

## **Tratamiento conservador de fertilidad en tumores ováricos borderline**

Rosa María Álvarez<sup>1</sup>

Daniel Vazquez-Vicente<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Oncología Ginecológica, Hospital St Bartholomew, Londres, RU

<sup>2</sup>Unidad de Oncología Ginecológica, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

**Correspondencia del autor:** Rosa María Álvarez. Email: [rm.alvarez.lopez@gmail.com](mailto:rm.alvarez.lopez@gmail.com)

## **Resumen**

Los tumores ováricos borderline son tumores de bajo potencial de malignidad; representan del 10% al 15% de todas las malignidades epiteliales de ovario. Los pacientes con este tipo de tumor son más jóvenes que los pacientes con cáncer de ovario invasivo al momento del diagnóstico, la mayoría son diagnosticados en las primeras etapas y tienen un excelente pronóstico. Ha quedado claramente establecido que la mayoría de los tumores ováricos borderline deben ser tratados solo con cirugía. Debido a que una gran proporción de mujeres con esta malignidad son jóvenes y el pronóstico es excelente, la preservación de la fertilidad es un tema importante en el manejo de estos tumores. En esta revisión sistémica de la literatura, hemos evaluado en profundidad la seguridad oncológica y los resultados reproductivos de mujeres con tumores ováricos borderline tratadas con cirugía que preserva la fertilidad, revisando las indicaciones, los beneficios y las desventajas de cada tipo de cirugía conservadora, al igual que nuevas opciones alternativas a la cirugías para preservar la fertilidad.

**Palabras clave:** tumores ováricos borderline, cirugía preservadora de la fertilidad, tratamiento conservador

## Introducción

Los tumores ováricos borderline (BOTs por sus siglas en inglés) o tumores con bajo potencial de malignidad, representan del 10% al 15% de todas las malignidades ováricas epiteliales [1]. Su incidencia es baja, y en series Europeas se calcula a alrededor de 4,8/100.000 casos nuevos por año, e incluso menos en las series Estadounidenses, 1,5-2,5/100.000 casos por año [2]. Los pacientes con BOTs son más jóvenes al momento del diagnóstico que los pacientes con cáncer de ovario invasivo (IOC, por sus siglas en inglés), estas ocurren en mujeres de 40 años aproximadamente, pero en el 27–36% de los casos estos tumores surgen a una edad más joven [1,3].

Los BOTs se encuentran dentro de la clasificación de la FIGO, utilizada para tumores de ovario [3,4]. La mayoría de los BOTs son diagnosticados en las primeras fases, 70–80% son diagnosticados en la fase I, comparado con el 25% de los carcinomas [5], los cuales aproximadamente un 20% se presentan en fases avanzadas. El índice de supervivencia de más de diez años para pacientes en las fases iniciales es de 90%, y 60–70% de los que se encuentran en fases avanzadas [6]. El índice de supervivencia en pacientes con BOTs en fase IA es de 98% a 100% [3]. Los principales factores de pronóstico son la fase FIGO y el tipo de implantes peritoneales (con o sin invasión) [1,7].

Los BOTs se caracterizan por la ausencia de invasión estromal. Histológicamente, los BOTs se caracterizan por la proliferación celular, la estratificación del revestimiento epitelial de las papilas, atipia nuclear y actividad mitótica [1,8,9]. Existen diferentes subtipos histológicos, la mayoría de los cuales son tumores serosos, alrededor del 53–65%. Los BOTs mucinosos constituyen entre el 32% y el 42% del total. El resto de los BOTs (menos del 5%) están compuestos de tumores endometriales, tumores de células claras, tumores de Brenner y otra histología [2,3].

El diagnóstico de BOTs se basa en exámenes histológicos, con un aumento normal o solo un modesto aumento del nivel de CA-125, sin fluido libre en la cavidad pélvica y sin otras características de malignidad [10]. La presentación, tratamiento y pronóstico clínico de los BOTs difieren drásticamente de un carcinoma invasivo. Algunos pacientes con BOT (16–30%) son asintomáticos al momento del diagnóstico y el descubrimiento es incidental. Sin embargo, cuando hay síntomas, estos son en general no específicos, como dolor pélvico o distensión abdominal [3,8].

Se estableció claramente que la mayoría de los BOTs debían ser tratados solo con cirugía. Debido a que una gran proporción de mujeres con BOTs son jóvenes y que el pronóstico es excelente, la preservación de la fertilidad es un tema importante en el tratamiento de estos tumores [1,11]. Sin embargo, el manejo y pronóstico de BOTs en fases avanzadas no ha sido claramente establecido. [12].

En esta revisión sistémica de la literatura, hemos evaluado la seguridad oncológica y los resultados reproductivos en mujeres con BOTs tratadas con cirugía conservadora de la fertilidad, como así también las nuevas controversias en el tratamiento de un BOT y las opciones alternativas a la cirugía para preservar la fertilidad.

## **Métodos**

Se llevo a cabo una búsqueda electrónica en base de datos (EMBASE, MEDLINE, PubMed) con el objetivo de identificar todos los estudios con investigaciones sobre BOT, publicadas hasta Agosto de 2014. No se impusieron restricciones de fechas; las citas relevantes fueron buscadas a mano.

Los siguientes términos médicos fueron buscados: tumor borderline, ovárico, ovario, bajo potencial de malignidad, cirugía conservadora, cirugía preservadora de la fertilidad, laparoscopia, implantes invasivos, implantes no invasivos, patrones micropapilares, microinvasión, fases avanzadas, recurrencia, sobrevida, mortalidad, índice de embarazo, tratamiento de fertilidad, técnica de reproducción asistida, estimulación ovárica, fertilización in-vitro, criopreservación.

Las fases tempranas y avanzadas de tumores ováricos borderline mucinosos o serosos han sido incluidos en esta revisión, excluyendo entidades extrañas debido a su baja incidencia.

Todos los artículos pertinentes fueron recuperados y las listas de referencias relativas fueron revisadas sistemáticamente para identificar estudios adicionales que pudieran ser incluidos. Todos los estudios originales, meta-análisis, revisiones sistémicas y reportes de casos publicados en Inglés fueron tomados en consideración. La preponderancia de la recurrencia, la mortalidad y la natalidad fueron calculadas para cada estudio.

## Tratamiento de preservación de la fertilidad

Los pacientes con BOT son más jóvenes que los pacientes con cáncer ovárico invasivo, 27-54% tienen menos de 40 años, y muchos de estos pacientes quieren preservar la fertilidad [8,13]. El tratamiento de BOTs ha cambiado de una cirugía radical a un tratamiento más conservador, pero existe aún un gran debate acerca de la extensión del procedimiento quirúrgico. La cirugía preservadora de la fertilidad es tomada en cuenta cuando el útero y el tejido ovárico en uno o ambos ovarios es preservado. Existen dos tipos de cirugías conservadoras de la fertilidad, salpingo-ooforectomía unilateral (USO) y cistectomía ovárica unilateral con o sin cistectomía ovárica contralateral. Las cirugías radicales estándar son la histerectomía y la salpingo-ooforectomía bilateral (BSO) [14].

### Cistectomía y salpingo-ooforectomía unilateral

La cirugía de preservación de la fertilidad es el tratamiento estándar en pacientes jóvenes con BOTs en fases tempranas. La cistectomía ovárica proporciona una mejor posibilidad para la preservación de la fertilidad que la anexectomía debido a la extirpación de menor cantidad de tejido ovárico. Varios estudios han sugerido que la cistectomía bilateral se encuentra asociada a un aumento en el índice de recurrencia, debido al riesgo de que algunas células malignas queden en el lugar [15,16]. Palomba et al. (2007), en un potencial ensayo aleatorio controlado, muestran una diferencia poco importante entre cistectomía bilateral y USO más cistectomía contralateral [15].

La información publicada sobre los resultados oncológicos de cistectomías son limitados, y estos estudios incluyen un número reducido de pacientes. En la mayoría de los estudios, el índice de recurrencia en las cirugías de fertilidad no difiere significativamente por el tipo de cirugía, por lo tanto, la cistectomía puede ser considerada para pacientes con tumores bilaterales o USO anteriores [13,15,17]. En otros estudios, el índice de recurrencia tiende a ser más elevado luego de una cistectomía que de USO. El índice de recurrencia luego de una cistectomía varía del 12% al 36,3% [18,19,20]. Boran et al. (2005) muestran un índice de recurrencia luego de una cistectomía del 15% y de 2,4% luego de un USO, pero no es importante a nivel estadístico [21]. El estudio de Song et al. (2011), que compara la cistectomía con USO, muestra un índice de recurrencia de 13,9% en el grupo de cistectomía y un 6,0% en el grupo de USO, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa [1]. Otro estudio realizado por Lim-Tan et al. (1988) ha recomendado un análisis histológico de los márgenes luego de una cistectomía, para reducir el riesgo de recurrencia, ya que descubrieron que la presencia de un tumor en el margen quirúrgico era un factor de riesgo para la recurrencia ovárica [16]. Sin embargo, esta práctica no modifica el tratamiento de BOTs. Pueden encontrar un resumen de varias series publicadas sobre resultados oncológicos luego de tratamientos conservadores en la Tabla I.

El índice de recurrencia aumenta generalmente en el abordaje de preservación de la fertilidad, entre 12 y 58%, comparado con el 5% de una cirugía radical [5,22,23,24,25,26]. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado la seguridad de la cirugía conservadora, con pronóstico favorable e índices de supervivencia comparables en la cirugía radical o conservativa [5,27,28]. La serie potencial más grande reportada de BOT por Zanetta et al. (2001) muestra que, a pesar de que el riesgo de recurrencia es mayor luego de una cirugía conservadora (18,5%) que luego de una cirugía radical (4,7%), todos, salvo una paciente con una recurrencia de lesión dudosa, fueron salvadas luego de una cirugía conservadora [5]. Yinon et al. (2007) no revelaron ninguna diferencia significativa entre cistectomía y USO en el índice de recurrencia de malignidad

(22,7% para el grupo de cistectomía y 27,5% para el grupo USO) [17]. En contraste, Morice et al. (2001) encontraron resultados diferentes, con un índice de recurrencia mas alto en cistectomía que en USO (36,3% vs. 15.1% respectivamente) [19].

La cistectomía ovárica puede elevar el riesgo de ruptura de quiste y derrame intra-abdominal en un 70%, lo cual se encuentra asociado a un aumento de relapsos y contaminación de la pared abdominal [20]. Poncelet et al. (2006) encontraron un índice mas alto de ruptura en cirugías laparoscópicas que en cirugías laparotomicas [29]. Sin embargo, no hay estudios potenciales sobre BOTs en este tema ni de su valor de factor pronostico, debería evitarse la propagación hasta que sea confirmado. Como fue demostrado por algunos autores recientemente, estos riesgos pueden reducirse a un nivel aceptable por el uso sistemático de una bolsa endoscópica y un lavado peritoneal abundante [20,30]. Seracchioli et al. (2001), informan sobre 19 pacientes con BOT que fueron tratados con un abordaje laparoscópico conservador: 11 tuvieron una cistectomía y 8 un USO. Entre los pacientes que padecían tumores unilaterales, la biopsia ovárica del ovario contralateral no mostro malignidad. En otros casos, ocurrieron derrames. Una paciente desarrolló una recurrencia local en el mismo ovario dentro de los 6 meses. Una cistectomía fue realizada en el primer y segundo tratamiento quirúrgico. No se encontró ninguna relación entre la ruptura y recurrencia del tumor, lo cual iba en línea con otros estudios [30]. El índice de recurrencia luego de una cirugía laparoscópica en la literatura es similar a la documentada luego del abordaje abdominal, lo cual confirma que el tratamiento laparoscópico conservador es tan efectivo como la laparotomía [16,24,30,31].

Los riesgos mas altos de recidiva locales encontrados en la cirugía conservadora no ejercieron un impacto estadístico en el índice de recurrencia invasiva debido a que la mayoría de las recurrencias son lesiones dudosas, y esto no se encuentra asociado a una disminución de sobrevida general. La recurrencia esta normalmente relacionada con tumores residuales locales en el ovario ipsilateral luego de una cistectomía mas que con la localización de un tumor en el ovario contralateral. Se debe prestar especial atención al ovario restante luego de una cirugía conservadora. La enfermedad recurrente puede detectarse con un seguimiento estricto y puede ser tratado en consecuencia [5]. Para BOTs que afectan ambos ovarios sin tejido ovárico sano, debería realizarse un BSO. Sin embargo, en algunos casos, puede considerarse la extirpación incompleta de un ovario, cuando una paciente joven aun tiene deseos de quedar embarazada, y se consideran las mismas precauciones que para una simple cistectomía [20].

La seguridad del tratamiento conservador ha sido confirmada e incluso extendida hasta incluir a mujeres con enfermedades en fases avanzadas. Para pacientes con BOTs en fases II, III o IV que no completaron un embarazo, la cirugía conservadora es una opción [32].

Para concluir, USO puede proporcionar un tratamiento terapéutico seguro para BOTs en mujeres que desean preservar la fertilidad y debería ser considerado como la primer opción de tratamiento de fertilidad y para casos que involucran gran parte de la parénquima ovárica cuando no es posible preservar el tejido ovárico sano, y las cistectomías ováricas deberían considerarse para mujeres con un ovario o con tumores bilaterales que desean preservar el potencial de embarazo y que deseen seguir exámenes de seguimiento cuidadosos y prolongados. [13,14,27,33].

### Preparación quirúrgica

No existe un tratamiento quirúrgico estandarizado para pacientes con BOTs, pero las guías para tratamiento quirúrgico de BOT son similares a las guías para cáncer ovárico y, en mujeres que

ya han cumplido con sus deseos reproductivos incluye exploración de la cavidad abdominal, histerectomía total con BSO, omentectomía inframesocólica, extirpación de lesiones sospechosas macroscópicamente y lavado peritoneal [32]. Las biopsias peritoneales múltiples se encuentran en desuso debido a su baja sensibilidad donde se presentan lesiones sospechosas [3,34].

No se considera necesaria la linfadenectomía para aortal y pélvica, ya que no existe una mejora significativa en los índices de recurrencia [3,34]. La implicación de nodos linfáticos no disminuye la sobrevida. A pesar de no tener un valor pronostico en BOTs, la implicación linfática, recurrencia o progresión hacia un carcinoma en esta área es excepcional y por lo tanto no justifica la morbilidad asociada a la linfadenectomía sistemática. Otros autores han informado que la ausencia de fases quirúrgicas en pacientes de BOT en fase I no modifica la sobrevida, incluso si el índice de recurrencia aumenta [13,19]. Longacre et al. (2005) detectaron implicación de nodo linfático en un 29% de los pacientes que se sometieron a un procedimiento de fases. En este estudio, 17,6% de recurrencia extraovarica y 10% de las transformaciones a carcinoma ocurrieron en nodos linfáticos, pero no encontraron ninguna asociación entre la implicación nodal y la recurrencia de la enfermedad o sobrevida en general [26]. Leake et al. (1992) descubrieron que la implicación nodal por lesión dudosa no afecta significativamente la sobrevida pero se encuentra asociado a un índice mas alto de recurrencia [35].

La operación de reestadificación sistemática es controversial debido al efecto menor que provoca en el tratamiento clínico y en el resultado. Las razones principales para una estadificación quirúrgica inicial no-sistemática en BOT son, por un lado, que la mayoría de las cirugías son realizadas debido a quistes benignos sospechosos [36] y, por otro lado, el error potencial en muestras de una sección congelada intraoperativa [37]. Du Bois et al. (2013) realizaron una operación de re-estadificación en el 44,3% de los casos y descubrieron una mejora importante en la prognosis [38]. Una revisión sistemática de los procedimientos de re-estadificación en BOT, realizada por Ness et al. (2002), informaron un empeoramiento en el 17,6% y un tumor residual en el 24.7% [39]. Sin embargo, estos descubrimientos relacionados con un impacto pronostico de la re-estadificación son controversiales. Una salpingo-ooforectomía Ipsilateral, especialmente luego de una ruptura de quiste, podría ser importante [40], pero siempre se recomienda un abordaje de cada caso, tomando en cuenta la adecuación de una cirugía inicial y el subtipo de tumor [29,41]. Si se ha realizado una simple cistectomía para un supuesto quiste benigno y se descubre incidentalmente un BOT, generalmente no se necesitan más procedimientos quirúrgicos si se ha realizado una exploración completa de la cavidad abdominal; no hubo derrames durante la cirugía; y la lesión dudosa se encuentra en la parte interior del quiste sin vegetación en la parte exterior del quiste. Entonces, un seguimiento riguroso debería ser suficiente para detectar una enfermedad recurrente [3,20].

Los BOTs son bilaterales en el 25-50% de los pacientes con tumores del tipo seroso y en un 5-10% de pacientes con tumores del tipo mucinoso [9,42]. Existe una controversia acerca de la biopsia ovárica de rutina del ovario contralateral en fase IA. Algunos autores proponen una biopsia sistemática del ovario contralateral con apariencia normal en casos de enfermedad unilateral para evaluar la presencia de tumores dudosos microscópicos no evidentes. Sin embargo, la detección de un pequeño foco de enfermedad dudosa en un ovario con apariencia sana macroscópicamente con este procedimiento es muy bajo [19,43]. Además, varias series mostraron recurrencias en pacientes que obtuvieron una biopsia normal del ovario contralateral [24,44]. Otros autores no sugieren una biopsia sistemática debido a que este no es un procedimiento sin efectos colaterales ya que puede producir infertilidad de una naturaleza mecánica debido a adhesiones ováricas post-operatorias [19,21,45], de aproximadamente un 14% [44].

Morice et al. (2001) realizaron una biopsia en el ovario contralateral de 14 pacientes, y ninguna de estas biopsias fue positiva [19]. Lo mismo fue mostrado por Tazelaar et al. (1985) [24]. Boran et al. (2005) realizaron 15 biopsias ováricas contralaterales y una de ellas fue positiva para un foco neoplástico pequeño de BOT. [21]. Park et al. (2009) informan sobre 22 pacientes que se sometieron a una biopsia de ovario contralateral con apariencia normal, ninguno mostró un tumor. Al contrario, 11 de los 22 pacientes que se sometieron a cistectomías para quitar quistes con apariencia benigna del ovario contralateral padecieron lesiones dudosas [8]. Se indican biopsias de lesiones sospechosas, pero no hay ninguna evidencia de que biopsias de rutina de ovarios contralaterales puedan excluir enfermedades recurrentes en todos los casos [19,21,43]. Una inspección macroscópica cuidadosa del ovario normal debería ser suficiente [19].

Puede realizarse una apendicetomía para BOT mucinoso, pero en los casos de tumor aislado con apéndice de apariencia normal, una apendectomía sistemática no es obligatoria [28]. Park et al. (2009) realizaron apendectomías en 63 de los 245 pacientes (25.7%) con BOT mucinoso, pero ninguno reveló implicación del apéndice [8].

### Preservación en fase avanzada

La mayoría de los informes no se han enfocado específicamente en BOTs en fases avanzadas [12]. Para pacientes con enfermedades en fases avanzadas, el abordaje clínico no es claro y la cirugía de fertilidad no es aceptada normalmente [32]. Camatte et al. (2002) informaron sobre 17 mujeres con BOT en fase II o III, tratadas con cirugía de fertilidad, solo 2 de ellas recayeron, y no existen muertes a un tiempo de seguimiento medio de 60 meses [46].

El factor pronóstico más importante en BOTs es el tipo de implantes, invasivo o no-invasivo, ya que es bien conocido que la prognosis de pacientes con implantes invasivos es mucho peor [12]. BOTs en fase avanzada con implantes no-invasivos pueden ser tratados de manera segura con cirugía conservadora. Para pacientes con implantes invasivos, puede considerarse la cirugía de fertilidad, pero con un abordaje individualizado [12,25].

### Preservación en casos recurrentes

El lugar más común de recurrencia de BOTs luego de cirugías conservadoras es el ovario restante. En estos casos, la recurrencia puede ser tratada de manera segura con cirugía, y una cirugía de fertilidad puede realizarse si la paciente tiene un gran deseo de quedar embarazada [1,19]. Los BOTs con implantes invasivos tienden a recaer con más frecuencia que los BOTs con implantes no-invasivos (40% y 10% respectivamente) [12]. Además, en pacientes que presentaban tumores inicialmente con implantes no-invasivos, cuando una recurrencia se desarrolla luego de un tratamiento primario, la mayoría de las recaídas tienen una histología dudosa [5,15-17]. Uzan et al. (2013) reportan una cirugía conservadora para la primera recurrencia en 26 pacientes (68%) de las 38 recaídas observadas luego de un tratamiento conservativo para BOT seroso en fase I [47]. Cheng et al. (2009) presentaron seis pacientes con BOT recurrente que se sometieron a una cirugía de fertilidad. Cinco pacientes retuvieron una función menstrual normal. Tres mujeres tuvieron embarazos exitosos, con un índice de embarazo espontáneo de 50%. Una de las seis pacientes desarrolló una recurrencia una vez más. Sin embargo, no ocurrió ninguna muerte relacionada con la enfermedad [48].

Se puede indicar un tratamiento quirúrgico conservador para la recurrencia en el ovario ipsilateral para mujeres de menos de 40 años que quieren preservar su fertilidad, quienes se comprometen a realizar un seguimiento exhaustivo y sin implantes invasivos, y radical para pacientes de más de 40 años, con sus deseos de maternidad cumplidos, quienes encuentran difícil sumarse a los requerimientos de seguimiento, o con implantes invasivos. Cuando una



recaída invasiva o borderline extra-ovárica ocurre, debería realizarse una cirugía citoreductiva [3,49]. La cirugía citoreductiva óptima es un factor pronóstico independiente, y va a determinar la sobrevida adicional. Crispens et al (2002) informaron sobre un índice de mortalidad en pacientes con extirpación óptima del 12%, comparada al 60% de aquellos que fueron extirpados de manera menos óptima [50].

El índice de embarazo espontáneo luego de la segunda cirugía conservadora en casos de enfermedad recurrente es satisfactoria, por lo tanto este procedimiento debería ser considerado aun para mujeres jóvenes que desean preservar la fertilidad, pero se requiere un seguimiento cuidadoso para detectar una nueva recurrencia.

#### Indicaciones para una cirugía completa

El tratamiento de pacientes tratados con cirugía conservadora luego de un embarazo no es claro. Algunos autores han sugerido una cirugía definitiva para remover el ovario contralateral luego de embarazos exitosos [32,42]. Otra opción podría ser retrasar la cirugía definitiva hasta una recurrencia, tomando en cuenta que la enfermedad recurrente luego de una cirugía conservadora es dudosa en la mayoría de los casos, y el sitio de recurrencia más común es el ovario restante y puede ser tratado de manera exitosa con cirugía, o hasta la menopausia, para preservar la función endocrina.

El criterio histológico es el factor de riesgo más importante de recurrencia, particularmente la forma invasiva, lo que justifica la cirugía completa [30]. Morice et al. (2012) estiman un tiempo medio de progresión hacia un carcinoma de 75 meses para BOT seroso y 33 meses para BOT mucinoso, con un índice de progresión hacia un cáncer invasivo del 2–3% [2]. Kurman et al. (1993) han estimado una transformación maligna en 0,75% de BOT seroso ovárico [51]. Gershenson et al. (1998) descubrieron que aproximadamente un 30% de los pacientes con BOT seroso e implantes no-invasivos podían desarrollar tumores recurrentes o progresivos. Observaron que la presencia de tejido residual macroscópico era un indicador de sobrevida libre de enfermedad [52].

El índice de recurrencia en pacientes con implantes invasivos es del 38% [53,54,55]. Morice et al. (2012) mostraron que en casos de BOTs serosos con microinvasión, el riesgo de recurrencia era del 15%, de los cuales el 35% era una enfermedad invasiva, con una muerte de la enfermedad del 6% [2]. Para pacientes con implantes no-invasivos la mayoría de las recurrencias ocurría dentro de los primeros 5 años luego de la diagnosis, pero esto no proporciona evidencia de una indicación para cirugía completa, tomando en cuenta que no se afecta la sobrevida ya que la enfermedad recurrente dudosa puede ser tratada con cirugía curativa [5,56,57]. Daraï et al. (2013) han recomendado una cirugía completa luego de un embarazo en casos de microinvasión o implantes peritoneales invasivos [58]. En casos de BOT mucinoso con una cirugía completa de carcinoma intraepitelial han sido recomendado en casos donde una cistectomía ha sido realizada previamente. En conclusión, solo una microinvasión o carcinoma intraepitelial pueden considerarse indicaciones para una cirugía completa.

## **Diagnostico preoperatorio**

El diagnóstico final de un tumor ovárico se basa en un estudio histopatológico, pero algunos marcadores de tumores y técnicas de imagen han sido propuestas para el diagnóstico preoperatorio de BOT. Es importante diferenciar la naturaleza de la masa ovárica antes de la cirugía para decidir si se precisa una cirugía y el tipo apropiado de cirugía [59].

### Síntomas

Las mujeres con BOT son asintomáticas con mayor frecuencia que los pacientes con IOC. Los síntomas son poco específicos, por lo tanto, no es posible orientar el diagnóstico de una masa ovárica basado solamente en los síntomas [60]. Alrededor del 80% de los pacientes presentan síntomas abdominales como distensión abdominal, dolor abdominal o aumento del tamaño abdominal, alrededor del 15% presentan síntomas ginecológicos, 10-35% síntomas gastrointestinales, 5-26% síntomas urinarios, 5-7% malestar general y pérdida de peso [60,61].

### Los marcadores tumorales

En este campo se han estudiado varios marcadores tumorales. El más destacado es CA-125, que se muestra elevado en el 24-61% de los pacientes con tumores borderline de ovario (TBO) [62,63,64]. La concentración sérica media de CA 125 es inferior en pacientes con TBO que en aquellos con cáncer invasivo, con un nivel sérico medio de 34,7 U/ml y 401,5 U/ml respectivamente [65], y mayor en etapas avanzadas de TBO que en las etapas iniciales [57,62,63,64].

Otros marcadores tumorales estudiados para el diagnóstico de los TBO, como el CA 19.9, el antígeno polipeptídico tisular, antígeno carcinoembrionario, endoglinina y tetranectina no han demostrado ser útiles. Otros marcadores séricos como la calprotectina, la glucoproteína oviductina 1 y el factor 15 de diferenciación del crecimiento pueden ser útiles para diagnosticar TBOs. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar la aplicación de estos marcadores en la práctica clínica [63,66].

### Las técnicas de imagen

**Ecografía:** En los pacientes con masas anexiales el ultrasonido transvaginal es la principal técnica de diagnóstico por imágenes. La imagen más frecuente es el quiste con papilas internas y septos, observados en el 49- 63 % de los TBO [67,68]; en torno al 18 % de los TBO presentan múltiples septos [67]. Pero estas características no son de los marcadores altamente sensibles a los TBO. Las lesiones de los tumores borderline pueden aparecer como un quiste unicelular sin crecimiento papilar endofítico de hasta un 17 % [64,67,68]. Los TBO serosos presentan partes sólidas internas o un patrón papilar en el 78 %, mientras que los TBO mucinosos en sólo el 40 % de los casos [64,67]. El ultrasonido es útil para distinguir entre tumores benignos y malignos, pero es muy difícil distinguir entre los TBO y las lesiones benignas.

**Imágenes por resonancia magnética (IRM):** Los TBO pueden aparecer con diferentes resultados en la IRM, como los quistes unicelulares, quistes con proyecciones papilares, lesiones septadas con excrescencias o lesiones sólidas con proyecciones papilares exofíticas [69]. Los componentes sólidos normalmente tienen una intensidad de señal intermedia [70]. La

aparición radiológica de un TBO es similar a la de los cánceres del ovario en etapa temprana [70], y no hay suficientes estudios prospectivos en la literatura que hayan estimado la precisión de la IRM para discriminar los TBO de lesiones benignas o malignas. Por lo tanto, la IRM no parece ofrecer un diagnóstico preoperatorio de precisión para los TBO. Una reciente revisión sistemática ha demostrado que la IRM tiene una sensibilidad de 92% y una especificidad del 85% para la detección de borderline o del cáncer de ovario invasivo [71].

**Tomografía computarizada (TC):** La TC se utiliza normalmente para la detección de enfermedades extrapélvicas para estimar el estadio de la enfermedad, pero no es muy útil para distinguir entre TBO y lesiones benignas o malignas. [70].

**Tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés):** Es bien sabido que los quistes benignos y los TBO tienen un patrón de distribución diferente de la exploración metabólica en comparación con el cáncer invasivo [59,72]. La combinación entre las imágenes funcionales de PET y el aspecto morfológico del tumor en la IRM, parece aumentar la capacidad de discriminación entre el tumor borderline y las lesiones malignas [59]. Por lo tanto, la presencia de características complejas en la resonancia magnética y un patrón benigno de PET sugieren sin embargo que los TBO deben ser corroborados por estudios más minuciosos.

**Combinación tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT):** Recientemente la capacidad de discriminación de la combinación PET/CT entre TBO y los tumores benignos se había comparado con la ecografía, resonancia magnética y la tomografía, mostrando una mayor precisión con la combinación PET/CT [73]. No obstante, en un estudio anterior PET/CT no fue útil para diferenciar entre ambos diagnósticos [74], de modo que una vez más se necesitan más estudios para aclarar esta cuestión.

La combinación de las distintas modalidades de diagnóstico, en su mayoría los marcadores tumorales y la ecografía, puede aumentar la precisión del diagnóstico preoperatorio de TBO, pero el diagnóstico definitivo requiere escisión quirúrgica y un examen histológico del tumor.

### **Diagnóstico intraoperatorio. Papel de la sección congelada.**

El diagnóstico histológico intraoperatorio de TBO deberá obtenerse mediante biopsia intraoperatoria, incluso cuando se sabe que sección congelada puede tener posibles errores de muestreo [44]. En los casos unilaterales y sospechosos de masas anexiales benignas, se realiza normalmente la cistectomía ovárica. La anexectomía estaría indicada cuando no hay tejido ovárico normal junto a la masa. En ambos casos el ovario contralateral se debe inspeccionar cuidadosamente y la muestra se debe enviar para el examen de la sección congelada [21]. Cuando la masa es bilateral la estrategia más conservadora sería la mejor opción, con cistectomía bilateral cuando sea posible o la ovariectomía con cistectomía ovárica contralateral, y llevar a cabo un examen de la sección congelada [21]. La sección congelada intraoperatoria puede ayudar a decidir si realizar la fase quirúrgica [59].

### **Seguimiento**

La mayoría de los estudios han demostrado que el riesgo de recurrencia se basa en la histología y la etapa inicial, pero también en los niveles séricos de CA 125 y el tipo de cirugía conservadora realizada [75]. No obstante, no se cuenta con un protocolo o una calificación para evaluar el riesgo individual de recurrencia. Se recomienda un seguimiento de cerca por lo

menos durante los dos primeros años tras el diagnóstico, ya que diversos estudios han confirmado que la mayoría de TBO se repiten durante este período [76]. Dada la ausencia de consenso, se propone una visita sistemática cada 6 meses durante el período inicial, con un seguimiento a largo plazo de al menos 10 años, al menos una vez al año, especialmente para los pacientes con estadios avanzados [2]. El seguimiento debe incluir un examen físico, ecografía y la evaluación de los marcadores tumorales [5].

### **Los resultados oncológicos**

Varios estudios han comparado los resultados oncológicos de la cirugía de preservación de la fertilidad (Tabla I). Desde un punto de vista oncológico, hay muchos estudios en la literatura que demuestran que la tasa de recurrencia en los pacientes que tuvieron cirugía conservadora es significativamente mayor (6,5 % -29,5%) que en los pacientes que tuvieron cirugía radical (0 % -8%) [5,8,19,40,42]. Palomba et al. (2010) encontraron una tasa aceptable de recidivas durante la cirugía ultra-conservadora [33]. La mediana de tiempo hasta la recurrencia se ha informado de 5-7 años por algunos autores [12,50].

En el estudio de Song et al. (2011), la tasa de recidiva fue mayor en el grupo de cirugía conservadora de fertilidad (7,7 %) que en el grupo de cirugía radical (4,9 %), con una mediana de seguimiento de 56 meses, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Encontraron una tasa de supervivencia libre de recidiva de 5 años en el grupo de cirugía radical del 95,2 % y en el grupo de cirugía conservadora del 93,8 % [1]. De los 19 pacientes que recayeron, a todos menos uno se les realizó cirugía secundaria con o sin quimioterapia adyuvante. La tasa de recurrencia no difiere significativamente entre salpingooforectomía unilateral (SOU) y cistectomía ovárica (5,9 % vs. 13,2 %, respectivamente). El sitio de la recurrencia en todos los pacientes fue el ovario permanente. El estadio, la presencia de los implantes invasores y el patrón micropapilar fueron factores de pronósticos significativos [1]. Park et al. (2009) mostraron una recurrencia algo mayor en el grupo de cirugía conservadora de fertilidad que en el grupo de cirugía radical. El intervalo promedio desde la cirugía inicial a la recurrencia fue de 45 meses [8].

Las tasas de recurrencia informadas después de una cirugía radical o de conservación de la fertilidad para pacientes de TBO en etapa avanzada pueden variar (5,4 -30,8 % vs. 23,8 -66,7 %, respectivamente) [12]. Song et al. (2011) en su estudio en pacientes con TBO en etapa avanzada encontró una tasa de recurrencia del 15 % tras cirugía radical y del 20% después de una cirugía conservadora de fertilidad. La mediana de seguimiento fue de 71,4 meses. Cuatro pacientes recayeron en un intervalo mediano de 40 meses después del tratamiento inicial; dos de ellos sufrieron una recurrencia como impacto del cancer (IOC por sus siglas en inglés) [12].

Tsai et al. (2011) encontraron una tasa de recurrencia del 22,6 % en las mujeres que recibieron cirugía conservadora; todos los pacientes que tenían una recaída estaban vivos y libres de enfermedad después de 36 meses de seguimiento de la recurrencia [27]. Zanetta et al. (2001) encontraron una tasa de recidiva mayor para las mujeres que se someten a cirugía conservadora de la fertilidad (18,5 %), en comparación con la cirugía radical (4,7 %), y una tasa de recurrencia tras cirugía conservadora y radical para el estadio I de la enfermedad fue del 15,2 % y del 2,5 % respectivamente, y del 40% y 12,9 % para la etapa avanzada [5]. Los pacientes menores de 40 años tienen un pronóstico más favorable con una tasa de supervivencia de 5 años del 99 %. A la edad de 70 años, la tasa de supervivencia a 5 años cae al 85 %, probablemente en relación con la mayor comorbilidad con respecto a la cirugía [3].

La enfermedad recurrente invasiva es un caso raro tras el tratamiento conservador. La mayoría de las recidivas se presentan en casos de borderline que se puede tratar con cirugía curativa sin ningún impacto en la supervivencia [5,8]. Zanetta et al. (2001), informan sobre una serie de 189 pacientes operados de cirugía conservadora de la fecundidad, con 7 casos de recurrencia invasiva, de los cuales 6 estaban todavía vivos después del tratamiento de repetición en el momento de la publicación [5]. Park et al. (2009) observaron 9 recidivas en su serie de 164 pacientes tratados de forma conservadora, sólo 1 resultó invasiva [8]. No obstante, ya que estos estudios son retrospectivos, no es posible afirmar que no existe un impacto potencial sobre la seguridad oncológica después de un tratamiento conservador de tumores borderline [58].

En el caso de los pacientes con implantes peritoneales se puede optar por la eliminación de dichos implantes completamente [5,57]. La única situación en que la enfermedad recurrente puede afectar al pronóstico es cuando la naturaleza de la enfermedad recurrente es invasiva. Teniendo en cuenta el peor pronóstico de TBO con implantes peritoneales invasivos, la cirugía conservadora de la fertilidad debe abordarse con cautela en este contexto [57]. El riesgo de progresión a carcinoma invasor en el caso particular de la cirugía conservadora es del 2-3% [2]. El riesgo de recurrencia letal en la etapa inicial es del 0.5 %, en pacientes con estadios avanzados aumentó al 2% [58]. Datos recientes sugieren que los TBO mucinosos se repiten en forma de carcinoma invasivo más a menudo que los TBO serosos [77].

El estadio tumoral, la progresión a carcinoma seroso de grado bajo, la enfermedad residual y la presencia de los implantes invasores se han asociado con el pronóstico [35,36,38,52]. [Du Bois A et al.](#) (2013) realizaron un estudio multicéntrico con 1236 pacientes, que representa la mayor serie de TBO sobre el análisis de los factores de pronósticos [38]. La tasa global de recidivas invasoras fue del 2,3 % y se produjo en el 30 % de las recaídas. La mayoría de las recidivas ocurren en el ovario restante. Los estadios FIGO superiores parecen estar asociados con una mayor incidencia de recidivas [36,38,78].

El patrón de crecimiento micropapilar y microinvasor ha sido declarado como un factor de pronóstico independiente según algunos autores [36,75], pero no según otros. Du Bois et al. (2013) no encontró ningún impacto de pronóstico en el patrón de crecimiento micropapilar y microinvasor. Se confirmó que la presencia de los implantes peritoneales es un importante predictor de recurrencia y de transformación maligna. Sin embargo, la diferencia entre implantes invasivos y no invasivos no fue estadísticamente significativa, probablemente debido a un número limitado de pacientes [38]. En otro importante estudio, realizado por Longacre et al. (2005), los TBO micropapilar también se asociaron más frecuentemente con los implantes invasores y una disminución de la supervivencia, pero el crecimiento micropapilar no tuvo ningún efecto adverso significativo en la supervivencia cuando se controla el tipo de implante [26].

Longacre et al. (2005), en su serie de 276 pacientes, encontraron una supervivencia global y libre de enfermedad del 95% y 78% respectivamente, un 5% de los pacientes murieron a causa de la enfermedad y un 6% seguía teniendo la enfermedad en el último seguimiento. De los 74 pacientes que habían tenido una cirugía conservadora, el 26% experimentó reincidencia, y el 20% de las recidivas se producen 5 o más años después del diagnóstico inicial. En este estudio, se relacionó de manera importante los implantes extraováricos invasivos con resultados adversos en los pacientes con enfermedad en estadio avanzado [26]. Se llegó a resultados similares según algunos investigadores, pero no todos [25,52,55]. En esta serie, el 12,4% de los pacientes con enfermedad en etapa avanzada tenían implantes invasivos, el 50% de ellos murió de la enfermedad o tenían una enfermedad progresiva, y sólo el 10% de los pacientes tenían implantes no invasivos. En este estudio, entre un 6% y un 7% de los pacientes

con TBO desarrollaron una transformación a carcinoma seroso de grado bajo muchos años después del diagnóstico inicial [26]. El estado del implante es actualmente uno de los factores de pronósticos más importantes en los TBO de etapa avanzada. La presencia de enfermedad residual también está asociada con un mal pronóstico en esta serie. Dado el prolongado intervalo que pueden darse entre diagnóstico inicial de TBO y el desarrollo de carcinoma, algunos autores han cuestionado si la transformación a carcinoma representa una verdadera progresión de TBO o un nuevo tumor peritoneal primario independiente [51].

En conclusión, la presencia de los implantes invasores o de microinvasión de estroma en el tumor primario aumentan el riesgo de progresión de la enfermedad, pero teniendo en cuenta cada uno de estos rasgos de manera individual no son predictores sensibles ni específicos de un resultado adverso. Estos datos sugieren que el riesgo relativo de progresión de la enfermedad en los pacientes con TBO es una combinación de características clínicas y patológicas, incluyendo el estadio de la enfermedad, el estado del implante extraovárico, la microinvasión del estroma, y el crecimiento micropapilar .

### **Resultados reproductivos**

De acuerdo con la literatura, la tasa de embarazo espontáneo en las pacientes con TBO tratadas con cirugía conservadora varía entre un 32 y un 65 % [27,79]. La Tabla II resume la serie descrita comparando los resultados del embarazo después de una cirugía de conservación. La estimación asociada de embarazo espontáneo en la revisión sistemática realizada por Darai et al. (2013) fue del 54 % [58]. En los pacientes con estadios avanzados de TBO, la tasa de embarazo espontáneo es menor (34 %) [58]. Song et al. (2011) informaron de 155 pacientes tratados con TBO tratados con cirugía conservadora de fertilidad, con una tasa de embarazo del 88,2 % [1]. Se encontraron con una tasa de embarazo del 89,2 % en el grupo SOU y del 85,7 % en el grupo de cistectomía [13]. Park et al. (2009) informaron que de los 31 pacientes que habían intentado concebir, 27 lo habían logrado (32 embarazos más un embarazo de gemelos). Hasta la fecha, ninguno de estos pacientes ha sufrido cirugía radical después de la terminación del embarazo [8].

Song et al. (2011) informaron de los resultados reproductivos en pacientes con TBO en fase avanzada. Cinco mujeres con enfermedad en etapa avanzada se sometieron a la cirugía conservadora de la fertilidad (20 %). Todas las pacientes tenían ciclos menstruales regulares después de la cirugía conservadora. Cuatro de ellas intentaron quedarse embarazadas; 4 embarazos espontáneos y uno tras inducción de la ovulación. Uno de los pacientes con implantes invasores se sometieron a la cirugía radical tras conseguir un embarazo a término y sin ninguna sospecha de recurrencia. El rango de fechas entre el tratamiento y el embarazo fue de 15 meses. Han nacido cuatro bebés sanos y una paciente aún se encontraba en el segundo trimestre del embarazo en el momento del análisis [12].

Palomba et al. (2007 Y 2010) demostraron que el uso de la cistectomía mejora los resultados de fertilidad, especialmente en pacientes con alto riesgo de tumor bilateral [15,33]. Se publicó en 2007 la eficacia reproductiva de la cirugía ultra-conservadora seguida por un período de 12 meses de seguimiento de la ovulación y relaciones sexuales. El objetivo de este estudio era evaluar el equilibrio entre la fecundidad y el riesgo de recurrencia de las jóvenes pacientes con TBO bilateral en estadio I que desean concebir. Concluyeron que la cirugía ultra-conservadora reproductiva tiene importantes ventajas sobre el procedimiento estándar en términos de tasas acumulativas de embarazo y tiempo para concebir [15].

El tratamiento conservador de los TBO bilaterales tiene sus ventajas a través de la preservación de una mayor cantidad de tejido ovárico. Palomba et al. (2010) mostraron una variación significativa de niveles séricos de FSH durante los 11 años después de cistectomía bilateral. Los pacientes que se sometieron a cirugía ultra-conservadora tuvieron mejor respuesta a la estimulación ovárica en FIV, mostrando menos ciclos cancelados, menos tiempo de estimulación y dosis de gonadotropinas menores. Este estudio ha demostrado que en pacientes bien seleccionados (mujeres sin historia de infertilidad, menores de 35 años y con FSH basal inferior a 15 UI/l) con TBO bilaterales en etapa I, el método ultra-conservador de preservación de la fecundidad seguida de un programa de fecundidad aporta verdaderas ventajas reproductivas. El riesgo de recurrencia de la cistectomía bilateral puede controlarse con un estrecho seguimiento y una cirugía final después de concebir [33].

Otro factor a considerar es el subtipo histológico del tumor. En algunos estudios, los resultados de fertilidad fueron mejor en pacientes con TBO no-serosos en comparación con aquellos con TBO serosos [80,81]. Son necesarios nuevos estudios para aclarar el papel de la cantidad de folículos antrales y los niveles séricos de AMH en los pacientes con TBO, que se sabe que son posibles factores predictivos de reserva ovárica.

### **Otras opciones para preservar la fertilidad**

El tratamiento conservador y las opciones terapéuticas alternativas para preservar la fertilidad son actualmente muy importantes. La mayoría de los embarazos tras el tratamiento conservador del TBO son espontáneos. Sin embargo, no todos los estudios diferencian los embarazos espontáneos de aquellos que se consiguen después de tratamientos de fertilidad. Algunos estudios que analizan la contribución de las técnicas de reproducción asistida (TRA) se resumen en la tabla III.

### Relación entre TBO y la infertilidad

Los pacientes con TBO presentan una historia previa de infertilidad del 10-35 %, especialmente cuando el TBO es seroso, bilateral o con patrón micropapilar [18,78]. Por otra parte, como se ha mencionado anteriormente, la cirugía para TBO es también la causa de la infertilidad debido a las adherencias y la alteración de la función ovárica. En los pacientes con TBO bilateral masivo, para los que la preservación de parte de un ovario no es factible, sólo debe realizarse la salpingooforectomía bilateral (BSO por sus siglas en inglés) conservando el útero, ya que se han conseguido embarazos en pacientes que se sometieron a BSO con preservación uterina utilizando ovocitos donados o mediante la transferencia de embriones congelados obtenidos antes de la BSO [82].

### Riesgo de TBO ligado a tratamientos hormonales de fertilidad

Poco se sabe de los efectos de los medicamentos para la fertilidad tras el tratamiento conservador para pacientes con TBO, pero algunos autores han sugerido una posible asociación entre la infertilidad, los medicamentos para inducir la ovulación y el TBO [18]. Rossing et al. (2004) señalaron tumores ováricos en mujeres que habían tomado clomifeno, con un riesgo mayor que en los encontrados en mujeres infértiles que no habían tomado nunca el clomifeno. El riesgo de desarrollar un tumor ovárico fue mayor en pacientes que usaron clomifeno

durante 12 más ciclos [83]. En un estudio de ámbito nacional de mujeres que habían recibido tratamiento FIV en los Países Bajos, van Leeuwen et al. (2011) también encontraron que la estimulación ovárica para FIV puede aumentar el riesgo de tumores ováricos, especialmente TBO [84]. En el estudio presentado por Gottlieb et al. (1998) la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con TBO poco después de la inducción de la ovulación o tras tomar los medicamentos durante varios ciclos para inducir la ovulación. Por lo tanto, no puede establecerse una correlación causal entre tumores TBO y el tratamiento de la infertilidad [18]. Basille et al. (2006) no informó ningún efecto estimulante de FSH o E2 en cultivos celulares de TBO, lo que sugiere que pueden usarse las gonadotropinas con seguridad en pacientes infértiles tras la cirugía conservadora para TBO [85]. Para el análisis de estos resultados es importante tener en cuenta que los pacientes que son aptos para TRA son diagnosticados más a menudo en etapas tempranas, y por lo tanto tienen mejor pronóstico.

Algunos autores han sugerido que sería conveniente esperar por lo menos uno o dos años después de la cirugía conservadora de TBO antes de proceder con TRA, debido a la posibilidad de obtener un embarazo espontáneo y porque el riesgo de recurrencia es mayor durante los dos primeros años de postoperatorio [76,78]. Sin embargo, el largo período transcurrido entre la cirugía y TRA tiene un impacto negativo en los resultados reproductivos debido al deterioro de la reserva ovárica.

#### Fertilización in vitro (FIV)

La fecundación in vitro es una buena opción para problemas de infertilidad en pacientes diagnosticados previamente de TBO, debido a la alta tasa de embarazo de este procedimiento y que no existen efectos adversos demostrados en pacientes en estadios tempranos [58,86]. Fortin et al. (2007) informó una tasa de embarazo del 40 % después de la FIV. Observaron cuatro recidivas en 25 pacientes pero sin muerte por enfermedad, y sin dispersión intraperitoneal o vaginal tras la recogida de ovocitos [86]. Sin embargo, no hay datos suficientes sobre la fecundación in vitro en los pacientes con estadios avanzados de TBO y, por lo tanto, no podemos excluir posibles efectos secundarios. Fatemi et al. (2011) informaron del primer caso de recuperación de ovocitos maduros ex vivo tras la estimulación ovárica mediante laparotomía, con la intención de evitar una posible dispersión vinculada a la recuperación de ovocitos [87]. Se requieren más estudios para aclarar el papel de esta técnica en comparación con la FIV clásica.

#### Crioconservación ovárica

La criopreservación de tejido ovárico es una opción potencial recomendada por varios equipos [58,88]. Sin embargo, el trasplante de tejido ovárico expone a los pacientes al riesgo potencial del trasplante de células tumorales [89].

Estudios publicados sobre la crioconservación en pacientes con TBO tienen aún pocos pacientes. Fain-Kahn et al. (2009) informaron de una serie de 17 pacientes, en la que la criopreservación de tejido ovárico fue posible en 9 (53 %), el resto de los pacientes no tenían parénquima ovárica normal para realizar esta técnica [88]. Se ha llevado a cabo el cultivo de tejido ovárico con maduración y aislamiento folicular in-vitro, donde se pueden recuperar y madurar in vitro los ovocitos en metafase I y, a continuación, ser crionizados por vitrificación. El ovocito vitrificado tiene una tasa de supervivencia del 94 % tras la descongelación y una tasa



de embarazo del 46,7 % [88,90]. Otra opción es la criopreservación de ovocitos inmaduros a partir de folículos aspirados o tejido fresco [90].

A veces la recidiva afecta a todo el ovario restante, no siendo viable una segunda cirugía conservadora, por lo que es demasiado tarde para la crioconservación ovárica. Donnez et al. (1998) propusieron la criopreservación de la corteza ovárica contralateral mediante una primera laparoscopia si se sospecha la naturaleza borderline del tumor antes de la cirugía. Por otro lado, recomiendan una biopsia de la corteza en un segundo procedimiento separado después del diagnóstico de TBO antes de cualquier recaída posible [91]. Este procedimiento es una solución interesante para las mujeres jóvenes en la etapa temprana de la enfermedad. Es, por supuesto, necesario una esmerada selección de los candidatos para este tipo de tratamiento así como un minucioso seguimiento [20,91].

#### Esterilizadas con fimbriectomía radical

Otra opción como alternativa a la salpingooforectomía bilateral, en vista de la literatura reciente sobre carcinogénesis ovárica, podría ser la fimbriectomía radical, especialmente en pacientes con TBO en etapa avanzada y con implantes peritoneales. Este procedimiento consiste en la sustracción de toda la conexión tubárica y fimbrio ovárico con el propósito de proteger las mujeres de alto riesgo de un carcinoma pélvico seroso de alto grado, mientras conservan su función ovárica. La seguridad y validez de este procedimiento aún no ha sido confirmado por ningún estudio multinstitucional [92].

#### **Conclusiones**

Para concluir, el tratamiento conservador de TBO en etapas tempranas ha resultado en alta tasa de embarazo y baja tasa de recidiva, así como el bajo riesgo de muerte por enfermedad. La técnica SOU puede considerarse como la primera elección de tratamiento conservador de fertilidad para paciente con TBO que deseen conservar la fertilidad, mediante un tratamiento terapéutico seguro, y la cistectomía ovárica podría considerarse en los casos de mujeres con un sólo ovario o con tumores bilaterales que deseen concebir así como someterse a controles de seguimiento prolongados. La división en etapas completa tiene un efecto menor sobre los resultados y la gestión clínica. Generalmente ya no es necesaria la cirugía radical y es suficiente con un seguimiento exhaustivo. Los pacientes que se encuentran en una etapa avanzada tienen un pronóstico excelente si el tumor no presenta implantes invasores, de este modo una paciente puede considerar firmemente la cirugía conservadora de fertilidad con un fuerte deseo de quedarse embarazada si no hay implantes invasores.

#### **Conflictos de interés**

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

## Referencias

1. Song T, Hun Choi C, Shin Park H, et al (2011) Fertility-Sparing Surgery for Borderline Ovarian Tumors. Oncologic Safety and Reproductive Outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 21: 640-646.
2. Morice P *et al* (2012) Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol* 13(3) e103–15.
3. Abascal-Saiz A, Sotillo-Mallo L, De Santiago J, Zapardiel I (2014) Management of borderline ovarian tumours: a comprehensive review of the literature. *ecancer* 8:403.
4. Berek JS (2012) FIGO cancer report 2012 cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Suppl Int J Gynecol Obstet* 119 S2 S118–29.
5. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C (2001) Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 19:2658–64.
6. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB (1992) Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 47 150–8.
7. Gherhenson D (2002) Clinical management potential tumours of low malignancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 6(4) 513–27.
8. Park JY, Kim DY, Kim JH, et al (2009) Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecologic Oncology* 113:75–82.
9. Acs G (2005) Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Am J Clin Pathol* 123:S13–57 Suppl.
10. Sobiczewski P, Dań'ska-Bidziń'ska A, Rzepka J, et al (2012) Evaluation of selected ultrasonographic parameters and marker levels in the preoperative differentiation of borderline ovarian tumors and ovarian cancers. *Arch Gynecol Obstet* 286:1513–1519.
11. Leary A, Petrella MC, Pautier P, et al (2014) Adjuvant platinum-based chemotherapy for borderline serous ovarian tumors with invasive implants. *Gynecologic Oncology* 132;23–27.
12. Song T, Hun Choi C, Kim HJ, et al (2011) Oncologic and reproductive outcomes in patients with advanced-stage borderline ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 156;204–208.
13. Song T, Hun Choi C, Lee YY, et al (2011) Oncologic and reproductive outcomes of cystectomy compared with oophorectomy as a treatment for borderline ovarian tumours. *Hum Reprod*, Vol 26, nO 8 págs. 2008-2014.
14. Uzan C, Nikpayam M, Ribassin-Majed L, et al (2014) Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative

treatments. *Annals of Oncology* 25: 1312–1319.

15. Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Del Negro S, Manguso F, et al (2007) Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 22:578–85.

16. Lim-Tan, Cajigas HE, Scully RE (1988) Ovarian cystectomy for serous borderline tumors: a follow-up study of 35 cases. *Obstet Gynecol* 72(5):775-81.

17. Yinon Y, Beiner ME, Gotlieb WH, Korach Y, Perri T, Ben-Baruch G (2007) Clinical outcome of cystectomy compared with unilateral salpingo-oophorectomy as fertility-sparing treatment of borderline ovarian tumors. *Fertil Steril* 88:479e84.

18. Gotlieb WH, Flikker S, Davidson B, Korach Y, Kopolovic J, Ben-Baruch G (1998) Borderline tumors of the ovary: fertility treatment, conservative management, and pregnancy outcome. *Cancer* 1;82(1):141-6.

19. Morice P, Camatte S, El Hassan J, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D (2001) Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril* 75(1):92-6.

20. Donnez J1, Munschke A, Berliere M, Pirard C, Jadoul P, Smets M, Squifflet J (2003) Safety of conservative management and fertility outcome in women with borderline tumors of the ovary. *Fertil Steril* 79(5):1216-21.

21. Boran N, Cil AP, Tulunay G, Ozturkoglu E, Koc S, Bulbul D, Kose MF (2005) Fertility and recurrence results of conservative surgery for borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 97(3):845-51.

22. Kennedy AW, Hart WR (1996) 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* 78:278– 286.

23. Morris RT, Gershenson DM, Silva EG, et al (2000) Outcome and reproductive function after conservative surgery for borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 95:541–547.

24. Tazelaar HD, Bostwick DG, Ballon SC, Hendrickson MR, Kempson RL (1985) Conservative treatment of borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 66(3):417-22.

25. Prat J, De Nictolis M (2002) Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 26:1111–28.

26. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR (2005) Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol* 29(6):707-23.

27. Tsai HW, Ko CC, Yeh CC, et al (2011) Unilateral salpingo-oophorectomy as fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors. *Journal of the Chinese Medical Association* 74;250e254.

28. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I (2007) Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 25: 2928e37.

29. Poncelet C, Fauvet R, Boccara J, Darai E (2006) Recurrence After Cystectomy for Borderline Ovarian Tumors: Results of a French Multicenter Study. *Annals of Surgical Oncology* 13(4): 565-71.

30. Seracchioli R, Venturoli S, Colombo FM, Govoni F, Missiroli S, Bagnoli A (2001) Fertility and tumor recurrence rate after conservative laparoscopic management of young women with early-stage borderline ovarian tumors. *Fertil Steril* 76(5):999-1004.

31. Darai E, Teboul J, Fauconnier A, Scoazec JY, Benifla JL, Madelenat P (1998) Management and outcome of borderline ovarian tumors incidentally discovered at or after laparoscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 77:451–7.

32. Tinelli FG, Tinelli R, La Grotta F, et al (2007) Pregnancy outcome and recurrence after conservative laparoscopic surgery for borderline ovarian tumors. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 86: 81-87.
33. Palomba S, Falbo A, Del Negro S, Rocca M, Russo T, Cariati F, Annunziata G, Tolino A, Tagliaferri P, Zullo F (2010) Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up. *Hum Reprod*, Vol.25, No.8 pp. 1966–1972.
34. Tropé C, Kaern Jand Davidson B (2012) Borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 26325–36.
35. Leake JF (1992) Tumors of low malignant potential. *Curr Opin Obstet Gynecol* 4:81–85.
36. Cusido M, Balaguero L, Hernandez G, et al (2007) Results of the national survey of borderline ovarian tumors in Spain. *Gynecol Oncol* 104:617–22.
37. Song T, Choi CH, Kim TJ, et al (2011) Accuracy of frozen section diagnosis of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 122:127-31.
38. Du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C (2013) Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer* 49(8):1905-14. doi: 10.1016/j.ejca.2013.01.035. Epub 2013 Mar 13.
39. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, et al (2002) Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 155:217–24.
40. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, David-Montefiore E, Poncelet C, Darai E (2004) Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Cancer* 100:1145–51.
41. Querleu D, Papageorgiou T, Lambaudie E, Sonoda Y, Narducci F, LeBlanc E (2003) Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumours: results of 30 cases initially presumed as stage IA borderline ovarian tumours. *BJOG* 110:201–4.
42. Tinelli R, Tinelli A, Tinelli FG, Cicinelli E, Malvasi A (2006) Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review. *Gynecol Oncol* 100:185-91.
43. Camatte S, Morice P, Thoury A, Fourchette V, Pautier P, Lhomme C, et al (2004) Impact of surgical staging in patients with macroscopic “stage I” ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases. *Eur J Cancer* 40: 1842-9.
44. Bostwick DG, Tazelaar HD, Ballon SC, Hendrickson MR, Kempson RL (1986) Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. A clinical and pathologic study of 109 cases. *Cancer* 1;58(9):2052-65.
45. Weinstein D, Polishuk WZ (1975) The role of wedge resection of the ovary as a cause for mechanical sterility. *Surg Gynecol Obstet* 141(3):417-8.
46. Camatte S, Morice P, Pautier P, Atallah D, Duvillard P, Castaigne D (2002) Fertility results after conservative treatment of advanced stage serous borderline tumor of the ovary. *BJOG* 109;376-80.
47. Uzan C, Muller E, Kane A, et al (2013) Fertility sparing treatment of recurrent stage I serous borderline ovarian tumours. *Hum Reprod* Vol.28, No.12 pp. 3222–3226.
48. Cheng B, Wan X, Qian X, Lu W, Xie X (2009) Results of conservative surgery for recurrent borderline ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 30(1):75-8.
49. Fischerova D et al (2012) Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist* 171515–33.
50. Crispens MA, Bodurka D, Deavers M, Lu K, Silva EG, Gershenson DM (2002) Response and survival in

patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 99:3-10.

51. Kurman RJ, Trimble CL (1993) The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? *Int J Gynaecol Pathol* 12:120–7.

52. Gershenson DM, Silva EG, Levy L, Burke TW, Wolf JK, Tornos C (1998) Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer* 82:1096–103.

53. Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Camatte S, Pautier P, Lhomme C, Haie-Meder C, Duvillard P, Morice P (2011) Prognosis and prognostic factors of the micropapillary pattern in patients treated for stage II and III serous borderline tumors of the ovary. *Oncologist* 16:189–196.

54. Laurent I, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Duvillard P, Morice P (2008) Results after conservative treatment of serous borderline tumors of the ovary with a micropapillary pattern. *Ann Surg Oncol* 15:3561–3566.

55. Deavers MT, Gershenson DM, Tortolero-Luna G, Malpica A, Lu KH, Silva EG (2002) Micropapillary and cribriform patterns in ovarian serous tumors of low malignant potential: a study of 99 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 26:1129–1141.

56. Silva EG, Gershenson DM, Malpica A, Deavers M (2006) The recurrence and the overall survival rates of ovarian serous borderline neoplasms with noninvasive implants is time dependent. *Am J Surg Pathol* 30:1367–1371.

57. Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Duvillard P, Morice P (2010) Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol* 21:55–60.

58. Darai E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P (2013) Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update* 19(2):151-66. doi: 10.1093/Humupd/dms047. Epub 2012 12 Dic.

59. Morotti Menada M 1, MV, Gillott DJ, Venturini PL, Ferrero S (2012) El diagnóstico preoperatorio de los tumores ováricos borderline: una revisión de la literatura actual. *Arch Gynecol Obstet* 285(4):1103-12. doi: 10.1007/s00404-011-2194-1. Epub 2011 31 Dic.

60. Vine MF, Ness RB, Calingaert B et al (2001) Types and duration of symptoms prior to diagnosis of invasive or borderline ovarian tumor. *Gynecol Oncol* 83:466–471.

61. Webb PM, Purdie DM, Grover S et al (2004) Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 92:232–239.

62. Rice LW, Lage JM, Berkowitz RS et al (1992) Preoperative serum CA-125 levels in borderline tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 46:226–229.

63. Tamakoshi K, Kikkawa F, Shibata K et al (1996) Clinical value of CA125, CA19-9, CEA, CA72-4, and TPA in borderline ovarian tumor. *Gynecol Oncol* 62:67–72.

64. Gotlieb WH, Soriano D, Achiron R et al (2000) CA 125 measurement and ultrasonography in borderline tumors of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 183:541–546.

65. Lenhard MS, Nehring S, Nagel D et al (2009) Predictive value of CA 125 and CA 72-4 in ovarian borderline tumors. *Clin Chem Lab Med* 47:537–542.

66. Ødegaard E, Davidson B, Engh V et al (2008) Assessment of endoglin and calprotectin as potential biomarkers in ovarian carcinoma and borderline tumors of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 199:533.e1–8.

67. Exacoustos C, Romanini ME, Rinaldo D et al (2005) Preoperative sonographic features of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25:50–59.

68. Yazbek J, Raju KS, Ben-Nagi J et al (2007) Accuracy of ultra- sound subjective 'pattern recognition' for the diagnosis of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29:489–495.
69. Bent CL, Sahdev A, Rockall AG et al (2009) MRI appearances of borderline ovarian tumours. *Clin Radiol* 64:430–438.
70. De Souza NM, O'Neill R, McIndoe GA et al (2005) Borderline tumors of the ovary: CT and MRI features and tumor markers in differentiation from stage I disease. *AJR Am J Roentgenol* 184:999–1003.
71. Medeiros LR, Freitas LB, Rosa DD et al (2011) Accuracy of magnetic resonance imaging in ovarian tumor: a systematic quantitative review. *Am J Obstet Gynecol* 204:67.e1–10.
72. Rieber A, Nüssle K, Stöhr I et al (2001) Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 177:123–129.
73. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT et al (2010) Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol* 116:389–394.
74. Yamamoto Y, Oguri H, Yamada R et al (2008) Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *Int J Gynaecol Obstet* 102:124–127.
75. Shih KK, Zhou Q, Huh J, Morgan JC, Iasonos A, Aghajanian C, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR (2011) Risk factors for recurrence of ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 120:480–484.
76. Trope CG, Kaern J, Davidson B (2012) Borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 26:325–336.
77. Khunamornpong S, Settakorn J, Sukpan K, Suprasert P, Siriaunkgul S (2011) Mucinous tumor of low malignant potential ('borderline' or 'atypical proliferative' tumor) of the ovary: a study of 171 cases with the assessment of intraepithelial carcinoma and microinvasion. *Int J Gynecol Pathol* 30:218–230.
78. Fauvet R, Poncelet C, Boccara J, Descamps P, Fondrinier E, Darai E (2005) Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: a French multicenter study. *Fertil Steril* 83:284–290, quiz 525–286.
79. Romagnolo C, Gadducci A, Sartori E, Zola P, Maggino T (2006) Management of borderline ovarian tumors: results of an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 101:255 – 260.
80. Kanat-Pektas M, Ozat M, Gungor T, Dikici T, Yilmaz B, Mollamahmutoglu L (2011) Fertility outcome after conservative surgery for borderline ovarian tumors: a single center experience. *Arch Gynecol Obstet* 284:1253–1258.
81. Wong HF, Low JJ, Chua Y, Busmanis I, Tay EH, Ho TH (2007) Ovarian tumors of borderline malignancy: a review of 247 patients from 1991 to 2004. *Int J Gynecol Cancer* 17:342–349.
82. Gallot D, Pouly JL, Janny L, Mage G, Canis M, Wattiez A, Bruhat MA (2000) Successful transfer of frozen-thawed embryos obtained immediately before radical surgery for stage IIIa serous borderline ovarian tumour: case report. *Hum Reprod* 15:2347 – 2350.
83. Rossing MA, Tang MT, Flagg EW, Weiss LK, Wicklund KG (2004) A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am J Epidemiol* 160:1070–1078.
84. Van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AM, Lambalk CB, Kortman M, Laven JS, Jansen CA, Helmerhorst FM, Cohlen BJ et al (2011) Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod* 26:3456–3465.

85. Basille C, Olivennes F, Le Calvez J, Beron-Gaillard N, Meduri G, Lhomme C, Duvillard P, Benard J, Morice P (2006) Impact of gonadotrophins and steroid hormones on tumour cells derived from borderline ovarian tumours. *Hum Reprod* 21:3241–3245.
86. Fortin A, Morice P, Thoury A, Camatte S, Dhainaut C, Madelenat P (2007) Impact of infertility drugs after treatment of borderline ovarian tumors: results of a retrospective multicenter study. *Fertil Steril* 87:591–596.
87. Fatemi HM, Kyrou D, Al-Azemi M, Stoop D, De Sutter P, Bourgain C, Devroey P (2011) Ex-vivo oocyte retrieval for fertility preservation. *Fertil Steril* 95:1787, e1715 – 1787.
88. Fain-Kahn V, Poirot C, Uzan C, Prades M, Gouy S, Genestie C, Duvillard P, Morice P (2009) Feasibility of ovarian cryopreservation in borderline ovarian tumours. *Hum Reprod* 24:850–855.
89. Von Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B (2011) Fertility preservation in women—a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin’s lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet* 284:427–435.
90. Huang JY, Buckett WM, Gilbert L, Tan SL, Chian RC (2007) Retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: a case report on a new strategy of fertility preservation in women with borderline ovarian malignancy. *Gynecol Oncol* 105:542–544.
91. Donnez J, Bassil S (1998) Indications for cryopreservation of ovarian tissue. *Hum Reprod Update* 4:248 –59.
92. Leblanc E, Narducci F, Farre I, Peyrat JP, Taieb S, Adenis C, Vennin P (2011) Radical fimbriectomy: a reasonable temporary risk-reducing surgery for selected women with a germ line mutation of BRCA 1 or 2 genes? Rationale and preliminary development. *Gynecol Oncol* 121:472–476.