



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Correlación entre la Clínica, Ecografía,
Marcadores Tumorales y Biopsia
Intraoperatoria y Definitiva en Tumorações
Ováricas Sospechosas de Malignidad**

D^a M^a Jezabel Muñoz Sánchez

2017

**CORRELACIÓN ENTRE LA
CLÍNICA, ECOGRAFÍA,
MARCADORES TUMORALES Y
BIOPSIA INTRAOPERATORIA Y
DEFINITIVA EN
TUMORACIONES OVÁRICAS
SOSPECHOSAS DE
MALIGNIDAD**

Tesis doctoral presentada por:

M^a Jezabel Muñoz Sánchez

Dirigida por:

M^a Luisa Sánchez Ferrer

Murcia 2017

A mis padres
A mi hermana

A Jezabel y Aitana
A Ramón

AGRADECIMIENTOS

A todas y cada una de nuestras pacientes.

A Marisa Sánchez Ferrer. Gracias, Marisa, por estar siempre ahí. Tu valentía, esfuerzo y plena dedicación hacen de ti una gran profesional y mejor persona. Gracias especialmente por tu cariño y confianza en mí.

A todos mis maestros, compañeros y amigos del Servicio de Ginecología, por todo lo que me habéis enseñado, tanto en el terreno profesional como en el personal.

A Amparo Torroba. Gracias por tu ayuda y colaboración constante, así como a todos los miembros del Servicio de Anatomía Patológica, por su entera disponibilidad.

A mi familia. A mis padres, gracias por transmitirme, con vuestro ejemplo, que la constancia y el sacrificio es el único camino para hacer realidad los sueños. Gracias por vuestro tiempo y ayuda incondicional. Sin vosotros no habría podido llegar hasta aquí.

A mi hermana, por estar siempre a mi lado y por su amistad eterna.

A mis amigos, por su paciencia, apoyo y comprensión por el tiempo que no hemos podido compartir.

Y sobre todo a tí, Ramón, gracias por tu optimismo continuo, por animarme a siempre a continuar con la mejor de las sonrisas y por compartir lo mejor de nuestras vidas.

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. GENERALIDADES DE LAS TUMORACIONES ANEXIALES.....	3
1.2. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES ANEXIALES.....	5
1.3. LESIONES BENIGNAS ANEXIALES.....	9
1.4. CÁNCER DE OVARIO.....	15
1.4.1. PATOGÉNESIS DEL CÁNCER DE OVARIO	
1.4.1.1. TEORÍA DE LA OVULACIÓN INCESANTE	
1.4.1.2. TEORÍA DEL “EXCESO DE GONADOTROPINA”	
1.4.1.3. NUEVO PARADIGMA DEL ORIGEN Y PATOGENIA DEL CÁNCER DE OVARIO	
1.4.2. CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LOS TUMORES MALIGNOS DE OVARIO	
1.4.2.1. TUMORES INVASORES DE OVARIO	
1.4.2.2. TUMORES BORDERLINE O DE BAJO POTENCIAL MALIGNO	
1.4.3. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE OVARIO	
1.4.4. FACTORES PROTECTORES DEL CÁNCER DE OVARIO	
1.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS TUMORACIONES ANEXIALES.....	33
1.5.1. EDAD Y ESTADO REPRODUCTIVO	
1.5.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
1.5.3. EXPLORACIÓN FÍSICA	
1.5.4. TÉCNICAS DE IMAGEN	
1.5.4.1. ECOGRAFÍA GINECOLÓGICA	
1.5.4.1.1. PATRÓN DE RECONOCIMIENTO DEL EXAMINADOR. SCORES Y SISTEMAS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA	
1.5.4.2. OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE IMAGEN: TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA Y RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	
1.5.5. MARCADORES TUMORALES	
1.5.6. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO	

1.5.7. ESTUDIO	HISTOPATOLÓGICO:	BIOPSIA
	INTRAOPERATORIA Y ESTUDIO	ANATOMOPATOLÓGICO
	DIFERIDO	
2.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	63
3.	OBJETIVOS.....	67
3.1.	OBJETIVO PRINCIPAL	
3.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS	
4.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	71
5.	RESULTADOS.....	85
5.1.	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	87
5.2.	CLASIFICACIÓN DE LAS TUMORACIONES.....	88
5.3.	HALLAZGOS POSTQUIRÚRGICOS.....	92
5.4.	PRECISIÓN DE LA BIOPSIA INTRAOPERATORIA.....	103
5.5.	PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA ECOGRÁFICO.....	112
5.6.	PREVISIÓN DE LAS BIOPSIAS INTRAOPERATORIAS Y CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA.....	120
5.7.	TAMAÑO DE LA TUMORACIÓN SEGÚN ECOGRAFÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	123
5.8.	PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA SEGÚN LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA.....	126
5.9.	DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA SEGÚN LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	123
5.10.	PRECISIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES.....	137
5.11.	PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA CLÍNICO.....	150
5.12.	CONCORDANCIA ENTRE LA ECOGRAFÍA Y EL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA CLÍNICO.....	154
6.	DISCUSIÓN.....	173
7.	CONCLUSIONES.....	186
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	189

Introducción

1.1. GENERALIDADES DE LAS TUMORACIONES ANEXIALES

La presencia de una tumoración anexial es uno de los hallazgos más frecuentes en la práctica clínica ginecológica. Los anexos uterinos están constituidos por los ovarios, trompas de Falopio y por los tejidos vascular, linfático y conectivo circundantes.

La definición de masa anexial es bastante inespecífica y con frecuencia se atribuye a tumoraciones de ovario, debido a que la patología tubárica o del ligamento redondo son poco frecuentes y en un alto porcentaje de los casos se encuentra asociada a procesos ováricos.

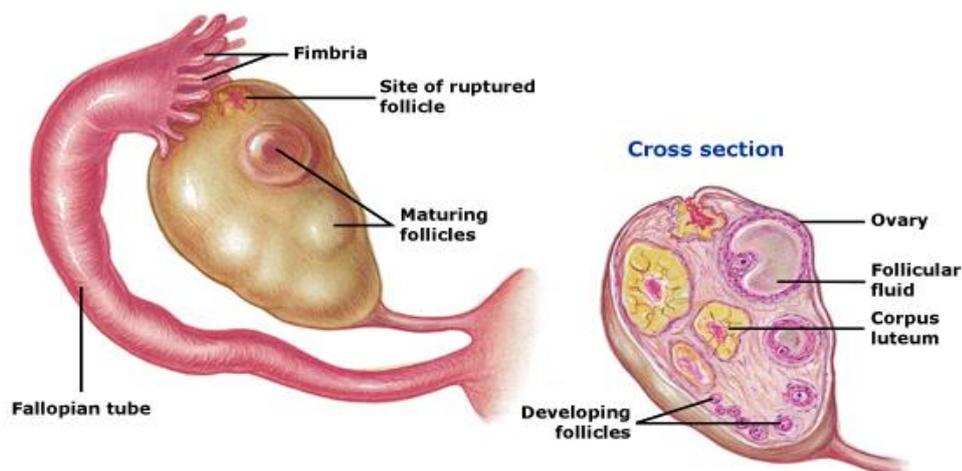


Figura 1. Ovario y trompa de Falopio.

Resulta difícil establecer un pronóstico preoperatorio de benignidad o malignidad, debido a la gran variedad histológica de las tumoraciones (tabla 1) y su aparición en cualquier edad de la vida. El desafío diagnóstico, está relacionado con la necesidad de discernir entre procesos benignos y malignos (1).

Pacientes con patología benigna recibirán un tratamiento conservador, evitando intervenciones innecesarias o cirugía agresiva. Sin embargo, ante el diagnóstico de malignidad de una lesión sospechosa, se ofrecerá a la paciente de forma precoz, la mejor opción terapéutica, con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad asociada (2).

Una masa anexial puede aparecer en mujeres de todas las edades, desde la etapa fetal hasta la senectud. La localización anatómica ayuda a reducir el diagnóstico diferencial.

Las tumoraciones ováricas incluyen quistes fisiológicos (folicular o cuerpo

lúteo), neoplasias ováricas benignas (endometriomas o teratomas, entre otros) y neoplasias malignas de ovario o enfermedad metastásica de un cáncer primario no ovárico. Las masas anexiales que proceden de las trompas de Falopio pueden englobar patologías como: hidrosalpinx, gestación ectópica o neoplasia maligna tubárica.

Entre otras estructuras que pueden dar lugar a una masa anexial, se incluye el mesovario y mesosalpinx (quiste de paraovario o paratubárico). Los leiomiomas uterinos pueden estar situados en la proximidad de los ovarios y/o trompas y ser palpados o visualizados como una tumoración anexial.

Otras estructuras anatómicas pélvicas, pueden simular posibles tumoraciones anexiales, surgiendo de órganos próximos, incluyendo el tracto urinario (divertículo vesical), intestino (absceso apendicular, absceso diverticular, neoplasia intestinal) o tejido conjuntivo pélvico (quiste peritoneal).

Tabla 1. CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA DE MASAS ANEXIALES

ORIGEN GINECOLÓGICO OVARIO	ORIGEN GINECOLÓGICO TUBÁRICO	ORIGEN GINECOLÓGICO: EXTRA-OVÁRICO, EXTRA-TUBÁRICO	ORIGEN NO GINECOLÓGICO
BENIGNAS			
<ul style="list-style-type: none"> -Quiste funcional -Cuerpo lúteo -Luteoma gestacional -Ovarios poliquísticos -Endometrioma -Cistoadenoma -Tumor benigno de las células germinales (teratoma) -Tumor benigno del estroma-cordones sexuales 	<ul style="list-style-type: none"> -Gestación ectópica -Hidrosalpinx 	<ul style="list-style-type: none"> -Quiste paraovarico -Quiste paratubárico -Mioma uterino (pediculado, cervical) 	<ul style="list-style-type: none"> -Estreñimiento -Absceso apendicular -Absceso diverticular -Absceso pélvico -Divertículo vesical -Divertículo ureteral -Riñón pélvico -Quiste peritoneal
MALIGNAS/BORDERLINE			
<ul style="list-style-type: none"> -Carcinoma epitelial -Neoplasia epitelial borerline -Tumor maligno de las células germinales -Tumores malignos del estroma-cordones sexuales 	<ul style="list-style-type: none"> -Carcinoma epitelial -Neoplasia intraepitelial serosa de la trompa 	<ul style="list-style-type: none"> -Metástasis (carcinoma endometrial, mama) 	<ul style="list-style-type: none"> -Neoplasia apendicular -Neoplasia digestiva -Metástasis (colon, linfoma) -Sarcoma retroperitoneal

La finalidad de la evaluación de una masa anexial, consiste en tratar las condiciones agudas, como puede ser una gestación ectópica accidentada, una torsión ovárica, la ruptura de un cuerpo lúteo hemorrágico o la presencia de un absceso tubo-

ovárico. La exclusión de malignidad es el objetivo principal ante el diagnóstico de una tumoración anexial. El factor más importante empleado para determinar la sospecha clínica diagnóstica es la ecografía. Otros factores, como el estado menopáusico, marcadores tumorales u otros factores de riesgo pueden colaborar para establecer un diagnóstico de sospecha clínico. En Estados Unidos, se estima que el riesgo acumulado a lo largo de la vida de una mujer para ser sometida a una cirugía por sospecha de una tumoración anexial es del 5-10% (3).

1.2. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES DE OVARIO

El ovario está constituido por diferentes tipos de tejidos. Estructuralmente está formado por el epitelio ovárico, túnica albugínea, región cortical y región medular. El epitelio ovárico es una capa de células cuboideas, que recubren el ovario y que deriva del mesotelio. La túnica albugínea es una capa de tejido conectivo denso y fibroso, que contiene fundamentalmente células fusiformes, y su función es protectora. La corteza ovárica está constituida por estroma, similar al tejido conectivo, pero con gran cantidad de células respecto a la matriz extracelular, que posee pocas fibras reticulares y de colágeno. El estroma se encuentra altamente vascularizado, y en su interior se encuentran los folículos ováricos en diferentes estados madurativos. La médula es la zona más interna del ovario, estando rodeada por la corteza. Los límites entre la corteza y la médula no están bien definidos. La médula está formada por tejido conectivo fibroelástico laxo y contiene gran cantidad de vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nervios, los cuales entran y salen del ovario a través del hilio.

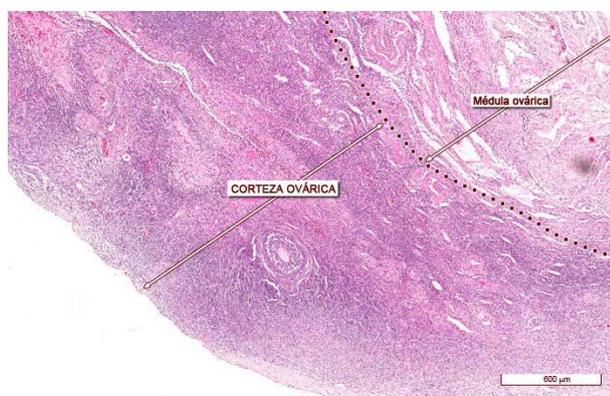


Figura 2. Histología ovario: corteza y médula

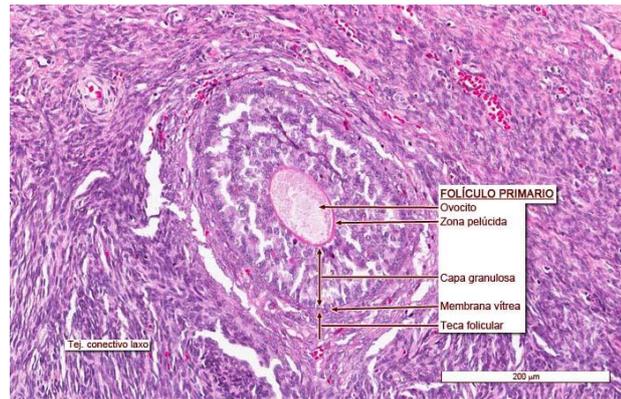


Figura 3. Histología ovario: folículo primario

Las trompas de Falopio están formadas por una capa muscular externa con fibras lisas longitudinales y una capa interna con fibras circulares. La mucosa de las trompas de Falopio contiene tres tipos celulares: células cilíndricas ciliadas, células intercaladas y células no ciliadas.



Figura 4. Histología trompa de Falopio

Las neoplasias más comunes son epiteliales. Los tumores epiteliales derivan de las células madre que típicamente darían lugar al epitelio de la trompa de Falopio o epitelio superficial ovárico. Los tumores del estroma-cordones sexuales derivan de las células madre que normalmente dan lugar a las células epiteliales de soporte incluyendo el estroma ovárico (fibromas) y folículos (tumores de las células de la granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig). Los tumores de las células germinales derivan de las células primordiales del ovario.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los tumores ováricos en función del tejido de origen. (Tabla 2).

Tabla 2. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES OVARIO SEGÚN LA OMS

TUMORES EPITELIALES			
Tumores serosos	Benignos	Borderline (carcinomas de bajo potencial maligno)	Malignos
	-Cistoadenoma y cistoadenoma papilar -Papiloma superficial -Adenoma y cistoadenofibroma	-Cistoadenoma y cistoadenoma papilar -Papiloma superficial -Adenofibroma y cistoadenofibroma	-Adenocarcinoma, adenocarcinoma papilar y cistoadenocarcinoma papilar -Carcinoma papilar superficial -Adenofibroma y cistoadenofibroma malignos.
Tumores mucinosos	Benignos	Borderline (carcinomas de bajo potencial maligno)	Malignos
	-Cistoadenoma -Adenofibroma y cistoadenofibroma	-Cistoadenoma -Adenofibroma y cistoadenofibroma	-Adenocarcinoma y cistoadenocarcinoma -Adenofibroma y cistoadenofibroma malignos.
Tumores endometrioides	Benignos	Borderline (carcinomas de bajo potencial maligno)	Malignos
	-Adenoma y cistoadenoma -Adenofibroma y cistoadenofibroma	-Adenoma y cistoadenoma -Adenofibroma y cistoadenofibroma	-Carcinoma -Adenocarcinoma -Adenocantoma -Adenofibroma y cistoadenofibroma malignos. -Sarcoma endometriode -Tumor mülleriano mixto maligno.
Tumores de células transicionales	Benignos	Borderline (carcinomas de bajo potencial maligno)	Malignos
	-Tumor de Brenner	-Tumor de Brenner	-Tumor maligno de Brenner -Tumor maligno mixto epitelial -Tumor de células transicionales
Tumor de células claras	Benignos	Borderline (carcinomas de bajo potencial maligno)	Malignos
	-Adenofibroma	-Carcinoma borderline	-Carcinoma y adenocarcinoma
Tumores inclasificables	Benignos	Borderline (carcinomas de bajo potencial maligno)	Malignos
	-Tumor epitelial no clasificable	-Tumor borderline indiferenciado -Tumor borderline inclasificable	-Tumor maligno indiferenciado -Tumor maligno inclasificable

Tabla 2. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES DE OVARIO SEGÚN LA OMS

TUMORES ESTROMALES Y DE LOS CORDONES SEXUALES

Tumores de la granulosa	Benignos	Borderline (carcinomas de bajo potencial maligno)	Malignos
	-Tecoma -Fibroma -Fibro-tecoma -Tumor de las células de la granulosa bien diferenciado	-Tecoma -Fibroma -Fibro-tecoma -Fibrosarcoma moderadamente diferenciado -Tumor de las células de la granulosa moderadamente diferenciado	-Tecoma -Fibroma -Fibro-tecoma -Fibrosarcoma -Tumor maligno de las células de la granulosa
Tumores de las células de Sertoli-Leydig	Benignos	Borderline (carcinomas de bajo potencial maligno)	Malignos
	-Androblastoma, -Tumor de Sertoli-Leydig bien diferenciado. -Ginandroblastoma	-Androblastoma, -Tumor de Sertoli-Leydig moderadamente diferenciado. -Ginandroblastoma moderadamente diferenciado	-Androblastoma, -Tumor de Sertoli-Leydig poco diferenciado (sarcomatoide) -Ginandroblastoma poco diferenciado

TUMORES DE LAS CÉLULAS GERMINALES

Tumores de las células germinales	Benignos	Borderline (carcinomas de bajo potencial maligno)	Malignos
	-Teratoma maduro, sólido-quist -Quiste dermoide -Struma ovarii	-Teratoma moderadamente diferenciado -Struma ovarii	-Teratoma inmaduro -Quiste dermoide con transformación maligna -Struma ovarii maligno -Disgerminoma -Tumor del seno endodérmico -Carcinoma embrionario -Tumor carcinoide -Coriocarcinoma -Formas mixtas

GONADOBLASTOMAS

Gonadoblastoma puro o asociado a tumores de las células germinales	Benignos	Borderline (carcinomas de bajo potencial maligno)	Malignos

OTROS

Otros	Benignos	Borderline (carcinomas de bajo potencial maligno)	Malignos
			-Linfomas -Sarcomas -Tumores metastásicos

1.3. LESIONES BENIGNAS ANEXIALES

Las tumoraciones benignas de ovario representan el 75-80% del total, presentando una incidencia de 1 en cada 200 mujeres en edad fértil (4). La mayor parte de las masas anexiales diagnosticadas en mujeres asintomáticas tienen aspecto benigno y hasta el 86% de las que se someten a cirugía por una tumoración ovárica, lo hacen por procesos benignos.

El ovario es un órgano dinámico, sus parámetros biofísicos, vasculares y hormonales son diferentes en la fase folicular, en la fase lútea y en estado postmenopáusico (5). Por ello, resulta difícil, definir cuáles son los parámetros ováricos normales, tanto ecográficos como hormonales.

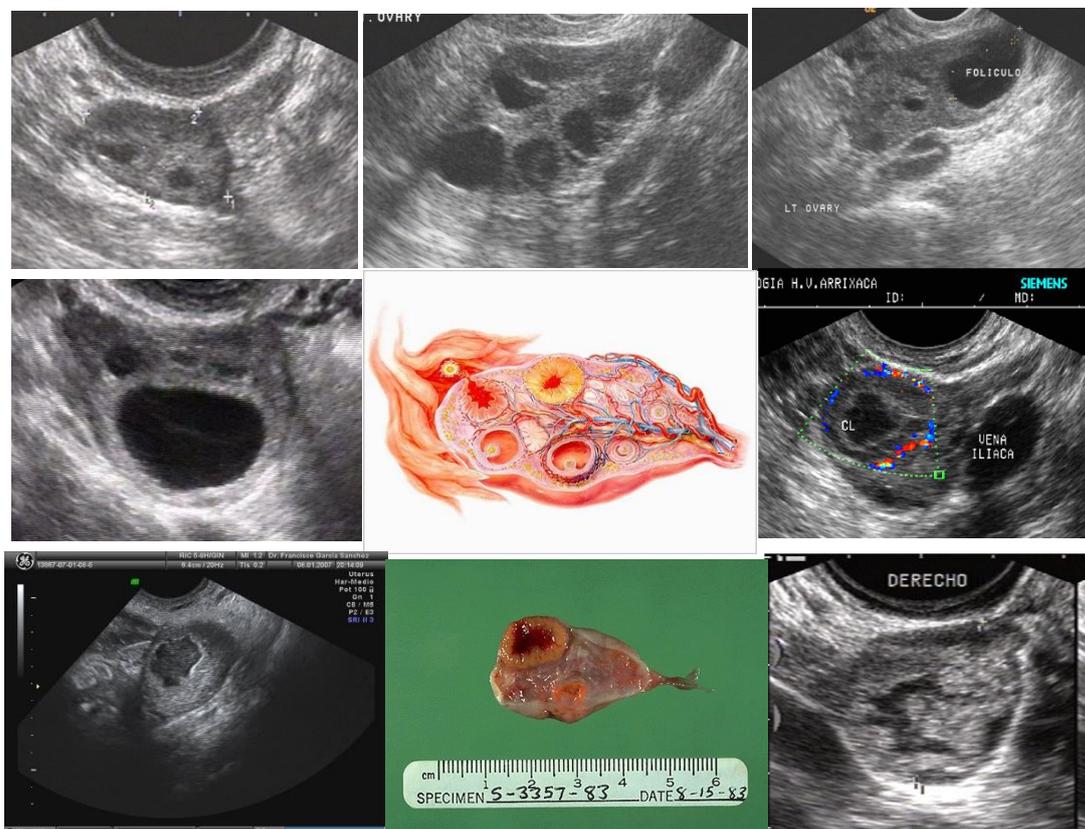


Figura 5. Morfología de un ovario normal a lo largo del ciclo (fila superior: fase proliferativa, fila intermedia: ovulación, fila inferior: fase lútea).

El ovario normal en la fase folicular, se identifica como una estructura de contornos nítidos con ecogenicidad intermedia, con una zona más hiperrefringente que se corresponde con la médula y otra zona hiporrefringente que se corresponde con la cortical ovárica. Durante la fase folicular se pueden identificar estructuras hipoeicoicas

que se denominan folículos ováricos (6,7). El folículo dominante crece 2 mm por día, alcanzando un diámetro de 20 a 25 mm en el momento de la ovulación. La ruptura folicular se produce tras el aumento de la hormona luteinizante y posteriormente aparece el cuerpo lúteo, un pequeño quiste irregular con paredes ecogénicas, que suele disminuir de tamaño durante esta fase, hasta el inicio del siguiente ciclo (8). Todos estos cambios son fisiológicos en una mujer durante su vida fértil y no han de confundirse con patología anexial.

Las lesiones anexiales con baja sospecha de malignidad, son definidas como tumoraciones de bordes regulares, contornos lisos, contenido sololuscente, ausencia de excrecencias o papilas y ausencia de tabiques (en caso de estar presentes, éstos serían muy finos). Si la morfología de estas estructuras se hace más compleja, aumenta la probabilidad de malignidad. A pesar de ello, en ocasiones, lesiones benignas como endometriomas complejos, abscesos tubo-ováricos y teratomas presentan estructuras heterogéneas, que pueden hacer complicado el diagnóstico (9).

Los tipos más comunes de neoplasias benignas en mujeres en edad reproductiva son los cistoadenomas serosos y mucinosos, el tumor de Brenner y el teratoma quístico maduro (10).

- **QUISTES FUNCIONALES**

En el proceso de la ovulación normal, un folículo se desarrolla hasta la madurez y después se rompe para liberar un óvulo; a continuación, tiene lugar la formación y posterior involución del cuerpo lúteo. Algunas tumoraciones se asocian con una función ovulatoria normal o alterada.

Los quistes foliculares surgen cuando no se produce ruptura del folículo y éste, sigue creciendo. Los quistes del cuerpo lúteo aparecen cuando el cuerpo lúteo no involuciona y continúa aumentado después de la ovulación. Ambos, se denominan fisiológicos o funcionales y cualquiera puede llegar a ser hemorrágico.

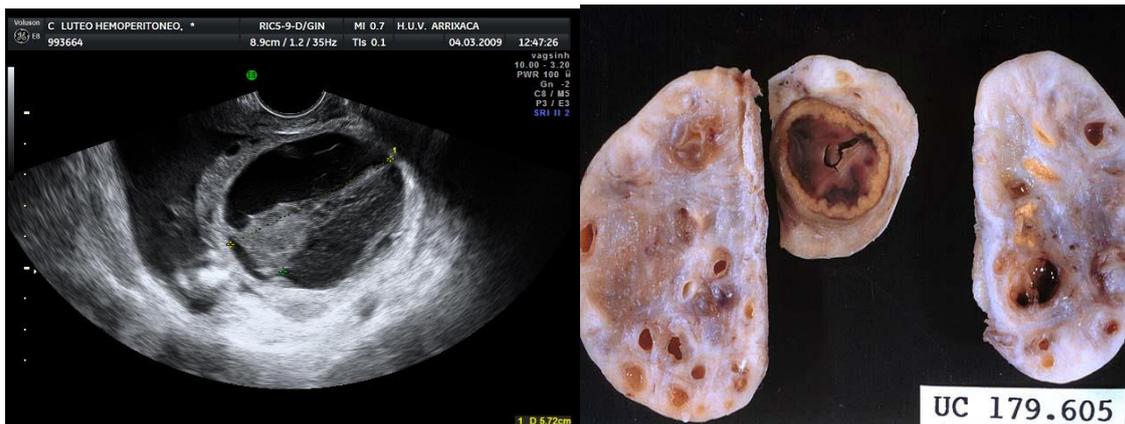


Figura 6. Cuerpo lúteo: imagen ecográfica y correlación anatómica macroscópica

Los quistes simples fisiológicos suelen tener un tamaño menor de 3 centímetros, aunque en ocasiones pueden ser muy grandes, normalmente menores de 10 centímetros.

Los quistes foliculares son lisos, de paredes delgadas y uniloculares en la ecografía, mientras que los quistes del cuerpo lúteo pueden parecer complejos (bordes festoneados, paredes gruesas, ecos internos, hemorragia o coágulo de sangre, y típicamente presentan vascularización periférica) (11). (Figura 6).

Los quistes funcionales y quistes del cuerpo lúteo, generalmente son asintomáticos, aunque en ocasiones, pueden torsionarse o producirse su ruptura, convirtiéndose en hemorrágicos. La mayoría se resuelven espontáneamente en pocas semanas o meses (12).

- **ENDOMETRIOSIS**

La endometriosis es definida como la presencia y proliferación de glándulas endometriales y estroma fuera de la cavidad uterina. Las lesiones endometriósicas se localizan típicamente en la pelvis, pero pueden aparecer en múltiples localizaciones incluyendo intestino, diafragma y cavidad pleural. La presencia de tejido endometrial ectópico y la inflamación resultante en la endometriosis, condiciona la aparición de clínica caracterizada por dismenorrea, dispareunia, dolor crónico y esterilidad. La endometriosis es una enfermedad benigna, inflamatoria, dependiente de los estrógenos, que afecta a las mujeres en las etapas reproductiva o premenopáusica y postmenopáusica (13).

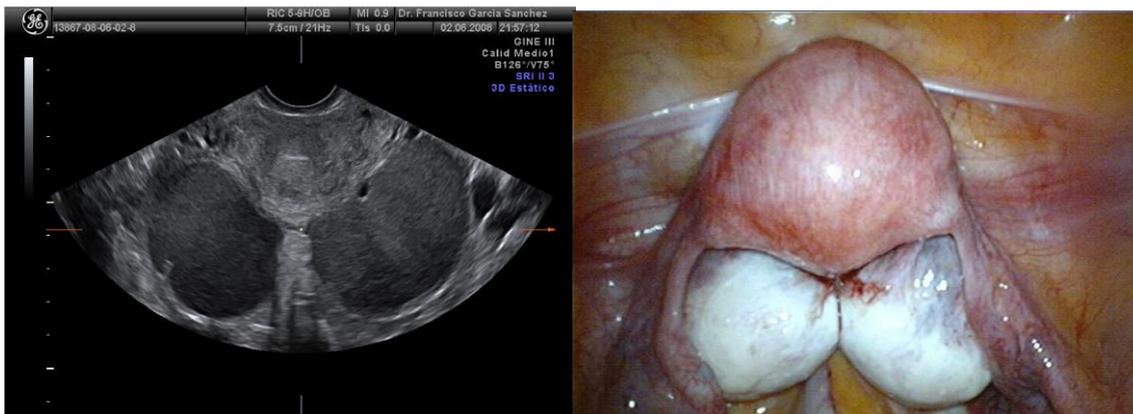


Figura 7. Endometriomas ováricos bilaterales: imagen ecográfica y correlación anatómica macroscópica

Un quiste ovárico endometriósico, se forma cuando aparece tejido endometrial ectópico dentro del propio ovario, resultando un hematoma rodeado de parénquima ovárico duplicado (14). En un tercio de los casos, ambos ovarios presentan quistes endometriósicos. Los endometriomas típicamente se encuentran revestidos de epitelio endometrial, estroma y glándulas, confiriéndole paredes fibróticas y presentando adherencias superficiales, y contienen un material similar al “chocolate”. Macroscópicamente, se evidencian en su superficie, focos hiperecogénicos, que pueden corresponder con depósitos de colesterol, hemosiderina o calcificaciones (15).

Ecográficamente, los endometriomas ováricos, se muestran como una masa hipoeoica, vascularizada y ligeramente sólida. Los bordes suelen ser irregulares, a veces espiculados, y pueden infiltrar tejidos adyacentes (16, 17) (Figura 4).

- **CISTOADENOMAS SEROSOS Y MUCINOSOS**

Los cistadenomas serosos y mucinosos son las neoplasias ováricas más comunes. Son tumoraciones que derivan del epitelio superficial ovárico. Sus paredes son delgadas, uni o multiloculares y varían de tamaño desde 5 a 20 centímetros.

Los cistadenomas mucinosos, en comparación con los serosos, son menos frecuentes, tienen más probabilidad de ser multiloculados (sin presentar papilas ni áreas sólidas), son más grandes y con menor frecuencia son bilaterales (5%, en comparación con un 25% en el caso de cistoadenomas serosos) (10).

En la mayoría de los casos, se trata de neoplasias que se diagnostican de forma casual tras una ecografía pélvica y en una minoría de los casos pueden diagnosticarse tras una torsión ovárica. A medida que dichas tumoraciones crecen pueden causar dolor, distensión abdominal o síntomas urinarios.

- **TUMOR DE BRENNER**

El tumor de Brenner es una neoplasia, derivada del epitelio superficial del ovario tras una metaplasia de células transicionales, que morfológicamente recuerda al epitelio transicional de la vejiga.

La mayoría de los tumores de Brenner son benignos, siendo los tumores de Brenner tipo Borderline, maligno y carcinoma de células transicionales excepcionales. El diagnóstico de benignidad está avalado por la presencia de nidos epiteliales característicos, estroma fibromatoso y una marcada metaplasia citológica sin atipias (18). En un 25% de los casos, puede estar asociado a la presencia de otra tumoración en el mismo ovario, frecuentemente a cistoadenomas mucinosos.

Se trata de una tumoración poco frecuente y generalmente unilateral, que afecta a mujeres entre los 30 y 60 años. Suelen ser asintomáticos y pueden debutar con síntomas endocrinos. Es un tumor bien delimitado, de pequeño tamaño, sólido, lobulado, de consistencia firme y aspecto fibroso, pudiendo estar parcialmente calcificado (19).

- **TERATOMA MADURO QUÍSTICO**

El teratoma quístico maduro o quiste dermoide, es un tumor benigno de las células germinales, y es la neoplasia más común en la segunda y tercera décadas de la vida (10). Los teratomas maduros pueden contener elementos diferenciados de las tres capas de las células germinales: tejido ectodérmico (piel, folículos pilosos, glándulas sebáceas), mesodérmico (tejido muscular, urinario) y endodérmico (tejido pulmonar, gastrointestinal). Es bilateral en el 10-15% de las pacientes.

Ecográficamente, el teratoma quístico maduro, se define como una tumoración compleja, que puede contener material hiperecogénico y áreas de sombreado acústico, presentándose con múltiples apariencias dependiendo de su contenido (20) (Figura 8).

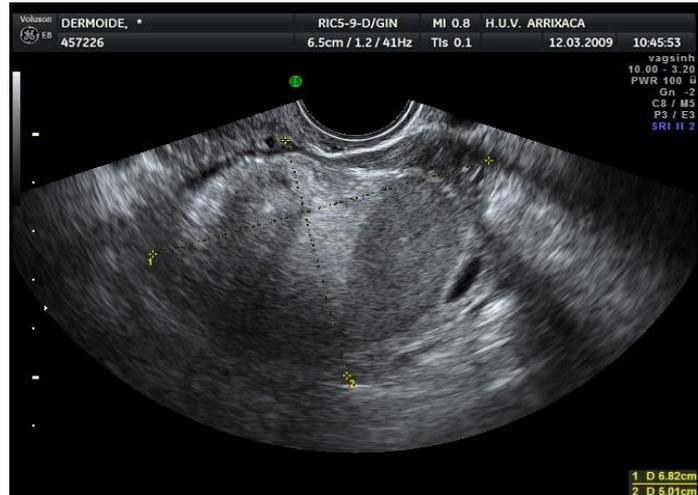


Figura 8. Imagen ecográfica: Teratoma quístico maduro ovárico

- **FIBROMA**

Los fibromas son las tumoraciones más frecuentes de las neoplasias de los cordones sexuales y del estroma. Los fibromas puros, son neoplasias benignas, sólidas, generalmente unilaterales, que aparecen principalmente en mujeres postmenopáusicas.

Ecográficamente un fibroma ovárico puede aparecer como una tumoración hiperecogénica o hipoecogénica, presentando calcificaciones y/o degeneración quística (21) (Figura 9).

La ascitis está presente en el 10-15% de los casos y el hidrotórax en un 1%. La asociación del fibroma ovárico con ascitis y /o derrame pleural se denomina Síndrome de Meigs (22). La acumulación de líquido probablemente se encuentre relacionado con factores de crecimiento endotelial vascular que aumentan la permeabilidad capilar. La exéresis de la neoplasia, condiciona la desaparición de la ascitis y del derrame pleural (23). En algunos casos el Síndrome de Meigs puede llevar asociado niveles elevados de CA 125 (24).



Figura 9. Imagen ecográfica: Fibroma ovárico

1.4. CÁNCER DE OVARIO

El cáncer de ovario constituye el 3% de todos los diagnósticos de cáncer. Es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente; supone la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres y la causa más común de muerte por cáncer ginecológico (25,26).

El riesgo de desarrollar un cáncer de ovario esporádico a lo largo de la vida es del 1,3% (27). Se estima que una historia familiar de cáncer de ovario aumenta el riesgo en una mujer de 35 años al 5% y entre un 25-50% en el caso de síndromes hereditarios de cáncer de ovario (28,29,30,31).

Los síndromes hereditarios de cáncer de ovario son infrecuentes, representando del 5-10 % de los casos de cáncer de ovario (32). El riesgo estimado de cáncer de ovario durante toda la vida es del 35-46 % para los portadores de mutación BRCA1 y del 13-23 % para los portadores de mutación BRCA2 (33).

El 90% de los cánceres de ovario son de origen epitelial. La mayoría se aparecen en mujeres postmenopáusicas, con una edad media de 63 años. La incidencia por edad, se incrementa cada década, alcanzando un pico de 57 por 100.000 casos en el grupo de mujeres de 70 a 74 años (34).

Esta neoplasia se diagnostica en estadios avanzados (estadios III-IV) en el 65-70% de los casos, debido a que la sintomatología que presenta es inespecífica y suele aparecer tardíamente, así como por la ausencia de una metodología de detección precoz eficaz (35).

1.4.1. PATOGÉNSIS DEL CÁNCER DE OVARIO

La etiopatogenia del cáncer de ovario es multifactorial, sin embargo, tradicionalmente, se han postulado dos hipótesis en relación a los mecanismos iniciales que podrían desencadenar la aparición de un cáncer de ovario.

1.4.1.1. TEORÍA DE LA OVULACIÓN INCESANTE

En 1971 Fatallah (36) postuló la hipótesis de que la “ovulación incesante” es el agente etiológico principal en el cáncer de ovario. Esta teoría se basa en el efecto acumulativo que las lesiones producidas en la superficie del ovario con cada ovulación, pueden desembocar en la aparición de una neoplasia.

Dicha hipótesis estaría apoyada por el efecto protector de las supresiones periódicas de la ovulación (embarazo, lactancia y anticonceptivos orales), así como la mayor prevalencia de cáncer de ovario en las mujeres nulíparas (37).

1.4.1.2. TEORÍA DEL “EXCESO DE GONADOTROPINA”

Según esta teoría, la permanente exposición a los niveles de gonadotropinas tiene un efecto carcinogénico sobre el epitelio ovárico, provocando un aumento de la proliferación y diferenciación celular, pudiendo producirse una transformación maligna, incluso después de la menopausia, cuando la ovulación ha cesado, pero persisten niveles elevados de gonadotropinas (38).

1.4.1.3. NUEVO PARADIGMA DEL ORIGEN Y PATOGENIA DEL CÁNCER DE OVARIO

Recientes estudios moleculares e inmunohistoquímicos conducen hacia un nuevo paradigma en el origen y patogenia del cáncer de ovario epitelial.

Tradicionalmente se ha pensado que los tumores serosos de ovario se originaban en la superficie epitelial o en los quistes de inclusión corticales del ovario. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el epitelio de la trompa de Falopio que se implanta sobre la superficie ovárica (tejido extraovárico benigno o maligno) es el origen

de los carcinomas serosos de bajo y alto grado, en lugar del epitelio ovárico como se creía (39,40).

De una forma similar, se ha sugerido que la endometriosis podría ser, el precursor del carcinoma endometriode y de células claras, siendo reconocida la teoría de la menstruación retrógrada de la endometriosis, pudiéndose considerar la invasión ovárica de forma secundaria (41).

El origen de los tumores mucinosos y de células transicionales aún no está establecido. Algunos estudios postulan un posible origen a partir del epitelio transicional que se encuentra en la unión tubárico-peritoneal (42).

Estos estudios se basan en un modelo dualista de carcinogénesis y dividen al cáncer de ovario epitelial en dos categorías: Tipo I y Tipo II (43).

Los tumores de Tipo I engloban a los tumores serosos de bajo grado, endometrioides de bajo grado, de células claras y los tumores de Brenner. Todos ellos, se desarrollarían de lesiones precursoras establecidas como los tumores Borderline o la endometriosis. Los tumores de Tipo I, son relativamente estables genéticamente y se caracterizan por presentar mutaciones específicas como KRAS, BRAF, PTEN, PIKCA, siendo muy infrecuente encontrar la mutación TP53 (44, 45). Se diagnostican fácilmente por ecografía, constituyen el 25% de los cánceres de ovario y representan el 10 % de las muertes por esta neoplasia (46).

Los tumores de Tipo II engloban al carcinoma seroso de alto grado, endometrioides de alto grado, tumores malignos mesodérmicos mixtos (carcinosarcomas) y carcinomas indiferenciados. Los tumores de Tipo II son agresivos y el 75% son diagnosticados en estadios avanzados (III-IV). Aproximadamente, el 95% de estos tumores presentan mutaciones del TP53 y en raras ocasiones las mutaciones presentes en los tumores de Tipo I. Además, presentan alteraciones moleculares que condicionan la expresión del BRCA mediante mutación de genes o metilación del promotor, siendo tumores genéticamente inestables (47). Los tumores Tipo II representan el 75% de los tumores de ovario y son responsables del 90% de las muertes por cáncer de ovario (46).

El objetivo de cribado para los tumores de Tipo II, en lugar de basarse en la detección de una neoplasia en estadio I, sería la detección de enfermedad de bajo volumen (incluso localizada fuera del ovario). Este objetivo sólo puede realizarse con el desarrollo de biomarcadores sensibles y específicos que se expresen en estadios tempranos de la carcinogénesis.

Los tumores de tipo I y II, parecen presentar vías de desarrollo independientes, desarrollándose ambos tipos de tumores fuera del ovario, e invadiéndolo de forma secundaria (43).

Se cree que los tumores serosos de bajo grado se desarrollan a partir de la “hiperplasia papilar tubárica” y los carcinomas serosos de alto grado a partir de “carcinomas intraepiteliales serosos tubáricos”.

Si se confirma este nuevo concepto sobre el origen del cáncer de ovario epitelial, aceptando que el carcinoma epitelial de ovario no es primario, sino secundario, los verdaderos tumores primarios de ovario serían los estromales y de células germinales (48, 49).

Este nuevo paradigma sobre la carcinogénesis tiene importantes implicaciones clínicas. Desplazando los primeros pasos de la carcinogénesis a las trompas de Falopio y útero, en lugar del ovario, la salpinguectomía bilateral con conservación ovárica jugaría un papel fundamental para reducir el riesgo de cáncer de ovario, preservando la función hormonal y fertilidad (50).

1.4.2. CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LOS TUMORES DE OVARIO MALIGNOS

El tratamiento actual de las neoplasias ováricas está determinado por factores como el grado y el estadio tumoral. Sin embargo, resulta fundamental clasificar histológicamente dichas neoplasias, ya que cada subtipo representa una enfermedad biológicamente diferente, y cada una de ellas, puede tener asociados distintos factores de riesgo, epidemiológicos, genéticos, lesiones precursoras, patrones de propagación, biología molecular, respuesta terapéutica y pronóstico (51,52).

A medida que se desarrollen nuevas terapias, será esencial la subclasificación histológica de los carcinomas de ovario, trompas de Falopio y peritoneo, puesto que las modalidades de tratamiento irán dirigidas de forma específica a cada una de ellas.

Las neoplasias ováricas y tubáricas se originan a partir de las células madre que darán lugar al epitelio superficial, a las células germinales, estromales y de los cordones sexuales (Figura 10).

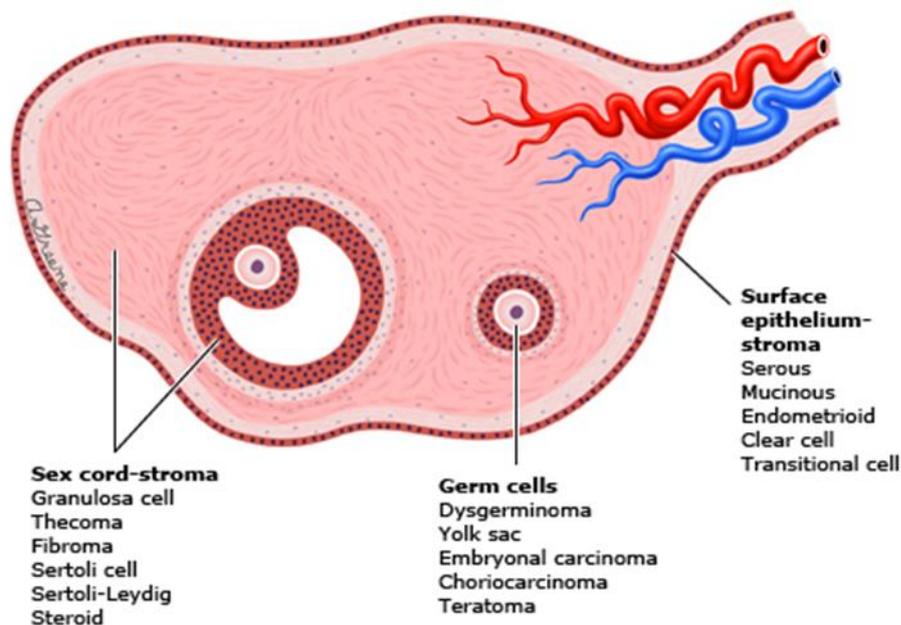


Figura 10. Origen de las neoplasias ováricas y de las trompas de Falopio.

El 90% de las neoplasias malignas se localizan a nivel ovárico, de las cuales el 75% corresponden a tumores epiteliales y del estroma superficial. La clasificación histológica de los tumores de ovario se refleja en la Tabla 2, desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (53).

La nomenclatura de los tumores de ovario describe el tipo celular, la localización tumoral y el grado de malignidad, pretendiendo establecer factores pronósticos a partir del tipo celular, sin embargo, aún no existe unanimidad de criterios, debido a la existencia de teorías que apoyan el doble origen del carcinoma de ovario. A pesar de ello, se ha establecido claramente como factor pronóstico independiente, el grado de diferenciación tumoral.

Histológicamente se diferencian los tumores benignos y malignos, según la estratificación celular, actividad mitótica, atipia nuclear, invasión estromal y posibilidad de metástasis.

Los tumores de bajo potencial maligno o “borderline”, constituyen un subgrupo que constituye el 10% de los tumores de ovario. Se caracterizan por presentar atipias, aumento del índice mitótico y en mayor o menor grado proliferación y estratificación

celular, sin invasión del estroma, lo cual les confiere un mejor pronóstico en comparación con los carcinomas ováricos invasivos. Es infrecuente la presencia de metástasis a distancia (afectación ganglionar o peritoneal), a excepción de la variante micropapilar de los tumores serosos borderline.

1.4.2.1. TUMORES INVASORES DE OVARIO

El carcinoma de ovario, se conoce tradicionalmente como una entidad única, pero consiste en un grupo heterogéneo de neoplasias con múltiples subtipos histológicos. El carcinoma epitelial es el tipo histológico más frecuente, representando el 90% de las neoplasias malignas de ovario, trompas de Falopio y peritoneo (54,55,56).

- **CARCINOMA SEROSO**

El carcinoma epitelial seroso, es el subtipo histológico más frecuente del cáncer de ovario, representando aproximadamente del 70-80% de todas las neoplasias ováricas malignas. El rango de edad de presentación más frecuente se encuentra entre los 45-65 años, con una media de 57 años. La mayoría se diagnostican en estadios avanzados (III o IV) y tienen en general un mal pronóstico (54).

Macroscópicamente son tumoraciones sólido-quísticas, multiloculares, que presentan una superficie interna con papilas. Hasta en el 70% de los casos son bilaterales y cuando alcanzan grandes dimensiones pueden aparecer áreas de hemorragia y necrosis, condicionando así, un crecimiento acelerado de dichas tumoraciones. Microscópicamente se caracterizan por un patrón papilar muy abigarrado, cuyo epitelio de revestimiento está constituido por varias capas celulares, con atipias citológicas, presencia de alto número de mitosis y lo más característico, la invasión del estroma ovárico. Con frecuencia estos tumores ocasionan afectación de los espacios linfáticos, pudiendo dar metástasis en etapas tempranas de la enfermedad. Un elemento típico de los carcinomas serosos son unas calcificaciones intratumorales denominadas cuerpos de “Psammoma”, que se visualizan hasta en un 60% en las formas tumorales bien diferenciadas o de grado 1 y en un 10% de los de grado 2-3, asociándose por tanto su presencia, a un mejor pronóstico (57,58,59).

- **CARCINOMA MUCINOSO**

Los carcinomas mucinosos constituyen el 15% de los cánceres de ovario. La afectación bilateral en el momento del diagnóstico es infrecuente. Macroscópicamente no son distinguibles de los benignos, siendo el contenido quístico acuoso, gelatinoso o hemorrágico. Microscópicamente, el epitelio es similar tanto en las formas benignas como las malignas, pero en las malignas se aprecia invasión estromal. Puede asemejarse al epitelio endocervical o intestinal, pero presentan un alto componente de mucina. Presenta células estratificadas, anaplásicas, con secreción de mucina en su interior y núcleos con abundantes mitosis. También pueden asociar áreas sólidas con focos necróticos o hemorrágicos en su interior (60).

- **CARCINOMA ENDOMETRIOIDE**

Los carcinomas endometrioides representan el 15% de los carcinomas de ovario (61). Entre el 15-20% de los casos son bilaterales (58). Hasta el 30% se asocia a adenocarcinoma primario de endometrio, y en ocasiones como lesiones sincrónicas independientes (62, 63). Microscópicamente presentan características anatomopatológicas similares a los tumores de endometrio, con células con núcleos anaplásicos y figuras mitóticas, estroma escaso e intensa proliferación glandular, formando masas sólidas y formaciones papilares gruesas (64,65). Se asocia con endometriosis en el 10% de los casos (66).

- **CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS**

Representan el 5% de los cánceres de ovario y rara vez se presentan como bilaterales. Actualmente se acepta que tienen una naturaleza mülleriana, asociándose con quistes endometriósicos hasta en un 24% de los casos, estableciéndose una relación entre la endometriosis y el carcinoma de células claras seis veces mayor que la encontrada entre endometriosis y otros carcinomas de ovario (67). Presentan un curso clínico y un comportamiento biológico más agresivo que el resto de los subtipos histológicos, independientemente de su grado de diferenciación. Microscópicamente se organizan en áreas papilares o sólidas. Las células son claras, con abundante citoplasma cargado de glucógeno y células en clavo de herradura (Hobnail cells), con escaso citoplasma y núcleos prominentes (68).

- **CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES**

Forman parte de menos del 1% de los tumores malignos de ovario. Son carcinomas similares a los vesicales, que se manifiestan en estadios avanzados. Es un tumor fibroepitelial compuesto por estroma y por células epiteliales poliédricas del tipo de las células del epitelio transicional o uroepitelial. Pueden formar glándulas o quistes, con un importante componente estromal, y focos de calcificación (64).

- **CARCINOMA INDIFERENCIADO**

Suponen menos del 5% de los carcinomas ováricos, presentándose el 90% en estadios avanzados. Generalmente son formas mixtas de tumores serosos, endometriodes o transicionales, clasificándose como indiferenciados, cuando más del 50% del tumor tiene este último componente. Además, existen algunas formas indiferenciadas de células pequeñas, muy poco frecuentes (58).

1.4.2.2. TUMORES “BORDERLINE” O DE BAJO POTENCIAL MALIGNO

Los tumores “Borderline” de ovario o tumores de bajo potencial maligno, son un grupo heterogéneo de lesiones, con características intermedias entre las formas de benignidad y malignidad, y ocasionalmente pueden presentar propagación intraperitoneal. Representan del 14-15% de todas las neoplasias ováricas primarias. El comportamiento de estos tumores es distinto al carcinoma ovárico de bajo grado y se considera una entidad clínica distinta (69, 70).

El 85% de los casos se diagnostican en estadio I, mientras que el 8% en estadio III. La bilateralidad está presente en un 14% de los casos, microinvasión en el 5.5% y patrón miproapilar en el 6%. La supervivencia global se establece en el 97% con un seguimiento medio de 88 meses. El pronóstico depende del estadio y características histológicas del tumor, aunque generalmente es bueno. Varía del 99% al 97% a los 5 y 10 años en estadio I y del 77% al 69% en estadio IV, respectivamente (71).

- **CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LOS TUMORES BORDERLINE**

La proliferación celular, atipia nuclear e invasión estromal, son las principales características de consideración histológica ante la presencia de una neoplasia ovárica. Los tumores Borderline o de bajo potencial maligno, presentan características histológicas similares a los carcinomas, pero se definen histológicamente por presentar proliferación epitelial atípica sin invasión estromal. Sin embargo, una invasión mínima sin reacción del estroma no excluye el diagnóstico de tumor borderline, a pesar de no existir un consenso en la definición de microinvasión. La microinvasión del estroma puede estar presente en un 10% de los casos, tanto en formas serosas como mucinosas.

En 1996 se identificó la variante micropapilar o cribiforme, con un posible significado pronóstico desfavorable (72). Dicho patrón, está presente en el 26% de los tumores Borderline serosos (73). En todos los casos descritos, desde su descripción inicial, se ha evidenciado que existen similitudes entre las que cabe destacar, una mayor frecuencia de afectación de la superficie ovárica, bilateralidad e implantes peritoneales en pacientes con patrón micropapilar respecto a aquellas que no lo presentaban, aunque las diferencias sólo fueron significativas respecto a la bilateralidad (74,75,76,77,78,79). Existe discrepancia entre la asociación entre el patrón micropapilar y los implantes invasivos y riesgo de recidiva y muerte, ya que la supervivencia descrita en pacientes con tumores avanzados con patrón micropapilar está más asociada a la presencia de implantes invasivos, que al patrón micropapilar (80).

Se estima que la probabilidad de recidiva de los tumores Borderline, a los 10 años del diagnóstico es del 10-15%. (81,82). Los factores de riesgo de recidiva son el estadio y la enfermedad residual tras la cirugía inicial.

La mayoría de los tumores de ovario Borderline son de estirpe epitelial (65-70% serosos y mucinosos), siendo infrecuentes los endometrioides, de células claras o de células transicionales, constituyendo menos de un 5% de los casos (83,84).

- **TUMORES SEROSOS BORDERLINE**

Aproximadamente el 65-70% de los tumores de ovario Borderline son serosos, estando confinados al ovario en el momento del diagnóstico. El 70% se diagnostican en estadio I, aunque en el 50% de los casos son bilaterales (85,86,87). Son indistinguibles macroscópicamente de los tumores serosos benignos, aunque suelen presentar mayores proyecciones papilares en el interior de los quistes y pueden aparecer

alteraciones peritoneales, desde cambios invasivos hasta implantes (88). Los criterios histológicos de estas lesiones abarcan la estratificación del recubrimiento epitelial de las papilas, proyecciones micropapilares que surgen del recubrimiento epitelial de las papilas y atipia citológica con pleomorfismo nuclear y cierta actividad mitótica (menos evidente que en tumores malignos), todo ello con en ausencia de invasión estromal, con escasa reacción desmoplásica.

- TUMORES MUCINOSOS BORDERLINE

Los tumores mucinosos Borderline representan el 11% y en prácticamente el 100% de los casos son diagnosticados en estadio I (89). Al igual que los serosos, pueden no diferir de las formas benignas. Se presentan como tumoraciones quísticas voluminosas y multiloculares, de superficie externa lisa. El recubrimiento interno puede ser liso o alternar áreas sólidas o con papilas. El recubrimiento epitelial se caracteriza por su estratificación en dos o tres capas de células con núcleos irregulares e hipercromáticos. Se diferencian dos subtipos, los endocervicales o müllerianos y los intestinales o gastrointestinales. Los de diferenciación endocervical, suelen ser uniloculares, bilaterales y se pueden asociar a endometriosis en un tercio de los casos (90). Los tumores de diferenciación intestinal suelen ser multiloculares y aproximadamente un 10-15% de ellos pueden presentarse como pseudomixoma peritoneal, en cuyo caso, puede asociarse un tumor sincrónico apendicular, que debe descartarse (60).

Los tumores mucinosos presentan una gran heterogenicidad, por lo que ante determinados hallazgos histológicos puede establecerse un diagnóstico de malignidad, aún en ausencia de invasión estromal (atipia marcada, grosor epitelial notable, patrón cribiforme), denominándose carcinoma mucinoso intraepitelial.

Los tumores serosos no suelen plantear problemas diagnósticos, sin embargo, los mucinosos, a menudo plantean dudas histológicas, al presentar en la misma tumoración diferentes patrones histológicos, presentando características desde la benignidad hasta la malignidad. En ocasiones, los mucinosos, pueden presentarse como tumoraciones muy grandes que dificultan el diagnóstico histológico intraoperatorio, ya que para determinar una posible invasión estromal, es necesario un muestreo de la tumoración al completo, de forma diferida.

En algunos aspectos, los tumores Borderline son biológicamente más similares a los cistoadenomas que a los cistoadenocarcinomas. La enfermedad diseminada, incluyendo la afectación ganglionar, puede obedecer a un origen policlonal y multifocal más que a una diseminación verdadera a partir del ovario. Kurman propuso una teoría, en la que unificó la patogénesis de los tumores ováricos, en la que su origen inicial estaría en las alteraciones celulares del epitelio tubárico adyacente al ovario. Las células tubáricas migrarían y anidarían en el ovario. En función de las alteraciones genéticas de estas células tubáricas y dentro del nuevo ambiente ovárico se iniciarían los distintos tipos de tumores ováricos conocidos (49, 91).

- **CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LOS TUMORES BORDERLINE.**

La incidencia estimada de tumoraciones Borderline o de bajo potencial maligno, se estima que oscila entre 1.8-5.5 por 100.000 mujeres al año (92,93). Algunos estudios sugieren que la incidencia está aumentando (94).

La edad media de presentación oscila entre 40 y 45 años, significativamente menor que en los tumores invasores. Un elevado porcentaje se diagnostica antes de los 50 y una tercera parte por debajo de los 40 (84).

Los factores de riesgo y protectores no son bien conocidos, además no son significativamente relevantes y tienen poca capacidad clínica para modificarlos.

Algunos estudios sugieren que la infertilidad y los tratamientos de inducción de la ovulación pueden estar asociados a un mayor riesgo de tumores borderline (95). Sin embargo, estos datos están limitados por problemas metodológicos y de un pequeño tamaño muestral.

La relación entre las mutaciones del gen BRCA y los tumores de ovario Borderline es incierta. Parece que la prevalencia de mutaciones BRCA es menor en mujeres con tumores Borderline que en las mujeres con carcinoma invasor de ovario (96, 97).

Como factores protectores se encuentran el embarazo, la lactancia y el uso de anticonceptivos hormonales orales.

La presentación clínica de los tumores Borderline es similar a la de otras tumoraciones anexiales. La forma más común de diagnóstico de sospecha inicial es el hallazgo de una tumoración pélvica, en el transcurso de una exploración ecográfica de

rutina (98). Entre los síntomas más frecuentes se incluyen dolor o presión pélvica y/o abdominal y dispareunia. Otros síntomas como aumento progresivo del perímetro abdominal, ascitis, obstrucción intestinal, derrame pleural o tromboembolismo venoso, son poco probables en contraste con las mujeres con carcinoma de ovario. En raras ocasiones pueden presentarse en forma de abdomen agudo por torsión o quiste hemorrágico.

La ecografía es la principal herramienta diagnóstica o prueba complementaria en los tumores anexiales. No existen patrones ecográficos que diferencien un tumor Borderline de una neoplasia ovárica benigna o invasiva. Las características ecográficas de los tumores Borderline van desde quistes uniloculares anecoicos hasta masas con componentes sólidos y líquidos (99). Los serosos tienden a presentar papilas intraquísticas y los mucinosos a ser multiloculares. El Doppler color tampoco ofrece características específicas, siendo frecuente la neovascularización con índices de baja resistencia en las zonas coincidentes con papilas. Por lo tanto, la ecografía Doppler no es suficiente para establecer un diagnóstico de certeza, pero sí para catalogar una tumoración como una neoplasia sospechosa.

1.4.3. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE OVARIO

El 90% de los cánceres de ovario son de origen epitelial. Existen diferentes factores implicados en la aparición del cáncer de ovario (Tabla 3).

Tabla 3. FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS EN LA APARICIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO

Incremento de la edad

Dieta, tabaco, alcohol

Historia familiar de cáncer de ovario

Mutación gen BRCA-1/BRCA-2

Nuliparidad

Infertilidad, tratamientos de fertilidad

Endometriosis

- EDAD

La incidencia de cáncer de ovario aumenta con la edad. Se estima que el riesgo de cáncer de ovario aumenta un 2% por cada año adicional de edad en mujeres menores de 50 años y un 11% en mujeres mayores de 50 años (100).

En los países desarrollados, la menarquia temprana (antes de los 12 años) no parece jugar un papel fundamental en el cáncer de ovario (101,102).

Una menopausia tardía, después de los 52 años, parece estar asociado con un mayor riesgo de cáncer de ovario, en comparación con una menopausia precoz, antes de los 45 años (103).

Basándonos en la hipótesis de la ovulación persistente o incesante en la patogénesis del cáncer de ovario, tanto la menarquia temprana como la menopausia tardía, aumentaría el riesgo de ovulaciones a lo largo de la vida fértil de la mujer. Se ha estimado un aumento del 2 al 7% en el riesgo de cáncer de ovario por cada año adicional de ovulación (100,103).

- DIETA, TABACO Y ALCOHOL

Muchos estudios han abordado el papel de la dieta en el riesgo de cáncer de ovario. El consumo de grasas, proteínas y exceso de calorías se ha relacionado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario, así como de cáncer de endometrio y mama (104).

En la mayoría de los estudios publicados, no se ha establecido una asociación entre la ingesta de productos lácteos y cáncer de ovario, a excepción de un metanálisis que mostró una asociación significativa entre el aumento de la ingesta de lácteos y cáncer de ovario en resultados agrupados de tres estudios (105). Sin embargo, se necesitan más datos para poder realizar recomendaciones dietéticas.

Un metanálisis de siete estudios comparativos refiere que la ingesta de soja alta se asocia con un menor riesgo de cáncer de ovario (106).

El hábito tabáquico actual o pasado, parece aumentar el riesgo de cáncer de ovario de tipo mucinoso. El tabaquismo actual aumenta el riesgo de cáncer de ovario mucinoso frente a las no fumadoras, pero no aumenta el riesgo de cáncer de ovario seroso. El riesgo de cáncer de ovario mucinoso es dosis y tiempo dependiente (107,108).

En cuanto al consumo de alcohol, no se ha encontrado asociación entre la ingesta de alcohol y el riesgo de cáncer de ovario, lo que vendría explicado por una menor secreción de gonadotropinas en las mujeres alcohólicas (109).

Una revisión sistemática encontró un pequeño, pero estadísticamente significativo, aumento en el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con índice de masa corporal superior a 40 en comparación con mujeres con peso normal (110).

- **CÁNCER HEREDITARIO FAMILIAR**

Se considera que entre un 5-10% de los cánceres epiteliales de ovario pueden presentar predisposición genética (111). Están descritos tres síndromes hereditarios de cáncer de ovario familiar: síndrome de carcinoma de ovario aislado, síndrome de cáncer de mama y ovario familiar y síndrome de Lynch tipo II, que asocia cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis y cáncer de ovario (112).

Presentan un patrón de herencia autosómico dominante, con penetrancia variable, tanto a través de la línea materna como paterna. Se encuentran involucrados numerosos genes tumorales que participan en la regulación del ciclo celular, replicación y reparación del ADN.

El 90% de los cánceres de ovario hereditarios están conformados por el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, asociado principalmente a mutaciones en los genes BRCA-1 y BRCA-2, mutaciones que se localizan en los cromosomas 17 y 13, respectivamente. Mujeres con mutaciones en BRCA-1 presentan un riesgo de cáncer de ovario de un 20-60%, mientras que en el caso de BRCA-2 de un 10-35% (113).

El riesgo de cáncer de ovario depende del número de familiares de primer y segundo grado afectados, así como de la edad de diagnóstico precoz de cáncer de ovario y mama en estas pacientes (114).

Existen diferencias en los cánceres de ovario hereditarios asociados los genes BRCA-1 y BRCA-2, a nivel clínico e histopatológico. La mayoría de las neoplasias de ovario asociadas a BRCA-1 son de origen seroso-epitelial y la media de edad al diagnóstico es de 48 años, mientras que las asociadas a BRCA-2, la edad media al diagnóstico es de 61 años (111).

En la etapa temprana de cáncer de ovario, las portadoras del gen BRCA- 1 presentan una supervivencia menor que las portadoras del gen BRCA-2 (115).

Los cánceres de ovario asociados a mutaciones en los genes BRCA parecen tener mejor pronóstico que los cánceres esporádicos, así como una mayor sensibilidad a la quimioterapia, que, aunque en ocasiones, no condiciona un aumento en la curabilidad, sí alarga el intervalo libre de enfermedad (116).

- NULIPARIDAD. INFERTILIDAD Y TRATAMIENTOS DE FERTILIDAD.

La nuliparidad se ha relacionado con una mayor frecuencia de cáncer de ovario, existiendo una relación inversamente proporcional entre el número de hijos y la mortalidad por dicho cáncer (104,117).

No se ha establecido una relación directa entre la edad de la primera gestación y el riesgo de cáncer de ovario. De hecho, gestaciones por encima de los 35 años, no conllevan disminución del riesgo de cáncer de ovario (118).

Existen numerosos artículos publicados que han intentado establecer una asociación entre los fármacos inductores de la ovulación y el riesgo de cáncer de ovario. Algunos estudios, que ajustan la paridad y la duración de la infertilidad, no han confirmado que los fármacos inductores de la ovulación (clomifeno o terapia con gonadotropinas), puedan aumentar el riesgo de cáncer de ovario (119). Por lo tanto, esta hipótesis se apoya en que mujeres nulíparas con infertilidad refractaria, pueden albergar un riesgo particularmente alto de cáncer de ovario epitelial, independientemente del uso de fármacos de fertilidad (120, 121).

La inducción de la ovulación para el tratamiento de la infertilidad no parece aumentar el riesgo de cáncer de ovario, sin embargo, la infertilidad en sí puede constituir un factor de riesgo independiente (122,123,124). La mejor evidencia para la falta de asociación procede de una revisión sistemática (125) que incluyó más de 180.000 mujeres, en el que se demostró que no existían pruebas convincentes de la existencia de riesgo de cáncer de ovario invasivo tras el empleo de fármacos inductores de la ovulación.

- **TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA**

El empleo de terapia hormonal sustitutiva (TSH) tiene un efecto controvertido sobre el riesgo de cáncer de ovario. No se ha establecido una asociación directa entre la TSH y el cáncer de ovario.

Sin embargo, en 2015 se publicó un metanálisis (126) que sugirió que existe un pequeño aumento de riesgo en mujeres tratadas con terapia hormonal sustitutiva frente a aquellas que no fueron tratadas. Los riesgos fueron similares para usuarias de estrógenos y combinados de estrógenos y progestágenos.

A pesar de ello, y a falta de mayor evidencia al respecto, no se desaconseja el empleo de THS, ya que el riesgo absoluto de cáncer de ovario es muy bajo.

- **ENDOMETRIOSIS**

La endometriosis parece estar asociado a algunos subtipos histológicos del cáncer epitelial de ovario. Un meta-análisis publicado en 2012, en el que se incluyeron 8000 mujeres con cáncer de ovario epitelial, encontró una asociación estadísticamente significativa entre una historia clínica de endometriosis y un riesgo aumentado de cáncer de ovario de células claras, endometrioides y seroso de bajo grado, no encontrando asociación con seroso de alto grado o mucinoso (127).

La activación de las vías oncogénicas KRAS y PI3K, así como la inactivación de los genes supresores tumorales PTEN y ARID1A, se han sugerido como mecanismos de transformación maligna de la endometriosis, particularmente de endometriomas ováricos (128). La proteína ARID1A participa en la detección del ciclo celular, de manera que cuando ésta se encuentra mutada o ausente, actúa como gen supresor tumoral. La mutación de esta proteína, se ha encontrado en el carcinoma de células claras y en la endometriosis atípica, lo cual implicaría su función en las primeras etapas de la carcinogénesis. La mutación de la proteína PTEN está implicada en la transformación de la endometriosis a carcinomas endometrioides.

Se estima que el riesgo de transformación maligna es del 1% en mujeres premenopáusicas y del 1-2.5% en mujeres postmenopáusicas (129).

A pesar de existir una asociación entre la endometriosis y el cáncer de ovario, la endometriosis no se considera una lesión premaligna, y por tanto no se recomienda su cribado o detección. No hay datos que indiquen que la eliminación profiláctica de

lesiones endometriósicas reduzcan el riesgo de cáncer de ovario.

Recientemente se ha propuesto a la endometriosis atípica o endometriosis con características displásicas, como una lesión premaligna con una fuerte asociación con el cáncer de ovario asociado a endometriosis (130). Se está estudiando si la endometriosis atípica podría ser un precursor del cáncer de ovario en algunas pacientes con endometriosis.

El uso de anticoncepción hormonal oral (frecuente en la endometriosis) disminuye el riesgo de cáncer de ovario en todas las usuarias.

El cáncer de ovario asociado a endometriosis parece desarrollarse en mujeres más jóvenes y tiene mejor pronóstico que la mayoría de los cánceres de ovario epiteliales no asociados a endometriosis (131,132).

1.4.4. FACTORES PROTECTORES DEL CÁNCER DE OVARIO

Existen una serie de factores que muestran una asociación en la reducción del riesgo del cáncer de ovario (Tabla 4).

Tabla 4. FACTORES PROTECTORES ASOCIADOS AL CÁNCER DE OVARIO

Anticoncepción hormonal oral

Multiparidad

Lactancia materna

Ooforectomía profiláctica

Histerectomía y ligadura tubárica

- **ANTICONCEPCIÓN HORMONAL**

Los estudios han demostrado que el uso prolongado de anticonceptivos orales, reduce el riesgo de cáncer de ovario en un 30% respecto a aquellas mujeres que nunca habían sido usuarias de dichos fármacos. Las mayores reducciones de riesgo se estiman

con el aumento de la duración del uso de anticoncepción. El efecto protector puede persistir durante 30 años tras el cese del tratamiento, aunque el efecto se atenúa con el tiempo. El uso de anticonceptivos orales presenta efecto protector más potente sobre los subtipos histológicos epitelial o endometriode frente a mucinoso (133, 134).

No existe evidencia de que anticonceptivos no orales como el anillo o el parche, puedan disminuir el riesgo de cáncer de ovario.

- **PARIDAD Y LACTANCIA MATERNA.**

Uno de los hallazgos más consistentes es el efecto protector que confiere la paridad sobre el riesgo de cáncer de ovario (135).

Existe una asociación inversa entre la lactancia materna y el cáncer de ovario. La reducción de riesgo de cáncer de ovario aumenta con la duración de la lactancia materna (17% menos en mujeres que dieron lactancia materna menos de 6 meses y 28% menos de riesgo en aquellas que lo hicieron entre 6 y 12 meses). Por cada mes de lactancia el riesgo relativo disminuye un 2% (136, 137).

- **OOFORECTOMÍA PROFILÁCTICA**

La salpingooforectomía bilateral profiláctica en mujeres portadoras de los genes BRCA-1 o BRCA-2 ha sido establecida como una de las estrategias más eficaces para prevenir el cáncer de ovario, aunque a pesar de ello, no elimina completamente el riesgo de padecerlo, ya que todo el epitelio celómico de estas pacientes es susceptible de desarrollar una neoplasia. Las mujeres sometidas a esta técnica profiláctica presentan una reducción del 80% del riesgo (138).

- **HISTERECTOMÍA Y LIGADURA TUBÁRICA**

La histerectomía sin ooforectomía y la ligadura tubárica bilateral están asociadas a una reducción del riesgo de cáncer de ovario (138, 139).

La histerectomía y ligadura tubárica se han asociado a una disminución del riesgo del 67% de media. Su efecto protector se mantiene hasta 25 años después de la cirugía, probablemente asociado a disminución de factores externos que puedan actuar por vía ascendente (140).

1.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS TUMORACIONES ANEXIALES

El objetivo fundamental ante el diagnóstico de una tumoración anexial es determinar la etiología más probable, lo cual condicionará el manejo de la misma, según el diagnóstico de sospecha clínico. Este proceso supone un reto diagnóstico en la práctica clínica ginecológica, debido a que existen diferentes tipos de tumoraciones anexiales, y en ocasiones, el diagnóstico de certeza requiere una evaluación quirúrgica con un estudio anatómo-patológico definitivo.

El manejo de una masa anexial depende de la localización y etiología de la tumoración, así como de las características de la paciente. En general, tenemos tres opciones para manejar una masa anexial:

- Manejo expectante: Si la etiología aparente de la tumoración es benigna y no hay otras indicaciones para cirugía.
- Vigilancia estrecha o continua: Es recomendable cuando la sospecha de malignidad es baja pero no puede excluirse completamente. En este caso estaría indicada la realización de ecografías seriadas, así como valoración de niveles de marcadores tumorales séricos.
- Cirugía: La indicación quirúrgica se realiza ante la sospecha de malignidad o cuando existen riesgos asociados a la tumoración como torsión, infección o cuando la paciente se encuentra sintomática (dolor).

Para poder tomar una actitud ante una tumoración anexial, debemos de etiquetar dicha tumoración en tres posibles categorías diagnósticas: probablemente benigna, probablemente maligna o diagnóstico incierto. Para ello nos basamos en las características de la paciente, en la presencia de factores de riesgo asociados (antecedentes personales y/o familiares), manifestaciones clínicas y en pruebas diagnósticas.

1.5.1. EDAD Y ESTADO REPRODUCTIVO

En niñas o adolescentes, las tumoraciones anexiales son menos frecuentes que en mujeres en edad reproductiva. Sin embargo, las niñas entre la menarquia y los 18 años de edad, constituyen un grupo en el que la aparición de quistes simples y complejos es bastante común. Los ovarios de mujeres adolescentes pueden contener múltiples folículos en diversos estadios de desarrollo, y en ocasiones el fracaso madurativo de los mismos puede determinar la aparición de un quiste funcional.

Las neoplasias ováricas (benignas y malignas) representan aproximadamente el 1% de todos los tumores en niñas y adolescentes. La mayoría son neoplasias fisiológicas o benignas. Menos del 5 % de los cánceres de ovario ocurren en este grupo de edad.

El cáncer de ovario es la neoplasia ginecológica más común en las mujeres menores de 25 años, siendo los tumores de células germinales la estirpe histológica más frecuente (142).

Los tumores de células germinales representan del 50 al 60% de las neoplasias ováricas hasta los 18 años en comparación con el 20% que se diagnostican en mujeres adultas (143).

La gran mayoría de las masas anexiales, tienen lugar en mujeres en edad reproductiva (incluyendo adolescentes tras la menarquia), generalmente son benignas (144). Esto se debe a que la patogénesis de la gran mayoría de tumoraciones está asociada con el ciclo menstrual o con las hormonas reproductivas.

Existe un amplio diagnóstico diferencial ante la aparición de una tumoración anexial en una mujer premenopáusicas. Las formaciones ováricas funcionales se encuentran casi exclusivamente en este grupo de edad, incluyéndose entidades como quistes funcionales, cuerpo lúteo y endometriomas. Las neoplasias benignas más comunes incluyen los cistoadenomas y los teratomas maduros.

Las neoplasias malignas ováricas o tubáricas son infrecuentes en este grupo de edad, pero la posibilidad de malignidad debe de ser considerada en cualquier paciente ante la presencia de una formación anexial. La incidencia de cáncer de ovario aumenta con la edad (1,8- 2,2 por cada 100.000 mujeres de 20 a 29 años, 3.1- 5.1 de 30 a 39 años y 9.0- 15.2 de 40 a 49 años) (145). La mayoría de las neoplasias ováricas primarias derivan de células epiteliales, aunque también pueden surgir de las células germinales, cordones sexuales-estroma o de tipos celulares mixtos.

La mayoría de las formaciones anexiales en mujeres postmenopáusicas son benignas, incluyendo entidades como cistoadenoma, quiste de paraovario o hidrosalpinx. Otras formaciones como los endometriomas, suelen disminuir su tamaño o incluso desaparecer durante la menopausia, debido a que disminuyen significativamente los niveles séricos estrogénicos tras la menopausia.

Debido a que la incidencia del cáncer de ovario aumenta con la edad (edad promedio de diagnóstico es de 63 años), la principal prioridad ante la aparición de una masa anexial en una mujer postmenopáusica, consiste en excluir la malignidad de la misma. El 30% de las tumoraciones anexiales en mujeres mayores de 50 años son malignas incluyendo las de origen ovárico o tubárico primario o las lesiones metastásicas de otras neoplasias malignas primarias de endometrio, mama o tracto gastrointestinal (146).

1.5.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una tumoración anexial puede ser diagnosticada de forma casual o puede presentar sintomatología asociada. Resulta fundamental realizar una anamnesis detallada de los síntomas presentes, que pueden orientar la posible etiología, así como servir de ayuda en la evaluación y manejo del proceso.

El sangrado genital, es infrecuente, pero puede aparecer en pacientes con una tumoración anexial. El dolor pélvico, localizado fundamentalmente en hipogastrio, es el síntoma más común asociada a la presencia de una masa anexial (147,148). Las características del dolor, incluyendo la agudeza de inicio, ubicación, duración, si es constante o intermitente o se asocia a otros síntomas, pueden discernir entre procesos agudos (procesos inflamatorios pélvicos, gestación ectópica, cuerpo lúteo hemorrágico, torsión ovárica) o procesos crónicos. Las tumoraciones benignas, así como las funcionales, que no precisan intervención inmediata, pueden presentar dolor pélvico localizado o ser asintomáticas.

El cáncer de ovario es una enfermedad de diagnóstico tardío porque la sintomatología es inespecífica y en general, no se asocia a la posibilidad de un proceso maligno ovárico.

En la mayoría de los casos, el cáncer de ovario suele debutar con molestias abdominales inespecíficas, distensión abdominal, náuseas, anorexia, saciedad precoz, pérdida de peso y estreñimiento, ya sea por la presencia de una gran masa abdominal,

ascitis o diseminación a nivel intestinal. Entre el 80-90% de los casos de cáncer de ovario diagnosticado tardíamente, presentan algún síntoma previo al diagnóstico (149).

Sin embargo, estos síntomas pueden acontecer en estadios iniciales de la enfermedad. Por esta razón, la identificación temprana de pacientes sintomáticas, se ha convertido en una meta del enfoque actual de esta enfermedad (150).

El mejor método para el diagnóstico clínico de cáncer de ovario es un alto grado de sospecha en pacientes sintomáticas. En la actualidad, ninguna organización apoya el screening de cáncer de ovario, porque no se ha demostrado que reduzca la morbilidad y la mortalidad (151, 152).

1.5.3. EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física es una parte fundamental para todos los diagnósticos médicos, y la exploración pélvica en concreto para la práctica clínica ginecológica. A pesar de que pueden encontrarse limitaciones para el estudio de masas anexiales, la exploración física nunca debe ser sustituida por pruebas complementarias como la ecografía.

Entre los inconvenientes que puede tener la exploración física, son la experiencia y habilidad del facultativo, obesidad, elongación del cuello uterino, dolor con la exploración, depleción vesical y colaboración de la paciente (153).

La sensibilidad del tacto bimanual es limitada para el diagnóstico de masas anexiales, fundamentalmente en pacientes con índice de masa corporal por encima de 30 (154).

1.5.4. TÉCNICAS DE IMAGEN

1.5.4.1. ECOGRAFÍA GINECOLÓGICA

- **ECOGRAFÍA BIDIMENSIONAL O B-MODE**

La ecografía es el método de elección a la hora de valorar la etiología de las masas anexiales y la prueba que presenta mejores resultados para descartar malignidad en tumoraciones ováricas. Es una técnica universal, inocua, rápida, económica, que se

encuentra presente en todas las unidades ginecológicas y que hoy en día ha desplazado a técnicas de imagen como la RM o la TC (155).

La ecografía abdominal presenta muchas limitaciones (atenuación de la onda por la pared abdominal, contenido aéreo de asas intestinales, órganos con impedancia acústica similar), de modo que la vía abdominal es de utilidad en grandes masas pélvicas o de forma complementaria a la vía transvaginal.

La ecografía transvaginal es la vía de elección para la valoración de los anejos, ya que, debido a la proximidad anatómica de los mismos, presenta una mejor resolución de la imagen.

El objetivo de la evaluación ecográfica no es determinar si una formación anexial es definitivamente benigna o maligna, sino catalogar con el máximo grado de acierto, una probabilidad razonable de benignidad o malignidad. Esta caracterización es fundamental, puesto que el manejo de la paciente dependerá en gran medida del diagnóstico de presunción ecográfico. En ocasiones, resulta difícil establecer un diagnóstico ecográfico de certeza, pudiéndose catalogar de diagnóstico incierto una formación anexial, que precise de otras pruebas complementarias para poder enfocar de forma adecuada un correcto manejo clínico.

La experiencia del ecografista determina en gran medida la probabilidad de llegar a un diagnóstico correcto. Los resultados de esta técnica aportan, en manos expertas, una sensibilidad entre el 89%-98%, una especificidad de 89%-96% y un valor predictivo positivo del 63%. En manos no expertas, se obtienen valores de especificidad menores de 73%-95% (156).

Por lo tanto, aproximadamente, el 90 % de las masas anexiales podrían ser correctamente clasificadas si la ecografía es realizada por un experto con prácticamente un 100% de precisión. El 10% restante corresponderían a tumoraciones inclasificables ecográficamente, que no pueden ser diagnosticadas de “probablemente benignas” o “probablemente malignas” y que son catalogadas como tumoraciones de “diagnóstico incierto”, correspondiendo en la mayoría de los casos con tumoraciones borderline, struma ovarii, cistoadenofibromas o miomas pediculados, teniendo mayor probabilidad de ser clasificadas erróneamente (157,158).

Para homogeneizar el concepto de ecografista experto, el grupo del International Ovary Tumor Analysis (IOTA), establece que la capacidad diagnóstica de un ecografista, adquiere un ritmo creciente hasta que realiza más de 1000 exploraciones ginecológicas ecográficas (159).

El principal inconveniente de la ecografía B-MODE es el diagnóstico diferencial entre endometriomas y quistes hemorrágicos, la identificación de quistes dermoides (que suelen generar falsos positivos), miomas pediculados, cistoadenomas mucinosos y adenofibromas y determinar la malignidad en estadios precoces de neoplasias malignas y en tumores Borderline (160).

Los parámetros en los que se basa la ecografía bidimensional para establecer un diagnóstico ante la presencia de una tumoración anexial, son el volumen tumoral y anexial, el contenido quístico, la presencia de tabiques, áreas sólidas o papilas. Estos parámetros permiten clasificar las lesiones en uniloculares, multiloculares, simples (ausencia de papilas y áreas sólidas), complejas (presencia de papilas o áreas sólidas), contenido homogéneo o heterogéneo, o una combinación de las características anteriores. De esta forma, se pueden clasificar tumoraciones de aspecto ecográfico benigno (quiste de paredes lisas, unilocular, sin áreas sólidas ni papilas, sin tabiques y de pequeño volumen), sospechosas de malignidad (quiste grande, multilocular, contenido heterogéneo, con áreas sólidas o papilas) y tumoraciones de diagnóstico incierto o indeterminadas (161).

- ESTUDIO DOPPLER

El empleo de la evaluación Doppler color durante la ecografía pélvica es una maniobra rutinaria que generalmente se considera parte de una evaluación estándar y no una prueba adicional. Resulta fundamentalmente útil en las tumoraciones anexiales que no tienen una apariencia benigna típica, ya que permite evaluar la vascularización tumoral y la presencia o ausencia de flujo en áreas sólidas o setos (162).

Existen diferentes modalidades de estudio Doppler, en función del parámetro de la onda de flujo que se estudie. El Doppler color-espectral mide los índices de resistencia, pulsatilidad y velocidad de flujo. El Doppler con mapa color y el Power Doppler, determinan de forma cualitativa y cuantitativa respectivamente, la amplitud de la onda de flujo.

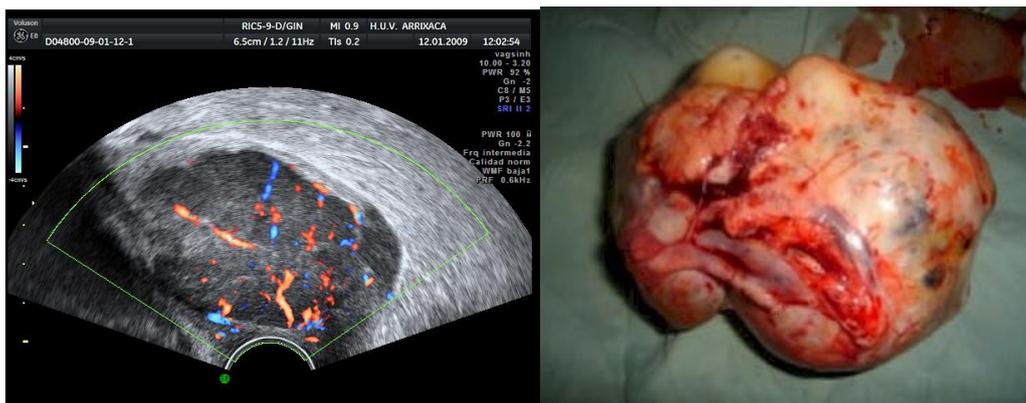


Figura 11: Vascularización en una tumoración anexial: imagen ecográfica y macroscópica

Cuando existe neovascularización en una tumoración anexial, la onda de flujo es diferente a la de los vasos normales, debido a la presencia de shunts arterio-venosos, zonas de estenosis y dilatación, los nuevos vasos no tienen capa muscular por lo que la impedancia es menor, el flujo diastólico es mayor y el flujo diferencial sistólico-diastólico menor (163).

La principal utilidad del Doppler color consiste en analizar la representación y cantidad de neovascularización en las áreas sólidas o papilas de una tumoración anexial (164). Por lo tanto, la presencia de vascularización central densa en las áreas sólidas, papilas o tabiques de una tumoración, asociado a índices velocimétricos alterados, aumenta la probabilidad de malignidad.

El estudio “mapa color” con Power Doppler se emplea para cubrir las limitaciones de la ecografía bidimensional y del Doppler convencional. Permite la detección de vasos sanguíneos con ondas de velocidad de flujo menores y áreas con flujos multidireccionales.

- **ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL o 3D**

La ecografía tridimensional en 3D, se considera desde los años noventa como una modalidad de estudio complementaria a la ecografía bidimensional o 2D.

En el estudio de las masas anexiales, la ecografía 3D emplea los mismos parámetros que la ecografía bidimensional, pero con una nueva forma de presentación, siendo la técnica que permite con mayor exactitud el cálculo de volúmenes (165).

Una de las aportaciones más importantes de la ecografía 3D es la capacidad de detectar la infiltración tumoral de la cápsula ovárica y su potencial de diseminación, con una menor tasa de falsos positivos y una mejoría en el valor predictivo positivo (del 54% al 77%) en comparación con la ecografía bidimensional (166).

Las principales ventajas de la ecografía 3D es que permite realizar cortes en todos los planos del espacio, las medidas son reproducibles (intraobservador e interobservador) (167), el tiempo de exploración es menor, y tiene mayor capacidad de visualizar ovarios (168) y lesiones más pequeñas que las detectadas por la ecografía bidimensional. En la patología anexial mejora la evaluación morfológica de la tumoración, aumenta la especificidad y disminuye los falsos positivos, fundamentalmente en tumores dermoides y endometriomas (169).

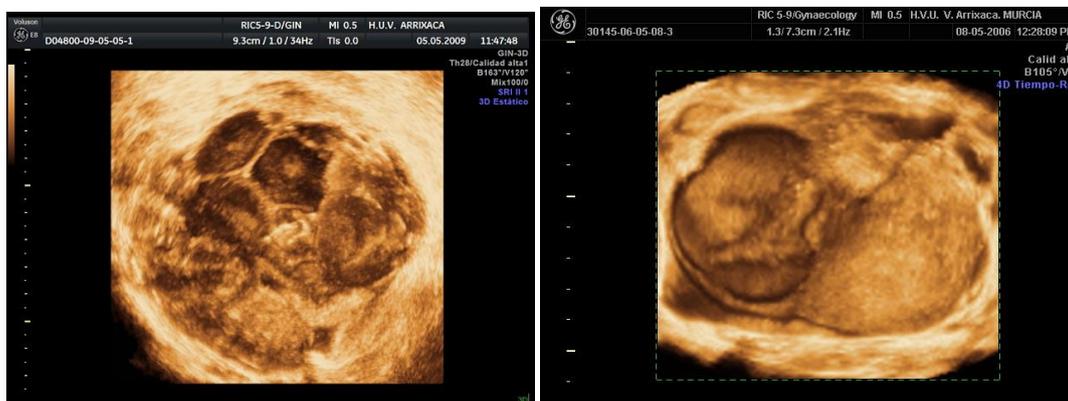


Figura 12: Tumoración anexial: Imagen ecográfica en 3D

Sin embargo, la ecografía tridimensional también tiene limitaciones, ya que son precisos ecógrafos y equipos informáticos más caros y sofisticados, y requiere un entrenamiento específico con una curva de aprendizaje mayor que para la ecografía bidimensional. Además, durante el estudio de estructuras móviles, la adquisición de la imagen se artefacta con facilidad, y en el caso de reducir el tiempo de adquisición, el estudio pierde calidad (170).

Se ha estudiado el papel del Power Doppler en la ecografía 3D a la hora de discriminar entre tumoraciones benignas y malignas, realizando reconstrucciones del árbol vascular de la tumoración a estudio.



Figura 13: Angiografía tridimensional

Sin embargo, numerosos estudios que utilizaron criterios similares ante la sospecha de una tumoración maligna, encontraron que la reconstrucción del árbol vascular, no aportaba demasiado al diagnóstico establecido por ecografía convencional (171, 172).

En la actualidad no existe evidencia de que la ecografía tridimensional sea mejor que la ecografía bidimensional para la clasificación de tumoraciones benignas y malignas (173).

1.5.4.1.1. PATRÓN DE RECONOCIMIENTO DEL EXAMINADOR. SCORES Y SISTEMAS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA.

La forma habitual de realizar el diagnóstico diferencial de una tumoración anexial es mediante patrones de reconocimiento dependientes del operador. Se han publicado diferentes estudios en los que se ha establecido la ecografía como predictor de malignidad en las masas anexiales, basándose en patrones de reconocimiento del examinador. Sin embargo, en muchas ocasiones se emplean estudios individuales previos para llegar a un diagnóstico subjetivo (174,175).

Los scores son sistemas de puntuación que dan objetividad a la exploración ecográfica, mejorando la especificidad y reduciendo la tasa de falsos positivos. Esta evaluación consiste en asignar valores numéricos a las diferentes características de la tumoración, y así, calcular una puntuación total para cada neoplasia o una probabilidad de malignidad. A partir de un determinado punto de corte la tumoración anexial sería sospechosa de malignidad.

Los más recientes han sido creados basados en los sistemas de puntuación más pioneros y por ecografistas no expertos para mejorar el rendimiento diagnóstico de la caracterización de las masas anexiales. Los scores resultan útiles para homogeneizar la descripción de las lesiones y conseguir que la exploración ecográfica sea más sistemática y reproducible.

Wakahara et al (176), publicaron un estudio en 2001, en el cual establecieron 4 patrones de reconocimiento de tumoraciones anexiales, basados en las características ecográficas de las mismas. El patrón A correspondía con tumoraciones quísticas simples o multiquísticas sin componente sólido, el patrón B con tumoraciones simples con componente sólido, el patrón C con tumoraciones con componente sólido irregular o tabiques gruesos y el D con tumoraciones sólidas. Los patrones A y B se identificaron con tumores benignos y los patrones C y D representan tumores de bajo potencial maligno o malignos. La sensibilidad y especificidad de los patrones de reconocimiento ecográficos se estableció en 82,2% y 82,1%, respectivamente, mientras que la sensibilidad y especificidad de la biopsia intraoperatoria fue de 92,8 % y 99,2%.

Los modelos predictivos se han desarrollado para facilitar a los clínicos el manejo de las tumoraciones anexiales, para optar por el mejor tratamiento y estimar el riesgo de malignidad de forma individual en cada paciente.

Uno de los objetivos fundamentales de la creación de los modelos predictivos es evitar la problemática y subjetividad dependiente del operador, que sean reproducibles y llevados a cabo por ginecólogos no expertos, obteniendo los mismos resultados.

Han sido descritos numerosos modelos de regresión logística, sin embargo, en la actualidad no existe una aceptación universal de ningún modelo para la práctica clínica diaria. Dichos modelos, cuando han sido sometidos a validaciones externas, han perdido precisión diagnóstica, probablemente debido a la falta de uniformidad a la hora de describir las lesiones (1).

El primer estudio publicado, que utilizó la regresión logística, empleó parámetros no ecográficos, como el marcador tumoral CA125 y el estado menopáusico de la paciente. La sensibilidad inicial de este método se estableció en 85% y la especificidad en 97%. Sin embargo, las validaciones posteriores obtuvieron peores resultados, por lo que ha tenido que ser modificado (177).

En los últimos años se han publicado estudios como el del grupo de Enakpene (178), que analizó el Índice de Riesgo de Malignidad (RMI) en pacientes con tumoraciones anexiales. El RMI valora parámetros ecográficos, el estado menopáusico

de la paciente y el nivel del marcador tumoral CA125. En cuanto a las características ecográficas de las tumoraciones se valora la multilocularidad, la presencia de áreas sólidas, bilateralidad, ascitis y metástasis intra-abdominales. Utilizaron como límite para malignidad valores de Ca125 superiores a 200 U/ml y se obtuvo una sensibilidad del 88.2% y una especificidad del 74.3%.

Cada grupo de trabajo ha establecido un límite diferente para RMI. Sin embargo, dichos scores no funcionan mejor que la experiencia del examinador. Se ha evidenciado que la sensibilidad de la valoración subjetiva de una tumoración anexial es mayor que el RMI (96,7% frente a 76%), siendo la especificidad muy similar entre ambas (179).

Se han analizado, por otro lado, estrategias multimodales, que incluyen CA 125, la experiencia del examinador y el RMI. En mujeres premenopáusicas la valoración subjetiva del experto fue considerada la mejor estrategia diagnóstica, frente al CA 125 y al RMI, con una sensibilidad del 72% y una especificidad del 96%. En mujeres postmenopáusicas la valoración subjetiva del experto presentó una sensibilidad mayor que el RMI (94% frente al 73%), siendo el RMI más específico (94% frente a 87%) (180).

El Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE) y el Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) sugieren la utilización del RMI como principal herramienta diagnóstica de una tumoración anexial. Sin embargo, el American Congress of Obstetrics and Gynaecology (ACOG) recomienda la utilización de variables clínicas, demográficas, marcadores tumorales y pruebas de imagen (181).

Ante la necesidad de un sistema estandarizado a la hora de describir y clasificar las tumoraciones anexiales, se ha propuesto un modelo, el Gynecological Imaging Report and Data System (GI-RADS), basado en el concepto desarrollado para las mamografías. Se basa en la probabilidad de malignidad en función de la descripción de la tumoración mediante un patrón de reconocimiento, permitiendo la caracterización de las lesiones y así poder evaluar el seguimiento o la terapéutica a llevar a cabo. Entre los diferentes marcadores ecográficos, sospechosos de malignidad, se incluyen excrescencias sólidas de la pared mayores de 3 mm, áreas sólidas, vascularización interna, índices de resistencia bajos, volumen mayor de 500 cc y presencia de ascitis. Las categorías son las siguientes: GI-RADS 0, son lesiones no concluyentes o extra-ginecológicas; GI-RADS 1, los ovarios son completamente normales; GI-RADS 2, son tumoraciones mayoritariamente benignas, que tienen una probabilidad estimada de malignidad inferior al 1%, GI-RADS 3, tienen una probabilidad de malignidad entre el 1%-4%;

GI-RADS 4 tiene una probabilidad de malignidad del 5%-20% y GI-RADS 5 mayor del 20%. Ha sido realizada una validación temporal de dicha clasificación, con buenos resultados, pero es preciso realizar estudios con series mayores (182).

El estudio internacional IOTA (International Ovarian Tumor Analysis), ha sido el estudio multicéntrico de mayor precisión diagnóstica realizado hasta la fecha, en cuanto a la distinción ecográfica de masas anexiales benignas y malignas.

El objetivo del estudio, se basó en la creación de reglas y modelos que caracterizaran las tumoraciones anexiales y posteriormente pudiese ser demostrada su utilidad tanto de manera temporal, en poblaciones diferentes, así como en manos de examinadores con distintos niveles de experiencia. Para simplificar la estandarización de los términos y definiciones para la descripción de patología anexial, se crearon las reglas simples o “Simple Rules” (SR), basadas en una serie de características ecográficas bidimensionales de las lesiones y que permitirían clasificar a los tumores como benignos o malignos en el 75% de los casos.

Las “Simple Rules” consisten en cinco características ecográficas de malignidad (M1: tumor sólido irregular, M2: presencia de ascitis, M3: al menos 4 estructuras papilares, M4: tumor sólido irregular multilocular mayor de 100 mm, M5: flujo vascular aumentado) y cinco características de benignidad (B1: quiste unilocular, B2: presencia de componente sólido de diámetro inferior a 7 mm, B3: presencia de sombras acústicas, B4: tumor multilocular liso menor de 100 mm, B5: no vascularización Doppler). La aplicación de dichas reglas simples, permite clasificar las tumoraciones como benignas, si sólo están presentes características benignas o como malignas si está presente al menos una característica maligna (183).

Las Simple Rules han sido sometidas a validaciones internas y externas, sin embargo, existen muy pocos estudios que las hayan validado y que recomienden la aplicación de dicho modelo en manos de ecografistas con poca experiencia, salvo el publicado en nuestro servicio por Peces et al (184).

Inicialmente, en 2008, el grupo IOTA demostró que el modelo de las Simple Rules es aplicable en un 75% de los tumores estudiados, con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 90% en una población con una ratio de malignidad del 28,4%. Posteriormente, en 2010, un estudio prospectivo temporal publicado en 2010, estableció que el 77% de las tumoraciones son clasificables con las reglas simples, obteniendo una sensibilidad del 92% y una especificidad del 96%, con una ratio de malignidad en la población estudiada del 19,2% (185).

En 2012 se realizó una validación externa que comparó los modelos propuestos por el grupo IOTA frente a otros modelos, evidenciándose que el rendimiento de los modelos IOTA fue significativamente mayor que el RMI u otros modelos analizados. La sensibilidad y especificidad de los modelos IOTA se mantuvo alrededor del 90%, difiriendo bastante del resto. No obstante, cuando estos modelos matemáticos del grupo IOTA fueron sometidos a validaciones externas perdieron precisión (186).

El Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) ha adoptado las Simple Rules en la guía nacional para la evaluación de masas anexiales en mujeres premenopáusicas (187).

En 2014 se publicó un meta-análisis sobre la aplicación de las Simple Rules, evidenciándose que la sensibilidad aumentaba y la especificidad disminuía cuando conforme se incrementaba la prevalencia de malignidad en la población estudiada. De tal forma, que el modelo de las Simple Rules es de fácil manejo en la práctica clínica habitual, sin embargo, en el 20% de los casos, en los que no es posible clasificar la tumoración, las pacientes deben de ser valoradas por un ecografista experto capaz de utilizar un método de patrón reconocimiento para determinar la etiología de la tumoración anexial (188).

1.5.4.2. OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DE IMAGEN: RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) Y TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC).

La RMN es una prueba de imagen, que puede emplearse de forma complementaria a la ecografía ginecológica, ya que permite caracterizar las masas anexiales, basándose en su alta capacidad de discriminación tisular. Resulta especialmente útil en la clasificación de teratomas maduros, endometriomas, quistes hemorrágicos y fibromas.

La capacidad de la RM para diferenciar lesiones benignas de malignas en el ovario oscila entre el 50 y el 90%. Sin embargo, presenta como ventaja sobre la ecografía transvaginal su capacidad de determinar con mayor precisión la afectación por contigüidad de los órganos vecinos (189).

La TC es un procedimiento que posibilita, con menor tiempo de estudio y mayor accesibilidad que la RMN, valorar la presencia de neoplasias primarias extraováricas, tales como tumores gástricos, colorrectales, pancreáticos o de mama, que con frecuencia

presentan afectación metastásica en la superficie ovárica. Asimismo, permite valorar la extensión peritoneal y extraperitoneal ante el diagnóstico de una neoplasia maligna ovárica, contribuyendo de esta forma, a planificar el abordaje quirúrgico posterior (190).

La RMN y la TC, presentan una sensibilidad similar, sin embargo, la RM demuestra una especificidad del 98% frente al 87% en el caso de la TC. El valor predictivo positivo de la RM es del 44,18% y del 6,81% en la TC (146).

Un estudio prospectivo publicado en 2012, en el que se incluyeron mujeres con diagnóstico de sospecha de masas anexiales, tanto la ecografía Doppler como la RM demostraron una alta sensibilidad (100% y 96,6% respectivamente), sin embargo, la especificidad de la RM fue notablemente mayor (83,7 frente al 39,5%). Por lo tanto, la RMN es especialmente útil en pacientes que clínicamente tienen un bajo riesgo de malignidad, pero presentan tumoraciones de diagnóstico dudoso o indeterminado (191).

1.5.5. MARCADORES TUMORALES

La definición genérica de marcador tumoral, es la expresión periférica de los cambios morfológicos que acontecen, ante la presencia de una neoplasia. Esto permite constatar la existencia de alteraciones metabólicas que tienen lugar en las células tumorales.

Los marcadores tumorales, son sustancias, generalmente de naturaleza proteica, que no se detectan o están presentes a muy bajas concentraciones en líquidos biológicos o tejidos de individuos sanos, alcanzando concentraciones moderadas en diversas patologías no neoplásicas y se encuentran en concentraciones muy elevadas en pacientes con tumoraciones malignas.

El valor de un marcador debe relacionarse con la actividad de la enfermedad, que sea fácil y económica su determinación, que su cambio preceda a la aparición de la misma, y que tenga una alta sensibilidad y especificidad (192).

En la actualidad, no existe ningún marcador sérico tan altamente sensible y específico, que permita su utilización para el diagnóstico de cáncer de ovario. Sin embargo, los marcadores tumorales son útiles, de forma complementaria a la evaluación clínica y ecográfica, para el manejo de una tumoración anexial, así como para establecer un diagnóstico de sospecha clínico, valorar el grado de actividad de las células tumorales, predecir la citorreducción prequirúrgica y el pronóstico de la enfermedad, así como para el seguimiento de las pacientes con cáncer de ovario (193).

- CA 125 (Antígeno Carbohidrato 125)

Es una glicoproteína, presente en condiciones fisiológicas en el endotelio de las trompas de Falopio, endometrio, endocérvix, ovario (únicamente en quistes de inclusión, metaplasia epitelial o excrecencias papilares), pleura, peritoneo y pericardio.

Por lo tanto, puede estar elevado en circunstancias de benignidad tales como endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, cirrosis, presencia de miomas, menstruación y en el primer trimestre de la gestación. Y se encuentra descendido en mujeres histerectomizadas, desciende con la edad de la paciente, estado postmenopáusico y no se modifica según la paridad, uso de anticonceptivos hormonales orales, terapia hormonal sustitutiva o hábito tabáquico (194).

Se encuentra elevado por encima de un valor de 35 U/ml en el 1% de la población sana, en el 6% de pacientes con patologías benignas y en el 28% de pacientes con neoplasias no ginecológicas. Valores superiores a 35 U/ml son evaluados frecuentemente como indicadores de malignidad, sin embargo, algunos autores sugieren un valor de corte mayor, fundamentalmente en mujeres premenopáusicas.

No obstante, los niveles muy elevados de CA 125 se suelen correlacionar con estadios avanzados de cáncer de ovario, hasta en el 80% de los casos (valores superiores a 65 U/ml) y en el 69% de masas pélvicas malignas, con tumores de alto grado, histología serosa y presencia de ascitis. Está presente en la mayoría de los carcinomas ováricos de tipo seroso, endometrial y de células claras, y con menor frecuencia en los mucinosos (195).

El CA 125 plasmático se eleva en caso de invasión vascular (existe correlación entre sus niveles y la detección de vascularización anómala en el estudio Doppler ecográfico), destrucción tisular e inflamación.

Tiene una vida media plasmática de 6 días y tras una intervención quirúrgica tarda un mínimo de dos semanas en normalizarse los valores. Se ha comprobado, que su elevación en el cáncer de ovario, suele ocurrir 18 meses antes del diagnóstico (196).

La utilidad para predecir el pronóstico de la enfermedad es controvertida. En un 20% de cánceres de ovario sus niveles son bajos o nulos. Los niveles de CA 125 frecuentemente se encuentran dentro de los límites de la normalidad en tumores borderline y en estadios iniciales de tumores invasores de ovario (197).

Asimismo, su descenso tras la cirugía de citorreducción es un buen indicativo y muy sensible para determinar el éxito de dicha intervención, permite, por tanto,

monitorizar la respuesta al tratamiento y sospechar de forma precoz la posible recidiva tumoral.

El empleo del CA 125 para el diagnóstico de cáncer de ovario, se ilustra en un meta-análisis, que incluyó 77 estudios. Un CA 125 elevado (>35 U/mL) obtuvo una sensibilidad del 78% y una especificidad del 78% (198). Para estadios iniciales, algunos estudios informan de grandes variaciones de sensibilidad, del 25-75% en estadio I, del 61-96% en estadio II (199).

El rendimiento diagnóstico del CA 125 en pacientes postmenopáusicas en comparación con premenopáusicas, revisado en un meta-análisis, demostró que definiendo su punto de corte en 35 U/mL, la sensibilidad para el diagnóstico de cáncer de ovario en mujeres postmenopáusicas varió del 69% al 87% y la especificidad del 81% al 93%. Para las mujeres premenopáusicas la sensibilidad obtenida fluctuó del 50% al 74% y la especificidad del 69% al 78%. La baja especificidad en premenopáusicas pudo deberse a que un valor de CA 125 elevado puede asociarse a situaciones diferentes al cáncer de ovario. Por lo tanto, muchos autores sugieren que los valores normales en mujeres premenopáusicas pueden oscilar entre 20 y 200 U/mL (2).

- HE 4 (Human Epididymis Protein 4) y Algoritmo ROMA

Es una proteína que se encuentra sobre-expresada en el cáncer de ovario epitelial comparándose con el epitelio ovárico normal. Niveles elevados por encima de 150 pm son frecuentes en pacientes con cáncer de ovario (200). La determinación de HE 4 presenta una mayor especificidad diagnóstica en el cáncer de ovario, ya que obtiene un menor número de falsos positivos en comparación con otros marcadores tumorales, especialmente en pacientes con tumores benignos de ovario. Los niveles son significativamente más elevados en pacientes con cáncer de ovario frente a neoplasias benignas y presenta una sensibilidad similar al CA 125 (201). Niveles elevados de HE 4 se relacionan con quimioresistencia y con una supervivencia menor en pacientes con cáncer de ovario (202).

La gran sensibilidad y especificidad de expresión plasmática de HE 4 en pacientes con cáncer de ovario obtuvo la aprobación por la FDA como biomarcador para dicha patología, incluyéndolo como parte del algoritmo ROMA (Risk Ovarian Malignancy Algorithm) y para monitorización y seguimiento de estas pacientes (203, 204).

Moore et al (205), diseñaron un algoritmo de riesgo de tumor maligno de ovario (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, ROMA), en el que se incluyeron los marcadores CA 125 y HE4.

Para el cálculo de riesgo ROMA, se utilizan los niveles de CA 125 y HE 4, empleándose dos algoritmos de regresión logística por separado, dependiendo del estado menopáusico. Se considera que valores superiores a 13.1% en mujeres premenopáusicas y 27.7% en postmenopáusicas, suponen un alto riesgo de cáncer de ovario epitelial (206).

Un meta-análisis (207) que incluyó 11 estudios de mujeres con tumoraciones pélvicas, demostró, que la sensibilidad general de ROMA para cáncer de ovario epitelial es del 89% y la especificidad del 83%. Para el diagnóstico de cáncer de ovario en estadios iniciales se estimó una sensibilidad del 81% y una especificidad del 76%. Para mujeres premenopáusicas reflejó una sensibilidad y especificidad del 82%; para postmenopáusicas del 93% y 79% respectivamente.

- CEA (Antígeno Carcinoembrionario) y CA 19.9 (Antígeno Carbohidratado 19.9).

Son marcadores tumorales que no se utilizan habitualmente para el seguimiento del cáncer de ovario, no estando recomendado su uso en las guías de consenso sobre el manejo de dicha patología, en la práctica clínica habitual (208). Es posible encontrar en estadios avanzados de cáncer de ovario niveles de CA 125 elevados y valores normales de CEA. Sin embargo, los cánceres de ovario de tipo mucinoso, pueden presentar un CEA y/o CA 19.9 elevados (209).

- AFP (Alfa-Fetoproteína) y β -HCG (Gonadotropina Coriónica Humana).

Ante la presencia de una masa pélvica en mujeres jóvenes o prepúberes, su medición nos puede ayudar a descartar la presencia de un tumor ovárico de origen germinal, sospechando un tumor del seno endodérmico o teratoma inmaduro ante AFP elevada o de coriocarcinoma ante una BHCG elevada, entre otros (190).

- CA 15.3 (Antígeno Carbohidratado 15.3)

Se trata de un marcador tumoral, que se emplea principalmente para el control del tratamiento del cáncer de mama, sobre todo en estadios avanzados (enfermedad metastásica). También puede estar elevado en cáncer de ovario, pulmón y próstata, y en el caso de enfermedades benignas de la mama o del ovario, hepatitis, embarazo y lactancia. Su empleo no está recomendado para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de ovario (210).

1.5.6. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO COMO METODO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO

- PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO EN TUMORACIONES DE OVARIO SOSPECHOSAS DE MALIGNIDAD.

Ante el hallazgo de una tumoración pélvica sospechosa de malignidad, es prioritario realizar una cirugía exploradora de la cavidad abdominal, que puede llevarse a cabo por vía laparoscópica o laparotómica, dependiendo de la experiencia del equipo quirúrgico y de las características de la tumoración. La finalidad de dicho procedimiento consiste en la confirmación diagnóstica y estadificación definitiva, así como proceder a la citorreducción quirúrgica en caso de enfermedad avanzada. Constituye la parte más importante del tratamiento del cáncer de ovario, ya que determinará el pronóstico de la paciente (211).

El éxito de la intervención depende de la especialización quirúrgica, disminuyendo la probabilidad de reintervención y obteniendo mejores resultados en términos de supervivencia cuando se logra una reducción completa del tumor (212, 213). La tasa de supervivencia a los 5 años en estadios I-II de cáncer de ovario según la FIGO es del 86% si es llevada a cabo por un ginecólogo oncólogo especializado y del 70% si la realiza un ginecólogo general. En estadios III-IV la tasa de supervivencia se estima en 21% y 13% respectivamente (214).

El tratamiento quirúrgico en una paciente con una tumoración anexial sospechosa, tiene tres objetivos. El primero de ellos consiste en la confirmación histológica de la lesión; en segundo lugar, determinar la extensión de la enfermedad, es

decir, realizar una estadificación quirúrgica, para poder programar el tratamiento postquirúrgico necesario; y, en tercer lugar, en el caso de enfermedad avanzada, llevar a cabo una citorreducción óptima, definida por la presencia o no de menos de 1 centímetro de enfermedad residual, para poder conseguir mejorar el pronóstico de la paciente (215, 216).

La elección de la vía de abordaje quirúrgico debe ser una decisión individualizada. Clásicamente, la cirugía abierta ha sido la vía de elección en el manejo de las tumoraciones sospechosas de malignidad. Sin embargo, hoy en día, el procedimiento quirúrgico realizado en este tipo de tumoraciones puede ser llevado a cabo, de igual manera por vía laparoscópica, siempre y cuando sea realizada por un especialista.

La cirugía laparoscópica, en manos expertas, tiene ventajas frente a la cirugía abierta como son la rapidez, seguridad, menor coste, menor estancia hospitalaria, menor tiempo de recuperación, mejores resultados reproductivos posteriores, mayor capacidad de magnificación de la imagen y mejor visualización del hemiabdomen superior (217). Se considera que presenta una sensibilidad cercana al 100%, en manos especializadas, de establecer un diagnóstico de malignidad (218).

Entre los inconvenientes que presenta la cirugía laparoscópica, es que precisa una mayor curva de aprendizaje, requiere mayor cantidad de material quirúrgico especializado, no permite la palpación de tejidos, en ocasiones no es posible inspeccionar la cavidad abdominal completa, mayor tasa de lesiones intestinales iatrogénicas, menor posibilidad de biopsia de ganglios retroperitoneales, mayor manipulación de la masa y menor capacidad de visualización de intestino delgado (219).

El abordaje laparoscópico en pacientes oncológicas es controvertido debido a la eventual ruptura del quiste durante la manipulación y por la posible diseminación a través de los trócares (220). Por ello, en tumoraciones sólidas, tumoraciones quísticas muy grandes (mayores de 10 cm) y en tumoraciones adheridas a la pelvis estaría indicada la cirugía abierta (221).

Recientes estudios no refieren mayor capacidad metastásica en el caso de rotura accidental del quiste durante la cirugía laparoscópica, y en el caso de ocurrir, no se ha comprobado un empeoramiento pronóstico, bien porque se ha realizado una citorreducción inmediata o por la mejoría actual de los tratamientos complementarios (222, 223).

El abordaje quirúrgico de los aparentes estadios iniciales del cáncer de ovario puede realizarse tanto por laparoscopia como por laparotomía sin que exista un impacto en la supervivencia en función del tipo de abordaje realizado, siempre que se complete la preceptiva estadificación (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor). Durante la cirugía se debe evitar romper la tumoración y/o su cápsula quística. En este sentido, con el acceso laparoscópico se ha descrito un riesgo de rotura mayor que con el acceso laparotómico (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte en contra).

A pesar de que la vía laparoscópica puede ser una opción para el estadiaje y tratamiento de tumoraciones de bajo potencial maligno, incluso en estadios precoces de cáncer de ovario de forma segura, hoy en día se sigue empleando, en la mayoría de los casos, la vía abierta para el abordaje de dichas tumoraciones.

Cuando la vía de elección es la cirugía abierta, el procedimiento consiste en realizar una laparotomía media amplia, supra e infraumbilical, que permita inspeccionar toda la cavidad abdominal incluyendo ambas cúpulas diafragmáticas y el retroperitoneo. Se procede a realizar un lavado de la cavidad peritoneal, si no hubiese presencia de ascitis, y envío de muestras del líquido resultante para citología. Es imprescindible realizar una cuidadosa inspección intraabdominal y palpación de toda la superficie peritoneal y del mesenterio, sobre todo para evaluar las características morfológicas de malignidad. (Tabla 5)

Tabla 5. CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS MACROSCÓPICAS DE MALIGNIDAD DE UNA TUMORACIÓN OVÁRICA

Bilateralidad

Excrecencias papilares intra o extraquísticas

Pared quística gruesa

Neovascularización anárquica

Líquido intraquístico oscuro, sanguinolento, mucinoso

Signos de afectación de estructuras vecinas

Adherencias gruesas

Ascitis

No se ha establecido, por el momento, la función de la cirugía para pacientes con cáncer de ovario en estadio IV y con enfermedad extraabdominal. Sin embargo, en ausencia de enfermedad metastásica extraabdominal, la estadificación definitiva de cáncer de ovario requiere una cirugía. Si la enfermedad está limitada a los ovarios o a la pelvis, es fundamental en el momento de la cirugía, realizar biopsias del diafragma, espacios parietocólicos, peritoneo pélvico, ganglios paraórticos y pélvicos, y el omento infracólico, así como citología del líquido peritoneal (224).

En estadios iniciales de cáncer de ovario (IA y IB), si el tumor está bien diferenciado o moderadamente bien diferenciado, la cirugía por sí misma puede ser el tratamiento definitivo para estas pacientes. La cirugía debe incluir histerectomía, salpingooforectomía bilateral y omentectomía. Además, es necesario la examinación de la cara inferior del diafragma, así como realizar biopsia del mismo, del peritoneo pélvico y abdominal, de los ganglios linfáticos pélvicos y paraórticos, y obtener lavados peritoneales de forma rutinaria. En pacientes que no han cumplido su deseo genésico y presentan tumores de grado I, es posible realizar una salpingooforectomía unilateral, una cirugía menos agresiva, que se relaciona con un bajo riesgo de recidiva (225).

Si existe confirmación histológica de malignidad, dependiendo del estado menopáusico de la paciente, de los deseos genésicos o de la extensión de la enfermedad se pueden optar por tres opciones.

Si la paciente es postmenopáusica o ha cumplido sus deseos genésicos estaría indicado realizar un procedimiento quirúrgico completo, consistiendo éste en anexectomía bilateral, histerectomía total, omentectomía, que puede ser infracólica (si no está afecto) o completa, desde la curvatura mayor del estómago (si existen implantes peritoneales), junto con apendicectomía, y toma de biopsias múltiples a nivel peritoneal, incluyendo ambos espacios paracólicos, fondo de saco de Douglas, cúpulas diafragmáticas, grasa mesentérica, así como la realización de una linfadenectomía de ganglios paraórticos y pélvicos. En el caso de observarse nódulos sospechosos o afectación intestinal, debe procederse a la resección de la misma o del máximo posible, con el propósito de no dejar enfermedad residual (190).

Si la paciente no hubiese cumplido sus deseos genésicos y el tumor está limitado a un ovario (estadio FIGO IA/IB) y el grado histológico es diferenciado, está aceptado realizar anexectomía unilateral, y dejando el útero y ovario contralateral, realizando el resto del procedimiento exploratorio (226).

En el caso de que la situación clínica de la paciente o la extensión de la enfermedad haga totalmente irreseccable la misma en un primer momento, se debe proceder a la toma de líquido peritoneal para citología y biopsias que permitan la confirmación histológica de la neoplasia. Posteriormente, tras someter a la paciente a tratamiento citostático, se puede llevar a cabo una “cirugía de intervalo”, en un segundo tiempo, con la finalidad de intentar una cirugía de citorreducción óptima, que mejore el pronóstico clínico inicial, aunque el pronóstico de las pacientes sometidas a este tipo de cirugías es siempre peor que el obtenido tras una cirugía de citorreducción primaria (227).

Una vez realizados los procedimientos diagnósticos pertinentes, incluyendo la laparotomía exploradora como parte fundamental del proceso, se obtiene la estadificación patológico-quirúrgica de la tumoración, según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (F.I.G.O) (Tabla 6), que analiza parámetros tales como la afectación de la superficie ovárica, la rotura o no de la cápsula ovárica, la presencia de ascitis maligna o implantes peritoneales y la afectación ganglionar, factores todos ellos fundamentales para establecer el pronóstico de la paciente y decidir si precisa o no, tratamientos complementarios. La afectación ganglionar regional, definida como N1 incluye los ganglios hipogástricos, iliacos comunes y externos, sacros, para-aórticos, obturadores bilaterales y en ocasiones los inguinales (228).

Tabla 6. ESTADIFICACIÓN PARA EL CARCINOMA DE OVARIO SEGÚN LA FIGO

ESTADIFICACIÓN	EXTENSIÓN
ESTADIO I	Cáncer limitado al ovario
ESTADIO IA	Limitado al ovario, capsula íntegra, no tumor en superficie ovárica, sin ascitis
ESTADIO IB	Ambos ovarios afectados, capsula íntegra, no tumor en superficie ovárica, sin ascitis
ESTADIO IC	IA o IB con cápsula rota, tumor en superficie ovárica, ascitis o lavados peritoneales positivos.
ESTADIO II	Cáncer de uno o ambos ovarios con extensión limitada al tejido pélvico
ESTADIO IIA	Extensión al útero o trompas de Falopio, sin ascitis ni lavado peritoneal positivo
ESTADIO IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos, sin ascitis ni lavado peritoneal positivo
ESTADIO IIC	IIA o IIB con ascitis o lavado peritoneal positivo
ESTADIO III	Afecta a uno o ambos ovarios con implantes peritoneales fuera de la pelvis (incluyendo metástasis en la capsula hepática) y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos
ESTADIO IIIA	Tumor macroscópicamente limitado a la pelvis verdadera con ganglios negativos, se comprueba extensión microscópica a la superficie peritoneal abdominal.
ESTADIO IIIB	Igual que IIIA, pero con implantes peritoneales macroscópicos de ≤ 2 cm.
ESTADIO IIIC	Implantes peritoneales >2 cm y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos.
ESTADIO IV	Presencia de metástasis a distancia (incluyendo derrames pleurales con citología positiva, metástasis al parénquima hepático/esplénico o a los ganglios periféricos superficiales).

- PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO EN LAS TUMORACIONES DE OVARIO BORDERLINE

La cirugía es el pilar fundamental en el que se basa el tratamiento de los tumores Borderline. La histerectomía con doble anexectomía constituye la base del tratamiento para las mujeres postmenopáusicas, mientras que la cirugía más conservadora, limitada a la tumoración (quistectomía o anexectomía) lo es para las pacientes con deseo gestacional o incluso deseo de preservar la función ovárica, ya que, en un tercio de los casos, estas tumoraciones afectan a mujeres menores de 40 años (84).

La quistectomía ofrece una mejor preservación de la fertilidad que la salpingooforectomía ya que se extirpa menos tejido ovárico. Sin embargo, existe el riesgo de dejar células tumorales en el resto de ovario de forma inadvertida. Existen pocos estudios que valoren la seguridad de la quistectomía. Por ello, la quistectomía sólo se recomienda en aquellas tumoraciones que quieran todavía conservar la fertilidad o en los casos de tumoraciones bilaterales borderline.

Cuando se realiza el tratamiento conservador, debe realizarse una correcta inspección del ovario contralateral con exéresis de los quistes aparentemente benignos si los hubiese, para descartar una lesión Borderline oculta (229). En cambio, si el ovario es macroscópicamente normal, no está indicada la biopsia ovárica, ya que empeora la tasa de fertilidad posterior. La tasa de embarazo tras cirugía conservadora es del 50% aproximadamente (230).

La cirugía conservadora, parece incrementar el riesgo de recidiva en comparación con la cirugía radical (231). Se han publicado tasas de recidiva con tratamiento conservador que oscilan entre 16,6% y 18,5%, frente a tasas con tratamiento radical que oscilan entre 4,5% y 4,7% (87, 232). Sin embargo, la mayor parte de las recidivas de tumores Borderline ocurren en el mismo ovario o en el contralateral, siendo fácilmente tratables quirúrgicamente, por lo que no confiere un empeoramiento en el pronóstico de estas pacientes (233).

Deben explorarse de forma minuciosa las superficies peritoneales, órganos abdomino-pélvicos, mesenterio y omento, en busca de posibles lesiones que pudieran ser tributarias de una eventual biopsia. Es preceptivo realizar un lavado peritoneal de la cavidad para envío de una muestra para citología. La exéresis de la tumoración debe realizarse de forma cuidadosa, evitando la ruptura capsular. La mayoría de las intervenciones pueden realizarse de forma segura por vía laparoscópica, dependiendo de

la habilidad quirúrgica del cirujano. Sin embargo, algunos estudios retrospectivos informan que la ruptura de los quistes es más probable y la estadificación completa es menos completa por la vía laparoscópica que la laparotómica, a pesar de no encontrar diferencias en la tasa de recurrencias (234).

En el caso de confirmación de una tumoración Borderline, mediante un estudio histopatológico intraoperatorio, debe realizarse una estadificación quirúrgica con toma de biopsias y omentectomía. A favor de la estadificación sistemática está la constatación del cambio de estadio en enfermedades aparentemente limitadas, mayor tasa de recidiva ante enfermedad únicamente pélvica y con ganglios afectos, un mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad y la realización de una cirugía que evitará la reintervención en algunas pacientes, en las que el diagnóstico histológico definitivo sea un carcinoma invasor. En los tumores mucinosos, puede obviarse la estadificación quirúrgica, debido a su mejor pronóstico teórico.

Existe controversia en la realización de apendicectomía en estos casos, aunque en algunos protocolos, se realiza de forma sistemática. Sólo en los tumores Borderline mucinosos de tipo intestinal estaría indicado, puesto que pueden representar una metástasis de un tumor apendicular.

Está cuestionada la indicación de re-estadificación, tras realizar una quistectomía o anexectomía por un quiste aparentemente benigno, que finalmente es catalogado como un tumor Borderline. Se podría plantear no reintervenir, si existe suficiente garantía de ausencia de enfermedad macroscópica residual abdomino-pélvica. Se podría plantear únicamente en las formas serosas micropapilares o en tumores de la superficie ovárica.

La indicación de linfadenectomía es controvertida debido al escaso número de pacientes con afectación ganglionar, el escaso número de pacientes que modifican el estadio por la afectación retroperitoneal, las inusuales recidivas a este nivel, el escaso impacto de la linfadenectomía sobre el pronóstico, aún con evidencia de ganglios positivos, y por carecer de una terapia adyuvante eficaz para los estadios avanzados (235).

- PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO EN TUMORACIONES DE OVARIO BENIGNAS

La cirugía laparoscópica constituye el tratamiento de elección en la actualidad para las tumoraciones anexiales de aspecto benigno (218).

En pacientes jóvenes, la cirugía de tumoraciones anexiales benignas, habitualmente consiste en la exéresis del quiste por vía laparoscópica y, de no ser posible, se procedería a la ooforectomía o anexectomía, pudiendo precisar en ocasiones, cirugía laparotómica si existen adherencias o en el caso de tumoraciones de gran tamaño.

Es imprescindible seleccionar adecuadamente a las pacientes que pueden ser subsidiarias de una cirugía laparoscópica. Algunos autores afirman que el tamaño de la tumoración no debe de considerarse como una contraindicación para cirugía laparoscópica.

En pacientes postmenopáusicas se acepta el manejo quirúrgico de las tumoraciones ováricas quísticas simples persistentes mayores de 10 cm, pudiendo tener una actitud expectante en masas anexiales de menor tamaño, debido al escaso riesgo de malignidad de estas formaciones. Un estudio prospectivo realizado durante 12 años, analizó la historia natural y el riesgo de malignización de 743 quistes de ovarios simples en mujeres postmenopáusicas, concluyendo que el 46,3 % se resolvieron de forma espontánea y el 43,9% persistieron sin cambios. El 7,9% se convirtieron en quistes complejos y el 1% aumentó de tamaño. Sólo una paciente desarrolló un carcinoma seroso papilar de alto grado. Por lo tanto, los quistes simples durante la menopausia podrían manejarse de forma expectante puesto que el riesgo de malignización es considerablemente bajo (214, 217).

La justificación de la cirugía de una tumoración anexial benigna se basa en la probabilidad de malignización y en la prevención de posibles complicaciones como la torsión anexial, ruptura o hemorragia.



Figura 14: Imagen macroscópica de una torsión anexial

Sin embargo, no existe evidencia de que la cirugía de tumoraciones benignas reduzca el riesgo de muerte por cáncer de ovario, por lo que no está indicada la exéresis de masas anexiales de aspecto benigno en mujeres asintomáticas para evitar un futuro cáncer, siendo en época premenopáusica el riesgo de malignidad muy bajo (236).

1.5.7. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO: BIOPSIA INTRAOPERATORIA Y ESTUDIO ANATOMO-PATOLÓGICO DEFINITIVO

La biopsia intraoperatoria es una técnica imprescindible a realizar ante la presencia de una tumoración anexial sospechosa de malignidad, proporciona gran información acerca de la naturaleza de la lesión y oferta la posibilidad de tomar decisiones durante el propio acto quirúrgico (237, 238). En análisis intraoperatorio, consiste en un estudio histológico rápido de la masa ovárica durante la cirugía, también conocido como "sección congelada". Los tejidos se congelan instantáneamente para permitir cortar secciones finas de tejido y realizar tinciones histoquímicas básicas (239).

Posteriormente, estas muestras analizadas durante el propio acto quirúrgico, vuelven a ser procesadas y analizadas, de forma diferida, emitiendo un diagnóstico definitivo de certeza acerca de la naturaleza de la tumoración a estudio, considerándose, por tanto, el estudio anatómo-patológico definitivo, la prueba gold-standard para el análisis de dichas neoplasias.

La tasa de utilización notificada de la biopsia intraoperatoria es muy variable y oscila entre el 7,4 y el 47% (240). Los principales objetivos son: determinar el origen del tumor primario, distinguir entre enfermedad benigna, maligna y borderline,

planificar la extensión de la cirugía a realizar, evaluar los márgenes de la pieza quirúrgica y establecer la propagación de la enfermedad.

Existe una amplia variación en la precisión de la biopsia intraoperatoria, presente en la bibliografía. La literatura informa de sensibilidades que oscilan entre el 62,7 % y el 100 % y especificidades desde el 97,1% al 100% (241, 242, 243). Se trata de una prueba relativamente rápida en comparación con las secciones de parafina, que requieren muchas horas para realizarse, y que permiten un diagnóstico histológico definitivo. Sin embargo, con la sección congelada, existen falsos positivos, en el caso de obtener un diagnóstico intraoperatorio de malignidad, y un resultado definitivo de benignidad, o de falsos negativos, siendo el intraoperatorio de benignidad y el definitivo maligno.

La obtención de un resultado maligno, determina una cirugía más agresiva, incluyendo la estadificación quirúrgica, pudiendo implicar histerectomía abdominal total, salpingo-ooforectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y para-aórtica, omentectomía, apendicectomía y múltiples biopsias peritoneales (176). La obtención de un resultado benigno o borderline, limitan la cirugía a la quistectomía u ooforectomía.

La precisión de la biopsia intraoperatoria, resulta fundamental, principalmente en pacientes jóvenes, con tumores de bajo potencial maligno, que desean preservar la fertilidad y cuando es posible llevar a cabo una cirugía conservadora (244). Las consecuencias del sobre-diagnóstico pueden incluir intervenciones quirúrgicas innecesarias y aumento de la morbilidad y mortalidad. Por el contrario, el infra-diagnóstico se asocia con cirugías llevadas a cabo en un segundo tiempo y con mayor probabilidad de diseminación tumoral.

En 2005 se llevó a cabo una revisión sistemática (245) que incluyó 14 estudios, con un total de 3659 pacientes con tumoraciones anexiales, con el objetivo de valorar el grado de concordancia entre la biopsia intraoperatoria y la anatomía patológica definitiva. La sensibilidad para el diagnóstico de tumoraciones ováricas benignas frente a malignas osciló entre el 94% y el 99%, y la especificidad entre el 88% y el 99%. La sensibilidad y especificidad combinada entre tumores ováricos borderline y benignos fue del 66% y 79%, y entre tumores ováricos borderline y tumores malignos del 91% y 95%, respectivamente.

Ilker et al (246), publicaron los resultados obtenidos tras evaluar el grado de exactitud de la biopsia intraoperatoria con el diagnóstico anatomo-patológico definitivo. El grado de precisión global de la técnica se estableció en 96,2%. La sensibilidad fue

del 71,4% para tumores malignos, del 77,8% para tumores borderline y del 100% para benignos, y la especificidad del 100%, 98,4% y 83,8% respectivamente. La tasa de falsos positivos detectada fue del 0% y la de falsos negativos del 3,8%.

Un estudio prospectivo (247) publicado en 2011, incluyó 1439 pacientes con tumoraciones anexiales que son sometidas durante la cirugía a biopsia intraoperatoria. La sensibilidad global detectada fue del 91,2%, con una especificidad del 98,6%. La razón de probabilidad positiva del 64,7% y la negativa del 0,09%. La tasa de falsos positivos fue del 0,2% y de negativos del 1,3%.

Basaran et al (248), publicaron en 2014 un estudio retrospectivo, incluyendo 748 pacientes con tumoraciones de ovario. El estudio histopatológico definitivo informó que el 68% de las tumoraciones son benignas, el 26,2% malignas y el 5,7% borderline. El grado de concordancia entre la biopsia intraoperatoria y el estudio anatomo-patológico fue del 96,8%. La sensibilidad de la técnica para tumores benignos, borderline y malignos se estableció en 97,7%, 97,6% y 98,3%. En el 3,2% se detectaron discrepancias entre el estudio intraoperatorio y el definitivo, siendo la tasa de falsos positivos y negativos del 1,2% y del 2%. El tamaño tumoral medio del grupo de tumores borderline, fue significativamente mayor en comparación con los tumores benignos y malignos. Concluyeron, que la histología borderline y el tamaño tumoral superior a 10 cm, se asocian a un diagnóstico erróneo en la biopsia intraoperatoria.

En 2016, un estudio retrospectivo (249) evaluó la precisión de la biopsia intraoperatoria en tumoraciones anexiales y los posibles factores que pudieran influir en el procedimiento. La sensibilidad y especificidad global detectada fue del 96,1 %, mostrando discordancia respecto al diagnóstico definitivo en el 3,8% de los casos. La sensibilidad para tumores borderline se estableció en un 81,4%, siendo el valor predictivo positivo (81,4%) inferior para este grupo. El tamaño grande del tumor, la histología mucinosa y los tumores ováricos borderline son factores que reducen la precisión diagnóstica de la técnica. A medida que el diámetro tumoral es mayor, el número de secciones se incrementa de forma paralela. No obstante, la exactitud diagnóstica no aumenta de forma significativa, pudiéndose deberse esta discrepancia a una disminución del tamaño tumoral por sección de congelación.

Otro grupo de trabajo (250) analiza el papel de la biopsia por congelación en el diagnóstico de tumores de ovario. La precisión global para el diagnóstico de malignidad se establece es del 92,6%. La sensibilidad y especificidad es del 100% y 97% para tumores benignos, del 64,3% y 97% para tumores borderline y del 90% y 100% para

tumoraciones malignas.

Una revisión sistemática, publicada en 2016 (251) incluyó 38 estudios retrospectivos con 11181 pacientes con tumoraciones anexiales (28,6% con cáncer invasor, 9,5% con tumores borderline y 61,9% con tumoraciones benignas). Se realizaron dos clasificaciones para establecer la precisión de la biopsia intraoperatoria llevada a cabo mediante sección por congelación frente a la sección de parafina diferida, como patrón de referencia. La primera clasificación, define como resultado positivo de la prueba al cáncer invasor y como resultado negativo a los tumores benignos y borderline. La sensibilidad media fue del 90% y la especificidad promedio del 99,5%. De forma análoga, se estableció una segunda clasificación, donde el cáncer invasor y los tumores borderline fueron incluidos en un resultado positivo, y los tumores benignos en un resultado negativo. La sensibilidad media se estimó en un 96,5% y la especificidad media en un 89,5%.

Justificación del estudio

Para la práctica clínica ginecológica supone un reto mejorar la precisión del diagnóstico preoperatorio de las tumoraciones ováricas, especialmente la discriminación entre neoplasias sospechosas de malignidad o malignas y patología benigna. Esta distinción es esencial para el óptimo manejo clínico y quirúrgico, y para darle a la paciente la mejor opción terapéutica con la mínima morbilidad y lograr, en el caso de la patología maligna, repetir intervenciones quirúrgicas y lograr un mayor intervalo mayor libre de enfermedad o la curación.

Los avances en la resolución de la ecografía han aumentado la precisión en el diagnóstico diferencial de la patología anexial. Además, el uso del Doppler, que se ha extendido recientemente, permite estudiar la vascularización y la hemodinámica de las masas anexiales. Sin embargo, algunos índices varían según el ecógrafo empleado y existe una variabilidad interobservador importante, ya que se trata de una prueba interpretativa.

Los marcadores tumorales son una herramienta importante en el diagnóstico, especialmente en pacientes postmenopáusicas y como seguimiento en la patología maligna, por lo que, su determinación es usual en el estudio preoperatorio.

La biopsia intraoperatoria, es una técnica imprescindible, a realizar en hospitales de referencia para el correcto diagnóstico, en el propio acto quirúrgico, de las tumoraciones ováricas sospechosas. A pesar de la importancia de este tema hay relativamente pocos estudios que comparen la eficacia diagnóstica de la ecografía, marcadores tumorales y biopsia intraoperatoria con el diagnóstico final.

El presente estudio se ha realizado para analizar el impacto de las herramientas diagnósticas preoperatorias disponibles en nuestro medio, especialmente en la precisión de la biopsia intraoperatoria en relación a la biopsia definitiva, obtenida de forma diferida (gold standard) con el fin de tener un control de calidad de nuestro manejo de las masas anexiales. La hipótesis planteada, es que las biopsias intraoperatorias realizadas en nuestro centro en las tumoraciones anexiales sospechosas de malignidad tienen un alto grado de correlación con el estudio anatómo-patológico diferido (gold standard) y por ello nos permite tomar decisiones correctas intraoperatoriamente, evitando tener que diferir la cirugía del estadiaje del cáncer de ovario en un segundo tiempo y, lo que es más importante, evitando sobretratar pacientes con patología anexial benigna. Así mismo, hipotizamos que los datos preoperatorios diagnósticos en las tumoraciones ováricas sospechosas de malignidad se corresponden con los diagnósticos obtenidos mediante las biopsias intraoperatorias y definitivas de malignidad.

Objetivos

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar el resultado de la biopsia intraoperatoria con la anatomía patológica definitiva en tumoraciones anexiales sospechosas de malignidad para conocer el grado de precisión de la biopsia intraoperatoria en nuestro medio. En aquellos casos en los que exista una discordancia de los resultados analizar cuáles podrían ser las causas de dichas diferencias.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar el patrón y el diagnóstico de sospecha ecográfico con el resultado patológico definitivo, con el fin de establecer el grado de precisión ecográfica.
- Determinar el porcentaje de biopsias intraoperatorias que estaban previstas realizarse antes de la intervención quirúrgica (en cuyo caso figura en el consentimiento informado prequirúrgico) y cuántas no estaban previsto realizarse, y se realizaron ante los hallazgos intraoperatorios.
- Comprobar el grado de correlación entre el tamaño ecográfico de la tumoración ovárica y el tamaño definitivo descrito en el diagnóstico anatomo-patológico definitivo.
- Valorar el grado de precisión de la TC y RMN en cuanto al diagnóstico preoperatorio de una tumoración anexial.
- Relacionar los niveles de los diferentes marcadores tumorales preoperatorios con las diferentes patologías anexiales según la biopsia definitiva, pudiendo establecer qué marcador es más sensible y en qué lugar podría establecerse un punto de corte para discriminar entre patología benigna o maligna.
- Valorar la precisión del diagnóstico de sospecha clínico con respecto al resultado histopatológico definitivo.
- Establecer el grado de concordancia entre el diagnóstico de sospecha ecográfico y el diagnóstico de sospecha clínico (en el que se incluyen datos de la anamnesis, exploración física y otras pruebas complementarias de imagen, analíticas, etc).

Material y Métodos

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO, POBLACIÓN Y MUESTRA

Se realiza un estudio retrospectivo, en el que se han revisado las historias clínicas de pacientes (n:375) con tumoraciones ováricas sospechosas de malignidad, que se han sometido a intervención quirúrgica en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) entre los años 2008 y 2016, y en las que se ha realizado biopsia intraoperatoria en el propio acto quirúrgico. Éste fue el único criterio de inclusión. No se empleó ningún criterio de exclusión. Se recopilaron datos epidemiológicos, clínicos, ecográficos y de otras pruebas de imagen, bioquímicos y anatómo-patológicos.

4.2. PROCEDIMIENTOS Y RECOGIDA DE DATOS

La investigación se realiza en las siguientes etapas:

- Solicitud de autorización para la revisión de historias clínicas en la Unidad de Documentación Clínica.
- Selección de pacientes que forman parte de la población de muestra.
- Diseño de la base de datos en el programa *Microsoft Excel*®
- Revisión de historias clínicas, tanto a través de las historias clínicas electrónicas registradas en la aplicación informática SELENE, como las historias en formato papel, solicitadas al archivo del hospital.
- Recopilación de datos.
- Tabulación de los datos.
- Análisis estadístico de los datos con el programa SPSS 23.0.
- Presentación de los resultados.

4.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables fueron especificadas en la hoja de recogida de datos para cada una de las pacientes. Se recogieron varios grupos de variables, entre ellas:

- Datos de filiación: número de historia clínica de la paciente correspondiente del Hospital Clínico Universitario de la Arrixaca y la edad al diagnóstico.
- Antecedentes personales de neoplasias, remarcando cáncer de ovario, endometrio y mama, así como antecedentes de endometriosis.
- Antecedentes familiares de neoplasias, remarcando cáncer de ovario, endometrio y mama.
- Antecedentes gineco-obstétricos: paridad (nulíparas o mujeres con un hijo o más) y edad de la menopausia (si se encuentran en edad fértil o en la postmenopausia).
- Datos clínicos: se recopilan los síntomas o el motivo de consulta principal en el momento del diagnóstico.
- Parámetros ecográficos. El ecógrafo empleado fue: General Electrics Voluson E8 con sonda vaginal y abdominal: Se recogieron el tamaño de las tumoraciones y, debido a que no se realiza ningún score habitualmente en los informes ecográficos, agrupamos los informes ecográficos en 4 posibles patrones descritos por Wakahara (176):
 - Patrón A: tumoraciones quísticas simples o multiquísticas sin componente sólido.
 - Patrón B: tumoraciones simples con componente sólido.
 - Patrón C: tumoraciones con componente sólido irregular o tabiques gruesos.
 - Patrón D: tumoraciones sólidas.
 - Patrón E: tumoraciones con Doppler de baja resistencia.

De esta forma, se establece un diagnóstico ecográfico, clasificando a las tumoraciones ováricas como: probablemente benigna, probablemente maligna o de diagnóstico incierto.

- Pruebas complementarias de imagen: TC y RMN.

- Pruebas complementarias séricas: marcadores tumorales séricos empleados en la práctica clínica habitual: CA 125, CA 19.9, CEA, CA 15.3, AFP; BHCG, HE4 y el algoritmo ROMA.
- Diagnóstico de sospecha clínico: integrando los parámetros ecográficos y de otras pruebas de imagen, así como los marcadores tumorales.
- Datos del tratamiento quirúrgico: fecha de intervención quirúrgica y tipo vía empleada en la cirugía (vía laparotómica o laparoscópica).
- Datos anatómo-patológicos:
 - Tamaño macroscópico de la tumoración a estudio
 - Resultado de la biopsia intraoperatoria
 - Resultado anatómo-patológico definitivo (según la clasificación de la OMS), con su correspondiente clasificación histopatológica. En último lugar se recogen datos de estadificación según FIGO 2014.

A continuación, se describe el procedimiento utilizado para la realización de la biopsia intraoperatoria en nuestro centro.

4.4. RECOGIDA, PROCESAMIENTO E INTERPRETACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA BIOPSIA INTRAOPERATORIA

4.4.1. RECOGIDA DE LA MUESTRA

Durante el mismo acto quirúrgico, y con el fin de emitir un diagnóstico intraoperatoriamente, se envía al servicio de Anatomía Patológica del HCUVA la muestra obtenida como sospechosa, que se registra y cataloga como “biopsia intraoperatoria” (B.I.). Se espera al informe emitido telefónicamente (el patólogo comunica verbalmente al ginecólogo el resultado). En función de este diagnóstico, el ginecólogo toma la decisión de concluir la intervención (en caso de benignidad histológica) o ampliar la cirugía completando el procedimiento quirúrgico de estadiaje del cáncer de ovario, en el caso de histología maligna.



Figura 12: Endometrioma ovárico, benigno



Figura 13: Adenocarcinoma endometriode, maligno



Figura 14: Cistadenoma seroso bilateral, benigno



Figura 15: Tumor seroso borderline

4.4.2. PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA

- A. En primer lugar, se verifica la identificación de la muestra con los datos de la paciente.
- B. Revisión de la información clínica, consulta de notas del comité de carcinomatosis del HCUVA (por si el caso se presentó en dicho comité), o consulta del programa informático SELENE (donde está registrada la historia clínica electrónica de la paciente por si fuese necesaria alguna información adicional de su historia clínica).
- C. Casi simultáneamente se hace un estudio minucioso de sus características macroscópicas:
 - Peso y medidas.
 - Predominio sólido o quístico, nódulos murales, etc.
 - Integridad de la cápsula ovárica
 - Si se acompaña de trompa uterina, útero, peritoneo u otras estructuras pélvicas.
- D. Se toman uno o varios cortes (según apreciación del patólogo) para su estudio histológico, y dos o tres extensiones citológicas (bien por impronta o por aplastamiento-deslizamiento) que se fijan inmediatamente en alcohol de 95°. Los cortes seleccionados se colocan sobre una espátula de plástico, que contiene una solución viscosa de alcohol polivinil y polietilenglicol (OCT) (Figura 16, A)

que estabiliza la sección del tejido, favorece su congelación y permite su corte posterior. En la máquina de PrestoCHILL de Menarini (Figura 16, B) se consigue una ultracongelación rápida hasta -35° en apenas 30 segundos. De ahí se pasa al criostato de Thermo Scientific HM525 NX (Figura 16, C) de forma que, manteniendo los -30° , se puedan obtener cortes en congelación, de 3-4 micras de espesor. Los cortes obtenidos se disponen en laminillas para su posterior tinción (Figura 16, D).

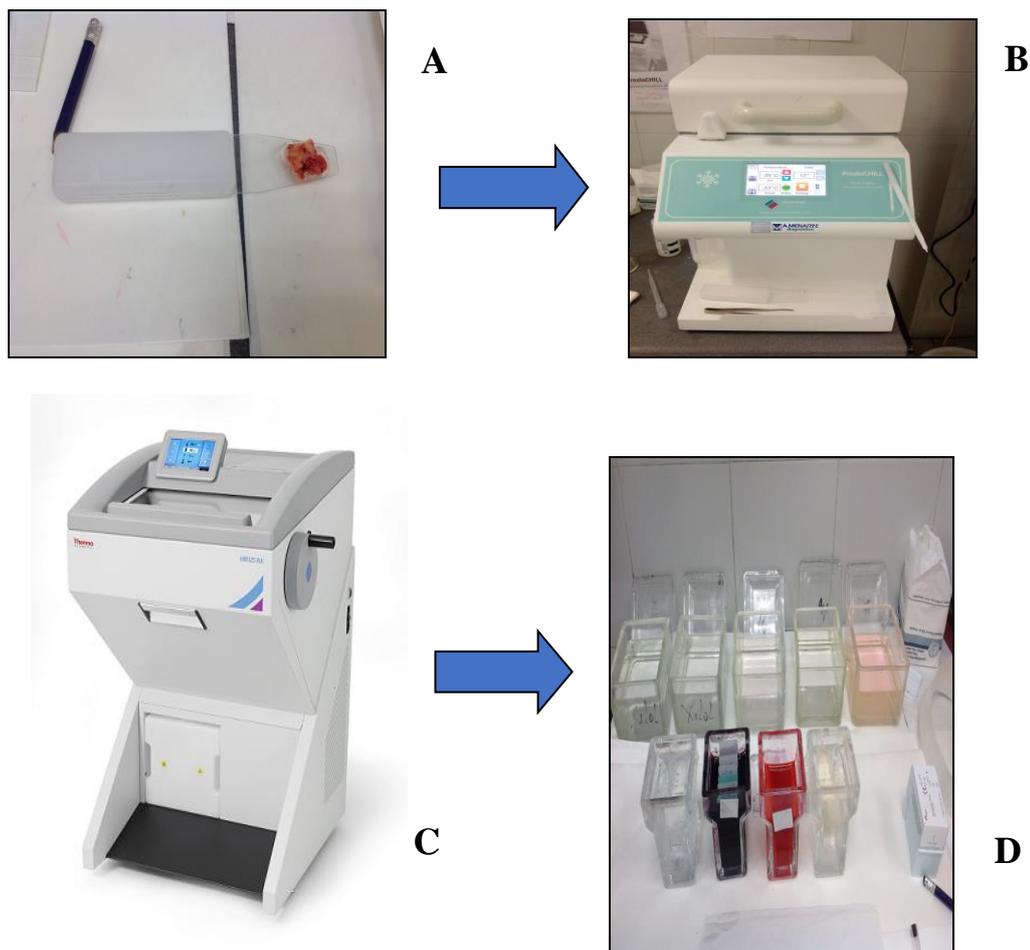


Figura 16: Fases de procesamiento de la muestra

E. Preparación y tinción: una vez realizado el corte y las extensiones citológicas se tiñen con una batería rápida de Hematoxilina-Eosina (Figura 16, D) y se fija con alcoholes de 96° - 100° , hasta xilol. Posteriormente, con un medio de montaje adecuado, se procede a realizar el estudio microscópico (Figura 17).

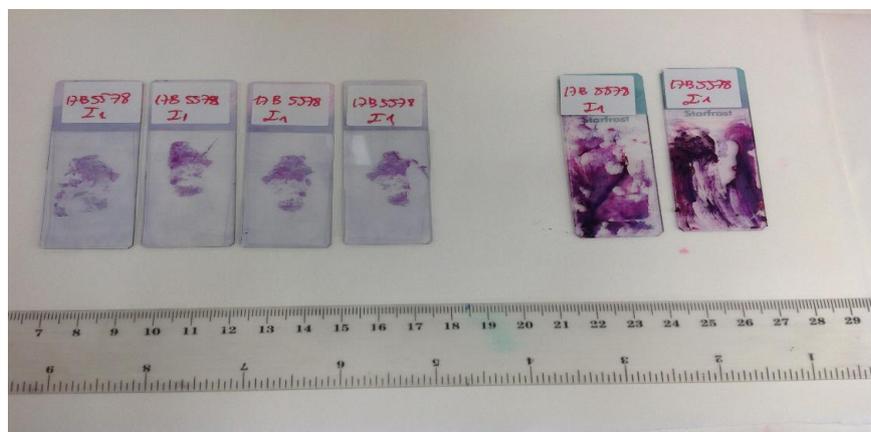


Figura 17: Portaobjetos con cortes en congelación (izquierda), y con extendidos citológicos (derecha).

4.4.3. LECTURA E INTERPRETACIÓN DIAGNÓSTICA

- Benigno
- Borderline (tumor proliferante atípico)
- Maligno

Según clasificación de la OMS (última actualización publicada en enero de 2016 (252)).

4.4.4. TIEMPO TOTAL

Aproximadamente, desde que llega la muestra al laboratorio, se entregan los cortes y extensiones citológicas ya teñidas al patólogo y se interpretan los resultados, transcurren entre 10-20 minutos.

4.5. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se han realizado múltiples análisis estadísticos para alcanzar los diversos objetivos planteados. Para describir las variables clínicas y sociodemográficas de la muestra de pacientes se han construido tablas de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y estadísticos descriptivos básicos para las continuas, tales como los valores mínimo y máximo, la media, la mediana y la desviación típica. También se han construido histogramas de frecuencias, así como ANOVA de un factor y, caso de ser significativa la prueba F, se aplicó el método de Tukey de comparaciones entre medias a posteriori, con objeto de determinar entre qué pares de medias se observan diferencias estadísticamente significativas.

Varios objetivos se dirigieron a determinar la precisión de diferentes métodos diagnósticos frente al *gold standard*, que es la anatomía patológica definitiva: la biopsia intraoperatoria, el diagnóstico de sospecha ecográfico, el diagnóstico de sospecha clínico, el diagnóstico según TAC y el diagnóstico según RMN. Todos estos diagnósticos presentaron tres posibles resultados: probablemente benigno, probablemente maligno o diagnóstico incierto. En el caso de la biopsia intraoperatoria y anatomía patológica definitiva las tres categorías diagnósticas se clasificaron en benigno, maligno o borderline. El análisis de la precisión diagnóstica de cada método, tanto pre-quirúrgico (ecografía, clínico, TAC, RMN) como post-quirúrgico (biopsia intraoperatoria y anatomía patológica definitiva) se abordó en dos fases: análisis del grado de acuerdo y estimación de la sensibilidad y especificidad.

En una primera fase, se cruzaron las frecuencias del método diagnóstico objeto de estudio con el *gold standard*, atendiendo a los tres resultados posibles, dando lugar a una tabla de contingencia 3x3. De esta forma, fue posible comprobar porcentualmente los aciertos, los errores y los tipos de errores más frecuentes. El grado de acuerdo se estimó con el coeficiente kappa de Cohen (κ); en concreto, se determinó su significación estadística y se valoró su relevancia clínica atendiendo a la clasificación de Argimón y Jiménez (253): $> 0,8$ acuerdo excelente; $0,61 - 0,8$ acuerdo bueno; $0,41 - 0,6$ acuerdo moderado; $0,21 - 0,4$ acuerdo bajo; y $< 0,2$ acuerdo muy bajo.

Siguiendo con esta primera fase del análisis, interesaba comprobar si los dos métodos diagnósticos presentaron porcentajes marginales similares, es decir, si los porcentajes de casos diagnosticados como benignos por ambos métodos eran similares

entre sí, y si también lo eran los porcentajes relativos a diagnósticos malignos e inciertos. Esta pregunta se abordó mediante la aplicación de la prueba estadística de Stuart-Maxwell. Un resultado estadísticamente significativo es un indicio sólido para afirmar que los dos métodos diagnósticos no presentan los mismos porcentajes marginales, siendo esto evidencia de discordancia entre ambos métodos. Un resultado no significativo, puede interpretarse como indicador de homogeneidad marginal, siempre y cuando el tamaño muestral sea suficientemente grande.

Dentro de esta primera fase del análisis, también interesaba comprobar si los diferentes tipos de discordancias entre los dos métodos diagnósticos eran simétricos entre sí. Se entiende, que hay simetría cuando dos tipos de discordancia inversos son igualmente probables. Por ejemplo, existe simetría si la frecuencia de discordancias del tipo Benigno-Maligno para dos métodos diagnósticos A y B, es similar a la frecuencia de discordancias del tipo Maligno-Benigno; y esto mismo debe ocurrir para las demás parejas de discordancias (Benigno-Incierto con Incierto-Benigno; Incierto-Maligno con Maligno-Incierto). Para determinar si existía simetría entre los dos métodos diagnósticos respecto de las clasificaciones discordantes se aplicó la prueba estadística de McNemar-Bowker. Un resultado estadísticamente significativo para esta prueba es indicio de que no existe simetría entre los dos métodos diagnósticos en relación a los casos discordantes.

La segunda fase del análisis se centró responder al objetivo principal estimando la precisión diagnóstica del método diagnóstico de interés (la biopsia intraoperatoria), comparado con el *gold standard*, mediante el cálculo de la sensibilidad, la especificidad y otros indicadores relacionados (253). Para ello, ha sido preciso, en primer lugar, reagrupar las tres categorías diagnósticas posibles en sólo dos. Esto se realiza, unificando los resultados maligno e incierto (o borderline para la anatomía patológica). De esta forma, fue posible disponer de una tabla de contingencia 2x2, sobre la cual se calculó la *Sensibilidad (S)*, definida como el porcentaje de casos realmente malignos, que son diagnosticados como tales por el método diagnóstico de prueba. También se calculó la *Especificidad (E)*, definida como el porcentaje de casos realmente benignos, que son correctamente clasificados por el método diagnóstico de prueba. Los índices de *Sensibilidad y Especificidad* se complementaron con otros dos, que aportan un criterio más clínico: el *Valor Predictivo Positivo (VPP)* y el *Valor Predictivo Negativo (VPN)*. El *VPP* se define como la probabilidad de que una tumoración anexial diagnosticada como “maligna” por el método diagnóstico de prueba, realmente sea maligna. El *VPN*

se define como la probabilidad de que una tumoración diagnosticada como “benigna”, por el método diagnóstico de prueba, realmente sea benigna. También se estimó la *Prevalencia* de tumor maligno en la muestra, mediante el porcentaje de casos que realmente presentaron una tumoración maligna. Finalmente, se estimó la *Razón de Probabilidad de Prueba Positiva (RPP)* y la *Razón de Probabilidad de Prueba Negativa (RPN)*. La *RPP* representa el número de veces que, en el grupo de pacientes con tumoraciones malignas, es más probable un resultado de malignidad, por el método diagnóstico de prueba, que en el grupo de pacientes con tumoraciones benignas. El recíproco de la *RPN* ($1/RPN$) representa cuántas veces en el grupo de pacientes con tumoraciones benignas, es más probable un resultado de benignidad, con el método diagnóstico de prueba, que en el grupo de pacientes con tumoraciones malignas. Para prevalencias superiores al 10% y no muy extremas (por debajo del 60%), se puede considerar que un método diagnóstico tiene excelente precisión para la práctica clínica si su *RPP* es superior a 10 y su *RPN* es inferior a 0,1. Para *RPP* entre 5 y 10 y *RPN* entre 0,1 y 0,2 se puede considerar que la prueba tiene una precisión moderada. Pruebas con *RPP* por debajo de 5 no representan una buena precisión clínica (253). Para todos estos índices estadísticos (*S*, *E*, *VPP*, *VPN*, *RPP*, *RPN* y *Prevalencia*) se han construido intervalos de confianza, asumiendo un nivel de confianza del 95%.

El análisis de la exactitud de los diferentes métodos diagnósticos, comparados con el *gold standard*, se ha complementado, determinando la frecuencia de los diferentes tipos de tumores según su clasificación histopatológica definitiva. En especial, interesaba comprobar qué tipos de tumores son los más frecuentes en los casos discordantes entre la biopsia intraoperatoria y el *gold standard*. Estos análisis se abordaron mediante la construcción de tablas de contingencia jerárquicas.

El segundo objetivo secundario, dirigido a determinar la posible relación existente entre las clasificaciones histopatológicas y el hecho de que la biopsia intraoperatoria estuviera o no prevista de antemano, se abordó mediante la construcción de las correspondientes tablas de contingencia y la aplicación de la prueba estadística Chi-cuadrado de Pearson, para valorar la independencia entre las dos variables, o bien, la prueba de Razón de Verosimilitudes (*RV*) cuando los supuestos de aplicación de la primera no se cumplieron.

El tercer objetivo secundario, dirigido a investigar la correlación entre el tamaño ecográfico de la tumoración y el de la pieza quirúrgica, se abordó calculando coeficientes de correlación de Pearson (*r*) para los diferentes tipos de tumores. Se

contrasta su significación estadística mediante la prueba *t*. También se han construido diagramas de dispersión para ilustrar dichas relaciones.

Finalmente, el sexto objetivo secundario pretende investigar la precisión de los marcadores tumorales. Dada la naturaleza continua de estos indicadores, se realizaron dos análisis estadísticos complementarios. En primer lugar, los valores de los marcadores tumorales CA 125, CA 19.9, CEA, CA 15.3, AFP y BHCG se dicotomizaron utilizando como punto de corte el valor 35 pmol/L, de forma que se consideró que una tumoración era sospechosa de malignidad cuando los valores fueron iguales o superiores a 35. Los marcadores HE-4 y ROMA se dicotomizaron atendiendo a criterios diferentes. En concreto, el algoritmo ROMA (206) se dicotomizó en función de la sospecha versus no sospecha, atendiendo al siguiente criterio utilizado en nuestro laboratorio: (a) en pacientes premenopáusicas, valores ROMA $\geq 13,1\%$ indican alto riesgo de cáncer ovárico epitelial, mientras que valores ROMA $< 13,1\%$ indican bajo riesgo; (b) en pacientes postmenopáusicas, valores ROMA $\geq 27,7\%$ indican alto riesgo, mientras que valores ROMA $< 27,7\%$ indican bajo riesgo. En cuanto al marcador HE-4, se utilizaron puntos de corte diferentes en función de la edad de la paciente, de forma que se considera sospecha de malignidad, cuando el valor en este marcador es superior a: (a) 60,5 pmol/L para edades iguales o inferiores a 39 años; (b) 76,2 pmol/L para edades entre 40 y 49 años; (c) 74,3 pmol/L para edades entre 50 y 59 años; (d) 82,0 pmol/L para edades entre 60 y 69 años, y (e) 104 pmol/L para edades entre 70 y 100 años. Mediante estos procesos de dicotomización, fue posible estimar la *Sensibilidad*, la *Especificidad* y los demás indicadores de precisión diagnóstica arriba descritos al comparar cada marcador tumoral con el *gold standard*.

El segundo análisis que se realizó con cada marcador tumoral para examinar su precisión diagnóstica se basa en la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Se construyó la curva ROC para cada marcador y se calculó el estadístico 'Área Bajo la Curva' (*ABC*), junto con su intervalo de confianza y su significación estadística. El índice *ABC* cuantifica la precisión del marcador tumoral combinando su *Sensibilidad* y su *Especificidad* en un único valor numérico. Los valores *ABC* indican mayor precisión de la prueba cuanto más se aproximen a su valor máximo, que es el 1. Valores iguales a 0,5 o inferiores evidencian ausencia de precisión y, en consecuencia, de utilidad para la práctica clínica. En general, se consideran valores *ABC* superiores a 0,9 una utilidad clínica excelente; valores entre 0,7 y 0,9, moderada, y entre 0,5 y 0,7, baja. El indicador *ABC* representa la probabilidad de que una paciente con una tumoración maligna,

seleccionado al azar de la muestra, obtenga en el marcador tumoral una puntuación superior a la de una paciente sin la enfermedad elegido al azar.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 23.0, con la excepción del cálculo de los estadísticos de precisión diagnóstica (y sus intervalos de confianza al 95%) *S*, *E*, *VPP*, *VPN*, *RPP*, *RPN* y *Prevalencia*, que se realizaron con el programa de acceso libre online ubicado en el sitio web: <http://vassarstats.net/clin1.html>.

Resultados

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA DE PACIENTES

Se presenta en esta primera sección, las principales características sociodemográficas y clínicas de la muestra de pacientes. Tal como se muestra en la Tabla 7 y en la Figura 15, la muestra de 375 pacientes presentó edades que variaron entre los 11 y los 88 años, con una media de edad igual a 49,1 años (DT = 15,7 años). La franja de edad más representada fue la de los 41-50 años, con un 27,2%.

Tabla 7. Distribución de las edades de las pacientes.

Edad	Frec.	%
11-20	13	3,5
21-30	29	7,7
31-40	71	18,9
41-50	102	27,2
51-60	64	17,1
61-70	61	16,3
71-80	26	6,9
81-90	9	2,4
Totales	375	100

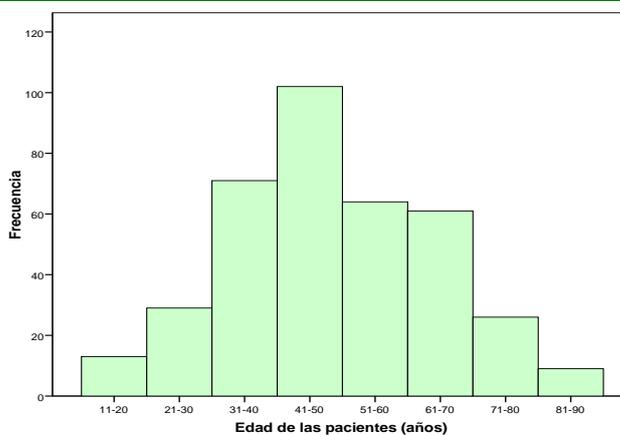


Figura 15. Histograma de las edades de las pacientes

En la Tabla 8 se muestran las principales características clínicas de la muestra. La mayoría de las pacientes no presentaban antecedentes oncológicos personales (87,5%) ni familiares (76,5%), ni de endometriosis (81,5%). Algo más de la mitad de las pacientes eran multíparas (65,3%) y se encontraban en edad fértil (58,4%). El motivo principal de consulta más frecuente fue el dolor hipogástrico o abdominal (51,2%) y en segundo lugar el diagnóstico se estableció tras un hallazgo casual (24,8%).

Tabla 8. Características de las pacientes incluidas en la muestra.

Variable	Frec.	%
Antecedentes oncológicos personales:		
Sin antecedentes	328	87,5
Cáncer de ovario	6	1,6
Cáncer de mama	21	5,6
Cáncer de endometrio	4	1,1
Otros (no ginecológicos)	16	4,3
Antecedentes oncológicos familiares:		
Sin antecedentes	287	76,5
Cáncer de ovario	8	2,1
Cáncer de mama	33	8,8
Cáncer de endometrio	5	1,3
Otros (no ginecológicos)	42	11,2
Antecedentes personales de endometriosis ($N = 367$):		
Sin antecedentes	299	81,5
Con antecedentes	68	18,5
Paridad:		
Nulíparas	130	34,7
Múltipara (uno o más hijos)	245	65,3
Estado menopáusico:		
Premenopausia (Edad fértil)	219	58,4
Postmenopausia	156	41,6
Motivo de consulta principal:		
Asintomática (Hallazgo casual, revisión)	93	24,8
Dolor hipogástrico/abdominal	192	51,2
Distensión abdominal	38	10,1
Metrorragia	38	10,1
Astenia, mal estado general, síndrome constitucional	14	3,7

5.2. CLASIFICACIÓN DE LAS TUMORACIONES

El tamaño ecográfico de las tumoraciones, medida como el diámetro mayor (en milímetros, mm), se caracterizó por presentar valores entre 17 y 969 mm, con una media de 106,76 mm (DT = 69,45 mm). La Figura 16 muestra un histograma de la distribución del tamaño de las tumoraciones.

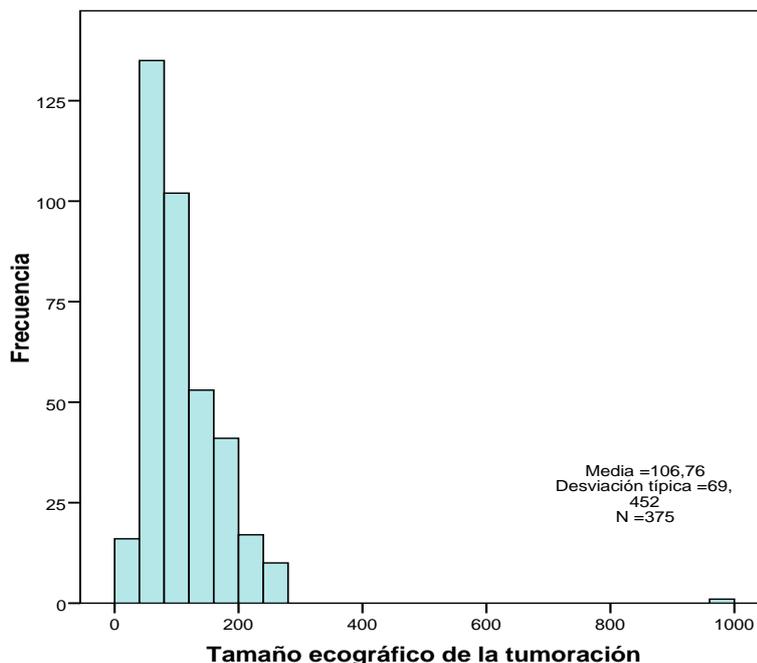


Figura 16. Histograma del tamaño ecográfico de la tumoración.

La Tabla 9 presenta los resultados de las clasificaciones tumorales establecidas pre-quirúrgicamente, mediante patrones ecográficos. El patrón ecográfico más frecuente correspondió al patrón C, tumoración quística con componente sólido irregular o septos gruesos (34,9%), seguido del patrón D, tumor sólido (20%) y el patrón E, tumoración con Doppler de baja resistencia (19,5%). El menos frecuente fue el patrón B, tumoración quística con componente sólido (7,5%). Se observó unilateralidad en el 80,1% de las pacientes. El diagnóstico de sospecha ecográfico dio lugar a una distribución muy similar entre los tres posibles resultados: probablemente benigno (37,6%), probablemente maligno (33,6%) y diagnóstico incierto (28,8%).

De las 375 pacientes de la muestra, el diagnóstico de sospecha con la TC se realizó en 161 pacientes, con un resultado de malignidad o probablemente maligno, en el 46%, probablemente benigno en el 28,6% y diagnóstico incierto en el 25,5%. Así mismo, de la muestra total de pacientes, el diagnóstico de sospecha con RMN se llevó a cabo sólo en 39 pacientes, siendo probablemente maligno en el 56,4%, probablemente benigno en el 20,5% y diagnóstico incierto en el 23,1% de los casos.

En cuanto al diagnóstico de sospecha clínico, (en el cual se integran la ecografía, los marcadores tumorales y otras pruebas de imagen), realizado sobre la toda la muestra, el resultado se repartió de forma bastante equilibrada entre probablemente benigno (37,3%), probablemente maligno (35,3%) y diagnóstico incierto (27,2%). En la gran mayoría de los casos, la vía de acceso quirúrgica fue mediante laparotomía (81,9%) y la biopsia intraoperatoria estuvo prevista en el 90,9% de los casos.

Tabla 9. Resultados de las clasificaciones tumorales prequirúrgicas.

Variable	Frec.	%
Patrón ecográfico ovario 1:		
Patrón A: quiste simple/multiquíst., no componente sólido, septos finos	68	18,1
Patrón B: quiste con componente sólido	28	7,5
Patrón C: quístico con componente sólido irregular o septos gruesos	131	34,9
Patrón D: tumor sólido	75	20,0
Patrón E: tumoración con Doppler de baja resistencia	73	19,5
Patrón ecográfico ovario 2 (N = 58):		
Patrón A: quiste simple/multiquíst., no componente sólido, septos finos	7	12,1
Patrón B: quiste con componente sólido	5	8,6
Patrón C: quístico con componente sólido irregular o septos gruesos	25	43,1
Patrón D: tumor sólido	14	24,1
Patrón E: tumoración con Doppler de baja resistencia	7	12,1
Bilateralidad (N = 367):		
Unilateral	294	80,1
Bilateral	73	19,9
Diagnóstico de sospecha ecográfico:		
Probablemente benigno	141	37,6
Probablemente maligno	126	33,6
Diagnóstico incierto	108	28,8
Diagnóstico de sospecha según TAC (N = 161):		
Probablemente benigno	46	28,6
Probablemente maligno	74	46,0
Diagnóstico incierto	41	25,5
Diagnóstico de sospecha según RMN (N = 39):		
Probablemente benigno	8	20,5
Probablemente maligno	22	56,4
Diagnóstico incierto	9	23,1

Diagnóstico de sospecha clínico:		
Probablemente benigno	140	37,3
Probablemente maligno	133	35,5
Diagnóstico incierto	102	27,2
Vía de acceso quirúrgica:		
Laparoscopia	68	18,1
Laparotomía	307	81,9
¿Prevista biopsia intraoperatoria?		
No	34	9,1
Sí	341	90,9

La Tabla 10 presenta los valores descriptivos de los marcadores tumorales. De todos ellos, el que se solicitó con más frecuencia fue el marcador CA 125 ($N = 325$), seguido de los marcadores CA 19.9 ($N = 301$) y CEA ($N = 275$). Los menos realizados fueron BHCG ($N = 22$) y HE-4 ($N = 45$).

Tabla 10. Valores descriptivos de los marcadores tumorales (pmol/L).

Marcador tumoral	N	Mín.	Máx.	Media	Md	DT
CA 125	324	1,50	8083,00	217,05	30,05	783,92
CA 19.9	301	0,80	5891,00	112,40	11,00	526,73
CEA	275	0,00	368,00	6,67	1,60	32,62
CA 15.3	144	1,00	289,00	26,02	16,70	36,48
AFP	96	0,10	34,50	3,17	2,00	4,39
BHCG	22	0,00	20,00	1,82	0,00	4,44
HE-4	45	9,50	4522,00	217,52	82,00	665,84

Mín. y Máx. = valores mínimo y máximo, respectivamente. Md = mediana. DT = desviación típica.

La Tabla 11 presenta los resultados de aplicar el algoritmo diagnóstico ROMA que, mediante la combinación de los marcadores tumorales CA 125 y HE-4 y teniendo en cuenta el estado pre- o postmenopáusico de las pacientes, permite clasificar a éstas según presenten alto o bajo riesgo de sufrir cáncer ovárico epitelial. Como muestra la Tabla 11, el criterio diagnóstico ROMA se realizó sólo en 14 pacientes, de las cuales el 51,4% de ellas presentó bajo riesgo de cáncer ovárico epitelial, frente a un 48,6% que presentó alto riesgo. La Tabla 11 también presenta cómo se distribuyeron, dentro de las categorías de bajo y alto riesgo, las pacientes según su condición de pre- o postmenopáusica.

Tabla 11. Clasificación diagnóstica según el criterio ROMA ($N = 14$).

Variable	Frec.	%
Bajo riesgo de cáncer ovárico epitelial:	8	51,4
Premenopáusica	6	75,0
Postmenopáusica	2	25,0
Alto riesgo de cáncer ovárico epitelial:	6	48,6
Premenopáusica	2	33,3
Postmenopáusica	4	66,7

En pacientes premenopáusicas, valores ROMA $\geq 13,1$ % indican alto riesgo de cáncer ovárico epitelial, mientras que valores ROMA $< 13,1$ % indican bajo riesgo. En pacientes postmenopáusicas, valores ROMA $\geq 27,7\%$ indican alto riesgo, mientras que valores ROMA $< 27,7\%$ indican bajo riesgo.

5.3. HALLAZGOS POSTQUIRÚRGICOS

El tamaño de las tumoraciones según la anatomía patológica definitiva, teniendo en cuenta el diámetro mayor, osciló entre 10,5 y 560 mm, con una media igual a 103,3 mm (DT = 63,61 mm). La Figura 16 presenta un histograma que describe la distribución del tamaño de las tumoraciones analizadas tras la cirugía.

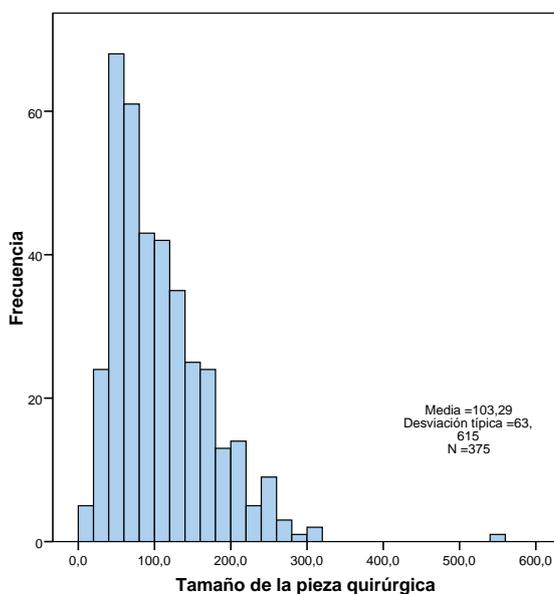


Figura 16. Histograma del tamaño de la pieza quirúrgica.

La Tabla 12 presenta los resultados histológicos de la biopsia intraoperatoria y de la anatomía patológica definitiva. Las categorías diagnósticas ofrecidas por la biopsia intraoperatoria fueron: benigno, maligno, borderline y metástasis. Se observó un resultado de benignidad en más de la mitad de las biopsias efectuadas (56,8%), frente a un 28,8% de diagnósticos de malignidad, junto al 2,1% de resultados de metástasis, suponen un 30,9% de diagnósticos malignos. Por otra parte, el 12% de resultados recibieron la categoría diagnóstica de borderline.

La anatomía patológica definitiva, considerada el “gold standard”, presentó las categorías diagnósticas benigno, maligno, borderline y metástasis. En el 56,3% de los casos el resultado fue de benignidad, maligno en el 32% que, junto con el 2,1% de resultados de metástasis, supuso un total de 34,1% diagnósticos de malignidad. Se observó también un 9,6% de diagnósticos borderline.

Tabla 12. Resultados histopatológicos de las tumoraciones de ovario

Variable	Frec.	%
Biopsia intraoperatoria – ovario 1:		
Benigno	213	56,8
Maligno	108	28,8
Borderline	45	12,0
Metástasis	8	2,1
Biopsia intraoperatoria – ovario 2 (N = 43):		
Benigno	23	53,5
Maligno	13	30,2
Borderline	7	16,3
Metástasis	0	0,0
Anatomía patológica definitiva – ovario 1:		
Benigno	211	56,3
Maligno	120	32,0
Borderline	36	9,6
Metástasis	8	2,1
Anatomía patológica definitiva–ovario 2 (N = 42):		
Benigno	22	52,4
Maligno	16	38,1
Borderline	4	9,5
Metástasis	0	0,0

Clasificación histopatológica de las tumoraciones-ovario 1:		
Tumores epiteliales-estroma	231	61,6
Tumores cordones sexuales-estroma	52	13,9
Tumores de las células germinales	35	9,3
Tumores metastatizantes	11	2,9
Otros	4	1,1
Endometriosis	42	11,2
Clasificación histopatológica de las tumoraciones-ovario 2 (N = 24):		
Tumores epiteliales-estroma	16	66,7
Tumores cordones sexuales-estroma	2	8,3
Tumores de las células germinales	2	8,3
Tumores metastatizantes	1	4,2
Endometriosis	3	12,5
Estadíaaje de las tumoraciones malignas (N = 135):		
Estadio I	76	56,3
Estadio II	27	20,0
Estadio III	31	23,0
Estadio IV	1	0,7

La Tabla 12 también muestra los resultados del análisis histopatológico de las tumoraciones, indicando que el tipo más frecuente de tumoraciones fueron los tumores epiteliales-estroma (61,6%), seguidos de los tumores de los cordones sexuales-estroma (13,9%) y la endometriosis (11,2%). En lo que respecta al estadio de las tumoraciones malignas, el 56,3% se encontraban en el Estadio I, el 20% en el Estadio II, el 23% en el Estadio III y el 0,7% en el Estadio IV.

La Tabla 13 presenta una descripción más detallada en relación a la clasificación histopatológica de las tumoraciones (la Tabla 14 presenta también dicha clasificación cuando hubo bilateralidad). Dentro de los tumores epiteliales-estroma, los subtipos más frecuentes fueron los serosos (52,4%), los mucinosos (22,9%) y los endometrioides (15,2%). En los tumores de los cordones sexuales-estroma, los subtipos más frecuentes fueron los fibromas (61,5%) y los fibro-tecoma (19,2%). El subtipo de tumores de las células germinales más frecuente fue el teratoma quístico benigno/maduro (77,1%). Dentro de los tumores metastatizantes, los más frecuentes fueron el tumor de Krukenberg (36,4%) y el de colon (27,3%).

Tabla 13. Clasificación histopatológica de las tumoraciones en Ovario 1

Variable	Frec.	%
0. Tumores epiteliales-estroma ($N = 231$):		
0. Serosos	121	52,4
1. Mucinosos	53	22,9
2. Endometrioides	35	15,2
3. Células claras	18	7,8
4. Tumor de Brenner	4	1,7
1. Tumores de los cordones sexuales-estroma ($N = 52$):		
0. Células de granulosa	8	15,4
1. Tecoma	1	1,9
2. Fibroma	32	61,5
3. Fibro-Tecoma	10	19,2
4. Otros: Androblastomas, ginandroblastomas	1	1,9
2. Tumores de las células germinales ($N = 35$):		
0. Teratoma quístico benigno/maduro	27	77,1
1. Teratoma inmaduro	3	8,6
2. Estruma ovárico	2	5,7
3. Disgerminoma	1	2,9
4. Tumor del seno endodérmico	2	5,7
3. Tumores metastatizantes ($N = 11$):		
0. Mama	1	9,1
1. Endometrio	1	9,1
2. Linfomas	1	9,1
3. Tumor Krukenberg	4	36,4
4. Hígado	1	9,1
5. Colon	3	27,3
4. Otros ($N = 4$):		
0. Tumores paraovario	1	25,0
1. Carcinoma tubárico	3	75,0
5. Endometriosis	42	11,2

Tabla 14. Clasificación histopatológica de las tumoraciones en Ovario 2

Variable	Frec.	%
0. Tumores epiteliales-estroma ($N = 16$):	16	66,7
0. Serosos	13	81,3
1. Mucinosos	1	6,3
2. Endometrioides	1	6,3
3. Células claras	1	6,3
1. Tumores cordones sexuales-estroma ($N = 2$):	2	8,3
2. Fibroma	2	100
2. Tumores de las células germinales ($N = 2$):	2	8,3
0. Teratoma quístico benigno/maduro	2	100
3. Endometriosis	3	12,5

Una descripción más detallada de las tumoraciones malignas, se muestra en la Tabla 15, en la que aparece la estadificación del cáncer de ovario. Dentro del Estadio I, el 72,4% de los tumores se situaron en el Estadio A y el 23,7% en el Estadio C. Dentro del Estadio II, casi la mitad de las tumoraciones se situaron en el Estadio A (42,3%), seguidas del Estadio B (38,5%). Por último, dentro del Estadio III la mayoría de las tumoraciones se encontraban en Estadio C (71%), seguidas del Estadio B (22,6%).

Tabla 15. Estadificación de las tumoraciones malignas.

Variable	Frec.	%
ESTADIO I ($N = 76$):	76	56,3
Estadio A	55	72,4
Estadio B	3	3,9
Estadio C	8	23,7
ESTADIO II ($N = 27$):	27	20,0
Estadio A	11	42,3
Estadio B	10	38,5
Estadio C	5	19,2
ESTADIO III ($N = 31$):	31	23,0
Estadio A	2	6,5
Estadio B	7	22,6
Estadio C	22	71,0
ESTADIO IV:	1	0,7

Se presentan a continuación los resultados de una serie de análisis dirigidos a investigar cómo se distribuyeron las diferentes variables analizadas de las pacientes en función del resultado de la anatomía patológica definitiva. En primer lugar, la Tabla 16 presenta la distribución de las edades de las pacientes según el resultado anatómico-patológico. Se observan diferencias estadísticamente significativas entre las edades medias según el diagnóstico anatómico-patológico, $F(3, 371) = 3,158$, $p = .025$. Las pacientes con tumoraciones malignas presentaron la edad media más alta (media = 52,41 años), mientras que las que recibieron un diagnóstico borderline presentaron la edad media más baja (media = 44,64 años). Las pruebas de comparaciones a posteriori mediante el procedimiento de Tukey indican la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las edades medias de estos dos grupos de pacientes ($p = .045$), no habiendo diferencias significativas entre el resto de edades medias.

Tabla 16. Distribución de las edades de las pacientes según el diagnóstico de la anatomía patológica definitiva.

Edad (años)	Diagnóstico según anatomía patológica definitiva			
	Benigno	Maligno	Borderline	Metástasis
Media	47,94	52,41	44,64	49,25
<i>DT</i>	16,38	14,64	14,78	12,22
<i>N</i>	211	120	36	8

DT = desviación típica. *N* = tamaño de la muestra. a Las medias que van acompañadas del superíndice 'a' son estadísticamente diferentes entre sí, según el resultado de la prueba de Tukey de comparaciones a posteriori ($p < .05$).

La Tabla 17 presenta la distribución de los antecedentes oncológicos personales de las pacientes según el diagnóstico anatómico-patológico. En las pacientes con diagnóstico de benignidad, el 89,1% no presentaban antecedentes oncológicos, mientras que un 6,6% de estas pacientes tenían antecedentes de cáncer de mama. En el grupo de pacientes con diagnóstico de malignidad, entre un 2,5% y un 3,3% presentaron antecedentes personales de cáncer de ovario, mama y endometrio, el 5% de neoplasias no ginecológicas. De las pacientes con diagnóstico borderline, el 8,3% presentaron antecedentes de cáncer de mama, el 5,6% cáncer de ovario y el 2,8% de otras neoplasias no ginecológicas. En cuanto a las pacientes con diagnóstico de metástasis, el 25% tenían antecedentes oncológicos no ginecológicos.

Tabla 17. Antecedentes personales (oncológicos) en función del resultado de la anatomía patológica definitiva.

Antecedentes personales	Anatomía patológica definitiva				Totales
	Benigno	Maligno	Borderline	Metástasis	
Sin antecedentes	188(89,1%)	104(86,7%)	30(83,3%)	6(75%)	328(87,5%)
Cáncer de ovario	1 (0,5%)	3(2,5%)	2(5,6%)	0(0%)	6(1,6%)
Cáncer de mama	14(6,6%)	4(3,3%)	3(8,3%)	0(0%)	21(5,6%)
Cáncer endometrio	1(0,5%)	3(2,5%)	0(0%)	0(0%)	4(1,1%)
Otros (no ginecol.)	7(3,3%)	6(5%)	1(2,8%)	2(25%)	16(4,3%)
Totales	211(100%)	120(100%)	36(100%)	8(100%)	375(100%)

La Tabla 18 muestra la frecuencia de antecedentes oncológicos familiares según el diagnóstico anatomo-patológico. Las pacientes con tumoraciones benignas, no presentaron, en su mayoría, (81,5%) antecedentes familiares oncológicos, frente al 6,6% que referían antecedentes familiares de cáncer de mama y el 9,5% antecedentes oncológicos no ginecológicos. En el grupo de pacientes con diagnóstico de malignidad, el 13,3% tenían antecedentes familiares de cáncer de mama y otro 13,3% de otros cánceres no ginecológicos. En lo que se refiere a las pacientes con diagnóstico borderline, el 8,3% tenían antecedentes familiares de cáncer de mama y el 16,7% otros no ginecológicos. En cuanto a las pacientes con diagnóstico de metástasis, el 12,5% refería antecedentes familiares de cáncer de ovario.

Tabla 18. Antecedentes familiares (oncológicos) en función del resultado de la anatomía patológica definitiva.

Antecedentes familiares	Anatomía patológica definitiva				Totales
	Benigno	Maligno	Borderline	Metástasis	
Sin antecedentes	172(81,5%)	81(67,5%)	27(75%)	7(87,5%)	287(76,5%)
Cáncer de ovario	3(1,4%)	4(3,3%)	0(0%)	1(12,5%)	8(2,1%)
Cáncer de mama	14(6,6%)	16(13,3%)	3(8,3%)	0(0%)	33(8,8%)
Cáncer endometrio	2(0,9%)	3(2,5%)	0(0%)	0(0%)	5(1,3%)
Otros (no ginecol.)	20(9,5%)	16(13,3%)	6(16,7%)	0(0%)	42(11,2%)
Totales	211(100%)	120(100%)	36(100%)	8(100%)	375(100%)

La Tabla 19 presenta la distribución del diagnóstico anatómico-patológico según la paridad de las pacientes. Como puede observarse en dicha tabla, la frecuencia de pacientes con uno o más hijos, en las cuatro categorías diagnósticas de tumoración fueron muy similares: 63,5%, 68,3%, 66,7% y 62,5% para benigno, maligno, borderline y metástasis, respectivamente. De hecho, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre las cuatro categorías diagnósticas según la paridad, $\chi^2(3) = 0,844$, $p = .839$.

Tabla 19. Resultado de la anatomía patológica definitiva según la paridad de la paciente.

Paridad	Anatomía patológica definitiva				Totales
	Benigno	Maligno	Borderline	Metástasis	
Nulíparas	77(36,5%)	38(31,7%)	12(33,3%)	3(37,5%)	130(34,7%)
Múltiparas	134(63,5%)	82(68,3%)	24(66,7%)	5(62,5%)	245(65,3%)
Totales	211(100%)	120(100%)	36(100%)	8(100%)	375(100%)

La Tabla 20 muestra las frecuencias del estado menopáusico de las pacientes según el diagnóstico anatómico-patológico. Se observa en dicha tabla que los tumores malignos fueron igual de frecuentes en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas. Sin embargo, los tumores borderline, las tumoraciones metastásicas y los benignas fueron más frecuentes en premenopáusicas. Se observan diferencias estadísticamente significativas entre las cuatro categorías diagnósticas en cuanto al estado menopáusico de las pacientes, $\chi^2(3) = 9,255$, $p = .026$.

Tabla 20. Resultado de la anatomía patológica definitiva según el estado menopáusico de la paciente.

Estado Menopáusico	Anatomía patológica definitiva				Totales
	Benigno	Maligno	Borderline	Metástasis	
Premenopausia	126(59,7%)	60(50%)	28(77,8%)	5(62,5%)	219(58,4%)
Postmenopausia	85(40,3%)	60(50%)	8(22,2%)	3(37,5%)	156(41,6%)
Totales	211(100%)	120(100%)	36(100%)	8(100%)	375(100%)

La Tabla 21 muestra la distribución de los diferentes motivos de consulta principales, según el diagnóstico anatómico-patológico. El motivo principal de consulta

en todos los casos fue el dolor hipogástrico y/o abdominal. Aproximadamente un tercio de las pacientes con tumoraciones benignas y borderline se encontraban asintomáticas y el diagnóstico se estableció de forma casual. Las pacientes con tumoraciones metastásicas y borderline presentaron con mayor frecuencia distensión abdominal, así como episodios de metrorragia fueron más frecuentes en pacientes con tumoraciones malignas. Las pacientes con tumoraciones malignas fueron las que presentaron en mayor medida síntomas como astenia y mal estado general.

Tabla 21. Motivo principal de la consulta en función del resultado de la anatomía patológica definitiva.

Motivo de consulta principal	Anatomía patológica definitiva				Totales
	Benigno	Maligno	Borderline	Metástasis	
Asintomática (hallazgo casual)	62(29,4%)	20(16,7%)	10(27,8%)	1(12,5%)	93(24,8%)
Dolor hipogástrico / abdominal	108(51,2%)	62(51,7%)	17(47,2%)	5(62,5%)	192(51,2%)
Distensión abdominal	17(8,1%)	14(11,7%)	5(13,9%)	2(25%)	38(10,1%)
Metrorragia	19(9%)	17(14,2%)	2(5,6%)	0(0%)	38(10,1%)
Astenia, mal estado general	5(2,4%)	7(5,8%)	2(5,6%)	0(0%)	14(3,7%)
Totales	211(100%)	120(100%)	36(100%)	8(100%)	375(100%)

Se presentan a continuación los resultados del diagnóstico anatomo-patológico (benigno, maligno, borderline o metástasis) según la clasificación histológica de las tumoraciones. La Tabla 22 presenta una primera clasificación, en función de la cada estirpe tumoral. Como puede observarse en dicha tabla, en las pacientes con tumores benignos, el tipo histológico más frecuente correspondió con los tumores epiteliales (44,1%), seguidos de los tumores de los cordones sexuales y la endometriosis (un 19,9% cada una) y los tumores de las células germinales (14,7%). En las pacientes con diagnóstico de malignidad, se observó una preponderancia de los tumores epiteliales con un 85%, siendo minoritaria la frecuencia de otras estirpes. En las pacientes con diagnóstico borderline, todas ellas presentaron tumores epiteliales.

Tabla 22. Clasificación histopatológica en función del resultado de la anatomía patológica definitiva.

Clasificación histopatológica	Anatomía patológica definitiva				Totales
	Benigno	Maligno	Borderline	Metástasis	
0. Tumores epiteliales-estroma	93(44,1%)	102(85%)	36(100%)	0(0%)	231(61,6%)
1. Tumores cordones sexuales-estroma	42(19,9%)	10(8,3%)	0(0%)	0(0%)	52(13,9%)
2. Tumores de las células germinales	31(14,7%)	4(3,3%)	0(0%)	0(0%)	35(9,3%)
3. Tumores metastatizantes	0(0%)	3(2,5%)	0(0%)	8(100%)	11(2,9%)
4. Otros	3(1,4%)	1(0,8%)	0(0%)	0(0%)	4(1,1%)
5. Endometriosis	42(19,9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	42(11,2%)
Totales	211(100%)	120(100%)	36(100%)	8(100%)	375(100%)

La Tabla 23 presenta los resultados anatomo-patológicos para los tumores epiteliales y del estroma. En las pacientes con tumoraciones benignas, más de la mitad (61,3%) presentaron tumores serosos, seguidas de tumores mucinosos (33,3%), y siendo minoritaria la presencia de otros tumores. En las pacientes con tumoraciones malignas, los tumores serosos (37,3%) y endometrioides (32,4%) fueron los más frecuentes, seguidos de las células claras (17,6%) y los tumores mucinosos (11,8%). En las pacientes con diagnóstico borderline, el tipo de tumor más frecuente fue el de tumores serosos (72,2%), seguido de los tumores mucinosos (27,8%).

Tabla 23. Clasificación histopatológica de los tumores epiteliales-estroma en función del resultado de la anatomía patológica definitiva.

Clasificación histopatológica 2	Anatomía patológica definitiva				Totales
	Benigno	Maligno	Borderline	Metástasis	
0. Serosos	57(61,3%)	38(37,3%)	26(72,2%)	0(0%)	121(52,4%)
1. Mucinosos	31(33,3%)	12(11,8%)	10(27,8%)	0(0%)	53(22,9%)
2. Endometrioides	2(2,2%)	33(32,4%)	0(0%)	0(0%)	35(15,2%)
3. Células claras	0(0%)	18(17,6%)	0(0%)	0(0%)	18(7,8%)
5. Tumor de Brenner	3(3,2%)	1(1%)	0(0%)	0(0%)	4(1,7%)
Totales	93(100%)	102(100%)	36(100%)	0(0%)	231(100%)

La Tabla 24 presenta la distribución de los tumores de los cordones sexuales y del estroma según el diagnóstico anatómico-patológico. En las pacientes con diagnóstico benigno, los fibromas fueron los tumores más frecuentes (73,8%), seguidos de los fibro-tecomas (23,8%). En las pacientes con diagnóstico de malignidad, los tumores de las células de la granulosa fueron los más frecuentes (80%). No se observaron tumores de los cordones sexuales y estroma con diagnósticos borderline ni metástasis.

Tabla 24. Clasificación histopatológica de los tumores cordones sexuales-estroma en función del resultado de la anatomía patológica definitiva.

Clasificación histopatológica	Anatomía patológica definitiva				Totales
	Benigno	Maligno	Borderline	Metástasis	
0. Células de la granulosa	0(0%)	8(80%)	0(0%)	0(0%)	8(15,4%)
1. Tecoma	1(2,4%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(1,9%)
2. Fibroma	31(73,8%)	1(10%)	0(0%)	0(0%)	32(61,5%)
3. Fibro-Tecoma	10(23,8%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	10(19,2%)
6. Otros	0(0%)	1(10%)	0(0%)	0(0%)	1(1,9%)
Totales	42(100%)	10(100%)	0(0%)	0(0%)	52(100%)

La Tabla 25 muestra la clasificación histopatológica de los tumores de las células germinales según el diagnóstico anatómico-patológico. En las pacientes con diagnóstico de benigno, los tumores más frecuentes fueron los teratomas quísticos benignos/maduros (87,1%), seguidos a gran distancia, por los teratomas inmaduros y los tumores del Struma ovarii (6,5% cada uno). En las pacientes con diagnóstico de malignidad, la mitad presentaron tumores del seno endodérmico, seguidos de teratomas inmaduros y disgerminomas (25% cada uno). No se observaron tumores de las células germinales con diagnósticos borderline ni metástasis.

Tabla 25. Clasificación histopatológica de los tumores de las células germinales en función del resultado de la anatomía patológica definitiva.

Clasificación histopatológica	Anatomía patológica definitiva				Totales
	Benigno	Maligno	Borderline	Metástasis	
0. Teratoma quístico benigno/maduro	27(87,1%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	27(77,1%)
1. Teratoma inmaduro	2(6,5%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	3(8,6%)
3. Estruma ovárico	2(6,5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(5,7%)
4. Disgerminoma	0(0%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	1(2,9%)
5. Tumor del seno endodérmico	0(0%)	2(50%)	0(0%)	0(0%)	2(5,7%)
Totales	31(100%)	4(100%)	0(0%)	0(0%)	35(100%)

Una vez realizado el análisis descriptivo de la muestra, se procede a exponer los resultados de los objetivos planteados

5.4. PRECISIÓN DE LA BIOPSIA INTRAOPERATORIA

Para examinar el grado de concordancia de la biopsia intraoperatoria con la anatomía patológica (*gold standard*), se llevaron a cabo varios análisis estadísticos complementarios. Antes de realizar los análisis estadísticos, los cuatro posibles diagnósticos según anatomía patológica definitiva se reagruparon en tres categorías: benigno, maligno (unificando maligno y metástasis) y borderline. De esta forma, tanto el diagnóstico realizado con la biopsia intraoperatoria como la anatomía patológica presentaron tres resultados posibles: benigno, maligno y borderline.

La Tabla 26 presenta una tabla de contingencia en la que se puede apreciar la frecuencia con la que la biopsia intraoperatoria coincidió, o no, con el diagnóstico anatomo-patológico definitivo. Del total de los 375 casos, la biopsia intraoperatoria coincidió en su resultado en 350 casos, lo que supuso un porcentaje de acierto del 93,3%, repartido en un 55,2% de resultados benignos, un 29,9% de malignos y un 8,3% de borderline. Además, el coeficiente de acuerdo kappa de Cohen arrojó un valor de magnitud elevada y estadísticamente significativo, $\kappa = .881$ ($p < .001$), corroborando la excelente concordancia alcanzada por la biopsia intraoperatoria con el diagnóstico anatomo-patológico definitivo.

Para los casos benignos, la sensibilidad de la biopsia intraoperatoria fue del 98,1% ($207/211 = 0,981$), del 87,5% ($112/128 = 0,875$) para los casos malignos y del 86,1% ($31/36 = 0,861$) para los casos borderline.

Tabla 26. Resultados de la biopsia intraoperatoria y la anatomía patológica definitiva.

Biopsia intraoperatoria	Anatomía patológica definitiva			Totales
	Benigno	Maligno	Borderline	
Benigno	207 (55,2%)	3 (0,8%)	3 (0,8%)	213 (56,8%)
Maligno	3 (0,8%)	112 (29,9%)	2 (0,5%)	117 (31,2%)
Borderline	1 (0,3%)	13 (3,5%)	31 (8,3%)	45 (12%)
Totales	211 (56,3%)	128 (34,1%)	36 (9,6%)	375 (100%)

Para comprobar si los dos métodos diagnósticos presentaron porcentajes marginales similares de resultados, se aplicó la prueba de homogeneidad marginal de Stuart-Maxwell, que no alcanzó la significación estadística, $z = 1,151$, $p = .250$, indicando ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de los dos métodos diagnósticos para los casos benignos (56,8% y 56,3% para biopsia intraoperatoria y diagnóstico anatómo-patológico, respectivamente), malignos (31,2% y 34,1%) y borderline (12% y 9,6%).

A pesar de la elevada concordancia alcanzada (un 93,3%), se hizo evidente la existencia de resultados discrepantes entre los dos métodos diagnósticos (25 casos discordantes). Con objeto de comprobar si las discrepancias se distribuyeron de forma simétrica a lo largo de las tres posibles categorías diagnósticas, se aplicó la prueba de simetría de McNemar-Bowker, que arrojó un resultado estadísticamente significativo, $\chi^2(3) = 9,067$, $p = .028$. Este resultado significativo indicó la existencia de asimetría en el modo en que se distribuyeron las frecuencias de los casos discordantes entre los dos métodos diagnósticos. La inspección de la Tabla 26 permite identificar que la principal razón de tal asimetría se debe a una mayor frecuencia de casos diagnosticados como borderline con la biopsia intraoperatoria, que finalmente resultaron malignos por el diagnóstico anatómo-patológico (13 casos, 3,5%), frente a sólo 2 casos (0,5%) que recibieron un diagnóstico inverso. Así pues, la principal causa de error de la biopsia intraoperatoria se encontró en casos realmente malignos que fueron diagnosticados como borderline.

La inspección de la Tabla 26 también permite comprobar que, de los tres posibles diagnósticos, donde menos errores cometió la biopsia intraoperatoria fue en los

casos benignos, con sólo 4 errores (1,1%), de los que 3 fueron diagnosticados erróneamente como malignos y uno como borderline. El siguiente diagnóstico más preciso correspondió a los casos borderline, con sólo 5 errores (1,3%), de los que 3 fueron diagnosticados como benignos y 2 como malignos. La mayor frecuencia de errores de la biopsia intraoperatoria se dio en las tumoraciones malignas (16 casos o 4,3%), siendo 13 casos diagnosticados erróneamente como borderline y los 3 restantes como benignos.

De los diferentes errores cometidos por la biopsia intraoperatoria, los tres más graves fueron aquellos en los que ésta, diagnosticó como benignos casos realmente malignos o borderline (3 casos en cada tipo de error). Sin embargo, el error que más transcendencia clínica tuvo, fue aquel en el que la biopsia intraoperatoria estableció un diagnóstico de malignidad en casos realmente benignos (otros 3 casos). Un examen detallado de los resultados obtenidos en estos 9 casos se muestra en la Tabla 27, que recoge los diagnósticos realizados con la biopsia intraoperatoria, el diagnóstico anatómico-patológico definitivo, las clasificaciones histopatológicas de dichas tumoraciones, los diagnósticos ecográfico y clínico, mediante TAC y RMN y los diferentes marcadores tumorales.

Encontramos tres casos en los que la biopsia intraoperatoria clasificó de benignas tumoraciones que resultaron malignas (teratoma inmaduro y carcinoma de células claras). La ecografía emitió un diagnóstico sospechoso en dos de ellas, y en otra de benignidad. Sólo en uno de los casos, se realizó una TC que fue concordante con el diagnóstico definitivo. Salvo en un caso, que se obtuvo un valor de CA 125 ligeramente elevado, el resto obtuvieron valores normales.

Se evidenciaron 3 casos en los que la biopsia intraoperatoria clasificó de malignas tumoraciones que resultaron benignas (cistoadenoma seroso, cistoadenoma mucinoso y fibroma). Sólo en un caso se realizó TC que emitió un diagnóstico de malignidad. En dos de los casos, presentaron marcadores tumorales elevados (HE-4 y CA 125).

Por último, hubo tres tumoraciones borderline, que recibieron un diagnóstico intraoperatorio de benignidad (todas ellas cistoadenomas mucinosos). Se realizó TC en todos los casos, informando de malignidad en un caso y en los otros dos de benignidad. Los marcadores tumorales obtuvieron resultados dentro de los límites normales.

Tabla 27. Relación de casos discordantes del tipo Benigno-Maligno, Benigno-Borderline y Maligno-Benigno entre la biopsia intraoperatoria y la anatomía patológica definitiva, respectivamente.

Caso	Biopsia intraop.	Anatom. patológ.	Diagnóst. ecográf.	Diagnóst. clínico	TAC	CA 125	CA 19.9	CEA	CA 15.3	HE-4
1	0	1	2	0	.	16,0	7,0	1,0	10,0	.
2	0	1	2	2	1	71,0	15,0	5,1	.	.
3	0	1	0	2	.	18,0	6,0	1,9	19,0	.
4	0	2	1	1	0	16,0	278,0	.	17,3	.
5	0	2	2	2	1
6	0	2	1	1	0	6,0	8,0	1,1	14,0	.
7	1	0	1	1	1	190,0
8	1	0	0	0
9	1	0	2	1	.	7260,0	24,0	2,4	.	.

0 = Benigno. 1 = Maligno. 2 = Incierto/Borderline. En ninguno de estos 9 casos se aplicaron los marcadores tumorales AFP, BHCG ni ROMA, así como tampoco se utilizó el diagnóstico mediante RMN.

Con objeto de estimar la sensibilidad y la especificidad de la biopsia intraoperatoria en relación con la anatomía patológica definitiva, se agruparon las categorías diagnósticas de ambos métodos en dos: benigno y maligno (unificando maligno y borderline). Los resultados se muestran en las Tablas 28 y 29.

Tabla 28. Resultados de la sensibilidad y especificidad en la biopsia intraoperatoria.

Biopsia intraoperatoria	Anatomía patológica		Totales
	Benigno	Maligno	
Benigno	207 (98,1%)	6 (3,7%)	213 (56,8%)
Maligno	4 (1,9%)	158 (96,3%)	162 (43,2%)
Totales	211 (100%)	164 (100%)	375 (100%)

Como se puede observar en las Tablas 28 y 29, la biopsia intraoperatoria presentó una sensibilidad del 96,3%, indicando que este método diagnóstico identificó correctamente al 96,3% de los casos de malignidad. La especificidad fue del 98,1%, indicando que este método diagnóstico identificó correctamente como benignos al 98,1% de los casos que no presentaron tumoración maligna. La prevalencia de cáncer de ovario en la muestra fue del 43,7%. El valor predictivo positivo fue del 97,5%, indicando que con la biopsia intraoperatoria se obtuvo una probabilidad del 97,5% de que una paciente diagnosticada con resultado maligno con dicha prueba realmente tuviese un tumor maligno. El valor predictivo negativo fue del 97,2%, indicando que con este método diagnóstico la probabilidad de que una paciente que realmente no tiene un tumor maligno fuera diagnosticado con resultado benigno fue del 97,2%. Así mismo, la Tabla 29 indica que la razón de probabilidad de prueba positiva fue de 50,82, lo que supone que, en el grupo de pacientes con tumor maligno, la probabilidad de obtener un resultado maligno con la biopsia intraoperatoria fue 50,82 veces mayor que en las pacientes sin tumoración maligna. Por otra parte, la razón de probabilidad de prueba negativa fue de 0,037, lo que se puede interpretar afirmando que con la biopsia intraoperatoria un resultado benigno, es 27 veces ($1/0,037 = 27,0$) más probable en las pacientes sin tumor maligno que entre aquellas con tumoración maligna. Los intervalos de confianza al 95% para cada uno de estos indicadores se presentan en la Tabla 29.

Teniendo en cuenta que, para prevalencias superiores al 10%, como es el caso, razones de probabilidad de prueba positivas superiores a 10 junto con razones de probabilidad de prueba negativa inferiores a 0,1, se pueden considerar como clínicamente muy satisfactorias, puede afirmarse que, en efecto, la biopsia

intraoperatoria parece exhibir una excelente utilidad clínica desde el punto de vista de su validez para la detección de tumoraciones malignas.

Tabla 29. Indicadores de precisión del diagnóstico mediante biopsia intraoperatoria.

	Estimación puntual	IC al 95%	
		Li	Ls
Prevalencia	43,7%	38,7%	48,9%
Sensibilidad	96,3%	91,8%	98,5%
Especificidad	98,1%	94,9%	99,4%
Valor Predictivo Positivo	97,5%	93,4%	99,2%
Valor Predictivo Negativo	97,2%	93,7%	98,8%
Razón de Probabilidad de Prueba Positiva	50,82	19,24	134,21
Razón de Probabilidad de Prueba Negativa	0,037	0,017	0,082

Li y Ls = Límites confidenciales inferior y superior, respectivamente, del intervalo de confianza al 95% para cada estimación de la precisión.

En relación con este objetivo prioritario, interesa conocer cómo se distribuyó la clasificación histopatológica de las tumoraciones en función de la concordancia o discordancia entre el resultado de la biopsia intraoperatoria y el de la anatomía patológica definitiva. Con este propósito se determinó la frecuencia de cada clasificación histopatológica según la combinación de los tres resultados posibles de estos dos métodos diagnósticos: tumoraciones benignas, malignas y borderline. La combinación de los tres resultados de cada método diagnóstico da lugar a nueve combinaciones posibles y, para cada una de ellas, se determina la frecuencia de las diferentes clasificaciones histopatológicas (0, tumores epiteliales; 1, tumores de los cordones sexuales; 2, tumores de las células germinales; 3, tumores metastatizantes; 4, otros; 5, endometriosis). La Tabla 30 presenta las distribuciones de frecuencia. De los nueve resultados posibles de combinar los dos métodos diagnósticos, tres representan concordancia entre ellos (Benigno-Benigno; Maligno-Maligno e Borderline-Borderline), mientras que los seis restantes indican discordancias (Benigno-Maligno; Benigno-Borderline; Maligno-Benigno; Maligno-Borderline; Borderline-Benigno, e Borderline-Maligno).

Tabla 30. Clasificación histopatológica de las tumoraciones en función del resultado obtenido con la biopsia intraoperatoria y la anatomía patológica definitiva.

Biopsia intraop.	Anatomía patológica	Clasificación histopatológica primaria						Totales
		0	1	2	3	4	5	
Benigno	Benigno	90 (39%)	41 (78,8%)	31 (88,6%)	0 (0%)	3 (75%)	42 (100%)	207
Maligno	Maligno	88 (38,1%)	9 (17,3%)	3 (8,6%)	11 (100%)	1 (25%)	0 (0%)	112
Borderline	Borderline	31 (13,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	31
Benigno	Maligno	1 (0,4%)	1 (1,9%)	1 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3
Benigno	Borderline	3 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3
Maligno	Benigno	2 (0,9%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3
Maligno	Borderline	2 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2
Borderline	Benigno	1 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Borderline	Maligno	13 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	13
Totales		231 (100%)	52 (100%)	35 (100%)	11 (100%)	4 (100%)	42 (100%)	375 (100%)

Clasificación histopatológica: 0, Tumores epiteliales-estroma; 1, Tumores de los cordones sexuales-estroma; 2, Tumores de las células germinales; 3, Tumores metastatizantes; 4, Otros; 5, Endometriosis.

Como se aprecia en la Tabla 30, los tumores epiteliales y del estroma fueron los más frecuentes. Este tipo de tumores fueron clasificados de forma coincidente por los dos métodos diagnósticos en el 90,5% de las ocasiones. La discordancia más frecuente estuvo presente en 13 casos (5,6%) que fueron clasificados como borderline por la biopsia intraoperatoria y como malignos por la anatomía patológica.

La Tabla 31 presenta la distribución de los tumores epiteliales, según la concordancia o discordancia entre los dos métodos diagnósticos. Más de la mitad de este tipo de tumores fueron de tipo seroso (121 casos, 52,4%), detectándose un 6,5% de casos discordantes entre los dos diagnósticos. El tipo de discordancias más frecuente se dio entre el resultado borderline con la biopsia intraoperatoria y resultado maligno con la anatomía patológica (5 casos, 4,1%).

Tabla 31. Clasificación histopatológica de los tumores epiteliales-estroma en función del resultado obtenido con la biopsia intraoperatoria y la anatomía patológica definitiva.

Biopsia intraop.	Anatomía patológica	Clasificación histopatológica secundaria					Totales
		0	1	2	3	5	
Benigno	Benigno	55 (45,5%)	30 (56,6%)	2 (5,7%)	0 (0%)	3 (75%)	90
Maligno	Maligno	33 (27,3%)	9 (17%)	31 (88,6%)	15 (83,3%)	0 (0%)	88
Borderline	Borderline	25 (20,7%)	6 (11,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	31
Benigno	Maligno	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,6%)	0 (0%)	1
Benigno	Borderline	0 (0%)	3 (5,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3
Maligno	Benigno	1 (0,8%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2
Maligno	Borderline	1 (0,8%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2
Borderline	Benigno	1 (0,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Borderline	Maligno	5 (4,1%)	3 (5,7%)	2 (5,7%)	2 (11,1%)	1 (25%)	13
Totales		121 (100%)	53 (100%)	35 (100%)	18 (100%)	4 (100%)	231 (100%)

Clasificación histopatológica secundaria: 0, Serosos; 1, Mucinosos; 2, Endometrioides; 3, Células claras; 5, Tumor de Brenner.

Después de los tumores serosos, los más frecuentes fueron los mucinosos (53 casos, 22,9%). Se observó en este caso, un 15,1% de discordancias entre los dos métodos diagnósticos, siendo los más frecuentes los resultados Benigno-Borderline (3 casos, 5,7%) e Borderline-Maligno (3 casos, 5,7%) para la biopsia intraoperatoria y la anatomía patológica definitiva, respectivamente. Los tumores endometrioides se presentaron en 35 casos (15,1%), observándose sólo dos casos discordantes (5,7%). Se diagnosticaron 18 casos de tumores de células claras (7,8%), observándose 3 casos discordantes, 2 de ellos para la combinación Borderline-Maligno (11,1%) y el tercero Benigno-Maligno (5,6%).

Los tumores de los cordones sexuales y del estroma se clasificaron de forma concordante en el 96,1% de las ocasiones, con sólo dos casos discordantes (un caso diagnosticado como Benigno-Maligno y otro como Maligno-Benigno para la biopsia intraoperatoria y la anatomía patológica, respectivamente). De los 52 casos registrados más de la mitad fueron fibromas (32 casos, 61,5%). Se observaron tan sólo 2 discordancias (3,8%) entre los dos métodos diagnósticos. La Tabla 32 muestra los dos casos discordantes, uno de ellos se dio en la combinación Benigno-Maligno y el otro en la combinación inversa, Maligno-Benigno. En ambos casos, el diagnóstico definitivo fue de fibroma.

Tabla 32. Clasificación histopatológica de los tumores cordones sexuales-estroma en función del resultado obtenido con la biopsia intraoperatoria y la anatomía patológica definitiva.

Biopsia intraop.	Anatomía patológica	Clasificación histopatológica secundaria					Totales
		0	1	2	3	6	
Benigno	Benigno	0 (0%)	1 (100%)	30 (93,8%)	10 (100%)	0 (0%)	41
Maligno	Maligno	8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	9
Borderline	Borderline	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Benigno	Maligno	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Benigno	Borderline	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Maligno	Benigno	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Maligno	Borderline	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Borderline	Benigno	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Borderline	Maligno	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Totales		8 (100%)	1 (100%)	32 (100%)	10 (100%)	1 (100%)	52 (100%)

Clasificación histopatológica secundaria: 0, Células de la granulosa; 1, Tecoma; 2, Fibroma; 3, Fibro-Tecoma; 6, Otros (androblastomas, ginandroblastomas).

Los tumores de las células germinales se clasificaron de forma concordante por los dos métodos diagnósticos en el 97,2% de las ocasiones. De los 35 casos registrados, tan sólo se observó un caso discordante entre la biopsia intraoperatoria y la anatomía patológica (2,9%), como se muestra en la Tabla 33. En concreto, este caso discordante fue del tipo Benigno-Maligno, y se correspondió con un teratoma inmaduro. La mayoría de los casos concordantes se correspondieron fundamentalmente con teratomas quísticos benignos/maduros.

Tabla 33. Clasificación histopatológica de los tumores de las células germinales en función del resultado obtenido con biopsia intraoperatoria y la anatomía patológica.

Biopsia intraop.	Anatomía patológica	Clasificación histopatológica secundaria					Totales
		0	1	3	4	5	
Benigno	Benigno	27 (100%)	2 (66,7%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	31
Maligno	Maligno	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	2 (100%)	3
Borderline	Borderline	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Benigno	Maligno	0 (0%)	1 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Benigno	Borderline	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Maligno	Benigno	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Maligno	Borderline	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Borderline	Benigno	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Borderline	Maligno	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Totales		27 (100%)	3 (100%)	2 (100%)	1 (100%)	2 (100%)	35 (100%)

Clasificación histopatológica secundaria: 0, Teratoma quístico benigno/maduro; 1, Teratoma inmaduro; 3, Estruma ovárico; 4, Disgerminoma; 5, Tumor del seno endodérmico.

En el resto de tumoraciones (endometriosis y tumores metastásicos) no se produjo ninguna discordancia entre las clasificaciones de la biopsia intraoperatoria y la anatomía patológica. En lo que respecta a los 11 casos clasificados como tumores metastásicos, se detectaron cuatro tumoraciones metastásicas de tumores de Krukenberg, tres de cáncer de colon, una de mama, linfoma y otra hepática.

Por último, los 4 casos identificados como tumoraciones de origen tubárico o Trompas de Falopio, recibieron diagnósticos coincidentes con la biopsia intraoperatoria y la anatomía patológica. El único caso maligno se correspondió con un carcinoma tubárico.

5.5 PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA ECOGRÁFICO

El segundo objetivo de esta investigación fue determinar la precisión diagnóstica de la ecografía en comparación con la anatomía patológica (*gold standard*). Con este propósito se llevaron a cabo los mismos análisis estadísticos que para el análisis de la precisión diagnóstica de la biopsia intraoperatoria. En primer lugar, se examinó la

concordancia entre los dos métodos diagnósticos tomando los tres resultados posibles en cada método: probablemente benigno, probablemente maligno y diagnóstico incierto, para el diagnóstico ecográfico, y resultado benigno, maligno y borderline, para la anatomía patológica definitiva.

La Tabla 34 presenta las frecuencias resultantes de cruzar los dos métodos diagnósticos sobre la muestra de 375 pacientes. El diagnóstico ecográfico coincidió en su resultado con la anatomía patológica en 231 casos, suponiendo un porcentaje de acierto del 61,6%, repartido este porcentaje en un 32,5% de tumoraciones benignas, un 24,5% malignas y un 4,5% de tumoraciones borderline. El coeficiente de acuerdo kappa de Cohen arrojó un valor de magnitud moderada, aunque estadísticamente significativo, $\kappa = .406$ ($p < .001$). Para los casos benignos, la sensibilidad del diagnóstico ecográfico fue del 57,8% ($122/211 = 0,578$), del 71,9% ($92/128 = 0,719$) para los casos malignos y del 47,2% ($17/36 = 0,472$) para los casos borderline.

Tabla 34. Resultados del diagnóstico ecográfico y la anatomía patológica definitiva.

Diagnóstico ecográfico	Anatomía patológica definitiva			Totales
	Benigno	Maligno	Borderline	
Probablemente Benigno	122 (32,5%)	11 (2,9%)	8 (2,1%)	141 (37,6%)
Probablemente Maligno	23 (6,1%)	92 (24,5%)	11 (2,9%)	126 (33,6%)
Diagnóstico Incierto	66 (17,6%)	25 (6,7%)	17 (4,5%)	108 (28,8%)
Totales	211 (56,3%)	128 (34,1%)	36 (9,6%)	375 (100%)

Para comprobar si los dos métodos diagnósticos presentaron porcentajes marginales similares de resultados, se aplicó la prueba de homogeneidad marginal de Stuart-Maxwell, que alcanzó un resultado estadísticamente significativo, $z = 7,422$, $p < .001$. Este resultado indicó la presencia de porcentajes marginales significativamente diferentes entre los dos métodos diagnósticos. La inspección de la Tabla 34 revela que la principal causa de estas discrepancias se dio en los diagnósticos benignos y borderline. Así, el diagnóstico ecográfico identificó un 37,6% de resultados probablemente benignos frente al 56,3% identificado con la anatomía patológica; y en cuanto a los diagnósticos inciertos, contrasta el 28,8% obtenido con la ecografía frente al escaso 9,6% de diagnóstico borderline por la anatomía patológica.

La moderada concordancia observada entre la ecografía y la anatomía patológica puso de manifiesto la existencia de un elevado porcentaje de resultados discrepantes (144 casos, ó el 38,4%). Con objeto de comprobar si las discrepancias se distribuyeron de forma simétrica a lo largo de las tres posibles categorías de respuesta, se aplicó la prueba de simetría de McNemar-Bowker, que arrojó un resultado estadísticamente significativo, $\chi^2(3) = 55,139$, $p < .001$. Este resultado significativo indicó la existencia de asimetría en el modo en que se distribuyeron las frecuencias de los casos discordantes entre los dos métodos diagnósticos. La inspección de la Tabla 34 permite identificar que la principal razón de tal asimetría se debió a una mayor frecuencia de casos diagnosticados como inciertos con la ecografía, que resultaron benignos según el diagnóstico anatómico-patológico (66 casos, 17,6%), frente a un escaso porcentaje de casos inversos, es decir, casos diagnosticados como borderline por la anatomía patológica y como probablemente benignos por la ecografía (8 casos, 2,1%). Así mismo, se observó un 6,1% (23 casos) en los que pacientes con resultado de benignidad según la anatomía patológica, fueron clasificados como probablemente malignos por la ecografía, frente a un porcentaje claramente menor en la combinación inversa (11 casos, 2,9%), es decir, casos realmente malignos que fueron clasificados como probablemente benignos por la ecografía. Así también, se observó una clara asimetría en la frecuencia de tumores malignos que fueron clasificados como inciertos por la ecografía (25 casos, 6,7%), frente a un porcentaje inferior en la combinación inversa, es decir, casos clasificados como borderline por la anatomía patológica que obtuvieron resultado probablemente maligno por la ecografía (11 casos, 2,9%).

La inspección de la Tabla 34 también permite comprobar que, de los tres posibles diagnósticos, donde menos errores cometió la ecografía, fue en las tumoraciones benignas (19 errores, 5,1%). El siguiente diagnóstico más preciso correspondió a los tumores malignos (34 errores, 9,1%), mientras que la mayor frecuencia de errores se dio en las tumoraciones catalogadas como inciertas por ecografía, con 91 casos, de las cuales, la mayoría fueron resultaron benignas en la anatomía patológica definitiva (66 casos, 17,6%).

Con objeto de estimar la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico de sospecha ecográfico en relación con la anatomía patológica definitiva, se agruparon las categorías diagnósticas de ambos métodos en dos: benigno y maligno (unificando maligno e incierto para la ecografía, o maligno y borderline para la anatomía patológica). Los resultados se muestran en las Tablas 35 y 36.

Tabla 35. Resultados de la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de sospecha ecográfico.

Diagnóstico ecográfico	Anatomía patológica		Totales
	Benigno	Maligno	
Benigno	122 (57,8%)	19 (11,6%)	141 (37,6%)
Maligno	89 (42,2%)	145 (88,4%)	234 (62,4%)
Totales	211 (100%)	164 (100%)	375 (100%)

Como se puede observar en la Tabla 34 (véase también la Tabla 36), la ecografía alcanzó una sensibilidad del 88,4% y una especificidad del 57,8%. La tasa de falsos positivos fue del 42,2% y de falsos negativos del 11,6%. indicando que este método diagnóstico es capaz de identificar correctamente al 88,4% de los casos de los tumores malignos.

Como se muestra en la Tabla 36, el valor predictivo positivo del diagnóstico de sospecha ecográfico fue del 62% y el valor predictivo negativo del 86,5%. Así mismo, la Tabla 36 indica que la razón de probabilidad de prueba positiva fue de 2,096 y la razón de lo que supone que, en el grupo de pacientes con tumor maligno, la probabilidad de obtener un resultado maligno con la ecografía fue sólo 2,096 veces mayor que en las pacientes sin tumoración maligna. Por otra parte, la razón de probabilidad de prueba negativa fue de 0,200, lo que indica que con la ecografía un resultado benigno es 5 veces ($1/0,200 = 5$) más probable en las pacientes sin tumor maligno que entre aquéllos con tumoración maligna. La Tabla 36 también recoge los intervalos de confianza al 95% para cada uno de estos indicadores.

Tabla 36. Indicadores de precisión del diagnóstico mediante ecografía.

	Estimación puntual	IC al 95%	
		Li	Ls
Prevalencia	43,7%	38,7%	48,9%
Sensibilidad	88,4%	82,3%	92,7%
Especificidad	57,8%	50,8%	64,5%
Valor Predictivo Positivo	62%	55,4%	68,1%
Valor Predictivo Negativo	86,5%	79,5%	91,5%
Razón de Probabilidad de Prueba Positiva	2,096	1,773	2,478
Razón de Probabilidad de Prueba Negativa	0,200	0,130	0,308

Li y Ls = Límites confidenciales inferior y superior, respectivamente, del intervalo de confianza al 95% para cada estimación de la precisión.

Del mismo que se hizo con la biopsia intraoperatoria, para el diagnóstico de sospecha ecográfico se examina la distribución de las clasificaciones histopatológicas de

las tumoraciones en función de la concordancia o discordancia entre el resultado de la ecografía y el de la anatomía patológica definitiva. La Tabla 37 presenta los resultados.

Tabla 37. Clasificación histopatológica de los tumores en función del resultado obtenido con el diagnóstico de sospecha ecográfico y la anatomía patológica definitiva.

Diagnóst. ecográfico	Anatomía patológica	Clasificación histopatológica primaria						Totales
		0	1	2	3	4	5	
Benigno	Benigno	53 (22,9%)	20 (38,5%)	21 (60%)	0 (0%)	2 (50%)	26 (61,9%)	122
Maligno	Maligno	77 (33,3%)	6 (11,5%)	1 (2,9%)	8 (72,7%)	0 (0%)	0 (0%)	92
Incierto	Borderline	17 (7,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	17
Benigno	Maligno	8 (3,5%)	1 (1,9%)	1 (2,9%)	1 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)	11
Benigno	Borderline	8 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8
Maligno	Benigno	14 (6,1%)	3 (5,8%)	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (25%)	4 (9,5%)	23
Maligno	Borderline	11 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	11
Incierto	Benigno	26 (11,3%)	19 (36,5%)	9 (25,7%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (28,6%)	66
Incierto	Maligno	17 (7,4%)	3 (5,8%)	2 (5,7%)	2 (18,2%)	1 (25%)	0 (0%)	25
Totales		231 (100%)	52 (100%)	35 (100%)	11 (100%)	4 (100%)	42 (100%)	375 (100%)

Clasificación histopatológica primaria: 0, Tumores epiteliales-estroma; 1, Tumores cordones sexuales-estroma; 2, Tumores de las células germinales; 3, Tumores metastatizantes; 4, Otros; 5, Endometriosis.

Los tumores epiteliales y del estroma fueron clasificados de forma concordante por los dos métodos en el 63,6%. La discordancia más frecuente entre la ecografía y la anatomía patológica en este tipo de tumor tuvo lugar en tumoraciones que fueron catalogadas como inciertas por ecografía, que resultaron ser benignas.

La Tabla 38 presenta la distribución histopatológica de los tumores epiteliales según la concordancia o discordancia entre los dos métodos diagnósticos. Los tumores serosos fueron clasificados de forma concordante entre los dos métodos diagnósticos en el 65,3% de los casos. La discordancia más frecuente para este tipo de tumor se dio con la combinación Incierto-Benigno, con 17 casos (14%). El resto de resultados discordantes se repartieron equitativamente.

Tabla 38. Clasificación histopatológica de los tumores epiteliales-estroma en función del resultado obtenido con el diagnóstico de sospecha ecográfico y la anatomía patológica definitiva.

Diagnóst. ecográfico	Anatomía patológica	Clasificación histopatológica secundaria					Totales
		0	1	2	3	5	
Benigno	Benigno	34 (28,1%)	17 (32,1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)	53
Maligno	Maligno	30 (24,8%)	9 (17%)	23 (65,7%)	15 (83,3%)	0 (0%)	77
Incierto	Borderline	15 (12,4%)	2 (3,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	17
Benigno	Maligno	3 (2,5%)	1 (1,9%)	3 (8,6%)	1 (5,6%)	0 (0%)	8
Benigno	Borderline	6 (5%)	2 (3,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8
Maligno	Benigno	6 (5%)	5 (9,4%)	2 (5,7%)	0 (0%)	1 (25%)	14
Maligno	Borderline	5 (4,1%)	6 (11,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	11
Incierto	Benigno	17 (14%)	9 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	26
Incierto	Maligno	5 (4,1%)	2 (3,8%)	7 (20%)	2 (11,1%)	1 (25%)	17
Totales		121 (100%)	53 (100%)	35 (100%)	18 (100%)	4 (100%)	231 (100%)

Clasificación histopatológica secundaria: 0, Serosos; 1, Mucinosos; 2, Endometrioides; 3, Células claras; 5, Tumor de Brenner.

Los tumores mucinosos se clasificaron de forma concordante por los dos métodos diagnósticos en el 52,9% de las ocasiones. Nuevamente, la discordancia más frecuente fue del tipo Incierto-Benigno, con 9 casos (17%).

Los tumores endometrioides se clasificaron de forma concordante por ambos métodos diagnósticos en el 65,7% de las ocasiones. La discordancia más frecuente fue del tipo Incierto-Maligno, con 7 casos (20%).

Los tumores de células claras se clasificaron de forma concordante por los dos métodos diagnósticos en el 83,3% de las ocasiones (15 casos). Tan sólo se observaron 3 discordancias: 2 de ellas del tipo Incierto-Maligno (11,1%) y una del tipo Benigno-Maligno (5,6%).

En 4 ocasiones se detectaron tumores de Brenner. La mitad de ellas fueron clasificados de forma discordante, un caso del tipo Maligno-Benigno y otro del tipo Incierto-Maligno.

Los tumores de los cordones sexuales y del estroma se clasificaron de forma concordante en el 50% de las ocasiones. Al igual que con los tumores epiteliales, las discordancias más frecuentes entre los dos métodos diagnósticos fueron las del tipo Incierto-Benigno, con 19 casos (36,5%).

La Tabla 39 presenta la distribución histopatológica de los tumores de los cordones sexuales según la concordancia o discordancia entre los dos métodos diagnósticos. Los fibromas fueron clasificados de forma discordante en el 53,1% de las ocasiones. La mayoría de los diagnósticos discordantes fueron del tipo Incierto-Benigno para la ecografía y la anatomía patológica, respectivamente, con un total de 14 casos (43,8%).

Tabla 39. Clasificación histopatológica de los tumores cordones sexuales-estroma en función del resultado obtenido con el diagnóstico de sospecha ecográfico y la anatomía patológica definitiva.

Diagnóst. ecográfico	Anatomía patológica	Clasificación histopatológica secundaria					Totales
		0	1	2	3	6	
Benigno	Benigno	0 (0%)	0 (0%)	15 (46,9%)	5 (50%)	0 (0%)	20
Maligno	Maligno	5 (62,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	6
Incierto	Borderline	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Benigno	Maligno	1 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Benigno	Borderline	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Maligno	Benigno	0 (0%)	0 (0%)	2 (6,3%)	1 (10%)	0 (0%)	3
Maligno	Borderline	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Incierto	Benigno	0 (0%)	1 (100%)	14 (43,8%)	4 (40%)	0 (0%)	19
Incierto	Maligno	2 (25%)	0 (0%)	1 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)	3
Totales		8 (100%)	1 (100%)	32 (100%)	10 (100%)	1 (100%)	52 (100%)

Clasificación histopatológica secundaria: 0, Células de la granulosa; 1, Tecoma; 2, Fibroma; 3, Fibro-Tecoma; 6, Otros (androblastomas, ginandroblastomas).

De los 10 fibro-Tecomas registrados, la mitad de ellos fueron clasificados de forma incorrecta por la ecografía. La discordancia más frecuente fue del tipo Incierto-Benigno, con 4 casos (40%).

De los 8 casos registrados de tumores de células de la granulosa, el 62,5% (5 casos) fue clasificado de forma concordante por los dos métodos diagnósticos (todos ellos como malignos). Los tres casos con diagnóstico discordante fueron del tipo Benigno-Maligno (1 caso) e Incierto-Maligno (2 casos).

Finalmente, se observó un diagnóstico de tecoma, que fue clasificado de forma discordante como Incierto-Benigno por la ecografía y la anatomía patológica, respectivamente.

Los tumores de las células germinales se clasificaron de forma concordante por los dos métodos diagnósticos en el 62,9% de las ocasiones. La discordancia más frecuente entre los dos métodos diagnósticos fue del tipo Incierto-Benigno, con 9 casos (25,7%).

La Tabla 40 presenta la distribución histopatológica de los tumores de las células germinales según la concordancia o discordancia entre los dos métodos diagnósticos. Los teratomas quísticos benignos/maduros se clasificaron de forma concordante por los dos métodos diagnósticos en el 70,4% de las ocasiones. Las únicas discordancias registradas fueron del tipo Incierto-Benigno, con 8 casos (29,6%). El resto de tumores de las células germinales tuvieron una presencia minoritaria.

Tabla 40. Clasificación histopatológica secundaria de las células germinales en función del resultado obtenido con el diagnóstico de sospecha ecográfico y la anatomía patológica.

Diagnóst. ecográfico	Anatomía patológica	Clasificación histopatológica secundaria					Totales
		0	1	3	4	5	
Benigno	Benigno	19 (70,4%)	2 (66,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	21
Maligno	Maligno	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	1
Incierto	Borderline	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Benigno	Maligno	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1
Benigno	Borderline	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Maligno	Benigno	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Maligno	Borderline	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Incierto	Benigno	8 (29,6%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	9
Incierto	Maligno	0 (0%)	1 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	2
Totales		27 (100%)	3 (100%)	2 (100%)	1 (100%)	2 (100%)	35 (100%)

Clasificación histopatológica secundaria: 0, Teratoma quístico benigno/maduro; 1, Teratoma inmaduro; 3, Estruma ovárico; 4, Disgerminoma; 5, Tumor del seno endodérmico

Los tumores metastatizantes fueron clasificados correctamente por ambos métodos diagnósticos en el 72,7% de las ocasiones. Se observaron dos casos con diagnóstico discordante del tipo Incierto-Maligno (correspondiéndose con un linfoma y un tumor de Krukenberg) y un caso del tipo Benigno-Maligno (correspondiéndose con un tumor de Krukenberg).

Los casos clasificados como endometriosis fueron correctamente diagnosticados por ecografía en el 61,9% de las ocasiones. La discordancia más frecuente entre los dos métodos diagnósticos fue del tipo Incierto-Benigno, con 12 casos (28,6%), seguida de la combinación Maligno-Benigno, con 4 casos (9,5%).

De los 4 tumores que hacen referencia a las tumoraciones de origen tubárico o Trompas de Falopio hubo dos casos que fueron clasificados de errónea por ecografía.

5.6. PREVISIÓN DE BIOPSIAS INTRAOPERATORIAS Y CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

El tercer objetivo se centró en examinar la frecuencia de biopsias intraoperatorias que estuvieron previstas de forma pre-quirúrgica y cuál fue su clasificación histopatológica, tanto de las previstas como de las no previstas. Como ya se indicó, el 90,9% de las biopsias intraoperatorias fueron previstas de forma prequirúrgica, frente a tan sólo un 9,1% que no lo fueron, y que se decidió su realización, según los hallazgos macroscópicos, en el propio acto quirúrgico.

La Tabla 41 muestra la clasificación histopatológica de los tumores en función de que la biopsia intraoperatoria hubiera sido prevista o no. Se aplicó la prueba de razón de verosimilitudes para comprobar si existían diferencias en la distribución de los tipos de tumores en función de que la biopsia intraoperatoria estuviera o no prevista, obteniéndose un resultado estadísticamente no significativo, $RV(5) = 3,258$, $p = .660$.¹ Este resultado permite afirmar que las biopsias previstas y no previstas no difirieron en cuanto a la distribución histopatológica de los tumores. No obstante, cabe hacer mención de que en todos los casos de tumores metastatizantes, la biopsia intraoperatoria estuvo prevista.

¹ Se aplicó la prueba RV en lugar de la prueba Chi-cuadrado de Pearson por incumplirse los supuestos de aplicación de ésta.

Tabla 41. Clasificación histopatológica de las tumoraciones en función de que estuviera prevista o no biopsia intraoperatoria.

Clasificación histopatológica	Previsión de biopsia		Totales
	No prevista	Prevista	
0. Tumores epiteliales-estroma	21(61,8%)	210(61,6%)	231(61,6%)
1. Tumores cordones sexuales-estroma	5(14,7%)	47(13,8%)	52(13,9%)
2. Tumores de las células germinales	3(8,8%)	32(9,4%)	35(9,3%)
3. Tumores metastatizantes	0(0%)	11(3,2%)	11(2,9%)
4. Otros	0(0%)	4(1,2%)	4(1,1%)
5. Endometriosis	5(14,7%)	37(10,9%)	42(11,2%)
Totales	34(100%)	341(100%)	375(100%)

El paso siguiente consistió en examinar la clasificación histopatológica en función de la previsión o no previsión de la biopsia intraoperatoria. La Tabla 42 muestra cómo se distribuyeron los tumores epiteliales y del estroma según su clasificación anatomo-patológica. La prueba de razón de verosimilitudes arrojó un resultado estadísticamente no significativo, $RV(4) = 7,826$, $p = .098$, indicando ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la distribución histopatológica de los tumores epiteliales según hubiese o no estado prevista la biopsia intraoperatoria. Cabe resaltar que, todos los tumores de células claras y los tumores de Brenner tuvieron biopsia intraoperatoria prevista pre-quirúrgicamente.

Tabla 42. Clasificación histopatológica de los tumores epiteliales-estroma en función de que estuviera prevista o no biopsia intraoperatoria.

Clasificación histopatológica	Previsión de biopsia		Totales
	No prevista	Prevista	
0. Serosos	16(76,2%)	105(50%)	121(52,4%)
1. Mucinosos	3(14,3%)	50(23,8%)	53(22,9%)
2. Endometrioides	2(9,5%)	33(15,7%)	35(15,2%)
3. Células claras	0(0%)	18(8,6%)	18(7,8%)
5. Tumor de Brenner	0(0%)	4(1,9%)	4(1,7%)
Totales	21(100%)	210(100%)	231(100%)

En lo que respecta a los tumores cordones sexuales y del estroma, la Tabla 43 presenta su distribución histopatológica según la previsión o no de biopsia intraoperatoria. Nuevamente, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las clasificaciones histopatológicas de las biopsias intraoperatorias previstas y no previstas, $RV(4) = 3,001$, $p = .558$. No obstante, cabe apuntar que todos los tumores de células de la granulosa y tecomas tuvieron biopsia intraoperatoria prevista.

Tabla 43. Clasificación histopatológica de los tumores cordones sexuales-estroma en función de que estuviera prevista o no biopsia intraoperatoria.

Clasificación histopatológica	Previsión de biopsia		Totales
	No prevista	Prevista	
0. Células de la granulosa	0(0%)	8(17%)	8(15,4%)
1. Tecoma	0(0%)	1(2,1%)	1(1,9%)
2. Fibroma	3(60%)	29(61,7%)	32(61,5%)
3. Fibro-Tecoma	2(40%)	8(17%)	10(19,2%)
6. Otros (androblastomas, ginandroblastomas)	0(0%)	1(2,1%)	1(1,9%)
Totales	5(100%)	47(100%)	52(100%)

En lo referente a los tumores de las células germinales, la Tabla 44 presenta su distribución histopatológica según la previsión o no previsión de biopsia intraoperatoria. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sus distribuciones histopatológicas, $RV(4) = 6,217, p = .184$. No obstante, cabe apuntar que todos los teratomas inmaduros, los tumores del struma ovárico y los tumores del seno endodérmico, tuvieron biopsia intraoperatoria prevista pre-quirúrgicamente.

Tabla 44. Clasificación histopatológica de las células germinales en función de que estuviera prevista o no biopsia intraoperatoria.

Clasificación histopatológica	Previsión de biopsia		Totales
	No prevista	Prevista	
0. Teratoma quístico benigno/maduro	2(66,7%)	25(78,1%)	27(77,1%)
1. Teratoma inmaduro	0(0%)	3(9,4%)	3(8,6%)
3. Estruma ovárico	0(0%)	2(6,3%)	2(5,7%)
4. Disgerminoma	1(33,3%)	0(0%)	1(2,9%)
5. Tumor del seno endodérmico	0(0%)	2(6,3%)	2(5,7%)
Totales	3(100%)	32(100%)	35(100%)

En lo que respecta a los tumores metastatizantes y a los tumores tubáricos o de las trompas de Falopio, todos ellos tuvieron biopsia intraoperatoria prevista.

Tanto para las biopsias previstas como para las no previstas interesaba también comprobar cuántas obtuvieron un resultado benigno, maligno o borderline, según la anatomía patológica definitiva, así como su clasificación histopatológica. Con este propósito, las Tablas 45 y 46 presentan estos análisis por separado para las biopsias no previstas (Tabla 45) y las previstas (Tabla 46).

En lo que respecta a las biopsias no previstas (Tabla 45), el 73,5% presentaron un resultado benigno definitivo, mientras que el 17,6% obtuvo un resultado maligno (se evidenciaron tres casos de carcinomas serosos, dos endometrioides y un disgerminoma). El 8,8% fueron tumoraciones borderline, todos ellos tumores epiteliales serosos.

Tabla 45. Clasificación histopatológica en función del resultado de la anatomía patológica definitiva para los 34 casos con biopsia no prevista.

Clasificación histopatológica	Anatomía patológica definitiva			Totales
	Benigno	Maligno	Borderline	
0. Tumores epiteliales-estroma	13(52%)	5(83,3%)	3(100%)	21(61,8%)
1. Tumores cordones sexuales-estroma	5(20%)	0(0%)	0(0%)	5(14,7%)
2. Tumores de las células germinales	2(8%)	1(16,7%)	0(0%)	3(8,8%)
3. Tumores metastatizantes	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
4. Otros	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
5. Endometriosis	5(20%)	0(0%)	0(0%)	5(14,7%)
Totales	25(100%)	6(100%)	3(100%)	34(100%)

De los 341 casos con biopsia prevista (Tabla 45), 186 casos (54,5%) obtuvieron resultado de benignidad en la anatomía patológica definitiva. De éstos, casi la mitad se correspondieron con tumores epiteliales (43%), seguidos de los tumores de los cordones sexuales (19,9%) y de endometriosis (19,9%). Los 33 casos que recibieron resultado borderline en la anatomía patológica se correspondieron con tumores epiteliales (9,7%).

Tabla 46. Clasificación histopatológica en función del resultado de la anatomía patológica definitiva para los 341 casos con biopsia prevista.

Clasificación histopatológica	Anatomía patológica definitiva			Totales
	Benigno	Maligno	Borderline	
0. Tumores epiteliales-estroma	80(43%)	97(79,5%)	33(100%)	210(61,6%)
1. Tumores cordones sexuales-estroma	37(19,9%)	10(8,2%)	0(0%)	47(13,8%)
2. Tumores de las células germinales	29(15,6%)	3(2,5%)	0(0%)	32(9,4%)
3. Tumores metastatizantes	0(0%)	11(9%)	0(0%)	11(3,2%)
4. Otros	3(1,6%)	1(0,8%)	0(0%)	4(1,2%)
5. Endometriosis	37(19,9%)	0(0%)	0(0%)	37(10,9%)
Totales	186(100%)	122(100%)	33(100%)	341(100%)

5.7. TAMAÑO DE LA TUMORACIÓN SEGÚN ECOGRAFÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

El cuarto objetivo de la investigación se centró en examinar la correlación existente entre el tamaño ecográfico de la tumoración y el de la pieza quirúrgica según la anatomía patológica. Para ello, se registró en milímetros el diámetro mayor de cada tumoración. La Figura 17 presenta un diagrama de dispersión que ilustra cómo se relacionaron ambos tamaños, el ecográfico y el de la anatomía patológica. El coeficiente de correlación de Pearson entre los dos tamaños obtenidos para la muestra total de 375 pacientes alcanzó el valor $r = 0,828$ y resultó ser estadísticamente significativo ($p < .001$).

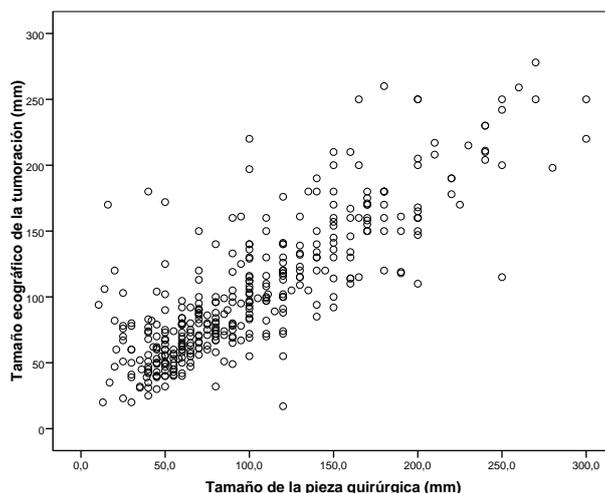


Figura 17. Diagrama de dispersión del tamaño ecográfico de la tumoración y de la pieza quirúrgica (en mm) según anatomía patológica.

Como análisis complementario, se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson entre el tamaño ecográfico de la tumoración y el de la anatomía patológica para cada tipo de tumoración. La Tabla 47 presenta estos resultados. Así mismo, la Figura 18 muestra los diagramas de dispersión de cada tipo de tumor.

Se observaron correlaciones de elevada magnitud y estadísticamente significativas para los tumores epiteliales ($r = 0,819$), los tumores de los cordones sexuales ($r = 0,888$), los tumores de las células germinales ($r = 0,786$), los tumores metastatizantes ($r = 0,741$) y la endometriosis ($r = 0,777$).

Tabla 47. Coeficientes de correlación de Pearson entre el tamaño ecográfico de la tumoración y la anatomía patológica según la clasificación histopatológica de los tumores.

Clasificación histopatológica	<i>N</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
0. Tumores epiteliales-estroma	231	0,819	< .001
1. Tumores cordones sexuales-estroma	52	0,888	< .001
2. Tumores células germinales	35	0,786	< .001
3. Tumores metastatizantes	11	0,741	.009
4. Otros	4	0,683	.317
5. Endometriosis	42	0,777	< .001
Total	375	0,828	< .001

N = tamaño muestral. *r* = coeficiente de correlación de Pearson entre el tamaño ecográfico y el tamaño de la pieza quirúrgica. *p* = nivel de significación estadística alcanzado por el coeficiente de correlación.

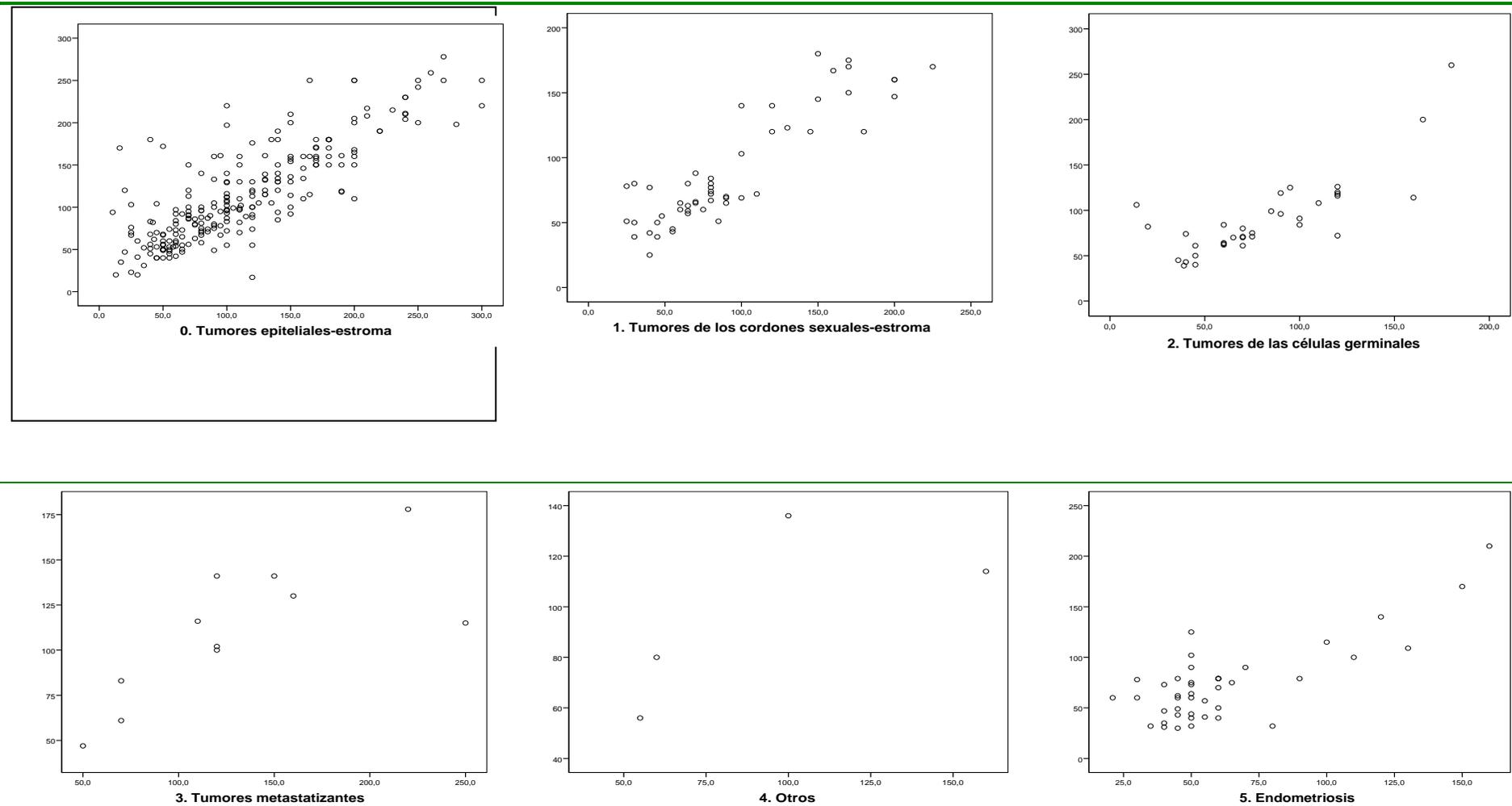


Figura 18. Diagramas de dispersión de la relación entre el tamaño de la pieza quirúrgica (eje horizontal) y de la ecografía (eje vertical) según su clasificación histopatológica.

5.8. PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA SEGÚN LA TC

El quinto objetivo de la investigación consistió en examinar la precisión del diagnóstico de sospecha según la Tomografía Computarizada (TC) cuando se comparó con la anatomía patológica definitiva (*gold standard*). Se realizaron análisis estadísticos similares a los llevados a cabo con la biopsia intraoperatoria y el diagnóstico de sospecha ecográfico. En una primera fase de los análisis, se cruzaron los dos métodos diagnósticos atendiendo a tres resultados posibles: probablemente benigno, probablemente maligno y diagnóstico incierto (o benigno, maligno o borderline para la anatomía patológica). En una segunda fase, se agruparon las categorías maligno e incierto (o borderline), con objeto de fijar dos resultados posibles y poder así analizar la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico de sospecha según TC.

La Tabla 48 presenta los resultados de cruzar los dos métodos diagnósticos en función de las tres clasificaciones posibles. Es preciso hacer, no obstante, una primera consideración: del total de 375 casos que componían la muestra, se realizó la TC a 161 casos. Los resultados obtenidos son, pues, extrapolables únicamente a dicha submuestra y no a la muestra total. Una circunstancia que condiciona la comparabilidad de los resultados de TC con los de la biopsia intraoperatoria o la ecografía es el cambio en la prevalencia de tumor maligno en la submuestra respecto de la muestra total. Como se aprecia en la Tabla 50, la prevalencia de esta submuestra se elevó hasta un 57,8%, frente al 43,7% de la muestra total (véase Tabla 28).

Tabla 48. Resultados del diagnóstico de sospecha según TC y la anatomía patológica definitiva.

Diagnóstico TAC	Anatomía patológica definitiva			Totales
	Benigno	Maligno	Borderline	
Benigno	28 (17,4%)	10 (6,2%)	8 (5%)	46 (28,6%)
Maligno	20 (12,4%)	46 (28,6%)	8 (5%)	74 (46%)
Incierto	20 (12,4%)	17 (10,6%)	4 (2,5%)	41 (25,5%)
Totales	68 (42,2%)	73 (45,3%)	20 (12,4%)	161 (100%)

Del total de los 161 casos analizados, la TC coincidió en su resultado con la anatomía patológica en 78 casos, lo que supuso un porcentaje de acierto del 48,5%, repartido este porcentaje en un 17,4% de resultados benignos, un 28,6% malignos y un 2,5% de borderline. El coeficiente de acuerdo kappa de Cohen arrojó un valor de magnitud muy baja, $\kappa = .194$, aunque estadísticamente significativo ($p < .001$), apuntando hacia la existencia de un grado de acuerdo deficiente entre estos dos métodos diagnósticos.

Para comprobar si los dos métodos diagnósticos presentaron porcentajes marginales similares de resultados benignos, malignos e inciertos (o borderline para la anatomía patológica), se aplicó la prueba de homogeneidad marginal de Stuart-Maxwell, que resultó ser estadísticamente significativa, $z = 3,327$, $p = .001$. Este resultado indicó la existencia de diferencias relevantes entre los porcentajes de casos de los dos métodos diagnósticos. Los resultados más discrepantes entre la TC y la anatomía patológica se encontraron en los diagnósticos de tumoraciones benignas e inciertas (o borderline). En concreto, la TC identificó un 28,6% de casos benignos, mientras que la anatomía patológica identificó un 42,2%; y la TC identificó un 25,5% de casos inciertos, frente a un 12,4% de casos borderline con la anatomía patológica.

Si, como ya se ha dicho, la TC coincidió con la anatomía patológica en sólo el 48,5% de los casos, se hizo evidente la existencia de una amplia frecuencia de casos clasificados erróneamente. Para comprobar si las discrepancias se distribuyeron de forma simétrica a lo largo de las tres posibles categorías de respuesta, se aplicó la prueba de simetría de McNemar-Bowker, que arrojó un resultado estadísticamente significativo, $\chi^2(3) = 11,716$, $p = .008$. Este resultado indicó la existencia de asimetría en el modo en que se distribuyeron las frecuencias de los casos discordantes entre los dos métodos diagnósticos. La inspección de la Tabla 48 reveló que la TC cometió más errores cuando clasificó como malignos tumores que, realmente fueron benignos (20 casos, 12,4%) que al revés (tumores clasificados como benignos, cuando realmente eran malignos: 10 casos, 6,2%). Así mismo, la TC cometió más errores cuando clasificó como inciertos tumores que fueron benignos (20 casos, 12,4%) que al revés (tumores clasificados como benignos que son borderline: 8 casos, 5%). Y también la TC cometió más errores cuando clasificó como inciertos tumores que fueron malignos (17 casos, 10,6%) que al revés (tumores clasificados como malignos que fueron borderline: 8 casos, 5%).

De los tres posibles diagnósticos, donde menos errores cometió la TC fue en los casos borderline, con 16 errores (10%), de los que 8 fueron diagnosticados erróneamente como benignos y los otros 8 como malignos. El siguiente diagnóstico más preciso correspondió a los casos malignos, con 27 errores (16,8%), de los que 10 fueron diagnosticados como benignos y 17 como inciertos. La mayor frecuencia de errores de la TC se dio en los casos benignos, con 40 casos (24,8%), de los que 20 fueron diagnosticados erróneamente como malignos (12,4%) y los otros 20 como inciertos (12,4%).

Con objeto de estimar la sensibilidad y la especificidad de la TC en comparación con

la anatomía patológica definitiva, se agruparon las categorías diagnósticas de ambos métodos en dos: benigno y maligno (agrupando maligno e incierto para la TC, o maligno y borderline para la anatomía patológica). Los resultados se muestran en las Tablas 49 y 50.

Tabla 49. Resultados de la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de sospecha según TC.

Diagnóstico TAC	Anatomía patológica		Totales
	Benigno	Maligno	
Benigno	28 (41,2%)	18 (19,4%)	46 (28,6%)
Maligno	40 (58,8%)	75 (80,6%)	115 (71,4%)
Totales	68 (100%)	93 (100%)	161 (100%)

La TC exhibió una sensibilidad del 80,6% y una especificidad del 41,2%. La prevalencia de tumor maligno en la muestra fue del 57,8%. El valor predictivo positivo fue del 65,2% y el valor predictivo negativo del 60,9%. La razón de probabilidad de prueba positiva fue de 1,371, indicando que, en el grupo de pacientes con tumor maligno, la probabilidad de obtener un resultado de malignidad con la TC fue sólo 1,371 veces mayor que en los pacientes sin tumoración maligna. Por otra parte, la razón de probabilidad de prueba negativa fue de 0,470, lo que se puede interpretar afirmando que con la TC un resultado benigno fue sólo 2,128 veces ($1/0,470 = 2,128$) más probable en las pacientes sin tumor maligno que entre aquellas con tumoración maligna.

Tabla 50. Indicadores de precisión del diagnóstico de sospecha según TC.

	Estimación puntual	IC al 95%	
		Li	Ls
Prevalencia	57,8%	49,7%	65,4%
Sensibilidad	80,6%	70,9%	87,8%
Especificidad	41,2%	29,6%	53,8%
Valor Predictivo Positivo	65,2%	55,7%	73,7%
Valor Predictivo Negativo	60,9%	45,4%	74,5%
Razón de Probabilidad de Prueba Positiva	1,371	1,098	1,712
Razón de Probabilidad de Prueba Negativa	0,470	0,298	0,742

Li y Ls = Límites confidenciales inferior y superior, respectivamente, del intervalo de confianza al 95% para cada estimación de la precisión.

En relación con este objetivo, interesa conocer cómo se distribuyó la clasificación histopatológica de las tumoraciones en función de la concordancia o discordancia entre el resultado de la TC y el de la anatomía patológica definitiva. La Tabla 51 presenta las distribuciones de frecuencia.

Tabla 51. Clasificación histopatológica de los tumores en función del resultado obtenido con el diagnóstico de sospecha según TC y la anatomía patológica definitiva.

Diagnóst. TAC	Anatomía patológica	Clasificación histopatológica primaria						Totales
		0	1	2	3	4	5	
Benigno	Benigno	16 (13,7%)	2 (10%)	4 (57,1%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (54,5%)	28
Maligno	Maligno	36 (30,8%)	4 (20%)	1 (14,3%)	4 (80%)	1 (100%)	0 (0%)	46
Incierto	Borderline	4 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4
Benigno	Maligno	6 (5,1%)	4 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	10
Benigno	Borderline	8 (6,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8
Maligno	Benigno	13 (11,1%)	5 (25%)	1 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,1%)	20
Maligno	Borderline	8 (6,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8
Incierto	Benigno	11 (9,4%)	5 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (36,4%)	20
Incierto	Maligno	15 (12,8%)	0 (0%)	1 (14,3%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	17
Totales		117 (100%)	20 (100%)	7 (100%)	5 (100%)	1 (100%)	11 (100%)	161 (100%)

Clasificación histopatológica primaria: 0, Tumores epiteliales-estroma; 1, Tumores cordones sexuales-estroma; 2, Tumores de las células germinales; 3, Tumores metastatizantes; 4, Otros; 5, Endometriosis.

Los tumores epiteliales fueron clasificados de forma concordante por los dos métodos en el 47,9% de los casos. La discordancia más frecuente entre la TC y la anatomía patológica en este tipo de tumores se dio en la combinación Incierto-Maligno por la TC y la anatomía patológica, respectivamente, con 15 casos (12,8%).

Los tumores serosos fueron clasificados de forma concordante entre los dos métodos diagnósticos en el 50% de los casos. Las discordancias más frecuentes para este tipo de tumor se dieron con las combinaciones Incierto-Benigno e Incierto-Maligno, con 7 casos cada uno (12,1%).

Los tumores mucinosos se clasificaron de forma concordante por los dos métodos diagnósticos sólo en el 34,6% de las ocasiones. La discordancia más frecuente fue del tipo Maligno-Benigno, con 7 casos (26,9%).

Los tumores endometrioides se clasificaron de forma concordante por ambos métodos diagnósticos en el 50% de las ocasiones. La discordancia más frecuente fue del tipo Incierto-Maligno, con 5 casos (25%).

Los tumores de células claras se clasificaron de forma concordante por los dos

métodos diagnósticos en el 70% de las ocasiones. De los tres tumores de Brenner detectados en nuestra muestra, sólo en uno de ellos la TC coincidió con el resultado anatómico-patológico.

Los tumores de los cordones sexuales únicamente se clasificaron de forma concordante en el 30% de las ocasiones. Las discordancias entre los dos métodos diagnósticos se detectaron fundamentalmente en los tumores benignos que fueron catalogados por la TC como malignos o inciertos.

Sólo uno de los 9 fibromas registrados se clasificó de forma concordante por los dos métodos diagnósticos. De los 7 casos registrados como tumores de células de granulosa, 4 de ellos fueron discordantes. De los 2 fibro-tecomas registrados, uno de ellos fue diagnosticado por la TC de forma correcta y el otro de forma errónea. Por último, se observó un diagnóstico de tecoma, que fue clasificado de forma discordante.

Los tumores de las células germinales se catalogaron de forma concordante por los dos métodos diagnósticos en el 71,4% de las ocasiones. Tan sólo se apreciaron dos casos discordantes, que recibieron el diagnóstico de struma ovarii y tumor del seno endodérmico. Los teratomas quísticos benignos/maduros se clasificaron de forma concordante en el 100% de las ocasiones. El resto de tumores de las células germinales tuvieron una presencia minoritaria.

Los tumores metastatizantes fueron clasificados correctamente como malignos por ambos métodos diagnósticos en el 80% de las ocasiones. Sólo se observó un caso discordante, que recibió un diagnóstico incierto por la TC, que resultó ser un linfoma.

Los casos clasificados como endometriosis fueron correctamente diagnosticados por los dos métodos en el 54,5% de las ocasiones.

Como se ha comentado al principio de este epígrafe, las estimaciones de la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico de sospecha según el TC no son comparables con las de los diagnósticos ecográfico, clínico y de la biopsia intraoperatoria, debido a que están basados en una submuestra de 161 casos del total de 375. Con objeto de comparar la precisión de estos cuatro métodos diagnósticos (biopsia intraoperatoria y diagnóstico ecográfico, clínico y por TC), se calculó la sensibilidad y especificidad de estos métodos diagnósticos con la submuestra de los 161 casos a los que se les aplicó la TC. Las Tablas 52 y 53 presentan estos cálculos para la biopsia intraoperatoria, obteniendo una sensibilidad del 95,7% y una especificidad del 97,1%, y con valores predictivos positivo y negativo del 97,8% y 94,3%, respectivamente.

Tabla 52. Resultados de la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de sospecha según la biopsia intraoperatoria.

Diagnóstico BIO	Anatomía patológica		Totales
	Benigno	Maligno	
Benigno	66 (97,1%)	4 (4,3%)	70 (43,5%)
Maligno	2 (2,9%)	89 (95,7%)	91 (56,5%)
Totales	68 (100%)	93 (100%)	161 (100%)

Tabla 53. Indicadores de precisión del diagnóstico de sospecha según la biopsia intraoperatoria.

	Estimación puntual	IC al 95%	
		Li	Ls
Prevalencia	57,8%	49,7%	65,4%
Sensibilidad	95,7%	88,7%	98,6%
Especificidad	97,1%	88,8%	99,5%
Valor Predictivo Positivo	97,8%	91,5%	99,6%
Valor Predictivo Negativo	94,3%	85,3%	98,2%
Razón de Probabilidad de Prueba Positiva	32,538	8,301	127,542
Razón de Probabilidad de Prueba Negativa	0,044	0,017	0,116

Li y Ls = Límites confidenciales inferior y superior, respectivamente, del intervalo de confianza al 95% para cada estimación de la precisión.

Las Tablas 54 y 55 presentan estos mismos resultados para el diagnóstico de sospecha según ecografía. Para esta muestra este método diagnóstico presentó una excelente sensibilidad del 93,5%, pero una especificidad muy baja de tan sólo el 38,2%. Los valores predictivos positivo y negativo fueron del 67,4% y 81,2%, respectivamente.

Tabla 54. Resultados de la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de sospecha según la ecografía.

Diagnóstico Ecográfico	Anatomía patológica		Totales
	Benigno	Maligno	
Benigno	26 (38,2%)	6 (6,5%)	32 (19,9%)
Maligno	42 (61,8%)	87 (93,5%)	129 (80,1%)
Totales	68 (100%)	93 (100%)	161 (100%)

Tabla 55. Indicadores de precisión del diagnóstico de sospecha según la ecografía.

	Estimación puntual	IC al 95%	
		Li	Ls
Prevalencia	57,8%	49,7%	65,4%
Sensibilidad	93,5%	85,9%	97,3%
Especificidad	38,2%	26,9%	50,8%
Valor Predictivo Positivo	67,4%	58,6%	75,3%
Valor Predictivo Negativo	81,2%	62,9%	92,1%
Razón de Probabilidad de Prueba Positiva	1,515	1,247	1,840
Razón de Probabilidad de Prueba Negativa	0,169	0,074	0,383

Li y Ls = Límites confidenciales inferior y superior, respectivamente, del intervalo de confianza al 95% para cada estimación de la precisión.

Las Tablas 56 y 57 muestran estos mismos resultados para el diagnóstico de sospecha clínico (integrando ecografía, marcadores tumorales y otras pruebas de imagen). Se observó una excelente sensibilidad del 92,5%, pero una especificidad muy baja de tan sólo el 33,8%. Los valores predictivos positivo y negativo fueron del 65,6% y 76,7%, respectivamente.

Tabla 56. Resultados de la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de sospecha según el diagnóstico clínico.

Diagnóstico Clínico	Anatomía patológica		Totales
	Benigno	Maligno	
Benigno	23 (33,8%)	7 (7,5%)	30 (18,6%)
Maligno	45 (66,2%)	89 (92,5%)	131 (81,4%)
Totales	68 (100%)	93 (100%)	161 (100%)

Tabla 57. Indicadores de precisión del diagnóstico de sospecha según el diagnóstico clínico.

	Estimación puntual	IC al 95%	
		Li	Ls
Prevalencia	57,8%	49,7%	65,4%
Sensibilidad	92,5%	84,6%	96,7%
Especificidad	33,8%	23,1%	46,4%
Valor Predictivo Positivo	65,6%	56,8%	73,6%
Valor Predictivo Negativo	76,7%	57,3%	89,4%
Razón de Probabilidad de Prueba Positiva	1,397	1,168	1,672
Razón de Probabilidad de Prueba Negativa	0,222	0,103	0,480

Li y Ls = Límites confidenciales inferior y superior, respectivamente, del intervalo de confianza al 95% para cada estimación de la precisión.

A modo de resumen, la Tabla 58 presenta la sensibilidad y la especificidad de los cuatro métodos diagnósticos objeto de comparación. En lo que respecta a la sensibilidad, la biopsia intraoperatoria fue la mejor (95,7%), si bien los diagnósticos ecográfico y clínico presentaron sensibilidades excelentes (93,5% y 92,5%, respectivamente). El diagnóstico de sospecha mediante TC presentó una sensibilidad inferior (80,6%). En cuanto a la especificidad, tan sólo la biopsia intraoperatoria ofreció un valor excelente (97,1%), siendo muy bajas las de los otros tres métodos diagnósticos. La biopsia intraoperatoria también presentó las mejores estimaciones de los valores predictivos positivo y negativo, así como de las razones de probabilidad de prueba positiva y negativa.

Tabla 58. Sensibilidad y especificidad de cuatro métodos diagnósticos de sospecha de tumor maligno.

	Biopsia	Ecograf.	Clínico	TAC
Sensibilidad	95,7%	93,5%	92,5%	80,6%
Especificidad	97,1%	38,2%	33,8%	41,2%
Valor Predictivo Positivo	97,8%	67,4%	65,6%	65,2%
Valor Predictivo Negativo	94,3%	81,2%	76,7%	60,9%
Razón de Probabilidad de Prueba Positiva	32,538	1,514	1,397	1,371
Razón de Probabilidad de Prueba Negativa	0,044	0,169	0,222	0,470

5.9. PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA SEGÚN RMN

El sexto objetivo de la investigación consistió en examinar la precisión del diagnóstico de sospecha según RMN cuando se comparó con la anatomía patológica (*gold standard*). Se realizaron análisis estadísticos similares a los llevados a cabo con la biopsia intraoperatoria, el diagnóstico de sospecha ecográfico y el diagnóstico de sospecha según TC. En una primera fase de los análisis, se cruzaron los dos métodos diagnósticos atendiendo a tres resultados posibles: probablemente benigno, probablemente maligno y diagnóstico incierto (o borderline para la anatomía patológica). En una segunda fase, se agruparon las categorías maligno e incierto (o borderline), con objeto de poder analizar la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico de sospecha según RMN.

La Tabla 59 presenta los resultados de cruzar los dos métodos diagnósticos en función de los tres diagnósticos posibles. Al igual que ocurrió con el diagnóstico de sospecha según

TC, es preciso hacer notar que, del total de 375 casos que componían la muestra, la RMN se realizó sólo sobre 39 casos. Los resultados obtenidos son, pues, extrapolables únicamente a dicha submuestra y no a la muestra total. Esta circunstancia limita la comparabilidad de los resultados del RMN con los de la TAC y con los del diagnóstico de sospecha ecográfico y la biopsia intraoperatoria, ya que la prevalencia de tumor maligno se modificó en función de la muestra, o submuestra, analizada. Como se apreció en la Tabla 28, la prevalencia de cáncer de ovario sobre la muestra total fue del 43,7%, la de la submuestra sometida a TC del 57,8%, y la de la submuestra actual sometida a RMN del 69,2%.

Tabla 59. Resultados del diagnóstico de sospecha según RMN y la anatomía patológica definitiva.

Diagnóstico RMN	Anatomía patológica definitiva			Totales
	Benigno	Maligno	Borderline	
Benigno	5 (12,8%)	1 (2,6%)	2 (5,1%)	8 (20,5%)
Maligno	2 (5,1%)	19 (48,7%)	1 (2,6%)	22 (56,4%)
Incierto	5 (12,8%)	4 (10,3%)	0 (0%)	9 (23,1%)
Totales	12 (30,8%)	24 (61,5%)	3 (7,7%)	39 (100%)

Del total de los 39 casos analizados con RMN, este método diagnóstico obtuvo un total de 24 coincidencias con la anatomía patológica, suponiendo un porcentaje de acierto total del 61,5%, repartido en un 12,8% de resultados benignos, un 48,7% de resultados malignos y un 0% de resultados borderline. El coeficiente de acuerdo kappa de Cohen entre los dos métodos diagnósticos arrojó un valor de magnitud baja, $\kappa = .328$, aunque estadísticamente significativo ($p = .004$), indicando que el diagnóstico de sospecha según RMN fue poco satisfactorio.

Para comprobar si los dos métodos diagnósticos presentaron porcentajes marginales similares de resultados negativos, positivos e inciertos, se aplicó la prueba de homogeneidad marginal de Stuart-Maxwell, que resultó ser estadísticamente no significativa, $z = 1,667$, $p = .096$. A pesar de la ausencia de significación estadística, es preciso hacer notar que el nivel de probabilidad alcanzado por esta prueba estadística se acerca al nivel de significación del 5%. Esta circunstancia, junto con el bajo tamaño muestral ($N = 39$ casos) apunta hacia la baja potencia estadística de la prueba como causa probable del resultado no significativo obtenido. La inspección de los porcentajes marginales de la Tabla 59, evidencia ciertas discrepancias entre los dos métodos diagnósticos. Así, se puede observar que la RMN identificó como benignos al 20,5% de los casos, frente al 30,8% detectado por la anatomía patológica. En

cuanto a los resultados malignos, la RMN identificó con tal diagnóstico al 56,4% de los casos, frente al 61,5% de la anatomía patológica. La RMN identificó como inciertos al 23,1%, frente a sólo un 7,7% de las tumoraciones borderline detectadas por la anatomía patológica.

Dado que el diagnóstico de sospecha según RMN identificó correctamente al 61,5% de los casos, se hizo evidente la existencia de una amplia frecuencia de casos clasificados erróneamente (el 38,5%). Para comprobar si las discrepancias entre los dos métodos diagnósticos se distribuyeron de forma simétrica a lo largo de las tres posibles categorías de respuesta, se aplicó la prueba de simetría de McNemar-Bowker, que arrojó un resultado estadísticamente no significativo, $\chi^2(3) = 3,419, p = .331$. Este resultado indicó la ausencia de asimetría en el modo en que se distribuyeron las frecuencias de los casos discordantes entre los dos métodos diagnósticos. No obstante, la ausencia de significación estadística con esta prueba debe interpretarse con cautela, debido al bajo tamaño muestral. La inspección de la Tabla 59 reveló cierta asimetría en los tipos de errores cometidos por la RMN. En concreto, la RMN cometió más errores cuando clasificó como inciertos tumores que fueron benignos (5 casos, 12,8%) que al revés (tumores clasificados como benignos, que fueron borderline: 2 casos, 5,1%). Además, la RMN cometió más errores cuando clasificó como inciertos tumores que fueron malignos (4 casos, 10,3%) que al revés (tumores clasificados como malignos que fueron borderline: 1 caso, 2,6%).

La inspección de la Tabla 59 también permite comprobar que, de los tres posibles diagnósticos, donde menos errores cometió la RMN fue en los casos borderline, con 3 errores (7,7%). El siguiente diagnóstico más preciso correspondió a los casos malignos, con 5 errores (12,9%). La mayor frecuencia de errores de la RMN se dio en los casos benignos, con 7 casos (17,9%), de los que 2 fueron diagnosticados erróneamente como malignos y los otros 4 como inciertos.

Con objeto de estimar la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico de sospecha según RMN en comparación con la anatomía patológica definitiva, se agruparon las categorías diagnósticas de ambos métodos en dos: benigno y maligno (agrupando maligno e incierto para la RMN, o maligno y borderline para la anatomía patológica). Los resultados se muestran en las Tablas 60 y 61.

Tabla 60. Resultados de la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de sospecha según RMN.

Diagnóstico RMN	Anatomía patológica		Totales
	Benigno	Maligno	
Benigno	5 (41,7%)	3 (11,1%)	8 (20,5%)
Maligno	7 (58,3%)	24 (88,9%)	31 (79,5%)
Totales	12 (100%)	27 (100%)	39 (100%)

La Tabla 60 revela que el diagnóstico de sospecha según RMN exhibió una sensibilidad del 88,9% y una especificidad del 41,7%. La prevalencia de tumor maligno en la muestra fue del 69,2%. El valor predictivo positivo fue del 77,4% y el valor predictivo negativo fue del 62,5%. Como recoge la Tabla 61, la razón de probabilidad de prueba positiva fue de 1,524 y la razón de probabilidad de prueba negativa de 0,267. Los intervalos de confianza al 95% para cada uno de estos indicadores se presentan en la Tabla 61.

Tabla 61. Indicadores de precisión del diagnóstico de sospecha según RMN.

	Estimación puntual	IC al 95%	
		Li	Ls
Prevalencia	69,2%	52,3%	82,4%
Sensibilidad	88,9%	69,7%	97,1%
Especificidad	41,7%	16,5%	71,4%
Valor Predictivo Positivo	77,4%	58,4%	89,7%
Valor Predictivo Negativo	62,5%	25,9%	89,7%
Razón de Probabilidad de Prueba Positiva	1,524	0,927	2,503
Razón de Probabilidad de Prueba Negativa	0,267	0,073	0,974

Li y Ls = Límites confidenciales inferior y superior, respectivamente, del intervalo de confianza al 95% para cada estimación de la precisión.

En relación con este objetivo, también interesa conocer cómo se distribuyó la clasificación histopatológica de las tumoraciones en función de la concordancia o discordancia entre el resultado de la RMN y el de la anatomía patológica definitiva. La mayor parte de los casos que se sometieron a RMN fueron tumores epiteliales (34 de los 39 casos, ó el 87,2%). Este tipo de tumores fueron clasificados de forma concordante por los dos métodos en el 61,8% de los casos. Las tumoraciones mejores catalogadas por la RMN fueron las malignas. Las discordancias más frecuentes se dieron en tumores benignos y malignos que recibieron un diagnóstico incierto según RMN.

Los tumores epiteliales fueron clasificados de forma concordante entre los dos métodos diagnósticos en el 55,5% de los casos. Las discordancias más frecuentes para este tipo de tumor se dieron en los tumores serosos y mucinosos. Todos los tumores

endometrioides recibieron un diagnóstico correcto por RMN, así como los dos casos de tumores de células claras recibieron un diagnóstico erróneo.

Tan sólo se observó un caso con tumor cordones sexuales-estroma (fibro-tecoma), cuyo diagnóstico por RMN no fue coincidente con el resultado histológico.

Los 3 únicos casos catalogados como tumores de las células germinales se clasificaron de forma concordante por los dos métodos diagnósticos (teratomas quísticos benignos/maduros).

Finalmente, un sólo caso catalogado como endometriosis, recibió un diagnóstico incierto según la RMN.

5.10. PRECISIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES DE SOSPECHA

El séptimo objetivo consistió en investigar la precisión de los marcadores tumorales para el diagnóstico de sospecha de una tumoración maligna. Se utilizaron un total de siete marcadores tumorales diferentes: CA 125, CA 19.9, CEA, CA 15.3, AFP, BHCG y HE-4. Este objetivo se abordó analíticamente desde dos perspectivas. En primer lugar, para cada marcador tumoral se aplicó un punto de corte para clasificar cada tumoración de la muestra, como sospechosa, o no, de tratarse de una tumoración maligna. Para los marcadores CA 125, CA 19.9, CEA, CA 15.3, AFP y BHCG el punto de corte establecido fue el valor 35, de forma que valores iguales o superiores a 35 se clasificaron como tumoraciones sospechosas de malignidad, mientras que los valores inferiores a 35 se registraron como no sospechosas. Para el marcador tumoral HE-4 el punto de corte se fijó en función de la edad de la paciente, de tal modo que se consideró sospecha de tumor maligno cuando el valor obtenido con este marcador fue superior a: (a) 60,5 pmol/L para edades hasta 39 años (inclusive); (b) 76,2 pmol/L para edades entre 40 y 40 años; (c) 74,3 pmol/L para edades entre 50 y 50 años; (d) 82,9 pmol/L para edades entre 60 y 69 años y (e) 104 pmol/L para edades entre 70 y 100 años. En segundo lugar, con cada marcador tumoral se llevó a cabo un análisis de la curva ROC. Es importante hacer notar que no se utilizaron todos los marcadores tumorales sobre todos y cada uno de las 375 pacientes que componen la muestra, sino que, según el criterio del especialista, en cada caso se realizaron determinados marcadores. Además, existen marcadores que se aplicaron en la mayor parte de la muestra, mientras que otros sólo, en un subconjunto reducido de la misma. En concreto, los marcadores más utilizados fueron CA

125 ($N = 324$), CA 19.9 ($N = 301$) y CEA ($N = 275$). Esta circunstancia limita la comparabilidad de los resultados entre los diferentes marcadores, ya que sus resultados se basan en muestras no exactamente idénticas.

Las Tablas 62 y 63 presentan los resultados de la precisión diagnóstica del marcador tumoral CA 125. Este marcador tumoral presentó una sensibilidad del 63,7% y una especificidad del 66,9%. La prevalencia de cáncer de ovario en la muestra fue del 54,1%. El valor predictivo positivo fue del 61,2% y el valor predictivo negativo fue del 69,2%. Como recoge la Tabla 62, la razón de probabilidad de prueba positiva fue de 1,922 indicando que, en el grupo de pacientes con tumores malignos, la probabilidad de obtener un resultado positivo con el CA 125 fue sólo 1,922 veces mayor que en las pacientes sin tumoración maligna. Por otra parte, la razón de probabilidad de prueba negativa fue de 0,543, lo que se puede interpretar afirmando que con este marcador un resultado negativo fue 1,842 veces ($1/0,543 = 1,842$) más probable en los pacientes sin tumoración maligna que entre aquéllos con tumoración maligna.

Tabla 62. Resultados de la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de sospecha según el marcador tumoral CA 125.

Marcador CA 125	Anatomía patológica		Totales
	Benigno	Maligno	
Benigno	119 (66,9%)	53 (36,3%)	172 (53,1%)
Maligno	59 (33,1%)	93 (63,7%)	152 (46,9%)
Totales	178 (100%)	146 (100%)	324 (100%)

Tabla 63. Indicadores de precisión del diagnóstico de sospecha según el marcador tumoral CA 125.

	Estimación puntual	IC al 95%	
		Li	Ls
Prevalencia	45,1%	39,6%	50,6%
Sensibilidad	63,7%	55,3%	71,4%
Especificidad	66,9%	59,4%	73,6%
Valor Predictivo Positivo	61,2%	52,9%	68,9%
Valor Predictivo Negativo	69,2%	61,6%	75,9%
Razón de Probabilidad de Prueba Positiva	1,922	1,509	2,448
Razón de Probabilidad de Prueba Negativa	0,543	0,436	0,677

Li y Ls = Límites confidenciales inferior y superior, respectivamente, del intervalo de confianza al 95% para cada estimación de la precisión.

Las Tablas 64 y 65 presentan los resultados de la precisión diagnóstica del marcador tumoral CA 19.9. Este marcador tumoral presentó una sensibilidad muy baja de tan sólo el 31% y una especificidad fue del 83,1%. La prevalencia de tumor maligno en la muestra fue

del 42,9%. El valor predictivo positivo fue del 58%, y el valor predictivo negativo del 61,6%. Como recoge la Tabla 65, la razón de probabilidad de prueba positiva fue de 1,839, indicando que, en el grupo de pacientes con tumor maligno, la probabilidad de obtener un resultado positivo con el marcador CA 19.9 fue sólo 1,839 veces mayor que en los pacientes sin tumoración maligna. La razón de probabilidad de prueba negativa fue de 0,830, lo que se puede interpretar afirmando que con este marcador un resultado negativo fue sólo 1,205 veces ($1/0,830 = 1,205$) más probable en las pacientes sin tumor maligno que entre aquellas con tumoración maligna. Los intervalos de confianza al 95% para cada uno de estos indicadores se presentan en la Tabla 65.

Tabla 64. Resultados de la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de sospecha según el marcador tumoral CA 19.9.

Marcador CA 19.9	Anatomía patológica		Totales
	Benigno	Maligno	
Benigno	143 (83,1%)	89 (69%)	232 (77,1%)
Maligno	29 (16,9%)	40 (31%)	69 (22,9%)
Totales	172 (100%)	129 (100%)	301 (100%)

Tabla 65. Indicadores de precisión del diagnóstico de sospecha según el marcador tumoral CA 19.9.

	Estimación puntual	IC al 95%	
		Li	Ls
Prevalencia	42,9%	37,2%	48,7%
Sensibilidad	31%	23,3%	39,8%
Especificidad	83,1%	76,5%	88,2%
Valor Predictivo Positivo	58%	45,5%	69,6%
Valor Predictivo Negativo	61,6%	55%	67,9%
Razón de Probabilidad de Prueba Positiva	1,839	1,208	2,799
Razón de Probabilidad de Prueba Negativa	0,830	0,737	0,934

Li y Ls = Límites confidenciales inferior y superior, respectivamente, del intervalo de confianza al 95% para cada estimación de la precisión.

Las Tablas 66 y 67 presentan los resultados de la precisión diagnóstica del marcador tumoral CEA. Este marcador tumoral presentó una sensibilidad muy baja de tan sólo el 4,2% y una especificidad del 100%. La prevalencia de cáncer de ovario en la muestra fue del 43,6%. El valor predictivo positivo fue del 100%, sin embargo, el valor predictivo negativo fue muy bajo, del 57,4%. Como recoge la Tabla 67, no es posible estimar la razón de probabilidad de prueba positiva. La razón de probabilidad de prueba negativa fue de 0,958, lo que se puede interpretar afirmando que con este marcador un resultado negativo fue tan sólo 1,044 veces ($1/0,958 = 1,044$) más probable en los pacientes sin tumor maligno que entre

aquéllos con tumoración maligna. Los intervalos de confianza al 95% para cada uno de estos indicadores se presentan en la Tabla 67.

Tabla 66. Resultados de la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de sospecha según el marcador tumoral CEA.

Marcador CEA	Anatomía patológica		Totales
	Benigno	Maligno	
Benigno	155 (100%)	115 (95,8%)	270 (98,2%)
Maligno	0 (0%)	5 (4,2%)	5 (1,8%)
Totales	155 (100%)	120 (100%)	275 (100%)

Tabla 67. Indicadores de precisión del diagnóstico de sospecha según el marcador tumoral CEA.

	Estimación puntual	IC al 95%	
		Li	Ls
Prevalencia	43,6%	37,7%	49,7%
Sensibilidad	4,2%	1,5%	9,9%
Especificidad	100%	97%	100%
Valor Predictivo Positivo	100%	46,3%	100%
Valor Predictivo Negativo	57,4%	51,3%	63,3%
Razón de Probabilidad de Prueba Positiva	--	--	--
Razón de Probabilidad de Prueba Negativa	0,958	0,923	0,995

Li y Ls = Límites confidenciales inferior y superior, respectivamente, del intervalo de confianza al 95% para cada estimación de la precisión.

Las Tablas 68 y 69 presentan los resultados de la precisión diagnóstica del marcador tumoral CA 15.3. Este marcador tumoral presentó una sensibilidad muy baja de tan sólo el 27,7% y una especificidad del 96,2%. La prevalencia de tumor maligno en la muestra fue del 45,1% (Tabla 69). El valor predictivo positivo fue del 85,7% y el valor predictivo negativo del 61,8%. Como recoge la Tabla 69, la razón de probabilidad de prueba positiva fue de 7,292, indicando que, en el grupo de pacientes con tumor maligno, la probabilidad de obtener un resultado positivo con el marcador CA 15.3 fue 7,292 veces mayor que en las pacientes sin tumoración maligna. La razón de probabilidad de prueba negativa fue de 0,752, lo que se puede interpretar afirmando que con este marcador un resultado negativo fue sólo 1,330 veces ($1/0,752 = 1,330$) más probable en las pacientes sin tumor maligno que entre aquellas con tumoración maligna. Los intervalos de confianza al 95% para cada uno de estos indicadores se presentan en la Tabla 69.

Tabla 68. Resultados de la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de sospecha según el marcador tumoral CA 15.3.

Marcador CA 15.3	Anatomía patológica		Totales
	Benigno	Maligno	
Benigno	76 (96,2%)	47 (72,3%)	123 (85,4%)
Maligno	3 (3,8%)	18 (27,7%)	21 (14,6%)
Totales	79 (100%)	65 (100%)	144 (100%)

Tabla 69. Indicadores de precisión del diagnóstico de sospecha según el marcador tumoral CA 15.3.

	Estimación puntual	IC al 95%	
		Li	Ls
Prevalencia	45,1%	36,9%	53,6%
Sensibilidad	27,7%	17,6%	40,4%
Especificidad	96,2%	88,5%	99%
Valor Predictivo Positivo	85,7%	62,6%	96,2%
Valor Predictivo Negativo	61,8%	52,6%	70,3%
Razón de Probabilidad de Prueba Positiva	7,292	2,247	23,669
Razón de Probabilidad de Prueba Negativa	0,752	0,646	0,874

Li y Ls = Límites confidenciales inferior y superior, respectivamente, del intervalo de confianza al 95% para cada estimación de la precisión.

En lo que respecta a los marcadores AFP y BHCG, ninguno de ellos identificó un solo caso con tumoración maligna, ya que todos los pacientes valorados con estos marcadores presentaron valores inferiores a 35. En consecuencia, no es posible estimar la sensibilidad y la especificidad de estos marcadores. Debe tenerse en cuenta, no obstante, el bajo tamaño muestral en el que se basan estos cálculos.

Las Tablas 70 y 71 presentan los resultados de la precisión diagnóstica del marcador tumoral HE-4. Este marcador tumoral presentó una sensibilidad muy baja de tan sólo el 56% y una especificidad también muy recudida del 50%. La prevalencia de cáncer de ovario en la muestra fue del 55,6%. El valor predictivo positivo fue del 58,3% y valor predictivo negativo del 47,6%. La razón de probabilidad de prueba positiva fue de 1,120, indicando que, en el grupo de pacientes con tumor maligno, la probabilidad de obtener un resultado positivo con el marcador HE-4 fue sólo 1,120 veces mayor que en los pacientes sin tumoración maligna. La razón de probabilidad de prueba negativa fue de 0,880, lo que se puede interpretar afirmando que con este marcador un resultado negativo fue sólo 1,136 veces ($1/0,880 = 1,136$) más probable en los pacientes sin tumor maligno que entre aquéllos con tumoración maligna. Los intervalos de confianza al 95% para cada uno de estos indicadores se presentan en la Tabla 71.

Tabla 70. Resultados de la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de sospecha según el marcador tumoral HE-4.

Marcador HE-4	Anatomía patológica		Totales
	Benigno	Maligno	
Benigno	10 (50%)	11 (44%)	21 (64,7%)
Maligno	10 (50%)	14 (56%)	24 (53,3%)
Totales	20 (100%)	25 (100%)	45 (100%)

Tabla 71. Indicadores de precisión del diagnóstico de sospecha según el marcador tumoral HE-4.

	Estimación puntual	IC al 95%	
		Li	Ls
Prevalencia	55,6%	40,1%	70%
Sensibilidad	56%	35,3%	75%
Especificidad	50%	27,8%	72,1%
Valor Predictivo Positivo	58,3%	36,9%	77,2%
Valor Predictivo Negativo	47,6%	26,4%	69,7%
Razón de Probabilidad de Prueba Positiva	1,120	0,640	1,959
Razón de Probabilidad de Prueba Negativa	0,880	0,513	1,510

Li y Ls = Límites confidenciales inferior y superior, respectivamente, del intervalo de confianza al 95% para cada estimación de la precisión.

El segundo análisis estadístico realizado para comprobar la precisión diagnóstica de los diferentes marcadores para detectar tumoración maligna, se basó en el análisis de la curva ROC. La Tabla 72 presenta los estadísticos básicos de cada muestra sobre la que se aplicó cada marcador tumoral, así como el “Área Bajo la Curva”, *ABC*, que es el índice cuantitativo que refleja la exactitud de la prueba, junto con su error típico, su significación estadística y su intervalo de confianza. Las Figuras 19-25 presentan las curvas ROC de cada marcador tumoral.

El marcador CA 125 se aplicó a 324 pacientes del total de 375 que componían la muestra, presentando una prevalencia del 45,1% de cáncer de ovario. La Figura 19 presenta el gráfico de la curva ROC. Como muestra la Tabla 72, el marcador CA 125 obtuvo un valor *ABC* = 0,693, que resultó ser estadísticamente significativo ($p < .001$). Un valor *ABC* = 0,693 se puede interpretar afirmando que, si se selecciona al azar una paciente de la muestra con una tumoración maligna, existirá una probabilidad del 69,3% de que su puntuación en el marcador CA 125 sea superior a la de una paciente con un tumor benigno, seleccionado al azar. Teniendo en cuenta que valores *ABC* superiores a 0,9 se consideran clínicamente muy exactos, valores entre 0,7 y 0,9 de exactitud moderada y por debajo de 0,7 de exactitud baja, podemos afirmar que el marcador CA 125 presentó una exactitud baja.

Tabla 72. Resultados del análisis de la curva ROC para cada marcador tumoral.

Marcador	Anatomía patológica			ABC	ET	p	IC al 95%	
	Maligno	Benigno	N				Li	Ls
CA 125	146(45,1%)	178(54,9%)	324(100%)	0,693	0,030	<.001	0,635	0,752
CA 19.9	129(42,8%)	172(57,2%)	301(100%)	0,593	0,033	.006	0,528	0,659
CEA	120(43,6%)	155(56,4%)	275(100%)	0,579	0,036	.024	0,509	0,649
CA 15.3	65(45,1%)	79(54,9%)	144(100%)	0,682	0,045	<.001	0,595	0,770
AFP	33(34,4%)	63(65,6%)	96(100%)	0,437	0,065	.309	0,309	0,564
BHCG	10(33,3%)	20(66,7%)	30(100%)	0,667	0,120	.187	0,431	0,902
HE-4	25(55,5%)	20(44,5%)	45(100%)	0,690	0,080	.030	0,534	0,846

ABC = Área Bajo la Curva. ET = error típico. p = nivel de probabilidad asociado al resultado de la prueba estadística que contrasta la diferencia entre el ABC y 0,5. Li y Ls = límites confidenciales inferior y superior, respectivamente, del intervalo de confianza al 95% en torno a ABC.

El marcador CA 19.9 se aplicó a 301 pacientes del total de 375 que componían la muestra original, siendo un 42,8% la prevalencia de tumor maligno en esta submuestra. La Figura 20 presenta el gráfico de la curva ROC. Como muestra la Tabla 72, el marcador CA 19.9 obtuvo un Área Bajo la Curva $ABC = 0,593$, que resultó ser estadísticamente significativo ($p = .006$). Un valor $ABC = 0,593$ se puede interpretar afirmando que, si se selecciona al azar un paciente de la muestra con una tumoración maligna, existirá una probabilidad del 59,3% de que su puntuación en el marcador CA 19.9 sea superior a la de un paciente con una tumoración benigna seleccionado al azar. Desde un punto de vista clínico, este valor ABC indica una exactitud baja para este marcador tumoral.

El marcador CEA se aplicó a 275 pacientes del total de 375 que conformaron la muestra inicial, exhibiendo una prevalencia de tumor maligno del 43,6%. La Figura 21 presenta el gráfico de la curva ROC. Como muestra la Tabla 72, el marcador CEA obtuvo un Área Bajo la Curva $ABC = 0,579$, que resultó ser estadísticamente significativo ($p = .024$). Un valor $ABC = 0,579$ se puede interpretar afirmando que, si se selecciona al azar un paciente de la muestra con una tumoración maligna, existirá una probabilidad del 57,9% de que su puntuación en el marcador CEA sea superior a la de un paciente con una tumoración benigna seleccionado al azar. Desde un punto de vista clínico, un valor ABC de esta magnitud indica una exactitud baja para este marcador tumoral.

El marcador CA 15.3 se aplicó a una submuestra de 144 pacientes del total de 375, con una prevalencia de tumor maligno del 45,1%. La Figura 22 presenta el gráfico de la curva ROC. Como muestra la Tabla 72, el marcador CA 15.3 obtuvo un Área Bajo la Curva $ABC = 0,682$, que resultó ser estadísticamente significativo ($p < .001$). Un valor $ABC = 0,682$

se puede interpretar afirmando que, si se selecciona al azar un paciente de la muestra con tumor maligno, existirá una probabilidad del 68,2% de que su puntuación en el marcador CA 15.3 sea superior a la de un paciente con tumor benigno seleccionado al azar. Desde un punto de vista clínico, este *ABC* refleja una exactitud baja para este marcador tumoral.

El marcador AFP se aplicó a 96 pacientes del total de 375 de la muestra original, con una prevalencia de tumor maligno del 34,4%. La Figura 23 presenta el gráfico de la curva ROC. Como muestra la Tabla 72, el marcador AFP obtuvo un Área Bajo la Curva *ABC* = 0,437. El hecho de que este valor *ABC* sea inferior a 0,50 indica que no ha sido de utilidad clínica en nuestro estudio.

El marcador BHCG se aplicó de forma minoritaria a una submuestra de tan sólo 22 pacientes del total de 375. La prevalencia de tumor maligno fue del 45,4%. La Figura 24 presenta el gráfico de la curva ROC. Como muestra la Tabla 72, el marcador obtuvo un Área Bajo la Curva *ABC* = 0,667. Un valor *ABC* = 0,667 se puede interpretar afirmando que, si se selecciona al azar un paciente de la muestra con tumor maligno, existirá una probabilidad del 66,7% de que su puntuación en el marcador BHCG sea superior a la de un paciente con tumor benigno seleccionado al azar.

El marcador HE-4 se aplicó a una submuestra de 45 pacientes del total de 375 que componían la muestra original, con una prevalencia de tumor maligno del 55,5%. La Figura 25 presenta el gráfico de la curva ROC. Como muestra la Tabla 72, el marcador HE-4 obtiene un Área Bajo la Curva *ABC* = 0,690, que resultó ser estadísticamente significativo ($p = .030$). Un valor *ABC* = 0,690 se puede interpretar afirmando que, si se selecciona al azar un paciente de la muestra con tumor maligno, existirá una probabilidad del 69% de que su puntuación en el marcador HE-4 sea superior a la de un paciente con tumor benigno seleccionado al azar. Desde un punto de vista clínico, este *ABC* refleja una exactitud baja para este marcador tumoral.

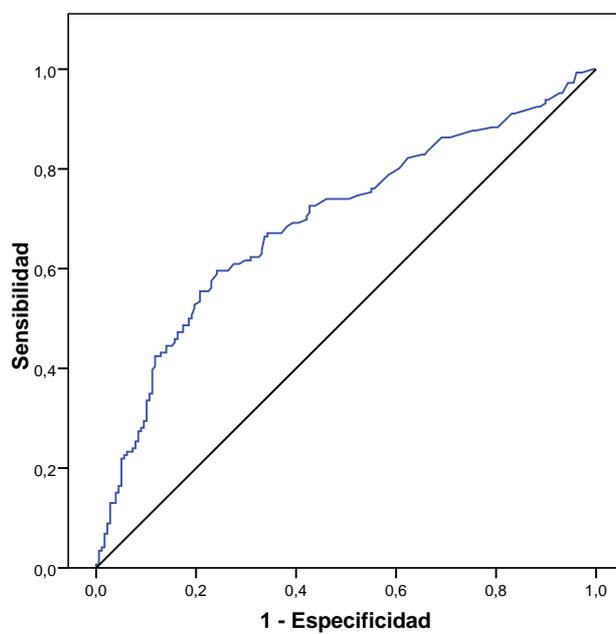


Figura 19. Curva ROC correspondiente al marcador tumoral CA 125.

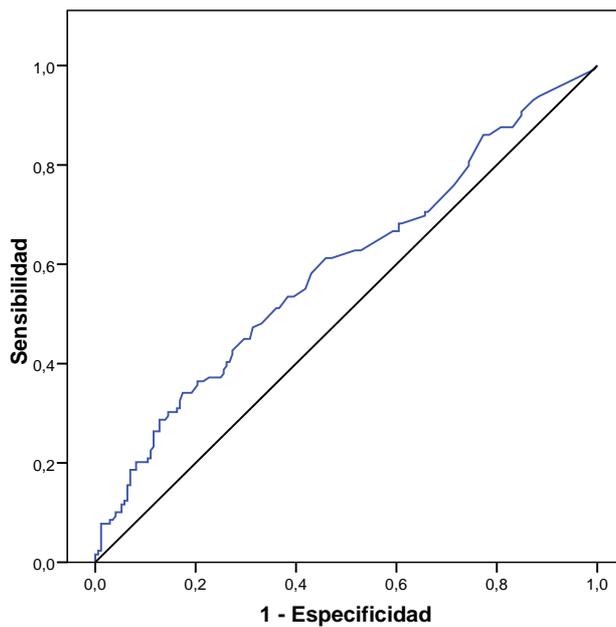


Figura 20. Curva ROC correspondiente al marcador tumoral CA 19.9.

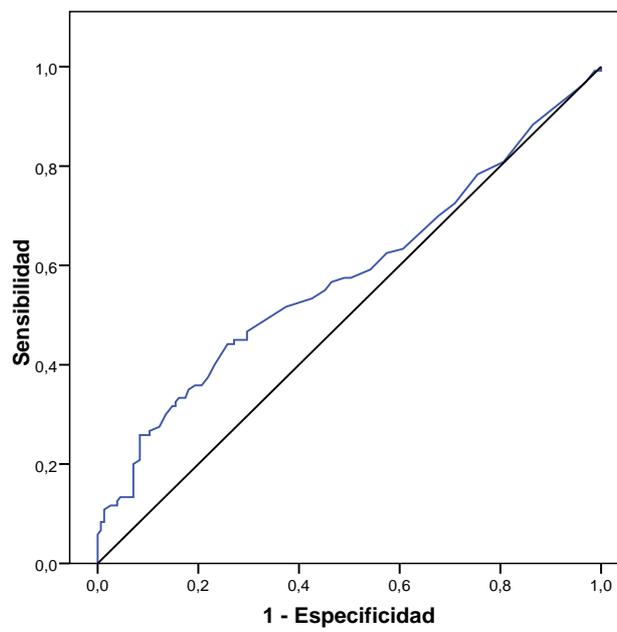


Figura 21. Curva ROC correspondiente al marcador tumoral CEA.

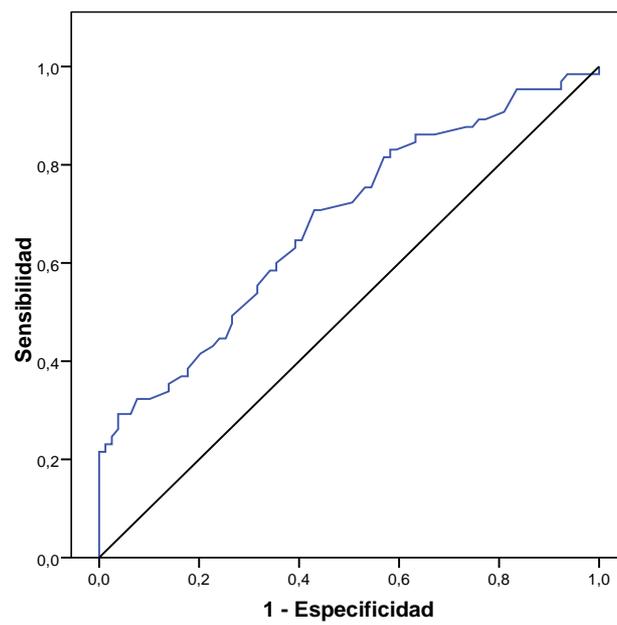


Figura 22. Curva ROC correspondiente al marcador tumoral CA 15.3.

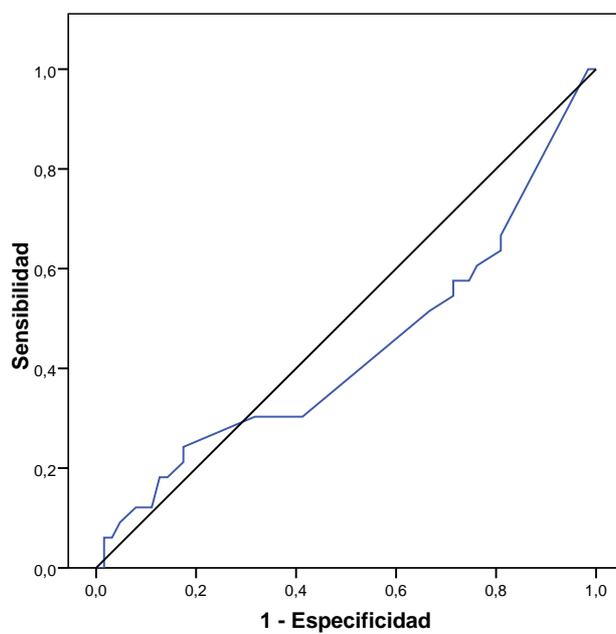


Figura 23. Curva ROC correspondiente al marcador tumoral AFP.

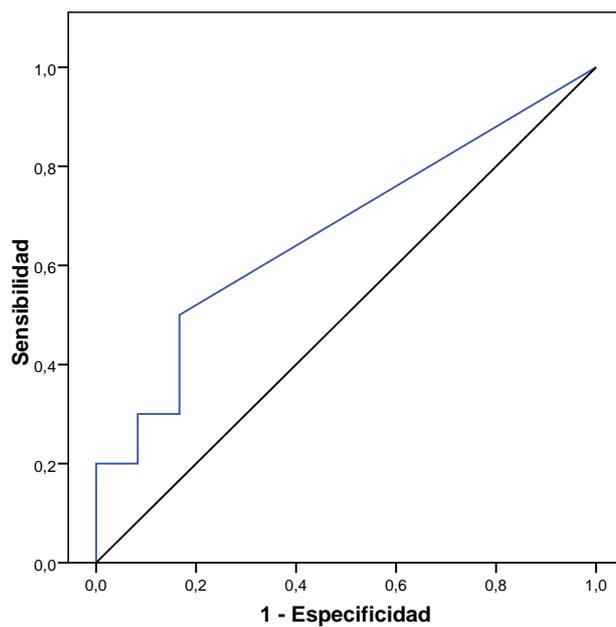


Figura 24. Curva ROC correspondiente al marcador tumoral BHCG.

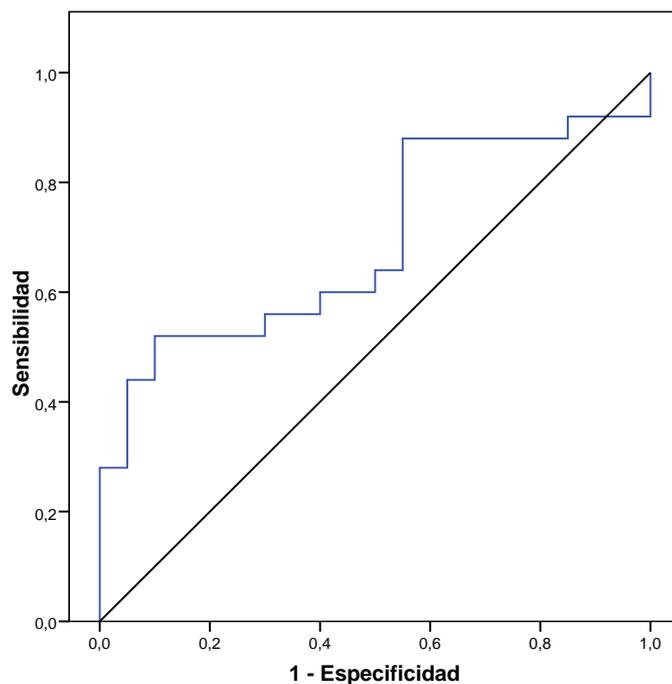


Figura 25. Curva ROC correspondiente al marcador tumoral HE-4.

Otro indicador tumoral que se registró en algunas pacientes fue el algoritmo ROMA, que combina los valores obtenidos de los marcadores CA 125 y HE-4 y que, junto con la edad y el estado pre- o post-menopáusico de la paciente, ofrece una valoración sobre bajo o alto riesgo de presentar cáncer ovárico epitelial. En la Tabla 11 se presentan las frecuencias de alto y bajo riesgo de este tipo de cáncer obtenidas sobre una submuestra de 14 pacientes a las que se les aplicó el algoritmo ROMA. En dicha tabla se puede comprobar que, de las 14 pacientes, 6 de ellas presentaron alto riesgo de cáncer ovárico epitelial. Si bien, el algoritmo ROMA no es un marcador tumoral, presentamos en esta sección su precisión diagnóstica, ya que es una combinación de dos marcadores tumorales. Es importante hacer notar que el escaso tamaño muestral de pacientes que recibieron esta valoración, aconseja una interpretación muy cautelosa de los resultados. Con objeto de estimar la sensibilidad y la especificidad del índice ROMA, se obtuvieron las frecuencias de concordancia y discordancia con el *gold standard*, la anatomía patológica definitiva. Los resultados se muestran en las Tablas 73 y 74. El grado de acuerdo entre los dos métodos diagnósticos,

evaluado con el coeficiente kappa de Cohen no fue satisfactorio, ya que se obtuvo un valor $\kappa = 0,255$, que puede considerarse bajo y, además, no alcanzó la significación estadística ($p = .334$).

Tabla 73. Resultados de la sensibilidad y especificidad del algoritmo ROMA para sospecha de cáncer ovárico epitelial.

Diagnóstico ROMA	Anatomía patológica		Totales
	Benigno	Maligno	
Bajo riesgo	5 (83,3%)	3 (37,5%)	8 (51,4%)
Alto riesgo	1 (16,2%)	5 (62,5%)	6 (48,6%)
Totales	6 (100%)	8(100%)	14 (100%)

Como se puede observar en la Tabla 66 (véase también la Tabla 67), el índice ROMA, alcanzó una sensibilidad del 62,5% y una especificidad del 83,3%. La tasa de falsos positivos y negativos fue del 16,2% y 37,5%, respectivamente.

Como se muestra en la Tabla 74, el valor predictivo positivo del algoritmo ROMA fue del 83,3% y el valor predictivo negativo del 62,5%. Así mismo, la Tabla 74 informa de una razón de probabilidad de prueba positiva de 3,7. La razón de probabilidad de prueba negativa fue de 0,45, lo que significa que con el algoritmo ROMA un resultado negativo fue 2,2 veces ($1/0,45 = 2,2$) más probable en las pacientes sin tumor maligno que entre aquellas con tumoración maligna. La Tabla 74 también recoge los intervalos de confianza al 95% para cada uno de estos indicadores.

Tabla 74. Indicadores de precisión del índice ROMA.

	Estimación puntual	IC al 95%	
		Li	Ls
Prevalencia	57,1%	29,6%	81,2%
Sensibilidad	62,5%	35,6%	95,5%
Especificidad	83,3%	13,9%	86,1%
Valor Predictivo Positivo	83,3%	30,9%	90,9%
Valor Predictivo Negativo	62,5%	17,0%	92,7%
Razón de Probabilidad de Prueba Positiva	3,7	0,613	3,669
Razón de Probabilidad de Prueba Negativa	0,45	0,109	2,302

Li y Ls = Límites confidenciales inferior y superior, respectivamente, del intervalo de confianza al 95% para cada estimación de la precisión.

5.11. PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA CLÍNICO

El octavo objetivo de esta investigación fue determinar la precisión del diagnóstico clínico en comparación con la anatomía patológica (*gold standard*). El diagnóstico clínico se establece tras la integración de todas las pruebas diagnósticas (ecografía, TC, RMN y marcadores tumorales) así como de la exploración física y sintomatología que presente el paciente. Con este propósito se llevaron a cabo los mismos análisis estadísticos que para el análisis de la precisión diagnóstica de la biopsia intraoperatoria, el diagnóstico ecográfico, la TC y la RMN. En primer lugar, se examinó la concordancia entre los dos métodos diagnósticos tomando los tres resultados posibles en cada método: probablemente benigno, probablemente maligno y diagnóstico incierto para el diagnóstico ecográfico, y resultados, benigno, maligno y borderline, para la anatomía patológica.

La Tabla 75 presenta las frecuencias resultantes de cruzar los dos métodos diagnósticos sobre la muestra de 375 pacientes. El diagnóstico clínico coincidió en su resultado con la anatomía patológica en 230 casos, suponiendo un porcentaje de acierto del 61,3%, repartido este porcentaje en un 32% de resultados benignos, un 25,3% malignos y un 4% de diagnósticos borderline. El coeficiente de acuerdo kappa de Cohen arrojó un valor de magnitud moderada-baja, aunque estadísticamente significativo, $\kappa = .398$ ($p < .001$). Para los casos benignos, la sensibilidad del diagnóstico clínico fue del 56,9% ($120/211 = 0,569$), del 74,2% ($95/128 = 0,742$) para los casos malignos y del 41,7% ($15/36 = 0,417$) para los casos borderline.

Tabla 75. Análisis de la concordancia entre el diagnóstico de sospecha clínico y la anatomía patológica.

Diagnóstico clínico	Anatomía patológica definitiva			Totales
	Benigno	Maligno	Borderline	
Benigno	120 (32%)	12 (3,2%)	8 (2,1%)	140 (37,3%)
Maligno	25 (6,7%)	95 (25,3%)	13 (3,5%)	133 (35,5%)
Incierto	66 (17,6%)	21 (5,6%)	15 (4%)	102 (27,2%)
Totales	211 (56,3%)	128 (34,1%)	36 (9,6%)	375 (100%)

Para comprobar si los dos métodos diagnósticos presentaron porcentajes marginales similares de resultados negativos, positivos e inciertos, se aplicó la prueba de homogeneidad marginal de Stuart-Maxwell, que alcanzó un resultado estadísticamente significativo, $z = 7,151$, $p < .001$. Este resultado indicó la presencia de porcentajes marginales significativamente diferentes entre los dos métodos diagnósticos. La inspección de la Tabla

75 revela que la principal causa de estas discrepancias se estableció en los diagnósticos benignos e inciertos. Así, el diagnóstico clínico identificó un 37,3% de resultados benignos, frente al 56,3% identificado con la anatomía patológica; y en cuanto a los resultados inciertos, contrasta el 27,2% obtenido mediante el diagnóstico clínico frente al escaso 9,6% de la anatomía patológica.

La moderada-baja concordancia observada entre el diagnóstico clínico y la anatomía patológica puso de manifiesto la existencia de un elevado porcentaje de resultados discrepantes (145 casos, ó el 38,7%). Con objeto de comprobar si las discrepancias se distribuyeron de forma simétrica a lo largo de las tres posibles categorías de respuesta, se aplicó la prueba de simetría de McNemar-Bowker, que arrojó un resultado estadísticamente significativo, $\chi^2(3) = 51,909$, $p < .001$. Este resultado evidenció la existencia de asimetría en el modo en que se distribuyeron las frecuencias de los casos discordantes entre los dos métodos diagnósticos. La inspección de la Tabla 75 permite identificar la principal razón de tal asimetría, debiéndose a una mayor frecuencia de casos diagnosticados como inciertos con el diagnóstico clínico, que realmente eran benignos (66 casos, 17,6%), frente a un escaso porcentaje de casos inversos, es decir, casos diagnosticados como borderline por la anatomía patológica y como benignos por el diagnóstico clínico (8 casos, 2,1%).

De los tres posibles diagnósticos, donde menos errores cometió el diagnóstico clínico fue en los casos benignos (20 errores, 5,3%). Algo menos preciso fue en los tumores malignos (38 errores, 10,2%), mientras que la mayor frecuencia de errores se dio en el resultado incierto, con 87 casos (23,2%) de los que la mayoría correspondieron a un diagnóstico benigno (66 casos, 17,6%).

Con objeto de estimar la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico de sospecha clínico en relación con la anatomía patológica definitiva, se agruparon las categorías diagnósticas de ambos métodos en dos: benigno y maligno (agrupando maligno e incierto para el diagnóstico clínico, o maligno y borderline para la anatomía patológica). Los resultados se muestran en las Tablas 76 y 77.

Tabla 76. Resultados de la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de sospecha clínico.

Diagnóstico clínico	Anatomía patológica		Totales
	Benigno	Maligno	
Benigno	120 (56,9%)	20 (12,2%)	140 (37,3%)
Maligno	91 (43,1%)	144 (87,8%)	235 (62,7%)
Totales	211 (100%)	164 (100%)	375 (100%)

Como se puede observar en la Tabla 76 (véase también la Tabla 77), el diagnóstico de sospecha clínico alcanzó una sensibilidad del 87,8% y una especificidad del 56,9%. La tasa de falsos positivos y falsos negativos fue del 43,1% y 12,2%, respectivamente. El valor predictivo positivo del diagnóstico de sospecha clínico fue del 61,3% y el valor predictivo negativo del 85,7%. La razón de probabilidad de prueba positiva fue de 2,036, indicando que, en el grupo de pacientes con tumor maligno, la probabilidad de obtener un resultado positivo con el diagnóstico clínico, fue sólo 2,036 veces mayor que en los pacientes sin tumoración maligna. La razón de probabilidad de prueba negativa fue de 0,214, lo que significa que con el diagnóstico clínico un resultado benigno fue 4,673 veces ($1/0,214 = 4,673$) más probable en las pacientes sin tumor maligno que entre aquellas con tumoración maligna.

Tabla 77. Indicadores de precisión del diagnóstico de sospecha clínico.

	Estimación puntual	IC al 95%	
		Li	Ls
Prevalencia	43,7%	38,7%	48,9%
Sensibilidad	87,8%	81,6%	92,2%
Especificidad	56,9%	49,9%	63,6%
Valor Predictivo Positivo	61,3%	54,7%	67,5%
Valor Predictivo Negativo	85,7%	78,5%	90,8%
Razón de Probabilidad de Prueba Positiva	2,036	1,726	2,401
Razón de Probabilidad de Prueba Negativa	0,214	0,141	0,326

Li y Ls = Límites confidenciales inferior y superior, respectivamente, del intervalo de confianza al 95% para cada estimación de la precisión.

Del mismo modo, que se ha realizado con los otros métodos diagnósticos, para el diagnóstico de sospecha clínico se examinó la distribución de las clasificaciones histopatológicas de las tumoraciones en función de la concordancia o discordancia entre el resultado de dicho diagnóstico y el de la anatomía patológica definitiva. La Tabla 78 presenta los resultados.

Tabla 78. Clasificación histopatológica de los tumores en función del resultado obtenido con el diagnóstico de sospecha clínico y la anatomía patológica definitiva.

Diagnóst. clínico	Anatomía patológica	Clasificación histopatológica						Totales
		0	1	2	3	4	5	
Benigno	Benigno	52 (22,5%)	21 (40,4%)	22 (62,9%)	0 (0%)	2 (50%)	23 (54,8%)	120
Maligno	Maligno	81 (35,1%)	5 (9,6%)	1 (2,9%)	7 (63,6%)	1 (25%)	0 (0%)	95
Incierto	Borderline	15 (6,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	15
Benigno	Maligno	7 (3%)	3 (5,8%)	1 (2,9%)	1 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)	12
Benigno	Borderline	8 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8
Maligno	Benigno	13 (5,6%)	4 (7,7%)	2 (5,7%)	0 (0%)	1 (25%)	5 (11,9%)	25
Maligno	Borderline	13 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	13
Incierto	Benigno	28 (12,1%)	17 (32,7%)	7 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (33,3%)	66
Incierto	Maligno	14 (6,1%)	2 (3,8%)	2 (5,7%)	3 (27,3%)	0 (0%)	0 (0%)	21
Totales		231 (100%)	52 (100%)	35 (100%)	11 (100%)	4 (100%)	42 (100%)	375 (100%)

Clasificación histopatológica primaria: 0, Tumores epiteliales-estroma; 1, Tumores cordones sexuales-estroma; 2, Tumores de las células germinales; 3, Tumores metastatizantes; 4, Otros; 5, Endometriosis.

Los tumores epiteliales fueron clasificados de forma concordante por los dos métodos en el 64,1% de los casos. La discordancia más frecuente entre el diagnóstico clínico y la anatomía patológica en este tipo de tumor tuvo lugar en tumoraciones benignas que recibieron un diagnóstico dudoso o incierto.

Los tumores serosos fueron clasificados de forma concordante en el 62% de los casos. La discordancia más frecuente para este tipo de tumor se establece con la combinación Incierto-Benigno, con 20 casos (16,5%). Los tumores mucinosos se clasificaron de forma concordante en el 56,7% de las ocasiones. La discordancia más frecuente fue del tipo Incierto-Benigno, con 8 casos (15,1%). Los tumores endometrioides se clasificaron de forma concordante por ambos métodos diagnósticos en el 74,3% de las ocasiones. La discordancia más frecuente fue del tipo Incierto-Maligno, con 4 casos (11,4%). Los tumores de células claras se clasificaron de forma concordante por los dos métodos diagnósticos en el 83,3% de las ocasiones (15 casos). Tan sólo se observaron 3 discordancias, todas ellas del tipo Incierto-Maligno (16,7%). La mitad de los tumores de Brenner se clasificaron de forma concordante.

Los tumores cordones sexuales-estroma se clasificaron de forma concordante en el 50% de las ocasiones. Al igual que con los tumores epiteliales-estromas, los tumores cordones sexuales-estroma las discordancias entre los dos métodos diagnósticos más frecuentes son las del tipo Incierto-Benigno, con 17 casos (32,7%). Los fibromas fueron clasificados de forma concordante por los dos métodos diagnósticos en la mitad de las ocasiones. De los 10 casos de fibro-tecomas registrados, la mitad de ellos fueron clasificados de forma concordante. De los 8 casos registrados como tumores de las células de granulosa, el 50% fueron clasificados de forma concordante por los dos métodos diagnósticos.

Los tumores de las células germinales se clasifican de forma concordante por los dos métodos diagnósticos en el 65,8% de las ocasiones. La discordancia más frecuente entre los dos métodos diagnósticos es del tipo Incierto-Benigno, con 7 casos (20%). Los teratomas quísticos benignos/maduros se clasificaron de forma concordante por los dos métodos diagnósticos en 20 ocasiones (74,1%). La discordancia más frecuente fue del tipo Incierto-Benigno, con 7 casos, correspondiendo con teratomas quísticos maduros y un caso de teratoma inmaduro.

Los tumores metastatizantes son clasificados correctamente por ambos métodos diagnósticos en el 63,6% de las ocasiones. Se observaron 3 casos con diagnóstico discordante del tipo Incierto-Maligno (metástasis de mama, linfoma y tumor de Krukenberg) y un caso del tipo Benigno-Maligno (tumor de Krukenberg).

De los tres primeros, uno se registra como tumor de mama, otro como linfoma y otro Los casos clasificados como endometriosis fueron diagnosticados de forma concordante por los dos métodos en el 54,8% de las ocasiones. La discordancia más frecuente entre los dos métodos diagnósticos fue del tipo Incierto-Benigno, con 14 casos.

Por último, hubo tan sólo un caso discordante dentro de los tumores clasificados como tumores tubáricos o de las trompas de Falopio, cuyo diagnóstico clínico no coincidió con el definitivo.

5.12. CONCORDANCIA ENTRE ECOGRAFÍA Y DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA CLÍNICO

El noveno objetivo de esta investigación consistió en determinar la concordancia existente entre el diagnóstico prequirúrgico según ecografía y el diagnóstico de sospecha clínico. El grado de concordancia entre los dos métodos diagnósticos se llevó a cabo tomando

los tres resultados posibles en cada método: probablemente benigno, probablemente maligno y diagnóstico incierto.

La Tabla 79 presenta las frecuencias resultantes de cruzar los dos métodos diagnósticos sobre la muestra de 375 pacientes. Los diagnósticos ecográfico y clínico coincidieron entre sí en 334 casos, suponiendo una concordancia porcentual total del 89,1%. Este porcentaje de acuerdo se repartió de la siguiente forma entre las tres respuestas posibles: un 34,7% de resultados benignos, un 31,7% de resultados malignos, y un 22,7% de borderline. El coeficiente de acuerdo kappa de Cohen arrojó un valor de magnitud excelente y estadísticamente significativo, $\kappa = .835$ ($p < .001$).

Tabla 79. Análisis de la concordancia entre el diagnóstico de sospecha clínico y el ecográfico.

Diagnóstico ecográfico	Diagnóstico de sospecha clínico			Totales
	Benigno	Maligno	Incierto	
Benigno	130 (34,7%)	0 (0%)	11 (2,9%)	141 (37,6%)
Maligno	1 (0,3%)	119 (31,7%)	6 (1,6%)	126 (33,6%)
Incierto	9 (2,4%)	14 (3,7%)	85 (22,7%)	108 (28,8%)
Totales	140 (37,3%)	133 (35,5%)	102 (27,2%)	375 (100%)

Para comprobar si los dos métodos diagnósticos presentaron porcentajes marginales similares de resultados negativos, positivos e inciertos, se aplicó la prueba de homogeneidad marginal de Stuart-Maxwell, que alcanzó un resultado estadísticamente no significativo, $z = 0,498$, $p = .619$. Este resultado indica la existencia de homogeneidad marginal entre los porcentajes de los tres resultados posibles. De hecho, la inspección de la Tabla 79 reveló porcentajes marginales muy similares entre los dos métodos diagnósticos: 37,6% y 37,3% para la ecografía y el diagnóstico clínico, respectivamente, en los resultados benignos, 33,6% y 35,5% en los resultados malignos, y 28,8% y 27,2% en los resultados inciertos.

La excelente concordancia observada entre la ecografía y el diagnóstico clínico supuso la existencia de una tasa de discordancias muy baja, que es tan sólo del 10,9%. Con objeto de comprobar si las discrepancias se distribuyeron de forma simétrica a lo largo de las tres posibles categorías de respuesta, se aplicó la prueba de simetría de McNemar-Bowker, que arrojó un resultado estadísticamente no significativo, $\chi^2(3) = 4,400$, $p = .221$. Este resultado apunta hacia la existencia de simetría en el modo en que se distribuyeron las frecuencias de los casos discordantes entre los dos métodos diagnósticos. Así, como se puede apreciar en la Tabla 88, fueron muy similares las discordancias entre la ecografía y el diagnóstico clínico.

La inspección de la Tabla 79 también permite comprobar que, de los tres posibles diagnósticos, la mayor fuente de discordancias entre los dos métodos diagnósticos se dio cuando la ecografía estableció un diagnóstico incierto y el diagnóstico clínico un diagnóstico maligno, con 14 casos (3,7%).

Dentro de este objetivo, interesaba también comprobar qué tipos de tumores fueron más frecuentes cuando aparecían concordancias y discordancias entre la ecografía y el diagnóstico clínico. La Tabla 80 presenta las frecuencias según la clasificación histopatológica.

Tabla 80. Clasificación histopatológica primaria de los tumores en función del resultado obtenido con el diagnóstico de sospecha ecográfico y el diagnóstico de sospecha clínico.

Diagnóst. ecográfico	Diagnóst. clínico	Clasificación histopatológica primaria						Totales
		0	1	2	3	4	5	
Benigno	Benigno	64 (27,7%)	20 (38,5%)	20 (57,1%)	1 (9,1%)	2 (50%)	23 (54,8%)	130
Maligno	Maligno	97 (42%)	8 (15,4%)	2 (5,7%)	7 (63,6%)	1 (25%)	4 (9,5%)	119
Incierto	Incierto	48 (20,8%)	17 (32,7%)	7 (20%)	2 (18,2%)	0 (0%)	11 (26,2%)	85
Benigno	Maligno	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Benigno	Incierto	5 (2,2%)	1 (1,9%)	2 (5,7%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (7,1%)	11
Maligno	Benigno	1 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Maligno	Incierto	4 (1,7%)	1 (1,9%)	0 (0%)	1 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)	6
Incierto	Benigno	2 (0,9%)	4 (7,7%)	3 (8,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9
Incierto	Maligno	10 (4,3%)	1 (1,9%)	1 (2,9%)	0 (0%)	1 (25%)	1 (2,4%)	14
Totales		231 (100%)	52 (100%)	35 (100%)	11 (100%)	4 (100%)	42 (100%)	375 (100%)

Clasificación histopatológica primaria: 0, tumores epiteliales-estroma; 1, tumores cordones sexuales-estroma; 2, tumores de las células germinales; 3, tumores metastatizantes; 4, otros; 5, endometriosis.

Los tumores epiteliales-estroma fueron clasificados de forma concordante por los dos métodos en el 90,5% de las ocasiones. La discordancia más frecuente en este tipo de tumor se dio en la combinación Incierto-Maligno para la ecografía y el diagnóstico clínico, respectivamente, con 10 casos (4,3%), seguida de la combinación Benigno-Incierto, con 5 casos (2,2%).

Los tumores serosos fueron clasificados de forma concordante por los dos métodos diagnósticos en el 89,2% de los casos. Los tumores mucinosos se clasificaron de forma concordante por los dos métodos diagnósticos en el 94,3% de las ocasiones. Los tumores endometrioides se clasificaron de forma concordante por ambos métodos diagnósticos en el 91,4% de las ocasiones. Los tumores de células claras se clasificaron de forma concordante por los dos métodos diagnósticos en el 83,4% de las ocasiones. Todos los tumores de Brenner fueron clasificados de forma concordante entre el diagnóstico ecográfico y el clínico.

Los tumores cordones sexuales-estroma se clasificaron de forma concordante en el 86,6% de las ocasiones. La discordancia más frecuente es del tipo Incierto-Benigno, con 4 casos (7,7%). Los fibromas fueron clasificados de forma concordante por los dos métodos diagnósticos en el 84,5% de las ocasiones. Los fibro-tecomas registrados fueron clasificados de forma concordante por los dos métodos diagnósticos en el 50% de los casos. El 75% de los tumores de las células de la granulosa se clasificaron de forma concordante entre los dos métodos diagnósticos.

Los tumores de las células germinales se clasifican de forma concordante por los dos métodos diagnósticos en el 82,8% de las ocasiones. Los teratomas quísticos benignos/maduros se clasificaron de forma concordante por los dos métodos diagnósticos en el 85,2% de las ocasiones.

Los tumores metastásicos fueron clasificados de forma concordante por los dos métodos diagnósticos en el 90,9% de las ocasiones.

Los tumores clasificados como tumoraciones tubáricas o de las trompas de Falopio se observan en 4 casos, presentando resultado concordante en 3 ocasiones.

Los tumores endometriósicos fueron diagnosticados de forma concordante por los dos métodos en el 90,5% de las ocasiones.

Relacionado con el noveno y último objetivo de la investigación, interesaba profundizar en las causas de las discordancias entre el diagnóstico de sospecha ecográfico y el clínico. Estos dos métodos diagnósticos incurrieron en un total de 41 discordancias del total de 375. Con objeto de examinar más en detalle las razones por las que el diagnóstico de sospecha clínico cambió el criterio alcanzado mediante el diagnóstico de sospecha ecográfico, se construyeron los Tablas 81-85. Cada Cuadro presenta los casos individuales relativos a cada una de las cinco discordancias observadas entre los diagnósticos ecográfico y clínico: Benigno-Incierto, con 11 casos, Maligno-Benigno, con un solo caso, Maligno-Incierto, con 6 casos, Incierto-Benigno, con 9 casos, e Incierto-Maligno, con 14 casos. Para cada caso individual, las tablas presentan el diagnóstico anatomo-patológico definitivo, las

clasificaciones histopatológicas, los diagnósticos de sospecha ecográfico, clínico, según TAC, según RMN y los marcadores tumorales aplicados (CA 125, CA 19.9, CEA, CA 15.3, AFP, BHCG, HE-4 y ROMA).

Comenzando con la Tabla 81, éste presenta los 11 casos discordantes del tipo Benigno-Incierto para los diagnósticos ecográfico y clínico, respectivamente. Es digno de notar el hecho de que el diagnóstico ecográfico coincidió con la anatomía patológica en 10 de los 11 casos, siendo erróneo el diagnóstico clínico en esos 10 casos. De esos 10 casos erróneos en el diagnóstico clínico, 7 de ellos pueden justificarse por la existencia de algún marcador tumoral de sospecha y/o del TAC. Así, los casos 1,3, 6 y 11 presentaron un valor superior a 35 en el marcador CA 125; los casos 8 y 11 obtienen un valor elevado en el marcador CA 19.9, y el caso 9 en el marcador CA 15.3. El caso 2 presentó un diagnóstico incierto en la TC. Sin embargo, los casos 4, 5 y 10 no presentaron ningún marcador tumoral de sospecha, ni TC o RMN, por lo que no quedan claras las evidencias del diagnóstico clínico como incierto. El único caso en el que el diagnóstico ecográfico fue discordante es el caso 7, que resultó ser maligno, no existiendo tampoco evidencia clara de por qué el diagnóstico clínico fue de incierto.

La Tabla 82 recoge el único caso discordante en el que el diagnóstico ecográfico fue de maligno frente al de benigno en el diagnóstico clínico. Es digno de mención el hecho de que en este caso no se aplicaron nada más que los marcadores tumorales CEA y AFP, excluyéndose también la TC y la RMN. No se dispone, pues, de claras evidencias sobre el resultado de benignidad alcanzado por el diagnóstico clínico, pero es evidente que acierta, ya que este resultado coincidió con el de la anatomía patológica definitiva.

La Tabla 83 recoge los 6 casos discordantes del tipo Maligno-Incierto entre los diagnósticos ecográfico y clínico, respectivamente. De los 6 casos, el diagnóstico ecográfico coincidió con la anatomía patológica en 3 de ellos (casos 3, 5 y 6), mientras que el diagnóstico clínico sólo acertó en uno de ellos (caso 2). Hubo 2 casos en los que tanto la ecografía como el diagnóstico clínico no coincidieron con el diagnóstico anatomo-patológico (casos 1 y 4), siendo benigno el resultado de la anatomía patológica. De estos 2 últimos casos, en uno de ellos (caso 1) se obtuvo resultado de sospecha con la TC y con el algoritmo ROMA, mientras que en el otro (caso 4) se obtuvo resultado de sospecha con el marcador CA 125 y diagnóstico incierto con el TAC.

La Tabla 84 presenta los 9 casos discordantes del tipo Incierto-Benigno para los diagnósticos ecográfico y clínico, respectivamente. El diagnóstico ecográfico no coincidió con el definitivo en todos ellos, mientras que el clínico coincidió en 7 de los 9. Los 2 casos en

los que no fue concordante el diagnóstico clínico y el resultado definitivo fue maligno (casos 1 y 4). En uno de ellos (caso 4) el diagnóstico clínico fue benigno a pesar de obtener un resultado de sospecha en el marcador CA 125.

Por último, la Tabla 85 recoge los 14 casos discordantes del tipo Incierto-Maligno entre los diagnósticos ecográfico y clínico. El diagnóstico ecográfico fue concordante en su resultado de incierto en sólo 3 casos (casos 6, 9 y 12), mientras que el diagnóstico clínico acertó en su resultado de sospecha en 6 de los 14 casos (casos 3, 8, 10, 11, 13 y 14). Existen 5 casos en los que ambos diagnósticos no coincidieron, al ser todos ellos benignos (casos 1, 2, 4, 5 y 7). En estos 5 casos, el resultado erróneo maligno del diagnóstico clínico puede estar justificado por la evidencia de sospecha con el marcador CA 125 en los 5 casos, además del resultado de sospecha con el marcador CA 19.9 en uno de ellos (caso 1).

Tabla 81. Relación de casos discordantes del tipo Benigno-Incierto entre los diagnósticos de sospecha ecográfico y clínico, respectivamente.

Caso	Anatomía patológica ^a	Histopatología primaria ^b	Histopatología secundaria	Diagnóstico ecográfico ^a	Diagnóstico clínico ^a	TAC ^a	RMN ^a	CA 125 ^d	CA 19.9 ^d	CEA ^d	CA 15.3 ^d	AFP ^d
1	0	1	Fibroma	0	2	1	.	79	3	0,2	10	.
2	0	0	Serosos	0	2	2	.	4,2	13,7	1,7	6,3	.
3	0	5	Endometriosis	0	2	.	.	72	16	1,5	14	.
4	0	2	Teratoma	0	2	.	.	26	1	2,6	.	2
5	0	2	Teratoma inmaduro	0	2	0
6	0	0	Serosos	0	2	.	.	43	8	2	.	2
7	1	0	Células claras	0	2	.	.	18	6	1,9	19	.
8	0	5	Endometriosis	0	2	.	.	16,2	41,8	0,5	.	1,1
9	0	0	Serosos	0	2	.	1	9	9	3,1	43,7	.
10	0	0	Serosos	0	2	.	.	8	13	1,1	.	.
11	0	5	Endometriosis	0	2	0	.	91,2	372	0,8	.	1,3

^a 0 = Benigno. 1 = Maligno. 2 = Incierto/Borderline. ^b 0 = tumores epiteliales-estroma, 1 = tumores de los cordones sexuales-estroma, 2 = tumores de las células germinales, 3 = tumores metastatizantes, 4 = otros, 5 = endometriosis. ^c Teratoma quístico benigno/maduro. ^d Valores iguales o superiores a 35 indican sospecha de tumor maligno. En ninguno de estos 11 casos se aplicaron los marcadores tumorales BHCG, HE-4 y ROMA.

Tabla 82. Relación de casos discordantes del tipo Maligno-Benigno entre los diagnósticos de sospecha ecográfico y clínico, respectivamente.

Caso	Anatomía patológica ^a	Histopatología primaria ^b	Histopatología secundaria	Diagnóstico ecográfico ^a	Diagnóstico clínico ^a	CEA ^c	AFP ^c
1	0	0	Serosos	1	0	0,6	9

^a 0 = Benigno, 1 = Maligno. ^b 0 = tumores epiteliales-estroma. ^c Valores iguales o superiores a 35 indican sospecha de tumor maligno. No se aplicaron TAC ni RMN, así como tampoco se aplicaron los marcadores tumorales CA 125, CA 19.9, CA 15.3, BHCG, HE-4 y ROMA.

Tabla 83. Relación de casos discordantes del tipo Maligno-Incierto entre los diagnósticos de sospecha ecográfico y clínico, respectivamente.

Caso	Anatomía patológica ^a	Histopatología primaria ^b	Histopatología secundaria	Diagnóstico ecográfico ^a	Diagnóstico clínico ^a	TAC ^a	CA 125 ^c	CA 19.9 ^c	CEA ^c	CA 15.3 ^c	HE-4 ^d	ROMA ^d
1	0	0	Serosos	1	2	1	27	.	.	.	0	1
2	2	0	Mucinosos	1	2	.	23	2	1	.	.	.
3	1	1	Células granulosa	1	2	0	9	5
4	0	0	Serosos	1	2	2	498	31	3,8	15	.	.
5	1	0	Células claras	1	2	.	78	23	1,2	27	1	1
6	1	3	Mama	1	2	.	4	.	21	17	0	0

^a 0 = Benigno. 1 = Maligno. 2 = Incierto/Borderline. ^b 0 = tumores epiteliales-estroma, 1 = tumores de los cordones sexuales-estroma, 3 = tumores metastatizantes. ^c Valores iguales o superiores a 35 indican sospecha de tumor maligno. ^d 0 = No sospecha de tumor maligno, 1 = sospecha de tumor maligno. En ninguno de estos 6 casos se aplicó RMN ni los marcadores tumorales AFP y BHCG.

Tabla 84. Relación de casos discordantes del tipo Incierto-Benigno entre los diagnósticos de sospecha ecográfico y clínico, respectivamente.

Caso	Anatomía patológica ^a	Histopatología primaria ^b	Histopatología secundaria	Diagnóstico ecográfico ^a	Diagnóstico clínico ^a	TAC ^a	CA 125 ^c	CA 19.9 ^c	CEA ^c	CA 15.3 ^c	AFP ^c	BHCG ^c
1	1	1	Fibroma	2	0	.	16	7	1	10	.	.
2	0	1	Fibroma	2	0	.	14	10,5	0,5	2,8	1,9	.
3	0	1	Fibroma	2	0	.	8	6	1	.	3	.
4	1	1	Células granulosa	2	0	0	62	1	0,8	17	2	6
5	0	0	Serosos	2	0	.	10	8	0,8	.	.	.
6	0	2	Teratoma ^d	2	0	.	14	69	0,5	.	2	.
7	0	2	Estruma ovárico	2	0	.	36	19	3	.	2	0
8	0	2	Teratoma ^d	2	0
9	0	0	Serosos	2	0	0	12

^a 0 = Benigno. 1 = Maligno. 2 = Incierto/Borderline. ^b 0 = tumores epiteliales-estroma, 1 = tumores de los cordones sexuales-estroma, 2 = tumores de las células germinales. ^c Valores iguales o superiores a 35 indican sospecha de tumor maligno. ^d Teratoma quístico benigno/maduro. En ninguno de estos 9 casos se aplicó RMN ni los marcadores tumorales HE-4 y ROMA.

Tabla 85. Relación de casos discordantes del tipo Incierto-Maligno entre los diagnósticos de sospecha ecográfico y clínico, respectivamente.

Caso	Anatom. patológ. ^a	Histopatol. primaria ^b	Hispatol. secundaria	Diagnóst. ecográf. ^a	Diagnóst. clínico ^a	TAC ^a	RMN ^a	CA 125 ^d	CA 19.9 ^d	CEA ^d	CA 15.3 ^d	AFP ^d	BHCG ^d	HE-4 ^e
1	0	2	Teratoma ^c	2	1	0	0	37	283	2	.	2	0	.
2	0	0	Serosos	2	1	2	2	65	18,8	1	6,8	2,3	4,9	.
3	1	0	Endometrioides	2	1
4	0	5	Endometriosis	2	1	2	.	42	15	1	6	.	.	1
5	0	0	Mucinosos	2	1	.	2	198	15	0,8	19	.	.	.
6	2	0	Serosos	2	1	1	.	2	.	10
7	0	1	Fibroma	2	1	.	.	7260	24	2,4
8	1	0	Endometrioides	2	1	2	1	251	.	13,3
9	2	0	Serosos	2	1	0	1	350
10	1	0	Endometrioides	2	1	2	.	525	0,8	195
11	1	0	Células claras	2	1	1	.	120	12	2,5
12	2	0	Serosos	2	1	1	.	51	1	1,7
13	1	4	Trompas	2	1	1	.	1368	.	14,9	169	2	.	.
14	1	0	Mucinosos	2	1	.	.	34	5	0,7	9	.	.	.

^a 0 = Benigno. 1 = Maligno. 2 = Incierto/Borderline. ^b 0 = tumores epiteliales-estroma, 1 = tumores de los cordones sexuales-estroma, 2 = tumores de las células germinales, 3 = tumores metastatizantes, 4 = otros, 5 = endometriosis. ^c Teratoma quístico benigno/maduro. ^d Valores iguales o superiores a 35 indican sospecha de tumor maligno. ^e 0 = No sospecha de tumor maligno, 1 = sospecha de tumor maligno. En ninguno de estos 14 casos se aplicó el marcador tumoral ROMA.

Discusión

6.1. PRECISIÓN DE LA BIOPSIA INTRAOPERATORIA

La importancia del manejo adecuado y óptimo, ante el diagnóstico de una neoplasia ovárica, radica en una correcta discriminación previa entre la benignidad y malignidad de la tumoración anexial a estudio, lo que influirá en el manejo posterior y pronóstico de la paciente.

Una vez establecido el diagnóstico de sospecha de la lesión a estudio, no debe demorarse la cirugía, el estadiaje y el tratamiento de dicha patología. En algunos centros especializados, se dispone, de la opción de realizar una biopsia intraoperatoria de la pieza quirúrgica o de una parte de ella, proporcionando gran información y precisión sobre la naturaleza de la lesión. La biopsia intraoperatoria es una técnica imprescindible a realizar ante la presencia de una tumoración anexial sospechosa de malignidad, permitiendo tomar decisiones durante el propio acto quirúrgico, determinando por tanto el tipo de cirugía y la extensión de la misma, hasta que se obtenga, de forma diferida, el resultado definitivo anatomo-patológico (237, 238).

La tasa de utilización notificada de la biopsia intraoperatoria es muy variable y oscila entre el 7,4% y el 47% (240). En nuestra población, se realizó biopsia intraoperatoria al 100% de la muestra, puesto que es el criterio de inclusión en el estudio. No ha sido objetivo de este estudio calcular en qué proporción de cirugías por patología anexial se indicó biopsia intraoperatoria.

La sensibilidad y especificidad global obtenida fue del 96,3% y 98,1%, respectivamente (teniendo en cuenta que las tumoraciones borderline se incluyeron como resultado positivo o maligno). Atendiendo a la naturaleza de las lesiones, obtuvimos una sensibilidad para la biopsia intraoperatoria del 98,1% para las tumoraciones benignas, del 87,5% para las malignas y del 86,1% para los casos borderline.

Existe una amplia variación en la precisión de la biopsia intraoperatoria, presente en la bibliografía. La literatura informa de sensibilidades que oscilan entre el 62,7 % y el 100 % y especificidades desde el 97,1% al 100% (241, 242, 243). Un metanálisis, que incluyó 18 estudios, publicado en 2005, Geomini et al, encontraron tasas de sensibilidad que variaban del 65% al 97% para tumores benignos y del 71% al 100% para lesiones malignas (254). En el caso de las tumoraciones borderline, la literatura informa de sensibilidades muy variables y notablemente inferiores, que oscilan entre 64,6% y 85,8% (255,256). Estos datos coinciden con los resultados obtenidos, sin embargo, en nuestro trabajo, la sensibilidad de la biopsia intraoperatoria en tumores borderline fue mayor (86,1%), siendo muy similar a la obtenida

para tumoraciones malignas (87,5%).

Extrapolando los resultados de nuestro estudio y comparándolos con una revisión sistemática publicada en 2016, que incluyó 38 estudios retrospectivos con 11181 pacientes con tumoraciones anexiales (28,6% con cáncer invasor, 9,5% con tumores borderline y 61,9% con tumoraciones benignas), hallamos similitudes con respecto a los porcentajes de los diferentes tipos de tumoraciones estudiadas y con las tasas de sensibilidad y especificidad estimadas (96,5% y 89,5%) (251). La prevalencia de cáncer de ovario en nuestra muestra, fue significativamente mayor (43,7%). Otra discrepancia a tener en cuenta, es que en nuestra muestra obtuvimos una especificidad notablemente mayor (98,1%) con respecto a la obtenida en esta revisión (89,5%), lo que determina una mayor capacidad para clasificar como benignas aquellas tumoraciones que realmente lo eran. Esto podría explicarse por la gran experiencia y grado de especialización de nuestros anatómo-patólogos que tienen un altísimo grado de superespecialización al contar con patólogos expertos en patología ginecológica.

La tasa de falsos positivos fue del 1,1% y la de falsos negativos del 1,6%. En la literatura se encuentran tasas muy variables de falsos positivos y negativos, que oscilan entre el 2,2% y 20,7% y el 5,4 y 9,3%, respectivamente (257,258). Por tanto, podemos afirmar que la biopsia intraoperatoria ha mostrado en nuestro centro de trabajo una utilidad clínica excelente para la detección de tumores malignos. Sin embargo, y a pesar de haber obtenido una elevada precisión diagnóstica con dicha técnica, y obtener en nuestro estudio, tasas de falsos positivos y negativos inferiores a las encontradas en la literatura, es evidente la existencia de resultados discrepantes entre los dos métodos diagnósticos (biopsia intraoperatoria y anatomía patológica definitiva).

Se objetivaron 25 casos discrepantes entre ambos métodos diagnósticos. La mayor frecuencia de errores de la biopsia intraoperatoria (4,3% o 16 casos), tuvo lugar en las tumoraciones malignas que fueron catalogadas intraoperatoriamente como borderline (13 casos), siendo en las tumoraciones benignas y borderline donde menos errores cometió dicha técnica (1,1% y 1,3%, respectivamente).

Los errores menos frecuentes (1,1% o 4 casos), aunque los más importantes, tuvieron lugar en aquellas tumoraciones benignas que fueron diagnosticadas intraoperatoriamente de malignas (3 de ellas) y una de borderline. Sin embargo, a pesar de que la tasa de falsos positivos en nuestro estudio fue muy inferior a la encontrada en la literatura, cabe resaltar, la trascendencia clínica que tienen los casos falsos positivos en este tipo de técnica diagnóstica, ya que un resultado intraoperatorio de malignidad en tumoraciones benignas, puede determinar la realización de una cirugía agresiva y de estadiaje, que no estaría indicada, y que

puede condicionar un aumento de morbilidad y mortalidad para la paciente, así como repercusiones irreversibles a nivel reproductivo.

Menor trascendencia clínica, aunque no exenta, tienen los falsos negativos, debido a que el diagnóstico intraoperatorio de benignidad en tumoraciones malignas, condiciona la realización de una segunda cirugía para completar el tratamiento que, de haberse emitido un diagnóstico correcto, no sería necesaria, aumentando la morbilidad y mortalidad asociada a la propia cirugía, así como a la técnica anestésica, aumentando por tanto la estancia hospitalaria y condicionando un mayor gasto sanitario.

En relación a los falsos positivos y negativos, podríamos resaltar, que se trataba de tumoraciones con un tamaño que osciló de 70 a 150 mm, con una media de 112 mm. Por lo tanto, este tipo de tumoraciones de gran tamaño, pudieron condicionar un aumento del número de cortes de la pieza quirúrgica, para la obtención de un resultado intraoperatorio. A medida que el diámetro tumoral es mayor, el número de secciones realizadas para la realización de la biopsia intraoperatoria se incrementa de forma paralela, sin embargo, la exactitud diagnóstica no aumenta de forma significativa, pudiendo deberse a un menor tamaño tumoral por cada sección congelada (249). Por lo tanto, el hecho de que estas tumoraciones tengan un tamaño considerable, podría justificar la falta de precisión diagnóstica de la biopsia intraoperatoria. La influencia del tamaño tumoral en la precisión de la sección congelada realizada intraoperatoriamente, ha sido ampliamente evaluada en numerosas investigaciones. Algunos estudios informan de tasas de falsos negativos del 10% en tumoraciones mayores de 100 mm (259). Otro estudio publicado en 2008 por Taskiran et al, mostró una tasa de discordancia del 3,1% entre la biopsia intraoperatoria y la definitiva en tumoraciones anexiales con tamaño inferior a 150 mm y del 14,3% en tumoraciones mayores de 150 mm (260).

Es evidente, que durante la biopsia intraoperatoria, en comparación con la definitiva, se dispone de escaso tiempo para emitir un diagnóstico histopatológico. Por lo tanto, en tumoraciones de gran tamaño, existiendo la limitación temporal, a pesar de ser ineludible la realización de un mayor número de cortes por congelación podría disminuir la precisión diagnóstica por esta técnica (261).

En nuestro trabajo, la mayor frecuencia de discordancias entre la biopsia intraoperatoria y la anatomía patológica definitiva, tuvo lugar en los tumores mucinosos. Presentaron una tasa de discordancia del 15,1%, de los cuales, de los cuales el 50% fueron borderline. Cabe destacar que los tumores mucinosos obtuvieron un diámetro mayor superior a 160 mm (el mayor de ellos de 260 mm), excepto uno, cuyo diámetro mayor fue de 70 mm.

Los tumores serosos no suelen plantear problemas diagnósticos, sin embargo, los mucinosos, a menudo plantean dudas histológicas, al presentar en la misma tumoración diferentes patrones histológicos, presentando características desde la benignidad hasta la malignidad. En ocasiones, los mucinosos, pueden presentarse como tumoraciones muy grandes que dificultan el diagnóstico histológico intraoperatorio, ya que para determinar una posible invasión estromal, es necesario un muestreo de la tumoración al completo, de forma diferida (249). Un análisis multivariante, encontró que la histología mucinosa fue el único factor independiente que influía en el diagnóstico erróneo de las neoplasias borderline (262). Los hallazgos en el presente estudio son coherentes, por tanto, con la literatura reportada.

Por lo tanto, puede afirmarse, que el tamaño grande tumoral (fundamentalmente superior a 100 mm), la histología mucinosa y los tumores ováricos borderline son factores que reducen la precisión diagnóstica de la técnica.

6.2. PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA ECOGRÁFICO

La ecografía es el método de elección a la hora de valorar la probable etiología de las masas anexiales. En ocasiones, resulta difícil establecer un diagnóstico de certeza, y las tumoraciones pueden etiquetarse de diagnóstico incierto, precisando de otras pruebas complementarias para un enfoque adecuado del tratamiento o seguimiento de la paciente (155). La ecografía ginecológica, se basa en la identificación y descripción de diferentes características presentes en una tumoración. De este modo, se pueden clasificar tumoraciones de aspecto ecográfico benigno (quiste de paredes lisas, unilocular, sin áreas sólidas ni papilas, sin tabiques y de pequeño volumen), sospechosas de malignidad (quiste grande, multilocular, contenido heterogéneo, con áreas sólidas o papilas, así como la presencia de ascitis, masas peritoneales o adenopatías) y tumoraciones de diagnóstico incierto o indeterminadas (161).

Se han propuesto varios scores o sistemas de puntuación, a lo largo del tiempo, sin haberse establecido claramente cuál es el mejor, ni habiéndose adoptado un consenso universal para aplicar el mismo sistema en la práctica clínica habitual. En nuestro centro, no ha existido unanimidad de criterios para la clasificación ecográfica de las tumoraciones anexiales hasta hace unos años, empleándose en la actualidad la clasificación GIRADS.

Debido a que nuestro estudio es retrospectivo, e incluye todas las tumoraciones sometidas a biopsia intraoperatoria desde 2008 a 2016, decidimos adoptar un patrón de reconocimiento ecográfico, sencillo y de fácil aplicación, que era el que más similitudes mostraba con las características descriptivas ecográficas de la población de estudio. Para ello,

nos basamos en un estudio (176), que propuso 4 modelos de reconocimiento en función de las características de las tumoraciones anexiales, categorizando las neoplasias en 4 patrones: A, B, C y D. Los patrones A y B se identificaron con tumores benignos y los patrones C y D representaron tumores de bajo potencial maligno o malignos (176). Las tumoraciones con un patrón Doppler de baja resistencia fueron incluidas en un patrón que denominamos E.

Con la aplicación de estos patrones de reconocimiento, el diagnóstico ecográfico en nuestra muestra alcanzó una sensibilidad global del 88,4% (agrupando las tumoraciones borderline y malignas frente a las tumoraciones benignas) y una especificidad del 57,8%. La sensibilidad y especificidad reportada en el trabajo en el que se basa nuestro estudio, fue de 82,2% y 82,1%, respectivamente (176). Por lo tanto, la sensibilidad obtenida en nuestro estudio fue ligeramente superior, sin embargo, la especificidad fue significativamente menor a la esperada, a expensas de una elevada tasa de falsos positivos (42,2%).

La baja especificidad obtenida podría explicarse por los diferentes niveles de experiencia de los ecografistas que realizaron la prueba. En manos no expertas, se obtuvieron valores de especificidad menores (73-95%) (156). Además, el valor interpretativo de cada ecografista, podría condicionar una menor objetividad al establecer un diagnóstico, sin existir unanimidad en la clasificación ecográfica de las tumoraciones ováricas.

Es significativa, la elevada tasa de falsos positivos observada (42,2%), de los cuales el 74,2% de las tumoraciones, recibieron el diagnóstico ecográfico de incierto (66 casos) y de maligno (23 casos), que resultaron benignos según el diagnóstico anatómo-patológico. Por lo tanto, la ecografía asumió una elevada tasa de falsos positivos, a expensas de diagnosticar el mayor número posible de tumoraciones malignas o inciertas, condicionando un aumento del número de diagnósticos de sospecha, que resultaron benignos. A nivel práctico, la notable tasa de falsos positivos, condicionó la realización de pruebas complementarias adicionales, así como un sobret ratamiento quirúrgico, exponiendo a las pacientes a un riesgo quirúrgico y anestésico.

Sin embargo, mayor trascendencia clínica tendría la situación inversa, si obtuviésemos una elevada tasa de falsos negativos, ya que se obviaría el diagnóstico de algunas de las tumoraciones malignas, se restringiría la realización de dichas pruebas adicionales y, por lo tanto, condicionaría un manejo inapropiado de la lesión, sin la realización del tratamiento quirúrgico adecuado o supeditando la realización de una nueva cirugía más agresiva, en un segundo tiempo.

Nuestro objetivo fundamental, está basado en el diagnóstico precoz de las tumoraciones ováricas malignas para poder llevar a cabo un tratamiento con la mayor

prontitud posible, que permita mejorar el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, es fundamental la correcta clasificación de las tumoraciones benignas, que evite cirugías innecesarias y la preocupación de las pacientes que son informadas de diagnósticos erróneos de malignidad, con las repercusiones que pudieran derivar en su estado de salud.

Para las tumoraciones benignas, la sensibilidad del diagnóstico ecográfico fue del 57,8%, del 71,9% para las malignas y del 47,2% para las borderline. Por lo tanto, la ecografía cometió más errores en el diagnóstico de las tumoraciones borderline. La discordancia más frecuente se dio en los tumores mucinosos, siendo el 47,2% clasificados de forma errónea, así como la mitad de los fibromas y fibrotecomas, y todos los Struma ovarii, fueron diagnosticados de forma incongruente (siendo estos tres últimos menos prevalentes en nuestra muestra). Todos estos hallazgos son comparables con los publicado en otros trabajos, que ponen de manifiesto que, las tumoraciones borderline, fibromas o cistoadenofibromas y struma ovarii, tienen mayor probabilidad de ser clasificados ecográficamente de forma errónea (157,158). Sin embargo, no podemos establecer una comparación directa con estos estudios, debido a que emplearon otro patrón de clasificación ecográfico de las tumoraciones anexiales, diferente al utilizado en nuestro ensayo, y no encontramos otros trabajos que hicieran referencia a dicha clasificación empleada.

6.3. PREVISIÓN DE LAS BIOPSIAS INTRAOPERATORIAS

El 90,9% de las biopsias intraoperatorias realizadas fueron previstas de forma pre-quirúrgica, frente a tan sólo un 9,1% que no estuvieron previstas y se decidió su realización ante los hallazgos macroscópicos en el propio acto quirúrgico.

La tasa de utilización notificada de la biopsia intraoperatoria es muy variable y oscila entre el 7,4 y el 47% (240). Los datos obtenidos no son comparables con la literatura debido a que la mayor parte de los trabajos tienen como principal criterio de inclusión la indicación pre-quirúrgica de biopsia intraoperatoria en tumores anexiales.

El 73,5% de las biopsias no previstas presentaron un resultado benigno. Estas tumoraciones fueron clasificadas de forma adecuada por la ecografía y el diagnóstico clínico y, por lo tanto, no fue considerada la biopsia intraoperatoria de forma pre-quirúrgica, realizándose por indicación del cirujano durante el propio acto quirúrgico.

En lo que respecta al resto de biopsias no previstas, el 17,6% recibieron un diagnóstico definitivo maligno y el 8,8% de fueron borderline. El hecho de que la biopsia intraoperatoria no estuviese prevista en ninguno de estos casos, supone una incorrecta clasificación ecográfica y clínica de dichas lesiones, ya que todas ellas fueron catalogadas como probablemente benignas.

En relación a las biopsias previstas, el 54,5% resultaron ser tumoraciones benignas, de las cuales, casi la mitad recibieron un diagnóstico ecográfico incierto o maligno. Por tanto, podemos confirmar que la elevada tasa de falsos positivos obtenida por diagnóstico ecográfico, condicionó la realización de una elevada tasa de biopsias intraoperatorias en tumoraciones benignas.

Por consiguiente, la previsión de la biopsia intraoperatoria está sujeta al diagnóstico de presunción clínico (y fundamentalmente ecográfico), ya que en función de la categorización prequirúrgica de los tumores ováricos, se condicionará el manejo posterior de dicha tumoración.

6.4. PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA SEGÚN LA TC

Del total de 375 casos que componen la muestra, se realizó TC a 161 casos, de los cuales la TC coincidió con la anatomía patológica únicamente en el 48,5% de los casos. La sensibilidad obtenida fue del 80,6% y la especificidad de tan sólo el 41,2%. La sensibilidad obtenida fue muy similar a la descrita en la literatura, sin embargo, la tasa de especificidad fue significativamente menor a la publicada (87%) (146). Por lo tanto, al igual que ocurría con el diagnóstico ecográfico, la TC asumió una elevada tasa de falsos positivos, a expensas de diagnosticar el mayor número posible de tumoraciones malignas, aumentando el número de diagnósticos de sospecha, incrementando el número de pacientes que se someten a cirugías que probablemente fueran innecesarias.

La TC cometió más errores cuando clasificó como malignos e inciertos, tumores que eran benignos, siendo fundamentalmente los fibromas y fibro-tecomas los que fueron clasificados en mayor medida, de forma incorrecta. Los resultados obtenidos son, pues, extrapolables únicamente a la submuestra en la que se solicitó dicha prueba, no a la población total. Una circunstancia que condiciona dicha comparación, se debe a la mayor prevalencia de cáncer de ovario en la población de estudio a la que se solicitó TC (57.8%) frente a la muestra total (43,7%).

Para poder establecer comparaciones entre la precisión de la biopsia intraoperatoria, el diagnóstico ecográfico y clínico y la Tomografía computarizada, se realizaron estimaciones de la sensibilidad y especificidad entre las diferentes técnicas, en la submuestra de 161 pacientes. La biopsia intraoperatoria fue la que obtuvo una mayor sensibilidad (95,7%), si bien, los diagnósticos ecográfico y clínico presentaron sensibilidades excelentes (93,5% y 92,5%, respectivamente). Sin embargo, el diagnóstico de sospecha según TC presentó una sensibilidad menor (80,6%). En cuanto a la especificidad, tan sólo la biopsia intraoperatoria ofreció un valor excelente (97,1%), siendo muy bajas las de los otros tres métodos diagnósticos. Estos resultados son coherentes con los estudios publicados, que ponen de manifiesto que la ecografía presenta una precisión diagnóstica mayor que la TC para el diagnóstico de tumoraciones anexiales. Además, el TC es poco preciso en el diagnóstico de cáncer de ovario en estadios iniciales (263).

Por lo tanto, no está recomendado su utilización para el diagnóstico de tumoraciones anexiales, sino para valorar la presencia de neoplasias primarias extraováricas, que con frecuencia presentan afectación de la superficie ovárica. Asimismo, permite valorar la extensión peritoneal y extraperitoneal ante el diagnóstico de una neoplasia maligna ovárica, contribuyendo de esta forma, a planificar el abordaje quirúrgico posterior (190).

6.5. PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA SEGÚN LA RMN

Del total de pacientes que componen nuestra muestra, únicamente se realizó RMN en 39 tumoraciones anexiales, de las cuales, el diagnóstico emitido coincidió con la anatomía patológica definitiva en el 61,5% de los casos. Esto es concordante con lo publicado en otros trabajos (189), que documentan tasas variables (del 50 al 90%) para la caracterización de tumores ováricos benignos y malignos.

La RMN obtuvo una sensibilidad del 88,9% y una especificidad del 41,7%. La sensibilidad obtenida fue muy similar a la descrita en la literatura, sin embargo, la tasa de especificidad fue significativamente menor (41,7%) a la publicada (98%) (146). Por lo tanto, al igual que comentamos con la ecografía y la TC, la RMN asumió falsos positivos, a expensas de diagnosticar el mayor número posible de tumoraciones malignas. De esta forma, condicionó un aumento de diagnósticos de sospecha, que precisaron de otras pruebas complementarias, así como de cirugías innecesarias.

Donde menos errores cometió la RMN fue en los tumores borderline. Estos resultados son concordantes con lo reportado en la literatura donde confirman que, la RMN es especialmente útil en pacientes que clínicamente tienen un bajo riesgo de malignidad, pero presentan tumoraciones de diagnóstico clínico y/o ecográfico dudoso o indeterminado (191).

Sin embargo, los resultados obtenidos son únicamente extrapolables a dicha submuestra y no a la población total, debido a que uno de los motivos que condicionó la solicitud de dicha prueba, fue la presencia de tumoraciones de diagnóstico dudoso clínico o ecográfico, por lo que la prevalencia en este grupo se elevó hasta un 77,4%, frente al 43,7% de la muestra total. No obstante, estos resultados no fueron estadísticamente significativos, probablemente debido al pequeño tamaño muestral.

Podemos concluir, puntualizando, que la RMN no está recomendada en la práctica clínica rutinaria, pero puede emplearse de forma complementaria a la ecografía, ya que permite caracterizar las masas anexiales, por su alta capacidad de discriminación tisular, presentando como ventaja sobre la ecografía, la capacidad de determinar con mayor precisión la afectación por contigüidad de órganos vecinos. En nuestro trabajo, la RMN clasificó de forma concordante todos los teratomas y sólo el 55,5% de los tumores epiteliales. Esto es acorde a los datos hallados en la literatura, que sugieren que la RMN resulta especialmente útil en la clasificación de teratomas maduros, endometriomas, quistes hemorrágicos y fibromas (189).

6.6. PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA SEGÚN LA DETERMINACIÓN DE MARCADORES TUMORALES

- CA 125

Uno de los objetivos del presente trabajo, consistió en investigar la precisión diagnóstica del marcador CA 125, determinando si éste era capaz de clasificar de forma adecuada las tumoraciones benignas, malignas y de diagnóstico incierto.

El CA 125 fue solicitado en 324 pacientes de la muestra. La prevalencia de tumor maligno en la muestra fue del 54,1% (ligeramente superior al 43,7% de la población total). Este marcador presentó una sensibilidad del 63,7% y una especificidad del 66,9%. La precisión del CA 125 para diagnóstico de tumoraciones anexiales, ha sido ampliamente estudiada y se han obtenido tasas muy variables. Se han notificado, para un CA 125 elevado (>35 U/mL) una sensibilidad del 78% y una especificidad del 78%. (61).

Comparando el rendimiento diagnóstico del CA 125 en pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas en nuestro estudio, manteniendo el punto de corte en 35 U/ml, se detectó una mayor sensibilidad y especificidad en las mujeres postmenopáusicas (71,4% y 71,4%, respectivamente), en comparación con la obtenida en mujeres premenopáusicas (53,3% y 63,5%, respectivamente). La sensibilidad objetivada en otros ensayos para el diagnóstico de cáncer de ovario en mujeres postmenopáusicas fue del 69-87% y la especificidad del 81-93%. Para las mujeres premenopáusicas la sensibilidad varió del 50-74% y la especificidad del 69-78% (2).

Estos resultados son coherentes con los datos publicados en la literatura. Sin embargo, obtuvimos una especificidad global y una especificidad por grupos menor (pre y postmenopáusicas). Esto pudo deberse a que un valor de CA 125 elevado puede asociarse a situaciones diferentes al cáncer de ovario, como en la endometriosis u otras neoplasias no ginecológicas.

De igual manera, obtuvimos una menor sensibilidad, fundamentalmente en el grupo de mujeres premenopáusicas, lo que cual podría deberse a que hasta un 20% de los cánceres de ovario pueden presentar niveles bajos o nulos de CA 125 (194). Por lo tanto, muchos autores sugieren que los valores normales en mujeres premenopáusicas pueden oscilar entre 20 y 200 U/mL (2).

El CA 125, es el marcador tumoral de elección, que se solicita ante la presencia de una tumoración anexial sospechosa de malignidad, cuya sensibilidad se relaciona tanto con el estadio como con el tipo histológico, presentando su máxima sensibilidad en los estadios avanzados y en los carcinomas serosos (264). Para estadios iniciales, algunos estudios informan de grandes variaciones de sensibilidad, del 25-75% en estadio I, del 61-96% en estadio II (199). Debido a que el 76,3% de los cánceres de ovario fueron diagnosticados en estadios iniciales (I-II), podría estar justificada la menor sensibilidad y especificidad obtenida en nuestro estudio.

Varios estudios han sugerido el valor de este marcador tumoral como factor pronóstico independiente de la supervivencia, sobre todo el descenso de los niveles tras una óptima cirugía citorreductora (265,266).

- HE 4 Y ALGORITMO ROMA

Tan sólo en 45 casos del total, se solicitó el marcador HE 4, presentando una sensibilidad y especificidad muy reducidas, del 56% y 50%, respectivamente.

La determinación de HE 4 presenta una mayor especificidad diagnóstica en el cáncer de ovario, ya que obtiene un menor número de falsos positivos en comparación con otros marcadores tumorales, especialmente en pacientes con tumores benignos de ovario. Los niveles son significativamente más elevados en pacientes con cáncer de ovario frente a neoplasias benignas y presenta una sensibilidad similar al CA 125 (201).

Los datos obtenidos no resultaron estadísticamente significativos, probablemente, por el pequeño tamaño muestral. Además, estos resultados no pudieron extrapolarse para establecer comparaciones con CA 125, debido a que las muestras estudiadas fueron diferentes.

Para el cálculo de riesgo ROMA, se utilizan los niveles de CA 125 y HE 4, empleándose dos algoritmos de regresión logística por separado, dependiendo del estado menopáusico. Se considera que valores superiores a 13.1% en mujeres premenopáusicas y 27.7% en postmenopáusicas, suponen un alto riesgo de cáncer de ovario epitelial (206).

El algoritmo ROMA se solicitó sólo en 14 pacientes, de las cuales, el 51,4% de ellas presentó bajo riesgo de cáncer ovárico epitelial, frente a un 48,6% que presentó alto riesgo. La sensibilidad alcanzada para la sospecha de cáncer de ovario por el índice ROMA fue del 62,5% y la especificidad del 83,8%.

Un meta-análisis que incluyó 11 estudios de mujeres con tumoraciones pélvicas, demostró, que la sensibilidad general de ROMA para cáncer de ovario epitelial fue del 89% y la especificidad del 83% (207). Hallamos, por tanto, una especificidad similar a la descrita, sin embargo, la sensibilidad fue significativamente menor.

No obstante, el algoritmo ROMA clasificó de forma concordante todas las tumoraciones en pacientes postmenopáusicas, aunque sólo lo hizo de forma correcta en el 50% de las tumoraciones presentes en pacientes en edad fértil. La precisión de ROMA obtenida en el grupo de pacientes postmenopáusicas (100%) fue superior a la publicada en otros trabajos, aunque bastante inferior en el grupo de pacientes premenopáusicas (203,207)

Estos resultados no fueron estadísticamente significativos, debido al pequeño tamaño de la muestra. Este hecho, limita la comparabilidad con el resto de parámetros analíticos.

- CA 19.9, CEA, CA 15.3.

El CA 19.9 fue solicitado en 301 pacientes de la muestra, presentando una sensibilidad muy baja de tan sólo el 31% y una especificidad del 83,1%. El CEA, se solicitó en 275 pacientes, objetivándose una sensibilidad muy baja, de tan sólo el 4,2% y una especificidad del 100%. El marcador CA 15.3 fue solicitado en 144 casos, demostrando una sensibilidad de tan sólo el 27,7% y una especificidad del 96,2%.

Los marcadores CA 19.9, CEA y CA 15.3 no se utilizan habitualmente para el manejo de las tumoraciones anexiales, no estando recomendado su uso en las guías de consenso, en la práctica clínica habitual (208). Es posible encontrar en estadios avanzados de cáncer de ovario niveles de CA 125 elevados y valores normales de CEA. Sin embargo, los cánceres de ovario de tipo mucinoso, pueden presentar un CEA y/o CA 19.9 elevados (190, 209).

En lo que se refiere a los marcadores AFP y BHCG, pueden ayudar a descartar la presencia de tumores de origen germinal, sospechando un tumor del seno endodérmico o teratoma inmaduro (ante una AFP elevada) o de coriocarcinoma (ante una BHCG elevada, entre otros) (190). Sin embargo, ninguno de ellos identificó ni un solo caso de tumoración maligna, por lo que no pudo estimarse la precisión de los mismos.

De todos los marcadores analizados, podemos concluir afirmando que sólo el CA 125 y el HE 4, mostraron una utilidad clínica moderada. Sin embargo, en la actualidad, no existe ningún marcador sérico tan altamente sensible y específico, que permita su utilización para el diagnóstico de cáncer de ovario. Sin embargo, los marcadores tumorales son útiles, de forma complementaria a la evaluación clínica y ecográfica, para el manejo de una tumoración anexial, así como para establecer un diagnóstico de sospecha clínico, valorar el grado de actividad de las células tumorales, predecir la citorreducción quirúrgica y el pronóstico de la enfermedad. Por lo tanto, la utilidad principal de los marcadores tumorales está presente en el seguimiento de pacientes intervenidas de neoplasias malignas de ovario (193).

6.7. PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA CLÍNICO

El diagnóstico clínico se establece tras la integración de todas las pruebas diagnósticas (ecografía, TC, RMN y marcadores tumorales) así como de la exploración física y sintomatología que presente la paciente.

El diagnóstico clínico coincidió en su resultado con la anatomía patológica en el 61,3% de los casos, alcanzando una sensibilidad del 87,8% y una especificidad del 56,9%. Para los casos benigno, la sensibilidad del diagnóstico clínico fue del 56,9%, del 74,2% para los casos malignos y del 41,7% para los borderline. La mayor frecuencia de errores cometidos con el diagnóstico clínico se evidenció en los resultados inciertos, de los cuales, la mayoría correspondieron con un diagnóstico de benignidad. Las discordancias más frecuentes se establecieron en los tumores mucinosos.

Estos resultados, son muy similares a los obtenidos por el diagnóstico ecográfico, lo cual, puede justificarse por la gran importancia que supone la clasificación ecográfica en el manejo de las tumoraciones anexiales en la práctica clínica habitual. Por lo tanto, de igual forma que ocurrió con la ecografía, el diagnóstico clínico, asumió una elevada tasa de falsos positivos, a expensas de diagnosticar el mayor número posible de tumoraciones malignas o inciertas condicionando un aumento del número de diagnósticos de sospecha, que resultaron benignos. Estos datos no son comparables, puesto que no existen estudios publicados, en nuestro conocimiento, que valoren el grado de precisión del diagnóstico clínico, teniendo en cuenta todas las pruebas complementarias disponibles para la categorización de las tumoraciones ováricas, con el estudio anatomo-patológico.

6.8. CORRELACIÓN ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA ECOGRÁFICO Y CLÍNICO

Los diagnósticos de sospecha ecográfico y clínico coincidieron entre sí en 334 casos, determinando un porcentaje de concordancia del 89,1%.

Este elevado grado de concordancia, podría estar respaldado por la gran importancia que tiene la ecografía ginecológica en el diagnóstico y manejo de las tumoraciones anexiales. Al contrario de lo que cabría esperar, al comparar ambos métodos diagnósticos, encontramos que la sensibilidad y especificidad del diagnóstico ecográfico (88,4% y 57,8%) fueron ligeramente superiores a las obtenidas por el diagnóstico clínico (87,8% y 56,9%). Si bien, es cierto, que se dispone de otras técnicas de imagen, que son complementarias a la ecografía, y marcadores tumorales séricos, que junto con una correcta anamnesis pueden orientar de forma más adecuada el diagnóstico de presunción ecográfico, en esta ocasión, pudieron actuar como factores de confusión, que no mejoraron la precisión diagnóstica.

Podríamos, por lo tanto, valorar si todas aquellas pruebas complementarias, que se emplean en el manejo y seguimiento de esta patología, son realmente útiles, puesto que,

suponen un gran gasto sanitario y no parecen mejorar la precisión diagnóstica de las tumoraciones anexiales.

6.9. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PACIENTES

- **EDAD MEDIA DE LAS PACIENTES**

Se detectaron diferencias significativas entre las edades medias en relación al diagnóstico benigno o maligno según la anatomía patológica. Las pacientes con cáncer de ovario y tumores metastásicos presentaron una edad media más alta que aquellas con tumoraciones benignas o borderline. Esto es compatible con la evidencia científica existente, que pone de manifiesto que la incidencia de cáncer de ovario aumenta con la edad, siendo los tumores de ovario benignos y borderline más frecuentes en edades más tempranas que el cáncer de ovario y los tumores metastásicos (100).

Sin embargo, encontramos que la edad media del diagnóstico de pacientes con cáncer de ovario fue de 52,5 años, significativamente menor que los datos publicados en la bibliografía, que informan de una edad media de presentación de 63 años, con un pico de incidencia máxima en el grupo de mujeres de 70 a 74 años (34). Esto podría estar justificado porque en nuestro trabajo el 76,3% de las pacientes con cáncer de ovario fueron diagnosticadas en estadios iniciales (I-II), contrastando con la literatura, que documenta que el cáncer de ovario suele diagnosticarse en estadios avanzados (III-IV) en el 65-70% de los casos, debido a que la sintomatología que presenta es inespecífica y suele aparecer tardíamente, así como por la ausencia de una metodología de detección precoz eficaz (35).

De tal manera que la edad media de diagnóstico de cáncer de ovario fue inferior a la esperada, pero la mayoría de los casos detectados, se encontraban en estadios iniciales, de tal manera que la mayoría de los cánceres de ovario, se diagnosticaron de forma precoz, lo que ha repercutido en un óptimo manejo de las tumoraciones, así como en un mejor pronóstico de estas pacientes. Tener en cuenta que sólo hemos incluido pacientes a las que se realizó biopsia intaroperatoria. Los diagnósticos certeros de malignidad, según los estudios preoperatorios, no fueron incluidas.

- ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES ONCOLÓGICOS.
ANTECEDENTES PERSONALES DE ENDOMETRIOSIS.

En las pacientes con tumores malignos, detectamos que un 2,5% presentaron antecedentes personales de cáncer de ovario, un 3,3% de cáncer de mama, un 2,5% de cáncer de endometrio y un 5 % de neoplasias malignas (no ginecológicas). Estos hallazgos son comparables con la evidencia científica, que considera que entre un 5-10% de los cánceres de ovario pueden presentar predisposición genética (111).

En el grupo de pacientes con tumores metastásicos, como resultaba esperable, el 25% presentó antecedentes personales de neoplasias malignas no ginecológicas y el 12,5% de antecedentes familiares de cáncer de ovario.

En cuanto a los antecedentes familiares, un 3,3% presentaron antecedentes familiares de cáncer de ovario, un 13,3% de cáncer de mama, un 2,5% de cáncer de endometrio y un 13,3% de otras neoplasias malignas (no ginecológicas). En la literatura también se ha encontrado una asociación con una historia familiar de cáncer de ovario y algunos otros tipos de tumores, que incluyen el cáncer de endometrio y otros no ginecológicos como el cáncer colorrectal (267).

En las pacientes con tumores borderline, un 5,6%, 8,3% y 2,8% presentaron antecedentes personales de cáncer de ovario, cáncer de mama y otras neoplasias malignas respectivamente. El 8,3% y el 16,7% mostraron antecedentes familiares de cáncer de mama y de otras neoplasias malignas no ginecológicas, respectivamente. Sin embargo, no se ha encontrado una asociación directa entre los diferentes genes que pueden participar en la patogénesis en los tumores de ovario borderline. Parece que la prevalencia de mutaciones en genes asociados al cáncer de ovario es menor en pacientes con tumores borderline que en aquellas con carcinoma invasor de ovario (96,97).

En nuestro estudio encontramos la presencia de endometriosis en un 18,9% de las pacientes con tumores benignos, en un 13,8% en los borderline y en un 20% en los malignos. Dentro del subgrupo de tumoraciones malignas que presentaban antecedentes de endometriosis, el 36,3% de los tumores fueron endometrioides, el 33,3% de células claras, el 16,6% mucinosos y el 2,6% serosos, por lo que coincidimos con la literatura ya que algunas publicaciones han encontrado una asociación, estadísticamente significativa entre la historia clínica de endometriosis y un riesgo aumentado de cáncer de ovario de células claras,

endometrioides y seroso de bajo grado, no encontrando asociación con seroso de alto grado o mucinoso (127).

El grupo de trabajo de Acién et al (268) demostró la asociación entre endometriosis y casos de carcinomas de ovario serosos o mucinosos en un 2,2-2,7% de los casos y hasta en un 50% en los tumores endometrioides y en un 23% de los de célula clara. Estos datos son acordes a los hallazgos encontrados en nuestro estudio, siendo ligeramente inferior la asociación en los tumores endometrioides, y ligeramente superior en los mucinosos y en los tumores de células claras.

- ANTECEDENTES OBSTÉTRICO-GINECOLÓGICOS

- PARIDAD

La nuliparidad se ha relacionado con una mayor frecuencia de cáncer de ovario, existiendo una relación inversamente proporcional entre el número de hijos y la mortalidad por dicho cáncer (104, 117).

En nuestro trabajo, el 31,7% de las pacientes con tumoraciones malignas eran nulíparas, así como el 33,3% de las tumoraciones borderline y el 37,5% de las metastásicas.

Este hallazgo va en contra de lo descrito en la literatura, pero quizás podría explicarse porque no se ha establecido una relación directa entre la edad de la primera gestación y el riesgo de cáncer de ovario. De hecho, gestaciones por encima de los 35 años, no conllevan disminución del riesgo de cáncer de ovario (118).

- MENOPAUSIA

El 59,7% de las pacientes que presentaron un tumor benigno y el 77,8% de las que fueron diagnosticadas de tumor borderline eran premenopáusicas. Encontramos, por tanto, una mayor prevalencia de tumores benignos y borderline en mujeres en edad fértil. Esto se debe a que la patogénesis de la gran mayoría de tumoraciones está asociada con el ciclo menstrual o con las hormonas reproductivas, por lo que las tumoraciones benignas son más frecuentes en mujeres en edad fértil (144). Del mismo modo, las tumoraciones borderline tienen una edad media de presentación de entre 40 y 45 años, significativamente menor que los tumores invasores, diagnosticándose un elevado porcentaje antes de los 50 y una tercera

parte por debajo de los 40 años (84).

En las pacientes premenopáusicas, las tumoraciones más frecuentes fueron los cistoadenomas serosos y mucinosos, endometriosis, teratomas maduros y fibromas, lo cual coincide con lo reportado en la literatura (10), siendo éstas las neoplasias benignas más frecuentes en la edad reproductiva.

En los casos clasificados como metástasis únicamente el 37,5% fueron postmenopáusicas. En lo que respecta a las tumoraciones malignas, el 50% fueron diagnosticadas en pacientes premenopáusicas y el 50% en postmenopáusicas.

Con respecto a la edad de la menopausia, cuando ésta es tardía, después de los 52 años, parece estar asociada con un mayor riesgo de cáncer de ovario, en comparación con una menopausia precoz, antes de los 45 años (103).

Al igual que ocurre en edades avanzadas, en la etapa postmenopáusica fueron más frecuentes los tumores malignos (50%, frente a un 40,3% de tumores benignos, un 22,2% borderline y un 37,5% metastásicos). Estos datos, son coherentes con la literatura reportada, sin embargo, es de resaltar, el elevado porcentaje de tumores malignos (50%) y tumores metastásicos (62,5%) en pacientes premenopáusicas. Esto podría explicarse por una posible asociación a síndromes de cáncer de ovario hereditario, ligados a determinadas mutaciones genéticas, que condicionarían una aparición precoz de la enfermedad (111) y porque nuestra muestra son pacientes con biopsia intraoperatoria. Los diagnósticos malignos prequirúrgicos de certeza, no fueron sometidos a biopsias intraoperatorias en nuestro medio y quizá habría mayor proporción de pacientes postmenopáusicas en este grupo.

- CLÍNICA

El principal motivo de consulta tanto en tumoraciones benignas, malignas, borderline y metástasis fue el dolor hipogástrico o molestias abdominales. El dolor pélvico, localizado fundamentalmente en hipogastrio, es el síntoma más común asociada a la presencia de una masa anexial (147,148).

El 27,8% de las pacientes con una tumoración borderline, el 16,7% de las pacientes con cáncer de ovario y el 12,5% de las que presentaron metástasis ováricas, se encontraban asintomáticas y el diagnóstico se estableció de forma casual. Las tumoraciones borderline comparten con las formas benignas y muchas de las malignas una presentación clínica

escasamente sintomática, estableciendo su diagnóstico en el transcurso de una exploración ecográfica de rutina (98).

El 5,8% de los tumores malignos, el 5,6% de los metastásicos y sólo el 2,4% de los benignos referían presentar síntomas como astenia, mal estado general, pérdida de peso, etc. En la mayoría de los casos, hasta en un 70%, el cáncer de ovario se presenta como enfermedad avanzada y la razón básica es la localización anatómica de los ovarios, que permite que no se presente sintomatología o ésta sea inespecífica, hasta que aparece una gran masa pélvica que genera signos de compresión local o diseminación a distancia (98).

Como ya se razonó anteriormente, el escaso porcentaje de pacientes con cáncer de ovario diagnosticadas en estadios avanzados en nuestro estudio (23,7%, estadio III-IV), justificaría la escasa sintomatología asociada a la compresión de órganos vecinos, diseminación peritoneal o a distancia o ascitis, detectada en nuestras pacientes.

- ESTADÍO POST-QUIRÚRGICO

El 56,3% de las neoplasias malignas de ovario se diagnosticaron en estadio I, el 20% en estadio II, el 23% en estadio III y sólo el 0,7% en estadio IV. Dentro del estadio I, el 72,4% fueron clasificados como IA, y en el caso del estadio II, casi la mitad (42,3%) como IIA. Por último, dentro del estadio III la mayoría de las tumoraciones fueron catalogadas como IIIC (71%). El 75% de las neoplasias que se presentaron en estadios III/IV fueron carcinomas serosos.

En nuestro estudio, el 92,8% de los tumores borderline se diagnosticaron en estadio IA. Algunos autores reseñan que aproximadamente, el 85% de los tumores borderline, son diagnosticados en estadio I. Estos datos son similares a los encontrados en nuestra muestra, detectando un porcentaje ligeramente superior, lo cual revela una óptima detección de este tipo de neoplasias de forma precoz.

Sin embargo, en lo que se refiere a las tumoraciones malignas, a diferencia de lo publicado en la literatura (269), sólo el 23,7% de las tumoraciones se diagnosticaron en estadios avanzados (III/IV) y el 77,3% en estadios iniciales (I-II). Esto podría deberse a que el principal criterio de inclusión para conformar nuestra muestra, fueron aquellas tumoraciones que se sometieron a biopsia intraoperatoria, fundamentalmente en aquellos casos en los que no existía un diagnóstico de certeza, bien por ecografía, marcadores u otras

pruebas de imagen. De manera que todas aquellas neoplasias, en las que el diagnóstico clínico (apoyado por las pruebas complementarias), fuera más fehaciente, no se sometieron a dicha técnica intraoperatoria, lo cual podría explicar, la menor tasa de tumoraciones en estadios avanzados. Este hecho, también podría estar avalado, como ya se comentó anteriormente, por una óptima detección de cánceres de ovario en estadios muy precoces.

- CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LAS TUMORACIONES

En nuestra muestra, encontramos que el 56,3% de las tumoraciones estudiadas fueron benignas, y el 33,8% fueron malignas, incluyendo neoplasias primarias (30,6%) y metástasis ováricas (2,9%). A pesar de que la incidencia y prevalencia de las tumoraciones benignas de ovario no está establecida claramente, debido a que no suelen registrarse oficialmente aquellas tumoraciones que no se intervienen, se estima que representan el 75-80% del total de tumoraciones anexiales (4).

El 33,8% de las tumoraciones fueron malignas, incluyendo neoplasias primarias (30,6%) y metástasis ováricas (2,9%). Timmerman et documentan según un estudio publicado en 2016, que el porcentaje de tumoraciones malignas en dicha serie fue de 28,5% incluyendo neoplasias primarias (24,3%) y metastásicas (4,2%), y el 65,7% resultaron benignas (183).

Por lo tanto, en nuestra serie, obtenemos un porcentaje de tumoraciones malignas ligeramente superior a los datos publicados. Esta disparidad puede deberse a que todas las tumoraciones de nuestro estudio son sometidas a biopsia intraoperatoria, lo que supone cierto grado de sospecha de malignidad, bien por criterios ecográficos (o de otras pruebas de imagen), analíticos, por antecedentes personales o familiares oncológicos, o bien, ante los hallazgos encontrados durante el propio acto quirúrgico. De la misma forma, que tumoraciones con diagnóstico ecográfico y clínico de benignidad podrían no someterse a una cirugía exploradora. Por tanto, este hecho, aumentaría ineludiblemente el porcentaje de tumores malignos sometidos a biopsia intraoperatoria.

El 85% de las neoplasias malignas primarias fueron de origen epitelial, fundamentalmente carcinomas serosos (37,3%) y carcinomas endometrioides (32,4%), y en menor frecuencia carcinomas de células claras y mucinosos (17,6% y 11,8%, respectivamente). El carcinoma epitelial el tipo histológico más frecuente, representando el 90% de las neoplasias malignas de ovario, trompas de Falopio y peritoneo (54,55,56).

Nuestros datos son coherentes con la literatura reportada.

Los tumores borderline, representaron en nuestra muestra un 9,9% del total de tumoraciones, perteneciendo el 100% al grupo de tumores epiteliales y del estroma (el 72,2% fueron serosos y el 27,8% mucinosos). Esto es acorde a los datos notificados en la bibliografía, que informan que los tumores borderline, representan del 14-15% de todas las neoplasias ováricas primarias (69). La mayoría de los tumores de ovario Borderline son de estirpe epitelial (65-70% serosos y 11% mucinosos), siendo infrecuentes los endometrioides, de células claras o de células transicionales, constituyendo menos de un 5% de los casos (83,84).

Conclusiones

1. La biopsia intraoperatoria presentó una utilidad clínica excelente para el diagnóstico de tumoraciones ováricas. El grado de precisión con respecto a la anatomía patológica definitiva que se obtuvo fue superior a los datos publicados en la literatura, fundamentalmente en tumoraciones benignas y borderline. Por lo tanto concluimos que es una prueba muy altamente fiable en nuestro medio.
2. La histología mucinosa fue el principal factor que redujo la precisión de la biopsia intraoperatoria. Las neoplasias mucinosas fueron tumoraciones de gran tamaño y la mitad resultaron borderline, de manera que la combinación de estos factores constituyen una mayor dificultad del diagnóstico histológico intraoperatorio, siendo una de las limitaciones de la fiabilidad de la biopsia intraoperatoria también en nuestro medio
3. El diagnóstico ecográfico de presunción tuvo un elevado porcentaje de diagnósticos erróneos, malignos e inciertos, que resultaron benignos en el diagnóstico anatómo-patológico definitivo.
4. Es notable el elevado porcentaje de biopsias intraoperatorias realizadas en patología ovárica finalmente benigna, tanto en las previstas (55,4% de benignidad) como en las imprevistas (73,5% de benignidad).
5. A pesar de que el diagnóstico de presunción ecográfico presentó considerables limitaciones, el diagnóstico de sospecha clínico mostró una menor precisión en la clasificación de las tumoraciones anexiales, condicionando la realización de un mayor número de biopsias intraoperatorias con resultado de benignidad. Por lo tanto, los marcadores tumorales y otras pruebas de imagen complementarias (TC/RMN) no mejoraron el rendimiento diagnóstico ecográfico, sino que pudieron interferir de forma errónea en el diagnóstico de presunción prequirúrgico.
6. El dolor hipogástrico resultó ser el principal motivo de consulta en todas las tumoraciones anexiales. Los tumores ováricos benignos y borderline fueron más frecuentes en mujeres premenopáusicas o en edad fértil. En la etapa postmenopáusica fueron más frecuentes las neoplasias malignas, sin embargo, la mitad de los tumores malignos fueron diagnosticados en mujeres premenopáusicas. Casi 3 de cada 4 neoplasias malignas fueron diagnosticadas en estadios iniciales (I-II).

Bibliografía

1. Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, Ghaem-Maghani S, Bourne T, Timmerman D, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 Jun;20(3):449-62.
2. Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, et al. Management of Adnexal Mass. Evidence Report/Technology Assessment No.130 (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0025). AHRQ Publication No. 06-E004, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD February 2006.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994; 55:S4.
4. Arenas JMB. *Fundamentos de Ginecología*. Ed. Médica Panamericana; 2009. pp.421-465.
5. Zemlyn S. Comparison of pelvic ultrasonography and pneumography for ovarian size. *J Clin Ultrasound JCU*. 1974 Dec;2(4): 331-8.
6. Hodgen GD. The dominant ovarian follicle. *Fertil Steril* 1982; 38:281.
7. Ritchie WG. Ultrasound in the evaluation of normal and induced ovulation. *Fertil Steril* 1985; 43:167.
8. Pache TD, Wladimiroff JW, de Jong FH, et al. Growth patterns of nondominant ovarian follicles during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 1990; 54:638.
9. Utrilla-Layna J, Alcazar JL, Auba M, et al. Performance of three-dimensional power Doppler angiography as third-step assessment in differential diagnosis of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45:613.
10. Killackey MA, Neuwirth RS. Evaluation and management of the pelvic mass: a review of 540 cases. *Obstet Gynecol* 1988; 71:319.
11. Levine D, Brown DL, Andreotti RF, et al. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2010; 256:943.
12. Bottomley C, Bourne T. Diagnosis and management of ovarian cyst accidents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23:711.

13. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:261.
14. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994; 61:1034.
15. Muzii L, Bianchi A, Bellati F, et al. Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertil Steril* 2007; 87:362.
16. Hensen JH, Van Breda Vriesman AC, Puylaert JB. Abdominal wall endometriosis: clinical presentation and imaging features with emphasis on sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186:616.
17. Francica G, Giardiello C, Angelone G, et al. Abdominal wall endometriomas near cesarean delivery scars: sonographic and color doppler findings in a series of 12 patients. *J Ultrasound Med* 2003; 22:1041.
18. Tsikouras P, Galazios G, Romanidis K, Pinidis P, Liberis A, Giatromanolaki A, Sivridis E. Brenner tumour of the ovary--an incidental histological finding. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2016;37(2):267-9.
19. Russell P. Transitional cell (Brenner) tumors. En: Kurman R. Blaustein's pathology of the female genital tract. 4^a ed. New York: Springer-Verlag;1994. p762-770.
20. Caspi B, Appelman Z, Rabinerson D, et al. Pathognomonic echo patterns of benign cystic teratomas of the ovary: classification, incidence and accuracy rate of sonographic diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:275.
21. Chechia A, Attia L, Temime RB, et al. Incidence, clinical analysis, and management of ovarian fibromas and fibrothecomas. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:473.
22. Brun JL. Demons syndrome revisited: a review of the literature. *Gynecol Oncol* 2007; 105:796.
23. Meigs JV. Fibroma of the ovary with ascites and hydrothorax; Meigs' syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1954; 67:962.
24. Timmerman D, Moerman P, Vergote I. Meigs' syndrome with elevated serum CA 125 levels: two case reports and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1995; 59:405.

25. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-50.
26. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9.
27. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
28. Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1992; 80:700.
29. Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med* 1994; 121:124.
30. Daly M, Orams GI. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25:255.
31. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1117.
32. Smith SA, Richards WE, Caito K, et al. BRCA1 germline mutations and polymorphisms in a clinic-based series of ovarian cancer cases: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2001; 83:586.
33. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25:1329.
34. Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European community and its member states. *Eur J Cancer* 1990;26:1167-1256. 8.
35. Barber HR. Ovarian cancer: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:910-16.
36. Fathalla MF. Incessant ovulation-a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; 2: 163-9.

37. Risch HA, Marrett LD, Howe GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 585-97.
38. Cramer DQ, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 1983; 71 (4): 717-721.
39. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberg DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007 Sep 1;25(25):3985-90.
40. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006 Feb;30(2):230-6.
41. Veras E, Mao T-L, Ayhan A, Ueda S, Lai H, Hayran M, et al. Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behavior: a clinicopathologic analysis of 122 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009 Jun;33(6):844-53.
42. Seidman JD, Yemelyanova A, Zaino RJ, Kurman RJ. The fallopian tube-peritoneal junction: a potential site of carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* 2011 Jan;30(1):4-11.
43. Kurman RJ, Shih IM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011 Jul;42(7):918-31.
44. Shih IM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004 May;164(5):1511-8.
45. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med.* 2010 Oct;363(16):1532-43.
46. Güth U, Huang DJ, Bauer G, Stieger M, Wight E, Singer G. Metastatic patterns at autopsy in patients with ovarian carcinoma. *Cancer.* 2007 Sep 15;110(6):1277-80.
47. Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, Lynch AG, Riad M, Sharma R, et

- al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol*. 2010 May;221(1):49-56.
48. Salvador S, Gilks B, Köbel M, Huntsman D, Rosen B, Miller D. The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2009 Jan;19(1):58-64.
49. Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *AM J Surg Pathol*. 2010 Mar;34(3):433-43.
50. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obst Gynecol*. 2009 May;133(5):1027-37.
51. Karseladze AI. [WHO histological classification of ovarian tumors. Geneva, 1999 (R.E.Scully, L.H.Sobin)]. *Arkh Patol* 2005; Suppl:1.
52. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; 351:2519.
53. Young RH. A brief history of the pathology of the gonads. *Mod Pathol* 2005;18 (Suppl 2): S3.
54. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6:107.
55. Banks E. The epidemiology of ovarian cancer. *Methods Mol Med* 2001; 39:3.
56. Lee K, Tavassoli FA, Prat J, et al. Tumors of the ovary and peritoneum. In: *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*, IARC Press, Lyon, France 2003. p.117.
57. Russell P: Surface Epithelial-Stromal Tumors of the Ovary. En Kurman JR (ed) "Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract" Pag 705-782. SpringerVerlag New York 1994. 135.
58. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary , maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament: *Armed Forces Institute of Pathology*, 1998. 136.
59. Bell DA. Ovarian Surface Epithelial-Stromal Tumors. *Hum Pathol* 1991;22:75062
60. Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary. A clinicopathologic study

- of 196 borderline tumors (of intestinal type) and endocarcinomas, including an evaluation of 11 cases with "pseudomixoma peritonei". *Am J Surg Pathol* 2000;24:1447-64
61. Kline RC, Wharton JT, Atkinson EN, et al. Endometrioid carcinoma of the ovary: retrospective review of 145 cases. *Gynecol Oncol* 1990;39:337-46. 139.
 62. Zaino RJ, Unger ER, Whitney C. Synchronous carcinomas of the uterine corpus and ovary. *Gynecol Oncol* 1984;19:329-335. 140.
 63. Caduff RF, Svoboda-Newman SM, Bartos RE, et al. Comparative analysis of histologic homologues of endometrial and ovarian carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:319-26. 141.
 64. Lawrence WD, Papanicolaou P. Pathology of ovarian carcinoma. In: Blackledge GRP, Jordan JA, Shingleton HM, eds. *Textbook of gynecologic oncology*. Philadelphia. Saunders 1991; 114-50. 142.
 65. Ozols RF, Rubin SC, Dembo AJ, Robboy S. Epithelial ovarian cancer. In: Hoskins WJ, Perez CA and Young RC, eds. *Principles and practice of gynecologic oncology*. Philadelphia: Lippincott 1992;731-81. 143.
 66. Scully RE, Bell DA, Abu-Jawden GM. Update on early ovarian cancer and cancer developing in benign ovarian tumors. In: Mason P, Sharp F, Blacket T, Berek J, EDS. *Ovarian cancer, biological and therapeutic challenges*. London: Chapman and Hall, 1994. p. 139-144.
 67. Aure J, Hoeg K, Kolstad D. Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma. Long-term follow-up of 990 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971;50:63-67. 145.
 68. Behbakht K, Randall TC, Benjamin I, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1998;70:255-258.
 69. Seidman JD, Russell P, Kurman RJ. Surface epithelial tumors of the ovary. In: *Blaustein's pathology of the female genital tract, 5th*, Kurman RJ (Ed), Springer Verlag, New York 2002. p.791.
 70. Skírnisdóttir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008; 123:1897.

71. Trimble CL, Kosary C, Trimble EL. Long-term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 2002; 86:34.
72. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the vary into benign and malignant types. A clinico-pathologic study of 65 advancedstage cases. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1331-45.
73. Gilks CB, Alkushi A, You JJ, et al. Advanced stage serous borderline tumors of the ovary: a clinicopathological study of 49 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:29-36
74. Buttin BM, Herzog TJ, Powell MA, et al. Epithelial ovarian tumors of low malignant potential: the role of microinvasion. *Obstet Gynecol* 2002;99:11-17. 119.
75. Eichhorn JH, Bell DA, Young RH, et al Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform pattern: a study of 40 cases and comparision with 44 cases without this patterns. *Am J Surg Pathol* 1999;23:397-409. 120.
76. Deavers MT, Gershenson DM, Tortolero-Luna G, et al. Micropapillary and cribriform patterns in ovarian serous tumors of low malignant potential: a study of 99 advanced-stage cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1129-41. 121.
77. Prat J, De Nictolis M: Serous borderline tumors of the ovary: a long-term followup study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1111-28. 122.
78. Slomovitz BM, Caputo TA, Gretz HF 3rd, et al. A compative análisis of 57 serous borderline tumors with and without a noninvasive micropapillary component. *Am J Srug Pathol* 2002;26:592-600. 123.
79. Smith Schdev AE, Schdev PS, Kurman RJ. Noninvasive and invasive micropapillary (low-grade) serous carcinoma of the ovary: A clinicopathological analysis of 135 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:725-36.
80. Leake JF, Rader JS, Woodruff JD, Rosenshein NB. Retroperitoneal lymphatic involvement with epithelial ovarian tumos of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1991;42:124-30.
81. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential

- with peritoneal implants. *Cancer* 1990;65:578-84. 125.
82. Manchul LA, Simm J, Levin W, et al. Borderline epithelial ovarian tumors: A review of 81 cases with an assessment of the impact of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:867-74
 83. Trimble CL, Trimble EL. Ovarian tumors of low malignant potential. *Oncology (Williston Park)* 2003; 17:1563.
 84. Harter P, Gershenson D, Lhomme C, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24:S5.
 85. Jones MB. Borderline ovarian tumors: current concepts for prognostic factors and clinical management. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49:517.
 86. Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P, et al. FIGO annual report of the results of treatment in gynaecological cancer. Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostat* 1998; 3:75.
 87. Zanetta G, Rota S, Chiari S, et al. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19:2658.
 88. Sood AK, Abu-Rustum NR, Barakat RR, et al. Fifth International Conference on Ovarian Cancer: challenges and opportunities. *Gynecol Oncol* 2005; 97:916.
 89. Lazarou A, Fotopoulou C, Coumbos A, et al. Long-term follow-up of borderline ovarian tumors clinical outcome and prognostic factors. *Anticancer Res* 2014; 34:6725.
 90. Lee KR, Nucci MR. Ovarian mucinous and mixed epithelial carcinomas of mullerian (endocervical-like) type: a clinicopathologic analysis of four cases of an uncommon variant associated with endometriosis. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22:42.
 91. Kurman RJ, Visvanathan K, Roden R, Wu TC, Shih IM. Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease base on a new model of carcinogenesis. 2008b 89.
 92. Mink PJ, Sherman ME, Devesa SS. Incidence patterns of invasive and borderline ovarian tumors among white women and black women in the United

- States. Results from the SEER Program, 1978-1998. *Cancer* 2002; 95:2380.
93. Hannibal CG, Huusom LD, Kjaerbye-Thygesen A, et al. Trends in incidence of borderline ovarian tumors in Denmark 1978-2006. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90:305.
 94. Yahata T, Banzai C, Tanaka K, Niigata Gynecological Cancer Registry. Histology-specific long-term trends in the incidence of ovarian cancer and borderline tumor in Japanese females: a population-based study from 1983 to 2007 in Niigata. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38:645.
 95. Pascual MA. Diagnóstico ecográfico del cáncer de ovario. Posibilidades de cribado. En XVIII Curso Intensivo de Formación Continuada. Workshop FIGO on: Ginecología Oncológica y Patología Mamaria. Lailla, Xercavins y Ponce Directores. Ergon 2011.
 96. Maehle L, Apold J, Paulsen T, et al. High risk for ovarian cancer in a prospective series is restricted to BRCA1/2 mutation carriers. *Clin Cancer Res* 2008; 14:7569.
 97. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005; 104:2807.
 98. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA* 2004; 291:2705.
 99. Yazbek J, Raju KS, Ben-Nagi J, et al. Accuracy of ultrasound subjective 'pattern recognition' for the diagnosis of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:489.
 100. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol* 2010; 171:45.
 101. Annegers JF, Strom H, Decker DG, et al. Ovarian cancer: incidence and casecontrol study. *Cancer* 1979; 43: 723-9.
 102. Wynder EL, Dodo H, Barber HR. Epidemiology of cancer of the ovary. *Cancer* 1969; 23: 352-370.
 103. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into

- Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2011; 105:1436.
104. Rose DP, Boyar AP, Wynder EL. International comparisons of mortality rates of cancer of the breast, ovary, prostate and colon per capita food consumption. *Cancer* 1986;58:2363-71.
105. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Milk, milk products and lactose intake and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 118:431.
106. Myung SK, Ju W, Choi HJ, et al. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG* 2009; 116:1697.
107. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 103:1122.
108. Tworoger SS, Gertig DM, Gates MA, et al. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2008; 112:1169.
109. Rota M, Pasquali E, Scotti L, et al. Alcohol drinking and epithelial ovarian cancer risk. a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 125:758.
110. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375:794.
111. Boyd J, Rubin SC. Hereditary ovarian cancer: molecular genetics and clinical implications. *Gynecol Oncol* 1997;64:196-206.
112. Lynch HT, Watson P, Lynch JF, et al.: Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at onset. *Cancer* 71 (Suppl 2) 1993: 573-81.
113. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med* 1996;335:1413.
114. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol*. 2000 Jul-Aug;19(1):3-10.
115. Sowter HM, Ashworth A. BRCA1 and BRCA1 as ovarian cancer susceptibility genes. *Carcinogenesis*. 2005 Oct;26(10):1651-6.
116. American Society of Clinical Oncology. Policy Statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003;21:2397.

117. Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, et al. "Incessant ovulation" and ovarian cancer. *Lancet* 1979; ii:170-3.
118. Tzonou A, Day NE, Trichopoulou M, et al. The epidemiology of ovarian cancer in Greece: a case-control study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20(8): 1045-52.
119. Jensen A, Sharif H, Kjaer SK. Use of fertility drugs and risk of uterine cancer: results from a large Danish population-based cohort study. *Am J Epidemiol*. 2009 Dec 1;170(11):1408-14.
120. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. ACOG practice bulletin #34. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 2002.
121. Rossing MA, Tang MT, Flagg EW, et al. A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am J Epidemiol* 2004; 160:1070.
122. Kashyap S, Moher D, Fung MF, Rosenwaks Z. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103:785.
123. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1194.
124. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, et al. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril* 2004; 82:405.
125. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD008215.
126. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015; 385:1835.
127. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012; 13:385.
128. Grandi G, Toss A, Cortesi L, et al. The Association between Endometriomas and Ovarian Cancer: Preventive Effect of Inhibiting Ovulation and

- Menstruation during Reproductive Life. *Biomed Res Int* 2015; 2015:751571.
129. Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Baggesen N, Ravn P. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86:1158.
130. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: A review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol*. Enero 2012; 124 (1): 164-9.
131. Erzen M, Rakar S, Klancnik B, Syrjänen K. Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol Oncol* 2001; 83:100.
132. Steed H, Chapman W, Laframboise S. Endometriosis-associated ovarian cancer: a clinicopathologic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26:709.
133. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371:303.
134. La Vecchia C. Oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998-2004. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2006 Apr; 15(2):117-24.
135. Stewart LM, Holman CD, Aboagye-Sarfo P, et al. In vitro fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol* 2013; 128:260.
136. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015; 104:96.
137. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE. Breastfeeding and risk of ovarian cancer in two prospective cohorts. *Cancer Causes Control*. 2007 Jun; 18(5):517-23.
138. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA*. 2006 Jul 12; 296(2):185-92.
139. Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertil*

- Steril 2014; 102:192.
140. Cibula D, Widschwendter M, Májek O, Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17:55.
 141. Kjaer SK, Mellemkjaer L, Brinton LA, Johansen C, Gridley G, Olsen JH. Tubal sterilization and risk of ovarian, endometrial and cervical cancer. A Danish population-based follow-up study of more than 65 000 sterilized women. *Int J Epidemiol.* 2004 Jun;33(3):596-602.
 142. You W, Dainty LA, Rose GS, et al. Gynecologic malignancies in women aged less than 25 years. *Obstet Gynecol* 2005; 105:1405.
 143. Zalel Y, Piura B, Elchalal U, et al. Diagnosis and management of malignant germ cell ovarian tumors in young females. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 55:1.
 144. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2007; 110:201.
 145. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. SEER 18 2010-2014, All Races, Females. Recuperado a partir de: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (Accessed on September 07, 2012).
 146. Kinkel K, Lu Y, Mehdizade A, et al. Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization--meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology* 2005; 236:85.
 147. Givens V, Mitchell GE, Harraway-Smith C, et al. Diagnosis and management of adnexal masses. *Am Fam Physician* 2009; 80:815.
 148. Yawn BP, Barrette BA, Wollan PC. Ovarian cancer: the neglected diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:1277.
 149. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2001 Aug;98(2):212-7.
 150. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007; 109:221.
 151. American College of Obstetricians and Gynecologist Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No.477: the role of obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.*

- 2011 Mar;117(3):742-6.
152. Moyer VA. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012 Jun 19;156(12):880-91.
153. Day SC, Grosso LI, Norcini JJ, Blak LL, Swanson DB, Horne MH, Resident perception of evaluation procedures used by their training program. *J Gen Intern Med.* 1990 Oct;5(5):421-6.
154. Padilla LA, Radosevich DM, Milad MP. Accuracy of the pelvic examination in detecting adnexal masses. *Obstet Gynecol.* 2000 Oct;96(4):593-8.
155. Schelling M, Braun M, Kuhn W, Bogner G, Gruber R, Gnirs J et al. Combined transvaginal B-mode and color Doppler sonography for differential diagnosis of ovarian tumors: results of a multivariate logistic regression analysis. *Gynecol Oncol.* 2000 Apr; 77(1): 78-88.
156. Van Nagell JR Jr, Miller RW. Evaluation and Management of Ultrasonographically Detected Ovarian Tumors in Asymptomatic Women. *Obstet Gynecol* 2016; 127:848.
157. Yazbek J, Raju SK, Ben-Nagi J, et al. Effect of quality of gynaecological ultrasonography on management of patients with suspected ovarian cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:124.
158. Valentin L, Ameye L, Jurkovic D, et al. Which extrauterine pelvic masses are difficult to correctly classify as benign or malignant on the basis of ultrasound findings and is there a way of making a correct diagnosis? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:438.
159. Valentin L. Comparison of Lerner score, Doppler ultrasound examination, and their combination for discrimination between benign and malignant adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Feb;15(2):143-7.
160. Valentin L, Hagen G, Tingulstad S, Eik-Nes S. Comparison of "pattern recognition" and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses: a prospective cross validation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Oct;18(4):357-65.

161. Roman LD. Small cystic pelvic masses in older women: is surgical removal necessary? *Gynecol Oncol.* 1998 Apr;69(1):1-2.
162. Kinkel K, Hricak H, Lu Y, et al. US characterization of ovarian masses: a meta-analysis. *Radiology* 2000; 217:803.
163. Taylor KJ, Ramos I, Carter D, Morse SS, Snower D, Fortune K. Correlation of Doppler US tumor signals with neovascular morphologic features. *Radiology.* 1988 Jan;166(1 Pt 1):57-62.
164. Fleischer AC, Brader KR. Sonographic depiction of ovarian vascularity and flow: current improvements and future applications. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2001 Mar;20(3):241-50.
165. Cohen LS, Escobar PF, Scharm C, Glimco B, Fishman DA. Three-dimensional power Doppler ultrasound improves the diagnostic accuracy for ovarian cancer prediction. *Gynecol Oncol.* 2001 Jul;82(1):40-8.
166. Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, Bunkheila AK, Campbell BK, Johnson IR. The interobserver reliability and validity of volumen calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Mar;21(3):283-91.
167. Kyel-Mensah A, Zaidi J, Pittrof R, Shaker A, Campbell S, Tan SL. Transvaginal three-dimensional ultrasound: accuracy of follicular volumen measurements. *Fertil Steril.* 1996 Feb;65(2):371-6.
168. Bonilla-Musoles F, Raga F, Osborne NG. Three-dimensional ultrasound evaluation of ovarian masses. *Gynecol Oncol.* 1995 Oct;59(1):129-35.
169. Kurjak A, Kupesic S, Simunic V. Ultrasonic assessment of the peri- and postmenopausal ovary. *Maturitas.* 2002 Apr 25;41(4):245-54.
170. Jarvela IY, Sladkevicius P, Tekay AH, Campbell S, Nargund G. Intraobserver and interobserver variability of ovarian volumen, gray-scale and color flow indices obtained using transvaginal three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Mar;21(3):277-82.
171. Sladkevicius P, Jokubkiene L, Valentin L. Contribution of morphological

- assessment of the vessel tree by three-dimensional ultrasound to a correct diagnosis of malignancy in ovarian masses. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2007 Nov;30(6):874-82.
172. Alcazar JL, Cabrera C, Galvan R, Guerriero S. Three-dimensional power Doppler vascular network assessment of adnexal masses: Intraobserver and interobserver agreement analysis. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2008 Jul;27(7):997-1001.
173. Alcazar JL, Jurado M. Three-dimensional ultrasound for assessing women with gynecological cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2011 Mar;120(3):340-6.
174. Brown DL, Doubilet PM, Miller FH, et al. Benign and malignant ovarian masses: selection of the most discriminating gray-scale and Doppler sonographic features. *Radiology* 1998; 208:103.
175. Timmerman D, Schwärzler P, Collins WP, Claerhout F, Coenen M, Amant F, et al. Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:11.
176. Wakahara F, Kikkawa F, Nawa A, Tamoskoshi K, Ino K, Maeda O et al. Diagnostic efficacy of tumor markers, sonography, and intraoperative frozen section for ovarian tumors. *Gynecol Obstet Invest*. 2001;52(3):147-52.
177. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost c, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Oct;97(10):922-9.
178. Enakpene CA, Omigbodun AO, Goecke TW, Odukogbe A-T, Beckmann MW. Preoperative evaluation and triage of women with suspicious adnexal masses using risk of malignancy index. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009 Feb;35(1):131-8.
179. Van Gorp T, Veldman J, Van Calster B, Cadron I, Leunen K, Amant F, et al. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discrimination benign from malignant adnexal masses. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2012

- Jul;48(11):1649-56.
180. Radosa MP, Camara O, Vorwergk J, Diebolder H, Winzer H, Mothes A, et al. Preoperative multimodal strategies for risk assessment of adnexal masses: analysis of 1362 cases in a gynecologic cancer center. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2011 Aug;21(6):1056-62.
181. Dearing AC, Aletti GD, McGree ME, Weaver AL, Sommerfield M-K, Cliby WA. How relevant are ACOG and SGO guidelines for referral of adnexal mass? *Obstet Gynecol.* 2007 Oct;110(4):841-8.
182. Amor F, Alcazar JL, Vaccaro H, Leon M, Iturra A. GI-RADS reporting system for ultrasound evaluation of adnexal masses in clinical practice: a prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2011 Oct;38(4):450-5.
183. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:424.
184. Peces Rama A, Llanos Llanos MC, Sanchez Ferrer ML, Alcázar Zambrano JL, Martínez Mendoza A, Nieto Díaz A. Simple descriptors and simple rules of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group: A prospective study of combined use for the description of adnexal masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Dec; 195:7-11.
185. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ.* 2010;341:c6839.
186. Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, Ajossa S, Testa AC, Guerriero S, et al. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2012 Feb 1;18(3):815-25.
187. Green-top Guideline 62. RCOG/BSGE Joint Guideline November 2011. Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women. [internet]. [cited 2014 Sep]. Recuperado a partir de:

- https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_62.pdf
188. Nunes N, Ambler G, Foo X, Naftalin J, Widschwendter M, Jurkovic D. Use or IOTA simple rules for diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Nov;44(5):503-14.
189. Mallampati G. Resonancia magnética de la pelvis femenina. En: *Radiología: Secretos 2.^a ed.* Madrid: Elsevier España; 2006. p. 231–8.
190. Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian Cancer, Fallopian Tube Carcinoma and Peritoneal Carcinoma. En: De Vita VT Jr, Lawrence TS and Rosenberg SA eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology, Volumen two.* Ed 8th. Lippincott Williams and Wilkins, USA, 2008; pp 1570-1571.
191. Lyer VR, Lee SI. CRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *Am J Roentgenol* 2010; 194: 311-321.
192. Gaducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother*. 2004 Jan;58(1):24-38.
193. Ugrinska A, Bombardieri E, Stokkel MP, Crippa F, Pauwels EK. Circulating tumor markers and nuclear medicine imaging modalities: breast, prostate and ovarian cancer. *QJ Nucl Med Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR*. 2002 Jun;46(2):88-104.
194. Meyer T, Rustin GJ. Role of tumor markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000;82:1535-8.
195. Malkasian GD, Knapp RC, Lavin PT et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic mass: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:341-50.
196. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ. The ability of preoperative serum CA125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2000 May;77(2):227-31.
197. Engelen MJ, de Bruijn HW, Hollema H, ten Hoor KA, Willemse PH, Aalders JG et al. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19.9 as tumor

- markers in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2000 Jul;78(1):16-20.
198. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 126:157.
199. Rosenthal AN, Menon U, Jacobs IJ. Screening for ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49:433.
200. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2008 Feb;108(2):402-8.
201. Chung SH, Lee SY, Ju W, Kim SC. Clinical efficacy of serum human epididymis protein 4 as a diagnostic biomarker of ovarian cancer: A pilot study. *Obstet Gynecol Sci*. 2013 Jul;56(4):234-41
202. Moore RG, Hill EK, Horan T, Yano N, Kim K, MacLaughlan S. et al. HE4 (WFDC2) gene overexpression promotes ovarian tumor growth. *Sci Rep*. 2014 Jan 6;4:3574.
203. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer*. 2011 Mar 1;104(5):863-70.
204. Molina R, Escudero JM, Augé JM, Filella X, Foj L, Torné A, et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol*. 2011 Dec;32(6):1087-95.
205. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Sep;203(3):228.
206. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009; 112:40.
207. Li F, Tie R, Chang K, et al. Does risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer:

- a meta-analysis. *BMC Cancer* 2012; 12:258.
208. Hayes DF. Biomarkers. En: De Vita VT Jr, Lawrence TS and Rosenberg SA eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, Volumen two. Ed 8th. Lippincott Williams and Wilkins, USA, 2008; pp 779-780.
209. Hogdall EV, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer J, et al. Protein expression levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in Danish ovarian cancer patients: from the Danish MALOVA ovarian cancer study. *Pathology* 2008;40(5): 487-92.
210. Hermida I, Sánchez E, Nerín C, Cordero R, Mora I, Pinar J. Marcadores Tumorales. *Revista Clínica de Medicina de Familia*. 2016 9(1), pp.31-42.
211. NIH Consensus Conference: Ovarian cancer: screening, treatment and followup. *JAMA* 1995;273:491.
212. Elit L, Bondy SJ, Paszat L, Przybysz R, Levine M. Outcomes in surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002 Dec;87(3):260-7.
213. Woodman C, Baghdady A, Collins S, Clyma JA. What changes in the organisation of cancer services will improve the outcome for women with ovarian cancer? *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Feb;104(2):135-9.
214. Engelen MJ, Kos HE, Willemse PHB, Aalders JG, de Vries EGE, Schaapveld M, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer*. 2006 Feb 1;106(3):589-98.
215. Holtz F, Hart WR. Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 27 cases. *Cancer* 1982;50:2438.
216. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248.
217. Childers JM, Lang J, Surwit EA, Hatch KD. Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1995 Oct;59(1):25-33.
218. Canis M, Botchorishvili R, Manhes H, Wattiez A, Mage G, Pouly JL, et al. Management of adnexal masses: role and risk of laparoscopy. *Semin Surg Oncol*. 2000 Aug;19(1):28-35.
219. Altgassen C, Possover M, Krause N, Plaul K, Michels W, Schneider A.

- Establishing a new technique of laparoscopic pelvic and para-aortic lymphadenectomy. *Obstet Gynecol.* 2000 Mar;95(3):348-52.
220. Sainz de la Cuesta R, Goff BA, Fuller AF, Nikrui N, Eichhorn JH, Rice LW. Prognostic importance of intraoperative rupture of malignant ovarian epithelial neoplasms. *Obstet Gynecol.* 1994 Jul;84(1):1-7.
221. Manolitsas TP, Fowler JM. Role of laparoscopy in the management of the adnexal mass and staging of gynecologic cancers. *Clin Obstet Gynecol.* 2001 Sep;44(3):495-521.
222. Berek JS. Ovarian cancer spread: Is laparoscopy to blame? *Lancet* 1995 Jul 22;346(8969):200.
223. Dottino PR, Levine DA, Ripley DL, Cohen CJ. Laparoscopic management of adnexal masses in premenopausal and postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1999 Feb;93(2):223-8.
224. Hoskins WJ: Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 71 (4 Suppl): 1534-40, 1993.
225. Mogensen O: Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 44 (3): 207-12, 1992.
226. Gershenson DM. Fertility-sparing surgery for malignancies in women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;43. 162.
227. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004;351:2489-97. 163.
228. Greene FL, Compton CC, Fritz AG, et al. Gynecologic Sites. *AJCC Cancer Staging Atlas*. 6th edition. Ed. Springer USA 2007, pp 265-272.
229. Park JY, et al. Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecol Oncol* 2009;113 (1):75-82.
230. Tinelli FG, et al. Pregnancy outcome and recurrence after conservative laparoscopic surgery for borderline ovarian tumors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86 (1):81-7.
231. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). A long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to

- invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996;78: 278-86.
232. Fauvet R, et al. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: a French multicenter study. *Fertil Steril* 2005;83:284-90.
233. Tresserra F, Grases PJ, Labastida R, et al. Histological features of contralateral ovary in patients with unilateral ovarian cancer: a case control study. *Gynecol Oncol* 1998;71:437-441. 95.
234. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, et al. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Oncol* 2005; 16:403.
235. Harris R, Whittemore AS, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. III Epithelial tumors of low malignant potential in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; 136(10):1204-11
236. Goodman MT, Shvetsov YB. Incidence of ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinomas in the United States, 1995-2004. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2009 Jan;18(1):132-9.
237. Spann CO, Kennedy JE, Musoke E. Intraoperative consultation of ovarian neoplasms. *J Natl Med Assoc* 1994; 86: 141-4.
238. Twaalfhoven FC, Peters AA, Trimbos JB, Hermans J, Fleuren GJ. The accuracy of frozen section diagnosis of ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1991; 41:189-92.
239. Pinto PB, Andrade LA, Derchain SF. Accuracy of intraoperative frozen section diagnosis of ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 230-2.
240. Puls L, Heidtman E, Hunter JE, Crane M, Stafford J. The accuracy of frozen section by tumor weight for ovarian epithelial neoplasms. *Gynecol Oncol*. 1997 Oct;67(1):16-9.
241. Suprasert P, Khunamornpong S, Phusong A, Settakorn J, Siriaungkul S. Accuracy of intra-operative frozen sections in the diagnosis of ovarian masses. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008 Oct-Dec;9(4):737-40.
242. Kim JH, Kim TJ, Park YG, Lee SH, Lee CW, Song MJ, et al. Clinical analysis

- of intra-operative frozen section proven borderline tumors of the ovary. *J Gynecol Oncol*. 2009 Sep;20(3):176-80.
243. Heatley MK. A systematic review of papers examining the use of intraoperative frozen section in predicting the final diagnosis of ovarian lesions. *Int J Gynecol Pathol*. 2012 Mar;31(2):111-5.
244. Ilvan S, Ramazanoglu R, Ulker Akyildiz E, Calay Z, Bese T, Oruc N. The accuracy of frozen section (intraoperative consultation) in the diagnosis of ovarian masses. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 395-9.
245. Medeiros LR, Rosa DD, Edelweiss MI, Stein AT, Bozzetti MC, Zelmanowicz A, et al. Accuracy of frozen-section analysis in the diagnosis of ovarian tumors: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer*. 2005 Mar-Apr;15(2):192-202.
246. Ilker A, Aykut B, Muge H, Ibrahim HM, Ulku OB, Sener G, et al. Accuracy of intra-operative frozen section in the diagnosis of ovarian tumours. *J Pak Med Assoc*. 2011 Sep;61(9):856-8.
247. Cross PA, Naik R, Patel A, Nayar AG, Hemming JD, Williamson SL, et al. Intra-operative frozen section analysis for suspected early-stage ovarian cancer: 11 years of Gateshead Cancer Centre experience. *BJOG*. 2012 Jan;119(2):194-201.
248. Basaran D, Salman MC, Boyraz G, Selcuk I, Usubutun A, Ozgul N, et al. Accuracy of intraoperative frozen section in the evaluation of patients with adnexal mass: retrospective analysis of 748 cases with multivariate regression analysis. *Pathol Oncol Res*. 2015 Jan;21(1):113-8.
249. Ayhan A, Ozler A, Dursun P, Haberal AN. Potential role of increasing number of sections in frozen section diagnosis of ovarian tumors. *J Exp Ther Oncol*. 2016 Nov;11(4):245-250.
250. Abudukadeer A, Azam S, Zunong B, Mutailipu AZ, Huijun B, Qun L. Accuracy of intra-operative frozen section and its role in the diagnostic evaluation of ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2016;37(2):216-20.
251. Ratnavelu ND, Brown AP, Mallett S, Scholten RJ, Patel A, Founta C, et al. Intraoperative frozen section analysis for the diagnosis of early stage ovarian

- cancer in suspicious pelvic masses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 1;3:CD010360.
252. Gilks B, Movahedi-Lankarani S, Baker PM, Otis CN, Soslow RA, Oliva E. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Tumors of the Ovary or Fallopian Tube. [Internet]. College of American Pathologist. 2016. Recuperado a partir de:
<http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCCCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-ovary-fallopian-16protocol-1000.pdf>
253. Argimon Pallàs JM, Jiménez Villa J. Análisis e interpretación de un ensayo clínico. *FMC: Formación Médica Continuada en Atención Primaria.* 2009;16(5):261
254. Geomini P, Bremer G, Kruitwagen R, Mol BW. Diagnostic accuracy of frozen section diagnosis of the adnexal mass: a metaanalysis. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 1-9.
255. Tempfer CV, Polterauer S, Bentz EK, Reinthaller A, Hefler LA. Accuracy of intraoperative frozen section analysis of 96 cases and review of the literatura. *Gynecol Oncol* 2007;107(2):248-252.
256. Song T, Choi CH, Kim HJ, Kim MK, Lee Jw et al. Accuracy of frozen section diagnosis of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2011;122(1):127-131.
257. Gol M, Baloglu A, Yigit S, Dogan M, Aydin C, Yensel U. Accuracy of frozen section diagnosis in ovarian tumors: Is there a change in the course of time? *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 593-7.
258. Houck K, Nikrui N, Duska L, Chang Y, Fuller AF, Bell D, et al. Borderline tumors of the ovary: correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 839-43.
259. Geomini PM, Zuurendonk LD, Bremer GL, de Graff J, Kruitwagen RF, Mol BS. The impact of size of the adnexal mass on the accuracy of frozen section diagnosis. *Gynecol Oncol* 2005;99(2):326-366.
260. Taskiran C, Erdem O, Onan A, Bozkurt N, Yaman-Tunc S, Ataoglu O et al. The role of frozen section evaluation in the diagnosis of adnexal mass. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(2):235-240.

261. Tangjitgamol S, Jesadapatrakul S, Manusirivithaya S, Sheanakul C. Accuracy of frozen section in diagnosis of ovarian mass. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(2):212-219.
262. Yarandi F, Eftekhar Z, Izadi-Mood N, Shojaei H. Accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian tumors. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48: 438-41.
263. Pickhardt PJ, Hanson ME. Incidental adnexal masses detected at low-dose unenhanced CT in asymptomatic women age 50 and older: implications for clinical management and ovarian cancer screening. *Radiology* 2010; 257:144.
264. Bonfrer JMG, Duffy MJ, Radtke O, et al. Tumour Markers in Gynaecological Cancers. EGTm recommendations. *Anticancer Res* 1999; 19: 2807-10.
265. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial and Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma (comment). *J Natl Cancer Inst* 2003;95:105.
266. Bell J, Brady M, Lage JM et al. A randomized phase III trial of three versus six cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment in early stage ovarian epithelial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;88:156.
267. La Vecchia C Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev.* 2017 Jan; 26(1):55-62.
268. Acién P, Velasco I, Acién M, Capello C, Vela P. Epithelial ovarian cancers and endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(2):126-35. doi: 10.1159/000367597. Epub 2015 Jan 27.
269. Tinelli R, Tinelli A et al. Conservative surgery for borderline ovarian tumours: a review. *Gynecol Oncol.* 2006; 100 (1): 185-91.

