimiento general del diagnóstico de los cortes por congelación

para tumores limítrofes no es satisfactorio, con aproximadamente el 30% de subdiagnóstico. A fin de reducir la probabilidad de diagnósticos falsos, el análisis de los cortes por congelación debe ser realizado por patólogos experimentados, expertos en patología ginecológica y todos los factores predictivos posibles que influyen en el falso diagnóstico deben ser tomados en consideración cuidadosamente (2). De esta forma se podrían encontrar alternativas más específicas para mejorar los parámetros de la prueba de cortes por congelación mientras no tengamos un método diagnóstico más exacto.

En la actualidad se están desarrollando nuevos métodos diagnósticos que mejoren la precisión diagnóstica de los tumores limítrofes del ovario mediante cortes por congelación, y probablemente ayude a reducir la influencia de todos los factores que ya hemos mencionado. Tal es el caso de Park J-S y cols., en Korea, quienes desarrollaron un modelo de clasificación multicategoría para un diagnóstico más confiable y discriminativo en tumores de ovario que se basa en algoritmos de microarreglos de DNA, y que podría ser una ventaja en la planeación del manejo quirúrgico intraoperatorio en conjunto con los cortes por congelación. Se reporta que la precisión de este modelo multicategoría para el diagnóstico de los tumores limítrofes y carcinomas serosos del ovario es del 97.3% con excelente capacidad discriminativa, lo que reduciría cirugías extensas innecesarias o cirugías de reetapificación debidas a cirugías primarias inadecuadas (46). Es un modelo que muestra gran promesa, parecido al examen molecular del oncotipe para el cáncer de mama, por lo cual, esta tecnología de microarreglos podría resolver algunos de los problemas del diagnóstico por biopsias por congelación en el futuro. Este tipo de modelo diagnóstico, en nuestro país, y más aún en nuestra Institución aún está muy lejos por llegar, sin embargo, probablemente con el avance acelerado que ha tenido la ciencia y la tecnología aplicada a la medicina en los últimos años, pronto sea una realidad; además, aunque en general la precisión de los cortes por congelación para el estudio transoperatorio es buena y cercana a resultados de otros estudios, es necesario realizar aún más estudios de tipo prospectivo y multicéntricos para evaluar si en conjunto estas pruebas pueden ser utilizadas como el estándar de oro para el diagnóstico más preciso de los tumores limítrofes del ovario.

XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES PARA EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO TRANSOPERATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS TUMORES LÍMITROFES DEL OVARIO											
ACTIVIDAD	AGO 2013	SEP 2013	OCT 2013	NOV 2013	DIC 2013	OCT 2016	MAR 2017 A MAR 2018	ABRIL 2018	MAYO A AGO 2018	SEP A OCT 2018	NOV 2018- ENE 2019
Búsqueda de bibliografía y elaboración de protocolo	xxxx	xxxx	xxxx								
Elaboración del protocolo de investigación			xxxx	xxxx	xxxx						
Solicitud de registro y presentación del proyecto						xxxx					
Corrección Protocolo							xxxx				
Presentación del proyecto corregido								xxxx			
Recolección de datos									xxxx		
Análisis de los resultados										xxxx	
Entrega de tesis impresa											xxxx

XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brun J-L, Cortez A, Rouzier R, et al. Factors influencing the use and accuracy of frozen section diagnosis of epithelial ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 244.e1-244.e7.
2. Gultekin E, Gultekin OE, Cingillioglu B, et al. The value of frozen section evaluation in the management of borderline ovarian tumors. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2011; 7: 416-20.
3. Geomini P, Bremer G, Kruitwagen R, et al. Diagnostic accuracy of frozen section diagnosis of the adnexal mass: a metaanalysis. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 1-9.
4. Moreno A, Haliberto B, Morán R, et al. Diagnóstico y tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario en el Hospital "Vladimir Ilich Lenin". *Correo Científico Médico de Holguín* 2008; 12: 1-8.
5. Abordaje diagnóstico y referencia del tumor pélvico con sospecha de malignidad. México. Secretaría de Salud, 2011.
6. Prat J. Tumores Ováricos Borderline (de Bajo Potencial de Malignidad). *Rev Esp Patol* 2007; 40: 201-216.
7. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, et al. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Archive* 2017; 470: 125-142.
8. American Cancer Society. ¿Qué es el cancer de ovario?. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-ovario/acerca/que-es-cancer-de-ovario.html>.
9. Hart WR. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Modern Pathology*; 2005; 18: S33-S50.
10. Seong SJ, Kim DH, Kim MK, et al. Controversies in borderline ovarian tumors, *Journal of Gynecologic Oncology* 2015; 26: 343-349.
11. Gallardo D, Cantú D, Alanís P, et al. Tercer Consenso Nacional de Cáncer de Ovario 2011. *Rev Invest Clin* 2011; 63: 665-702.
12. Aranda C, Arteaga AC, Muñoz D, et al. Cáncer de Ovario: Diagnóstico y tratamiento. *Ginecol Obste Mex* 2010; 78: S415-S435.
13. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-917.
14. Tropé CG, Kaern J, Davidson B, et al. Borderline ovarian tumours. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2012; 26: 325-336.
15. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, et al. Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Borderline Ovarian Tumors. *The Oncologist* 2012; 17: 1515-1533.

16. Ayhan A, Guvendag ES, Guvena S, et al. Recurrence and prognostic factors in borderline ovarian tumors. *Gynecologic Oncology* 2005; 98: 439-445.
17. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: Results of a Swedish case-control study. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 575-585.
18. Huusom LD, Frederiksen K, Hogdall EV, et al. Association of reproductive factors, oral contraceptive use and selected lifestyle factors with the risk of ovarian borderline tumors: A Danish case-control study. *Cancer Causes Control* 2006; 17: 821-829.
19. Torres LA, Jacobo CA, Morgan F. Tumores limítrofes de ovario (experiencia con 50 casos). *Gaceta Mexicana de Oncología* 2016; 15: 70-77.
20. Sáinz de la Cuesta R. La cirugía oncológicamente correcta del cáncer de ovario en la actualidad: dos sistemas, dos realidades. *Oncología Barc* 2007; 30: 11-12.
21. Morotti M, Valenzano M, Gillott DJ, et al. The preoperative diagnosis of borderline ovarian tumors: a review of current literature. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 1103-1112.
22. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2014; 124: 1-5.
23. 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 Journal of Surgical Oncology* 2006; 4:12.
24. Song T, Choi CH, Kim H-J, et al. Accuracy of frozen section diagnosis of borderline ovarian tumors. *Gynecologic Oncology* 2011; 122: 127-131.
25. Lipovetzky NV, Zuccardi LA. Tratamiento conservador en los tumores borderline de ovario. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2014; 56: 102-111.
26. Song T, Choi CH, Lee YY, et al. Pediatric borderline ovarian tumors: a retrospective analysis. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 1955-1960.
27. Yinon Y, Beiner ME, Gotlieb WH, et al. Clinical outcome of cystectomy compared with unilateral salpingo-oophorectomy as fertility-sparing treatment of borderline ovarian tumors. *Fertil Steril* 2007; 88: 479-84.
28. Tinelli FG, Tinelli R, La Grotta F, et al. Pregnancy outcome and recurrence after conservative laparoscopic surgery for borderline ovarian tumors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 81-87.
29. Prat J, Nictolis M. Serous Borderline Tumors of the ovary. *The American Journal of Surgical Pathology* 2002; 26: 1111-1128.
30. Seracchioli R, Venturoli S, Colombo FM, et al. Fertility and tumor recurrence rate after conservative laparoscopic management of young

- women with early-stage borderline ovarian tumors. *Fertil Steril* 2001; 76: 999-1004.
31. Morice P, Camatte S, El Hassan J, et al. Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril* 2001; 75: 92-6.
 32. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). *Cancer* 1996; 78: 278-286.
 33. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a gynecologic oncology group study. *Journal of Clinical Oncology*, 1995; 13: 2752-56.
 34. El-Bahrawy M, Ganesan R. Frozen section in gynaecology: uses and limitations. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 1165-1170.
 35. Golam M, Queen Z. Surgical Pathology and Intraoperative Consultation: An Audit. *Malays J Med Sci* 2015; 22: 32-39.
 36. Winther Ch, Græm N. Accuracy of frozen section diagnosis: a retrospective analysis of 4785 cases. *APMIS* 2011; 119: 259-262.
 37. Ganesan R, Brown L, Kehoe S, et al. The role of frozen sections in gynaecological oncology: survey of practice in the United Kingdom. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2013; 166: 204-208.
 38. Yarandi F, Eftekhari Z, Izadi-Mood N, et al. Accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian tumors. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008; 48: 438-441.
 39. Shih KK, Garg K, Soslow RA, et al. Accuracy of frozen section diagnosis of ovarian borderline tumor. *Gynecologic Oncology* 2011; 123: 517-521.
 40. Pinto PB, Andrade LA, Derchain SF. Accuracy of intraoperative frozen section diagnosis of ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 230-232.
 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: 248-52.
 42. Houck K, Nikrui N, Duska L, et al. Borderline tumours of the ovary: correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 839-843.
 43. Dadzan M, Tavassoli F. Accuracy of frozen section in borderline ovarian tumor. *Rev Clin Med* 2015; 2: 72-75.
 44. Ureyen I, Turan T, Cirik DA, et al. Frozen section in borderline ovarian tumors: is it reliable?. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2014; 181: 115-118.

45. Ilvan S, Ramazanoglu R, Akyildiz EU, et al. The accuracy of frozen section (intraoperative consultation) in the diagnosis of ovarian masses. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 395-399.
46. Park JS, Choi SB, Kim HJ, et al. Intraoperative diagnosis support tool for serous ovarian tumors based on microarray data using multiclass machine learning. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 104-113.
47. Kathleen R. Cho, Ie-Ming Shih. *Ovarian Cancer*. *Annu Rev Pathol.* 2009; 4: 287–313.
48. León Hernández L, Lara Padilla E, Camarero Olmedo JA. Evaluación de procedimientos de diagnóstico. En: Victor Hugo Enciso Minor, editor. *El Proceso de Investigación Clínica*. 4ª ed. México: Distribuidora y Editora Mexicana S.A de C.V; 2003. pp. 227-248.

XV. ANEXOS

Cuadro 1. Clasificación de los tumores del ovario (OMS, 2014)		
TUMORES EPITELIALES	* Tumores serosos	
	* Tumores mucinosos	
	* Tumores endometrioides	
	* Tumores de células claras	
	* Tumores Brenner	
	* Tumores seromucinosos	
	* Carcinoma indiferenciado	
TUMORES MESENQUIMÁTICOS	- Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado	
	- Sarcoma del estroma endometrial de alto grado	
TUMORES MIXTOS EPITELIALES Y MESENQUIMÁTICOS	- Adenosarcoma	
	- Carcinosarcoma	
TUMORES DEL CORDÓN SEXUAL - ESTROMA	- Tumores estromales puros	° Fibroma
		° Fibroma celular
		° Tecoma luteinizado asociado con peritonitis esclerosante
		° Fibrosarcoma
		° Tumor esclerosante estromal
		° Tumor esclerosante células en anillo de sello

		° Tumor estromal microquístico
		° Tumor de células de Leydig
		° Tumor de células de Sertoli
		° Tumor de células esteroideas maligno
	- Tumores del cordón sexual puros	° Tumor de células de la granulosa en el adulto
		° Tumor de células de la granulosa juvenil
		° Tumor de células de Sertoli
		° Tumor del cordón sexual con túbulos anulares
	- Tumores del cordón sexual – estroma mixtos	° Tumores de células de Sertoli – Leydig
		Bien diferenciado
		Moderadamente diferenciado con elementos heterólogos
		Poco diferenciado con elementos heterólogos
		Retiforme con elementos heterólogos
	° Tumor del cordón sexual estroma, NOS	
TUMORES DE CÉLULAS	- Disgerminoma	

GERMINALES		
	- Tumor del seno endodérmico	
	- Carcinoma embrionario	
	- Coriocarcinoma no gestacional	
	- Teratoma maduro	
	- Teratoma inmaduro	
	- Tumores mixtos	
TERATOMAS MONODÉRMICOS Y TUMORES DE TIPO SOMÁTICO DERIVADOS DE UN QUISTE DERMOIDE	- Estruma ovárico benigno	
	- Estruma ovárico maligno	
	- Carcinoide	° Estruma carcinoide
		° Carcinoide mucinoso
	- Tumores de tipo neuroectodérmico	
	- Tumores sebáceos	° Adenoma sebáceo
		° Carcinoma sebáceo
	- Otros teratomas monodérmicos raros	
	- Carcinomas	° Carcinoma escamoso
		° Otros
TUMORES GERMINALES – TUMORES ESTROMALES DEL CORDÓN SEXUAL	- Gonadoblastoma, incluye gonadoblastoma con tumor germinal maligno	
	- Tumor mixto germinal y	

	del estroma del cordón sexual, inclasificado	
TUMORES MISCELÁNEOS	- Tumor de la <i>rete ovarii</i>	° Adenoma de la <i>rete ovarii</i>
		° Adenocarcinoma de la <i>rete ovarii</i>
	- Tumor wolffiano	
	- Carcinoma de células pequeñas, de tipo hipercalcémico	
	- Carcinoma de células pequeñas, de tipo pulmonar	
	- Tumor de Wilms	
	- Paraganglioma	
	- Neoplasia sólida pseudopapilar	
TUMORES MESOTELIALES	- Tumor adenomatoide	
	- Mesotelioma	
TUMORES DE PARTES BLANDAS	- Myxoma	
	- Otros	
LESIONES SÍMIL TUMOR	- Quiste folicular	
	- Quiste del cuerpo lúteo	
	- Quiste folicular luteinizado solitario	
	- Hiperreacción luteínica	
	- Luteoma del embarazo	
	- Hiperplasia estromal	
	- Hipertecosis estromal	
	- Fibromatosis	

	- Edema masivo	
	- Hiperplasia de células de Leydig	
	- Otros	
TUMORES LINFOIDES Y MIELOIDES	- Linfomas	
	- Plasmocitoma	
	- Neoplasia mieloide	
TUMORES SECUNDARIOS		
<p>* Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer Epitelial de Ovario -estadios avanzados- y Tumores No Epiteliales de Ovario. Revista argentina de radiología 2016; 80: 219-233. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-99922016000300013&lng=es.</p>		

Cuadro 2. Clasificación histopatológica de los tumores limítrofes del ovario (OMS, 2014)

Tipo	Subtipo
* Seroso	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor seroso limítrofe / tumor seroso proliferante atípico
	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor seroso limítrofe variante micropapilar / carcinoma seroso no invasor de bajo grado
* Mucinoso	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor Intestinal
	<ul style="list-style-type: none"> • Endocervical o mülleriano
* Tumores endometrioides	<ul style="list-style-type: none"> • Adenofibromatoso
	<ul style="list-style-type: none"> • Glandular / Papilar
* De células claras	
* De células transicionales o de Brenner	
*Tumores seromucinosos	
<p>* Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer Epitelial de Ovario -estadios avanzados- y Tumores No Epiteliales de Ovario. Revista argentina de radiología 2016; 80: 219-233. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-99922016000300013&lng=es.</p>	

Cuadro 3. Clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) 2014	
ESTADIO I: tumor confinado a los ovarios o trompas de Falopio.	T1-N0-M0
* IA: tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de Falopio; sin tumor en la superficie del ovario o la trompa; sin células malignas en líquido ascítico o lavado peritoneal.	T1a-N0-M0
* IB: tumor limitado a ambos ovarios (cápsula intacta) o trompas; sin tumor en la superficie del ovario o la trompa; sin células malignas en líquido ascítico o lavado peritoneal.	T1b- N0-M0
* IC: tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas, con cualquiera de los siguientes:	
-IC1: ruptura del tumor durante el acto quirúrgico.	T1c1-N0-M0
-IC2: ruptura capsular previa a la cirugía o tumor en la superficie de ovario o trompas.	T1c2-N0-M0
-IC3: células malignas en el líquido de ascitis o lavado peritoneal.	T1c3-N0-M0
ESTADIO II: tumor que compromete uno o ambos ovarios o trompas de Falopio CON compromiso pelviano (por debajo del anillo pelviano) o carcinoma primario peritoneal.	T2-N0-M0
* IIA: extensión y/o múltiples implantes en útero y/o ovarios y/o trompas de Falopio.	T2a-N0-M0
* IIB: extensión a otros órganos pelvianos intraperitoneales.	T2b-N0-M0
ESTADIO III: tumor que compromete uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, o carcinoma primario peritoneal; CON diseminación (confirmada cito o histológicamente) fuera de la pelvis y/o metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales.	
* IIIA1: solamente compromiso ganglionar retroperitoneal (confirmado cito o histológicamente):	T1/T2-N1-M0
-III A1 (i): metástasis de hasta 10mm en su diámetro máximo.	
-III A2 (ii): metástasis mayor de 10mm en su diámetro máximo.	
* IIIA2: compromiso microscópico del peritoneo extrapelviano (por encima del anillo pelviano), con o sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos.	T3a2-NO/N1-M0
* IIIB: compromiso macroscópico del peritoneo extrapelviano de	T3b-N0/N1-

hasta 2cm de diámetro máximo, con o sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos.	M0
* IIIC : compromiso macroscópico del peritoneo extrapelviano mayor de 2cm de diámetro máximo, con o sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos (incluye compromiso tumoral de la cápsula hepática o esplénica sin compromiso intraparenquimatoso de ninguno de estos órganos).	T3c-N0/N1-M0
ESTADIO IV : metástasis a distancia, excluyendo metástasis peritoneales.	
* IVA : derrame pleural con citología positiva.	Cualquier T, cualquier N, M1
* IVB : metástasis parenquimatosas y metástasis en órganos extrapelvianos (incluyendo ganglios inguinales y ganglios linfáticos fuera de la cavidad abdominal).	
* Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer Epitelial de Ovario -estadios avanzados- y Tumores No Epiteliales de Ovario. Revista argentina de radiología 2016; 80: 219-233. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-99922016000300013&lng=es .	

Cuadro 4. Precisión diagnóstica general de los cortes por congelación en diversos estudios		
Estudio	Número de casos	Precisión (%)
Nakazawa et al. (1968)	3000	98.6
Ackerman et al. (1959)	1269	98.0
Dankwa and Davies (1985)	1000	97.8
Shreshtha et al (2009)	404	94.3
Evans and Suvarna (2006)	240	98.7
Da Silva et al. (2011)	433	93.3
* Golam M, Queen Z. Surgical Pathology and Intraoperative Consultation: An Audit. Malays J Med Sci 2015; 22: 32-39		

Cuadro 5. Sensibilidad y especificidad de diferentes estudios del diagnóstico de los cortes por congelación en los tumores limítrofes del ovario

Autor	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Yarandi (2008)	25	99
Tempfer (2007)	75	--
Houck (2000)	64.6	--
Pinto (2000)	61	99
Kayiczioglu (2009)	86.9	57.1
Kim (2009)	50	80
Ureyen (2014)	79	--

* Gultekin E, Gultekin OE, Cingillioglu B, et al. The value of frozen section evaluation in the management of borderline ovarian tumors. Journal of Cancer Research and Therapeutics 2011; 7: 416-20.

*Dadzan M, Tavassoli F. Accuracy of frozen section in borderline ovarian tumor. Rev Clin Med 2015; 2: 72-75.

Cuadro 6. Comparación de las tasas de precisión, subdiagnóstico y sobrediagnóstico de los cortes por congelación en los tumores limítrofes del ovario

Autor	Precisión (%)	Subdiagnóstico (%)	Sobrediagnóstico (%)
Yermez (2006)	50	30.7	19.3
Tempfer (2007)	71.9	28	0
Houck (2000)	60	29.3	10.7
Gultekin (2011)	69.5	29.3	1.2
Kayiczioglu (2009)	72.7	18.2	9
Kim (2009)	71.6	27.3	1.1

* Gultekin E, Gultekin OE, Cingillioglu B, et al. The value of frozen section evaluation in the management of borderline ovarian tumors. Journal of Cancer Research and Therapeutics 2011; 7: 416-20.

*Dadzan M, Tavassoli F. Accuracy of frozen section in borderline ovarian tumor. Rev Clin Med 2015; 2: 72-75.

Cuadro 7. Valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de diferentes estudios del diagnóstico de los cortes por congelación en los tumores limítrofes del ovario

Autor	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)
Yarandi F. y cols.	50	97.1
Tempfer y cols.	84.3	--
Tempfer y cols. (Vienna)	94.5	--
Houck	89.3	--
Pinto y cols.	78	97

* Gultekin E, Gultekin OE, Cingillioglu B, et al. The value of frozen section evaluation in the management of borderline ovarian tumors. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2011; 7: 416-20.

* Yarandi F, Eftekhari Z, Izadi-Mood N, et al. Accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian tumors. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008; 48: 438-441.

* 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: 248-52.

* Houck K, Nikrui N, Duska L, et al. Borderline tumours of the ovary: correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 839-843.

XVI. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO TRANSOPERATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS TUMORES LÍMITROFES DEL OVARIO.

No. de Folio: _____

Edad: _____

Diagnóstico histológico transoperatorio: Tumor de ovario limítrofe Sí () No ()

Estirpe histológica del tumor: Seroso () Mucinoso () Endometrioides ()
Células claras () Transicionales () Otro ()

Diagnóstico histológico definitivo: Tumor de ovario limítrofe Sí () No ()

Estadio o etapa: I () II () III () IV ()

Cirugía realizada: Cirugía radical () Cirugía conservadora ()

XVII. GLOSARIO DE TÉRMINOS

Tumor: Cualquier alteración de los tejidos u órganos del cuerpo debido a una proliferación incontrolada de las células que produce un aumento de volumen.

Tumor de ovario: Proliferación anormal de las células del ovario que produce la formación de una masa.

Tumor de ovario benigno: Tipo de tumor originado en el ovario, de crecimiento lento que generalmente se halla recubierto de una cápsula de tejido conectivo, que carece de agresividad e invasión y que no genera metástasis. Generalmente son de buen pronóstico ya que no comprometen la vida del paciente y una vez extirpados rara vez tienden a reaparecer.

Tumor de ovario maligno: Tipo de tumor generado en el ovario caracterizado por ser de crecimiento rápido e infiltrante, que destruye los tejidos y genera metástasis.

Tumor de ovario limítrofe: Tipo de tumor de origen ovárico con rasgos histológicos intermedios entre los tumores claramente benignos y los claramente malignos. Muestran mayor proliferación epitelial que los tumores benignos correspondientes pero no presentan invasión destructiva del estroma.

Estirpe histológica: Tipo de tumor originado a partir de un determinado tipo de tejido orgánico identificado a partir de la observación por microscopio.

Reporte histológico transoperatorio: Diagnóstico emitido por el patólogo durante la cirugía sobre el tipo histopatológico de la muestra de tejido o tumor obtenido.

Reporte histológico definitivo: Diagnóstico emitido por el patólogo posterior a la cirugía sobre el tipo histopatológico de la muestra de tejido o tumor. Generalmente 6 semanas después al evento quirúrgico.

Pronóstico: Predicción de la evolución de un proceso o de un hecho futuro a partir de criterios lógicos o científicos. Respecto a una enfermedad se refiere al conjunto de datos que se tiene sobre la probabilidad de que ocurran determinadas situaciones en el transcurso del tiempo o historia natural de la enfermedad. Es la predicción de los sucesos que ocurrirán en el desarrollo de una enfermedad en términos estadísticos.

Laparotomía citorreductora: Extracción quirúrgica de la mayor cantidad posible del tumor. La citorreducción puede aumentar la posibilidad de que la quimioterapia y la radioterapia destruyan las células tumorales. Se puede realizar para aliviar los síntomas o ayudar a que el paciente viva más tiempo. También se llama citorreducción tumoral.

Laparotomía estadificadora o etapificadora y citorreductora primaria: Cirugía que se indica en las pacientes en quienes es posible llevar a cabo la citorreducción (óptima o subóptima) y la estadificación en la operación inicial.

Laparotomía para citorreducción primaria de intervalo: Cirugía que se lleva a cabo después de una laparotomía exploradora diagnóstica y quimioterapia de inducción; el objetivo de la reintervención es la citorreducción completa.

Laparotomía para citorreducción secundaria de intervalo: Cirugía que se practica después de una laparotomía estadificadora y citorreductora con citorreducción subóptima (enfermedad residual > 1 cm); en tal caso se suministra quimioterapia y se efectúa al final una nueva intervención con citorreducción completa.

"La intervención del microscopio de ninguna manera es necesaria para decidir si tal o cual tumor que ha sido extirpado, es o no de naturaleza cancerosa". Velpau, 1853.