





HOSPITAL CENTRAL  
DR. IGNACIO  
MORONES PRIETO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Anatomía Patológica

**Concordancia diagnóstica entre el carcinoma seroso de bajo grado ovárico y el tumor seroso limítrofe mediante los criterios morfológicos de la OMS 2020. Estudio doble ciego comparativo.**

**Arelí Soto Valdés**

DIRECTOR CLÍNICO  
Médico especialista en Anatomía Patológica  
Dr. Omar Enrique Falcón Delgado

DIRECTOR METODOLÓGICO  
Dr. Juan Manuel Shiguetomi Medina

Diciembre 2023





HOSPITAL CENTRAL  
DR. IGNACIO  
MORONES PRIETO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Anatomía Patológica

**Concordancia diagnóstica entre el carcinoma seroso de bajo grado ovárico y el tumor seroso limítrofe mediante los criterios morfológicos de la OMS 2020. Estudio doble ciego comparativo.**

**Arelí Soto Valdés**

**No. de CVU del CONACYT 1196330; Identificador de ORCID 0009-0003-6015-0502**

DIRECTOR CLÍNICO

Médico especialista en Anatomía Patológica Omar Enrique Falcón Delgado

No. de CVU del CONACYT 1319682; Identificador de ORCID 0009-0004-1229-1586

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Juan Manuel Shiguetomi Medina

No. de CVU del CONACYT 313177; Identificador de ORCID 0000-000-3-4131-093X

SINODALES

Dra. Claudia Peña Zepeda  
Presidente

---

Dra. Nadia Judith Gómez Hernández  
Sinodal

---

Dr. David Martínez Galla  
Sinodal

---

Dra. Olga Johnson Ponce  
Sinodal suplente

---

Diciembre 2023



Concordancia diagnóstica entre el carcinoma seroso de bajo grado ovárico y el tumor seroso limítrofe mediante los criterios morfológicos de la OMS 2020. Estudio doble ciego comparativo. © 2024 Por Areli Soto Valdés. Se distribuye bajo licencia [CC BY-NC-ND 4.0](#)

## RESUMEN

### **Resumen.**

El carcinoma seroso de bajo grado y el tumor seroso limítrofe son neoplasias ováricas muy similares, poco estudiadas por su baja incidencia, que han ido modificando sus criterios diagnósticos a lo largo de los años, siendo la última en 2020 por la OMS. La concordancia diagnóstica de los tumores epiteliales ováricos puede llegar a ser hasta del 55.1% entre patólogos no expertos en patología ginecológica, por lo que los diagnósticos del carcinoma seroso de bajo grado y el tumor seroso limítrofe pueden ser un buen objeto de comparación para una evaluación de la calidad diagnóstica del servicio.

**Objetivo principal:** Determinar la concordancia diagnóstica del carcinoma seroso de bajo grado y del tumor seroso limítrofe aplicando los criterios de la OMS 2020 entre los dos patólogos revisores del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

**Diseño de estudio:** Tipo de estudio transversal, observacional, analítico.

**Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico:** Se realizará estadística descriptiva y medidas de tendencia central. La normalidad de los datos se comprobará mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov. Finalmente, se analizará la concordancia mediante el coeficiente de Kendall y Kappa.

**Factibilidad:** El estudio es factible ya que se cuenta con la preparación necesaria para realizar un trabajo de investigación, así como recursos humanos de dos médicos adscritos al Departamento de Anatomía Patológica certificados por el Consejo Mexicano de Médicos Anatomopatólogos y personal técnico capacitado para el correcto procesamiento y manejo de tejidos. En el hospital se mantienen almacenados laminillas y bloques hasta el año 2015 de una amplia variedad de tumores ováricos, que nos permitan armar nuestra base de datos para el estudio, además de contar con las instalaciones y el equipo necesario para el correcto estudio de las laminillas.

## ÍNDICE

	Página
Resumen .....	1
Índice .....	2
Lista de cuadros .....	3
Lista de figuras .....	4
Lista de gráficos .....	5
Lista de abreviaturas .....	6
Lista de definiciones .....	7
Dedicatorias .....	8
Reconocimientos .....	9
Antecedentes .....	10
Justificación .....	22
Hipótesis .....	24
Objetivos .....	25
Sujetos y métodos .....	26
Análisis estadístico .....	29
Ética .....	30
Resultados .....	31
Discusión .....	34
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación .....	36
Conclusiones .....	38
Bibliografía .....	40
Anexo 1. AJCC/TNM .....	44

## LISTA DE CUADROS

	Página
Cuadro 1. Subtipos histológicos del TSL .....	13
Cuadro 2. Cuadro de variables .....	27
Cuadro 3. Comparación de diagnósticos patológicos .....	31

## LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Tumor seroso limítrofe con arquitectura de papilas complejas .....	14
Figura 2. TSL con patrón micropapilar, donde de una papila emanan micro papilas dando la apariencia de cabeza de medusa.....	14
Figura 3. Foco de micro invasión en el estroma de TSL que mide <5 mm .....	15
Figura 4. Implante epitelial no invasivo, asociado a TSL .....	16
Figura 5. Implante desmoplásico no invasivo asociado a TSL .....	16
Figura 6. Carcinoma seroso de bajo grado, con un patrón micropapilar .....	18
Figura 7. CSBG con un patrón de macropapilas invertidas invadiendo el estroma .....	19

## LISTA DE GRÁFICOS

	Página
Gráfica 1. Comparación de diagnósticos patológicos .....	32
Gráfica 2. Frecuencia absoluta, patólogo A .....	32
Gráfica 3. Frecuencia absoluta, patólogo B .....	32

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **Globocan:** Observatorio de Cáncer Global.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **CSAG:** Carcinoma seroso de alto grado.
- **CSBG:** Carcinoma seroso de bajo grado.
- **TSL:** Tumor seroso limítrofe.
- **FIGO:** Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.
- **MAPK:** Vía de la proteína quinasa por mitógenos.
- **RE:** Receptores de estrógeno.
- **AJCC:** American Joint Committee on Cancer.
- **TNM:** Tumor, Node, Metastasis.
- **SLP:** supervivencia libre de progresión.

## LISTA DE DEFINICIONES

- **Diagnóstico patológico:** Diagnóstico emitido por el departamento de patología.
- **Carcinoma:** Neoplasia maligna formada por células epiteliales que tienden a infiltrarse en los tejidos circundantes y dan lugar a metástasis.
- **Tumor:** Crecimiento anormal y nuevo de tejido.
- **Índice mitótico:** Mitosis en 10 campos de alto poder.
- **Diámetro mayor del tumor:** Medida del diámetro mayor del tumor.
- **Bilateralidad:** Tumor en ambos ovarios.
- **Implantes:** Tumor en superficie extraovárica no invasivo.
- **Micro invasión:** Foco de invasión al estroma menor a 5 mm en sus mayores dimensiones.
- **Metástasis:** Transferencia de una neoplasia desde un órgano o parte del cuerpo a otro sitio remoto del lugar primario.
- **Metástasis a ganglios linfáticos:** Invasión tumoral a ganglios linfáticos.
- **Edad:** Tiempo vivido de una persona.
- **Histotipos:** enfermedades diferentes en función a la célula de origen, alteraciones moleculares, comportamiento clínico y el manejo terapéutico.

## **DEDICATORIAS**

Para mi mamá que ha sido la que me ha dado las bases más fuertes que me hicieron llegar hasta aquí y continuar avanzando.

## **RECONOCIMIENTOS**

Gracias a todos mis maestros que dejaron una huella imborrable en mi vida, en especial a la Dra. Nadia que me animaba en mis momentos más humildes.

Gracias Dr. David por siempre enseñarme las cosas más interesantes, tanto de patología como de la vida, siempre llevare en mi corazón sus historias.

Gracias Dr. Omar por su paciencia y adoptarme al final del camino para terminar este trabajo.

## ANTECEDENTES

### Introducción.

La incidencia de las neoplasias malignas ha sido de gran interés para la elaboración de estrategias para entender y tratar estas patologías; en este sentido siendo el cáncer de ovario una de las neoplasias de mayor relevancia en el mundo, puesto que ocupa el octavo lugar como el cáncer más común y es la octava causa de muerte por cáncer en mujeres de todas las edades. <sup>(1)</sup> En México sigue siendo un gran problema de salud, debido a su incidencia y alta letalidad, así mismo es el sexto cáncer más frecuente entre las mujeres y en tercer lugar en cánceres ginecológicos. <sup>(2,1)</sup> De acuerdo con estimaciones hechas por el Observatorio de Cáncer Global (Globocan) 2020, su incidencia es de 6,8 casos por 100,000 mujeres y la mortalidad de 4,1 muertes por 100,000 mujeres en México. <sup>(1)</sup> En general las neoplasias malignas de ovario suelen diagnosticarse en etapas clínicas avanzadas, debido a la falta de signos y síntomas, por lo que generalmente tienen un mal pronóstico entre las neoplasias malignas ginecológicas. <sup>(3)</sup>

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la clasificación de los tumores de ovario ha sufrido una serie de cambios a lo largo del tiempo en sus diferentes ediciones; actualmente la quinta edición (2020) de la clasificación de los tumores genitales femeninos se basa en un enfoque jerárquico, subclasificando los fenotipos histopatológicos tradicionales en histotipos. Los histotipos son enfermedades diferentes en función a la célula de origen, alteraciones moleculares, comportamiento clínico y el manejo terapéutico. Los principales histotipos, son en orden de frecuencia: carcinoma seroso de alto grado (CSAG), carcinoma endometriode, carcinoma de células claras, carcinoma seroso de bajo grado (CSBG) y carcinoma mucinoso. De los previamente mencionados, la histología serosa es la más común, y se divide en carcinomas de bajo y alto grado, como dos entidades diferentes con características clínicas y moleculares distintas. <sup>(4,5)</sup>

La concordancia diagnóstica entre los subtipos previamente mencionados de tumores epiteliales de ovario por grupo de expertos en patología ginecológica puede llegar a ser de 75.8%, a comparación entre patólogos no especializados de 55%,

como se demostró en un estudio de Estados Unidos en 2020, donde se buscaba examinar el desempeño de los patólogos para la subtipificación histológica del carcinoma de ovario. <sup>(6)</sup>

Los CSBG son neoplasias poco frecuentes y escasamente estudiadas por su baja incidencia, representan el 2% de todos los cánceres de ovario epiteliales y 4,7% del cáncer seroso de ovario. <sup>(7)</sup> Los tumores limítrofes ováricos son más frecuentes que los CSBG, ya que representan del 10 al 20 % de todos los tumores epiteliales de ovario. <sup>(8)</sup>

Los tumores serosos limítrofes (TSL) fueron introducidos por la OMS en el año 1973 y a lo largo de los años la terminología de estos tumores ha ido evolucionando. <sup>(9)</sup> En las últimas décadas se ha visto como la incidencia de los TSL ha ido en aumento mientras que la de los CSBG ha ido disminuyendo de entre un 3 a 4 % por año. <sup>(7)</sup> En 2020 Matsuo examinó el Programa de vigilancia y epidemiología en Estado Unidos de los años 1988 a 2000 y comparó la incidencia de casos del TSL y el carcinoma seroso de ovario bien diferenciado; utilizándose como sustituto de CSBG, donde se llegó a la conclusión de que la disminución del número de casos del CSBG a lo largo del tiempo sugiere que puede deberse a un cambio en los criterios diagnósticos entre ambas neoplasias, lo que explicaría la tendencia actual. <sup>(5)</sup> En cambio en Dinamarca en el periodo de 1997-2018 mostró una tasa de incidencia estable del TSL, con tasas de incidencia más altas en mujeres con un bajo nivel educativo, mientras que en Holanda la incidencia de tumores limítrofes de ovario se duplicó entre el periodo 1993 y 2011, con una disminución al final del estudio. <sup>(9,8)</sup> Después de los últimos cambios realizados en la clasificación de la OMS 2014 la tendencia en aumento de los TSL se estabilizó, probablemente debido a que los TSL con implantes invasivos fueron renombrados como CSBG. <sup>(9)</sup>

En México el cáncer epitelial de ovario puede estar subdiagnosticado al tener una presentación clínica inespecífica, lo cual retrasa un diagnóstico oportuno e incrementa la presentación de enfermedad avanzada. Si bien el 75% de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados (III y IV) en todo el mundo, dicha cifra puede ser mayor en los países menos desarrollados. <sup>(10)</sup> Factores como la pobreza y el limitado acceso a los servicios de salud pueden tener un impacto en la

detección del cáncer de ovario como en otras enfermedades. Es importante mencionar que en la actualidad no existe un programa de tamizaje en salud pública para detectarlo a tiempo. <sup>(11)</sup>

### **Tumor seroso limítrofe del ovario.**

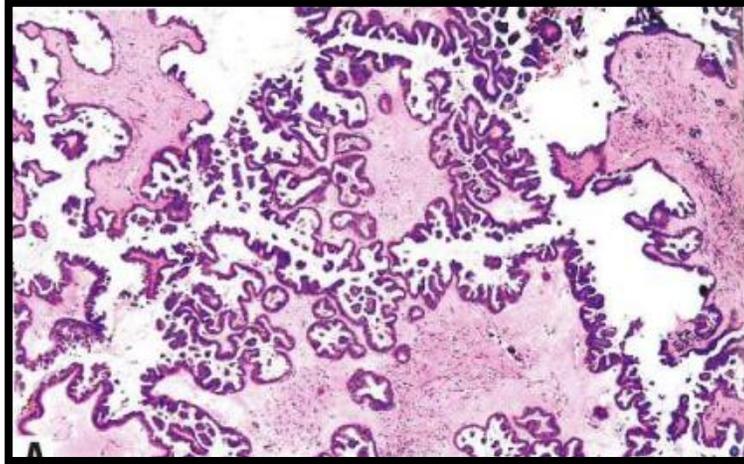
El TSL es una neoplasia epitelial serosa proliferativa no invasiva de bajo grado, se describió por primera vez en 1929 por Taylor como una neoplasia semi maligna, que a través de los años se ha designado como una neoplasia limítrofe de bajo potencial maligno. <sup>(12)</sup> En la clasificación de la OMS 2014 el TSL fue subdividido conforme a su comportamiento a largo plazo en “tumor seroso proliferativo atípico” y en “carcinoma seroso de bajo grado no invasivo”, siendo el primero el más frecuente de comportamiento benigno y el segundo de peor pronóstico. <sup>(13)</sup> La clasificación del 2020 a diferencia de la 2014 deja de lado estos términos, para actualmente subdividirlos en tumor seroso limítrofe convencional y el subtipo micro papilar / cribiforme. <sup>(14)</sup>

Vang en 2017 señala que el TSL afecta principalmente a mujeres con una media de edad de 50 años en un rango de 16 a 97 años. <sup>(13)</sup> Se ha señalado que hasta un tercio de estos tumores se encuentra en mujeres jóvenes que desean preservar su fertilidad, de allí la importancia de separar estos tumores en bajo y alto riesgo de recurrencia. <sup>(12)</sup> La mayoría de estos tumores son indolentes, sus manifestaciones clínicas principales se deben al aumento de volumen abdominopélvico acompañado de dolor tipo cólico. El 42% de estas pacientes pueden presentar un crecimiento rápido que se asocia a una torsión anexial, convirtiéndolo en una urgencia quirúrgica en el 3-33% de los casos. La elevación de los marcadores tumorales como CA-125 y CA-19.9 puede ser muy leve e inespecífica, de 30 a 50 UI/mL y de 30 a 37 UI/mL respectivamente. <sup>(15)</sup>

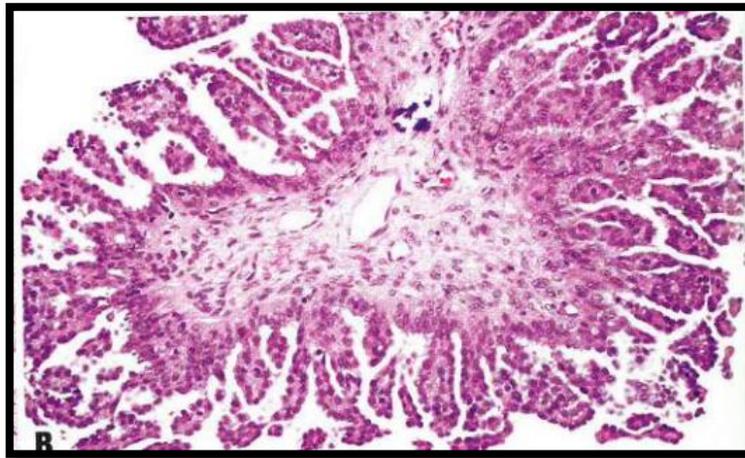
Hasta el 86% de las pacientes son diagnosticadas en un estadio I de acuerdo con la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el resto en un estadio avanzado (ver anexo 1). <sup>(13)</sup> La mayoría presenta mutaciones somáticas en KRAS o BRAF en estos tumores, siendo KRAS las que mayormente se relaciona a una etapa clínica avanzada. <sup>(16)</sup>

Macroscópicamente estos tumores pueden medir de 0.5 a 23 cm, son quísticos con lesiones exofíticas que puede involucrar su superficie y un tercio de estas pueden tener una presentación bilateral, aunque esto se han visto más frecuentemente en los tumores con patrón histológico micropapilar/cribiforme. <sup>(12)</sup>

<b>Gráfica 1. Subtipos histológicos del TSL</b>	
<b>Subtipo histológico</b>	<b>Características</b>
Convencional	Papilas de ramificación jerárquica o arborescente con estroma en cantidad variable (Ilustración 1). Epitelio estratificado con forma de penacho y desprendimiento de células. Células cuboides a cilíndricas con núcleos heterogéneos, citoplasma moderado, eosinófilo, en grupos y/o células aisladas flotando libremente. Tienen una proliferación epitelial intra quística >10%. <sup>(16)</sup>
Micropapilar / cribiforme	Se encuentra aproximadamente en un 5 – 10 % de todos los tumores serosos limítrofes. <sup>(17)</sup> Está conformado por micropapilas alargadas sin tallos fibrovasculares, al menos 5 veces más altas que anchas, que emanan directamente de las papilas grandes (Ilustración 2), también pudiéndose presentar un patrón cribiforme. Las células tienen una relación núcleo citoplasma alta, con núcleos pequeños y uniformes, con nucleolo pequeño. Es necesario un área > 5 mm para que el tumor se clasifique como este subtipo. <sup>(16)</sup>

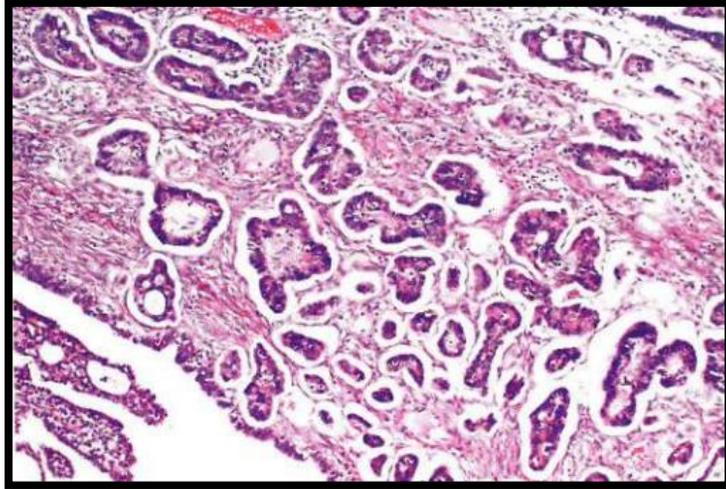


*Figura 1. Tumor seroso limítrofe con arquitectura de papilas complejas*



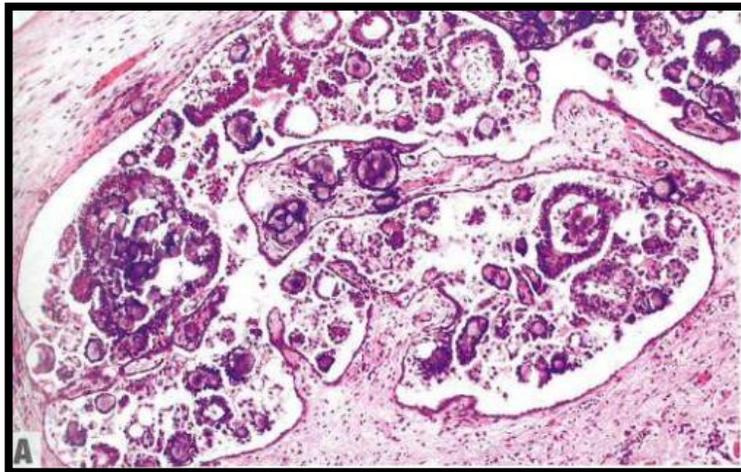
*Figura 2. TSL con patrón micropapilar, donde de una papila emanan micro papilas dando la apariencia de cabeza de medusa.*

Estos tumores pueden presentar micro invasión (Ilustración 3). Se define como una invasión al estroma < 5 mm en su diámetro mayor, pueden ser células en grupo o de manera aislada, sin presencia de desmoplasia que en ocasiones pueden invadir los espacios linfáticos. <sup>(16)</sup>

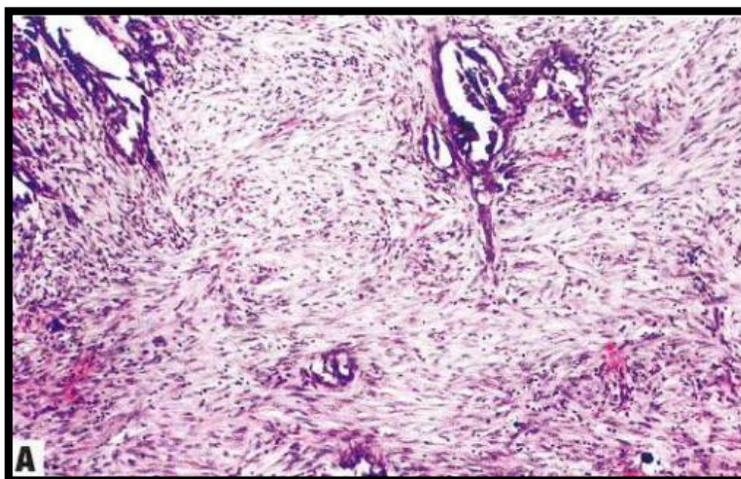


*Figura 3. Foco de micro invasión en el estroma de TSL que mide <5 mm.*

Estas neoplasias pueden estar en asociación con una enfermedad extra ovárica hasta en un 30 – 40 %, denominados implantes, que por definición no son invasivos. La presencia de implantes invasivos se denomina CSBG. <sup>(16)</sup> Actualmente existen dos tipos: papilas o grupos de células que no están en asociación con el estroma, designados como implantes epiteliales (Ilustración 4) y los implantes desmoplásicos que consisten en células aisladas o en grupos que se encuentran en un estroma de aspecto reactivo o desmoplásico que predomina sobre el componente epitelial y aparece adherido a la superficie peritoneal, pero se encuentran delimitado del estroma circundante (Ilustración 5). <sup>(18)</sup> En el caso de no poder clasificarlos se designan como indeterminados. <sup>(16)</sup>



*Figura 4. Implante epitelial no invasivo, asociado a TSL.*



*Figura 5. Implante desmoplásico no invasivo asociado a TSL.*

La subclasificación de estos tumores junto con el informe de los implantes es importante para estratificar a las mujeres con respecto al riesgo de progresión de la enfermedad y el posterior desarrollo de carcinoma seroso. En Dinamarca Vang observó que los tumores serosos limítrofes podían desarrollar hasta en un 4 % carcinoma seroso invasivo en una media de tiempo de 10 años, donde la tasa de carcinoma seroso fue significativamente mayor para los CSBG no invasivos, hoy los TSL de patrón micro papilar / cribiforme. <sup>(13)</sup> La supervivencia específica de la enfermedad en estadio I la FIGO es > 95 % y aproximadamente 65 % para pacientes en estadio alto (II – IV) de la enfermedad. <sup>(17)</sup>

El abordaje de estas pacientes es por medio de una evaluación clínica con confirmación por medio de una tumorectomía u ooforectomía y una vez confirmado el diagnóstico, se prioriza que la resección tumoral sea completa y una vez determinado que no exista un componente de carcinoma seroso de bajo grado, la paciente se mantiene en vigilancia. En caso de que la resección sea incompleta, se puede volver a intervenir para eliminar la enfermedad residual. Cuando se desea preservar la fertilidad, una vez que la paridad sea satisfecha, se debe volver a intervenir y reseca la enfermedad residual. Si se encuentra un componente de carcinoma seroso de bajo grado, se debe tratar de acuerdo con la etapa clínica en que se encuentre según la FIGO, donde se valorará el tratamiento quirúrgico y quimioterapia. <sup>(19)</sup>

En general estas pacientes tienen buen pronóstico, presentándose recidivas en pacientes con mutaciones en KRAS, menores de 30 años, o cuando la cirugía de estadificación es incompleta. <sup>(17)</sup>

### **Carcinoma seroso de bajo grado del ovario.**

El carcinoma seroso de bajo grado afecta a mujeres en una edad más temprana que en el CSAG, con una media de presentación de 55 años, donde el 80% de las pacientes se encuentran en estadio clínico III o IV. <sup>(20)</sup> Los CSBG pueden surgir como una neoplasia maligna de novo en ovario o peritoneo, o progresar de manera escalonada desde una neoplasia serosa benigna a un TSL y terminar como un CSBG. <sup>(7)</sup>

ElNaggar en un estudio de cohorte retrospectivo a 5 años llevó a cabo el perfil genómico de 153 casos confirmados de CSBG, donde observó como los genes mutados más frecuentes eran miembros de la vía de la proteína quinasa por mitógenos (MAPK), que incluyen KRAS, NRAS, NF1 y BRAF, siendo las más frecuentes las mutaciones de KRAS en 23.7 % y de BRAF en 6.6 %. <sup>(21)</sup> En otro estudio de 2019 en Dinamarca de pacientes con diagnóstico de TSL que posteriormente desarrollaron CSBG, se detectaron mutaciones en BRAF y KRAS en el 89% de ambos tumores, sugiriendo un perfil genético similar. <sup>(22)</sup>

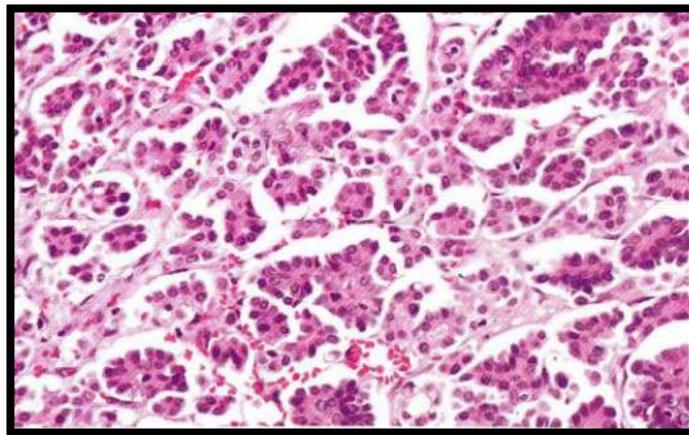
Las pacientes suelen cursar con síntomas clínicos secundarios al efecto de masa como distensión pélvica, diarrea que alterna con estreñimiento, sangrado

transvaginal, y en etapas más avanzadas aumento del perímetro abdominal debido a la ascitis o al tumor, pudiéndose acompañar de plenitud temprana y pérdida de peso.

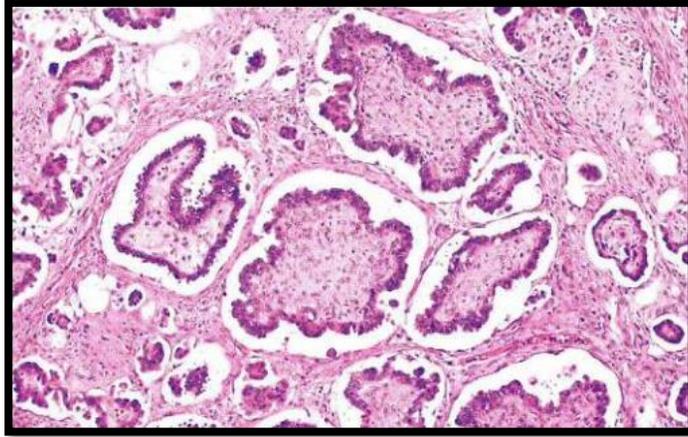
<sup>(2)</sup> Debido a sus síntomas inespecíficos puede confundirse con otras entidades, y pasar hasta 12 meses antes de un diagnóstico preciso, incrementando la tasa de diagnóstico de enfermedad avanzada. <sup>(10)</sup>

Dentro de las características macroscópicas, se presenta como un tumor sólido-quístico, pueden medir desde 0.2 cm a 20 cm y tener una presentación bilateral en el 50 % de los casos. <sup>(7)</sup>

Microscópicamente presentan una mezcla de patrones arquitecturales como nidos pequeños, glándulas, papilas o micropapilas (Ilustración 6) y macropapilas invertidas (Ilustración 7), frecuentemente flotando libremente dentro de espacios vacíos sin revestimiento. Las células presentan atipia nuclear leve a moderada, con variación del tamaño nuclear  $<3$ , con presencia ocasional de nucléolo central. Pueden estar asociadas de un TSL. No es común la presencia de necrosis, pero si la de cuerpos de psammoma. Generalmente se encuentran de 3 a 5 mitosis en 10 campos de alto poder y como máximo 12 mitosis / 10 campos de alto poder de 0.55 mm de diámetro que equivalen a 5 mitosis /  $\text{mm}^2$ . <sup>(16)</sup> Una revisión sistemática en 2022 registró una incidencia del 12.6% de metástasis a ganglios linfáticos de CSBG en estadio temprano, cuando previamente se había informado menor al 3 %. <sup>(23)</sup>



*Figura 6. Carcinoma seroso de bajo grado, con un patrón micropapilar.*



*Figura 7. CSBG con un patrón de macropapilas invertidas invadiendo el estroma.*

Los CSBG son positivos para WT1 y en su mayoría a RE, con menor frecuencia puede ser positivo para RP y E-cadherina. El índice de proliferación por Ki-67 suele ser <10%. El patrón de expresión del p53 tiende a ser de tipo no mutado y el p16 heterogéneo. Los pacientes que presenten la mutación en BRAF son positivos para la proteína BRAF V600E. <sup>(7)</sup>

Existen dos sistemas para la estadificación del cáncer de ovario, el sistema FIGO y el de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) basado en el sistema TNM (Tumor, Node, Metastasis). Muestran el estadio patológico, también llamado quirúrgico, y está determinado por la examinación del tejido removido durante la cirugía (ver anexo 5). <sup>(2)</sup>

El tratamiento primario para estas pacientes se determina por la estadificación quirúrgica adecuada (FIGO/TNM) y cirugía cito reductora. A las pacientes con enfermedad confinada a un ovario o a la pelvis, se les debe examinar las superficies peritoneales y resecarse selectivamente las áreas sospechosas, y en ausencia de ellas, tomar biopsias aleatorias peritoneales de la pelvis, las correderas parietocólicas y la superficie inferior del diafragma. Se recomienda histerectomía para la mayoría de las pacientes, pero se puede considerar la preservación uterina en pacientes que desean preservar la fertilidad. Para algunos pacientes con enfermedad en estadio temprano (FIGO IA-IB), la cirugía etapificadora, seguida de vigilancia, puede ser suficiente como tratamiento primario, y considerar quimioterapia o terapia hormonal en la etapa FIGO IC. En los casos FIGO II-IV se recomienda

adyuvancia con quimioterapia sistémica. <sup>(19)</sup> En caso de que la paciente se determine que tiene carcinomatosis que imposibilita una primera cirugía se plantea la terapia neoadyuvante durante tres ciclos, para luego ser sometidos a una cirugía de reducción de intervalo, y continuar con tres ciclos más adicionales de terapia adyuvante. <sup>(10)</sup> La quimioterapia con carboplatino y paclitaxel después de la citoreducción quirúrgica óptima (<1 cm de enfermedad residual) sigue siendo la estrategia de tratamiento estándar del CSBG, aunque se ha demostrado que esta tiene una respuesta deficiente. <sup>(23)</sup> En un artículo canadiense de 2019 que discute los tratamientos actuales de pacientes que tenían una reducción subóptima (tumor residual >1 cm), donde la quimioterapia con platino y taxanos resultó en una tasa de respuesta de 23,1% en comparación con el 90,1% del CSAG. Debido a la falta de respuesta a tratamientos se han explorado diferentes combinaciones, entre ellos la terapia hormonal como terapia de mantenimiento y adyuvante debido a la alta expresión de receptores de estrógeno que se han encontrado en estos tumores. La supervivencia general es significativamente mayor en los grupos de tratamiento hormonal. <sup>(20)</sup> Otras posibles opciones terapéuticas incluyen anticuerpos monoclonales antiangiogénicos como el Bevacizumab e inhibidores de la MEK, ya que la mayoría de estos tumores se asocian con mutaciones de esta vía, dando la posibilidad de dar una terapia dirigida. <sup>(24)</sup>

La cirugía cito reductora máxima primaria es el factor pronóstico más importante y se correlaciona con una supervivencia libre de la enfermedad mejorada comparada con aquellos con enfermedad residual macroscópica. <sup>(25)</sup> Cuando se limita al ovario, tiene un pronóstico excelente, pero el seguimiento a largo plazo muestra que el pronóstico para las pacientes en estadio II-IV es malo. En los pacientes en estadio II-IV, la mediana de los tiempos de supervivencia libre de progresión y global es de 28 y 100 meses, respectivamente. <sup>(16)</sup> Las pacientes que presentan mutaciones en BRAF, parecen tener un mejor pronóstico por que tienden a encontrarse en etapas clínicas tempranas (FIGO I) y requieren quimioterapia con menor frecuencia para controlar la enfermedad. <sup>(20)</sup> Las mujeres diagnosticadas a una edad mayor a los 35 años tienen una mejor supervivencia libre de progresión (SLP) que las pacientes más jóvenes (32,6 meses frente a 18,8 meses). El sitio primario de la enfermedad también afecta

el pronóstico, las mujeres con CSBG de peritoneo tienen una SLP y una supervivencia global más prolongadas en comparación con las CSBG ováricas (36,2 frente a 25,4 meses y 129 frente a 95,2 meses, respectivamente). La expresión de receptores de estrógeno y receptores de progesterona han demostrado ser un indicador pronóstico favorable para SLP. <sup>(26)</sup>

A pesar del pronóstico relativamente bueno de CSBG, más del 80% de los pacientes experimentan una recurrencia de la enfermedad. En su mayoría, estas pacientes son jóvenes y se espera que se manejen con una terapia agresiva y potencialmente puedan vivir más tiempo. <sup>(26)</sup>

## JUSTIFICACIÓN

El motivo que me ha llevado a realizar un estudio de los tumores serosos limítrofes y carcinomas serosos de bajo grado ováricos es conocer el porcentaje de concordancia diagnóstica entre los patólogos del departamento de anatomía patológica del Hospital Central, utilizando los criterios histopatológicos de la OMS 2020, como un indicador de calidad, donde se espera tener un porcentaje similar al reportado en la literatura patólogos no expertos en patología ginecológica donde pueden llegar a tener una concordancia de hasta 55.1%.

En la actualidad se han señalado un aumento en la incidencia de los tumores serosos limítrofes y una disminución del carcinoma seroso de bajo grado debido a los cambios en los criterios diagnósticos propuestos por la OMS a lo largo de los años. Al ser México un país con recursos limitados, es decir donde no se cuenta en ocasiones con las herramientas necesarias para un diagnóstico oportuno, las pacientes tienden a debutar en una etapa clínica avanzada, dando pie a una progresión del TSL a CSBG al momento del diagnóstico. De igual manera es importante conocer e identificar tendencias y patrones de frecuencia de ambos tumores en la población del Hospital Central y se puede realizar esta búsqueda ya que en la institución se cuenta con registro y material de diversos tumores ováricos, lo que hace factible el estudio y mejorar la calidad diagnóstica del servicio.

Actualmente el tratamiento de primera línea para etapas clínicas avanzadas presenta tasas de recurrencia elevadas. Este estudio pone a disponibilidad una base de datos para abrir líneas de investigación posteriores para correlación de pruebas con marcadores para terapias dirigidas.

Durante el estudio no se utilizará ningún dato que comprometa la privacidad de las pacientes.

Se obtendrá información valiosa que puede tener un impacto positivo en la salud pública, además de una comprensión más profunda que ayude a desarrollar nuevas

estrategias terapéuticas que puedan mejorar las tasas de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

## **HIPOTESIS**

Existe una alta concordancia diagnóstica entre los dos patólogos revisores con relación a los criterios histopatológicos de la clasificación de la OMS 2020 para diferenciar entre el carcinoma seroso de bajo grado y el tumor seroso limítrofe de ovario.

## OBJETIVO

- Objetivo general:
  - o Determinar la concordancia diagnóstica del carcinoma seroso de bajo grado y del tumor seroso limítrofe aplicando los criterios de la OMS 2020 entre los dos patólogos revisores del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
  
- Objetivos específicos:
  - o Determinar la concordancia diagnóstica entre patólogos revisores para el carcinoma seroso de bajo grado de ovario.
  - o Determinar la concordancia diagnóstica entre patólogos revisores para el tumor seroso limítrofe de ovario.
  
- Objetivos secundarios:
  - o Determinar la frecuencia del carcinoma seroso de bajo grado en pacientes del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
  - o Determinar la frecuencia del tumor seroso limítrofe en pacientes del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
  - o Reclasificar todos aquellos tumores serosos limítrofes y carcinomas serosos de bajo grado de ovario de acuerdo con la clasificación de tumores genitales femeninos OMS 2020.

## SUJETOS Y MÉTODOS

### Diseño del estudio.

Tipo de estudio transversal, observacional, analítico.

### Metodología.

Lugar de realización: Departamento de Anatomía patológica del Hospital Central “Ignacio Morones Prieto”, en San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

Universo de estudio: Pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor seroso limítrofe de ovario, cistadenoma seroso papilar de potencial maligno incierto, cistadenoma seroso papilar limítrofe, carcinoma seroso de bajo grado de ovario, cistadenocarcinoma seroso papilar bien y/o moderadamente diferenciado (Grado 1 y/o 2) y carcinoma seroso papilar; que se hayan emitido por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

### Criterios de selección:

- **Inclusión:** Todos los casos con diagnóstico histopatológico de tumor seroso limítrofe de ovario, cistadenoma seroso papilar de potencial maligno incierto, cistadenoma seroso papilar limítrofe, carcinoma seroso de bajo grado de ovario, cistadenocarcinoma seroso papilar bien y/o moderadamente diferenciado (Grado 1 y/o 2) y carcinoma seroso papilar; que se hayan emitido por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, durante el periodo del primero de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2022, que cuenten con todos sus bloques y/o laminillas para su estudio e interpretación adecuada.
- **Exclusión:** Todos aquellos casos que no cuenten con material suficiente para diagnóstico.
- **Eliminación:** Todos aquellos casos que no cumplan con los criterios diagnósticos del Carcinoma seroso de bajo grado y el Tumor seroso limítrofe de la OMS 2020 durante su evaluación.

- **Variables en el estudio.**

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Diagnóstico patológico</b>	Diagnóstico emitido por el departamento de patología.	1. Tumor seroso limítrofe 2. Carcinoma seroso de bajo grado	N/A	Categorica
<b>Índice mitótico</b>	Mitosis en 10 campos de alto poder	0 – ...	N/A	Discreta
<b>Diámetro mayor del tumor</b>	Medida del diámetro mayor del tumor	0 – ...	Centímetros	Continua
<b>Bilateralidad</b>	Tumor en ambos ovarios	1. Si 2. No	N/A	Dicotómica
<b>Implantes</b>	Tumor en superficie extraovárica no invasivo	1. Si 2. No	N/A	Dicotómica
<b>Micro invasión</b>	Foco de invasión al estroma menor a 5 mm en sus mayores dimensiones	1. Si 2. No	N/A	Dicotómica
<b>Metástasis a ganglios linfáticos</b>	Invasión tumoral a ganglios linfáticos	1. Si 2. No	N/A	Dicotómica
<b>Edad</b>	Tiempo vivido de una persona	0 – 99	Años	Continua

**Tipo de muestreo.**

No aplica

**Cálculo del tamaño de la muestra**

Se utilizarán todos los casos disponibles en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Central, que consisten en 60 casos en total, 44 casos con diagnóstico de carcinoma seroso de bajo grado y 16 casos de tumor seroso limítrofe.

**Método de aleatorización**

No aplica

**Prueba piloto**

No aplica

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizará estadística descriptiva y medidas de tendencia central. La normalidad de los datos se comprobará mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov. Finalmente, se analizará la concordancia mediante el coeficiente de Kendall y Kappa.

## ÉTICA

El presente estudio de investigación con fines de tesis esta apegado a la normatividad del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, donde prevalecerá el criterio del respeto a la dignidad y la protección del derecho y bienestar de los pacientes como marca el artículo 13°.

La Investigación se desarrollará conforme a las bases del artículo 14°: Donde la investigación presente se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen; Será realizada por profesionales de la salud, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de nuestra institución de atención a la salud que actúa bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios, que garantizan el bienestar del sujeto de investigación.

Conforme al artículo 16° se protegerá la privacidad del individuo sujeto a investigación, al tener acceso únicamente a la información estadística, número de registro patológico y diagnóstico morfológico, quedando bajo resguardo del responsable de la información confidencial y los bancos de tejidos.

Investigación sin riesgo. Es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos sin realizar ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, pues solo se dispone del material histopatológico, sin generar una intervención adicional inmediata, en los que no se les identifica ni se tratan aspectos sensitivos de su conducta.

Después de la revisión de la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del Expediente Clínico y la Declaración de Helsinki se concluyó que no existe riesgo para las pacientes involucradas.

## RESULTADOS

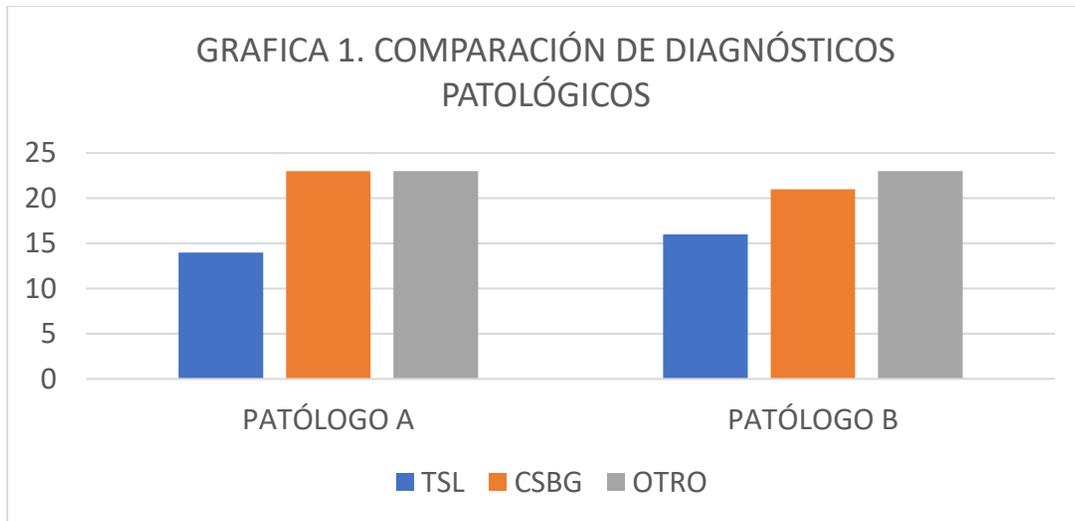
En el departamento de patología del Hospital Central se encontraron un total de 905 tumores ováricos entre los años 2015 a 2022 de los cuales se realizó una selección de 60 casos que cumplían con los criterios establecidos, posteriormente se realizaron diagnósticos de tumores serosos limítrofes (TSL) y carcinomas serosos de bajo grado (CSBG) por dos patólogos, designados como Patólogo A y Patólogo B.

En el proceso de diagnóstico, el Patólogo A diagnosticó 14 casos como TSL y 23 casos como CSBG, descartando un total de 23 casos. Por su parte, el Patólogo B diagnosticó 16 casos como TSL y 21 como CSBG, descartando 23 casos. (Tabla 1 y gráfica 1). Esta distribución refleja la variabilidad en la interpretación de los casos por parte de ambos patólogos.

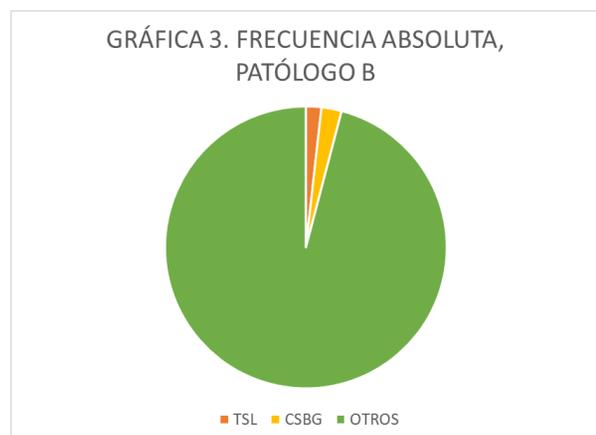
Cuadro 3. Comparación de diagnósticos patológicos.

CASO	PATOLOGO A	PATOLOGO B
1	TSL	TSL
2	CSBG	CSBG
3	OTRO	OTRO
4	OTRO	OTRO
5	OTRO	OTRO
6	OTRO	OTRO
7	OTRO	OTRO
8	OTRO	OTRO
9	OTRO	OTRO
10	TSL	TSL
11	OTRO	OTRO
12	OTRO	OTRO
13	OTRO	OTRO
14	OTRO	OTRO
15	OTRO	OTRO
16	OTRO	OTRO
17	TSL	TSL
18	CSBG	CSBG
19	OTRO	OTRO
20	CSBG	CSBG
21	OTRO	OTRO
22	CSBG	CSBG
23	TSL	TSL
24	TSL	TSL
25	OTRO	OTRO
26	OTRO	OTRO
27	CSBG	CSBG
28	CSBG	CSBG
29	TSL	TSL
30	OTRO	OTRO

CASO	PATOLOGO A	PATOLOGO B
31	TSL	TSL
32	CSBG	CSBG
33	CSBG	CSBG
34	CSBG	CSBG
35	CSBG	CSBG
36	CSBG	CSBG
37	CSBG	CSBG
38	CSBG	CSBG
39	CSBG	CSBG
40	TSL	TSL
41	TSL	TSL
42	TSL	TSL
43	TSL	TSL
44	TSL	TSL
45	CSBG	CSBG
46	CSBG	CSBG
47	CSBG	CSBG
48	CSBG	CSBG
49	TSL	OTRO
50	OTRO	OTRO
51	CSBG	CSBG
52	TSL	TSL
53	CSBG	TSL
54	OTRO	OTRO
55	CSBG	TSL
56	CSBG	CSBG
57	OTRO	OTRO
58	CSBG	CSBG
59	OTRO	TSL
60	OTRO	OTRO



La frecuencia relativa de TSL diagnosticados por el patólogo A fue del 1.54% y la de CSBG fue del 2.54%. Mientras que del patólogo B fue del 1.76% de TSL y 2.32% de CSBG (Gráfica 2 y 3).



La normalidad de la muestra se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk con un nivel de significancia ( $\alpha$ ) establecido en 0.05. El análisis demostró que los datos se ajustaban a una distribución normal, lo que es un aspecto fundamental para la validez de los resultados.

Se realizó una prueba de Levene para evaluar la homogeneidad de la varianza de la muestra. Los resultados indicaron que la varianza de la muestra era igual a uno, lo que sugiere que la variabilidad en los datos no era significativa. Esto fortalece la confiabilidad de los resultados del estudio.

El índice de Kappa se utilizó para evaluar la concordancia diagnóstica entre los patólogos. Con un valor de 0.80, se logró una concordancia del 90.2%. Según los criterios establecidos por Landis y Koch en 1977, este valor se considera una concordancia casi perfecta. Esto sugiere que ambos patólogos tienen un alto grado de acuerdo en sus diagnósticos, lo que respalda la consistencia en la interpretación de casos.

Se llevó a cabo un análisis de varianza (ANOVA) para investigar si alguno de los parámetros específicos tenía un valor predictivo significativo en el análisis de los patólogos. Los resultados mostraron que ninguno de los parámetros evaluados demostró ser más determinante, con un valor de p igual a 1.

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio reveló una alta concordancia diagnóstica entre los dos patólogos del departamento de patología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de los tumores serosos limítrofes y los carcinomas serosos de bajo grado. Los patólogos del hospital examinaron un total de 60 casos, del año 2015 al 2022 donde se diagnosticaron 14 TSL y 23 CSBG por el patólogo A y 16 TSL, 21 CSBG por el patólogo B, encontrándose una concordancia diagnóstica del 90.2%. Estos resultados difieren con investigaciones previas que han reportado una baja concordancia entre patólogos no expertos en patología ginecológica en la identificación de tumores epiteliales de ovario, siendo esta de 55,1% y de 75,8 % entre patólogos expertos en ginecopatología. <sup>(6)</sup> Siendo aún más bajo entre residentes de patología donde se ha registrado una concordancia del 9.2 %. <sup>(27)</sup>

Algunos diagnósticos pueden diferir debido a la heterogeneidad de los tumores y el muestreo de los mismos, como reveló un estudio en el 2021 por Gavrielides, donde la concordancia de los tumores ovaricos fue considerablemente mayor cuando se examinaba solamente un corte representativo del tumor comparado con tumores multimuestreados. <sup>(28)</sup>

Esto puede atribuirse a que ambos patólogos tienen los conocimientos de los criterios diagnósticos actuales que les permiten identificar las características más importantes que diferencian a estos tumores. La mejora en los criterios diagnósticos de la última clasificación de la OMS 2020 ha permitido una reproducibilidad más precisa de los tumores serosos entre patólogos familiarizados con estas neoplasias no necesariamente expertos en el área.

El estudio también demostró una mayor frecuencia de diagnósticos de CSBG en comparación con los TSL realizados por ambos patólogos, contrario a las tendencias de otros estudios donde el diagnóstico de TSL es más frecuente que CSBG, probablemente debido a un diagnóstico más temprano y contar con un sistema de salud más desarrollado.

La población de este hospital puede enfrentar barreras en el acceso a la atención médica, lo que a menudo conlleva a retrasos en el diagnóstico y tratamiento oportuno. Además, la falta de un programa de tamizaje para neoplasias ováricas en el hospital puede contribuir a la detección tardía de estos tumores. Estos factores pueden influir en la presentación de casos en etapas más avanzadas de la enfermedad, ya que el principal factor de riesgo para el CSBG es el antecedente de su precursor no invasivo, el TSL, lo que podría explicar en parte la mayor frecuencia de diagnósticos de CSBG en comparación con los TSL, debido a que se ha encontrado evidencia de progresión de TSL a CSBG, ya que comparten alteraciones genéticas como mutaciones de KRAS que les confieren un peor pronóstico, una etapa clínica más avanzada y recurrencias. <sup>(29, 30)</sup>

## LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

Es importante reconocer que existen ciertas limitaciones dentro de la investigación. La concordancia diagnóstica es variable entre diferentes instituciones y patólogos, debido a que la experiencia y las habilidades de los individuos pueden variar significativamente dentro de los departamentos de patología. Por lo tanto, se necesita un esfuerzo continuo para mantener y mejorar la calidad del diagnóstico en diferentes entornos clínicos.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio fue el bajo número de casos de TSL y del CSBG disponibles en el hospital. Esta limitación se debe a la baja incidencia de este tipo de tumores en la población. Aunque hubo una alta concordancia diagnóstica entre los patólogos en este grupo de casos, generalizar estos resultados a una población más amplia puede resultar difícil.

Para abordar esta limitación, se podría explorar la colaboración interinstitucional para recopilar datos de múltiples hospitales o centros médicos, lo que aumentaría significativamente el tamaño de la muestra. Además, sería interesante establecer una red de investigación dedicada a recopilar datos sobre casos de TSL y CSBG a nivel nacional o incluso internacional.

La disponibilidad de material de muestra tumoral en condiciones adecuadas es esencial para realizar estudios patológicos precisos. La falta de material completo y en buen estado constituye una limitación importante en la investigación de TSL y CSBG, ya que afecta directamente la calidad de la evaluación patológica.

Una solución a esta limitación es mejorar las técnicas de recolección, almacenamiento y conservación de muestras de tumores, para garantizar un suministro adecuado de materiales para futuras investigaciones.

Los estudios comparativos entre sólo dos patólogos son una limitación ya que no reflejan la diversidad de enfoques dentro del departamento de patología.

Para abordar esta limitación, investigaciones futuras podrían involucrar a más patólogos en el análisis de casos. Esto permitiría una revisión más completa del

acuerdo de diagnóstico dentro del Departamento y potencialmente identificar áreas de variación que requieren mayor estandarización y capacitación.

La existencia de una base de datos de casos reclasificados de TSL y CSBG con los criterios actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) representa una valiosa oportunidad para la investigación. Dado que los criterios de clasificación y diagnóstico de tumores pueden evolucionar con el tiempo, sería beneficioso llevar a cabo estudios que comparen los resultados y pronósticos de los casos según los criterios anteriores y actuales de la OMS. Esto podría ayudar a comprender mejor la evolución en el diagnóstico y el tratamiento de estos tumores a lo largo del tiempo.

## CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos en este estudio, podemos llegar a varias conclusiones fundamentales:

Nuestro estudio muestra un acuerdo diagnóstico casi perfecto entre dos patólogos involucrados en la evaluación de casos de TSL y CSBG. La consistencia de los diagnósticos proporcionados por estos observadores independientes sugiere que la interpretación y aplicación de los criterios diagnósticos es altamente confiable, a pesar de realizar el estudio entre dos patólogos con formación académica distinta, sin ser expertos en el área de estudio.

La facilidad de replicar los criterios de clasificación de la OMS para distinguir TSL y CSBG es un hallazgo notable de este estudio. La fuerte concordancia observada entre dos patólogos con diferentes antecedentes educativos demuestra que estos criterios son ampliamente aceptados y aplicables en diferentes entornos clínicos. Es necesaria la estandarización de los criterios para garantizar un diagnóstico preciso de estos tumores.

Este estudio destaca la importancia de realizar estudios comparativos entre patólogos como parte del control de calidad del departamento. La evaluación continua del acuerdo diagnóstico entre expertos con diferentes formaciones y niveles de experiencia es esencial para mantener y mejorar la precisión diagnóstica. Estos estudios comparativos pueden identificar áreas donde se necesita estandarización, capacitación y mejora en la toma de decisiones diagnósticas.

La calidad diagnóstica es un pilar fundamental en la atención al paciente, ya que influye directamente en la toma de decisiones clínicas y el tratamiento adecuado. En este sentido, el servicio de Anatomía Patológica del hospital demuestra un compromiso constante con la excelencia, lo que se traduce en un beneficio claro y tangible para los pacientes y el equipo médico.

Es importante destacar que esta alta calidad diagnóstica es un resultado de esfuerzos colectivos y un enfoque colaborativo dentro del servicio de Anatomía Patológica. Sin embargo, también es necesario continuar monitoreando y manteniendo este estándar elevado en el diagnóstico. La mejora continua y la inversión en tecnología y formación siguen siendo pilares esenciales en la búsqueda de una calidad diagnóstica excepcional. En definitiva, el servicio de Anatomía Patológica del hospital se destaca en la prestación de diagnósticos precisos y de alta calidad en beneficio de la salud de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [19 January 2023].
2. Gallardo D, Gallardo RD. Oncoguía de cáncer [Internet]. Cancercentertec100.com. [citado el 27 de enero de 2023]. Disponible en: <https://cancercentertec100.com/wp-content/uploads/2022/04/Oncologia-de-cancer-de-ovario-2020.pdf>
3. Batool A, Rathore Z, Jahangir F, Javeed S, Nasir S, Chughtai AS. Histopathological spectrum of ovarian neoplasms: A single-center study. Cureus [Internet]. 2022;14(7):e27486. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.27486>
4. Köbel M, Kang EY. The evolution of ovarian carcinoma subclassification. Cancers (Basel) [Internet]. 2022;14(2):416. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14020416>
5. Matsuo K, Machida H, Grubbs BH, Matsuzaki S, Klar M, Roman LD, et al. Diagnosis-shift between low-grade serous ovarian cancer and serous borderline ovarian tumor: A population-based study. Gynecol Oncol [Internet]. 2020;157(1):21–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.08.030>
6. Gavrielides MA, Ronnett BM, Vang R, Barak S, Lee E, Staats PN, et al. Pathologist concordance for ovarian carcinoma subtype classification and identification of relevant histologic features using microscope and whole slide imaging. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2021;145(12):1516–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2020-0579-OA>
7. Slomovitz B, Gourley C, Carey MS, Malpica A, Shih I-M, Huntsman D, et al. Low-grade serous ovarian cancer: State of the science. Gynecol Oncol [Internet]. 2020;156(3):715–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.033>
8. Schuurman MS, Timmermans M, van Gorp T, Van de Vijver KK, Kruitwagen RFPM, Lemmens VEPP, et al. Trends in incidence, treatment and survival of borderline ovarian tumors in the Netherlands: a nationwide analysis. Acta Oncol

- [Internet]. 2019;58(7):983–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2019.1619935>
9. Baandrup L, Faber MT, Aalborg GL, Kjaer SK. Borderline ovarian tumors in Denmark 1997-2018: Time trends in incidence by histology, age and educational level. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2021;100(3):436–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.14013>
  10. Gallardo-Rincón D, Espinosa-Romero R, Muñoz WR, Mendoza-Martínez R, Villar-Álvarez SD, Oñate-Ocaña L, et al. Epidemiological overview, advances in diagnosis, prevention, treatment and management of epithelial ovarian cancer in Mexico. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2016;58(2):302–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21149/spm.v58i2.7801>
  11. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol* [Internet]. 2020;9(4):47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/cco-20-34>
  12. Messini I, Doulgeraki T, Chrysanthakis D, Yiannou P, Gavresea T, Papadimitriou C, et al. Assessing the landscape of ovarian serous borderline tumors. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2019;29(3):572–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2018-000086>
  13. Vang R, Hannibal CG, Junge J, Frederiksen K, Kjaer SK, Kurman RJ. Long-term behavior of serous borderline tumors subdivided into atypical proliferative tumors and noninvasive low-grade carcinomas: A population-based clinicopathologic study of 942 cases. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2017;41(6):725–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/pas.0000000000000824>
  14. Mayr D, Schmoeckel E, Höhn AK, Hiller GGR, Horn L-C. Current WHO classification of the female genitals: Many new things, but also some old: Viel Neues, aber auch manch Altes. *Pathologe* [Internet]. 2021;42(3):259–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00292-021-00933-w>
  15. Novoa-Vargas A, Contreras-Álvarez J, García-Escorcía E. Tumor limítrofe de ovario: revisión de un viejo conocido con nuevas propuestas terapéuticas. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2022;90(3):261-272. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.7317>

16. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. WHO classification of female genital tumours: Who classification of tumours. 5a ed. Who Classification of Tumours Editorial Board, editor. IARC; 2020.
17. Malpica A, Longacre TA. Prognostic indicators in ovarian serous borderline tumours. *Pathology* [Internet]. 2018;50(2):205–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2017.12.001>
18. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editores. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. Cham, Suiza: Springer International Publishing; 2019.
19. Armstrong DK, Alvarez RD, Backes FJ, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, et al. NCCN guidelines® insights: Ovarian Cancer, version 3.2022: Featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2022;20(9):972–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2022.0047>
20. Voutsadakis IA. Low-grade serous ovarian carcinoma: an evolution toward targeted therapy. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2020;30(10):1619–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2019-000832>
21. EINaggar A, Robins D, Baca Y, Arguello D, Ulm M, Arend R, et al. Genomic profiling in low grade serous ovarian cancer: Identification of novel markers for disease diagnosis and therapy. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2022;167(2):306–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.09.022>
22. Chui MH, Xing D, Zeppernick F, Wang ZQ, Hannibal CG, Frederiksen K, et al. Clinicopathologic and molecular features of paired cases of metachronous ovarian serous borderline tumor and subsequent serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2019;43(11):1462–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000001325>
23. Viveros-Carreño D, Rodríguez J, Pareja R. Incidence of lymph node metastasis in early-stage low-grade serous ovarian cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2022;32(10):1283–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2022-003618>
24. Zwimpfer TA, Tal O, Geissler F, Coelho R, Rimmer N, Jacob F, et al. Low grade serous ovarian cancer - A rare disease with increasing therapeutic options.

Cancer Treat Rev [Internet]. 2023;112(102497):102497. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102497>

25. Goulding EA, Simcock B, McLachlan J, van der Griend R, Sykes P. Low-grade serous ovarian carcinoma: A comprehensive literature review. Aust N Z J Obstet Gynaecol [Internet]. 2020;60(1):27–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ajo.13105>

26. Babaier A, Mal H, Alselwi W, Ghatage P. Low-grade serous carcinoma of the ovary: The current status. Diagnostics (Basel) [Internet]. 2022;12(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12020458>

27. Gavrielides MA, Miller M, Hagemann IS, Abdelal H, Alipour Z, Chen J-F, et al. Clinical decision support for ovarian carcinoma subtype classification: A pilot observer study with pathology trainees. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2020;144(7):869–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2019-0390-OA>

28. Gavrielides MA, Ronnett BM, Vang R, Sheikhzadeh F, Seidman JD. Selection of representative histologic slides in interobserver reproducibility studies: Insights from expert review for ovarian carcinoma subtype classification. J Pathol Inform [Internet]. 2021;12(1):15. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.4103/jpi.jpi\\_56\\_20](http://dx.doi.org/10.4103/jpi.jpi_56_20)

29. Grisham RN, Chui MH. Advancements in low-grade serous carcinoma of the ovary and peritoneum. Curr Oncol Rep [Internet]. 2022;24(11):1549–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-022-01315-y>

30. McHenry A, Rottmann DA, Buza N, Hui P. KRAS mutation in primary ovarian serous borderline tumors correlates with tumor recurrence. Virchows Arch [Internet]. 2023;483(1):71–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-023-03564-z>

## ANEXO 1:

AJCC/TNM	FIGO	CARACTERÍSTICAS
pT1N0M0	I	Limitado a ovarios o salpinges.
pT1aN0M0	IA	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o salpínge, ausencia de tumor en la superficie ovárica o en la de las trompas de Falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales (T1a).
pT1bN0M0	IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o ambas salpinges, ausencia de tumor en las superficies ováricas o tubáricas; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales (T1b).
pT1cN0M0	IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o salpinges con cualquiera de las siguientes lesiones: Ruptura operatoria (IC1). Cápsula rota preoperatoria o tumor en superficie ovárica/tubárica (IC2). Presencia de células malignas en la ascitis o en lavado peritoneal (IC3).
pT2N0M0	II	El tumor afecta a uno o ambos ovarios o salpinges con extensión pélvica (vejiga, colon sigmoides o recto) o tumor primario del peritoneo (T2).
pT2aN0M0	IIA	Extensión o implantes en útero, y/o salpinges y/o ovarios (T2a).
pT2bN0M0	IIB	Extensión y/o implantes a otros tejidos pélvicos (T2b).
pT1-3N0-1M0	III	El tumor afecta a uno o ambos ovarios o salpinges (T1), o bien se trata de cáncer primario del peritoneo (T2) con diseminación peritoneal extrapélvica (T3), y/o metástasis ganglionares retroperitoneales confirmadas citológica o histológicamente (N1).
	IIIA	Metástasis microscópica peritoneal fuera de la pelvis con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales.
pT3aN0-1M0		(IIIA1) Exclusivamente metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales (pélvicos y/o paraaórticos) confirmados citológica e histológicamente. IIIA1 (i) Metástasis de menos o igual a 10 mm de diámetro mayor. IIIA1(ii) Metástasis extrapélvicas de más de 10 mm de diámetro mayor. (IIIA2) Metástasis extrapélvicas microscópicas con o sin afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales
pT3bN0-1M0	IIIB	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño igual o menor a 2 cm (T3b) con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales.
pT3cN0-1M0	IIIC	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor a 2 cm (T3c) con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales. La extensión a la cápsula hepática y esplénica se clasifica como estadio IIIC.
pT1-3N0-1M1	IV	El tumor afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia (excluidas las metástasis peritoneales).
pT N M1a	IVA	Derrame pleural con citología positiva para células malignas (M1a).
pT N M1b	IVB	Metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extra abdominales (M1b) incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los localizados fuera de la cavidad abdominal. Metástasis en el parénquima hepático es igual a estadio IV.