

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**“COMPARACIÓN ENTRE MÉTODOS NO INVASIVOS PARA DETECCIÓN  
DE MALIGNIDAD ANEXIAL Y SU CORRELACIÓN  
HISTOPATOLÓGICA, EN PACIENTES INTERVENIDAS  
QUIRÚRGICAMENTE EN EL HOSPITAL DE LA POLICÍA N°1, ENTRE LOS  
AÑOS 2006 Y 2016.”**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA OBSTETRICIA**

**DR. MARIO ANDRÉS ACURIO GAVILANES**

**DRA. DIANA PATRICIA LOURIDO BARREZUETA**

**DR. JOSÉ GALLEGOS**

**Director**

**DR. ROMMEL ESPINOZA DE LOS MONTEROS**

**Director Metodológico**

**QUITO 2018**

## **AGRADECIMIENTOS**

**Diana:**

El camino hacia nuestros objetivos suele ser largo y difícil, pero en nuestro caminar existen personas que ayudan a alivianar el peso y nos empujan con energía a pesar de las contrariedades. Hoy quiero agradecer primeramente a Dios que es mi pilar fundamental en la vida, a mis ángeles terrenales como siempre les llamo, mi familia, que me apoyaron para alcanzar esta gran meta en cada momento y a pesar de toda adversidad, son mi mayor orgullo y mi gran tesoro; a mis maestros en cada una de las rotaciones, quienes impartieron su conocimiento con el suficiente temple y cariño a la vez; a los internos de medicina y obstetricia, que con sus ocurrencias y su infinita ayuda, hicieron de cada guardia, un poquito más llevadera.

Con mucho cariño quiero agradecer a mi director de tesis Dr. Gallegos que siempre fue incondicional con su ayuda y nos brindó conocimientos con su manera única de enseñar, mil gracias por su invaluable tiempo. Gracias infinitas al Dr. Espinoza de los Monteros director metodológico de la tesis por su guía y disponibilidad en todo momento que lo necesitamos. Finalmente Dr. Hidalgo un especial agradecimiento por decidirse apoyar este proyecto investigativo y aceptar ser nuestro tercer lector.

**Andrés:**

A mis padres por haber sido parte fundamental de mi formación como persona y profesional, gracias por la dedicación, consejos, amor y sobre todo por su apoyo moral y económico, ya que, sin la suma de sus esfuerzos, no estaría cumpliendo otro de mis sueños el día de hoy. A mis hermanos Sebastián y Camila mis cómplices de travesuras desde la infancia. A mis abuelitos por haberme enseñado con su ejemplo a servir a los demás y seguir siendo desde el cielo los ángeles que guían mi camino.

Gracias Alejandra mi compañera de vida por la comprensión, por ser la fuerza para continuar durante cada rotación y por hacer que cada día valga la pena, al pequeño Nicolás motor de nuestras vidas por el cual cualquier esfuerzo está justificado, a mis amigos y colegas con quienes tuve la oportunidad de compartir experiencias que llevaré guardadas por siempre, a nuestros tutores hospitalarios y maestros de clase por alentarnos y guiarnos en este caminar.

A nuestros directores de tesis, Dr. José Gallegos y Rommel Espinoza de los Monteros por brindarnos su experiencia, capacidad y tiempo para la realización de este trabajo, dentro de un ambiente de confianza, paciencia y amistad.

Por último, agradecer a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por las enseñanzas impartidas a lo largo de la carrera, por ser responsables directos de nuestra formación intelectual, profesional y académica.

## TABLA DE CONTENIDOS.

|  |      |
|--|------|
| AGRADECIMIENTOS .....  | II   |
| LISTA DE ABREVIATURAS .....  | VIII |
| LISTA DE ANEXOS .....  | X    |
| LISTA DE CUADROS .....   | X    |
| LISTA DE TABLAS .....  | XI   |
| RESUMEN.....   | XIII |
| CAPÍTULO I.....  | 1    |
| I.1. INTRODUCCIÓN.....   | 1    |
| I.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....                                   | 5    |
| I.3. JUSTIFICACIÓN .....   | 6    |
| CAPÍTULO II .....  | 8    |
| II.1. ANATOMÍA DEL OVARIO.....   | 8    |
| II.1.1 ANATOMÍA MACROSCÓPICA .....                                     | 8    |
| II.1.1.1. LIGAMENTOS OVÁRICOS.....                                     | 9    |
| II.1.1.2. VASOS, NERVIOS Y DRENAJE LINFÁTICO .....                     | 9    |
| II.1.2. ANATOMÍA MICROSCÓPICA.....                                     | 10   |
| II.1.2.1. CORTEZA Y MÉDULA .....                                       | 10   |
| II.1.3. EMBRIOLOGÍA DEL OVARIO .....                                   | 11   |
| II.2. EPIDEMIOLOGÍA .....  | 11   |
| II.3. ETIOLOGÍA .....  | 14   |
| II.4. FACTORES DE RIESGO.....  | 16   |
| II.5. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES DE OVARIO.....          | 21   |
| II.5.1. TUMORES EPITELIALES.....                                       | 23   |
| II.5.1.1. CARCINOMAS TIPO I .....                                      | 25   |
| II.5.1.1.1. CARCINOMA ENDOMETROIDE Y CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS ..... | 25   |
| II.5.1.1.2. CARCINOMA MUCINOSO.....                                    | 27   |

|  |    |
|--|----|
| II.5.1.1.3. CARCINOMA SEROSO DE BAJO GRADO .....               | 28 |
| II.5.1.2. CARCINOMAS DE TIPO II.....                           | 30 |
| II.5.1.2.1. CARCINOMA SEROSO DE ALTO GRADO .....               | 30 |
| II.5.2. TUMORES DE BAJO POTENCIAL MALIGNO.....                 | 31 |
| II.5.3. TUMORES MALIGNOS DE CÉLULAS GERMINALES .....           | 31 |
| II.5.3.1. DISGERMINOMA.....                                    | 33 |
| II.5.3.2. TERATOMA QUÍSTICO.....                               | 33 |
| II.5.3.3. TERATOMA INMADURO .....                              | 34 |
| II.5.3.4. OTROS TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES .....            | 35 |
| II.5.4. TUMORES ESTROMALES DE CORDÓN SEXUAL .....              | 35 |
| II.5.4.1. TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA .....               | 36 |
| II.5.4.2. TUMOR DE CÉLULAS DE SERTOLI-LEYDIG.....              | 37 |
| II.5.5. OTROS TUMORES RAROS.....                               | 37 |
| II.5.5.1. CARCINOSARCOMA.....                                  | 38 |
| II.6. CUADRO CLÍNICO.....                                      | 39 |
| II.7. DIAGNÓSTICO .....  | 42 |
| II.7.1. MARCADORES TUMORALES .....                             | 46 |
| II.7.1.1. CA-125 .....   | 47 |
| II.7.1.2. PROTEÍNA DEL EPIDÍDIMO HUMANO 4 (HE4).....           | 51 |
| II.7.1.3. ALGORITMO DE RIESGO DE MALIGNIDAD OVÁRICA (ROMA) ... | 54 |
| II.7.1.4. OVA1 .....   | 57 |
| II.7.1.5. OTROS MARCADORES BIOQUÍMICOS.....                    | 58 |
| II.7.2. ESTUDIOS DE IMAGEN.....                                | 59 |
| II.7.2.1. ULTRASONOGRAFÍA .....                                | 61 |
| II.7.2.1.1. REGLAS SIMPLES (SR).....                           | 65 |
| II.7.2.1.2. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA IOTA (LR2).....      | 72 |
| II.7.2.1.3. MODELO ADNEX .....                                 | 75 |
| II.7.2.1.4. ULTRASONIDO EN TUMORES BORDERLINE .....            | 92 |
| II.7.2.1.5. ÍNDICE DE RIESGO PARA MALIGNIDAD (RMI) .....       | 93 |

|   |     |
|---|-----|
| II.7.2.2. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA Y RESONANCIA MAGNÉTICA | 95  |
| II.8. TRATAMIENTO   | 98  |
| II.8.1. QUIMIOTERAPIA                                     | 101 |
| II.8.2. CIRUGÍA   | 103 |
| II.9. PRONÓSTICO  | 111 |
| CAPÍTULO III: OBJETIVOS E HIPÓTESIS                       | 117 |
| III.1. PREGUNTA INVESTIGATIVA                             | 117 |
| III.2. OBJETIVO GENERAL                                   | 117 |
| III.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS                              | 117 |
| III.4. HIPÓTESIS DE ESTUDIO                               | 118 |
| CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA                                  | 119 |
| IV.1. TIPO DE ESTUDIO                                     | 119 |
| IV.2. LUGAR DEL ESTUDIO                                   | 119 |
| IV.3. UNIVERSO Y MUESTRA                                  | 120 |
| IV.3.1. UNIVERSO  | 120 |
| IV.3.2. MUESTRA   | 120 |
| IV.3.3. TIPO DE MUESTREO Y CÁLCULO DE LA MUESTRA          | 120 |
| IV.3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN                            | 120 |
| IV.3.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN                            | 121 |
| IV.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO         | 121 |
| IV.5. MATRIZ DE VARIABLES                                 | 126 |
| IV.6. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN         | 127 |
| IV.6.1. INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN                     | 127 |
| IV.7. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS                           | 127 |
| IV.7.1. ANÁLISIS UNIVARIAL                                | 128 |
| IV.7.2. ANÁLISIS BIVARIAL                                 | 128 |
| IV.8. ASPECTOS BIOÉTICOS                                  | 129 |
| IV.8.1. PROPÓSITO   | 129 |
| IV.8.2. PROCEDIMIENTO                                     | 130 |

|   |     |
|---|-----|
| IV.8.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO .....  | 130 |
| IV.8.4. CONFIDENCIALIDAD .....  | 130 |
| CAPÍTULO V: RESULTADOS .....  | 131 |
| V. ANÁLISIS DATOS .....   | 131 |
| V.1. CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA.....   | 131 |
| V.1.1. EDAD .....   | 132 |
| V.1.2. PARIDAD .....  | 134 |
| V.1.3. MENARQUIA.....   | 135 |
| V.1.4. MENOPAUSIA.....  | 136 |
| V.1.5. ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERSONALES DE CÁNCER DE MAMA U OVARIO.....                             | 137 |
| V.1.6. ÍNDICE DE MASA CORPORAL .....  | 139 |
| V.1.7. CONSUMO DE TABACO .....  | 140 |
| V.2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....  | 140 |
| V.3. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN.....   | 148 |
| V.3.1. CORRELACIÓN ENTRE EL RESULTADO HISTOPATOLOGICO Y LA PRESUNCIÓN DIAGNOSTICA DEL CA125 .....       | 148 |
| V.3.2. CORRELACIÓN ENTRE EL RESULTADO HISTOPATOLOGICO Y LA PRESUNCIÓN DIAGNOSTICA DEL MODELO ADNEX..... | 149 |
| CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN .....  | 151 |
| CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....  | 158 |
| VII.1 CONCLUSIONES .....  | 158 |
| VII.2 RECOMENDACIONES .....   | 159 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....   | 161 |
| ANEXOS .....  | 171 |

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**ADNEX:** Evaluación de diferentes NEoplasias en el adneXa

**AFP:** Alfa-Feto Proteína.

**B-hCG:** por sus siglas en inglés, beta Human Chorionic Gonadotropin.

**Ca19.9:** Antígeno De Cáncer 19.9.

**CA125:** Antígeno Cancerígeno 125.

**CEA:** Antígeno Carcino Embrionario.

**FDA:** por sus siglas en inglés, Food & Drug Administration.

**FIGO:** Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

**FNA:** por sus siglas en inglés, Fine-Needle Aspiration.

**GCTs:** por sus siglas en inglés, Germ Cell Tumors.

**HE4:** Proteína Del Epidídimo Humano 4.

**IOTA:** por sus siglas en inglés, International Ovarian Tumour Analysis.

**LMP:** por sus siglas en inglés, Low Malignant Potential.

**LR2:** Modelo De Regresión Logística IOTA 2.

**MMS:** por sus siglas en inglés, Multi Modal Studies.

**MSP:** Ministerio de Salud Pública.

**NICE:** por sus siglas en inglés, National Institute for Health and Care Excellence.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**PLCO:** por sus siglas en inglés, Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Randomized Controlled Trial.

**RCOG:** por sus siglas en inglés, Royal College Of Obstetrics and Gynecology.

**ROMA:** por sus siglas en inglés, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm.

**RMI:** por sus siglas en inglés, Risk Malignancy Index.

**SR:** por sus siglas en inglés, Simple Rules.

**SPSS:** por sus siglas en inglés, Statistical Package for the Social Sciences.

**USN:** Ultrasonido.

**USPSTF:** por sus siglas en inglés, United State Preventive Services Task Force.

**VPN:** Valor Predictivo Negativo.

**VPP:** Valor Predictivo Positivo.

**WHO:** siglas en inglés, World Health Organization.

## **LISTA DE ANEXOS**

|  |     |
|--|-----|
| ANEXO 1. MATRIZ DE RECOLECCIÓN DE VARIABLES: .....         | 189 |
| ANEXO 2. MATRIZ DE PROCESAMIENTO DE DATOS IOTA- ADNEX..... | 190 |
| ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO .....                    | 191 |

## **LISTA DE CUADROS**

|  |     |
|--|-----|
| CUADRO 1. Criterios Ultrasonográficos de Reglas Simples.....   | 171 |
| CUADRO 2. Reglas Simples Ultrasonográficas Para Clasificación De Masas En Benignas o Malignas Del IOTA GROUP .....   | 172 |
| CUADRO 3. Criterios Del Índice De Riesgo De Malignidad .....   | 173 |
| CUADRO 4. Criterios Del IOTA ADNEX .....   | 174 |
| CUADRO 5. Criterios Ultrasonográficos Del IOTA ADNEX.....  | 175 |
| CUADRO 6. Cuadro Comparativo De Los Modelos Diagnósticos De Cáncer De Ovario .....   | 176 |
| CUADRO 7. Diagrama de flujo que muestra los enfoques óptimos basados en la evidencia para la evaluación de las mujeres con masas anexiales que requieren cirugía. .... | 177 |
| CUADRO 8. Interpretación de los Test .....   | 178 |
| CUADRO 9. Interpretación ROMA .....  | 179 |
| CUADRO 10. Interpretación de índice de correlación Pearson. ....   | 180 |

## LISTA DE TABLAS

|   |     |
|---|-----|
| Tabla 1. Distribución de pacientes por resultado histopatológico. ....                                  | 131 |
| Tabla 2. Promedio, media, moda, edad máxima y mínima de las pacientes intervenidas quirúrgicamente..... | 132 |
| Tabla 3. Distribución de frecuencias por rango de edad. ....  | 133 |
| Tabla 4. Distribución de frecuencias variable paridad.....  | 134 |
| Tabla 5. Edad de la primera menstruación.....   | 135 |
| Tabla 6. Promedio, media, moda, edad máxima y mínima de menarquia. ....                                 | 136 |
| Tabla 7. Edad de menopausia.....  | 136 |
| Tabla 8. Promedio, media, moda, edad máxima y mínima de menopausia.....                                 | 137 |
| Tabla 9. Antecedentes familiares y personales de cáncer de mama u ovario. ....                          | 138 |
| Tabla 10. Índice de masa corporal. ....   | 139 |
| Tabla 11. Consumo de tabaco. ....   | 140 |
| Tabla 12. Resultado histopatológico en pacientes intervenidas quirúrgicamente.....                      | 141 |
| Tabla 13. Distribución de frecuencias por resultado histopatológico maligno. ....                       | 142 |
| Tabla 14. Distribución de frecuencias por resultado histopatológico benigno. ....                       | 143 |
| Tabla 15. Interpretación de CA125 en pacientes intervenidas quirúrgicamente. ....                       | 144 |
| Tabla 16. Tabla cruzada interpretación CA125 y reporte histopatológico. ....                            | 145 |
| Tabla 17. Reporte IOTA ADNEX en pacientes intervenidas quirúrgicamente. ....                            | 147 |
| Tabla 18. Tabla cruzada IOTA ADNEX e histopatológico en pacientes intervenidas quirúrgicamente.....     | 147 |
| Tabla 19. Correlación entre el resultado histopatológico y la presunción diagnóstica del CA125. ....    | 148 |
| Tabla 20. Correlación entre el modelo IOTA ADNEX e histopatológico final.....                           | 149 |

## LISTA DE GRÁFICOS

|  |     |
|--|-----|
| GRÁFICO 1. Distribución de pacientes por resultado histopatológico.....                            | 132 |
| GRÁFICO 2. Distribución de pacientes por rango de edad.....  | 134 |
| GRÁFICO 3. Distribución de frecuencias variable paridad. ....                                      | 135 |
| GRÁFICO 4. Antecedentes familiares y personales de cáncer de mama u ovario.....                    | 138 |
| GRÁFICO 5. Distribución de frecuencias variable índice de masa corporal. ....                      | 139 |
| GRÁFICO 6. Consumo de tabaco en pacientes intervenidas quirúrgicamente. ....                       | 140 |
| GRÁFICO 7. Resultado histopatológico en pacientes intervenidas quirúrgicamente. ...                | 142 |
| GRÁFICO 8. Interpretación de CA125. ....   | 144 |
| GRÁFICO 9. Reporte IOTA ADNEX en pacientes intervenidas quirúrgicamente.....                       | 147 |
| GRÁFICO 10. Epidemiología nacional de las patologías ováricas. ....                                | 181 |
| GRÁFICO 11. Epidemiología global de las patologías ováricas.....                                   | 182 |
| GRÁFICO 12. Distribución De Centros Internacionales Participantes En Estudio IOTA<br>.....         | 183 |
| GRÁFICO 13. Descripción de las paredes internas de un quiste ovárico. ....                         | 184 |
| GRÁFICO 14. Característica Dominante del Contenido Quístico .....                                  | 185 |
| GRÁFICO 15. Tipos de Quistes Uniloculares .....  | 185 |
| GRÁFICO 16. Tipos de Quistes Uniloculares-Sólidos .....  | 186 |
| GRÁFICO 17. Tipos de Quistes Multiloculares .....  | 186 |
| GRÁFICO 18. Tipos de Quistes Multiloculares-Sólidos.....   | 187 |
| GRÁFICO 19. Tipos De Tumores Sólidos .....   | 187 |
| GRÁFICO 20. Medición de Proyección Papilar.....  | 188 |
| GRÁFICO 21. Dibujo Esquemático de un Quiste Multilocular que contiene 5 lóculos y 4<br>septos..... | 188 |

## **RESUMEN**

La patología tumoral ovárica es la quinta causa de fallecimiento por cáncer en mujeres, ocupa el sexto lugar como incidencia de todas las neoplasias malignas y cuarto lugar de las neoplasias ginecológicas. Aproximadamente una de cada diez mujeres lo tendrán a lo largo de la vida. En Ecuador, durante el 2015, el INEC reportó una elevada prevalencia nacional de atenciones hospitalarias por patología tumoral benigna y cáncer de ovario, en pacientes jóvenes adultas y adultas mayores.

Su evolución silenciosa dificulta su diagnóstico, detectándose en el 60% de los casos en etapa avanzada. Conociendo su elevada morbimortalidad es importante un diagnóstico precoz para un tratamiento adecuado; por lo tanto, es necesario evaluar la exactitud y la utilidad del screening en cáncer de ovario mediante ultrasonido transvaginal-CA125 que permita una toma de decisiones terapéuticas con mayor precisión y de forma oportuna.

**Objetivo:** Determinar el grado de correlación existente entre el resultado del estudio ultrasonográfico transvaginal y el marcador tumoral CA125 con el examen histopatológico final en las pacientes con masas anexiales, intervenidas quirúrgicamente en el Hospital de la Policía N°1.

**Diseño:** Estudio de correlación.

**Materiales y Métodos:** Se revisaron 245 historias clínicas de mujeres intervenidas quirúrgicamente en el Hospital de la Policía N°1, entre los años 2006 y 2016, con patología tumoral ovárica, establecida mediante ultrasonografía, el marcador tumoral

CA125 y el reporte histopatológico. Se analizaron las variables complementarias: grupo etario, paridad, índice de masa corporal, consumo de tabaco, antecedentes familiares y personales de patología ovárica.

Se realizó un análisis comparativo de cada método diagnóstico y se estimaron las correlaciones muestrales de las variables Ca125, hallazgos ecográficos y reporte histopatológico empleando el coeficiente de correlación de Pearson. Para estas pruebas estadísticas se consideró un nivel de significación de  $P < 0,05$  y un nivel de confianza del 95 %. Los datos que se obtuvieron fueron analizados con el paquete estadístico PSPP.

**Resultados:** En total se revisaron 245 historias clínicas de pacientes con patología anexial intervenidas quirúrgicamente en el Hospital de la Policía N°1 (179 premenopáusicas y 66 postmenopáusicas). El estándar de referencia fue el diagnóstico histopatológico de la masa después de la extirpación quirúrgica; en todos los casos los reportes histopatológicos estuvieron disponibles (209 (85.31%) benignos; 32 (13.06%) malignos; 4 (1.63%) indeterminados); 241 se incluyeron en este análisis y 4 fueron excluidos por presentar reporte histopatológico indeterminado.

El modelo de evaluación de diferentes neoplasias en el anexo (ADNEX model) consta de tres predictores clínicos: edad, nivel sérico de CA125, tipo de centro (oncológico u otros hospitales), y seis predictores ultrasonográficos: diámetro máximo de la lesión, proporción de tejido sólido, más de 10 lobulaciones, número de proyecciones papilares, sombra acústica presente y ascitis. Utilizando este modelo se obtuvo una mayor sensibilidad de 97.61% (0.97 (95% IC, 0.95-0.99)) y especificidad de 84.38% (0.84

(95% IC, 0.71-0.96)) comparadas con el empleo único del marcador tumoral Ca125, cuyos valores fueron 96.67% (0.96 (95% IC, 0.94-0.99)) y 42.62% (0.42 (95% IC, 0.25-0.59) para sensibilidad y especificidad respectivamente.

Similares resultados reflejaron el valor predictivo positivo (0.97 (95% IC, 0.95-0.99)) y el valor predictivo negativo (0.84 (95% IC, 0.72-0.97)) siendo superiores en el caso del modelo ADNEX si contrastamos con los encontrados con el CA125 (VPP (0.96 (95% IC, 0.93-0.99)) VPN (0.42 (95% IC, 0.30-0.55))).

Utilizando el coeficiente de Pearson se estimó el índice de correlación con el resultado histopatológico final, evidenciándose una muy alta correlación con el modelo ADNEX (0.82,  $P < 0.01\%$ ) y una moderada correlación para el CA125 (0.50,  $P < 0.01\%$ ).

**Conclusión:** Al tratarse de un modelo general lineal con un índice de correlación de 0.82 y con un nivel de significancia menor al 0.01%, podemos concluir una correlación altamente significativa entre el reporte histopatológico y el modelo IOTA ADNEX para patología anexial.

**Palabras clave:** cáncer de ovario, marcadores tumorales, CA 125, ultrasonografía, detección de cáncer, Modelo ADNEX, IOTA.

## **ABSTRACT**

Ovarian tumor pathology is the fifth cause of cancer deaths in women, ranks sixth as the incidence of all malignancies and fourth place in gynecological neoplasms. Approximately one in ten women has it throughout their lives. In Ecuador, during the year 2015, INEC reported a national prevalence of hospital care for benign tumor pathology and ovarian cancer, in young, adults and older women.

Its silent evolution makes its diagnosis difficult, being detected in 60% of the cases in advanced stage. Knowing its high morbidity and mortality is important an early diagnosis for a good treatment; therefore, it is necessary to evaluate the accuracy and usefulness of ovarian cancer screening using transvaginal ultrasound-CA125 that allows therapeutic decision making with greater precision in a timely manner.

**Objective:** To determine the degree of correlation between the results of the transvaginal ultrasonographic study and the CA125 serological marker with the final histopathological examination in patients with associated complications, who underwent surgery at the Police Hospital No. 1.

**Design:** Correlation study.

**Materials and Methods:** We reviewed 245 clinical histories of women surgically treated at the Police Hospital No. 1, between 2006 and 2016, with ovarian tumor pathology, determined by ultrasonography, the CA125 serological marker and the histopathological

report. The complementary variables were analyzed: age group, parity, body mass index, tobacco consumption, family and personal history of ovarian pathology.

A comparative analysis of each diagnostic method was performed and the correlations of the Ca125 variables, the sonographic findings and the histopathological report were estimated using the Pearson correlation coefficient. For these tests, they are set at a significance level of  $P < 0.05$  and a confidence level of 95%. The data was analyzed with the statistical package PSPP.

**Results:** A total of 245 clinical histories of patients with associated pathologies surgically intervened in the Police Hospital No. 1 (179 premenopausal and 66 postmenopausal) were reviewed, in all histopathological cases were available (209 (85.31%) benign; 32 (13.06%) malignant, 4 (1.63%) undetermined) and 241 were included in this analysis, 4 were excluded to report indeterminate stage in histopathologic result.

The model of evaluation of different NEoplasms in the adneX consists in three clinical predictors: age, type of center (oncological or other hospitals), CA125 serum level and six ultrasonographic predictors: maximum diameter of the lesion, proportion of tissue solid, more than 10 lobulations, number of papillary projections, present acoustic shadow and ascites. Using this model, a greater sensitivity of 97.61% (0.97 (95% CI, 0.95-0.99)) and specificity of 84.38% (0.84 (95% CI, 0.71-0.96)) was obtained compared to the single use of Ca125 tumor marker, whose values were 96.67% (0.96

(95% CI, 0.94-0.99)) and 42.62% (0.42 (95% CI, 0.25-0.59) for sensitivity and specificity respectively.

Similar results in the positive predictive value (0.97 (95% CI, 0.95-0.99)) and the negative predictive value (0.84 (95% CI, 0.72-0.97)) being higher in the case of the ADNEX model if we compare with those found in the CA125 (PPV (0.96 (95% CI, 0.93-0.99)) NPV (0.42 (95% CI, 0.30-0.55)).

Using the Pearson coefficient, the correlation index was estimated with the final histopathological result, showing a high correlation for the ADNEX model (0.64,  $P < 0.01\%$ ) and a moderate correlation for the CA125 (0.45,  $P < 0.01\%$ ).

**Conclusion:** Being a linear general model with a correlation index of 0.64 and a level of significance less than 0.01%, we can conclude a highly significant correlation between the histopathological report and the IOTA ADNEX model for adnexal pathology.

**Key words:** ovarian cancer, tumor markers, CA 125, ultrasonography, cancer detection, ADNEX model, IOTA.



## **CAPÍTULO I**

### **I.1. INTRODUCCIÓN**

Las masas ováricas son muy comunes presentándose generalmente de forma asintomática, razón por la cual su diagnóstico suele ser incidental en mujeres que acuden a estudios de imagen por alguna otra razón, o para la investigación de tumores no específicos abdominales o dolor pélvico. Se ha estimado que aproximadamente 10% de las mujeres tienen una operación durante su vida para investigar una masa ovárica. En las mujeres premenopáusicas, los quistes ováricos suelen ser benignos; sin embargo, es importante determinar si se requiere investigación adicional (Melissa Yeoh, 2015).

La incidencia global de quiste ovárico asintomático en una mujer premenopáusica que es maligna es aproximadamente 1: 1000, aumentando a 3: 1000 a la edad de 50 años. El cáncer de ovario es el séptimo cáncer más común entre las mujeres, con 238.719 casos por año (3.6%), con una mortalidad estimada en el 2012 de 151.917 casos por año. Es el tercer cáncer ginecológico más común, después del cáncer del cuello uterino y del cuerpo uterino (Melissa Yeoh, 2015).

La prevalencia del cáncer ovárico exacta es desconocida dada la limitada cantidad de datos publicados y la falta de programas de cribado establecidos para el cáncer de ovario; sin embargo, los estudios han estimado que la incidencia estaría entre 5% y 17% (Mehasseb, Siddiqui y Bryden, 2016). En Ecuador el cáncer de ovario es la sexta neoplasia más frecuente en mujeres. Según datos de GLOBOCAN (2012) en Ecuador

hubo una incidencia de 375 casos en el año 2012, de las cuales murieron 243 mujeres, reportando además una prevalencia de 5 años del 3.3% (1.040 casos). Más recientemente, según la INEC en el 2015, murieron por cáncer de ovario 221 mujeres.

El alto índice de fatalidad del cáncer ovárico puede ser atribuido en parte a sus síntomas vagos e inespecíficos, que generalmente aparecen cuando la enfermedad alcanza estadios avanzados. Desafortunadamente una modalidad de screening eficaz no ha sido identificada y el cáncer de ovario frecuentemente no se detecta hasta las últimas etapas, con una supervivencia general a los 5 años del 44% (Pepin, Del Carmen, Brown, Dizon. 2014).

El examen de ultrasonido con evaluación subjetiva realizada por un examinador experto, se considera la mejor manera de diferenciar las masas anexiales malignas de las benignas antes de la cirugía; Sin embargo, un examinador experto no siempre está disponible. Se han desarrollado varios modelos de predicción basados en ultrasonido y sistemas de puntuación para apoyar el diagnóstico de masas anexiales por parte de examinadores menos experimentados (Van Calster et al. 2014).

El índice de riesgo de malignidad (RMI) es uno de estos sistemas de puntuación, y actualmente es recomendado por muchas guías; Sin embargo, el rendimiento de este modelo es deficiente; Otros modelos, con precisión exacta, incluyen las Reglas Simples (SR) basadas en ultrasonido, el modelo de regresión logística 2 (LR2) y más recientemente se desarrolló el modelo ADNEX, que predice no solo si una masa es maligna, sino también, sugiere el tipo de malignidad entre cuatro tipos de tumores

ováricos malignos: cáncer limítrofe, estadio I, Cáncer estadio II- IV y cáncer metastásico secundario. Este enfoque es novedoso en comparación con las herramientas existentes que solo diferencian entre tumores benignos y malignos (Van Calster et al. 2014).

El modelo de riesgo ADNEX puede ser utilizado para diagnosticar el cáncer de ovario en mujeres que tienen al menos un tumor anexial, ya sea ovárico, paraovárico o tubárico persistente y se considera que requieren cirugía. ADNEX fue desarrollado por médicos y estadísticos del grupo International Ovarian Tumor Analysis (IOTA), y se basa en datos clínicos y de ultrasonido de casi 6.000 mujeres reclutadas en 24 centros en 10 países que incluyen Italia, Bélgica, Suecia, República Checa, Polonia, Francia, Reino Unido, China, España y Canadá (Van Calster et al. 2014).

El marcador sérico CA125 proporciona información útil en las pacientes con diagnóstico conocido de cáncer ovárico, pero en la población general su valor solitario empleado como método de cribado es de uso limitado. Aunque CA125 se ha utilizado clínicamente durante más de 20 años, su uso en algunos entornos todavía está mal definido y el impacto social y emocional de esta prueba en los pacientes es inmenso (Pepin, Del Carmen, Brown y Dizon, 2014).

En el modelo ADNEX se permite realizar cálculos de riesgo sin la información del nivel de suero CA125. El campo es de hecho opcional, pero esto disminuirá la discriminación entre los tumores invasivos en estadio II-IV y los otros subtipos de malignidad. Sin embargo, la omisión de CA-125 tiene poco impacto en la eficiencia para discriminar entre tumores benignos y malignos: el AUC de validación fue de 0,943 con el nivel CA-

125 incluido como predictor y 0,932 sin usar el CA-125 como predictor (Van Calster et al., 2014).

Meys et al. (2017) en su estudio señala que sólo la evaluación subjetiva por un ultrasonografista experto, con un AUC de 0,96 (IC 95%, 0,93-0,98), ha demostrado ser superior al modelo ADNEX ( $P = 0,01$ ) en la diferenciación de tumores malignos y benignos. En conclusión, el modelo ADNEX se puede utilizar como una buena alternativa a la evaluación subjetiva en la estimación del riesgo de malignidad de las masas anexiales.

El manejo de los quistes que no se extirpan quirúrgicamente no está basado en evidencias y a menudo está sujeto a una amplia variación. En ausencia de datos de seguimiento rigurosos, no sabemos cuántos resultados falsos negativos con respecto al cáncer están asociados con estos quistes, o si a veces sufren transformación maligna, sangrado, ruptura o torsión. Debido a que la historia natural de tales masas ováricas no se conoce, muchas masas ováricas son actualmente extirpadas quirúrgicamente en mujeres asintomáticas, incluso si no muestran signos de malignidad (Kaijser, Bourne, Calster, Timmerman, 2015).

El estudio de seguimiento a largo plazo de la fase 5 del IOTA, que comenzó en 2012, es el primer estudio internacional que busca investigar el comportamiento de las masas ováricas con características benignas. Es probable que sus resultados conduzcan a una reducción significativa de las cirugías innecesarias, de la morbilidad asociada en

algunos, y a una mejor intervención dirigida a mujeres con cáncer y aquellas con lesiones que tienen un alto riesgo de convertirse en malignas (Kaijser, et al., 2015).

El estudio de IOTA ha hecho progresos significativos en relación con la clasificación de las masas anexiales, sin embargo, lo que ahora se necesita es saber si estas nuevas herramientas de diagnóstico pueden ayudar a los clínicos a seleccionar pacientes con masas anexiales que son adecuados para el manejo expectante y que funcionarán en todos los entornos de atención de salud (Kaijser, et al., 2015).

## **I.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

La patología tumoral ovárica ocupa el quinto lugar como causa de muerte por cáncer en mujeres (American Cancer Society, 2017). El cáncer ovárico se ubica como el séptimo cáncer más frecuente en las mujeres a nivel global. En el 2012 se presentaron 238.719 casos al año (3,6%) y se estimó una mortalidad de 151,917 casos por año. Es el tercer cáncer ginecológico más común, después del cáncer del cuello uterino y cuerpo uterino. Su incidencia es variable en las diferentes regiones del planeta, siendo mayor en los países del norte y Europa del Este y menos en el sudeste de Asia y África (Fainbaum and Batista, 2017).

El cáncer de ovario es el quinto entre los cánceres más mortales y el más fatal de las neoplasias ginecológicas, representando el 6% de todas las muertes por cáncer en mujeres según Fotopoulou et al. (2016). En Ecuador, durante el 2011, el INEC reportó

una elevada prevalencia nacional de atenciones hospitalarias por patología tumoral benigna (gráfico 10) y cáncer de ovario (gráfico 11).

Destacamos de esta manera la necesidad de desarrollar el presente proyecto investigativo para adquirir conocimiento actual de la patología ovárica y contribuir a la generación de resultados estadísticamente significativos que aportarán a elevar la calidad del servicio de ginecología y patología del hospital, así como la conducta adecuada a seguir con las pacientes atendidas de acuerdo con la evaluación de la neoplasia que presentan.

### **I.3. JUSTIFICACIÓN**

Teniendo en cuenta que las pacientes con patología tumoral ovárica comprenden un cuantioso grupo poblacional que demanda anualmente atención adecuada y oportuna de los servicios de salud a nivel nacional (INEC 2011, gráfico 10 y 11) es importante el análisis de la correlación existente entre los estudios no invasivos prequirúrgicos y el resultado histopatológico final como herramientas para el diagnóstico.

Se carece de estudios previos en el Hospital de la Policía N 1, lugar donde se realizará la presente investigación para establecer la correlación existente en los resultados de la evaluación no invasiva prequirúrgica mediante ultrasonido transvaginal y CA125 con el histopatológico final de las pacientes intervenidas por masas anexiales en el período Enero 2006-Diciembre 2016.

Consideramos nuestro trabajo de relevancia ya que permitirá determinar la efectividad de ambas herramientas como métodos que se complementan para diagnosticar, predecir,

estadificar y evaluar la conducta quirúrgica a seguir, así como el tratamiento terapéutico adecuado, con dichas pacientes. Además, es muy importante determinar si el protocolo utilizado para la misma es efectivo.

La evaluación de la correlación entre estas dos variables nos permitirá definir el nivel de predicción del potencial maligno de las lesiones ováricas y las decisiones terapéuticas que se tomaron en función de este análisis. Dentro de nuestra revisión buscamos establecer la precisión diagnóstica del ultrasonido transvaginal y el marcador serológico CA125 con el método diagnóstico estándar que corresponde al estudio histopatológico final.

## **CAPÍTULO II**

### **II.1. ANATOMÍA DEL OVARIO**

#### **II.1.1 ANATOMÍA MACROSCÓPICA**

Los ovarios son los órganos reproductivos pélvicos y también son responsables de la producción de hormonas sexuales. Son órganos pares pequeños, de forma ovalada y de color grisáceo, con una superficie irregular. El tamaño real de un ovario depende de la edad de la paciente y del estado hormonal; tienen aproximadamente 3-5 cm de longitud y pesan de 5-8gr durante los años fértiles y se vuelven mucho más pequeños y luego atróficos una vez que se produce la menopausia. Están localizados a ambos lados del útero dentro del ligamento ancho debajo de las trompas de Falopio (Miranda y Heuer, 2017).

El ovario se encuentra dentro de la fosa ovárica, un espacio que está limitado por los vasos ilíacos externos, la arteria umbilical obliterada y el uréter. Los ovarios son responsables de alojar y liberar óvulos necesarios para la reproducción. Al nacer, una mujer tiene aproximadamente 1 a 2 millones de óvulos, pero sólo 300 de estos llegarán a madurar y se liberarán con el objetivo de fertilizarlos. Una sección transversal del ovario revela muchas estructuras quísticas que varían en tamaño. Estas estructuras representan folículos ováricos en diferentes etapas de desarrollo y degeneración (Miranda y Heuer, 2017).

### **II.1.1.1. LIGAMENTOS OVÁRICOS**

Varios ligamentos pares sostienen los ovarios. Los ligamentos ováricos conectan el útero y el ovario. La porción posterior del ligamento ancho forma el mesovario, que sostiene el ovario y alberga su suministro arterial y venoso. El ligamento suspensivo del ovario (ligamento pélvico infundibular) une el ovario a la pared pélvica. Esta estructura también contiene la arteria y vena ovárica, así como el suministro de nervios al ovario (Miranda y Heuer, 2017).

### **II.1.1.2. VASOS, NERVIOS Y DRENAJE LINFÁTICO**

La irrigación está derivada de las anastomosis formadas por una rama de la aorta, la rama ovárica de la arteria uterina y la arteria ovárica. Aproximadamente diez ramas arteriales de esta arcada penetran al hilio ovárico y cursan a través de la médula de forma espiral y ramificada. En la unión corticomedular, las arterias y arteriolas medulares forman un plexo del cual surgen las arteriolas corticales rectas, más pequeñas y penetran la corteza de forma radial (Kurman, Hedrick Ellenson y Ronnett, 2014).

Éstas se ramifican y anastomosan formando conjuntos de arcadas vasculares interconectadas que dan origen a redes capilares densas dentro de las capas de la teca de los folículos ováricos (Kurman, et al., 2014).

Las venas dentro del ovario acompañan a las arterias y se vuelven grandes y tortuosas en la médula. Las venas se juntan en el hilio formando un plexo que drena en las ováricas; la ovárica izquierda drena en la renal izquierda y la ovárica derecha drena en la cava

inferior. Todo suministro de nervios a los ovarios corre con la vasculatura a través del ligamento suspensivo del ovario, entrando al ovario en el hilio y se da a través de los plexos ováricos, hipogástricos y aórticos (Kurman, et al., 2014).

Los linfáticos ováricos se originan predominantemente dentro de las capas de la teca de los folículos y atraviesan el estroma ovárico para formar un plexo en el hilio. Los linfáticos eferentes entran en el mesovario y forman el plexo subovárico con ramas desde las trompas de Falopio y el fondo uterino. Dejando el plexo, ellos pasan a lo largo del borde del ligamento infundibulopélvico enredados con las venas ováricas y drenan en los nódulos linfáticos paraaórticos a nivel del polo superior de riñón, sin embargo, también drena a los ilíacos (Kurman, et al., 2014).

## **II.1.2. ANATOMÍA MICROSCÓPICA**

### **II.1.2.1. CORTEZA Y MÉDULA**

Histológicamente, el ovario tiene 2 secciones principales: la corteza externa y la médula interna. Una capa germinal recubre todo el ovario, de células epidérmicas cuboidales.

La corteza es donde los folículos y los ovocitos se encuentran en diversas etapas de desarrollo y degeneración. La corteza está hecha de tejido conectivo y su estroma se compone de fibroblastos en forma de huso que responden a la estimulación hormonal de una manera diferente a la de los otros fibroblastos en el cuerpo.

La médula es donde se encuentra la vasculatura ovárica y es principalmente tejido estromal suelto (Miranda y Heuer, 2017).

### **II.1.3. EMBRIOLOGÍA DEL OVARIO**

Las células germinales primordiales migran desde el saco vitelino a las crestas urogenitales a través del intestino posterior aproximadamente 3 semanas después de la fertilización. En ausencia de región Y determinante del sexo, las células germinales son incorporadas a una masa proliferante de células epiteliales superficiales. Desde el segundo a comienzos del tercer trimestre, esta masa cortical engrosada de células germinales y epiteliales proliferantes se divide en pequeños grupos demarcados por bandas de tejido estromal extendiéndose de la médula a la corteza (Kurman, et al., 2014).

Los pequeños grupos de células germinales y células epiteliales son adicionalmente subdivididas en folículos primordiales compuestos de células germinales individuales rodeados por una capa de células epiteliales, las células granulosa primitivas. Las células intersticiales de Leydig se desarrollan dentro del estroma de la gónada femenina en el segundo trimestre, pero la mayoría de estas células degenera al término. Las pocas encontradas en el hilio ovárico son llamadas células hiliares (Kurman, Hedrick Ellenson y Ronnett, 2014).

### **II.2. EPIDEMIOLOGÍA**

Las masas ováricas son muy comunes, aproximadamente el 10% de las mujeres tienen una operación durante su vida para investigar una masa ovárica. La incidencia general de un quiste ovárico sintomático en una mujer premenopáusica que es maligna es de aproximadamente 1 en 1.000, aumentando a 3 en 1.000 a la edad de 50 años. La

prevalencia exacta es desconocida dada la limitada cantidad de datos publicados y la falta de programas de cribado establecidos para cáncer de ovario (Melissa Yeoh, 2015).

Sin embargo, los estudios han estimado que la incidencia estaría entre 5% y 17% (Mehasseb et al., 2016). El cáncer epitelial de ovario ocurre predominantemente en mujeres postmenopáusicas, alcanzando su máximo en el grupo de edad de 60-64 años (Melissa Yeoh, 2015).

Con 239.000 nuevos casos diagnosticados en 2012, es el quinto entre los cánceres más mortales y el más fatal de las neoplasias ginecológicas, representando el 6% de todas las muertes por cáncer en mujeres según Fotopoulou et al. (2016).

La tasa de incidencia global es de 6,3 por cada 100.000 mujeres, oscilando entre 3,1 casos por cada 100.000 mujeres en Japón y 21 casos por cada 100.000 en Suecia. En todo el mundo, se estima que más de 200.000 mujeres desarrollan cáncer ovárico cada año y alrededor de 100.000 mueren a causa de la enfermedad (Green, García, Ahmed, 2017).

La tasa de mortalidad total en los casos de cáncer ovárico es de 2,9. En otras palabras, es menos frecuente y más mortal, lo cual parece estar relacionado con una menor proporción de pacientes que reciben tratamiento y que sobrevive el primer año después del diagnóstico de cáncer y es probable que se deba a un retraso diagnóstico (Benítez-Capistros Francisco, et al., 2014).

Según datos de GLOBOCAN (2012) en Ecuador hubo una incidencia de 375 casos en el año 2012, de las cuales murieron 243 mujeres, reportando además una prevalencia de 5 años del 3.3% (1.040 casos). Más recientemente, según la INEC en el 2015, murieron por cáncer ovárico 221 mujeres.

Un santo grial en la oncología ginecológica consiste en el desarrollo de un método eficaz para la detección e identificación de la enfermedad en su etapa más temprana y más curable. Desafortunadamente una modalidad de screening eficaz no ha sido identificada y el cáncer ovárico en aproximadamente 70% de las pacientes, no se detecta hasta las últimas etapas y por lo tanto avanzada, con propagación regional o distante y un pronóstico desfavorable (Pepin, Del Carmen, Brown y Dizon, 2014).

En las últimas décadas, pese a los avances en cirugía radical citoreductora y quimioterapia citotóxica, ha ocurrido sólo una mejora marginal en la supervivencia de las mujeres con cáncer ovárico. La supervivencia relativa a los cinco años es del 46% para todas las etapas de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), pero oscila entre el 90% en la Etapa I y el 4% para la Fase IV. Por lo tanto, la atención para el desarrollo de estrategias para detectar malignidad ovárica en una etapa temprana está aumentando, con el fin de mejorar la supervivencia del paciente (Froyman Wouter, et al., 2017).

El tumor seroso de alto grado es el más común (80%). Es preocupante que la supervivencia a largo plazo de cáncer ovárico haya permanecido estática en las últimas décadas en un 30% (Buys et al, 2011). Un estudio realizado en el Reino Unido demostró

que la supervivencia a los 5 años por cáncer ovárico temprano fue de 73%, mientras que en la etapa avanzada fue del 16%. (Feharsal and D Putra, 2016).

### **II.3. ETIOLOGÍA**

Históricamente, las teorías sobre la fisiopatología del cáncer de ovárico incluían el concepto de que comienza con la diferenciación de las células que cubren el ovario. Durante la ovulación, estas células se pueden incorporar al ovario, donde luego proliferan. Se cree que el cáncer de ovárico epitelial surge del epitelio que cubre la fimbria de las trompas de Falopio, o los ovarios, ambos derivados del epitelio celómico en el desarrollo fetal (Green et al., 2017).

Este epitelio celómico también está involucrado en la formación de los conductos de Müller, a partir de estos se desarrollan las trompas, el útero, incluido cuello uterino y la parte superior de la vagina. También se han descrito además 4 subtipos histológicos principales de cáncer de ovárico, que incluyen el subtipo seroso, que son similares al carcinoma que se desarrolla en la trompa de Falopio; el endometriode similar al endometrio; Mucinoso con histología parecida al cuello uterino y Células claras derivada del mesonefros (Green et al., 2017).

El cáncer ovárico generalmente se disemina a las superficies peritoneales y al epiplón. La diseminación puede ocurrir por extensión local, invasión linfática, implantación intraperitoneal, diseminación hematogena o vía transdiafragmática. La diseminación intraperitoneal es la característica más común y reconocida de este cáncer (Green, García, Ahmed, 2017).

Las células malignas pueden implantarse en cualquier región en la cavidad peritoneal, pero es más probable que se implanten en sitios de estasis a lo largo de la circulación del fluido peritoneal como los canales paracólicos, la vejiga, el fondo de saco y la zona diafragmática inferior. Otros sitios comunes son la superficie del Hígado, Mesenterio y serosa del intestino delgado y grueso, Omento, Útero y Nódulos linfáticos paraaórticos y pélvicos (Green, García, Ahmed, 2017).

Estos mecanismos de diseminación representan la razón fundamental para llevar a cabo la estadificación quirúrgica, la cirugía de citorreducción y la administración intraperitoneal de quimioterapia. Por el contrario, la diseminación hematógena es clínicamente inusual al principio del proceso de la enfermedad, aunque no es poco frecuente en pacientes con enfermedad avanzada (Green, García, Ahmed, 2017).

Los tumores epiteliales representan la histología más común y constituyen alrededor del 90% de los casos tumorales ováricos. Otras histologías incluyen los Tumores estromales de cordón sexual, Tumores de células germinales, Carcinoma peritoneal primario, Tumores metastásicos al ovario (Green, García, Ahmed, 2017).

La creciente evidencia sugiere una elevada proporción de carcinomas serosos de alto grado originados en el epitelio distal de la trompa de Falopio o en la unión tubo-peritoneal más que en el epitelio de la superficie ovárica. Se ha encontrado carcinoma intraepitelial seroso o invasivo temprano en hasta 10% de las trompas de Falopio de portadores de la mutación BRCA que se habían sometido a salpingo-ouferectomías bilaterales profilácticas.

Los estudios clínicos, moleculares y genéticos, así como los modelos in vitro y animales, también han respaldado el origen tubárico del carcinoma ovárico seroso de alto grado. Esos hallazgos han llevado a la sugerencia de que la prevención de cáncer ovárico en mujeres seleccionadas de alto riesgo podría lograrse mejor con salpingectomía (Green, García, Ahmed, 2017).

#### **II.4. FACTORES DE RIESGO**

La literatura describe diversos elementos relacionados con el desarrollo de cáncer ovárico entre los que se pueden mencionar:

Edad. Este carcinoma está relacionado con la frecuencia mayor en mujeres posmenopáusicas, pese a que la exposición de los factores de riesgo está presente con más fuerza en mujeres premenopáusicas (Benítez-Capistros Francisco, et al., 2014).

Paridad. La paridad es un factor de riesgo importante. La estirpe epitelial se ve aumentada en mujeres sin hijos e inclusive se menciona relación en aquellas con menarquia temprana o climaterio tardío. Las señoras con algún embarazo tienen un 50% menos riesgo de desarrollar cáncer de ovario comparadas con las mujeres nulígestas. Los embarazos múltiples ofrecen un efecto cada vez más protector. El uso de anticonceptivos orales disminuye significativamente este riesgo (Green et al., 2017).

Estos factores respaldan la idea de un riesgo carcinogénico ovárico relacionado con la ovulación y se han propuesto dos teorías sobre esta relación. La primera postula una ovulación incesante lo que sugiere que el trauma epitelial ovárico repetido causado por

la ruptura folicular y la posterior reparación epitelial da como resultado alteraciones genéticas dentro del epitelio de la superficie. La segunda sobre la gonadotropina propone que la estimulación persistente a los ovarios por las gonadotropinas, junto con los efectos locales de las hormonas endógenas, aumenta la proliferación epitelial superficial y la actividad mitótica posterior (Green et al., 2017).

Por lo tanto, la probabilidad de cáncer ovárico puede estar relacionada con el número de ciclos ovulatorios, y las condiciones que suprimen el ciclo ovulatorio pueden jugar un papel protector. La supresión de la ovulación ha demostrado disminuir la incidencia de cáncer (Green et al., 2017).

Carga hormonal. A nivel ovárico las hormonas luteinizante y foliculoestimulante tienen acción en las células que componen la granulosa y la teca ovárica, interviniendo sobre la multiplicación y muerte celular programada. La constante exposición a gonadotropinas incrementa la posibilidad de desarrollar este carcinoma, como sucede en la menopausia, las terapias estrogénicas y de reemplazo hormonal (Benítez-Capistros Francisco, et al., 2014).

El tratamiento con agentes que inducen la ovulación en mujeres con infertilidad se ha sugerido aumentar la incidencia de la estirpe epitelial, sin embargo, esto no se ha demostrado (Green et al., 2017).

Obesidad. Los depósitos grasos incrementan los niveles estrogénicos; además del aumento en la producción de adipocinas por parte de los lipocitos, que actúan

estimulando o inhibiendo el crecimiento celular (Benítez-Capistros Francisco, et al., 2014).

Cigarrillo. Produce un incremento en la probabilidad de desarrollar carcinoma mucinoso.

Antecedentes familiares. Los antecedentes familiares juegan un papel importante en la génesis de esta patología. En la población general se estima un riesgo de por vida de desarrollar cáncer ovárico del 1.6%. Esto se compara con un riesgo del 4-5% cuando un familiar de primer grado se ve afectado, llegando al 7% cuando 2 familiares se ven afectados. Del 5 al 10% de cánceres de ováricos ocurren en un individuo con antecedentes familiares de la enfermedad (Benítez-Capistros Francisco, et al., 2014).

El cáncer de ovario epitelial hereditario se produce de forma anticipada aproximadamente 10 años más joven, que el cáncer de ovario epitelial no hereditario, pero el pronóstico puede ser algo mejor (Benítez-Capistros Francisco, et al., 2014).

La historia familiar se puede utilizar para definir las mujeres que poseen mayor probabilidad de cáncer de ovario. Una mujer se define como de alto riesgo de cáncer de ovario si posee algún pariente de primer grado afectado por cáncer dentro de una familia con:

- Dos o más individuos con cáncer de ovario, que son parientes de primer grado.
- Una familiar con cáncer de ovario a cualquier edad y una que tiene cáncer de mama diagnosticado con menos de 50 años que son parientes de primer grado.

- Uno de los parientes con cáncer de ovario diagnosticado en cualquier edad y dos con carcinoma de mama diagnosticados antes de los 60 años que están conectados por relaciones de primer grado.
- Tres o más miembros de la familia con cáncer de colon, o dos con cáncer de colon y uno con cáncer de estómago, ovario, endometrio, tracto urinario o intestino delgado en dos generaciones. Uno de estos cánceres debe ser diagnosticado con menos de 50 años y son parientes afectados de primer grado.
- Uno de los individuos con ambos cánceres de mama y ovario (Melasseb et al., 2016).

También se considera que una mujer posee mayor probabilidad de cáncer ovárico si es un portador conocido de mutaciones relevantes del gen del cáncer como BRCA1, BRCA2 y genes de reparación desajustados, si es un pariente de primer grado no probado de un individuo con una mutación genética de cáncer relevante, o es un pariente no probado de segundo grado, mediante un hombre no afectado, de un individuo con una mutación relevante del gen del cáncer (Green, Garcia, Ahmed, 2017).

Cuando la historia familiar es significativa, se debe considerar la referencia de la mujer al servicio de Genética del Cáncer (Melasseb et al., 2016).

Perfil genético. También se considera que una mujer posee mayor probabilidad de cáncer ovárico si es un portador conocido de mutaciones relevantes del gen del cáncer como BRCA1, BRCA2 y genes de reparación desajustados (Green et al., 2017).

Algunas poblaciones tienen una tasa mucho más alta de mutaciones BRCA1 y BRCA2, especialmente los judíos Ashkenazi. En familias con 2 familiares de primer grado que presentan cáncer ovarico epitelial premenopáusico, la probabilidad de que un pariente femenino tenga un gen BRCA1 o BRCA2 afectado es tan alta como 40%. La probabilidad es mucho menor cuando la enfermedad ocurre en parientes posmenopáusicos (Canadian Cancer Society, 2016).

Se identifican claramente al menos dos síndromes de cáncer de ovario hereditario, que implican trastornos de los genes asociados con BRCA1 y BRCA2, o más raramente, genes dentro del complejo del síndrome de Lynch II. El síndrome de cáncer de mama / ovario se asocia con una aparición temprana. La herencia sigue a una transmisión autosómica dominante heredándose de cualquiera de los padres (Green et al., 2017).

Síndrome de Lynch II.- Las familias con síndrome de Lynch II o cáncer colorrectal hereditario sin poliposis se caracterizan por un alto riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, endometrial, de estómago, de intestino delgado, de mama, de páncreas y de ovario. Este síndrome es causado por mutaciones en los genes de reparación del desapareamiento. Se han demostrado mutaciones en los genes de reparación de desapareamiento MSH2, MLH1, PMS1 y PMS2 (Green et al., 2017).

Endometriosis. Estudios demuestran que las pacientes con endometriosis, especialmente si la endometriosis involucra a los ovarios pueden tener un mayor riesgo de desarrollar ciertas estirpes de cáncer de ovarico, incluidos los de células claras y endometrioides,

Se han descrito además algunos factores protectores como la multiparidad y lactancia (50% de riesgo reducido), Píldora anticonceptiva oral combinada y el estado de menopausia (Melissa Yeoh, 2015).

## **II.5. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES DE OVARIO**

La estirpe epitelial representa aproximadamente el 90% de los casos de cáncer ovárico, correspondientes a la gran mayoría de los neoplasmas primarios, otros tipos son los tumores estromales del ovario que incluyen tumores de células germinales, tumores del estroma del cordón sexual y otros tipos más raros (Fainbaum y Batista, 2017).

Aunque se conocen como tumores epiteliales, derivan de la superficie del mesotelio celómico. Hay tres tipos principales de estos tumores: seroso, mucinoso y endometriode, siendo frecuentes también los tumores con componentes mixtos. Otros Subtipos histológicos que también emergen del revestimiento epitelial son los de células claras y tumor de Brenner, ambos con baja frecuencia, que representan 1% a 3% de todos los tumores ováricos (Fainbaum y Batista, 2017). Entre estos grupos de tumores, se distinguen tres categorías de acuerdo con el comportamiento biológico: benigno, limítrofe y maligno (Kurman, Carcangiu, Herrington y Young, 2014).

Las metástasis a la región ovárica son relativamente frecuentes; las fuentes comunes son tumores en el endometrio, la mama, el colon, el estómago y el cuello uterino (Kurman, et al., 2014). En 1961 la FIGO propuso una nueva designación en la clasificación de la patología tumoral ovárica bajo el nombre de Tumores de Malignidad Limítrofe o Carcinoma de Bajo Potencial Maligno, en aquellos tumores que presentaban cambios

morfológicos y comportamientos entre un cistoadenoma y un carcinoma. La WHO aceptó esta terminología en 1973.

Los Cistoadenocarcinomas serosos representan aproximadamente el 40% de todos los tumores ováricos, siendo los tumores malignos más comunes en este órgano. Los tumores mucinosos son menos frecuentes, representando aproximadamente el 25% de todos los neoplasmas ováricos. El tumor endometroide es responsable del 20% de todos los cánceres ováricos y el cistoadenocarcinoma mucinoso representa sólo 10% (Fainbaum y Batista, 2017).

La forma más común de diseminación de células malignas del tumor epitelial es por exfoliación de la superficie de la cápsula del ovario a la cavidad peritoneal, causando implantes peritoneales. La propagación ganglionar linfática es común, y aproximadamente el 10% lo hacen a los para-aorticos (Fainbaum y Batista, 2017).

Tomando en cuenta que la información inherente a patología ovárica es muy amplia y dado que estamos tratando el tema de cáncer ovárico en concreto, nos remitimos a solo nombrar la patología benigna. Los tumores epiteliales benignos se derivan de células que cubren la superficie externa del ovario e incluyen el adenoma seroso, adenoma mucinoso y tumores de Brenner.

Los tumores estromales benignos parten de células del tejido conectivo que mantienen unido al ovario, e incluyen el tecomoma, fibroma, fibrotecoma, tumor de células de Leydig y luteoma estromal. Conocidos también como teratomas maduros o quistes dermoides, los tumores de células germinales benignas parten de células que producen los óvulos.

La mayoría de los tumores benignos de células germinales se desarrollan durante los años reproductivos de la mujer (Canadian Cancer Society, 2016).

### **II.5.1. TUMORES EPITELIALES**

Se originan en células epiteliales, que forman la capa externa del ovario. Los tumores epiteliales malignos se denominan carcinomas ováricos epiteliales. Aproximadamente el 85-90% de cánceres ováricos son carcinomas ováricos epiteliales, razón por la cual se le suele denominar como cáncer de ovario. Estos tumores se encuentran a menudo en señoras mayores de 50 años (Canadian Cancer Society, 2016).

El carcinoma seroso es el tipo más común. Puede ocurrir bilateralmente y puede variar en tamaño. Este cáncer generalmente se diagnostica en una etapa tardía. El carcinoma mucinoso ocurre generalmente en un ovario y puede alcanzar grandes dimensiones. Mayormente los tumores se diagnostican en una etapa temprana. El carcinoma endometriode puede ocurrir bilateralmente y crecer hasta un tamaño grande; entre el 10% y el 40% de las masas tumorales endometrioides se asocian con endometriosis. El tipo de células claras es poco frecuente y aproximadamente el 50% de los casos se asocian con endometriosis (Canadian Cancer Society, 2016).

Los carcinomas mixtos se componen de más de un tipo de célula. Una combinación común es de células claras con el carcinoma endometriode. Ambos tipos de células están en relación con endometriosis. El carcinosarcoma es un tumor raro que se presenta en menos del 1%. Estos tumores crecen rápidamente y suelen ser grandes. El carcinoma indiferenciado se refiere a tumores que están tan mal diferenciados que no pueden

agruparse en ningún tipo de carcinoma epitelial de ovario. (Canadian Cancer Society, 2016).

El modelo dualista propuesto por Shih y Kurman (2014) destaca la heterogeneidad del cáncer ovárico e implica que el cribado con ultrasonido no será eficaz en la detección de todos los tipos de carcinoma ovárico. En tumores tipo I se incluyen el seroso de bajo grado, el endometrioides de bajo grado, el de células claras y el mucinoso, son de crecimiento lento y alcanzan un tamaño grande mientras todavía están confinados al ovario, por lo tanto, pueden ser detectados tempranamente por US transvaginal. Lamentablemente, estas lesiones constituyen sólo el 25% de cánceres ováricos y representan sólo aproximadamente el 10% de las muertes por cáncer de ovario (Froyman et al., 2017).

Por otro lado, en tumores tipo II que incluyen los carcinomas serosos e indiferenciados de alto grado y carcinosarcomas (raro) representan el 75% de todos los carcinomas ováricos y son responsables del 90% de las muertes por cáncer ovárico. Estos tumores casi nunca están confinados al ovario en el momento del diagnóstico, lo que hace que su diagnóstico en un momento temprano en la evolución de esta patología sea desafiante (Froyman et al., 2017).

Para permitir la detección en este tipo agresivo de cáncer ovárico, hay una búsqueda continua de biomarcadores sensibles expresados tempranamente en la carcinogénesis ovárica. Más recientemente, hay un interés creciente en el uso de la proclamación genómica como un candidato potencial para la detección de masas ováricas malignas.

Otras investigaciones deberían explorar si los métodos IOTA pueden servir como una prueba de segunda etapa en un programa de detección para evitar una cirugía innecesaria sin retrasar un diagnóstico (Froyman et al., 2017).

#### **II.5.1.1. CARCINOMAS TIPO I**

Son generalmente tumores indolentes, de crecimiento lento, alcanzan un tamaño grande mientras todavía están confinados al ovario y, por lo tanto, pueden ser detectados tempranamente por ecografía transvaginal. Sus lesiones precursoras en el ovario han sido descritas (Koshiyama, Noriomi, Matsumura y Konishi, 2017).

##### **II.5.1.1.1. CARCINOMA ENDOMETROIDE Y CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS**

Se cree que surgen de la endometriosis del ovario. Patológicamente, la coexistencia de carcinoma ovárico y endometriosis se observa con frecuencia; en estos casos la endometriosis se llama endometriosis atípica, una lesión putativa precursora. Se cree que el quiste endometrial está asociado con el desarrollo del cáncer mediante la inducción de estrés oxidativo persistente (Koshiyama, et al., 2017).

Las células epiteliales en el quiste están expuestas al estrés oxidativo y a la hipoxia, y, por lo tanto, están sujetos a mayores daños celulares y del ADN, tienen una reparación del ADN menos eficiente y se transforman fácilmente. Las variantes endometrioide y de células claras suelen presentar invasión local, enfermedad retroperitoneal y metástasis hepáticas (Koshiyama, et al., 2017).

El carcinoma endometroide es el segundo tipo más frecuente de los carcinomas epiteliales y constituye un 10 al 15% de éstos. Alrededor del 15% presentan carcinoma de endometrio sincrónico. Los carcinomas endometrioides pueden mostrar una variedad de patrones, en los cuales un patrón adenofibromatoso y metaplasia escamosa están entre las características endometrioides confirmatorias (Fotopoulou et al., 2017).

El subtipo más frecuentemente asociado con endometriosis pélvica, hipercalcemia paraneoplásica y tromboembolismo venoso es el de células claras. El tumor se compone de células claras o tipo clavo (hobnail) dispuestas en patrones papilares, glandulares o sólidos en un estroma hialino. Las células son típicamente de tipo WT1- / p53 y muestran tinción con napsina A. Muchas veces carecen de expresión de receptores de estrógenos y progesterona. El carcinoma ovárico de células claras se maneja de manera idéntica al cáncer seroso de alto grado, pero es menos sensible a quimioterapia que los subtipos histológicos serosos y endometrioides (Fotopoulou et al., 2017).

Las mutaciones somáticas en el gen supresor de tumor ARID1A se han identificado con frecuencia en este tipo de carcinoma. El BAF250a codificado por ARID1A es un miembro del complejo SWItch / sacarosa no fermentable (SWI / SNF). Recientemente se demostró que los carcinomas de células claras que exhiben una pérdida en las subunidades del complejo SWI / SNF muestran comportamientos agresivos y mal pronóstico (Fotopoulou et al., 2017).

### **II.5.1.1.2. CARCINOMA MUCINOSO**

Los verdaderos tumores mucinosos avanzados de origen ovárico primario son raros y las estrategias de tratamiento eficaces son limitadas. Se deben excluir las metástasis ováricas de tumores mucinosos primarios de otros órganos como el tracto Gastrointestinal. Se cree que un subconjunto de carcinomas mucinosos se desarrolla en asociación con teratomas benignos ováricos; Sin embargo, en su mayoría no muestran ningún componente teratomatoso (Fotopoulou et al., 2017).

En ocasiones se han observado transiciones morfológicas desde el cistoadenoma hasta un tumor limítrofe mucinoso, un carcinoma intraepitelial o un carcinoma invasivo. La histología mucinosa representa del 3 al 5% de todos los carcinomas ováricos. Generalmente se limitan al ovario en la presentación, son grandes y muestran continuas características arquitectónicas, incluyendo las zonas benignas, fronterizas y malignas (Fotopoulou et al., 2017).

Frecuentemente se observan patrones confluentes y expansivos de invasión, pero cuando existe un patrón infiltrativo, el patólogo debe estar alerta ante la probabilidad de un carcinoma metastásico de otro sitio. El carcinoma mucinoso invasivo con un patrón infiltrativo tiene un curso más agresivo que el carcinoma mucinoso con un patrón expansivo. Los carcinomas mucinosos del ovario generalmente exhiben un inmunoperfil CK7 + / CK20- / CDX2- (Fotopoulou et al., 2017).

Las masas ováricas metastásicos de origen apendicular pueden tener características morfológicas de tumores limítrofes mucinosos y el encontrar mucina disecante en la

cavidad peritoneal favorece este diagnóstico. Raramente pueden surgir de un teratoma ovárico. La cirugía con estadificación peritoneal adecuada es el tratamiento estándar para la mayoría de las masas mucinosas ováricas primarias. La cirugía de conservación de la fertilidad debe ser considerada en mujeres jóvenes con enfermedad unilateral. El manejo de tumores mucinosos de ovario avanzado es un desafío, ya que no son particularmente sensibles a la quimioterapia (Fotopoulou et al., 2017).

Una frecuencia creciente de las mutaciones KRAS en los codones 12 y 13 se ha informado en cistoadenomas, tumor limítrofe mucinoso y carcinomas mucinosos. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de la secuencia mucina- adenoma-carcinoma y la opinión de que los carcinomas mucinosos se pueden desarrollar de forma escalonada a partir de los cistoadenomas mucinosos y tumor limítrofe mucinoso (Koshiyama, Noriomi, Matsumura y Konishi, 2017).

#### **II.5.1.1.3. CARCINOMA SEROSO DE BAJO GRADO**

Son carcinomas muy raros, constituyen aproximadamente el 5% de todos los casos, genéticamente estables y se caracterizan por su bajo número de mutaciones genéticas; por lo tanto, se desarrollan lentamente de los precursores y se comportan de manera indolente. También se cree que crecen de una manera escalonada desde el cistoadenoma seroso benigno a los tumores serosos limítrofes, y luego al carcinoma seroso de bajo grado (Fotopoulou et al., 2017).

Una de las teorías es que se derivaron de las inclusiones epiteliales vasculares que han sufrido una metaplasia Mülleriana. La exposición de las células mesoteliales al

microambiente del estroma ovárico puede resultar en la transformación al epitelio Mülleriano (Fotopoulou et al., 2017).

Otra teoría es que los tumores serosos pueden derivarse de un sistema Mülleriano secundario, que surgen de los restos embriológicos de los conductos proximales de Müller. Sin embargo, una nueva teoría postula que este tipo de carcinoma seroso puede derivarse de la trompa de Falopio. La premisa es que las células epiteliales tubulares pueden implantarse en el epitelio de la superficie ovárica, seguido por la formación de quistes de inclusión y el carcinoma seroso transformante (Fotopoulou et al., 2017).

Ocurre en las mujeres más jóvenes y se caracteriza por una población uniforme de células dispuestas típicamente en grupos papilares y mostrando escasa actividad mitótica. Ni la necrosis ni la mutación P53 son características de este tipo de tumor. La cirugía es el tratamiento más eficaz, debido además a que tiene una tasa de respuesta más baja a la quimioterapia que el carcinoma seroso de alto grado (Fotopoulou et al., 2017).

Se observa una tasa de respuesta del 25% con un régimen de platino-taxano y dada la falta de un régimen de quimioterapia alternativo superior, esto se puede ofrecer en pacientes con enfermedad avanzada (Fotopoulou et al., 2017).

### **II.5.1.2. CARCINOMAS DE TIPO II**

Son neoplasias clínicamente agresivas y pueden desarrollarse de novo a partir del epitelio superficial de las trompas u ovarios (Koshiyama, Noriomi, Matsumura y Konishi, 2017).

#### **II.5.1.2.1. CARCINOMA SEROSO DE ALTO GRADO**

Representan el 68% de cánceres ováricos y tienen el peor pronóstico, ya que generalmente se diagnostican en estadio avanzado. Muestran transmutaciones en TP53 el 80% de las veces y tienen un índice de proliferación de Ki67 alto (50% -75%). Las mutaciones en los genes BRCA están asociadas con el 90% de alto grado hereditarios (Koshiyama, et al., 2017).

Recientemente, los análisis de los datos de microarrays de expresión génica del proyecto Atlas del genoma del cáncer, han revelado que el carcinoma seroso de alto grado puede clasificarse en alguno de los cuatro subtipos de expresión génica: mesenquimatoso, inmunorreactivo, proliferativo y diferenciado. Se informó que la supervivencia global fue peor en el grupo de transición mesenquimal ( $p < 0,001$ ). La expresión del factor de crecimiento endotelial vascular VEGF inhibe la inmunidad tumoral a través de la acumulación de células supresoras derivadas de mieloides, y contribuye a un mal pronóstico (Koshiyama, et al., 2017).

Las células del hilio ovárico han demostrado un mayor potencial de transformación después de la inactivación de los genes supresores del tumor de transformación

relacionados con la proteína 53 (Trp53) y retinoblastoma 1 (Rb1) en ratones. Estas células madre también pueden ser el origen del carcinoma seroso de alto grado (Green et al., 2017).

### **II.5.2. TUMORES DE BAJO POTENCIAL MALIGNO**

También llamados tumores limítrofes, son una variedad distinta de carcinoma ovárico epitelial que se comportan de una manera mucho menos agresiva y tienen un pronóstico más favorable. Comprenden aproximadamente el 20% de las masas ováricas malignas. La edad media de diagnóstico es más joven que la del carcinoma ovárico epitelial invasivo, aproximadamente a los 48 años. Dentro de esta categoría se incluyen los tumores serosos, tumores mucinosos (tipo gastrointestinal o de tipo endocervical), tumores endometrioides, tumores de células claras y tumores de células transicionales o tumor de Brenner (Ovarian Cancer Society, 2016).

Estos tumores se clasifican de forma idéntica al cáncer ovárico epitelial, utilizando el sistema FIGO. Sin embargo, a diferencia del cáncer de ovario epitelial, en su mayoría los tumores se identifican en etapa I, con una distribución de la siguiente manera: Etapa IA: 51%, Etapa IB: 6%, Etapa IC: 18%, Etapas II-III: 15% y Etapa IV: 2% (Green et al., 2017).

### **II.5.3. TUMORES MALIGNOS DE CÉLULAS GERMINALES**

Estos tumores representan el 2% -3% de todos los cánceres ováricos. Por lo general, se desarrollan en mujeres jóvenes en su adolescencia hasta los 20 años. En este grupo se

incluyen el disgerminoma, el tumor del seno endodérmico, el teratoma maligno, el carcinoma embrionario y el coriocarcinoma; se presume su origen en las células germinales primitivas en la gónada embrionaria. Los tumores malignos de células germinales del ovario son mucho más raros que los de los testículos, y gran parte del desarrollo del enfoque de manejo se ha basado en la experiencia con los tumores malignos masculinos (Green et al., 2017).

Las características comunes de este tipo de masas incluyen un crecimiento rápido, una predilección por la diseminación linfática, mezclas frecuentes de tipos de tumores y un patrón predominantemente unilateral de afectación ovárica, a excepción del disgerminoma. Son mucho más comunes en mujeres jóvenes, pero ocasionalmente ocurren en bebés y mujeres mayores. Muchos producen marcadores tumorales que se pueden medir en la sangre y luego se usan para controlar su respuesta con el tratamiento y planificar el seguimiento (Green et al., 2017).

Los tumores del seno endodérmico secretan alfa-fetoproteína, el coriocarcinoma y los disgerminomas ocasionalmente secretan bHCG. El disgerminoma puede secretar lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina placentaria (Green et al., 2017).

No se han establecido factores relacionados con la etiología, además de una mayor incidencia asociada con las gónadas disgenéticas. Aunque pueden ser asintomáticos y estar presentes como una masa palpable, muchos pacientes presentan dolor abdominal. La masa puede provocar dolor agudo debido a torsión, ruptura o hemorragia, y las

pacientes pueden tener distensión abdominal, sangrado vaginal o fiebre. La mayoría están en estadio I al diagnóstico y confinados al ovario (Green et al., 2017).

### **II.5.3.1. DISGERMINOMA**

El disgerminoma es un tumor raro, sin embargo, es el tumor maligno más común de origen germinal, representando el 3-5% de todas las neoplasias ováricas y son tumores de bajo grado. El 90% ocurre en menores de 30 años, y el 75% entre 20 y 30 años. Los disgerminomas son bilaterales en 10-35% de los casos, el 5% ocurre en pacientes fenotípicamente mujeres, con gónadas anormales. Pueden tener un cariotipo 46XY con disgenesia gonadal pura o síndrome de insensibilidad a los andrógenos, o pueden tener un cariotipo 45X, 46XY con disgenesia gonadal mixta (Green et al., 2017).

Los disgerminomas pueden ser grandes y generalmente sólidos, con una superficie externa lisa y un color carnosos rosado dentro. La mayoría están confinados al ovario en el momento del diagnóstico, pero aproximadamente el 25% de los disgerminomas en el estadio I tienen metástasis a los ganglios linfáticos (Green et al., 2017).

### **II.5.3.2. TERATOMA QUÍSTICO**

Los teratomas son tumores comúnmente compuestos de múltiples tipos de células derivadas de una o más de las 3 capas germinales. La nomenclatura inconsistente a menudo confunde las discusiones de varios subtipos de teratomas. La palabra se deriva del griego teras, que significa monstruo, que Virchow le acuñó en 1863. Los teratomas varían desde lesiones quísticas benignas, bien diferenciadas (maduro) hasta aquellas

sólidas y malignas (inmaduro). Además, los teratomas pueden ser monodérmicos y altamente especializados. En raras ocasiones los teratomas maduros, experimentan una transformación maligna (Green et al., 2017).

En 1831, Leblanc le asignó el término quiste dermoide en la literatura veterinaria cuando eliminó una lesión que se asemejaba a la piel en la base del cráneo de un caballo. Tanto dermoide como teratoma, son términos que permanecen en uso general y, a menudo, se usan indistintamente. Para aquellos que continúan haciendo una distinción, los dermoides son tumores que mantienen arreglos bastante ordenados, con tejidos ectodérmicos y mesodérmicos bien diferenciados que rodean los componentes endodérmicos (Green et al., 2017).

Los teratomas específicamente sólidos, están esencialmente desprovistos de organización; por lo tanto, la presencia de un cierto grado de organización, un alto grado de diferenciación celular y una estructura quística diferencia a los dermoides de los teratomas (Green et al., 2017).

### **II.5.3.3. TERATOMA INMADURO**

Los teratomas inmaduros están formados por células carcinogénicas similares a las células de un embrión en desarrollo. Son poco frecuentes, representando aproximadamente el 3% de todos los teratomas. Los teratomas inmaduros se encuentran con mayor frecuencia en niñas menores de 18 años. Este es el segundo tumor maligno de origen germinal en frecuencia. Ocurre principalmente en mujeres de 10 a 20 años, pero

puede ocurrir después de la menopausia. El tumor se disemina más comúnmente a las superficies peritoneales (Canadian Cancer Society, 2016).

#### **II.5.3.4. OTROS TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES**

El tumor del seno endodérmico ocurre a una edad promedio de 18 años, y un tercio ocurre antes de la pubertad, son tumores de alto grado, se desarrollan en un ovario y generalmente son grandes. El carcinoma embrionario, el poliembrioma y el coriocarcinoma son extremadamente raros (Green et al., 2017).

#### **II.5.4. TUMORES ESTROMALES DE CORDÓN SEXUAL**

Estos tumores se desarrollan en las células de los tejidos del estroma que sostienen el ovario y producen hormonas sexuales. Comprenden menos del 5% de los tumores de ovario, la mayoría son de bajo grado y constituyen alrededor del 7% de los tumores ováricos malignos. Usualmente se diagnostican en mujeres menores de 40 años de edad, y muchos ocurren en adolescentes y mujeres jóvenes (Canadian Cancer Society, 2016).

Estos incluyen tumores que se originan en los cordones sexuales; células de la granulosa; células de Sertoli; y el estroma especializado de la cresta genital, la teca y células de Leydig. Aunque los tumores de células de la granulosa son malignos y los tumores de células de Sertoli-Leydig algo menos, se comportan de una forma mucho menos maligna que los cánceres de ovario epiteliales (Green et al., 2017). Los tumores benignos en el grupo incluyen tecoma y fibroma.

Los que tienen origen en células de la granulosa y los puros de células de Sertoli generalmente secretan estrógenos, mientras que los de células de Leydig y los combinados de Sertoli-Leydig a menudo secretan andrógenos (Green et al., 2017).

#### **II.5.4.1. TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA**

Es el tumor estromal del cordón sexual maligno más común. El 90% se encuentran en estadio I a su diagnóstico. Este tumor representa el 90% de todas las masas ováricas estromales y aproximadamente el 2% de todas las masas ováricas. Se divide en el subtipo adulto, que constituye el 95% y el juvenil en un 5%. El subtipo juvenil es una variante rara vez maligna, a menudo se presenta en niñas con pubertad precoz isosexual. El tumor generalmente es unilateral, está confinado al ovario y puede tratarse con cirugía (Green et al., 2017).

Pueden ocurrir a cualquier edad, con una edad promedio de 50 años. Debido a la secreción de estrógeno, las características de presentación dependen de la edad del paciente. Las niñas prepúberes suelen presentar un desarrollo sexual precoz, las mujeres en edad fértil tienen períodos abundantes o irregulares, y las mujeres posmenopáusicas pueden tener hemorragia posmenopáusica. En todas las edades, el tumor puede presentar dolor abdominal agudo debido a una ruptura o hemorragia (Green et al., 2017).

Al corte se puede evidenciar una superficie gris-blanca o amarilla, dependiendo del contenido de lípidos. La necrosis y la hemorragia a menudo están presentes, con compartimentos quísticos llenos de sangre líquida o coagulada. Las características

microscópicas son células de la granulosa en una amplia variedad de patrones, y los cuerpos característicos de Call-Exner pueden estar presentes (Green et al., 2017).

#### **II.5.4.2. TUMOR DE CÉLULAS DE SERTOLI-LEYDIG**

También se los conoce como Androblastomas y son tumores raros, representan menos del 1% de todas las masas tumorales ováricas. Pueden contener solamente células de Sertoli o células de Sertoli y Leydig. Son una forma de malignidad de bajo grado que típicamente produce andrógenos y rara vez estrógenos (Green et al., 2017).

Según Canadian Cancer Society (2017), los tumores puros de Sertoli se diagnostican generalmente en pacientes jóvenes y los tumores mixtos Sertoli-Leydig tienden a ocurrir durante la segunda década de la vida. Estos tumores pueden hacer que una mujer desarrolle características masculinas, como el vello facial y una voz más profunda.

#### **II.5.5. OTROS TUMORES RAROS**

Un tipo raro de carcinoma es el de células pequeñas que ocurre en mujeres de 2 a 46 años, a menudo se asocia con hipercalcemia. La forma más común de sarcoma ovárico es el sarcoma mesodérmico mixto o carcinosarcoma (Green et al., 2017).

Los tumores metastásicos del ovario surgen de la extensión directa y la diseminación dentro del torrente sanguíneo o del sistema linfático o dentro de la cavidad peritoneal. Los sitios de origen incluyen el endometrio, cérvix y sitios no ginecológicos como mama, colon y estómago. El tumor clásico de Krukenberg se refiere a la ampliación

bilateral en los ovarios a partir de metástasis de un carcinoma en anillo de sello del estómago (Green et al., 2017).

### **II.5.5.1. CARCINOSARCOMA**

El carcinosarcoma es una neoplasia ginecológica rara que puede aparecer en cualquier región del tracto ginecológico y que representa del 1 al 3% de los cánceres ováricos. Pertenece a la categoría de tumores müllerianos mixtos, siendo los componentes epiteliales y mesenquimatosos malignos. Anteriormente se les llamaba tumores malignos Müllerianos mixtos. Los recientes hallazgos inmunohistoquímicos y moleculares apoyan la hipótesis de que los carcinosarcomas ginecológicos representan carcinomas metaplásicos (Fotopoulou et al., 2017).

Las líneas celulares establecidas a partir de carcinosarcomas son capaces de diferenciarse en componentes epiteliales, mesenquimatosos, o de forma combinada entre ambos. Los patrones de clonalidad, el análisis genómico y estudios de pérdida de heterozigosidad han demostrado que los componentes carcinomatosos y sarcomatosos de estos tumores comparten alteraciones genéticas comunes, incluyendo la expresión p53 aberrante y ocasionalmente la mutación germinal del BRCA2 (Fotopoulou et al., 2017).

La transformación de un carcinoma en un sarcoma en estos tumores puede representar una transdiferenciación, como se ve en los fenómenos de transición epitelial a mesenquimal. En general, el pronóstico para el carcinosarcoma es peor que para el carcinoma ovárico de alto grado de una fase FIGO similar. Aproximadamente el 90% presentan una enfermedad avanzada (Fotopoulou et al., 2017).

## **II.6. CUADRO CLÍNICO**

El cáncer ovárico anteriormente se consideraba un asesino silencioso, ahora se reconoce que los pacientes con esta patología sufren de una serie de síntomas inespecíficos. Estos incluyen distensión abdominal persistente o hinchazón abdominal, sensación de llenura rápida o pérdida de apetito, dolor pélvico / abdominal, aumento de la urgencia y frecuencia urinaria, pérdida de peso inexplicable, fatiga o cambios en el hábito intestinal de forma persistente o frecuente. Estos síntomas son muy comunes, en promedio, una de cada dos mujeres entre las edades de 45 y 74 años se presenta una vez al año a su médico general con estos síntomas (Sundar et al., 2016).

Los desafíos diagnósticos son considerables dada la baja incidencia de cáncer ovárico, considerando que un médico de cabecera, en promedio ve a una mujer con cáncer ovárico, una vez cada 3-5 años; además los síntomas representan un bajo VPP, ya que aproximadamente sólo 1 en 400 a 600 pacientes con síntomas tendrá cáncer de ovárico. Desafortunadamente, las pacientes con cáncer ovárico se presentan al médico con síntomas tres o más veces antes del diagnóstico (Sundar et al., 2016).

El Reino Unido introdujo pruebas en pacientes que acuden por síntomas imprecisos relacionados con cáncer de ovárico en 2011. Las directrices del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE) recomiendan pruebas secuenciales con suero CA125 seguido de ecografía pélvica en mujeres, particularmente si tienen 50 años o más, que se presentan a la atención primaria con los síntomas inespecíficos mencionados

previamente. Sin embargo, las pautas de NICE no especifican el tipo de anomalías de ultrasonido que deberían provocar la derivación (Sundar et al., 2016).

Las pruebas actuales tienen una sensibilidad limitada con CA125 elevándose solo en 40 a 50% de las mujeres en etapa 1 en estudios de detección y prequirúrgicos. Una encuesta de NICE en 258 médicos informó que la mayoría remitiría a las pacientes sobre la base de CA125 elevado, incluso si el ultrasonido es normal. Una auditoría reciente reveló que la mayoría de las derivaciones, aproximadamente el 90%, por sospecha de cáncer ovárico no siguió las pautas. Dos tercios de las mujeres remitidas fueron premenopáusicas (Sundar et al., 2016).

El programa de salud del NICE, encargó al estudio ROCKETS (Redefiniendo Puntuaciones de Precisión en Pruebas de Cáncer Ovárico) desde el 1 de octubre de 2014 al 30 de septiembre de 2018, que busca identificar, refinar y validar los modelos de predicción de riesgo que estiman la probabilidad de tener cáncer ovárico en mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas con síntomas, en atención primaria y secundaria (Sundar et al., 2016).

Este es un ensayo de diagnóstico y no uno de detección, ya que las mujeres son sintomáticas y derivadas para su manejo, donde se decidirá su tratamiento conservador o quirúrgico. Por lo tanto, no se contará siempre con resultado histopatológico. Reclutará 2.450 mujeres sintomáticas premenopáusicas y posmenopáusicas con edades entre 16 y 90 años, durante 23 meses, el reclutamiento comenzó en junio de 2015 (Sundar et al., 2016).

Las pacientes son seleccionadas para recibir cirugía o manejo conservador basado en el RMI para mujeres posmenopáusicas, utilizando un umbral de 250, ya que este es el estándar actual de atención en el Reino Unido; o según la práctica de la unidad local en mujeres premenopáusicas. Los datos de los resultados se recogerán de los informes de histología en mujeres sometidas a cirugía o biopsia y de un seguimiento de más de 12 meses de las realizadas de forma conservadora (Sundar et al., 2016).

La colaboración IOTA estableció estudios multicéntricos sobre grandes cohortes de pacientes que presentaban una masa anexial. La base de datos IOTA ha permitido probar modelos de predicción realizados previamente y desarrollar y validar nuevos modelos de predicción y reglas para caracterizar la patología ovárica previa a la cirugía. Las pacientes con más de 120 días de retraso entre el registro IOTA inicial y la cirugía necesitarán repetir el análisis IOTA antes de la cirugía (Sundar et al., 2016).

Las participantes que ingresen al estudio completarán un cuestionario de síntomas y un cuestionario de ansiedad. Los ultrasonógrafos registrarán las variables de USN y lo puntuarán usando las reglas simples de IOTA y los modelos ADNEX. Las participantes donarán una muestra de sangre para la evaluación de biomarcadores. Los ecografistas se someterán a un curso presencial de capacitación de IOTA proporcionado como parte de su participación en la prueba y los sitios se comprometerán a someterse a un control de calidad durante la prueba ROCKETS (Sundar et al., 2016).

Según Sundar et al. (2016) en mujeres posmenopáusicas se supone que el rendimiento de RMI en el umbral 250 es 70% sensible y 90% específico. Se requerirán 1.400

participantes para detectar un aumento en la sensibilidad del 10% (hasta 80%) y en la especificidad de 5% (hasta 95%). Para mujeres premenopáusicas se supone que el rendimiento de RMI tiene una sensibilidad del 72% y una especificidad del 46%. Se requerirán 1.050 mujeres para detectar un aumento en la sensibilidad del 10% (hasta el 82%) y en una especificidad del 10% (hasta el 56%).

Por lo tanto, se anticipa el reclutamiento de 2.450 participantes dentro de los 23 meses, con un mínimo de 12 meses de seguimiento desde el último participante que ingresó al estudio (Sundar et al., 2016).

## **II.7. DIAGNÓSTICO**

La detección se define como la aplicación de una prueba o una combinación de pruebas a una población asintomática de riesgo para detectar una enfermedad en una etapa más temprana y más curable. En el 2011, el programa de detección de próstata, pulmón, colorrectal y cáncer ovárico (PLCO) en Estados Unidos reveló que el cribado anual con CA125 / USN transvaginal no redujo notablemente la mortalidad por cáncer ovárico. Si bien este hallazgo sugiere que no es posible detectarlo en una etapa más temprana, es posible cuestionar la validez de estos datos (Koshiyama, Noriomi, Matsumura y Konishi, 2017).

Para la población general, actualmente no hay ninguna guía nacional o internacional para la detección del cáncer ovárico. Hasta el día de hoy ninguna investigación ha demostrado tener una sensibilidad y una especificidad adecuadas como prueba de cribado adecuada. Una lesión precursora aún no ha sido identificada. Para el diagnóstico

del tumor ovárico es necesario evaluar historia clínica, examen físico, USN transvaginal, y especialmente en posmenopáusicas la determinación de CA125 (Yeoh 2014).

Debe tomarse una historia médica completa de la mujer con atención específica a factores de riesgo o protectores para malignidad ovárica, síntomas sugestivos de malignidad ovárica y antecedentes personales y familiares de cáncer de ovario, intestino o de mama. Los síntomas asociados con el cáncer de ovario, particularmente cuando están presentes durante más de un año y ocurren más de 12 veces al mes, aunque son inespecíficos, siempre hay que tomarlos en cuenta (Fotopoulou et al., 2016).

Estos incluyen distensión abdominal persistente o hinchazón abdominal, sensación de llenura rápida y pérdida de apetito, dolor pélvico / abdominal, aumento de la urgencia y o frecuencia urinaria, pérdida de peso inexplicable, fatiga o cambios en el hábito intestinal de forma persistente o frecuente (Fotopoulou et al., 2016).

En mujeres premenopáusicas los síntomas sugestivos de endometriosis deben considerarse específicamente junto con cualquier síntoma que sugiera una posible malignidad ovárica. Se deben realizar pruebas apropiadas en cualquier mujer posmenopáusica que haya desarrollado síntomas en los últimos 12 meses que sugieran síndrome de colon irritable, particularmente en mujeres mayores de 50 años o en aquellas con antecedentes familiares significativos (Mehasseb, Siddiqui and Bryden, 2016).

Los hallazgos físicos son poco frecuentes en la enfermedad temprana. Los pacientes con una enfermedad más avanzada pueden presentar masa ovárica o pélvica, ascitis, derrame

pleural o masa abdominal u obstrucción intestinal. La presencia de cáncer de ovario avanzado frecuentemente se sospecha por motivos clínicos, pero puede confirmarse solo mediante la extirpación de los ovarios o, cuando la enfermedad está avanzada, mediante muestras de tejido o líquido ascítico (Green et al., 2017).

Un examen físico completo de la mujer es esencial y debe incluir índice de masa corporal, examen abdominal para detectar ascitis y caracterizar cualquier masa palpable, un examen vaginal y la presencia de linfadenopatía local. Aunque el examen físico tiene escasa sensibilidad del 15 al 51% en la detección de las masas ováricas, su importancia radica en la evaluación de cualquier masa palpable, movilidad, nodularidad y ascitis (Mehasseb, Siddiqui and Bryden, 2016).

Los exámenes pélvicos, incluido un examen rectal, incluso bajo anestesia, han demostrado una capacidad limitada para identificar una masa anexial, especialmente con el aumento del IMC mayor de 30. Sin embargo, las características más asociadas con una malignidad anexial incluyen una masa irregular de consistencia sólida, fija, nodular o bilateral, o está asociada con ascitis. Las mujeres posmenopáusicas deben ser urgentemente referidas a servicios especializados si el examen físico identifica ascitis y una masa pélvica o abdominal (Mehasseb et al., 2016).

En la presentación aguda con dolor debe considerarse el diagnóstico de accidente del quiste ovárico como una torsión, ruptura y hemorragia. Aunque el examen clínico tiene escasa sensibilidad en la detección de las masas ováricas, su importancia reside en la

evaluación de la sensibilidad a la masa, la movilidad, la nodularidad y la ascitis (Kaloo, Khazali, Hoy y Sadoon, 2011).

La caracterización de las masas ováricas permite que los pacientes con malignidad se clasifiquen apropiadamente para el tratamiento por oncólogos ginecológicos subespecialistas, lo que ha demostrado optimizar el cuidado y mejorar la supervivencia. Además, clasificar correctamente las masas benignas facilita la selección de pacientes con patología ovárica que pueden no requerir intervención o ser adecuados para cirugía de acceso mínimo si se requiere intervención (Sayasneh, Ekechi, Ferrara, Kaijser, Stalder, Sur, Timmerman and Bourne, 2016).

Sin embargo, predecir si una masa es benigna o maligna no es la única información clínicamente relevante que necesitamos saber antes de decidir sobre el tratamiento apropiado. Conocer la histología específica de una masa es cada vez más importante a medida que las opciones de manejo se adaptan más al paciente individual (Sayasneh et al., 2016)

Por ejemplo, la predicción de un tumor limítrofe mucinoso da la oportunidad para la cirugía de conservación de fertilidad, y resaltaré la necesidad de una evaluación gastrointestinal adicional. En la enfermedad benigna, la predicción de la presencia de un endometrioma y la posible endometriosis profundamente infiltrante es importante cuando se considera tanto quién debe realizar como la extensión de la cirugía. Muchas masas también tienen características que permiten un diagnóstico fiable de la patología específica de una masa particular a realizar (Sayasneh et al., 2016).

La ACOG y la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá tienen pautas para manejar a las mujeres premenopáusicas. Consideran las siguientes características sospechosas de malignidad ovárica y su presencia justificaría la derivación a un oncólogo ginecológico: suero CA125 mayor a 200 U/ml, ascitis, evidencia de metástasis abdominal o distante, un familiar de primer grado con cáncer de mama o de ovario. En el estudio más grande que validó estas pautas el 30% de las mujeres premenopáusicas con cáncer de ovario que se manejó según esta recomendación, no habría sido considerado como de alto riesgo si no se hubieran sometido a la estimación de su riesgo (Kaloo et al., 2011).

### **II.7.1. MARCADORES TUMORALES**

Los marcadores tumorales son sustancias que pueden detectarse y cuantificarse en sangre u otros fluidos orgánicos de pacientes con neoplasias. El marcador ideal debe producirse para todos los tumores del mismo linaje y sus niveles deben ser medibles incluso en presencia de una pequeña cantidad de células. Los niveles séricos deben reflejar con precisión la evolución clínica y la regresión de la patología, siendo su normalización asociada a la curación de la enfermedad (Fainbaum y Batista, 2017).

Debe ser sensible y específico, presentar niveles proporcionales al tamaño del tumor, útil para establecer el pronóstico, anticiparse a la aparición de recurrencias y permitir la selección de tratamiento. Sin embargo, ninguno de los marcadores estudiados cumple con todas estas características (Fainbaum y Batista, 2017).

### **II.7.1.1. CA-125**

El CA-125 fue descrito por Bast en 1981 y es el marcador tumoral más conocido y utilizado en la monitorización de pacientes con tumores ováricos epiteliales. Es un antígeno glicoproteínico codificado por el gen MUC16 en el cromosoma 19, una sialomucina de alto peso molecular que se identificó inicialmente por medio de anticuerpos producidos por animales inmunizados con células Cistoadenocarcinoma de cáncer de ovario seroso (Fainbaum y Batista, 2017).

CA-125 está ampliamente distribuido en tejidos adultos y puede encontrarse en niveles bajos en la población sana y en ambos sexos. Un valor de corte rutinariamente utilizado de 35 IU/ml basado en la distribución de valores en el 99% de 888 hombres y mujeres sanos, con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 75% para identificar cáncer de ovario epitelial. Es el mejor test de los tumores malignos del ovario, pero no presenta sensibilidad y especificidad considerables para evaluar el riesgo (Fainbaum y Batista, 2017).

Sin embargo, los valores de CA125 pueden mostrar una amplia variación, con niveles más bajos como 20 IU/ml encontrados en mujeres posmenopáusicas sanas. Hay condiciones fisiológicas en las que hay valores de CA125 elevados como la menstruación y las mujeres embarazadas en el primer trimestre; Las afecciones ginecológicas no malignas como la enfermedad inflamatoria pélvica, fibromas, adenomiosis, eventos agudos en quistes benignos como torsión o hemorragia y la

endometriosis pueden dar como resultado un aumento en el nivel de CA125 (Mehasseb et al., 2016).

También pueden producirse elevadas concentraciones de CA125 en numerosas enfermedades no ginecológicas que causan irritación peritoneal como la tuberculosis, cirrosis, ascitis, hepatitis, pancreatitis, peritonitis y pleuritis, y otros tumores primarios que se metastatizan en el peritoneo como el cáncer de mama, páncreas, pulmón y colon. Se informan valores más altos en el grupo caucásico comparado con mujeres africanas o asiáticas. La ingesta de cafeína, la histerectomía y el tabaquismo se han asociado con niveles más bajos de CA125 en algunos informes (Mehasseb et al., 2016).

En el tipo epitelial la sensibilidad para el diagnóstico de cáncer de ovario es del 80% al 85% y una especificidad del 81 al 93%. Según el estadio la sensibilidad varía, siendo el 50% en la etapa I, 90% en la etapa II, 92% etapa III y 94% en etapa IV. La elevación de CA-125 puede ocurrir entre 2 a 12 meses previo a la evidencia de una recurrencia clínica (Fainbaum y Batista, 2017).

El CA-125 se eleva en 85% de los cánceres de ovario serosos, 65% de los endometrioides, 40% de células claras, 36% de indiferenciados y solo 12% de los de tipo mucinosos. Mientras que los niveles séricos de CA-125 están dentro de los límites normales en al menos el 20% de los pacientes con cáncer de ovario (Mehasseb et al., 2016).

Si CA125 está elevado, se debe repetir 4-6 semanas después de la prueba inicial. Los niveles rápidamente elevados son más probables de estar asociados con malignidad en

lugar de los niveles que no cambian. Se recomienda la discusión con un oncólogo ginecológico en pacientes con CA125 mayores de 250 U / m (Yeoh, 2015).

No existe necesidad para realizar un análisis de suero CA125 en todas las mujeres premenopáusicas cuando se ha realizado un diagnóstico ultrasonográfico de un quiste ovárico simple. Es importante tener en cuenta que CA125 es principalmente un marcador de carcinoma epitelial de ovario y sólo se eleva en el 50% de la enfermedad en estadíos tempranos. Si aumentan las titulaciones de CA125 en suero, pero menos de 200U/ml, se debe excluir o tratar los diagnósticos diferenciales comunes (Kaloo et al., 2011).

Cuando los niveles séricos de CA125 se elevan, el monitoreo en serie de CA-125 puede ser útil ya que es más probable que niveles en aumento rápido estén asociados con malignidad que los niveles altos que permanecen estáticos. Si el suero CA125 es más de 200U/ml, se recomienda la discusión con un oncólogo ginecológico (Kaloo et al., 2011).

El reconocimiento de que la detección precoz del cáncer de ovario puede mejorar el pronóstico; motivó desarrollar ensayos controlados aleatorizados, incluido el estudio PLCO, para evaluar la eficacia del USN transvaginal y el antígeno CA125 como herramientas de detección para reducir la mortalidad por cáncer ovarico (Buys et al., 2011).

El reclutamiento de pacientes comenzó en noviembre de 1993 y concluyó en julio de 2001 con un seguimiento de hasta 13 años. Un total de 34.253 en el grupo de intervención y 34.304 en el grupo de atención habitual se incluyeron en este análisis. Las

mujeres en el grupo de intervención se sometieron a una prueba de detección con un análisis de sangre CA125 y un USN transvaginal al inicio, una ecografía transvaginal anual durante 3 años adicionales y un CA125 anual durante 5 años adicionales (Buys et al., 2011).

Se sugiere la posibilidad de que las 2 modalidades de detección utilizadas no fueron efectivas para detectar cáncer de ovario lo suficientemente temprano cuando los cánceres todavía no estaban en etapa avanzada. Es posible que incluso un programa optimizado de detección anual sea insuficiente para detectar cánceres con tiempo suficiente para reducir la mortalidad. La evidencia sugiere que los cánceres agresivos progresan rápidamente durante las primeras etapas, lo que limita la capacidad de detectar estos cánceres con exámenes anuales (Buys et al., 2011).

Por el contrario, se diagnosticaron más cánceres de ovario en el grupo de cribado que en el grupo de atención habitual (212 contra 176), lo que sugiere que algunos de los cánceres adicionales detectados mediante cribado no fueron clínicamente importantes (Buys et al., 2011).

La tasa de resultados falsos positivos en el ensayo PLCO fue de aproximadamente el 5%, y el 60% de éstos resultaron de un USN transvaginal. Aunque esta tasa es comparable a la tasa de resultados falsos positivos de los exámenes de mamografía, la naturaleza del seguimiento diagnóstico, que a menudo incluye procedimientos invasivos, fue una preocupación seria. Se concluyó que la detección anual contra el cáncer realizada en el ensayo PLCO con CA125 y la ecografía transvaginal no reduce la

mortalidad específica de la enfermedad en mujeres con un riesgo promedio de cáncer ovárico, pero sí aumenta los procedimientos médicos invasivos y los daños asociados (Buys et al., 2011).

Se recomienda evaluar inicialmente los quistes ováricos en mujeres posmenopáusicas midiendo el nivel de CA125 y la ecografía transvaginal. Los niveles de CA125 no deben usarse aisladamente para determinar si un quiste es maligno. Si bien un valor muy alto puede ayudar a alcanzar el diagnóstico, un valor normal no excluye el cáncer ovárico debido a la naturaleza no específica de la prueba (Mehasseb et al., 2016).

#### **II.7.1.2. PROTEÍNA DEL EPIDÍDIMO HUMANO 4 (HE4)**

La Proteína del Epidídimo Humano 4 (HE4) es una glicoproteína codificada por el gen WFDC2 (cromosoma 20) que se encuentra en el epitelio epididimario, en el epitelio de las trompas, endometrio, glándulas endocervicales, pero no en la superficie ovárica, y que presumiblemente participa en la respuesta inmune, pero este papel aún no está especificado con precisión. La expresión de HE4 también se ha observado en el epitelio de las vías respiratorias, túbulos contorneados renales y glándulas salivales (Nowak, Janas, Stachowiak, Stetkiewicz, Wilczynski, 2015)

El aumento de los niveles séricos de HE4 y la expresión del gen WFDC2 se produce en los cánceres ovárico, de pulmón, páncreas, mama, vejiga, ureteral y endometrial. Se observa una expresión elevada de HE4 en 93 a 100% de los cánceres ováricos serosos, 80 a 100% de endometrioides y 50 a 83% de carcinomas de células claras del ovario, mientras que está ausente en el tipo mucinoso. Las concentraciones de HE4 aumentan

con la edad a partir de los 40 años, especialmente entre la octava o novena década de la vida. Este hecho debe ser tomado en cuenta porque podría conducir a falsos positivos (Nowak et al., 2015)

Tiene una sensibilidad similar a la de CA-125, pero no se eleva en tantas afecciones ginecológicas benignas comunes como la endometriosis y tiene menos resultados falsos positivos con enfermedad benigna si se compara con CA-125. El HE4 puede elevarse falsamente en pacientes con insuficiencia renal y también puede estar elevado en el Cáncer Tipo Endometrial Hepático Primario y en Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas (Melasseb et al., 2016).

Un informe retrospectivo encontró que HE4 tenía una mayor sensibilidad (73%) comparado con CA125 (43.3%) para una especificidad del 95% en la distinción entre masas ováricas benignas y malignas, y la adición de HE4 a CA125 mejoró aún más la sensibilidad al 76.4%. Se utiliza en combinación con CA125 en ROMA. Se estima **que** emplear HE4 en lugar del CA125 identificaría a 7 pacientes adicionales con cáncer, con 81 menos falsos positivos (suponiendo una prevalencia del 10% de cáncer de ovárico sin diagnosticar en esta población) por cada 1.000 mujeres derivadas para el diagnóstico de masa pélvica (Kaloo et al., 2016).

Se ha evidenciado que se eleva en más del 50% de pacientes con cáncer ovárico con niveles de CA125 dentro de los límites normales. Una combinación de CA125 y HE4 tiene mayor sensibilidad que cualquier otra combinación de marcadores y HE4 sólo, logró la mayor sensibilidad entre todas las proteínas probadas en el diagnóstico

temprano. Los niveles de HE4 exceden los rangos normales con mucho menos frecuencia que CA125 en casos de endometriosis con diferencia del 3% vs. 67%. Concentraciones séricas de HE4 también están menos elevadas que CA125 en quistes serosos, teratomas, fibromas, lesiones inflamatorias. Sin embargo, los niveles séricos no muestran una diferencia estadísticamente relevante en pacientes con quistes mucinosos (Nowak et al., 2015).

Un estudio prospectivo de 531 pacientes evaluó algoritmos de regresión logística por separado para las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, incorporando la medición de los niveles séricos de CA125 y HE4 para el diagnóstico diferencial de las masas anexiales. La sensibilidad y especificidad en el grupo posmenopáusico fueron 92.3% (IC 95% 85.9-96.4) y 75% (IC 95% 66.9-81.4) respectivamente (Melasseb et al., 2016).

Desafortunadamente, los límites normales para HE4 no se tienen bien establecidos todavía. Dependiendo del estudio los rangos normales varían de 70 a 150 pM. Moore et al., determinaron los valores normales por separado para los pacientes pre y post menopausicas con valores de 89.1 pM y 128.0 pM respectivamente (Nowak et al., 2015)

Sin embargo, HE4 no está en uso clínico de rutina y los datos sobre HE4 no son lo suficientemente sustanciales como para permitir que sea recomendado rutinariamente en lugar de, o además de suero CA125. Las pautas americanas, británicas y australianas no abordan la utilidad de HE4 o ROMA en la evaluación del riesgo de cáncer de ovárico.

Un nivel de HE4 en aislamiento es difícil de interpretar, y su utilidad en un entorno clínico se está revisando (Melasseb et al., 2016).

El HE4 se usa actualmente en los EE.UU. para monitorear la recurrencia o progresión del cáncer epitelial de ovario. HE4 no está cubierto actualmente por Medicare y cuesta aproximadamente \$45 por lo cual no se recomienda como prueba de detección rutinaria para cáncer ovárico (Yeoh, 2015).

### **II.7.1.3. ALGORITMO DE RIESGO DE MALIGNIDAD OVÁRICA (ROMA)**

Basado en los resultados alentadores de HE4 en el diagnóstico, especialmente en combinación con CA125, Moore et al. (2011) desarrollaron ROMA que consiste en una prueba cuantitativa que usa CA125, HE4 y estado menopáusico para calcular el riesgo de cáncer ovárico basado en un cálculo de ecuación algorítmica, con un valor de corte de 2.27 que representa un alto riesgo de malignidad. ROMA debe interpretarse junto con una evaluación clínica y ecográfica y no de forma independiente (Mehasseb et al., 2016).

Aunque ROMA promete distinguir el cáncer de ovárico epitelial de los quistes ováricos benignos, HE4 no está en uso clínico de rutina y los datos sobre HE4 no son lo suficientemente sustanciales como para recomendar su uso rutinario en lugar de, o además de, suero CA125, por lo tanto, el empleo de ROMA en el entorno clínico de rutina requiere una evaluación adicional (Mehasseb et al., 2016).

De acuerdo con los valores de corte establecidos por los autores, valor de ROMA mayor del 13.1% en premenopáusicas y mayor del 27.7% para mujeres posmenopáusicas, las calificaron con un alto riesgo de malignidad del tumor ovárico. Cortes de los valores difieren ligeramente dependiendo del fabricante del kit de diagnóstico enfermedad (Moore et al., 2011).

Los autores de este algoritmo revelaron su sensibilidad con un nivel de 93.8%, variando desde 88.9% para premenopáusicas y 94.6% para posmenopáusicas y la especificidad del 75% en el diagnóstico de cáncer de ovario epitelial. Se reportó además el 85% de sensibilidad para identificar las primeras etapas I y II de la enfermedad (Moore et al., 2011).

Al comparar ROMA con RMI, se demostró mayor sensibilidad en el diagnóstico de cáncer de ovario 94.3% versus. 84.6% al 75% especificidad. Cuando se encontraba en las primeras etapas del cáncer de ovario FIGO I / II, la diferencia entre estas dos pruebas fue aún más notable con 85.3% para ROMA versus 64.7% para RMI al 75% de especificidad (Lin J, Qin J, Sangvatanakul, 2012).

Los metaanálisis disponibles muestran resultados similares. De acuerdo con Lin, Qin y Sangvatanakul (2012), ROMA es más sensible que CA125 y HE4 en el diagnóstico de cáncer de ovario. Sin embargo, por la heterogeneidad de estudios, se hace hincapié en que el resultado de los metaanálisis debe ser tratado con precaución.

El UKCTOCS fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado en el Reino Unido en el que los investigadores asignaron 202.638 mujeres de 50 a 74 años a 1 de 3 grupos:

exámenes multimodales anuales (MMS) con suero CA 125 interpretados con el uso de ROMA, ecografía transvaginal anual, o ausencia de cribado. La mediana de seguimiento fue de más de 11 años (Jacobs et al., 2016).

Los investigadores encontraron tasas equivalentes de cáncer de ovario en cada grupo: 0,7% en el grupo MMS, 0,6% en el grupo USN y 0,6% en el grupo sin cribado. En general, no hubo una reducción significativa en la tasa de mortalidad por cáncer de ovario en cualquiera de los dos grupos de cribado en comparación con el grupo de no cribado (Jacobs et al., 2016).

Sin embargo, en un análisis de subconjunto que excluye los casos prevalentes, la mortalidad por cáncer de ovario fue significativamente menor en el grupo de MMS comparado con el grupo sin screening ( $P = 0,021$ ). En comparación con la ausencia de cribado, MMS se asoció con una reducción del 20% en la tasa de mortalidad por cáncer de ovario, con los efectos más pronunciados ocurriendo en los años 7 a 14 de seguimiento, lo que sugiere la posible mayor efectividad en el tiempo (Jacobs et al., 2016).

Si bien es impresionante la magnitud y el alcance del estudio, los resultados de UKCTOCS no demostraron un beneficio de mortalidad significativo asociado con MMS o USN cuando se comparó con ningún screening. Los autores observaron una tasa de cirugía falso-positiva de 14 por 10.000 para el grupo MMS y 50 por 10.000 para el grupo USN. Basado en el desempeño del cribado en este ensayo, 641 mujeres tendrían

que ser examinadas anualmente usando MMS durante 14 años para prevenir 1 muerte de cáncer de ovario (Jacobs et al., 2016).

Como en el estudio UKCTOCS, el estudio PLCO también fue incapaz de demostrar una reducción en la tasa de mortalidad con cribado con CA 125 y ultrasonido transvaginal. Es importante destacar que más de un tercio de las mujeres con falso positivo se sometieron a cirugía y el 15% de ellas experimentó una complicación importante. Basándose en estos hallazgos, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos clasifica el cribado del cáncer de ovario como D, sugiriendo que los daños de la detección pueden superar los beneficios (Jacobs et al., 2016).

#### **II.7.1.4. OVA1**

En 2009 la FDA aprobó para uso clínico una nueva prueba en pacientes con cáncer de ovario, OVA1, que evalúa concentraciones séricas de cinco marcadores. Dos de ellos están regulados positivamente, el CA-125 II y  $\beta$ -microglobulina, y tres están reguladas negativamente, la apolipoproteína A1, prealbúmina y transferrina; y las combina en una puntuación numérica (Bast, Skates, Lokshin and Moree., 2012).

Requiere el uso de ensayos específicos y software especial (OvaCalc) para ingresar los resultados manualmente. Niveles de suero se compilan con el uso del programa OvaCalc, dando un resultado con un número entre 0 a 10. El valor mayor o igual a 5.0 en la premenopausia y mayor o igual a 4.4 en mujeres posmenopáusicas califican a las pacientes con un alto riesgo de cáncer de ovario. Pacientes con un resultado positivo de prueba OVA1 deben ser referidas a un ginecólogo oncológico (Bast et al., 2012).

Resultados de un estudio multicéntrico de la prueba OVA1, estudio OVA500, mostró sensibilidad del 96% (91% en FIGO I / II) en el diagnóstico de cáncer de ovario y especificidad del 51%. Según uno de los autores, OVA1 revela sensibilidad y especificidad en el nivel de 96% y 28% en la posmenopausia y el 85% y 40% en la premenopausia respectivamente (Bast et al., 2012).

Sin embargo, hasta ahora hay muy pocos estudios disponibles que comparan directamente el rendimiento de las Pruebas OVA1 y ROMA para su uso de rutina en el diagnóstico de cáncer de ovario, por lo cual no se los recomienda con este fin (Bast et al., 2012).

#### **II.7.1.5. OTROS MARCADORES BIOQUÍMICOS**

El Antígeno Carcino Embrionario (CEA) y el Antígeno de Cáncer 19.9 (CA19.9) son otros dos marcadores tumorales que se ordenan comúnmente para la investigación de una masa ovárica; Sin embargo, su aplicación a la práctica clínica no está clara. No son específicos y pueden ser elevados en condiciones benignas y malignas no ginecológicas (Canadian Cancer Society, 2016)

Ca19.9 puede ser útil en la evaluación de la madurez de teratomas quísticos; Sin embargo, su utilidad para diferenciar los teratomas quísticos maduros del cáncer de ovario no está clara. El CEA parece ser un factor pronóstico independiente para el cáncer de ovario mucinoso, sin embargo, se requiere investigación adicional. El lactato deshidrogenasa (LDH),  $\alpha$ -FP y bHCG deben medirse en todas las mujeres menores de

40 años con una masa ovárica compleja debido a la posibilidad de tumores de células germinales (Yeoh, 2015).

La inhibina debe medirse en un diagnóstico presumido de un tumor de células de la granulosa, aunque logísticamente tarda más tiempo en acceder a los resultados (Fotopoulou et al., 2016).

Cuando CA125 está elevado, una relación CA125 / CEA preoperatoria  $<25$ , especialmente en combinación con una elevación de CA19-9, puede indicar carcinomatosis peritoneal de un tumor gastrointestinal y la endoscopia gastrointestinal bidireccional debe considerarse antes de la cirugía primaria de debulking primaria (Fotopoulou et al., 2016).

Actualmente no hay suficiente evidencia para apoyar el uso clínico de otros marcadores tumorales, como el CDX2, el Antígeno del Cáncer 72-4 (CA72-4), CA19-9,  $\alpha$ -FP, LDH o B-hCG, para evaluar el riesgo de malignidad en quistes ováricos posmenopáusicos (Mehasseb et al., 2016).

## **II.7.2. ESTUDIOS DE IMAGEN**

La ecografía transvaginal es la modalidad de imagen empleada más comúnmente para la evaluación de las masas anexiales, y se han creado varios modelos de predicción para maximizar su capacidad predictiva. No existe un consenso claro con respecto a la necesidad de imágenes adicionales más allá de la ecografía transvaginal en presencia de una enfermedad aparentemente benigna (Canadian Cancer Society. 2016).

En la actualidad, el uso rutinario de Tomografía Computarizada (TC) y Resonancia Magnética (RM) para la evaluación inicial de los quistes ováricos posmenopáusicos no mejora la sensibilidad o la especificidad obtenida por la ecografía transvaginal en la diferenciación entre quistes benignos y malignos. La falta de evidencia clara de beneficio, el gasto relativo, las limitaciones de recursos de estas modalidades y la demora en la derivación y la cirugía que puede resultar, significa que aún no se puede recomendar su uso inicial de rutina (Mehasseb et al., 2016).

Sin embargo, estas modalidades de imagen adicionales pueden tener un lugar en la evaluación de lesiones más complejas o en el contexto de la sospecha de diseminación metastásica (Kaloo et al., 2011).

Puede estar indicada una Radiografía de tórax como imagen de rutina para excluir metástasis pulmonares, además una mamografía para mujeres mayores de 40 años que no han tenido una en los últimos 6-12 meses; Los tumores productores de estrógenos pueden aumentar el riesgo de neoplasias mamarias, y los cánceres de mama pueden hacer metástasis en los ovarios y éstos con frecuencia son bilaterales. En pacientes con carcinomatosis difusa y síntomas gastrointestinales, puede estar indicado un estudio del tracto gastrointestinal, que incluye estudios por imágenes como el enema de bario y la endoscopia superior y / o inferior (Green et al., 2017).

Aunque la ecografía es el mejor modo de imagen que tenemos para la evaluación de la patología ovárica, su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cáncer de ovario es sólo 86-91% y 68-81% respectivamente (Yeoh, 2015).

### **II.7.2.1. ULTRASONOGRAFÍA**

El único diagnóstico definitivo de una masa ovárica es a través de la histología; Sin embargo, hay características típicas de ciertas estructuras vistas en una ecografía. Una ecografía pélvica es la forma más eficaz de evaluar una masa ovárica con la ecografía transvaginal siendo preferible debido a su mayor sensibilidad en comparación con la ecografía transabdominal. En algunos casos, una combinación de las vías transvaginal y transabdominal puede ser apropiada para la evaluación de masas más grandes y la enfermedad extra-ovárica (Kaloo et al., 2016).

En la exploración transvaginal, la descripción morfológica y la evaluación subjetiva de las características de la ecografía deben documentarse claramente para permitir el cálculo del riesgo de malignidad; un quiste simple se asocia con cinco características: 1. forma redonda u ovalada, 2. pared delgada o imperceptible, 3. realce acústico posterior, 4. fluido anecoico y 5. ausencia de tabiques o nódulos. La caracterización de una masa anexial como un quiste simple es importante para el manejo (Mehasseb et al., 2016).

La identificación por ultrasonido de un quiste simple establece un proceso benigno en el 95-99% de las mujeres posmenopáusicas. Un quiste ovárico se define como complejo en presencia de una o más características que incluyen: septación completa o quiste multilocular, nódulos sólidos y proyecciones papilares. Estas son características preocupantes asociadas con una mayor incidencia de malignidad de 8% para multilocular y 36-39% para lesiones con elementos sólidos (Mehasseb et al., 2016).

Los quistes ováricos posmenopáusicos con un componente sólido incluyen tumores ováricos benignos como algunos teratomas, cistoadenomas, cistoadenofibromas, tumores malignos de ovario primario y metastásico. La presencia de nódulos o tabiques murales, especialmente con flujo vascular, sugiere que el quiste ovárico es maligno. Sin embargo, es importante tener en cuenta que ningún solo hallazgo de ultrasonido distingue categóricamente entre las masas ováricas benignas y malignas, pero proporciona información útil (Mehasseb et al., 2016).

Las masas malignas generalmente muestran neovascularidad, con patrones de ramificación anormales o morfología de los vasos. Estos neovasos tienen menor flujo de resistencia que los vasos ováricos nativos. Por lo tanto, en algunos estudios se ha propuesto una evaluación ecográfica utilizando una combinación de evaluación morfológica y flujo de color o imágenes Doppler de potencia para detectar el flujo sanguíneo anormal para evaluar los quistes ováricos sospechosos por su riesgo de malignidad. Sin embargo, otros estudios no lo han confirmado (Mehasseb et al., 2016).

Las masas malignas suelen ser vasculares y la morfología de baja resistencia doppler, sin embargo, también puede demostrarse en masas inflamatorias, neoplasias benignas vasculares, endometriomas, quistes de cuerpo lúteo y embarazo ectópico (Fainbaum y Batista, 2017).

La flujometría doppler se propuso por Salem et al. (1988) para ayudar a distinguir las masas anexiales benignas y malignas. Los estudios de flujo color Doppler generalmente no demostraron mejorar significativamente la precisión diagnóstica. Los índices

espectrales y de Doppler de pulso no deben usarse rutinariamente (índice resistencia, índice de pulsatilidad, velocidad sistólica máxima, velocidad máxima promediada en el tiempo) para diferenciar quistes ováricos benignos de malignos, ya que su uso no fue asociado con mejoría significativa en la exactitud diagnóstica comparada con la descripción morfológica en la evaluación por ecografía, concluyéndose que el valor del análisis Doppler espectral es muy limitado (Mehasseb et al., 2016).

La evaluación morfológica 3D de la ecografía no parece mejorar el diagnóstico de quistes ováricos complejos y su uso rutinario no se recomienda para evaluar quistes ováricos posmenopáusicos (Mehasseb et al., 2016).

Las lesiones quísticas en el ovario posmenopáusico sólo deben ser reportadas como quistes ováricos, y consideradas significativas, si tienen un tamaño de 1 cm o más. Las lesiones quísticas menores de 1 cm son clínicamente inconsecuentes y es a criterio del clínico informador si describirlas o no en el informe de imagen, ya que no necesitan seguimiento (Mehasseb et al., 2016).

El examen de ultrasonido utilizando evaluación subjetiva y realizada por un examinador experto, se considera la mejor manera de diferenciar las masas anexiales malignas de las benignas antes de la cirugía. Sin embargo, un examinador experto no siempre está disponible, razón por la cual recientemente el Grupo Internacional de Análisis de Tumores Ováricos (IOTA) ha desarrollado varios modelos de predicción basados en ultrasonido y métodos de puntuación para apoyar el diagnóstico de masas anexiales por

parte de examinadores menos experimentados (Meys, Jeelof, Achten, Slangen, Lambrechts, Kryutwagen y Van Gorp, 2017).

Estos modelos incluyen las Reglas Simples (SR) basadas en ultrasonido, el modelo de regresión logística 2 (LR2) y más recientemente otro modelo con un rendimiento de prueba excelente, ADNEX. Este modelo predice no solo si una masa es maligna, sino también, en cierta medida, el tipo de malignidad. El RMI es otro de estos sistemas de puntuación, y actualmente es recomendado por muchas guías. Sin embargo, el rendimiento de este modelo es deficiente y los modelos LR2 y SR han demostrado un mejor desempeño que el RMI (Meys et al., 2017).

Basándose en la evidencia actual disponible, las SR del IOTA deberían usarse en la práctica clínica. A pesar de estos avances, el enfoque óptimo para caracterizar las masas ováricas sigue siendo la interpretación subjetiva de las características de ultrasonido de una masa por un operador experto (Kaloo et al., 2011).

El término Reconocimiento de Patrones, se refiere a la evaluación subjetiva de las masas anexiales mediante ecografía de escala de grises y Potencia / Color Doppler. En las manos de examinadores experimentados, el reconocimiento de patrones tiene una alta sensibilidad del 77 al 86% y especificidad del 94 al 100% para diagnóstico teratomas o quistes dermoides, endometriomas, hidrosalpinges y pseudocistos peritoneales (Sayasneh et al., 2016)

Sin embargo, no ha demostrado que sea tan útil para el diagnóstico de fibromas, quistes paraováricos y tumores benignos raros, y puede tener dificultad para diferenciar entre

quistes fisiológicos y otros quistes simples sobre la base de una sola exploración con sensibilidad del 8 al 17 % (Sayasneh et al., 2016)

Esto podría reducir potencialmente la realización de laparotomías de estadificación innecesarias. Esta evidencia se deriva de centros con experiencia en este campo y la medida en que esto puede extrapolarse de manera segura a otros centros no está clara. La repetición de la ecografía en la fase postmenstrual puede ser útil en casos de duda y las visiones endometriales pueden contribuir al diagnóstico de tumores secretorios de ovario. Cabe señalar que ningún hallazgo ecográfico único diferencia categóricamente entre las masas ováricas benignas y malignas (Kaloo et al., 2011).

El estudio del ultrasonido debe ser correlacionado con la historia clínica y los exámenes de laboratorio. Cuando se utiliza como el único método de cribado, presenta una sensibilidad de sólo el 75% y especificidad del 73% en la presunción de tumores malignos (Kaloo et al., 2011).

#### **II.7.2.1.1. REGLAS SIMPLES (SR)**

En el 2008 IOTA desarrolló las Reglas Simples (SR) de ultrasonido para distinguir entre masas anexiales benignas y malignas antes de la cirugía y se basó en datos de 9 centros de cinco países diferentes (Italia, Bélgica, Suecia, Francia y Reino Unido). Todas las mujeres incluidas en el estudio IOTA se sometieron a cirugía dentro de los 90 días de la ecografía para confirmación histológica de la patología subyacente. Según la SR, hay 5 características benignas (características B) y cinco características malignas (características M) que pueden ayudar al examinador de ultrasonidos a determinar la

naturaleza de una masa anexial (Timmerman, Van Calster, Testa, Savelli, Fischerova, Froyman, Wynants, Van Holsboke, Epstein, Franchi, Kaijser, Czekiardowski, Guerriero, Fruscio, Leone, Rossi, Landolfo, Vergote, Bourne y Valentin, 2016).

Las características B incluyen: B1 quistes uniloculares, B2 presencia de componentes sólidos de diámetro mayor de menos de 7 mm, B3 presencia de sombras acústicas, B4 tumores multiloculares regulares de diámetro mayor de menos de 100 mm y B5 ausencia de flujo sanguíneo dentro de la masa ovárica. Las características M incluyen: M1 tumores sólidos irregulares, M2 presencia de ascitis, M3 al menos cuatro estructuras papilares, M4 tumores sólidos multiloculares irregulares con diámetro mayor de más de 100 mm y M5 flujo sanguíneo muy fuerte (Timmerman, 2016).

De acuerdo con estas reglas, el tumor se definiría como maligno si una o más características malignas están presentes sin presencia de rasgos benignos. El tumor se definiría como benigno si se encuentran una o más características benignas sin presencia de características malignas. Si están presentes rasgos malignos y benignos o no se observan rasgos, el tumor se catalogaría como no clasificado o indeterminado. Utilizando estas reglas, la sensibilidad reportada fue de 95%, especificidad 91%, razón de verosimilitud positiva de 10,37 y tasa de verosimilitud negativa de 0,06 (Kaloo et al., 2011).

Las mujeres con una masa ovárica con cualquiera de los hallazgos ecográficos de las reglas M deben ser derivadas a un servicio de oncología ginecológica. Si los quistes ováricos no son claramente clasificables de estas reglas, es apropiado realizar una

investigación adicional por parte de un especialista en ecografía ginecológica (Melasseb et al., 2016).

Según el estudio de Nunes et al., (2014) el reconocimiento de patrones realizado por el operador experto fue superior a las SR con una especificidad del 93,2% frente al 88,6% ( $P = 0,03$ ). En resumen, el protocolo de reglas simples es fácil de usar en la práctica clínica habitual y es una prueba precisa para discriminar entre lesiones ováricas benignas y malignas. La principal limitación es la imposibilidad de aplicar la prueba a más del 20% de las mujeres, que necesitarían someterse a pruebas adicionales o a un examen de ultrasonido por un experto capaz de utilizar el método de reconocimiento de patrones para determinar la naturaleza de los tumores anexiales.

El grupo IOTA ha llevado a cabo cinco fases consecutivas hasta la fecha, que iniciaron en el año 1.999. En IOTA fase 1, se desarrollaron las SR y se validaron prospectivamente en un grupo de 1.066 mujeres. Estas SR dieron un resultado concluyente en el 76% de todos los tumores ováricos, para lo cual tuvieron una sensibilidad para malignidad del 95%, una especificidad del 91%, una razón de verosimilitud positiva de 10,5 y una probabilidad negativa de 0,065 (Espada y Condous, 2017).

En IOTA fase 2, una validación prospectiva temporal y externa en una gran población de estudio (1.938) demostró la capacidad de las normas basadas en SR para clasificar correctamente las masas ováricas en relación con la malignidad. También se demostró

que la evaluación subjetiva por un examinador de ultrasonido con experiencia era tan precisa como el uso de las SR (Espada y Condous, 2017).

El desempeño de una estrategia en la que se utilizaron las SR como prueba de triaje y evaluación subjetiva de los hallazgos ultrasonográficos utilizados como prueba de segunda etapa, en aquellas masas para las cuales las reglas dieron resultados no concluyentes con sensibilidad 91% y especificidad 93 %, fue similar a la de la evaluación subjetiva realizada por un examinador experimentado en todos los tumores con sensibilidad 90% y especificidad 93% (Espada y Condous, 2017).

La IOTA fase 3 tuvo por objetivo comparar el rendimiento de diferentes estrategias de diagnóstico IOTA y el Índice de Riesgo de Malignidad (RMI) en datos prospectivamente recogidos de un gran número de pacientes (2.403). Los resultados mostraron que los métodos IOTA constituyen una excelente prueba de triaje que diferencia con precisión las masas anexiales benignas y malignas con resultados superiores a RMI (Espada y Condous, 2017).

Hasta la fase 3 los datos fueron recogidos de 24 centros en 10 países. Doce centros fueron oncológicos y los centros restantes incluyen los hospitales generales y las unidades de ecografía en ginecología no asociados a centro oncológico. En la fase 1 se recopilaron datos desde 1999 a 2002, en la fase 1b del 2002 al 2005, en la fase 2 desde 2005 hasta 2007, y en la fase 3 de 2009 a 2012. Los Datos de fase 1 se utilizaron para desarrollar las Simple Reglas y por lo tanto no fueron utilizados en el estudio de validación de Timermman et al. (2016).

Durante IOTA fases 1b, 2 y 3, los datos se registraron de 4.848 pacientes en 22 centros (2 centros de IOTA fase 1 no participaron en las fases posteriores). La Tasa de malignidad fue del 43% (1402/3263) en los centros de oncología y del 17% (263 / 1585) en otros centros. SR tiene un buen rendimiento de diagnóstico tanto en los centros de oncología y otros centros (Timmerman et al., 2016).

La característica B1 (quistes uniloculares) fue el más predictivo de un tumor benigno con un coeficiente -3.4, mientras que característica B3 (sombras acústicas) fue el menos predictivo (coeficiente -1.7). Característica M2 (ascitis) fue más predictivo de malignidad (coeficiente 2.7) y característica M4 (tumor sólido multilocular irregular con diámetro más grande mayor o igual a 100 mm) fue el menos predictivo (Timmerman et al., 2016).

Para pacientes clasificados como benignos por el enfoque original de Reglas simples, se observó estimaciones de riesgos entre <0,01-15,2% (en centros de oncología: <0.01-15.2%; en otros hospitales: <0.01-6.7%), y para pacientes clasificados como malignos entre 50.2 - >99.9% (en centros de oncología: 71.7 - >99.9%; en otros hospitales: 50.2-99.7%) La fuerza de este estudio es el uso de una gran base de datos multinacional en la que los pacientes fueron recogidos prospectivamente usando términos bien definidos. Después del desarrollo y validación temporal, el cálculo del riesgo se actualizó usando todos los 4.848 pacientes. El tamaño de muestra grande es probable que rinda resultados generalizables (Timmerman et al., 2016).

El estudio también tiene limitaciones. Primero, el cálculo de riesgo fue desarrollado y validado exclusivamente en pacientes sometidos a cirugía, porque se consideró necesario usar el diagnóstico histológico como el estándar de oro. En segundo lugar, todos los examinadores de ultrasonido en el estudio fueron experimentados, y así los resultados pueden no ser aplicables con operadores menos experimentados. Sin embargo, estudios publicados han demostrado que las Reglas simples retienen su eficacia en las manos de examinadores menos experimentados (Timmerman et al., 2016).

En la validación prospectiva tanto por el Grupo IOTA (2 estudios que incluyen 1.938 y 2.403 pacientes, respectivamente) y por otros equipos de investigación (9 estudios incluyendo un total de 2.101 tumores), las Reglas simples fueron aplicables en 77-94% de tumores. La tasa de malignidad varió de 1-9% en casos clasificados como benignos, desde 69-94% en casos clasificados como malignos, y de 13 a 53% en casos no concluyentes (Timmerman et al., 2016).

En un metaanálisis que comparó 19 métodos para discriminar entre masas anexiales benignas y malignas antes de la cirugía, las Reglas simples tenían una sensibilidad del 93% y una especificidad del 81% al clasificar los tumores no concluyentes como malignos. Fuerte sugerencia de que los enfoques basados en la evidencia para la caracterización preoperatoria de las masas deberían incorporar el uso de Reglas simples (Timmerman et al., 2016).

En la fase 4 de IOTA, un total de 35 examinadores de ultrasonido de nivel II validaron prospectivamente las SR, el modelo de LR2 y la estrategia de tres pasos de IOTA

(descriptores simples como prueba de primera etapa, SR para los tumores en los que los descriptores simples no eran aplicables y la evaluación subjetiva para las masas en las que SR no eran concluyentes). Tanto las pruebas IOTA (SR como LR2) tuvieron una excelente precisión diagnóstica, e incluso mostraron un rendimiento de prueba significativamente mejor que el RMI en manos no expertas. Estos hallazgos fueron incluso comparables con el desempeño de los examinadores expertos (Espada y Condous, 2017).

IOTA fase 5 es un estudio en curso en el que se analizará información de diferentes centros internacionales sobre el comportamiento de todos los tipos de masas anexiales aparentemente benignas. El objetivo de este estudio fue desarrollar reglas de decisión para que los médicos conozcan la mejor manera de manejar las masas ováricas clasificadas como benignas según las SR para mejorar la detección del cáncer de ovario y potencialmente reducir el número de casos innecesarios de operaciones al mismo tiempo (Espada y Condous, 2017).

Un total de 47 centros de 17 países han contribuido a las diferentes fases de reclutamiento en los estudios IOTA, de más de 10.000 pacientes con masas anexiales, y es probable que se amplíe para incluir un mayor número en el futuro cercano. Doce centros fueron oncológicos y los centros restantes incluyen los hospitales generales y las unidades de ecografía en ginecología no asociados a centro oncológico (Kaijser J., Bourne T., Van Calster B., Timmerman D, 2015).

Desafortunadamente, muchos estudios no miran específicamente a la mujer premenopáusica. Como tal, los resultados reportados pueden no ser aplicables a este grupo específico de pacientes (Kaloo et al., 2011).

#### **II.7.2.1.2. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA IOTA (LR2)**

El modelo de regresión logística IOTA LR2 es un modelo de predicción de seis variables que se han propuesto como una alternativa a los protocolos basados en RMI I, con la sugerencia de que el protocolo IOTA LR2 puede evitar una cirugía mayor para más mujeres con quistes benignos (Melasseb et al., 2016).

El modelo LR2 usa seis variables para estimar la probabilidad de malignidad: edad en años; presencia de ascitis (sí = 1, no = 0); presencia de flujo sanguíneo dentro de una proyección papilar (sí = 1, no = 0); diámetro máximo del componente sólido (igual o mayor de 50 mm); paredes quísticas internas irregulares (sí = 1, no = 0); y presencia de sombra acústica (sí = 1, no = 0) (Meys, Jeelof, Achten, Slangen, Lambrechts, Kruitwagen y Van Gorp, 2017).

En la primera fase del estudio multicéntrico del grupo IOTA, se reclutaron 1.066 pacientes con una masa anexial en nueve centros de cinco países. Todos ellos se sometieron a una exploración preoperatoria estandarizada de escala de grises transvaginal y Doppler color / potencia por un ultrasonografista experimentado utilizando los términos estandarizados y las definiciones para describir los hallazgos de ultrasonido (Daemen et al., 2011).

Se desarrollaron dos modelos de regresión logística, LR1 y LR2, utilizando información clínica y de ultrasonido para calcular preoperatoriamente el riesgo de malignidad en masas anexas; LR2 contiene la mitad de las variables de ultrasonido de LR1. El riesgo calculado de malignidad en cada tumor anexial se comparó con el diagnóstico histológico de la masa extirpada quirúrgicamente. Se determinó un límite de riesgo adecuado para distinguir entre masas benignas y malignas para ambos modelos y se estableció en 0,10 (Daemen et al., 2011).

Los centros se categorizan en aquellos con una prevalencia de malignidad por debajo del 15%, entre el 15 y el 30% y por encima del 30%. Se eligió el nivel de corte óptimo de la evaluación de riesgos para tumores malignos por centro, que corresponde al nivel de sensibilidad más alto posible y al mismo tiempo mantiene una buena especificidad. La mayoría de las masas en IOTA Fase 1 se derivaron de centros con una prevalencia media de malignidad del 21,6%. Para que los modelos tengan un uso general, también necesitarían funcionar bien en los centros donde la malignidad es menos común (Daemen et al., 2011).

Los modelos desarrollados en la Fase 1 del estudio IOTA se sometieron a una validación externa prospectiva en la Fase 2 que reclutó 1.938 pacientes con una masa anexial de siete centros de ultrasonido que previamente habían participado en la Fase 1 del estudio y 12 centros nuevos que nunca habían participado en ningún estudio IOTA. Estos pacientes fueron examinados con los mismos criterios de la Fase I. De los 1.938 pacientes, 542 (28%) tenían una masa maligna (incluidas limítrofes) y 1.396 (72%)

masas benignas. Los pacientes de IOTA Fase 2 se usaron para este estudio (Daemen et al., 2011).

Los 19 centros se subdividieron en tres tipos según la prevalencia de malignidad. En cinco centros de baja prevalencia, con menos del 15% de los casos malignos, seis centros de prevalencia media, con malignidad del 15-30% y en ocho centros de alta prevalencia, donde la malignidad era superior al 30%. La sensibilidad, especificidad y precisión de LR1 y LR2 se investigaron por tipo de centro con el uso de diferentes niveles de corte de riesgo (Daemen et al., 2011).

En un punto de corte de 0,10, se obtuvo la tasa de sensibilidad requerida del 90% tanto para LR1 como para LR2. La especificidad varió entre 75.7 y 91.2%. La prevalencia de malignidad no influyó mucho en la sensibilidad de LR1 (90.6-93.3%). Sin embargo, la especificidad disminuyó de 91.2 a 77.0% cuando la prevalencia de malignidad aumentó. Lo mismo para LR2: la sensibilidad apenas varió (89.9-90.6%) donde la especificidad disminuyó de 90.1 a 75.7% con una prevalencia creciente de masas malignas en los centros (Daemen et al., 2011).

Ambos modelos funcionaron mejor en los centros con una menor prevalencia de casos malignos. Las AUCs de los dos modelos LR1 y LR2, para centros que presentaron menos de 15% de casos malignos fueron 0,97 y 0,95, los de centros con 15-30% de malignidad fueron 0,95 y 0,93 y los centros con más de 30% de casos malignos fueron 0,94 y 0,92 respectivamente. Esta disminución en el rendimiento se debió principalmente a la disminución en la especificidad de más del 90 a alrededor del 76%.

En los centros con un mayor porcentaje de casos malignos, una sensibilidad de por lo menos 90%, con una buena especificidad no se pudo obtener eligiendo un nivel de corte diferente (Daemen et al., 2011).

El rendimiento de los modelos de regresión logística empeoró con la prevalencia creciente de malignidad, debido a una combinación de casos con masas benignas más limítrofes y complejas en esos centros. Debido a que el corte de 0.10 es óptimo para todos los tipos de centro, parece razonable utilizar este límite para ambos modelos en todos los centros (Daemen et al., 2011). Sin embargo, aún están surgiendo datos sobre el uso de LR2 y todavía no se puede recomendar para su uso clínico de rutina.

#### **II.7.2.1.3. MODELO ADNEX**

El grupo IOTA ha desarrollado el modelo ADNEX que es multiclase o politómico y puede diferenciar entre tumores benignos, tumores limítrofes, cánceres primarios en etapa temprana o estadio I, cánceres primarios tardíos en estadios II a IV y cánceres metastásicos secundarios (Van Calster et al, 2014). El ADNEX evalúa tres parámetros clínicos y seis parámetros de ultrasonido, también ofrece cálculo de riesgo sin CA125.

El modelo fue desarrollado y validado temporalmente utilizando parámetros recogidos por examinadores de ultrasonido con experiencia nivel III. Este modelo puede facilitar el manejo de las masas ováricas de manera más eficiente, ya que permite realizar triage y derivar a las pacientes a su gestión correcta, ya sea para el seguimiento conservador, la cirugía en una unidad de ginecología general o de manejo en los centros de cáncer de alto volumen especializado. El modelo ADNEX está disponible en aplicaciones móviles

en la página: [www.iotagroup.org/adnexmodel/](http://www.iotagroup.org/adnexmodel/) (Kaijser, Bourne, Van Calster y Timmerman, 2015).

El modelo fue desarrollado en 3.506 pacientes reclutados entre 1999 y 2007, validados temporalmente en 2.403 pacientes reclutados entre 2009 y 2012, y luego actualizados en todos los 5.909 pacientes en el análisis final. Veinticuatro centros en 10 países participaron (Van Calster et al., 2014).

El modelo ADNEX contiene tres predictores clínicos: edad en años, nivel CA125 en U/ml, tipo de centro (centros de oncología vs otros hospitales) y seis de ultrasonido: diámetro máximo de lesión en mm, proporción de tejido sólido en %, la presencia de más de 10 lóbulos en el quiste (sí o no), número de proyecciones papilares (0, 1, 2, 3 ó >3), sombras acústicas (sí o no) y ascitis (sí o no). La proporción de tejido sólido se obtiene relacionando el diámetro máximo del componente sólido más grande y el diámetro máximo de la lesión (Van Calster et al., 2014).

Los valores posibles para Número de lóbulos son 1 = presencia de un lóbulo, 2 = presencia de dos lóbulos, 3 = presencia de tres lóbulos, 4 = presencia de cuatro lóbulos, 5 = presencia de cinco a diez lóbulos, 6 = presencia de más de diez lóbulos. Los valores posibles para Número de estructuras papilares son 1 = presencia de una estructura papilar, 2 = presencia de dos estructuras papilares, 3 = presencia de tres estructuras papilares, 4 = presencia de más de tres estructuras papilares. La presencia de ascitis tiene un valor predictivo positivo del 95% para cáncer de ovario (Van Calster et al., 2014).

La selección de las variables se basó en un análisis de la consistencia de los datos en los centros de estudio de IOTA. Como resultado, se decidió no incluir variables Doppler color o la presencia de irregularidades en la pared del quiste. Se seleccionaron diez variables predictoras potenciales, sobre las cuales se realizó una selección de variables estadísticas adicionales. Esto resultó en la omisión de la variable antecedentes familiares de cáncer de ovario. Como resultado, ADNEX contiene nueve predictores que tienen un fuerte valor diagnóstico (Van Calster et al., 2014).

El estándar de referencia fue el diagnóstico histopatológico en el centro local, de la masa después de la extirpación quirúrgica. Los tumores se clasificaron de acuerdo con la clasificación de tumores de la OMS y tumores malignos según los criterios de la FIGO.

La clasificación histológica se realizó sin conocimiento de los resultados de ADNEX ni de hallazgos clínicos o ecográficos. En la base estadística de IOTA, se utilizaron 21 grupos histológicos, de los cuales 11 fueron benignos y 10 malignos, que se redujeron a 5 para el modelo ADNEX: tumores benignos, limítrofes, invasivos en estadio I, cáncer de ovario invasivo en estadio II-IV y cáncer metastásico secundario (Van Calster et al., 2014).

La clasificación correcta del subtipo de malignidad es de importancia crítica ya que los tumores ováricos limítrofes y los cánceres ováricos en estadio temprano pueden tratarse de forma menos agresiva, lo que conduce a la posibilidad de preservación de la fertilidad en mujeres jóvenes. Por otro lado, los cánceres ováricos metastásicos deben ser manejados según el origen del cáncer primario (Van Calster et al., 2014).

Durante el período de estudio, 751 mujeres fueron sometidas a ecografía por examinadores de nivel II (un especialista en ginecología, 12 residentes de ginecología y 29 ecografistas) por una masa pélvica y pasaron por la vía del manejo quirúrgico.

De éstas, 141 mujeres fueron excluidas del análisis final por las siguientes razones: 65 mujeres fueron examinadas por un consultor, 26 mujeres no tenían resultado histológico, 24 mujeres fueron sometidas a cirugía más de 120 días desde el diagnóstico, 15 mujeres estaban embarazadas, 5 mujeres sólo tenían una ecografía transabdominal, 5 mujeres no se realizaron cirugía y finalmente 1 mujer tuvo una recurrencia de cáncer de cuello uterino en la pelvis y se realizó una salpingo-ooforectomía bilateral, ya que el tumor no se consideró anexial. En el análisis final, 610 mujeres fueron incluidas.

De estas pacientes, 142 (23%) tenían un nivel CA125 ausente y 17 (3%) tenían un valor faltante para el criterio ecográfico de más de 10 lóbulos en el quiste. Se evidenció una prevalencia para malignidad del 30% (n182), hubo 42 (7%) tumores borderline, 47 (8%) cánceres ováricos primarios en estadio I, 69 (11%) cánceres ováricos primarios en estadio II-IV y 24 (4%) cánceres metastásicos secundarios. La mediana de edad fue de 47 años con 352 (58%) premenopáusicas y 258 (42%) mujeres posmenopáusicas (Van Calster et al, 2014).

Cuando los tumores se clasificaron en estadios II-IV invasivos y metastásicos benignos, borderline, estadio I invasivo, el modelo mostró buena discriminación entre los diferentes subtipos. Por ejemplo, la discriminación entre tumores benignos y estadio II-IV fue casi perfecta para el modelo con CA125 (AUC 0,99). En comparación, el modelo

tenía más dificultades para discriminar entre los tumores borderline y de estadio I (AUC 0,78), aunque su rendimiento sigue siendo bueno (Van Calster et al, 2014).

Cuando consideramos la discriminación entre masas anexiales benignas y malignas, el área bajo la curva característica (AUC) del modelo ADNEX fue 0.954 con intervalo de confianza del 95% (0.947 a 0.961) en los datos de desarrollo y 0.943 (0.934 a 0.952) sobre los datos de validación (Van Calster et al., 2014). Utilizando un límite de corte propuesto anteriormente del 10% (Timmerman et al., 2005), demostró una sensibilidad del 96,5% y la especificidad del 71,3% para los datos de validación.

El modelo discriminó bien entre los tumores benignos y cada uno de los cuatro tipos de malignidad, con AUCs entre 0,85 (benigno versus limítrofe) y 0,99 (cáncer benigno versus cáncer estadio II-IV) (Van Calster et al., 2014). El modelo sin CA125 tenía principalmente AUC más bajo para los tumores de la etapa II IV versus otros grupos, en particular frente a los cánceres metastásicos secundarios (AUC 0,88 con CA125, AUC 0,77 sin CA125).

Una posible forma de usar ADNEX, especialmente cuando el CA-125 no se mide, es primero aplicando el modelo ADNEX sin suero de CA-125 y usando estas predicciones para diferenciar tumores benignos y malignos. Los resultados indican que la omisión de CA-125 tiene un poco impacto en la eficiencia para discriminar entre tumores benignos y malignos. Según Van Calster et al. (2014) el AUC de validación fue de 0,943 con el nivel CA-125 incluido como predictor y 0,932 sin usar el CA-125 como predictor.

En segundo lugar, con un riesgo alto de malignidad, el nivel de CA-125 podría incluirse para actualizar las predicciones de riesgo. Esto da como resultado una diferenciación superior entre tumor limítrofe, cáncer estadio I invasivo, en estadio II-IV invasivo y cáncer metastásico secundario (Van Calster et al., 2014). De esta manera, la medición del nivel de CA-125 en suero puede restringirse a pacientes con un mayor riesgo de tener cáncer de ovario.

En este estudio se demostró que en manos de los examinadores de ultrasonido de nivel II, el modelo ADNEX fue capaz de discriminar entre masas benignas y malignas con un nivel de desempeño muy similar al alcanzado por los examinadores de ultrasonido con experiencia en el estudio de validación temporal original de ADNEX publicado por el grupo IOTA (Van Calster et al, 2014).

En el estudio de validación externa utilizando un 10% de corte para definir la malignidad, el modelo ADNEX alcanzó una sensibilidad de 97,3% y una especificidad de 67,7% comparado con 96,5% y 71,3% en el estudio original (Van Calster et al, 2014). El corte óptimo para la selección de los pacientes para el tratamiento conservador puede variar (por ejemplo, entre 1 y 5%) dependiendo del sistema de salud, el costo de la cirugía y los factores de riesgo quirúrgicos.

Sin embargo, como este estudio sólo incluyó pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico, no se puede concluir que corte es óptimo para el manejo conservador. Por el contrario, en un centro terciario puede ser preferible tener una tasa de falsos positivos más baja, y un valor de corte del 30% puede ser más apropiado (Van Calster et al, 2015).

Entre las virtudes del estudio se recalca que es multicéntrico e incluye examinadores de nivel II con formación y experiencia variadas, por ende, el modelo ADNEX es probable que sea generalizable con el potencial para mejorar las decisiones de manejo para las mujeres con tumores anexiales (Sayasneh et al., 2016.).

IOTA realizó investigaciones multicéntricas internacionales prospectivas de cohorte con mujeres que tengan al menos una masa anexial que requirió cirugía, según el juicio del clínico, y fue así como desarrolló las Reglas Simples y más recientemente el modelo ADNEX. El grupo de estudio de IOTA recopiló datos entre 1999 y 2012. Los pacientes fueron reclutados de 24 centros en 10 países. Doce centros fueron oncológicos y los centros restantes incluyen los hospitales generales y las unidades de ecografía en ginecología no asociados a centro oncológico (Van Calster et al., 2014).

Se realizó un modelo de predicción mediante los datos de las mujeres incluidas en las fases IOTA 1, 1b y 2, en total se estudiaron 3.506 pacientes y las validó en 2.403 mujeres incluidas en la fase 3. El marcador CA-125 no fue una variable obligatoria, su medición no se realizó en el 31% de las pacientes. En total, los datos de 6.169 pacientes se registraron en las bases de datos para las fases 1, 1b, 2 y 3. Se excluyeron 255 pacientes (4,1%). Así, se estudiaron 5.909 mujeres. La tasa de malignidad observada varió entre 22% y 66% en los centros de oncología y entre 0% y 30% en otros hospitales (Van Calster et al., 2014).

Las AUCs del modelo ADNEX para la discriminación entre tumores benignos y malignos fueron 0,954 (intervalo de confianza 95% 0,947 a 0,961) en los datos de

desarrollo y 0,943 (0,934 a 0,952) en los datos de validación. Utilizando un punto de corte del 10% para predecir malignidad, la sensibilidad fue del 96,5% y la especificidad del 71,3% (Van Calster et al., 2014).

Las AUCs de validación fueron de 0,85 para tumores benignos en comparación con tumores limítrofes, 0,92 para tumores benignos en comparación con cáncer en estadio I, 0,99 para tumores benignos en comparación con cáncer estadio II-IV y 0,95 para tumores benignos en comparación con cáncer metastásico secundario (Van Calster et al., 2014).

Las AUCs de validación entre subtipos malignos variaron entre 0,71 y 0,95. El modelo mostró una justa discriminación entre cáncer en etapa I y tumores limítrofes (AUCs de validación 0,75) y entre cáncer en etapa I y cáncer metastásico secundario (AUCs de validación 0,71). Se comportó muy bien al distinguir el cáncer en estadio II-IV de otras neoplasias malignas (el AUC de validación para cáncer en estadio II-IV versus tumores límite fue de 0,95, frente al cáncer en estadio I fue de 0,87 y versus cáncer metastásico secundario fue de 0,82). Finalmente, el AUC de validación para el cáncer metastásico borderline versus secundario fue de 0,87 (Van Calster et al., 2014).

El tejido sólido (proporción) y el nivel de CA-125 tuvieron las relaciones independientes más fuertes con el resultado. El tipo de centro fue el predictor más débil, indicativo de que la mayoría de las diferencias en las tasas de malignidad fueron capturadas por los otros predictores (Van Calster et al., 2014).

Un modelo similar sin CA-125 como predictor afectó principalmente la discriminación entre el cáncer etapa II-IV y otras neoplasias malignas. Las AUCs de validación disminuyeron de 0,82 a 0,59 (cáncer en estadio II-IV frente a cáncer metastásico), de 0,87 a 0,76 (cáncer en estadio II-IV frente a cáncer en estadio I) y de 0,95 a 0,91 (cáncer en estadio II-IV frente a tumores limítrofe). Como era de esperar, los teratomas benignos de tejidos y los quistes simples recibieron la mayor probabilidad de ser tumores benignos. En promedio, la probabilidad predicha de ser benigno fue de alrededor del 90% (Van Calster et al., 2014).

Éste estudio tiene varias fortalezas y limitaciones. En primer lugar, uno de los puntos fuertes del estudio fue que incluyó un gran número de pacientes de forma prospectiva en 24 centros en 10 países, con un protocolo estándar, considerando una fuerte selección de variables impulsada por datos y realizó una validación temporal grande del modelo. Después de la validación, utilizó los datos combinados de casi 6.000 pacientes para actualizar los coeficientes del modelo. Esperandose que estos resultados sean generalizables (Van Calster et al., 2014).

En segundo lugar, una ventaja fue la obtención del diagnóstico histológico para cada tumor incluido. Esto también podría considerarse una limitación, ya que el modelo se basa en pacientes que fueron seleccionados para cirugía. Por ende, no hay seguridad de que el rendimiento del modelo ADNEX se mantenga si se aplica a una población de tumores, algunos de los cuales se seleccionarían para el tratamiento expectante (Van Calster et al., 2014).

En tercer lugar, los centros utilizaron diferentes kits de análisis para la evaluación CA125. Esto también se puede interpretar como una fortaleza y una limitación, el uso de diferentes kits introduce variabilidad en los niveles de CA125, aunque esta variabilidad es menor, refleja la realidad clínica y arroja resultados que son menos dependientes del análisis.

En cuarto lugar, una limitación potencial es que los estudios de ultrasonido fueron realizados por operadores experimentados. Sin embargo, otros estudios muestran que los modelos tradicionales desarrollados por el grupo de IOTA que utilizan variables de ultrasonidos similares a los del presente estudio, funcionan bien en las manos de los examinadores no expertos (Van Calster et al., 2014).

En quinto lugar, no hubo una revisión central de la patología. En la fase 1 del estudio IOTA, el 10% de los pacientes se seleccionaron al azar para la revisión central de la patología. Debido a que no se encontró diferencias clínicamente importantes en los resultados entre los informes locales y centrales, dicha revisión centralizada no se realizó en fases posteriores. Esto, sin embargo, puede haber introducido un sesgo. Por ejemplo, distinguir los tumores limítrofes de los tumores benignos o cáncer en estadio I puede ser difícil para los patólogos, y la confusión de estos tipos de tumores podría haber afectado a la capacidad del modelo ADNEX para distinguir correctamente entre ellos (Van Calster et al., 2014).

Actualmente el RMI se usa a menudo para caracterizar las masas anexiales como benignas o malignas. Este tuvo un rendimiento mucho más pobre para la discriminación

entre tumores benignos y malignos (AUC 0.88, 67.1% de sensibilidad y 90.6% de especificidad en el riesgo típico de corte de índice de malignidad de 200) que el modelo ADNEX (Kaijser et al., 2015).

El modelo ADNEX puede discriminar bien entre cánceres en etapa I y tumores benignos y entre cánceres en etapa I y cáncer en etapa avanzada. Además, el modelo ADNEX puede discriminar bien entre el cáncer primario avanzado y el cáncer metastásico secundario (Van Calster et al., 2014).

El último resultado se logra en gran parte a través del uso de suero CA125 como un predictor. Aunque el nivel de CA125 tiene poco valor agregado sobre los datos obtenidos por el ultrasonido al distinguir tumores benignos de malignos, el presente estudio muestra que el nivel sérico de CA125 es importante para una buena discriminación entre cáncer en estadio II-IV y estadio I y cáncer metastásico secundario (Van Calster et al., 2014).

El enfoque politómico para el diagnóstico de tumor anexial es novedoso y no existen modelos politómicos multivariantes en esta área fuera del trabajo del grupo IOTA. El modelo ADNEX parece funcionar de manera similar, o incluso ligeramente mejor que LR2 y SR (Van Calster et al., 2014).

Al aplicar el modelo ADNEX para un paciente individual, se obtienen probabilidades para un tumor benigno y para cuatro tipos de tumores malignos. Al sumar los 4 últimos, se obtiene el riesgo total de malignidad pronosticado. Se debe tomar a consideración que los futuros estudios que comparan ADNEX con otros modelos de predicción aún deben

confirmar este hallazgo. Sólo la evaluación subjetiva con AUC de 0,96 (IC 95%, 0,93-0,98) ha demostrado ser superior al modelo ADNEX (P = 0,01) en la diferenciación de tumores malignos y benignos (Van Calster et al., 2015).

En resumen, el resultado del modelo ADNEX es una estimación de riesgo absoluto, expresada como un porcentaje, para 5 tipos diferentes de patología anexial: benigna, limítrofe, invasiva en estadio I, invasiva en estadio II - IV y metastásica secundaria. Además, se proporciona una estimación de riesgo general de malignidad, sumando de las estimaciones de cada subtipo de malignidad. Se utilizó un punto de corte de  $\geq 10\%$  para el riesgo general de predicción de malignidad (Meys, Jeelof, Achten, Slangen, Lambrechts, Kruitwagen y Van Gorp, 2017).

Meys et al. (2017) realizaron un estudio de precisión diagnóstica retrospectivo, en un solo hospital de tercer nivel con datos recopilados prospectivamente entre julio de 2011 y julio de 2015 con una cohorte final de 326 pacientes. Un solo ultrasonografista experto evaluó a todas las pacientes reclutadas con patología anexial. El operador evaluó la morfología tumoral basándose en la nomenclatura del Grupo IOTA, junto con datos demográficos, marcadores tumorales y diagnóstico de tumor basado en evaluación subjetiva.

Todas las evaluaciones se realizaron antes de obtener el diagnóstico histológico. La tasa general de malignidad en este estudio fue del 27%, semejante a la de la publicación original IOTA con 33%. Además, este estudio se realizó en un centro de oncología, mientras que el estudio original se realizó en hospitales de segundo y tercer nivel.

Aunque el tipo de centro es el predictor más débil en este modelo, esto podría significar que los resultados de este estudio podrían no ser generalizables. La mayor parte de malignidades consistieron en carcinomas epiteliales de ovario con un 84.3% de las malignidades (Meys et al., 2017).

El modelo ADNEX con un valor de corte  $\geq 10\%$ , tuvo una sensibilidad de 0,98 (IC del 95%, 0,93 a 1,00) y una especificidad de 0,62 (IC del 95%, 0,55 a 0,68). El AUC para la discriminación global entre tumores benignos y malignos fue 0,93 (IC del 95%, 0,89-0,95). Los AUCs para la discriminación entre diferentes subgrupos tumorales variaron entre 0.60 y 0.97. El modelo fue particularmente capaz de distinguir los tumores benignos de los tumores en estadio II-IV, benignos de cáncer metastásico secundario y limítrofes de cáncer metastásico secundario (Meys et al., 2017).

Por el contrario, la discriminación entre los tumores limítrofes y estadio I, y entre los tumores estadio II-IV y el cáncer metastásico secundario fue mediocre. Al comparar el rendimiento general de la prueba, la evaluación subjetiva fue significativamente mejor que el modelo ADNEX ( $P = 0.01$ ), con AUC de 0.96 (IC 95%, 0.93-0.98) y 0.93 (IC 95%, 0.89-0.95), respectivamente. La diferencia entre el modelo ADNEX y LR2 (AUC, 0.92 (IC 95%, 0.89-0.95)) no fue significativa ( $P 0.60$ ). Las 3 variantes diferentes del RMI (cut-off  $\geq 200$ ) tuvieron el peor de todos los métodos, con sensibilidades tan bajas como 0,71 (IC del 95%, 0,62-0,79), lo que resultó en las mayores diferencias de sensibilidad con respecto al modelo ADNEX ( $P < 0,0001$ ) (Meys et al., 2017).

Para la población de estudio en su conjunto, entre todos los métodos evaluados, la sensibilidad del modelo ADNEX (al valor de corte  $\geq 10\%$ ) fue la más alta, aunque la especificidad fue más baja. La evaluación subjetiva tuvo la mayor precisión diagnóstica para diferenciar entre masas anexiales benignas y malignas en subgrupos pre y posmenopáusicas (Meys et al., 2017).

En el artículo original, las AUCs de validación para el modelo ADNEX fueron ligeramente más altas que en el estudio de Meys et al. (2017), especialmente para diferenciar entre varios tipos de tumores malignos. El modelo mostró una mejor discriminación entre tumor limítrofe frente a los tumores en estadio I (AUC, 0,75 en el original frente a 0,60 en el estudio de Meys et al.) y el estadio II-IV de los tumores metastásicos (AUC, 0,82 en el original frente a 0,67 en el estudio de Meys et al.). Una limitación de este estudio es que los valores de CA125 faltaban en 32 (9,8%) pacientes.

Cuando una masa anexial da la impresión de ser completamente benigna a partir del cuadro clínico general y la morfología de la ecografía, los médicos pueden estar menos inclinados a determinar el nivel de CA125. Si se hubiera excluido a estas pacientes, se habría introducido el sesgo de selección, ya que todos menos uno de los casos en los que faltaban datos de CA125 eran benignos, la excepción fue un tumor limítrofe mucinoso. Finalmente, las ecografías en este estudio fueron realizadas por un experto en ultrasonido, demostrándose que el modelo ADNEX conserva su desempeño cuando es aplicado por personas no expertas (Meys et al., 2017).

Hay evidencia disponible que sugiere que los modelos y reglas de predicción basados en ultrasonidos mantienen su desempeño en manos de médicos y ecografistas relativamente inexpertos (Nunes et al., 2014) con la condición de que los examinadores estén familiarizados con los términos, las definiciones y utilicen adecuadamente las técnicas de examen y medición de IOTA (Timmerman et al., 2000).

El primer estudio del IOTA realizado por D. Timmerman et al., (1999), tuvo como objetivo estandarizar los términos, definiciones y medidas para describir las características ecográficas de los tumores anexiales, así como desarrollar biomodelos con el fin de predecir la probabilidad de benignidad versus malignidad de las masas ováricas. Consistió en comparar los resultados entre ecografistas de mayor experiencia con los de menor experiencia. Dos ecografistas más experimentados obtuvieron una precisión del 92% y hubo muy buen acuerdo entre estos dos investigadores en la clasificación de las masas anexiales (Kappa de Cohen 0.85).

Los observadores menos experimentados obtuvieron una precisión significativamente menor, que varió entre 82% y 87%, y su acuerdo inter-observador fue de moderado a bueno. Se concluyó que los ultrasonografistas experimentados que utilizan cierta información clínica y evaluación subjetiva de las imágenes ultrasonográficas pueden diferenciar las masas malignas de las benignas en la mayoría de los casos. La exactitud y porcentaje de acuerdo interobservador están correlacionados con la experiencia (Timmerman et al., 1999).

Sayasneh et al. (2015) realizaron un estudio prospectivo de cohorte transversal multicéntrico en IOTA4b, que incluyó 313 pacientes reclutados de tres hospitales en el Reino Unido entre septiembre 2010 a mayo 2013. Los ultrasonografistas en este estudio fueron nivel II y asistieron a una sesión de inducción teórica de la terminología y los descriptores IOTA para las masas ováricas. La edad media de las pacientes fue 47 años y el 62% (194) fueron premenopáusicas.

La prevalencia de malignidad fue del 31% (96/313), incluidos 66 cánceres ováricos primarios de los cuales 30 estuvieron en estadio I, 5 en estadio II y 31 en estadio III o IV, 19 limítrofes y 11 tumores metastásicos. Los examinadores pudieron caracterizar la patología anexial como benigna o maligna por evaluación subjetiva con una sensibilidad del 90% (IC 95%, 82-95%), una especificidad del 92% (IC 95%, 87-95%), una razón de probabilidad positiva de 11 (IC del 95%, 7-17) y una razón de probabilidad negativa de 0,11 (IC del 95%, 0,06-0,20).

Usando la evaluación subjetiva, los examinadores pudieron caracterizar la neoplasia ovárica como cáncer primario, tumor limítrofe o cáncer metastásico con sensibilidades del 76% (IC 95%, 64-86%), 58% (IC 95%, 34-80%) y 27 % (IC 95%, 6-61%); con especificidades del 93% (IC 95%, 89-96%), 95% (IC 95%, 92-97%) y 99% (IC 95%, 98-100%); con valor de predicción positiva de 11 (IC 95%, 7-18), 11 (IC 95%, 6-21) y 41 (IC 95%, 8-222); y con valor de predicción negativa de 0.26 (IC 95%, 0.17-0.40), 0.44 (IC 95%, 0.26-0.75) y 0.73 (IC 95%, 0.51-1.05), respectivamente (Sayasneh et al., 2015).

Al ajustar la sensibilidad de la evaluación subjetiva para predecir el cáncer de ovario primario según la etapa del cáncer, fue del 60% (18/30) para la Etapa I y del 90% (28/31) para la Etapa III o IV (Sayasneh et al., 2015). La sensibilidad fue más alta en el diagnóstico de quistes simples (100%), hidrosalpinx (100%), teratomas maduros (88%), endometriomas (75%), fibromas ováricos (88%) y abscesos o infecciones tubo-ováricas (88%).

Al diagnosticar la histología maligna, las sensibilidades fueron mayores para los Cistoadenocarcinomas serosos con 82%, comparadas con los de tumores limítrofes serosos con 56%, tumores limítrofes mucinosos 25% y otras neoplasias incluyendo tumores primarios y metastásicos raros 5%, para los cuales el número de resultados falsos negativos fue relativamente mayor. Los endometriomas se diagnosticaron erróneamente en 7/55 (13%) casos como teratomas maduros (Sayasneh et al., 2015).

Se demostró que los examinadores con experiencia Nivel II, son capaces de predecir con éxito la histopatología específica en la mayoría de masas anexiales. Éste fue el primer estudio multicéntrico que evaluó la evaluación subjetiva de la patología específica de las masas anexiales por parte de los examinadores de ecografía con una formación y experiencia variadas, por lo tanto, estos datos deberían ser útiles ya que resaltan la histopatología de las masas anexas que es probable que los examinadores menos experimentados clasifiquen erróneamente (Sayasneh et al., 2015).

Las sensibilidades diagnósticas para la predicción de histología específica dentro de este estudio fueron similares a las reportadas por examinadores experimentados en estudios

previos de IOTA de 75% frente a 77% para endometriomas, 88% frente a 86% para teratomas maduros y 60% frente a 54% para cistoadenomas serosos, respectivamente (Sayasneh et al., 2015).

#### **II.7.2.1.4. ULTRASONIDO EN TUMORES BORDERLINE**

Aunque hasta el 20% de las masas tumorales ováricas limítrofes se presentan como quistes simples en la ecografía, mayoritariamente estos tumores tendrán un hallazgo ultrasonográfico sospechoso (Malasseb et al., 2016).

La presencia de proyecciones papilares dentro de un quiste se ha utilizado como un factor discriminatorio para los tumores serosos limítrofes. Sin embargo, el potencial de diagnóstico erróneo entre tumores limítrofes, cistoadenomas, cistoadenofibromas y tumores malignos invasivos es significativo. La evaluación Doppler de la vascularidad tumoral no es útil para distinguir entre los tumores limítrofes e invasores. Sin embargo, se cree que el tamaño y el ángulo que la proyección papilar hace con la pared del quiste son útiles, siendo significativamente diferentes (Sayasneh et al., 2016).

En la revisión de Kaloo et al. (2016), el tamaño medio de las proyecciones papilares fue de 9.6, 15.7 y 35.3 mm en tumores benignos, limítrofes y malignos, respectivamente. En las masas benignas un ángulo agudo estuvo presente entre la pared del quiste y la proyección en el 68% de los casos, sin embargo, un ángulo obtuso estuvo presente en el 40% de los tumores limítrofes y en el 89% de las neoplasias invasivas. Estas observaciones son de interés, pero aún no se han validado en estudios prospectivos más amplios.

Los tumores limítrofes tipo endocervical seroso y mucinoso son generalmente tumores sólidos uniloculares con un elevado número de proyecciones papilares vasculares dentro del quiste. El tumor limítrofe mucinoso tipo intestinal es más frecuentemente unilateral, multilocular, muy grande, con un elevado número de lóbulos encerrados por tejido grueso hiperecoico sin evidencia de componentes sólidos. Se asocian con el signo panal formado por septos estrechamente interrelacionados dentro del quiste. El tumor limítrofe mucinoso de tipo intestinal es generalmente menos vascular que el tumor limítrofe seroso y Endocervical (Kaloo et al., 2016).

#### **II.7.2.1.5. ÍNDICE DE RIESGO PARA MALIGNIDAD (RMI)**

Con el objetivo de mejorar la predicción de malignidad de los tumores ováricos, Jacobs et al 1990, propuso el Índice de Riesgo para Malignidad (RMI) asociando los parámetros de ultrasonido, el marcador tumoral CA125 y el estado menopáusico. Desde entonces se ha desarrollado en RMI II, RMI III y RMI IV. Hasta la fecha solo RMI I y RMI II han sido suficientemente validados, sin embargo, El RMI original sigue siendo el sistema de puntuación eficaz más utilizado y validado (Fainbaum y Batista, 2017)

El RMI es fácil de usar y reproducible, pero su utilidad se ve afectada negativamente en la mujer premenopáusica. Esto se debe principalmente a la incidencia de endometriomas, tumores ováricos limítrofes, tumores ováricos no epiteliales y otras patologías que aumentan el nivel de CA125 en este grupo. Sin embargo, RMI I es el más utilizado y validado para mujeres postmenopáusicas con sospecha de cáncer de ovario. RMI I combina tres características prequirúrgicas: suero CA125, estado menopáusico

(M) y puntuación de ultrasonido (U). Por lo tanto, es un producto de la puntuación de ecografía, menopausia y nivel de CA125:  $RMI = U \times M \times CA125$  (Kaloo et al., 2011)

El resultado de la ecografía se anota 1 punto por cada una de las siguientes características: quistes multiloculares, áreas sólidas, metástasis intraabdominales, ascitis y lesiones bilaterales. U = 0 (para una ecografía de 0), U = 1 (para una ecografía de 1), U = 3 (para una ecografía de 2 a 5). La condición menopáusica se califica como 1 en premenopáusica y 3 en posmenopáusica. El suero CA-125 se mide en UI / ml y puede variar entre cero a cientos o incluso miles de unidades. El valor de corte de 200 demostró una sensibilidad de 85,4%, y especificidad de 96,9%, VPP de 42,1% y VPN de 0,15% (Kaloo et al., 2011).

En 2006, Bailey et al. rehace el mismo estudio y confirmó la eficacia RMI en casos potencialmente malignos y catalogó el riesgo como mínimo, con porcentaje menor al 3%, en valores de RMI de menos de 25, riesgo moderado alrededor del 20% con valores de RMI entre 25-200 y en general se demostró que el uso de un corte de puntaje de 200 alcanzó una sensibilidad de entre 70% y 87%, y especificidad de 89% y 97% para catalogar un alto riesgo de cáncer de ovario (Kaloo et al., 2011)

Aunque se recomienda una puntuación de RMI I con un umbral de 200, algunos centros utilizan un umbral igualmente aceptable de 250 con una sensibilidad menor (70%) pero mayor especificidad (90%). El NICE consideró que se debería usar un límite de RMI I de 250 porque esto aseguraría el acceso a centros especializados sin sobrecargarlos con enfermedades benignas y los costos adicionales asociados a esto (Kaloo et al., 2011)

A la luz de la mejor evidencia y literatura existente, se recomienda un valor de corte de RMI I de 200 para iniciar una tomografía computarizada y la remisión posterior a una reunión del equipo multidisciplinario de oncología ginecológica para una evaluación adicional. Sin embargo, hay que considerar que el RMI utiliza el ultrasonido, que depende del operador, y está sujeto a la resolución de imagen del equipo y posibles variaciones entre las pacientes de la población (Fainbaum y Batista, 2017).

En mujeres posmenopáusicas los quistes ováricos unilaterales simples de <5 cm y el bajo riesgo de malignidad por CA125 normal, se pueden tratar forma conservadora ya que el RMI sería cero y el 50% de ellos se resolverán espontáneamente en 3 meses y deben ser reexaminados en 3 a 4 meses. La TC del abdomen y la pelvis debe realizarse para todas las mujeres posmenopáusicas con quistes ováricos que tengan una puntuación de RMI I mayor o igual a 200, con derivación hacia un equipo multidisciplinario de oncología ginecológica (Melasseb et al., 2016).

Finalmente, RMI es un algoritmo simple para aplicar en las masas pélvicas y su principal ventaja es la distinción entre Benignos y malignos en comparación con otros parámetros más complejos, como la velocimetría doppler, o más caros como el uso de múltiples marcadores tumorales (Fainbaum y Batista, 2017).

#### **II.7.2.2. TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA Y RESONANCIA MAGNÉTICA**

Cuando se sospecha una neoplasia ovárica en la ecografía vaginal, se planifica la estadificación preoperatoria mediante una radiografía de tórax, una tomografía computarizada (TC) del abdomen y pelvis o una resonancia magnética (RM) para

evaluar la extensión de la enfermedad. El uso de la TC o de la RM en la evaluación de una masa ovárica no mejora la sensibilidad o especificidad obtenida por ultrasonografía en la detección de cáncer de ovario. La RM puede ser útil en la evaluación de grandes quistes que son difíciles de evaluar en un ultrasonido (Yeoh, 2015).

La TC no debe usarse rutinariamente como la herramienta primaria de imagen para la evaluación inicial de quistes ováricos, debido a su baja especificidad, la evaluación limitada de la morfología interna ovárica y su uso de radiación ionizante. Si a partir del cuadro clínico, los hallazgos ecográficos y los marcadores tumorales, se sospecha una enfermedad maligna, se debe realizar una tomografía computarizada del abdomen y la pelvis, con posterior referencia a un equipo multidisciplinario de oncología ginecológica (Kaloo et al., 2016).

La TC es útil en casos seleccionados cuando se sospecha un origen no ginecológico de un quiste anexial, otras masas quísticas retroperitoneales no ginecológicas. Una tomografía computarizada puede detectar metástasis del omento, implantes peritoneales, agrandamiento de ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos, metástasis hepáticas, uropatía obstructiva y posiblemente un sitio alternativo de cáncer primario que incluye páncreas o colon (Mehasseb et al., 2016).

La TC del abdomen y la pelvis debe realizarse para todas las mujeres posmenopáusicas con quistes ováricos que tengan una puntuación de RMI I mayor o igual a 200, con derivación hacia un equipo multidisciplinario de oncología ginecológica (Mehasseb et al., 2016).

Si bien la evaluación con RM puede mejorar la sensibilidad general y la especificidad de la caracterización de los quistes ováricos, existen limitaciones inherentes a su uso más extendido, lo que impide aún más su uso rutinario sobre la ecografía transvaginal, debido a su alto costo, disponibilidad más restringida y restricciones relacionadas con el paciente; y puede tener una aceptación reducida en ciertos pacientes como en aquellos con claustrofobia (Mehasseb et al., 2016).

La RM debe considerarse para la caracterización de quistes anexiales indeterminados, con la identificación de vegetaciones intensas en masas quísticas y la presencia de ascitis como los mejores indicadores de malignidad. Las mujeres que clínicamente tienen un riesgo bajo de neoplasia maligna pero que tienen lesiones complejas en la ecografía son las que más probablemente se beneficiarán de la resonancia magnética contrastada (Mehasseb et al., 2016).

Un metanálisis que comparó el valor incremental de una segunda prueba para evaluar una masa anexial indeterminada en la ecografía, encontró que la RM mejorada con contraste proporcionó una mayor certeza del diagnóstico de cáncer de ovario en comparación con la TC, la ecografía Doppler o la RM sin contraste. La contribución principal documentada de la resonancia magnética sobre la evaluación de la masa anexial es su especificidad, ya que puede proporcionar un diagnóstico seguro de muchas lesiones anexiales benignas (Mehasseb et al., 2016).

Se pueden agregar a las secuencias convencionales, secuencias funcionales de MR como imágenes ponderadas por difusión (DWI) y una imagen de contraste dinámica mejorada.

DWI agrega información sobre el movimiento de las moléculas de agua dentro de varios tejidos y puede ayudar a diferenciar entre la patología benigna y maligna, con una tasa de precisión mejorada del 95%. Sin embargo, su capacidad de diferenciar definitivamente las masas benignas de las malignas sigue siendo controvertida, ya que muchas lesiones anexiales benignas también pueden tener una marcada difusión restringida (Mehasseb et al., 2016).

También tiene resultados más variables en lesiones predominantemente quísticas con pequeños componentes sólidos o en tumores bien diferenciados con menor recambio celular. Las imágenes mejoradas con contraste dinámico todavía se limitan principalmente a los estudios de investigación y aún no se aplican al uso clínico generalizado en la caracterización de los quistes ováricos (Mehasseb et al., 2016).

Por lo tanto, la RM tampoco debe usarse rutinariamente como herramienta de imagen primaria para la evaluación inicial de quistes ováricos. La resonancia magnética debe utilizarse como modalidad de imagen de segunda línea para la caracterización de quistes ováricos indeterminados cuando el ultrasonido no es concluyente (Kaloo et al., 2016).

## **II.8. TRATAMIENTO**

El tratamiento puede ser conservador, manejo quirúrgico o quimioterapia. El tratamiento estándar para las mujeres con cáncer de ovario implica una cirugía de citorreducción agresiva y quimioterapia. El objetivo de la cirugía citorreductora es confirmar el diagnóstico, definir el alcance de la patología y reseca todo el tumor visible. La quimioterapia neoadyuvante se usa cada vez más (Green et al., 2017).

El tipo de procedimiento depende de si la enfermedad es visible fuera de los ovarios. Cuando no hay enfermedad visible, o no hay una lesión mayor de 2 cm fuera de la pelvis, el paciente requiere estadificación quirúrgica formal, que incluye citología peritoneal, biopsias peritoneales múltiples, omentectomía, muestreo de ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos, y biopsias del peritoneo diafragmático. Si se observa una enfermedad visible, se debe realizar citorreducción quirúrgica agresiva, con la intención de eliminar todas las enfermedades visibles. Si el cirujano determina que no es posible la reducción óptima, se debe considerar la quimioterapia neoadyuvante. La cirugía debe individualizarse en función de la presentación (Green et al., 2017).

Decidir cuál es el manejo adecuado se ha basado hasta ahora en la evaluación de los síntomas, los hallazgos de ultrasonido, la menopausia, el RMI y los factores de riesgo. Las mujeres premenopáusicas asintomáticas con un quiste ovárico simple <5 cm en la ecografía no requieren seguimiento. Estos quistes simples se resolverán dentro de tres ciclos menstruales sin necesidad de intervención. Para los quistes simples de 5-7 cm, se debe obtener una ecografía repetida, y para quistes de > 7 cm se debe considerar la intervención quirúrgica. Si se requiere cirugía, una cistectomía laparoscópica es la operación de elección, ya que la aspiración puede causar recurrencia (Yeoh, 2015).

En mujeres premenopáusicas el riesgo de malignidad de los quistes ováricos asintomáticos, simples, unilaterales, uniloculares, de menos de 5 cm de diámetro, y sin ecos ni partes sólidas o formaciones papilares es inferior al 1%. En presencia de niveles séricos normales de CA125, estos quistes se pueden seguir de forma conservadora, con

una repetición de la evaluación en 4 a 6 meses. Es razonable descontinuar el seguimiento después de 1 año si el quiste permanece sin cambios o se reduce en tamaño, con CA125 normal, teniendo en cuenta los deseos de una mujer y la aptitud quirúrgica (Mehasseb et al., 2016).

Los quistes ováricos que persisten o aumentan de tamaño después de varios ciclos son poco probables de ser funcionales. Los teratomas quísticos maduros (quistes dermoides) crecen con el tiempo, aumentando el riesgo de dolor y de accidentes ováricos. Por lo tanto, el manejo quirúrgico suele ser apropiado, con una evaluación preoperatoria usando RMI 1 o SR. No existe consenso basado en la evidencia sobre el tamaño por encima del cual se debe considerar el manejo quirúrgico. Los estudios han utilizado un diámetro máximo arbitrario de 50-60 mm entre sus criterios de inclusión para ofrecer un manejo conservador (Kaloo et al., 2011).

La diferenciación preoperatoria entre la masa ovárica benigna y maligna en la mujer premenopáusica puede ser problemática sin que la prueba o el algoritmo sean claramente superiores en términos de precisión. Las excepciones son los tumores de células germinales con elevaciones de marcadores tumorales específicos tales como  $\alpha$ -FP y bHCG (Kaloo et al., 2011).

En un estudio de seguimiento de 2 años de mujeres posmenopáusicas asintomáticas con quistes simples de menos de 5 cm, estos quistes desaparecieron (53%), permanecieron estáticos (28%), aumentaron (11%), disminuyeron (3%) o fluctúan en tamaño (6%). La evidencia de estudios de cribado más grandes encontró una mayor tasa de resolución de

los quistes uniloculares al 70%, y solo los quistes complejos tienen un mayor riesgo de malignidad. Los quistes anexiales de 5 cm o menores en pacientes posmenopáusicas rara vez son malignos (Mehaseeb et al., 2016).

De una cohorte con 15.735 mujeres posmenopáusicas del grupo PLCO, a lo largo de 4 años de cribado con ultrasonido transvaginal, se observaron quistes simples en el 14% de la muestra la primera vez que se realizó la ecografía. La incidencia de quistes simples nuevos a un año fue del 8%. Entre los ovarios con un solo quiste en el primer screening, el 54% retuvo el quiste simple y el 32% no tuvo el quiste 1 año después. Los quistes simples no aumentaron la probabilidad de cáncer ovárico invasivo posterior. La mayoría de los quistes aparecieron estables o resueltos en el próximo examen anual (Mehaseeb et al., 2016).

### **II.8.1. QUIMIOTERAPIA**

La quimioterapia postoperatoria está indicada en todos los pacientes con cáncer de ovario, excepto en aquellos con patología quirúrgica en estadio I con características de bajo riesgo. La quimioterapia postoperatoria estándar para cáncer ovárico es la terapia de combinación con un compuesto de platino y un taxano, el más utilizado es la combinación de Carboplatino y paclitaxel. Los agentes adicionales para la enfermedad recurrente incluyen Doxorrubicina liposomal, etopósido, Topotecan, Gemcitabina, Vinorelbina, Ifosfamida, Fluorouracilo, Melphalan, Altretamina, Bevacizumab y Olaparib (Green et al., 2017).

Cuando la quimioterapia citotóxica inicial se ofrece bajo sospecha de un carcinoma ovárico avanzado, el diagnóstico histológico de tejidos mediante biopsia guiada por imágenes o laparoscopia es obligatorio en todos los casos excepcionales. La citología sola, junto con una proporción de CA125 / CEA > 25: 1 puede ser suficiente en pacientes donde la biopsia no es factible, esto se indica bajo Grado evidencia C. (Fotopoulou et al., 2017).

Durante mucho tiempo se ha sostenido como un dogma central que la cirugía citoreductora primaria es el tratamiento inicial preferido para pacientes con cáncer de ovario recientemente diagnosticado. Sin embargo, éste se asocia con una morbilidad sustancial y la capacidad para lograr una citorreducción óptima, un importante factor pronóstico, a menudo se ve comprometida en las pacientes con una carga tumoral significativa (Wright et al., 2017).

La quimioterapia neoadyuvante, en la que se administra quimioterapia antes de la citorreducción quirúrgica, desafía el paradigma de tratamiento tradicional para el cáncer ovárico avanzado. Varios ensayos controlados aleatorios han informado supervivencia equivalente para citorreducción quirúrgica primaria y quimioterapia neoadyuvante. Es importante destacar que las mujeres que recibieron quimioterapia neoadyuvante tuvieron menos complicaciones y presentaron una citorreducción óptima en el momento de la cirugía. Sin embargo, estos estudios tienen limitaciones y el rol de la quimioterapia neoadyuvante sigue siendo incierto (Wright et al., 2017).

Las mujeres que tienen un alto perfil de riesgo perioperatorio o una baja probabilidad de lograr citorreducción a 1 cm o menos de tumor residual deben recibir quimioterapia neoadyuvante. Antes de la iniciación de quimioterapia neoadyuvante, debe confirmarse histológicamente el cáncer ovárico. Las pacientes que son candidatas apropiadas para quimioterapia neoadyuvante deben ser tratadas con platino y taxano, y deben recibir citorreducción de intervalo posterior a 3 ciclos de terapia si se observa una respuesta favorable. Los pacientes cuya enfermedad progresa a pesar de quimioterapia neoadyuvante tienen un mal pronóstico, y el tratamiento quirúrgico suele ser con propósitos paliativos (Wright et al., 2017).

### **II.8.2. CIRUGÍA**

Ciertas mujeres no se ajustan a los criterios para un tratamiento conservador y deben recibir un tratamiento quirúrgico por el cirujano más adecuado. Las opciones de tratamiento quirúrgico iniciales evaluadas incluyen aspiración guiada por imágenes del quiste, laparoscopia y laparotomía (Mehasseb et al., 2016).

Una revisión sistemática de seis ensayos controlados aleatorizados comparó el abordaje laparoscópico con la laparotomía en un total de 324 mujeres sometidas a extirpación de quistes ováricos. La laparoscopia se asoció con reducción de la morbilidad febril, menor dolor postoperatorio, menores tasas de complicaciones postoperatorias, alta hospitalaria temprana y menor costo general. El tamaño máximo del quiste por encima del cual debe considerarse la laparotomía es controvertido (Kalloo et al., 2011).

En un ensayo que comparó la mini laparotomía con laparoscopia para el manejo quirúrgico de masas benignas, la ruptura del quiste se produjo con mayor frecuencia en el grupo de laparoscopia, pero sólo en un subgrupo de mujeres con quistes mayores de 70mm. Aunque en la literatura existen informes de manejo laparoscópico exitoso de tumores ováricos benignos muy grandes, actualmente no hay suficientes pruebas para recomendar este enfoque. Es probable que el drenaje o la eliminación de grandes quistes ováricos requiera una extensión significativa de la incisión portuaria, en cuyo caso las ventajas del abordaje laparoscópico se reducirían (Kalloo et al., 2011).

Las pacientes con una RMI I de menos de 200 pueden ser adecuadas para el manejo laparoscópico. El tratamiento laparoscópico de los quistes ováricos en las pacientes posmenopáusicas debe incluir salpingo-ooforectomía bilateral en lugar de la cistectomía. Las mujeres que se someten a salpingo-ooforectomía laparoscópica deben aconsejarse preoperatoriamente que se necesitará una laparotomía de estadificación completa si se revela evidencia de malignidad (Mehasseb et al., 2016).

La muestra quirúrgica debe eliminarse sin derramamiento intraperitoneal, de ser posible, en una bolsa de recuperación laparoscópica a través del puerto umbilical. Esto resulta en menos dolor postoperatorio y un tiempo de recuperación más rápido que cuando se usan puertos laterales del mismo tamaño. La prevención de la extensión de los puertos accesorios es beneficiosa para reducir el dolor postoperatorio, la incidencia de hernia incisional y la incidencia de lesiones en el vaso epigástrico (Mehasseb et al., 2016).

Todos los quistes ováricos sospechosos de neoplasia maligna en una mujer posmenopáusica, como lo indica una RMI I mayor o igual a 200, hallazgos de TC, evaluación clínica o hallazgos en laparoscopia, requieren una laparotomía completa y un procedimiento de estadificación. Si se revela una neoplasia maligna durante la laparoscopia o en una histología posterior, se recomienda que la mujer sea derivada a un centro oncológico para su posterior tratamiento (Mehasseb et al., 2016).

La laparotomía de estadificación debería realizarse idealmente mediante una incisión en la línea media por un cirujano debidamente capacitado con apoyo de un equipo multidisciplinario en un centro oncológico y debe incluir citología de ascitis o lavados, histerectomía abdominal total, salpingo-ooforectomía bilateral y omentectomía, biopsias de cualquier área sospechosa y pueden incluir linfadenectomía pélvica selectiva bilateral y para-aórtica (Mehasseb et al., 2016).

Se debe considerar el uso de una bolsa de tejido para evitar el derrame peritoneal de los contenidos quísticos teniendo en cuenta el probable diagnóstico preoperatorio. Es preferible evitar el derrame de contenido de quiste porque las características aparentemente benignas de un quiste en la evaluación preoperatoria e intraoperatoria no pueden excluir totalmente la malignidad (Kaloo et al., 2011).

Se ha reportado peritonitis química por derrame de contenido de quistes dermoides en diferentes series en menos del 0,2% de los casos. Si se produce un derrame inadvertido, se debe realizar un lavado peritoneal meticuloso de la cavidad peritoneal utilizando grandes cantidades de líquido caliente. El uso de fluido de riego en frío puede no sólo

causar hipotermia, sino que también hará que la recuperación de los contenidos sea más difícil al solidificar los contenidos ricos en grasa. Cualquier contenido de sólidos debe eliminarse usando una bolsa apropiada (Kaloo et al., 2011).

La extensión de la cirugía depende de la estadificación quirúrgica y del deseo de preservación de la fertilidad. Si la paciente desea preservar su fertilidad, es posible realizar una anexectomía unilateral o cistectomía o anexectomía unilateral con cistectomía contralateral si se trata de una enfermedad bilateral, con omentectomía y biopsias peritoneales. Este procedimiento generalmente se realiza por laparotomía, pero también se puede realizar por laparoscopia. El procedimiento de preservación de la fertilidad podría considerarse cuando el modelo ADNEX apunta a un mayor riesgo de malignidad borderline, por ejemplo, un riesgo relativo  $> 3$  o  $> 4$ , que corresponde al VPP 26.0 y 29.7% (Van Calster et al., 2015).

Cuando las mujeres jóvenes se ven afectadas por el cáncer de ovario epitelial en estadio temprano, la cirugía de preservación de fertilidad puede ser considerada después de una discusión exhaustiva con el paciente sobre el riesgo potencial de cáncer de ovario epitelial recurrente. Los pacientes con histología mucosa, serosa, endometrioides o mixta de grado 1 o 2 y estadio IA de la FIGO o estadio IC con afectación ovárica unilateral pueden ser elegibles para la cirugía de preservación del útero / ovario contralateral, en combinación con estadificación quirúrgica de las superficies peritoneales restantes, con o sin cadenas ganglionares retroperitoneales, dependiendo del subtipo histológico (Fotopoulou et al., 2017).

En un gran análisis retrospectivo, las mujeres con enfermedad Grado 3 o estadio IC3 con histología de células claras tuvieron un mayor riesgo de recurrencia, pero se relacionaron principalmente por una incidencia elevada de diseminación extra ovárica observada, en lugar de una mayor tasa de recaída en el ovario preservado. Por lo tanto, estos pacientes deben ser cuidadosamente informados sobre su pronóstico, para que puedan hacer una elección consciente. La evidencia retrospectiva revela que entre el 3,5% y el 11% de las mujeres con enfermedad unilateral tendrán metástasis ganglionares pélvicas contralaterales, a pesar de los ganglios negativos ipsilaterales (Fotopoulou et al., 2017).

El objetivo de la cirugía para el cáncer de ovario temprano (etapa I y II) es la resección completa del tumor macroscópico y estadificación quirúrgica adecuada. La cirugía primaria adecuada para el cáncer de ovario en fase temprana aparente consiste en lavados peritoneales, muestreo ascítico antes de la manipulación del tumor, salpingo-ooforectomía bilateral, histerectomía total, biopsias peritoneales múltiples de los espacios paracólicos y los espacios subdiafragmáticos bilateralmente, la omentectomía y la evaluación de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos bilaterales hasta el nivel de inserción de los vasos ováricos en ausencia de diseminación peritoneal (Fotopoulou et al., 2017).

La tasa de ganglios linfáticos positivos en los tumores mucinosos es muy baja y, por lo tanto, no se justifica la disección de los ganglios linfáticos. Sin embargo, se debe realizar una apendicetomía donde se sospecha un tumor mucinoso (Fotopoulou et al., 2017).

El tratamiento quirúrgico del cáncer invasivo de ovario estadio I depende de la histología y el grado de diferenciación del tumor. Los tumores del estroma del cordón sexual y los tumores de células germinales pueden operarse principalmente mediante procedimientos de preservación de la fertilidad. En el caso del cáncer de ovario epitelial, esto depende del grado de diferenciación o del tipo histológico, por ejemplo, carcinoma mucinoso invasivo expansivo versus infiltrativo y solo es posible en estadio Ia. En estos pacientes, generalmente se realiza una laparotomía con examen histopatológico perioperatorio en la sección congelada (Van Calster et al., 2015).

Si se sospecha de cáncer de ovario en estadio avanzado, se puede realizar una laparoscopia diagnóstica para evaluar la viabilidad de la citorreducción quirúrgica primaria. La opción de quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de citorreducción podría preferirse en ciertas circunstancias. En el cáncer de ovario epitelial avanzado el objetivo es la citorreducción completa de todas las enfermedades macroscópicamente visibles, ya que se ha demostrado que se asocia con un aumento significativo en la supervivencia global y libre de progresión en numerosos ensayos prospectivos y retrospectivos (Van Calster et al., 2015).

Para lograr la remoción macroscópica del tumor en la enfermedad diseminada peritonealmente, se requiere un esfuerzo quirúrgico máximo, incluyendo potencialmente técnicas de resección multivisceral tales como desprendimiento peritoneal, resección diafragmática, eliminación de ganglios linfáticos pélvicos, para-aórticos voluminosos, esplenectomía, hepatectomía y / o resección de la cápsula hepática y resección intestinal

(Fotopoulou et al., 2017). Los datos retrospectivos sugieren que los procedimientos quirúrgicos adicionales resultan en tasas mejoradas de citorreducción. Esto requiere una formación especializada y una experiencia quirúrgica, así como un esfuerzo institucional coordinado para llevarlo a cabo de manera segura. La cirugía debe realizarse idealmente dentro de 2-4 semanas de la decisión de operar, dependiendo de los deseos de los pacientes, comorbilidades y antecedentes.

Cuando la citorreducción macroscópica completa no es alcanzable en el momento de la laparotomía, se debe intentar lograr una citorreducción casi óptima. Según metaanálisis sugieren que los pacientes con una enfermedad residual <1cm tienen una mayor supervivencia general que aquellos con >1cm enfermedad residual, si la morbilidad asociada parece aceptable y dependiendo de la constitución del paciente (Fotopoulou et al., 2017).

La prevalencia de quistes ováricos en la población posmenopáusica y el aumento de su diagnóstico significa que no sería factible que todas las mujeres con quistes ováricos que requieren cirugía sean derivadas a un centro oncológico (Mehasseb et al., 2016). Los ensayos controlados aleatorios han demostrado que las tasas de resolución de los quistes ováricos simples son similares si se utiliza el manejo expectante o las aspiraciones guiadas por ultrasonido con aguja, 46% versus 44,6%, respectivamente. Las tasas de recurrencia después de la aspiración laparoscópica de los quistes simples oscilan entre 53% y tan alto como 84% (Kalloo et al., 2011).

No se recomienda la aspiración de un quiste de ovario en una mujer posmenopáusica, excepto para los propósitos de control de síntomas en mujeres con neoplasias malignas avanzadas que no son aptas para someterse a cirugía o intervención adicional. En primer lugar, el examen citológico diagnóstico del líquido quístico ovárico es malo para distinguir entre tumores benignos y malignos, con sensibilidades en la mayoría de los estudios de alrededor del 25% (Mehasseb et al., 2016).

Además, incluso cuando se aspira un quiste benigno, el procedimiento a menudo no es terapéutico, ya que aproximadamente el 25% de los quistes en mujeres posmenopáusicas se repite dentro de un año del procedimiento. Finalmente, la aspiración de un quiste maligno puede inducir el derrame y la siembra de células cancerosas en la cavidad peritoneal, lo que afecta adversamente el estadio y pronóstico. Se han reportado varios casos de masas malignas aspiradas que se repiten a lo largo de la vía de la aguja. El derrame de un quiste maligno tiene un impacto desfavorable en la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes con cáncer en estadio I en comparación con los pacientes de los que se han eliminado los tumores intactos (Mehasseb et al., 2016).

En el caso del endometrioma mayor de 30 mm de diámetro, se recomienda la histología para identificar la endometriosis y excluir casos raros de malignidad. La obtención de tal histología utilizando la técnica quirúrgica estándar causará inevitablemente derrame peritoneal de los contenidos de quistes. Siempre hay la posibilidad de inadvertidamente elevar el estadio de un tumor si el endometrioma sospechoso es en realidad un tumor

maligno. Un centro líder no reportó ningún caso de malignidad en 814 mujeres con endometriomas consecutivos de más de 30 mm de diámetro (Kaloo et al., 2011).

La consideración de la posibilidad de una malignidad subyacente rara debe ser manejada individualmente a través de reuniones de equipo multidisciplinario (Kaloo et al., 2011). Una operación de segunda mirada con intento citoreductivo después de la quimioterapia neoadyuvante después de la cirugía de debulking inicial con enfermedad residual a pesar del esfuerzo máximo no tiene beneficio de supervivencia y no se recomienda (Fotopoulou et al., 2017).

## **II.9. PRONÓSTICO**

Aunque la tasa de supervivencia a 5 años ha mejorado significativamente en las tres últimas décadas, el pronóstico sigue siendo pobre en general, con una tasa de supervivencia a 5 años del 46%. El pronóstico del cáncer de ovario está en relación estrecha al estadije en el que se encuentra cuando es diagnosticado. Aproximadamente el 20%, 5%, 58% y 17% de las mujeres presentan estadio I, II, III y IV, respectivamente. Las tasas de supervivencia a 5 años para el carcinoma epitelial de ovario según la etapa FIGO son las siguientes (Green et al., 2017):

Etapa IA - 87%

Etapa IB - 71%

Etapa IC: 79%

Etapa IIA - 67%

Etapa IIB - 55%

Etapa IIC: 57%

Etapa IIIA - 41%

Etapa IIIB - 25%

Etapa IIIC - 23%

Etapa IV - 11%

Tasa de supervivencia global: 46%

Bakhru y colaboradores encontraron una peor supervivencia entre los pacientes con cáncer de ovario y diabetes. Aunque la razón subyacente para esta asociación es desconocida, se necesitan más estudios. Un estudio de Bolton et al. Encontró una supervivencia general mejorada a 5 años entre los portadores de BRCA1 o BRCA2, con BRCA1 con el mejor pronóstico.

En cuanto al pronóstico de los tumores de bajo potencial maligno la tasa de supervivencia global a 5 años según FIGO es la siguiente (Green et al., 2017):

Etapa IA - 93%

Etapa IB - 90%

Etapa IC: 91%

Etapa IIA - 88%

Etapa IIB - 86%

Etapa IIC - 100%

Etapa IIIA - 29%

Etapa IIIB - 75%

Etapa IIIC - 62%

Etapa IV: 30%

Tasa de supervivencia global: 86%

Otros han informado mejores tasas de supervivencia con supervivencia a 5 años, 10 años, 15 años y 20 años para pacientes con tumores limítrofe seroso como 97%, 95%, 92% y 89%, respectivamente.

## **II.10. IMPLICACIONES A FUTURO**

La decisión de operar sobre una masa ovárica depende de una serie de factores. Estos incluyen la caracterización subjetiva de la masa mediante ultrasonido, el uso de modelos de predicción simple, la edad del paciente, la comorbilidad, la historia familiar, el nivel sérico de CA125 y síntomas como el dolor. El tratamiento de los quistes que no se extirpan quirúrgicamente no está basado en evidencias y a menudo está sujeto a una amplia variación.

Al no poseer datos de seguimiento rigurosos, no sabemos cuántos resultados falsos negativos con respecto al cáncer están asociados con estos quistes, o si sufren transformación maligna. Debido a que la historia natural de tales masas ováricas no se conoce, muchas masas ováricas son actualmente extirpadas quirúrgicamente en mujeres asintomáticas, incluso si no muestran signos de malignidad.

Desarrollar nuevos conocimientos sobre la historia natural de las masas ováricas controladas de forma benigna podría cambiar el manejo de miles de mujeres, evitando la cirugía o aún más vigilancia para algunos y detectando el cáncer antes o incluso previniéndolo para otros. Este tipo de conocimiento sólo se obtendrá a largo plazo de seguimiento sistemático de una gran cohorte de pacientes. Hasta la fecha, ninguna investigación ha investigado rigurosamente el comportamiento a largo plazo de tales masas (Kaijser, Bourne, Van Calster y Timmerman, 2015).

Después de más de 15 años de extensas investigaciones diagnósticas en las que los principales enfoques del IOTA han sido comparados con el estándar de referencia actual RMI, en un gran número de pacientes; en un futuro próximo ADNEX podría sustituir a LR2 y cuando se utiliza un modelo de predicción, éste se convertirá en el enfoque de elección para clasificar los tumores anexiales.

Los estudios que incluyen pacientes que se manejan de forma conservadora se necesitan críticamente y éste es el enfoque de la fase 5 del estudio IOTA, para el cual la colección de datos comenzó a principios de 2013. Es probable que sus resultados conduzcan a una

reducción significativa de las cirugías innecesarias y a su morbimortalidad asociada (Van Calster et al., 2014).

Muy prometedores son los estudios sobre miRNAs, que es un pequeño gen regulador no codificante de proteínas. Moléculas de RNA funcionalmente implicadas en la patogenia de cánceres que actúan como oncogenes (oncomirs) o supresores de tumores. Los estudios dedicados al perfil miRNA tisular de cáncer de ovario han demostrado que miRNAs podría ser útil para diagnosticar y predecir el cáncer de ovario (Nowak et al., 2015).

Finalmente, toda la oncología se ha movido hacia la incorporación de terapéutica dirigida molecularmente hacia anomalías genéticas individuales en tumores, la llamada medicina de precisión. En el cáncer de ovario, la Poli (Difosfato de Adenosina [ADP] -ribosa) Polimerasa (PARP) ha surgido como un objetivo importante, en particular para las mujeres con mutaciones en la vía del gen BRCA (Wright, Buskwofie, 2017).

Los inhibidores de PARP son una clase de agentes que están surgiendo como terapias importantes para el cáncer de ovario. Estos agentes bloquean la proteína nuclear PARP, que funciona para detectar y reparar rupturas de ADN una sola hebra con la acumulación resultante de rupturas de ADN de doble hebra. En el contexto del daño en el ADN, la vía de reparación de Recombinación Homóloga se activa para su reparación (Mirza et al., 2016).

Sin embargo, pueden surgir Deficiencias de Recombinación Homóloga (HRD) como resultado de mutaciones BRCA1 o BRCA2 o rutas independientes de BRCA, que desactivan eficazmente esta vía de reparación del ADN. Como resultado, cuando se usan inhibidores de PARP en pacientes con HRD, la célula no puede reparar roturas de ADN y esto conduce a letalidad sintética. Comprender este mecanismo molecular de los inhibidores de PARP, así como las anormalidades frecuentes en los genes BRCA y las vías de HRD en el cáncer de ovario ha proporcionado un importante objetivo terapéutico potencial en el cáncer de ovario (Mirza et al., 2016).

Varios inhibidores de PARP ahora están disponibles comercialmente como el Niraparib y se están sometiendo a pruebas en cáncer ovárico. El estudio de Mirza y colegas (2016), con 553 mujeres con cáncer de ovario recurrente sensible al platino que respondieron al tratamiento se dividieron según la presencia o ausencia de una mutación BRCA y asignadas al azar a Niraparib 300 mg o placebo una vez al día. Las mujeres en el grupo Niraparib tuvieron una duración mediana significativamente más larga de la supervivencia libre de progresión que las del grupo placebo. Esto fue más pronunciado en las mujeres de la cohorte BRCA (21,0 vs 5,5 meses).

## **CAPÍTULO III: OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

### **III.1. PREGUNTA INVESTIGATIVA**

¿Qué grado de correlación existe entre el ultrasonido transvaginal y el marcador tumoral CA125, utilizando el modelo ADNEX, con el resultado histopatológico final en pacientes con masas anexiales, intervenidas quirúrgicamente en el Hospital de la Policía N°1 de la ciudad de Quito, en el periodo enero 2006 – diciembre 2016?

### **III.2. OBJETIVO GENERAL**

Determinar el grado de correlación existente entre el resultado del estudio ultrasonográfico transvaginal y el marcador tumoral CA125, utilizando el modelo ADNEX, con el examen histopatológico final en pacientes con masas anexiales, intervenidas quirúrgicamente en el Hospital de la Policía N°1 de la ciudad de Quito, en el periodo enero 2006 – diciembre 2016.

### **III.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Caracterizar la población de pacientes incluidas en el estudio.
- Establecer los factores que inciden en la etiología de la patología ovárica tumoral.
- Comparar los resultados del ultrasonido transvaginal y el marcador serológico CA125, utilizando el modelo ADNEX, con el histopatológico final en pacientes con masas anexiales, intervenidas quirúrgicamente en el Hospital de la Policía

N°1 de la ciudad de Quito, periodo enero 2006 – diciembre 2016, y establecer su correlación.

- Identificar el número de falsos negativos y falsos positivos de los diagnósticos sugestivos en el ultrasonido transvaginal y el marcador tumoral CA125, utilizando el modelo ADNEX, con el histopatológico final en pacientes con masas anexiales.
- Detectar las decisiones terapéuticas establecidas en función del ultrasonido transvaginal y el marcador tumoral CA125 con el histopatológico final en pacientes con masas anexiales.

#### **III.4. HIPÓTESIS DE ESTUDIO**

Existe alrededor de un 80 % de correlación entre el resultado del ultrasonido transvaginal y el marcador tumoral CA125, utilizando el modelo ADNEX, con el reporte histopatológico final en pacientes con masas anexiales, intervenidas quirúrgicamente en el Hospital de la Policía N°1 de la ciudad de Quito, periodo enero 2006 – diciembre 2016.

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **IV.1. TIPO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio de correlación para valorar el grado de concordancia entre el resultado del ultrasonido transvaginal y el marcador tumoral CA125, utilizando el modelo ADNEX, con el reporte histopatológico final.

### **IV.2. LUGAR DEL ESTUDIO**

El estudio se desarrolló en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Policía N°1, centro de referencia y especialidades ubicado en la Av. Mariana de Jesús y Av. Occidental, Quito, Pichincha, Ecuador.

### **IV.3. UNIVERSO Y MUESTRA**

#### **IV.3.1. UNIVERSO**

Mujeres con patología tumoral ovárica, establecida mediante ultrasonografía y el marcador tumoral CA125 intervenidas quirúrgicamente en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Policía N.º 1 en el periodo enero 2006 – diciembre 2016.

#### **IV.3.2. MUESTRA**

De enero 2006 a diciembre 2016, 245 pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Policía N.º 1 con patología tumoral ovárica, establecida mediante ultrasonografía y el marcador tumoral CA125.

De estas 241 cumplieron con los criterios de inclusión y se tomaron en cuenta en este análisis; 4 fueron excluidas por presentar reporte histopatológico indeterminado.

#### **IV.3.3. TIPO DE MUESTREO Y CÁLCULO DE LA MUESTRA**

Para la obtención de la muestra se aplicó el muestreo no probabilístico por conveniencia, por consiguiente, se trabajó con toda la extensión del universo.

Para la realización del presente estudio y sus pruebas estadísticas, se empleó un nivel de confianza al 95 % con un valor  $p < 0,05$ .

#### **IV.3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

-Se incluyeron aquellas historias clínicas de mujeres que presentaron reporte ecográfico ovárico, marcador tumoral CA 125 y reporte histopatológico.

#### IV.3.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-Se excluyeron aquellas historias clínicas de mujeres que recibieron la intervención quirúrgica como tratamiento de rescate o segunda elección.

-Aquellas en las que se emplearon otros marcadores serológicos complementarios (por ejemplo, HE4, LDH, bHCG,  $\alpha$ FP).

-Aquellas en las que las ecografías realizadas no presentaban las recomendaciones de terminología, definiciones y mediciones básicas para describir las características ecográficas de los tumores del ovario, así como la sistemática exploratoria propuestas por el grupo IOTA (International Ovarian Tumor Analysis).

-Mujeres en quienes no se realizó estudio histopatológico o se obtuvo un reporte histopatológico con resultado indeterminado.

#### IV.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO

| <u>VARIABLE</u> | <u>DEFINICIÓN<br/>CONCEPTUAL</u> | <u>CODIFICACIÓN</u> | <u>TIPO DE<br/>VARIABLE</u> | <u>MEDIDA<br/>ESTADÍSTICA.</u> |
|-----------------|----------------------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Edad            | Edad de un individuo se          | 1. Menor de 20 años | Cualitativa categórica      | %                              |

|         |   |  |                       |               |
|---------|---|--|-----------------------|---------------|
|         | expresa como un periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad. | 2. 20-34 años<br>3. 35-44 años<br>4. 45-60 años<br>5. Mayor de 60 años   |                       |               |
| Paridad | Número de embarazos a término.  | 1.-Primigesta: Mujer que ha cursado su primer embarazo.<br>2.- Multigesta: Mujer que ha cursado varios embarazos.<br>3.-Nuligesta: Mujer que no ha cursado embarazos | Cualitativa nominal   | FA %          |
| CA125   | Anticuerpo monoclonal   | 1.Normal<br>$\leq 33$ U /ml  | Cuantitativa Continua | Media<br>Moda |

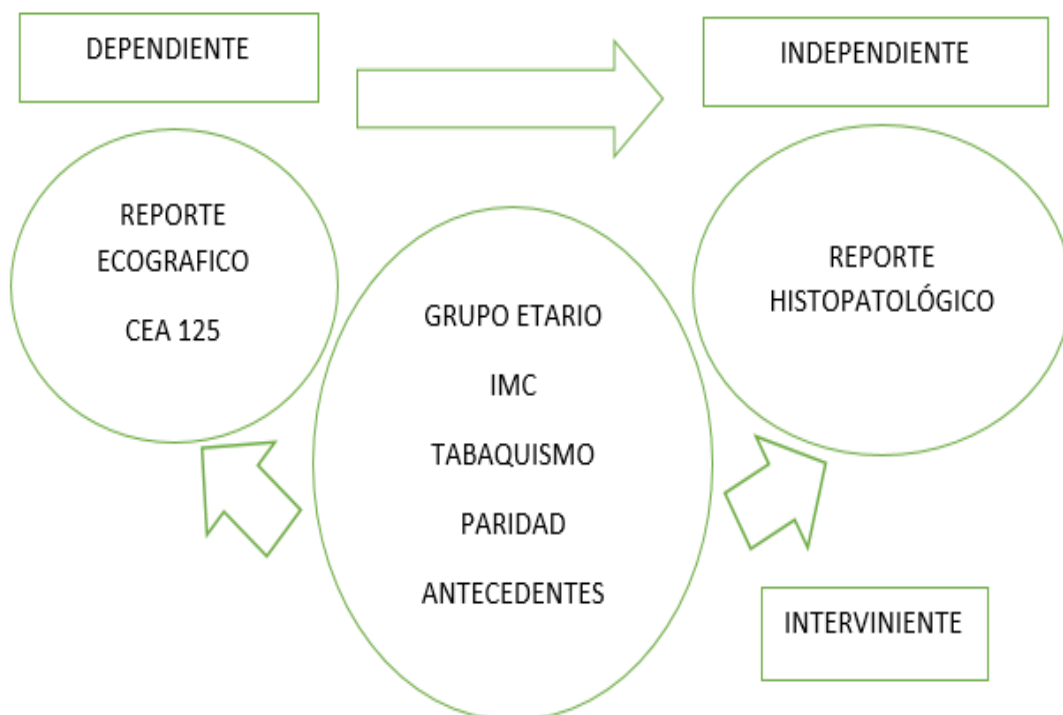
|                             |   |  |                        |                     |
|-----------------------------|---|--|------------------------|---------------------|
|                             | capaz de detectar una glicoproteína, a partir de una línea celular del tracto genital femenino.                     | 2.Elevado<br>> 33 U/ml   |                        | Desviación estándar |
| Hallazgos Ultrasonográficos | Termino que se refiere a cualquier reporte ecográfico de ovario anormal o patológico. (según criterios IOTA ADNEX). | 1.Benigno<br>2.Maligno<br>3.Borderline<br>4.Estadio I invasivo.<br>5.Estadio II-IV invasivo.<br>6.Metastásico. | Cualitativa<br>Ordinal | FA%                 |

|                         |  |  |                     |     |
|-------------------------|--|--|---------------------|-----|
|                         |  |  |                     |     |
| Índice de masa corporal | Medida de asociación entre la talla y el peso. | 1.Bajo peso<br>IMC <20<br>2.Normopeso<br>IMC 20 a 24<br>3.Sobrepeso<br>IMC 25 a 29<br>4.Obesidad<br>IMC>30 | Cualitativa ordinal | FA% |
| Reporte histopatológico | Análisis citológico de los tejidos.            | 1.Benigno<br>2.Maligno<br>3.Indeterminado  | Cualitativa nominal | FA% |

|            |   |               |                        |     |
|------------|---|---------------|------------------------|-----|
|            |   |               |                        |     |
| Tabaquismo | Intoxicación aguda o crónica producida por consumo abusivo de tabaco. | 1.Sí<br>2. No | Cualitativa<br>nominal | FA% |

|   |   |              |                     |     |
|---|---|--------------|---------------------|-----|
| Antecedentes familiares o personales de neoplasia ovárica | Presencia o previa de cáncer de ovario o en algún familiar. | 1.Sí<br>2.No | Cualitativa nominal | FA% |
|---|---|--------------|---------------------|-----|

#### IV.5. MATRIZ DE VARIABLES



#### **IV.6. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

La información empleada en la presente investigación se recolectó a partir de las historias clínicas, disponibles en la unidad de estadística del Hospital de la Policía N 1, previa autorización y aprobación de la unidad de salud.

Se revisaron los resultados ecográficos, marcador tumoral CA125 y reporte histopatológico; se recogieron las variables de interés para este estudio y se procedió al análisis de los resultados.

##### **IV.6.1. INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN**

Se empleó la matriz de recolección de variables (anexo1), en la que se registraron los datos de identificación de cada historia clínica, antecedentes personales, antecedentes familiares, antecedentes gineco obstétricos, IMC, tabaquismo, CA125, criterios ecográficos y reporte histopatológico.

Datos utilizados posteriormente en el cálculo del modelo IOTA ADNEX cuyos resultados se consignaron en la matriz de procesamiento de datos (anexo 2).

#### **IV.7. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS**

Para el procesamiento y análisis de la información se elaboró una base de datos con el programa estadístico GNU PSPP versión 1.0.1 de distribución gratuita.

#### **IV.7.1. ANÁLISIS UNIVARIAL**

Se realizó un análisis descriptivo de cada una de las variables recogidas (edad, paridad, CA125, hallazgos ultrasonográficos, índice de masa corporal, reporte histopatológico, tabaquismo, antecedentes familiares o personales de neoplasia ovárica.) para el total de pacientes que componen la muestra válida. Las variables cualitativas se describieron mediante su distribución de frecuencias absolutas y porcentajes.

Las variables cuantitativas mediante su media, desviación estándar, mediana, intervalos de confianza y número total de pacientes con dato disponible. Para las comparaciones realizadas se procedió al cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los métodos diagnósticos. Para estas pruebas estadísticas, se determinó un intervalo de confianza al 95 % con un valor  $p < 0,05$  para considerar asociación significativa. Para la realización del análisis estadístico se utilizó el programa PSPP.

#### **IV.7.2. ANÁLISIS BIVARIAL**

Se realizó un análisis descriptivo de cada una de las variables recogidas; y se estimaron los coeficientes de correlación muestrales (entre las variables hallazgos ultrasonográficos, Ca125 y reporte histopatológico) utilizando el coeficiente de correlación de Pearson. Para estas pruebas estadísticas, se consideró un nivel de significación de  $P < 0,05$  y un nivel de confianza del 95 %.

Se estimaron las correlaciones muestrales de estas variables y se empleó metodología y técnicas de inferencia clásica para determinar los intervalos de confianza de estas estimaciones y realizar un contraste de hipótesis acerca de la nulidad de estos coeficientes. El nivel de confianza de significación considerado fue del 95 %. Se empleó el paquete estadístico libre PSPP versión 1.0.1.

Los resultados de las correlaciones simples entre las variables estudiadas se presentan en una matriz que muestra las correlaciones momento producto de Pearson entre los distintos pares de variables. El rango de los coeficientes de correlación va de -1 a +1 y miden la fuerza de relación lineal entre variables. Un valor 0 indica relación lineal inexistente; un valor +1 relación lineal perfecta y directa, y un valor -1 relación lineal perfecta e inversa. El valor p por debajo de 0,05 indica que es posible rechazar la nulidad del coeficiente de correlación en la población con una probabilidad de error inferior al 5%. En los resultados que se presentan se obtuvieron intervalos de confianza para las correlaciones poblacionales al 95%.

## **IV.8. ASPECTOS BIOÉTICOS**

### **IV.8.1. PROPÓSITO**

El presente estudio de investigación buscó contribuir a la generación de resultados estadísticamente significativos que aportarán a elevar la calidad del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Policía N°1, así como a la adecuada conducta a seguir con las pacientes atendidas, mediante una evaluación eficaz y un diagnóstico precoz.

#### **IV.8.2. PROCEDIMIENTO**

Estudio de correlación que se realizó en base a los datos obtenidos de las historias clínicas recopiladas en el servicio de estadística del Hospital de la Policía N°1.

#### **IV.8.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

La presente investigación no implicó contacto directo con las pacientes, la información fue compilada a partir de las historias clínicas proporcionadas, por lo que no fue necesaria la realización de un consentimiento informado individualizado. Se contó con el aval y la autorización previa del Servicio de Ginecología y del departamento de Docencia del Hospital de la Policía N°1 para la recolección de estos datos (anexo 3).

#### **IV.8.4. CONFIDENCIALIDAD**

La información obtenida en la investigación fue codificada en variables, buscando mantener la confidencialidad y precautelando la privacidad de las pacientes participantes.

Los resultados que arrojó el presente estudio no fueron divulgados a particulares y se utilizaron únicamente con fines académicos, se proporcionó una copia al servicio de Ginecología y departamento de docencia con el propósito de establecer un protocolo estandarizado y elevar la calidad de atención en el hospital de la policía N°1.

## CAPÍTULO V: RESULTADOS

### V. ANÁLISIS DATOS

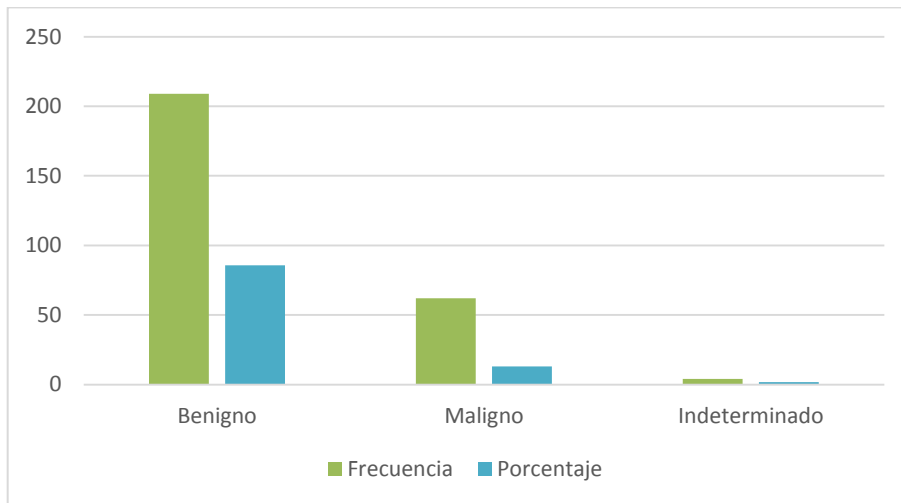
#### V.1. CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA

De enero 2006 a diciembre 2016, 245 pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Policía N.º 1 con patología tumoral ovárica, establecida mediante ultrasonografía y el marcador tumoral CA125. 241 cumplieron con los criterios de inclusión y se tomaron en cuenta en este análisis; 4 fueron excluidas por presentar un reporte histopatológico indeterminado.

**Tabla 1.** Distribución de pacientes por resultado histopatológico.

| Reporte Histopatológico | Valor | Frecuencia | Porcentaje |
|-------------------------|-------|------------|------------|
| Benigno                 | 1     | 209        | 85,61      |
| Maligno                 | 2     | 62         | 13.06      |
| Indeterminado           | 3     | 4          | 1.63       |
| Total                   |       | 245        | 100        |

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.



**GRÁFICO 1.** Distribución de pacientes por resultado histopatológico.

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

Para el total de historias clínica que componen la muestra válida (n=241), se realizó un análisis descriptivo de cada una de las variables recogidas que se detalla a continuación:

### V.1.1. EDAD

El máximo de edad registrado en las pacientes con patología anexial intervenidas quirúrgicamente en el Hospital de la Policía N°1 fue de 87 años, una edad mínima de 9 años, con un promedio de 41.9 años, una desviación estándar de +/- 16 años y una moda de 30 años que nos indica que es la edad que más se repite en la población.

**Tabla 2.** Promedio, media, moda, edad máxima y mínima de las pacientes intervenidas quirúrgicamente.

|          |        |
|----------|--------|
| N        | 241    |
| Media    | 41,92  |
| Moda     | 30     |
| Desv Std | 16.36  |
| Varianza | 267.53 |
| Mínimo   | 9      |

|         |    |
|---------|----|
| Máximo  | 87 |
| Mediana | 40 |

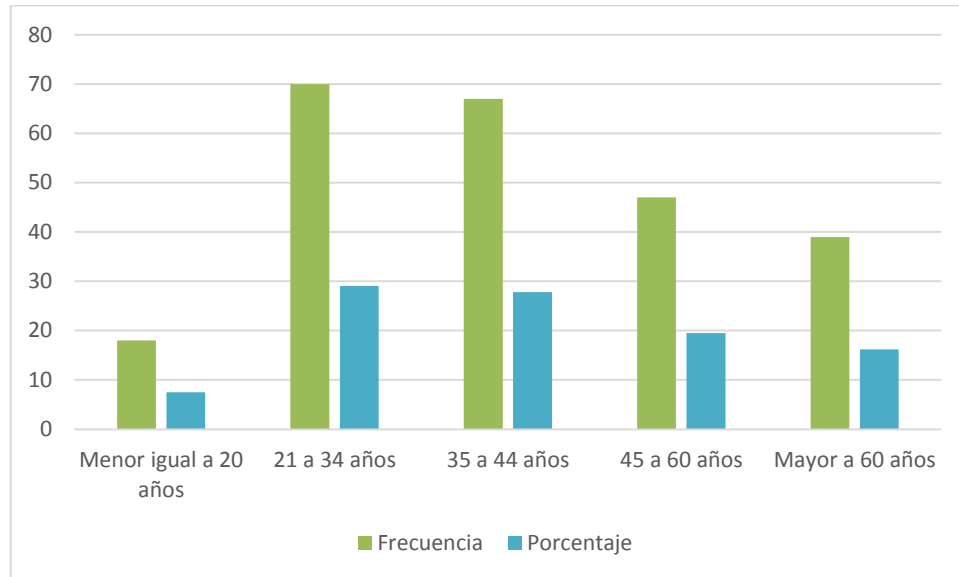
Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

Se agrupó a las pacientes por rangos de edad en la presente investigación, observando que la mayoría de ellas se encontraron en el rango de 21 a 34 años con un porcentaje de 29.05% seguido de las pacientes entre 35 a 44 años con un porcentaje de 27.80%. Mientras que las pacientes entre 45 a 60 años se reportaron en el 19.50% de los casos, las mayores de 60 años correspondieron al 16.18% y aquellas menores de 20 años en un 7.47% de los casos.

**Tabla 3.** Distribución de frecuencias por rango de edad.

| Grupo Etario          | Valor | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------|-------|------------|------------|
| Menor igual a 20 años | 1     | 18         | 7,47       |
| 21 a 34 años          | 2     | 70         | 29.05      |
| 35 a 44 años          | 3     | 67         | 27.8       |
| 45 a 60 años          | 4     | 47         | 19.5       |
| Mayor a 60 años       | 5     | 39         | 16.18      |
| Total                 |       | 241        | 100        |

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.



**Gráfico 2.** Distribución de pacientes por rango de edad.

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

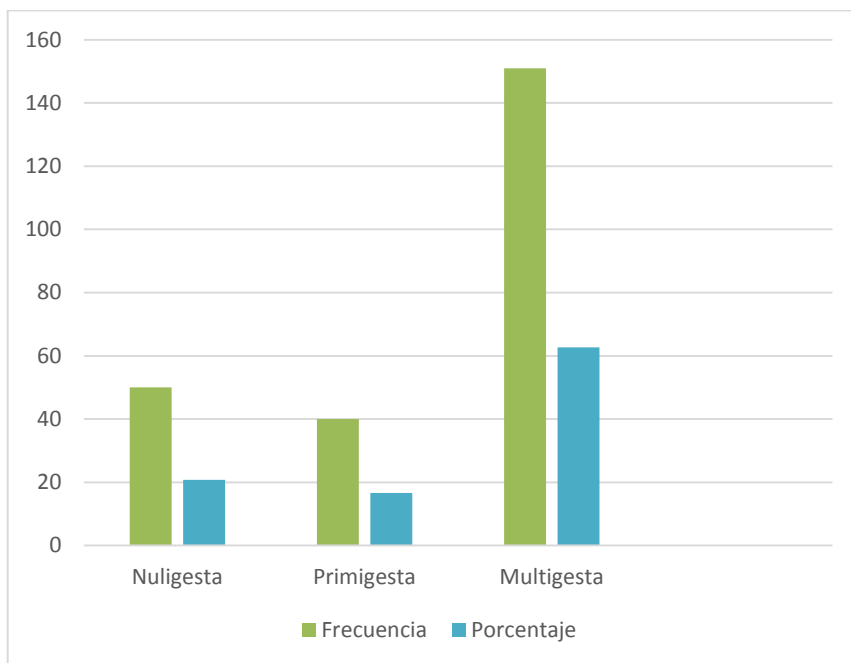
### V.1.2. PARIDAD

Respecto a la paridad el presente estudio reflejó que la mayoría de pacientes con patología anexial intervenidas quirúrgicamente en el Hospital de la Policía N°1 fueron multigestas (62.66%), seguidas de las nuligestas (20.75%) y primigestas (16.60%).

**Tabla 4.** Distribución de frecuencias variable paridad.

| N° Embarazos a término | Valor | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------|-------|------------|------------|
| Nuligesta              | 1     | 50         | 20,75      |
| Primigesta             | 2     | 40         | 16.6       |
| Multigesta             | 3     | 151        | 62.66      |
| Total                  |       | 241        | 100        |

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.



**Gráfico 3.** Distribución de frecuencias variable paridad.

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

### V.1.3. MENARQUIA

La edad de primera menstruación entre las pacientes con patología anexial intervenidas quirúrgicamente en el Hospital de la Policía N°1 vario desde 8 años como edad mínima y el máximo de edad registrado fue 17 años, con un promedio de 13.11 años, una moda de 13 años y una desviación estándar de +/- 2 años.

**Tabla 5.** Edad de la primera menstruación.

| Edad de Menarquia | Frecuencia | Porcentaje |
|-------------------|------------|------------|
| 8                 | 1          | 0,41       |
| 9                 | 2          | 0.83       |
| 10                | 6          | 2.49       |
| 11                | 26         | 10.79      |
| 12                | 55         | 22.82      |
| 13                | 56         | 23.24      |

|       |    |     |       |
|-------|----|-----|-------|
|       | 14 | 50  | 20.75 |
|       | 15 | 29  | 12.03 |
|       | 16 | 7   | 2.9   |
|       | 17 | 9   | 3.73  |
| Total |    | 241 | 100   |

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

**Tabla 6.** Promedio, media, moda, edad máxima y mínima de menarquia.

|          |       |
|----------|-------|
| N        | 241   |
| Media    | 13,11 |
| Moda     | 13    |
| Desv Std | 1.63  |
| Varianza | 2.67  |
| Mínimo   | 8     |
| Máximo   | 17    |
| Mediana  | 13    |

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

#### V.1.4. MENOPAUSIA

De las pacientes con patología anexial intervenidas quirúrgicamente en el Hospital de la Policía N°1, 63 (27.34%) se encontraban en periodo menopáusico, en este grupo de pacientes se evidenció una edad mínima de menopausia a los 38 años, máxima a los 56 años edad, con un promedio de 48.03 años, una moda de 50 años y una desviación estándar de 4 años.

**Tabla 7.** Edad de menopausia.

| Valor | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|------------|------------|
| 38    | 1          | 0,41       |
| 40    | 3          | 1.24       |

|       |     |       |
|-------|-----|-------|
| 42    | 4   | 1.66  |
| 44    | 2   | 0.83  |
| 45    | 6   | 2.49  |
| 46    | 2   | 0.83  |
| 47    | 3   | 1.24  |
| 48    | 10  | 4.15  |
| 49    | 5   | 2.07  |
| 50    | 18  | 7.47  |
| 52    | 3   | 1.24  |
| 53    | 1   | 0.41  |
| 54    | 1   | 0.41  |
| 55    | 3   | 1.24  |
| 56    | 1   | 0.41  |
| *     | 178 | 73.86 |
| <hr/> |     |       |
| Total | 241 | 100   |

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

**Tabla 8.** Promedio, media, moda, edad máxima y mínima de menopausia.

|            |       |
|------------|-------|
| N Válido   | 63    |
| N Perdidos | 178   |
| <hr/>      |       |
| Media      | 48,03 |
| Moda       | 50    |
| Desv Std   | 3.87  |
| Varianza   | 15    |
| Mínimo     | 38    |
| Máximo     | 56    |
| Mediana    | 49    |

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

### **V.1.5. ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERSONALES DE CÁNCER DE MAMA U OVARIO**

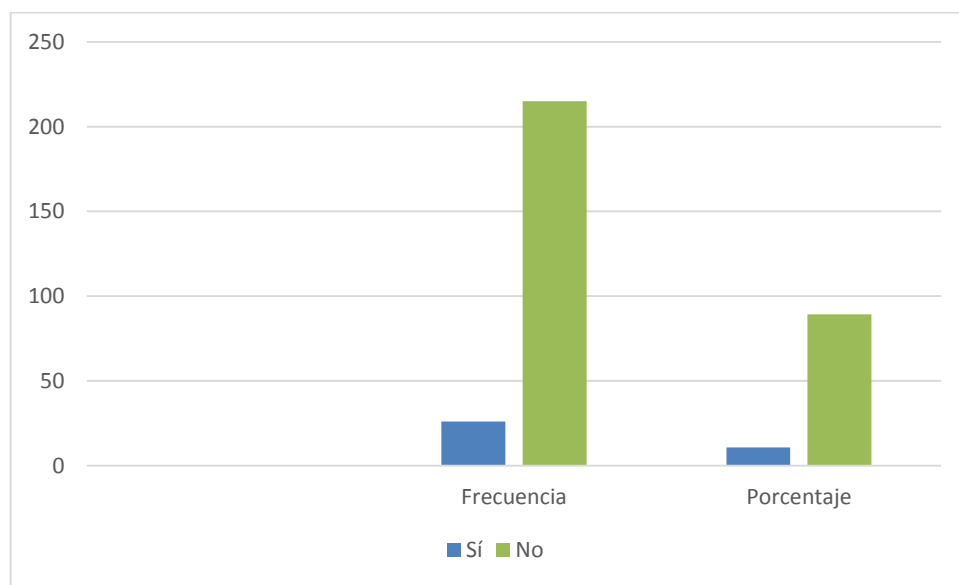
En la muestra obtenida a partir de las historias clínicas se encontró que la mayoría de pacientes no tenían antecedentes (89.21%). Sin embargo, si se toma en cuenta

únicamente los 32 casos que reportaron malignidad anexial el grupo presentó antecedentes en más de 1/3 de las pacientes (34.37%).

**Tabla 9.** Antecedentes familiares y personales de cáncer de mama u ovario.

| Antecedentes | Valor | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------|-------|------------|------------|
| Sí           | 1     | 26         | 10,79      |
| No           | 2     | 215        | 89.21      |
| Total        |       | 241        | 100        |

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.



**Gráfico 4.** Antecedentes familiares y personales de cáncer de mama u ovario.

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

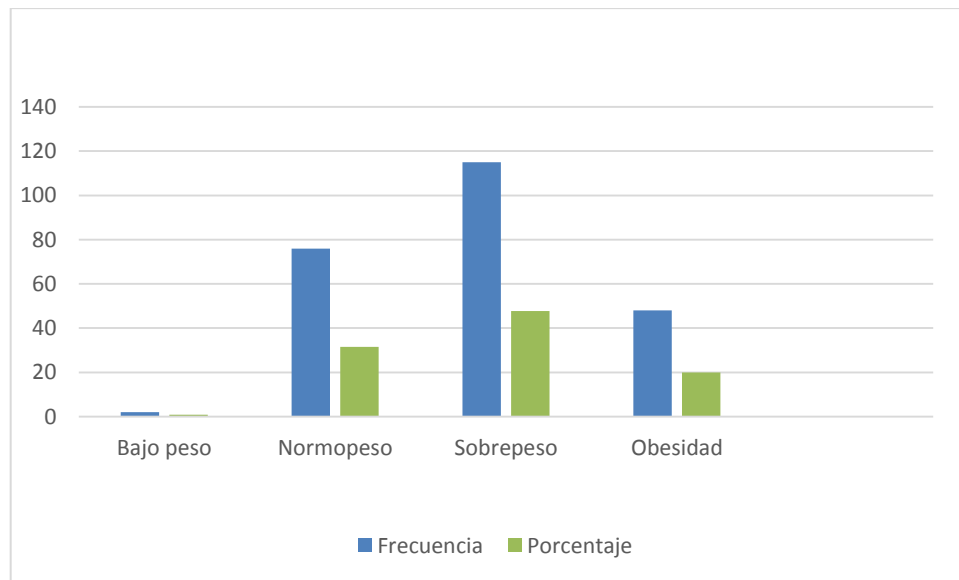
### V.1.6. ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El IMC de las pacientes que se tomaron en cuenta para este estudio fue: obesidad (19.92%), sobrepeso (47.72%), normopeso (31.54%) y bajo peso (0.83%).

**Tabla 10.** Índice de masa corporal.

| IMC       | Valor | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------|-------|------------|------------|
| Bajo peso | 1     | 2          | 0,83       |
| Normopeso | 2     | 76         | 31.54      |
| Sobrepeso | 3     | 115        | 47.72      |
| Obesidad  | 4     | 48         | 19.92      |
| Total     |       | 241        | 100        |

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.



**Gráfico 5.** Distribución de frecuencias variable índice de masa corporal.

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

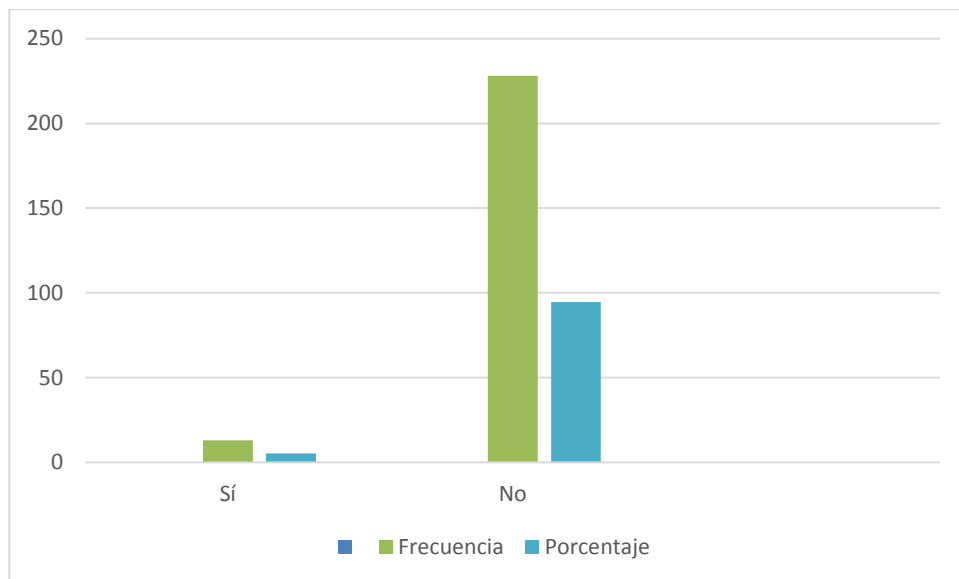
### V.1.7. CONSUMO DE TABACO

De las 241 pacientes incluidas en este análisis únicamente el 5.39% presentó un consumo habitual de tabaco.

**Tabla 11.** Consumo de tabaco.

| Consumo de Tabaco | Valor | Frecuencia | Porcentaje |
|-------------------|-------|------------|------------|
| Sí                | 1     | 13         | 5,39       |
| No                | 2     | 228        | 94.61      |
| Total             |       | 241        | 100        |

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.



**Gráfico 6.** Consumo de tabaco en pacientes intervenidas quirúrgicamente.

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

## V.2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

### V.2.1. HISTOPATOLÓGICO

El examen histopatológico es la técnica Gold-standard para el diagnóstico de tumores sin importar el origen tisular. Permite caracterizar un gran número de lesiones tisulares, adaptativas, reparativas y degenerativas mediante una aproximación diagnóstica certera.

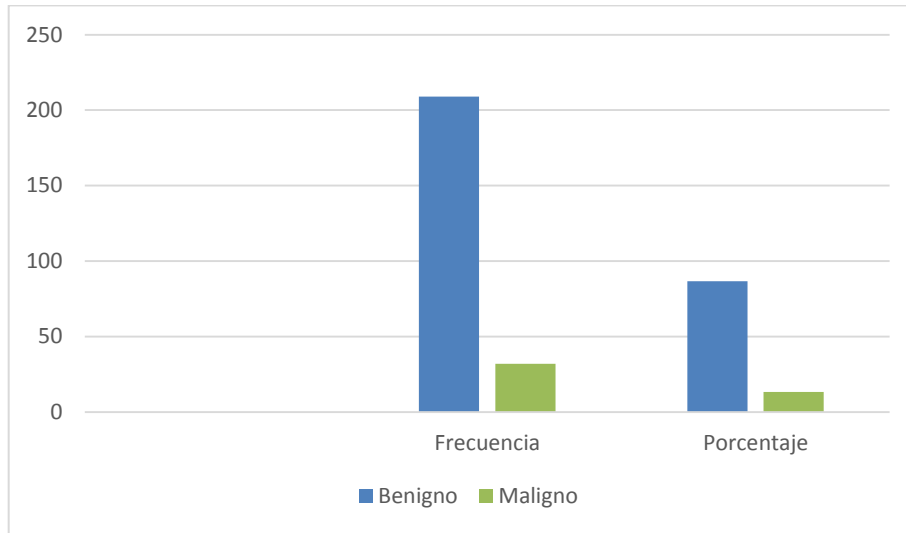
En total se revisaron 245 historias clínicas de pacientes con patología anexial intervenidas quirúrgicamente en el Hospital de la Policía N°1, en todos los casos los resultados histopatológicos estaban disponibles (209 (85.31%) benignos; 32 (13.06%) malignos; 4 (1.63%) indeterminados); 241 se incluyeron en este análisis y 4 fueron excluidos por reporte histopatológico indeterminado.

De los 241 reportes histopatológicos tomados en cuenta en este estudio se observó que el 86.72 % correspondían a benignidad y 13.28 % con malignidad.

**Tabla 12.** Resultado histopatológico en pacientes intervenidas quirúrgicamente.

| Reporte Histopatológico | Valor | Frecuencia | Porcentaje |
|-------------------------|-------|------------|------------|
| Benigno                 | 1     | 209        | 86,72      |
| Maligno                 | 2     | 32         | 13.28      |
| Total                   |       | 241        | 100        |

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.



**Gráfico 7.** Resultado histopatológico en pacientes intervenidas quirúrgicamente.

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

En los resultados histopatológicos malignos se evidenció discrepancias en cuanto a la nomenclatura empleada en el reporte que dificultó una tabulación adecuada de las estirpes y reflejó al adenocarcinoma serosopapilar como el más frecuente (21.88%).

**Tabla 13.** Distribución de frecuencias por resultado histopatológico maligno.

| Tipo de Malignidad             | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------------------------|------------|------------|
| Adenocarcinoma                 | 5          | 15,63      |
| Adenocarcinoma escamoso        | 1          | 3.13       |
| Adenocarcinoma metastásico     | 3          | 9.38       |
| Adenocarcinoma mucinoso        | 1          | 3.13       |
| Adenocarcinoma papilar         | 4          | 12.5       |
| Adenocarcinoma seroso          | 4          | 12.5       |
| Adenocarcinoma serosopapilar   | 7          | 21.88      |
| Tumor de Brenner               | 1          | 3.13       |
| Tumor de células claras        | 3          | 9.38       |
| Tumor epitelial maligno        | 1          | 3.13       |
| Tumor de la granulosa          | 1          | 3.13       |
| Sarcoma retroepitelial gigante | 1          | 3.13       |
| <b>Total</b>                   | <b>32</b>  | <b>100</b> |

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

Dentro de la patología anexial benigna el reporte histopatológico de quiste seroso fue el más frecuente (36.84%) seguida en frecuencia de los teratomas (9.09%), endometriomas (9.09%) y quistes hemorrágicos (8.61%).

**Tabla 14.** Distribución de frecuencias por resultado histopatológico benigno.

| Patología Benigna           | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------------|------------|------------|
| Absceso tubarico            | 2          | 0,96       |
| Cistoadenofibroma           | 2          | 0.96       |
| Cistoadenoma                | 11         | 5.26       |
| Cistoadenoma hemorragico    | 1          | 0.48       |
| Cistoadenoma seroso         | 13         | 6.22       |
| Cistoadenoma serosopapilar  | 1          | 0.48       |
| Cuerpo amarillo             | 1          | 0.48       |
| Cuerpo amarillo hemorragico | 3          | 1.44       |
| Cuerpo luteo hemorragico    | 1          | 0.48       |
| Endometrioma                | 19         | 9.09       |
| Fibroma                     | 6          | 2.87       |
| Hidatide de Morgani         | 6          | 2.87       |
| Quiste dermoide             | 5          | 2.39       |
| Quiste folicular            | 6          | 2.87       |
| Quiste hemorragico          | 18         | 8.61       |
| Quiste luteo                | 3          | 1.44       |
| Quiste luteo hemorragico    | 4          | 1.91       |
| Quiste seroso               | 77         | 36.84      |
| Quiste seroso papilar       | 3          | 1.44       |
| Quiste simple               | 8          | 3.83       |
| Teratoma                    | 19         | 9.09       |
| <b>Total</b>                | <b>209</b> | <b>100</b> |

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

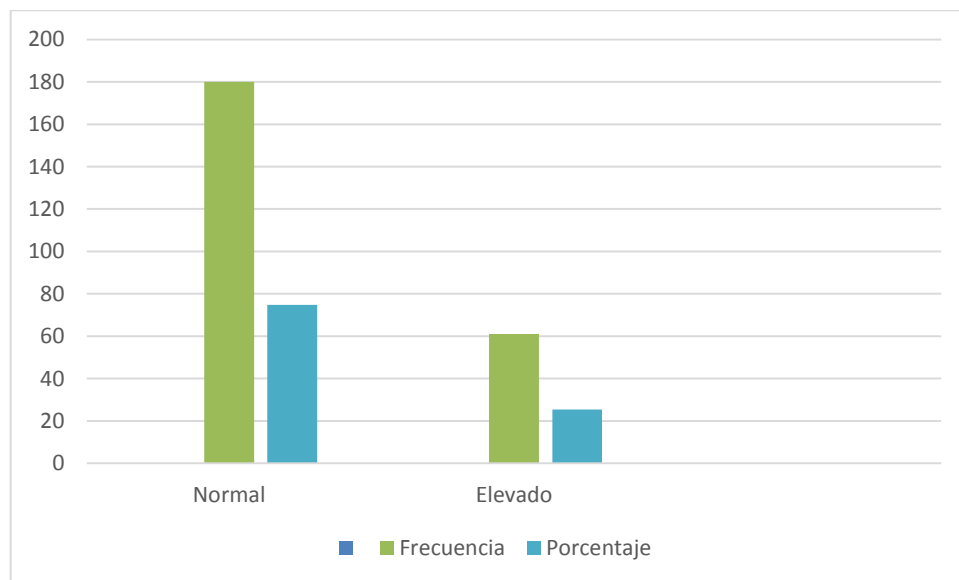
### V.2.2. CA125

El Antígeno Cancerígeno 125 (CA-125) es el marcador tumoral más conocido y utilizado en la monitorización de pacientes con tumores ováricos epiteliales. Un valor de corte rutinariamente utilizado de 33 IU / ml se empleó en el desarrollo del presente estudio, catalogándose de normal a valores similares o inferiores a este punto de corte y elevado o sospechoso a valores superiores. Evidenciándose 61 casos (25.31%) dentro del valor normal y 180 (74.69%) reportes superiores al valor de corte.

**Tabla 15.** Interpretación de CA125 en pacientes intervenidas quirúrgicamente.

| Interpretación Ca125 | Valor | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------------|-------|------------|------------|
| Normal               | 1     | 180        | 74.69      |
| Elevado              | 2     | 61         | 25.31      |
| Total                |       | 241        | 100        |

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.



**Gráfico 8.** Interpretación de CA125.

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

Los diferentes estudios muestran variada sensibilidad y especificidad para este marcador, por lo que se procedió al cálculo de la mismas en base a los datos obtenidos, utilizando la estadística inferencial, el programa PSPP y la metodología clásica mediante la realización de tablas cruzadas.

En los resultados obtenidos para el CA125 podemos reportar una alta sensibilidad 96.67 % (0.96 (95% IC, 0.94-0.99)) y una baja especificidad 42.62 % (0.42 (95% IC, 0.25-0.59)); con un valor predictivo positivo de 96.66% (0.96 (95% IC, 0.93-0.99)), un valor predictivo negativo de 42.62% (0.42 (95% IC, 0.30-0.55)) y una prevalencia 86.72 % en la población estudiada  $P < 0.05$ .

**Tabla 16.** Tabla cruzada interpretación CA125 y reporte histopatológico.

| Interpretación CA125 | Reporte Histopatológico |         |
|----------------------|-------------------------|---------|
|                      | Benigno                 | Maligno |
| Normal               | 174                     | 6       |
|                      | 96.67%                  | 3.33%   |
| Elevado              | 35                      | 26      |
|                      | 57.38%                  | 42.62%  |
| Total                | 209                     | 32      |

| Pruebas Chi-cuadrado    |             |    |            |
|-------------------------|-------------|----|------------|
| Estadístico             | Valor Chi 2 | df | Valor de P |
| Chi-cuadrado de Pearson | 61.08       | 1  | .000       |
| N de casos validos      | 241         |    |            |

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

### V.2.3. IOTA ADNEX

El grupo IOTA ha desarrollado el modelo que es multiclase o politómico y puede diferenciar entre tumores benignos, tumores limítrofes, cánceres primarios en etapa temprana estadio I, cánceres primarios tardíos en estadios II a IV y cánceres metastásicos secundarios. El ADNEX se basa en tres parámetros clínicos y seis parámetros de ultrasonido, dentro de estos parámetros para el cálculo del riesgo también se emplea el marcador CA125.

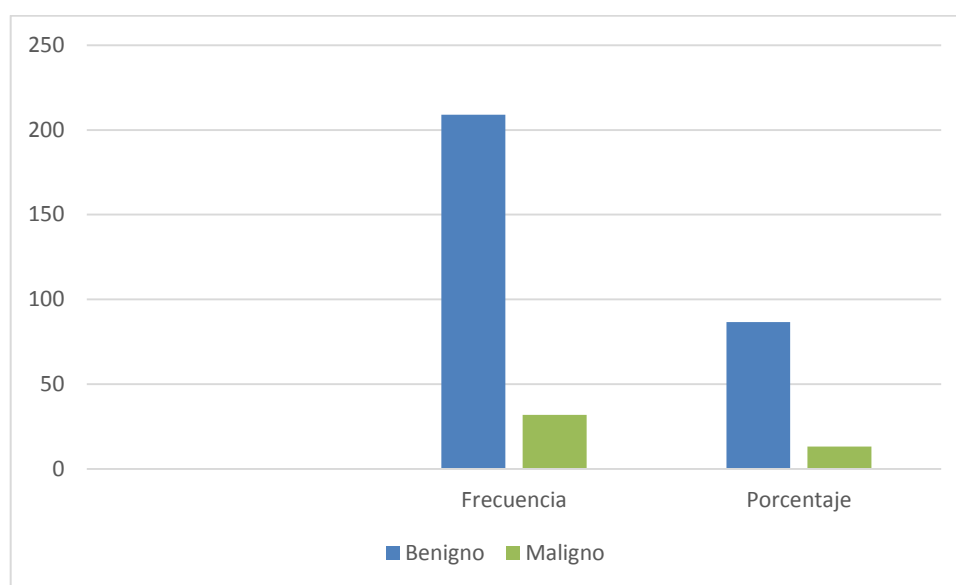
En la presente investigación se buscó comparar el empleo de este marcador tumoral de forma aislada y en combinación basándose en este modelo de tamizaje; para lo que se procedió a calcular sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo realizando tablas cruzadas de 2x2 con el resultado histopatológico que se describe como el Gold Estándar. En todos los cálculos se empleó un nivel de confianza del 95%.

En nuestro análisis se pudo evidenciar que 209 pacientes (86.72%) fueron reportados mediante el modelo ADNEX con probabilidad de patología benigna y 32 pacientes (13.28%) presentaban presunción diagnóstica de malignidad en su reporte. También se demostró una alta sensibilidad 97.61 % (0.97 (95% IC, 0.95-0.99)) y una alta especificidad 84.38 % (0.84 (95% IC, 0.71-0.96)); con un valor predictivo positivo de 97.60% (0.97 (95% IC, 0.95-0.99)), un valor predictivo negativo de 84.37% (0.84 (95% IC, 0.72-0.97)) y una prevalencia de 86.72 % en la población estudiada  $P < 0.05$ .

**Tabla 17.** Reporte IOTA ADNEX en pacientes intervenidas quirúrgicamente.

| IOTA ADNEX Final | Valor | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------|-------|------------|------------|
| Benigno          | 1     | 209        | 86,72      |
| Maligno          | 2     | 32         | 13,28      |
| Total            |       | 241        | 100        |

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.



**Gráfico 9.** Reporte IOTA ADNEX en pacientes intervenidas quirúrgicamente.

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

**Tabla 18.** Tabla cruzada IOTA ADNEX e histopatológico en pacientes intervenidas quirúrgicamente.

| IOTA ADNEX final | Reporte Histopatológico |              |
|------------------|-------------------------|--------------|
|                  | Benigno                 | Maligno      |
| Benigno          | 204<br>97.61%           | 5<br>2.39%   |
| Maligno          | 5<br>15.63%             | 27<br>84.38% |
| Total            | 209                     | 32           |

| Pruebas Chi-cuadrado    |             |    |            |
|-------------------------|-------------|----|------------|
| Estadístico             | Valor Chi 2 | df | Valor de P |
| Chi-cuadrado de Pearson | 161.98      | 1  | .000       |
| N de casos validos      | 241         |    |            |

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

### V.3. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN

#### V.3.1. CORRELACIÓN ENTRE EL RESULTADO HISTOPATOLOGICO Y LA PRESUNCIÓN DIAGNOSTICA DEL CA125

Los resultados del estudio histopatológico se contrastaron con los obtenidos del tamizaje mediante el marcador tumoral CA125. Para este análisis se procedió a calcular el coeficiente de correlación de Pearson y se estimó el índice de correlación respectivo.

En esta prueba estadística se consideró un nivel de significación de  $P < 0,05$  y un nivel de confianza del 95 %. Los datos obtenidos se analizaron con el paquete PSPP.

En la tabla 19, se puede observar un índice de correlación de 0.50 ( $P < 0.01\%$ ); lo que nos indica un moderado nivel de correlación entre estas dos variables (Cuadro 10).

**Tabla 19.** Correlación entre el resultado histopatológico y la presunción diagnostica del CA125.

| Correlaciones           |                        | Reporte Histopatológico | Interpretación CA125 |
|-------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------|
| Reporte Histopatológico | Correlación de Pearson | 1.00                    | .50                  |
|                         | Sign. (2-colas)        |                         | .000                 |
|                         | N                      | 241                     | 241                  |
| Interpretación CA125    | Correlación de Pearson | .50                     | 1.00                 |
|                         | Sign. (2-colas)        | .000                    |                      |
|                         | N                      | 241                     | 241                  |

La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)  
 Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

### V.3.2. CORRELACIÓN ENTRE EL RESULTADO HISTOPATOLOGICO Y LA PRESUNCIÓN DIAGNOSTICA DEL MODELO ADNEX.

El estándar de referencia para este estudio fue el diagnóstico histopatológico de la masa después de la extirpación quirúrgica en el centro local, el cual se comparó con los resultados obtenidos mediante la aplicación del modelo ADNEX y utilizando el coeficiente de Pearson se estimó el índice r de correlación, evidenciándose una muy alta correlación para el modelo ADNEX (0.82, P<0.01%).

**Tabla 20.** Correlación entre el modelo IOTA ADNEX e histopatológico final.

| Correlaciones           |                        | Reporte<br>Histopatológico | IOTA ADNEX<br>Final |
|-------------------------|------------------------|----------------------------|---------------------|
| Reporte Histopatológico | Correlación de Pearson | 1.00                       | .82                 |
|                         | Sign. (2-colas)        |                            | .000                |
|                         | N                      | 241                        | 241                 |
| IOTA ADNEX final        | Correlación de Pearson | .82                        | 1.00                |
|                         | Sign. (2-colas)        | .000                       |                     |
|                         | N                      | 241                        | 241                 |

La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

Fuente: Comparación entre métodos no invasivos para detección de malignidad anexial y su correlación histopatológica, en pacientes intervenidas quirúrgicamente en el hospital de la policía n°1, entre los años 2006 y 2016. Realizado por Acurio A. y Lourido D.

Para este análisis se consideró un nivel de significación de  $P < 0,05$  y un nivel de confianza del 95 %. Los datos obtenidos se procesaron mediante el paquete estadístico PSPP y la interpretación del nivel de correlación se basó en lo descrito por Moreno en su obra de estadística inferencial (Cuadro 10).

Al tratarse de un modelo general lineal con un índice de correlación de 0.82 y con un nivel de significancia menor al 0.01%, podemos indicar una correlación altamente significativa entre el reporte histopatológico y el modelo IOTA ADNEX para patología anexial. Es decir, si se fuese a repetir este estudio correlacional obteniéndose muestra de la misma población donde se obtuvo, los resultados se mantendrían consistentes el 100% del tiempo y la probabilidad de que cambiaran sería cero.

## **CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN**

Las masas ováricas son muy comunes, aproximadamente el 10% de las mujeres tienen una operación durante su vida para investigar una masa ovárica. En las mujeres premenopáusicas estos quistes suelen ser benignos; Sin embargo, es importante determinar si se requiere investigación adicional. (Melissa Yeoh, 2015). El cáncer de ovario es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico, representando el 6% de todas las muertes por cáncer en mujeres según Fotopoulou et al. (2016).

En todo el mundo, se estima que más de 200.000 mujeres desarrollan cáncer de ovario cada año y alrededor de 100.000 mueren a causa de la enfermedad. En Ecuador el cáncer de ovario es la sexta neoplasia más frecuente en mujeres. Según datos de GLOBOCAN (2012) en Ecuador hubo una incidencia de 375 casos en el año 2012, de las cuales murieron 243 mujeres, reportando además una prevalencia de 5 años del 3.3% (1.040 casos). Más recientemente, según la INEC en el 2015, murieron por cáncer de ovario 221 mujeres.

Casi el 60% de las pacientes son diagnosticadas en etapa avanzada con propagación regional o distante y un pronóstico desfavorable a largo plazo. La supervivencia relativa a los cinco años es del 46% para todas las etapas de la FIGO, pero oscila entre el 90% en la Etapa I y el 4% para la Fase IV. Por lo tanto, uno de los santos griales en ginecología es el desarrollo de estrategias efectivas para detectar malignidad ovárica en una etapa temprana, con el fin de mejorar la supervivencia del paciente (Wouter Froyman et al, 2017).

Luego de analizar los datos obtenidos mediante la recolección de variables de un total de 241 historias clínicas en el Hospital de la Policía N°1, logramos evidenciar que la edad promedio de las pacientes fue de 41 años, de estas un 27.34% se encontraban en periodo menopáusicos; en este grupo de pacientes se evidenció una edad mínima de menopausia a los 38 años y máxima a los 56 años edad, con un promedio de 48 años, dato de importancia ya que se ha descrito que los tumores malignos son más comunes este grupo de pacientes (Hernández, 1999). Resultados similares a los encontrados en nuestra investigación ya que de los 32 casos de patología maligna encontrados en nuestro estudio el 76.8% pertenecían a pacientes menopáusicas.

Los tumores ováricos sin considerar el grado de malignidad se consideran a nivel mundial las neoplasias más frecuentes del aparato genital femenino, según se estima cerca del 80% son benignos y se presentan en mujeres jóvenes en edad reproductiva, de 20 a 45 años (Campos,2015). Dato que coincide con lo hallado en nuestro estudio en donde encontramos que el 56.85% pertenecía a este grupo etario.

La literatura describe diversos factores asociados al desarrollo del cáncer de ovario, algunos ampliamente identificados como el consumo de cigarrillo y el apareamiento de carcinoma mucinoso (Instituto Nacional del Cáncer, 2013). En nuestra investigación únicamente el 5.39% de pacientes presentó un consumo habitual de tabaco.

El exceso de grasa incrementa la producción de estrógenos y sus efectos hormonales. Además, los lipocitos producen hormonas llamadas adipoquinas, que pueden estimular el crecimiento celular y propiciar el desarrollo del cáncer de ovario. (Instituto Nacional

del Cáncer, 2013). Con respecto al índice de masa corporal concordamos con la evidencia internacional; reportando que el 67.64 % de la muestra presentó obesidad o sobrepeso y en el grupo con resultado histopatológico maligno el 31.25 % se encontraban con IMC mayor a 30.

El riesgo de cáncer de ovario epitelial aumenta en las mujeres que no han tenido hijos y posiblemente en aquellos con menarquia temprana (Green et al., 2017); con respecto a estas variables señalaremos que la edad de primera menstruación entre las pacientes con patología anexial vario desde 8 años como edad mínima y de 17 años como máximo de edad, con un promedio y una moda de 13 años. Green (2017) describe que las mujeres que han estado embarazadas tienen un 50% menos de riesgo de desarrollar cáncer de ovario en comparación con las mujeres nulíparas y que los embarazos múltiples ofrecen un efecto cada vez más protector. Dato que difiere con nuestros resultados ya que la mayoría de pacientes con patología anexial en el presente estudio fueron multigestas (62.66%).

Los antecedentes familiares juegan un papel importante en el riesgo de desarrollar cáncer de ovario. El riesgo de por vida de desarrollar cáncer de ovario es del 1.6% en la población general. Esto se compara con un riesgo del 4-5% cuando un familiar de primer grado se ve afectado, llegando al 7% cuando 2 familiares se ven afectados (Shulman y Dungan, 2010). En la muestra obtenidas a partir de las historias clínicas se encontró que la mayoría de pacientes no tenían antecedentes (89.21%). Sin embargo, si se toma en

cuenta únicamente los 32 casos que reportaron malignidad anexial el grupo presentó antecedentes en más de 1/3 de las pacientes (34.37%).

La detección se define como la aplicación de una prueba o una combinación de pruebas a una población asintomática de riesgo para detectar una enfermedad en una etapa más temprana y más curable. Hasta la fecha no se ha demostrado que ninguna investigación tenga una sensibilidad y una especificidad adecuadas como prueba de cribado. En este contexto se considera al examen histopatológico como el Gold-standard para el diagnóstico de tumores sin importar el origen tisular ya que permite caracterizar un gran número de lesiones mediante una aproximación diagnóstica certera (Yeoh, 2015).

Del análisis estadístico de los 241 reportes histopatológicos que forman la muestra válida de este estudio se observó que el 86.72 % correspondían a benignidad y 13.28 % con malignidad. En los resultados histopatológicos malignos se evidenció al adenocarcinoma serosopapilar como el más frecuente (21.88%); resultados que se asemejan a los encontrados por Smolle quien describió que los adenocarcinomas serosos representan aproximadamente el 40% de todos los tumores ováricos, siendo los tumores malignos más comunes en este órgano (Smolle et al., 2013).

El Antígeno Cancerígeno 125 (CA-125) se describió por primera vez por Bast en 1981 y es el marcador tumoral más conocido y utilizado en la monitorización de pacientes, con una sensibilidad descrita de 81% y una especificidad del 75% para identificar cáncer de ovario (Fainbaum y Batista, 2017). Valores con una sensibilidad inferior y mayor

especificidad a los encontrados en nuestro estudio (sensibilidad 96.67 % y especificidad 42.62 %).

Una de las razones que podría explicar estas diferencias es que, en el presente estudio se empleó el punto de corte de 33 IU/ml señalado como límite de normalidad en el laboratorio del Hospital de la Policía N°1 en lugar de 35 IU/ml corte rutinariamente utilizado que se basa en la distribución de valores en el 99% de 888 hombres y mujeres sanos (Fainbaum y Batista, 2017).

El modelo ADNEX contiene nueve predictores que tienen un fuerte valor diagnóstico (Van Calster et al., 2014). Tres predictores clínicos: edad en años, nivel CA125 en IU/ml, tipo de centro (centros de oncología vs otros hospitales) y seis de ultrasonido: diámetro máximo de lesión en mm, proporción de tejido sólido en %, la presencia de más de 10 lóbulos en el quiste (sí o no), número de proyecciones papilares (0, 1, 2, 3 ó >3), sombras acústicas (sí o no) y ascitis (sí o no).

Cuando consideramos la discriminación entre masas anexiales benignas y malignas, en nuestros análisis; reportados mediante el modelo ADNEX, evidenciamos una alta sensibilidad 97.61 % y especificidad 84.38 %. Valores para tomar en cuenta ya que concuerdan e inclusive superan a los reportados en estudios previos como los de Timmerman y Van Calster quienes evidenciaron en los datos de validación una sensibilidad para malignidad de 96,5% y una especificidad de 71,3% (Timmerman et al., 2005).

Para la población de estudio en su conjunto, entre los dos métodos evaluados, la sensibilidad y especificidad del modelo ADNEX fue la más alta y tuvo la mayor precisión diagnóstica para diferenciar entre masas anexiales benignas y malignas en los subgrupos de pre y posmenopáusicas; resultados similares a publicaciones internacionales previas como la de Meys (Meys, Jeelof, Achten, Slangen, Lambrechts, Kruitwagen y Van Gorp, 2017).

Con respecto al grado de correlación, según el índice  $r$  de Pearson obtenido (0.82,  $P < 0.01\%$ ) entre el tamizaje del modelo ADNEX y el resultado histopatológico final, podemos señalar un MUY ALTO nivel de correlación y por lo tanto aceptable o suficiente para ser considerado como eficaz según el punto de corte propuesto por Moreno en 1993 (Cuadro 10), sobre todo tratándose de un tamizaje inicial que va a permitir derivar a las pacientes a su gestión correcta.

Estos mismos niveles de correlación se observaron en investigaciones donde se consideró el tamizaje con el modelo ADNEX comparándolo con otras escalas de estudio y el estándar de referencia histopatológico de la masa después de la extirpación quirúrgica (Meys, Jeelof, Achten, Slangen, Lambrechts, Kruitwagen y Van Gorp, 2017).

Con este análisis y resultados obtenidos se procede responder la pregunta investigativa y aceptar la hipótesis planteada en el estudio; ya que se estableció un 82% de correlación entre el resultado del ultrasonido transvaginal y el marcador serológico CA125, utilizando el modelo ADNEX, con el histopatológico final en pacientes con masas anexiales, intervenidas quirúrgicamente en el Hospital de la Policía N°1 de la ciudad de

Quito, periodo enero 2006 – diciembre 2016; nivel superior al 80% propuesto previa a la realización de la presente tesis.

Éste estudio tiene varias fortalezas y limitaciones. En primer lugar, uno de los puntos fuertes de nuestra investigación fue que incluyó un gran número de pacientes, con un protocolo estándar, considerando una fuerte selección de variables impulsada por datos bibliográficos previos. Por lo tanto, se espera que estos resultados sean generalizables.

En segundo lugar, una ventaja fue la obtención del diagnóstico histológico para cada tumor incluido en el análisis. Esto también podría considerarse una limitación, ya que el modelo se basa en pacientes que fueron seleccionados para cirugía. Por lo tanto, no hay seguridad de que el rendimiento de la prueba del modelo ADNEX se mantendría si se aplica a una población de tumores seleccionadas para el tratamiento expectante.

En tercer lugar, una limitación potencial es el empleo en el presente estudio de un punto de corte de 33 IU/ml señalado como límite de normalidad en el laboratorio del Hospital de la Policía N°1 en lugar de 35 IU/ml corte rutinariamente utilizado.

En cuarto lugar, una limitación evidenciada fue que los estudios de ultrasonido fueron realizados por distintos operadores (variación interobservador), lo que introduce variabilidad en los reportes, aunque esta variabilidad es menor, refleja la realidad clínica y arroja resultados que son menos dependientes del análisis.

## **CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **VII.1 CONCLUSIONES**

- Los niveles de CA125 no deben usarse aisladamente para determinar si un quiste es maligno. Si bien un valor muy alto puede ayudar a alcanzar el diagnóstico, un valor normal no excluye el cáncer de ovario debido a la naturaleza no específica de la prueba.
- Nuestra investigación permitió identificar que los endometriomas arrojan gran cantidad de falsos positivos relacionados sobre todo con los niveles de titulación elevadas de Ca 125, razón por la cual se insiste en el empleo de un tamizaje combinado.
- El modelo ADNEX muestra potencial para cambiar las decisiones de manejo para las mujeres con un tumor anexial. Esto podría tener un impacto considerable en la morbilidad y la mortalidad asociadas con la patología anexial.
- Al tratarse de un modelo general lineal con un índice de correlación de 0.82 y con un nivel de significancia menor al 0.01%, podemos concluir una correlación altamente significativa entre el reporte histopatológico y el modelo IOTA ADNEX. Demostrando su clara efectividad para optimizar el tratamiento de las mujeres con un tumor anexial.
- Este modelo ADNEX puede facilitar el manejo de las masas ováricas de manera más eficiente, ya que permite realizar triaje y derivar a las pacientes a su gestión correcta, ya sea para el seguimiento conservador, la cirugía en una unidad de

ginecología general o de manejo en los centros de cáncer de alto volumen especializados.

- La clasificación correcta del subtipo de malignidad es de importancia crítica ya que los tumores ováricos limítrofes y los cánceres ováricos en estadio temprano pueden tratarse de forma menos agresiva, lo que conduce a la posibilidad de preservación de la fertilidad en mujeres jóvenes.

## **VII.2 RECOMENDACIONES**

- Se recomienda evaluar inicialmente los quistes ováricos en mujeres midiendo el nivel de CA125 y la ecografía transvaginal con los criterios IOTA ADNEX.
- Se aconseja el uso de la información recopilada en este trabajo para la profundización del tema y en lo posible que sirva de herramienta para estudios posteriores en las áreas de imagenología, ginecología y demás áreas afines.
- Se sugiere la realización de estudios similares en pacientes posmenopáusicas por las particularidades propias de este grupo etario.
- Recomendamos la capacitación al personal de imagenología para el reporte ecográfico adecuado, mediante el empleo de los criterios IOTA ADNEX con el fin de mejorar la presunción diagnóstica de malignidad en la patología anexial y se identifiquen trastornos anexiales en forma precoz en las pacientes.
- Aconsejamos la realización del estudio en otras instituciones para poder contar con datos más amplios y por lo tanto mayor validación.

- Se recomienda la homologación de términos en el reporte histopatológico, ya que se evidenció el empleo de diferentes enunciados para la misma patología; lo que dificultó y retrasó la tabulación de resultados.
- Sugerimos la realización de examen histopatológico a toda masa anexial extraída quirúrgicamente pues hasta el momento sigue siendo el gold estándar para confirmación y caracterización diagnóstica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. American Cancer Society. *¿Qué indican las estadísticas claves sobre el cáncer de ovario?*. Recuperado el 1 de Octubre del 2017 de <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-ovario/acerca/estadisticas-clave.html>
2. Bast Robert C. Jr., Steven Skates, Anna Lokshin, and Richard G. Moore. (2012). Differential Diagnosis Of A Pelvic Mass: Improved Algorithms And Novel Biomarkers. *Int J Gynecol Cancer* 22 (1): S5–S8.
3. Benítez-Capistros Francisco, Benítez-Capistros Ricardo, Echeverría Carolina, Oña-Cisneros Fabián, Paz-y-Miño César y López-Cortés Andrés. (2014) Interacción de factores ambientales y genéticos asociados con el desarrollo del cáncer de ovario. *REM CB* 35 (201) 3-10.
4. Buys Sandra S., Partridge Edward, Black Amanda, Johnson Christine C., Lamerato Lois, Isaacs Claudine, Reding Douglas J., Greenlee Robert T., Yokochi Lance A., Kessel Bruce, Crawford E. David, Timothy R. Church, Gerald L. Andriole, Joel L. Weissfeld, Mona N. Fouad, David Chia, Barbara O'Brien, Lawrence R. Ragard, Jonathan D. Clapp, Joshua M. Rathmell, Thomas L. Riley, Patricia Hartge, Paul F. Pinsky, Claire S. Zhu, Grant Izmirlian, Barnett S. Kramer, Anthony B. Miller, Jian-Lun Xu, Philip C. Prorok, John K. Gohagan, Christine D. Berg. (2011). Effect of Screening on Ovarian Cancer Mortality. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *American Medical Association. JAMA*, 305 (22) 2295-2303.

5. Canadian Cancer Society (2016). *Cancer Information, Ovarian Cancer*. Recuperado el 1 de Noviembre del 2017 de <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/ovarian/ovarian-cancer/?region=on>
6. Daemen A., D. Jurkovic, C. Van Holsbeke, S. Guerriero, A. C. Testa, A. Czekierdowski, R. Fruscio, D. Paladini, P. Neven, A. Rossi, T. Bourne, B. De Moore And D. Timmerman. (2011). Effect of cancer prevalence on the use of risk-assessment cut-off levels and the performance of mathematical models to distinguish malignant from benign adnexal masse. *Ultrasound Obstet Gynecol. Published by John Wiley & Sons, Ltd.* 37: 226–231.
7. Espada Mercedes and George Condous (2017). Is it time to implement the International Ovarian Tumour Analysis rules in Australasia. *Australasian Society for Ultrasound in Medicine. AJUM* 20 (2) 55-57.
8. Fainbaum Nadejda and Batista Claudio Sergio (2017). Malignancy Risk Index in Pelvic Mass Differentiation. *Journal of Gynecology and Women's Health. Review* 2 (4) 1-3
9. Fotopoulou Christina, Hall Marcia, Cruickshank Derek, Gabra Hani, Ganesan Raji, Hughes Cathy, Kehoe Sean, Ledermann Jonathan, Morrison Jo, Naik Raj, Rolland Phil, Sundar Sudha (2016). Epithelial Ovarian / Fallopian Tube / Primary Peritoneal Cancer Guidelines: Recommendations for Practice. *British Gynaecological Cancer Society (BGCS)* 2-48.
10. Froyman Wouter, Wynants Laure, Landolfo Chiara, Bourne Tom, Valentin Lil, Testa Antonia, Sladkevicius Povilas, Franchi Dorella, Fischerova Daniela,

Savelli Luca, Van Calster Ben and Timmerman Dirk (2017). Validation of the Performance of International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Methods in the Diagnosis of Early Stage Ovarian Cancer in a Non-Screening Population. *Revisión MDPI*. 7 (32) 1-11.

11. GLOBOCAN 2012. (2012). *Estimate Cancer Incidence, Mortality And Prevalence Worldwide in 2012*. International Agency of Research on Cancer. World Health Organization. Recuperado el 1 de Octubre del 2017 de [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
12. Green Andrew E, Garcia Agustin A, Ahmed Samina (2017). *Ovarian Cancer*. *Medscape*. Recuperado el 1 de Octubre del 2017 de <https://emedicine.medscape.com/article/255771-overview>
13. Gynaecology Ultrasound Imaging Study Day London (2017). *Imaging Of The Ovaries And IOTA BMUS*.1-7.
14. Jacobs Ian J, Menon Usha, Ryan Andy, Gentry-Maharaj Aleksandra, Burnell Matthew, Kalsi Jatinderpal K, Nazar N Amso, Sophia Apostolidou, Elizabeth Benjamin, Derek Cruickshank, Danielle N Crump, Susan K Davies, Anne Dawnay, Stephen Dobbs, Gwendolen Fletcher, Jeremy Ford, Keith Godfrey, Richard Gunu, Mariam Habib, Rachel Hallett, Jonathan Herod, Howard Jenkins, Chloe Karpinskyj, Simon Leeson, Sara J Lewis, William R Liston, Alberto Lopes, Tim Mould, John Murdoch, David Oram, Dustin J Rabideau, Karina Reynolds, Ian Scott, Mourad W Seif, Aarti Sharma, Naveena Singh, Julie Taylor, Fiona Warburton, Martin Widschwendter, Karin Williamson, Robert Woolas,

Lesley Fallowfield, Alistair J McGuire, Stuart Campbell, Mahesh Parmar and Steven J Skates. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial (2016). *Lancet* 387, 945–5.

15. Jason D. Wright, Ama C. Buskwofie (2017). Ovarian Cancer. *Update New York*. 29 (3) 23.
16. Kaijser J., Bourne T., Van Calster B., Timmerman D. (2015). Towards an evidence-based approach for diagnosis and management of adnexal masses: findings of the International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) studies. *Facts Views Vis Obgyn* 7 (1) 42-59
17. Kaloo PD, Loudon KA, Khazali S, Hoy D and Sadoon. Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline* (62) 1-14.
18. Kurman Robert J. Kurman, María Luisa Carcangiu, C. Simon Herrington and Robert H. Young (2014). *Who Classification Of Tumours Of The Female Reproductive Organs*. International Agency For Research On Cancer. France. Vol.6, 4ta Edición.
19. Kurman Robert J., Ellenson Lora Hedrick and Ronnett Brigitte M. (2014). *Patología Del Tracto Genital Femenino De Blaustein*. U.S.A. Zagier & Urruty Pubns. Séptima Edición. Tomo 1.

20. Kurman Robert J., Ellenson Lora Hedrick and Ronnett Brigitte M. (2014). *Patología Del Tracto Genital Femenino De Blaustein*. U.S.A. Zagier & Urruty Pubns. Séptima Edición. Tomo 2.
21. Lin J, Qin J, Sangvatanakul V. (2012). Human Epididymis Protein 4 for differential diagnosis between benign Gynecologic Disease and Ovarian Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 167 (1) 81-85.
22. Masafumi Koshiyama, Noriomi Matsumura, Ikuo Konishi (2017). Subtypes of Ovarian Cancer and Ovarian Cancer Screening. *Revisión MDPI*. 7 (2) 1-10
23. Mehaseb MK, Siddiqui NA and Bryden F. (2016). The Management of Ovarian Cysts in Postmenopausal Women. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. RCOG Green-top Guideline* (34) 1-31.
24. Meys E. M. J., L. S. Jeelof, N. M. J. Achten , B. F. M. Slangen, S. Lambrechts, R. F. P. M. Kruitwagen and T. Van Gorp. (2017). Estimating risk of malignancy in adnexal masses: external validation of the ADNEX model and comparison with other frequently used ultrasound methods. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology published by John Wiley & Sons* 49: 784–792.
25. Ministerio De Salud Pública. *Estrategia Nacional Para La Atención Integral Del Cáncer En El Ecuador*. (2017). Recuperado el 1 de Octubre del 2017 de [https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac\\_0059\\_2017.pdf](https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac_0059_2017.pdf)

26. Miranda Aurora M, Heuer Shnatz Rebecca (2017). *Ovary Anatomy. Medscape*. Recuperado el 1 de Octubre del 2017 de <https://emedicine.medscape.com/article/1949171-overview>
27. Mirza, Monk, Herrstedt, Oza, Mahner, Redondo, Fabbro, Ledermann, Lorusso, Vergote, Ben-Brauch, Marth, Madry, Christensen, Berek, Dorum, Tinker, Du Bois, González-Martín, Follana, Benigno, Rosenberg, Gilbert, Rimel, Buscema, Balsler, Agarwal and Matulonis (2016). Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *New Engl J Med*. 375 (22) 2154–2164.
28. Moore Richard G., M. Craig Miller, Paul Disilvestro, Lisa M. Landrum, Walter Gajewski, John J. Ball, and Steven J. Skates (2011). Evaluation of the Diagnostic Accuracy of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in Women With a Pelvic Mass. *Obstet Gynecol* 118 (2) 280–288.
29. Nowak Marek, Janas Lukasz, Stachowiak Grzegorz, Stetkiewicz Tomasz, Wilczynski Jacek R. (2015) Current Clinical Application of Serum Biomarkers to detect Ovarian Cancer. *Przegląd Menopauzalny* 14(4) 254-259
30. Nunes N., Ambler G., Foo X., Naftalin J., Widschwendter M. and Jurkovic D. (2014). Use of IOTA simple rules for diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *Ultrasound Obstetrics and Gynecology* 44, 503–514.
31. Pavlik Edward J. (2017) Ten Important Considerations for Ovarian Cancer Screening. *Diagnostics. Revisión MDPI*. 7, (22) 1-11.

32. Pepin, Del Carmen, Brown and Dizon (2014). CA 125 And Epithelial Ovarian Cancer: Role In Screening, Diagnosis, And Surveillance. *The American Journal OF Hematology/Oncology* 10 (6) 22-28.
33. Sayasneh A, Ferrara L, De Cock B., Saso S., Al-Memar M., Johnson S., Kaijser J., Carvalho J., Husicka R., Smith A., Stalder C., Blanco M.C., Ettore G., Van Calster B., Timmerman D. and Bourne T (2016). Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model: a multicentre external validation study. *British Journal of Cancer* 115, 542-548.
34. Sayasneh A., J. Kaijser, J. Preisler, A. A. Smith, F. Raslan, S. Johnson, R. Husicka, L. Ferrara, C. Stalder, S. Ghaem-Maghami, D. Timmerman And T. Bourne. (2015). Accuracy of ultrasonography performed by examiners with varied training and experience in predicting specific pathology of adnexal masses. *Ultrasound Obstetrics Gynecology* 45: 605–612.
35. Sayasneh Ahmad, Ekechi Christine, Ferrara Laura, Kaijser Jeroen, Stalder Catriona, Sur Shyamaly, Timmerman Dirk And Bourne Tom (2016). The Characteristic Ultrasound Features of Specific Types Of Ovarian Pathology. *International Journal Of Oncology*, 46 (2), 445-458.
36. Smith Robert A., Kimberly S. Andrews, Durado Brooks, Stacey A. Fedewa, Deana Manassaram Baptiste, Debbie Saslow, Otis W. Brawley, Richard C. Wender (2017) Cancer Screening in the United States, 2017: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Current Issues in Cancer Screening. *American Cancer Society*, 67 (2), 15-16.

37. SOLCA. *Registro De Tumores De Solca Matriz* (2012). Recuperado el 1 de Octubre del 2017 de <http://www.estadisticas.med.ec/webpages/tablas.jsp>
38. Sundar Sudha, Caroline Rick, Francis Dowling, Pui Au, Kym Snell, Nirmala Rai, Rita Champaneria, Hilary Stobart, Richard Neal, Clare Davenport, Susan Mallett, Andrew Sutton, Sean Kehoe, Dirk Timmerman, Tom Bourne, Ben Van Calster, Aleksandra Gentry-Maharaj, Usha Menon, Jon Deeks. (2016). Refining Ovarian Cancer Test accuracy Scores (ROCKeTS): protocol for a prospective longitudinal test accuracy study to validate new risk scores in women with symptoms of suspected ovarian cancer. *BMJ Open* 6, 1-8.
39. Timmerman D., Van Calster Ben, Testa Antonia, Savelli Luca, Fischerova Daniela, Froyman Wouter, Wynants Laure, Van Holsboke Caroline, Epstein Elisabeth, Franchi Dorella, Kaijser Jeroen, Czekierdowski Artur, Guerriero Stefano, Fruscio Robert, Leone Francesco, Rossi Alberto, Landolfo Chiara, Vergote Ignace, Bourne Tom And Valentin Lil. (2016). Predicting The Risk Of Malignancy In Anexal Masses Based In A Simple Rules From The International Ovarian Tumor Analysis Group. *American Journal Of Obstetrics and Gynecology*. 214 (4), 424-437.
40. Timmerman D. (2000). Lack of standardization in gynecological ultrasonography. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 16, 395-398.
41. Timmerman D., Valentin L., Bourne T.H., Collins W.P., Verrelst and Vergote I (2000). Terms, definitions and measurements to describe the sonographic

- features of adnexal tumors: a Consensus Opinion from International Ovarian Tumors Analysis Group. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 16, 500-505.
42. Timmerman D., Schwärzler P., Collins W. P., Claerhout F., Coenen M., Amant F., Vergote I. and Bourne T.H. (1999). Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. *Ultrasound Obstet Gynecol Belgium*, 13 (1), 111-116.
43. Usha Menon, Ryan Andy, Jatinderpal Kalsi, Aleksandra Gentry-Maharaj, Anne Dawney, Mariam Habib, Sophia Apostolidou, Naveena Singh, Elizabeth Benjamin, Matthew Burnell, Susan Davies, Aarti Sharma, Richard Gunu, Keith Godfrey, Alberto Lopes, David Oram, Jonathan Herod, Karin Williamson, Mourad W. Seif, Howard Jenkins, Tim Mould, Robert Woolas, John B. Murdoch, Stephen Dobbs, Nazar N. Amso, Simon Leeson, Derek Cruickshank, Ian Scott, Lesley Fallowfield, Martin Widschwendter, Karina Reynolds, Alistair McGuire, Stuart Campbell, Mahesh Parmar, Steven J. Skates, and Ian Jacobs (2015). Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *Journal Of Clinical Oncology By American Society Of Clinical Oncology*. 33 (18) 2062-2074.
44. Van Calster Ben, Hoorde Kirsten Van, Valentin Lil, Testa Antonia C, Fischerova Daniela, Holsbeke Caroline Van, Savelli Luca, Franchi Dorella, Epstein Elisabeth, Kaijser Jeroen, Belle Vanya Van, Czekierdowski Artur, Guerriero

- Stefano, Fruscio Robert, Lanzani Chiara, Felice Scala, Tom Bourne, Dirk Timmerman. (2014). Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicenter diagnostic study. *BMJ* 349, 1-14.
45. Van Calster B., Van Hoorde K., W. Froyman, J. KaiJser, L. Wynants, C. Landolfo, C. Anthoulakis, I. Vergote, T. Bourne, D. Timmerman (2015). Practical guidance for applying the ADNEX model from the IOTA group to discriminate between different subtypes of adnexal tumors. *Facts Views Vis Obgyn*, 2015, 7 (1): 32-41.
46. Wright Alexi A., Bohlke Kari, Armstrong Deborah K., Michael A. Bookman, William A. Cliby, Robert L. Coleman, Don S. Dizon, Joseph J. Kash, Larissa A. Meyer, Kathleen N. Moore, Alexander B. Olawaiye, Jessica Oldham, Ritu Salani, Dee Sparacio, William P. Tew, Ignace Vergote, and Mitchell I. Edelson (2017). Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Gynecol Oncol PMC* 34 (28) 3460–3473.
47. Yeoh Melissa (2015). Investigation and management of an ovarian mass. *Australian Family Physician Vol. 44*,1–2
48. Yuri Feharsal and Andi D Putra(2016). International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Scoring System to Predict Ovarian Malignancy Pre-operatively. *Indones J, Obstet Gynecol* 4 (1) 42-46.

## ANEXOS

**CUADRO 1.** Criterios Ultrasonográficos de Reglas Simples

|                 | IOTA FEATURES                             |  |                    |   |  |
|-----------------|---|--|--------------------|---|--|
| Benign features | <u>Unilocular</u> cyst                    |  | Malignant features | Irregular solid tumour                              |  |
|                 | Largest solid component <7 mm             |  |                    | <u>Ascites</u>                                      |  |
|                 | Acoustic shadows                          |  |                    | At least four papillary structures                  |  |
|                 | Smooth <u>multilocular</u> tumour <100 mm |  |                    | Irregular <u>multilocular</u> -solid tumour >100 mm |  |
|                 | No blood flow (1+)                        |  |                    | Very strong blood flow (4+)                         |  |

- Rule 1: If one or more M features are present in absence of B feature, mass is classified as malignant.
- Rule 2: If one or more B features are present in absence of M feature, mass is classified as benign.
- Rule 3: If both M features and B features are present, or if no B or M features are present, result is inconclusive

**Simple rules:** benign / uncertain / malignant

Extraído de Gynaecology Ultrasound.co.uk. 2017

**CUADRO 2.** Reglas Simples Ultrasonográficas Para Clasificación De Masas En Benignas O Malignas Del IOTA GROUP

| <b>Table 1. IOTA Group ultrasound rules to classify masses as benign or malignant<sup>1,4,5</sup></b> |  |
|---|--|
| <b>Benign (B-rules)</b>   | <b>Malignant (M-rules)</b>                                       |
| Unilocular cysts  | Irregular solid tumour   |
| Presence of solid components where the largest solid component <0.7 cm                                | Ascites  |
| Presence of acoustic shadowing  | At least four papillary structures                               |
| Smooth multilocular tumour with largest diameter <10 cm   | Irregular multilocular solid tumour with largest diameter >10 cm |
| No blood flow   | Very good blood flow   |

Tabla 1: IOTA Group ultrasound rules to classify masses as benign or malignant (Melissa Yeoh, 2015, p49)

**CUADRO 3.** Criterios Del Índice De Riesgo De Malignidad

| <b>Risk of malignancy index (RMI) = ultrasound findings x menopause status x Ca125 (U/ml)</b>  |  |
|--|--|
| <b>Findings</b>  | <b>Points</b>  |
| Ultrasound findings include: <ul style="list-style-type: none"> <li>• multilocular cyst</li> <li>• solid area</li> <li>• metastases</li> <li>• ascites</li> <li>• bilateral lesions</li> </ul>   | 0 points: no features (unilocular)<br>1 point: 1 feature<br>3 points: 2-5 features |
| Menopausal status  | 1 point – premenopausal  |
|  | 3 points – postmenopausal*   |
| Ca125 (U/ml)   | Actual level   |
| <p><b>Example</b></p> <p>For a postmenopausal* woman with a left multilocular cyst and Ca125 of 40 U/ml:<br/>           RMI = 1 point for ultrasound x 3 points for postmenopausal x 40 U/ml<br/>           RMI = 120, therefore, gynaecology referral would be recommended<br/>           *Postmenopausal = no period for 1 year, or over 50 years in women who have had a hysterectomy</p> |  |

Tabla 2: Risk of malignancy index (Melissa Yeoh, 2015, p49)

**CUADRO 4. Criterios Del IOTA ADNEX**

|   |                           |
|---|---------------------------|
| Age   | yrs                       |
| Premenopausal / postmenopausal  | pre / post                |
| Unilocular / unilocular-solid / multilocular / multilocular-solid / solid |                           |
| Number of locules   | <10 or >10                |
| Cyst contents: anechoic / low-level / ground glass / haemorrhagic / mixed |                           |
| Solid material  | yes / no                  |
| Largest diameter of solid material  | mm                        |
| Internal cyst wall  | regular or irregular      |
| Number of papillations ≥3 mm height                                       | 0 / 1 / 2 / 3 / 4 or more |
| Vascularity of papillations   | yes / no                  |
| Overall vascularity colour score  | 1 / 2 / 3 / 4             |
| Shadows   | yes / no                  |
| Ascites   | yes / no                  |
| Bilateral lesions   | yes / no                  |
| Evidence of metastases (omentum or serosal nodules)                       | yes / no                  |
| Ca125 level   |                           |

Extraído de Gynaecology Ultrasound.co.uk. 2017

**CUADRO 5.** Criterios Ultrasonográficos Del IOTA ADNEX

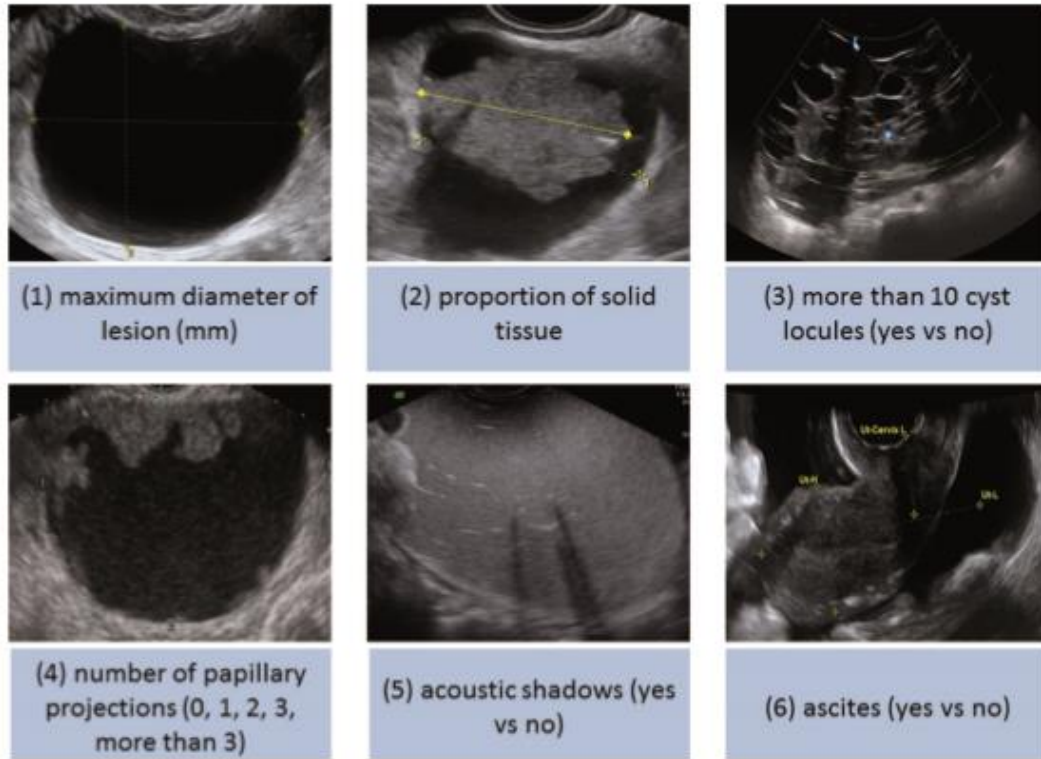


Figura 5: Variables Ultrasonográficas utilizadas en el modelo IOTA ADNEX (J. Kaijser, 2015, p52)

**CUADRO 6.** Cuadro Comparativo De Los Modelos Diagnósticos De Cáncer De Ovario

| RMI          | LR2                     | ADNEX                |
|--------------|-------------------------|----------------------|
| age          | age                     | age                  |
| ascites      | ascites                 | ascites              |
|              | blood flow papillation  | NUMBER PAPS          |
| solid        | max solid               | max solid / max size |
|              | irregular internal wall |                      |
|              | shadowing               | shadowing            |
|              |                         | type centre          |
| CA125        |                         | CA125                |
| Multilocular |                         | >10 locules          |
| Metastases   |                         |                      |

Extraído de Gynaecology Ultrasound.co.uk. 2017

**CUADRO 7.** Diagrama de flujo que muestra los enfoques óptimos basados en la evidencia para la evaluación de las mujeres con masas anexiales que requieren cirugía.

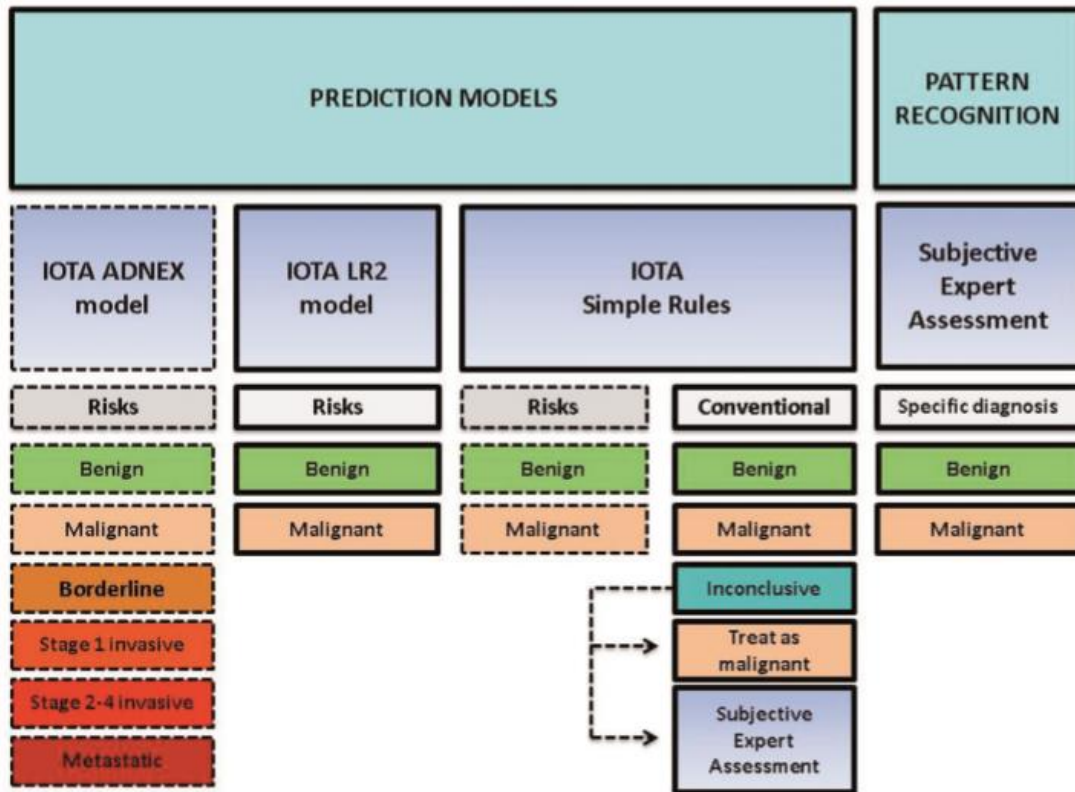


Figura 6: Diagrama de flujo que muestra los enfoques óptimos "basados en la evidencia" para la evaluación de las mujeres con masas anexiales que requieren cirugía para estimar el riesgo de malignidad en el preoperatorio después de la evaluación crítica de la evidencia disponible. ADNEX (J. Kaijser, 2015, p54)

## CUADRO 8. Interpretación de los Test

| Test Interpretation   |
|---|
| <b>Results</b>  |
| • CA 125  |
| ○ Normal – <35 U/mL   |
| ▪ Ovarian cancer less likely but not ruled out  |
| ▪ In patients with ovarian cancer, a rising level from individual's baseline level may reflect progression of disease |
| ○ Abnormal – ≥35 U/mL   |
| ▪ Ovarian cancer possible if clinical suspicion is high   |
| ▪ The higher the level, the more probable the mass is malignant   |
| • HE4   |
| ○ Normal – ≤150 pmol/L  |
| ▪ HE4 remains constant in 75% of women without disease progression  |
| ▪ An elevation in HE4 concentration of ≥25% is clinically significant even if within the normal range                 |
| • An increase of this magnitude suggests recurrence or disease progression  |
| ○ Abnormal – >151 pmol/L  |
| ▪ An increase of ≥25% suggests recurrence or disease progression  |
| • HE4 increases by ≥25% in 60% of women with ovarian cancer relapse or progression                                    |
| • The higher the level, the more probable the mass is malignant   |
| ▪ A decrease of ≥25% suggests therapeutic response  |

Extraído de ARUP Laboratories, 2017.

**CUADRO 9.** Interpretación ROMA

- ROMA
  - Premenopausal
    - $>1.30$  high likelihood of finding epithelial ovarian cancer
    - $\leq 1.30$  low likelihood of finding epithelial ovarian cancer
  - Postmenopausal
    - $>2.76$  high likelihood of finding epithelial ovarian cancer
    - $\leq 2.76$  low likelihood of finding epithelial ovarian cancer

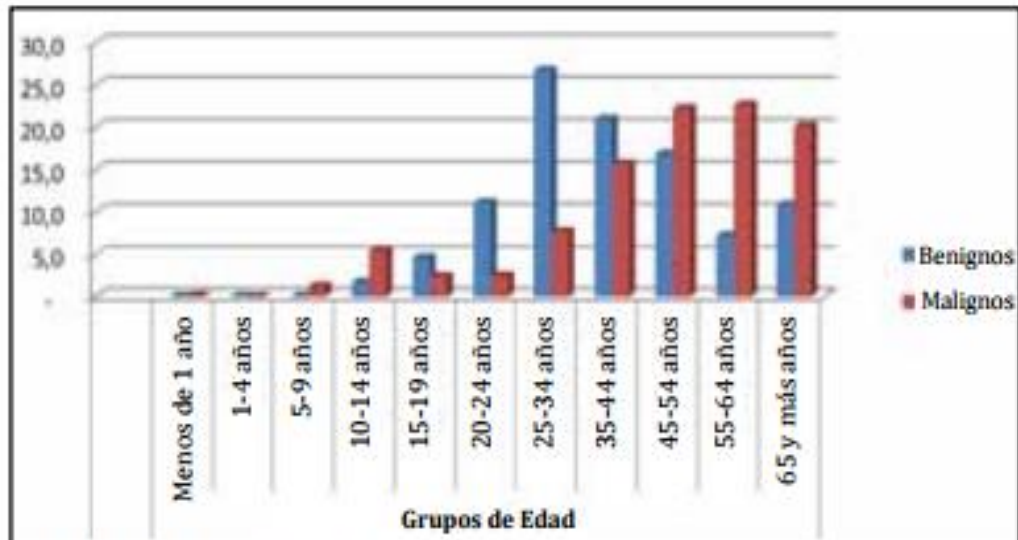
Extraído de ARUP Laboratories, 2017.

**CUADRO 10.** Interpretación de índice de correlación Pearson.

| Índice de R y Rho de Pearson | Interpretación       |
|------------------------------|----------------------|
| $r = 0$                      | Nula correlación     |
| $0.00 < r < 0.20$            | Muy baja correlación |
| $0.20 < r < 0.40$            | Baja correlación     |
| $0.40 < r < 0.60$            | Moderada correlación |
| $0.60 < r < 0.80$            | Alta correlación     |
| $0.80 < r < 1.00$            | Muy alta correlación |
| $r = 1$                      | Correlación perfecta |

Fuente: Moreno, Francis, (1993), Estadística Inferencial, Universidad Particular de Loja, Loja, Ecuador.

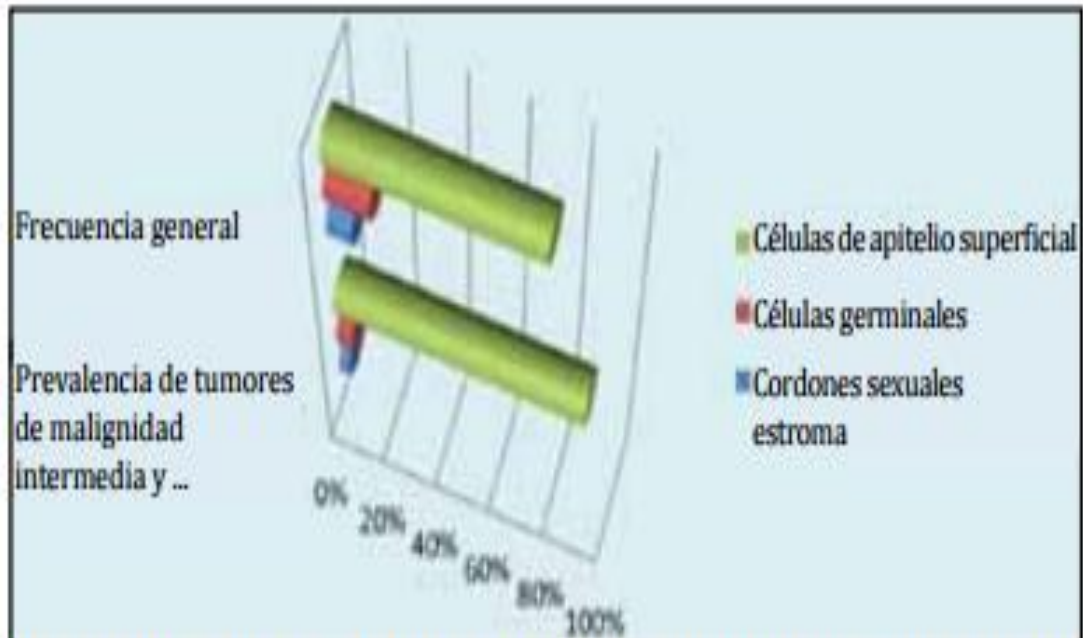
**GRÁFICO 10.** Epidemiología nacional de las patologías ováricas.



**Gráfico 1.** Epidemiología nacional de la atención hospitalaria por tumores benignos y malignos de ovario, durante el año 2011. Se aprecia una prevalencia notoria de atenciones por patología tumoral benigna en pacientes jóvenes adultas (azul). La curva del histograma se encuentra ligeramente sesgada a la derecha, con tendencia al equilibrio. Nótese, sin embargo cómo la curva se encuentra en cambio marcadamente sesgada hacia la derecha en el caso de los tumores malignos (rojo), producto de que la media de las edades se dirige hacia los estadios más longevos de la vida. **Fuente:** INEC.

Extraído del INEC, 2011

**GRÁFICO 11.** Epidemiología global de las patologías ováricas.



**Gráfico 2. Epidemiología global de los tumores ováricos.** Frecuencia general y prevalencia de tumores de malignidad intermedia y malignos.

Extraído del INEC, 2011

**GRÁFICO 12.** Distribución De Centros Internacionales Participantes En Estudio IOTA



*I.* — The International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) study network of participating centres

Figura 1: Distribución De Centros Internacionales Participantes En Estudio IOTA (J. Kaijser, 2015, p43)

**GRÁFICO 13.** Descripción de las paredes internas de un quiste ovárico.

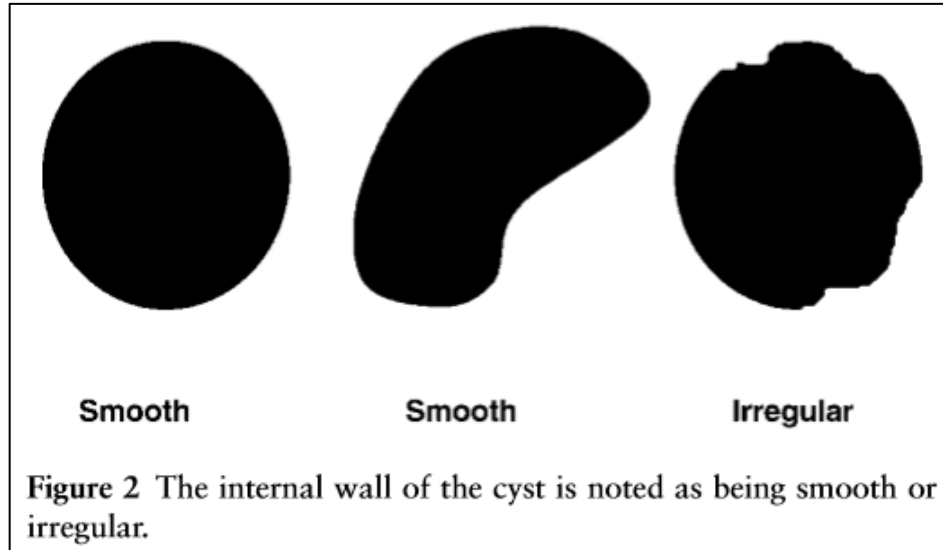


Figura 2: Se debe distinguir la pared interna del quiste si es regular o irregular (D. Timmerman, 2000, p501)

## GRÁFICO 14. Característica Dominante del Contenido Quístico

Figure 3 The dominant feature of the cystic contents in complete septum, e.g. in hydrosalpinx.

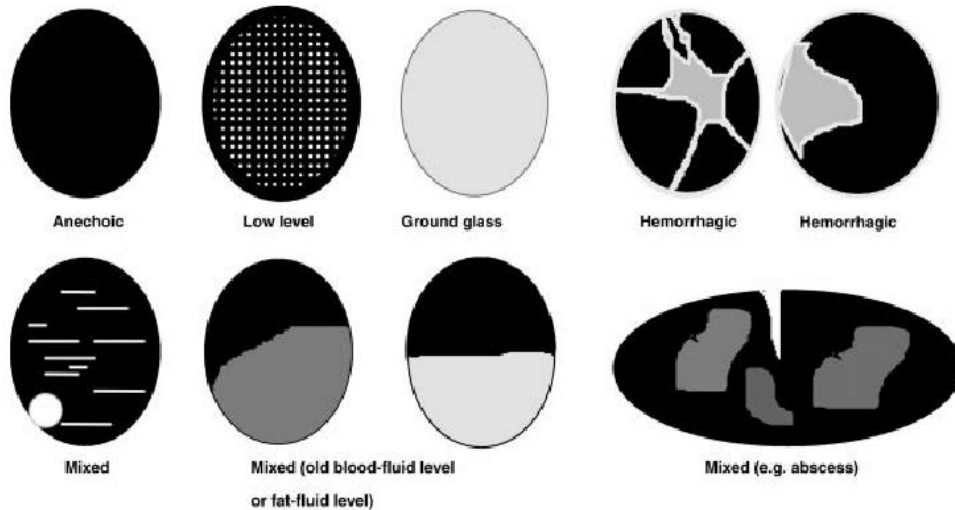


Figura 3: La característica dominante del contenido quístico en el tabique completo. (D. Timmerman, 2000, p501)

## GRÁFICO 15. Tipos de Quistes Uniloculares

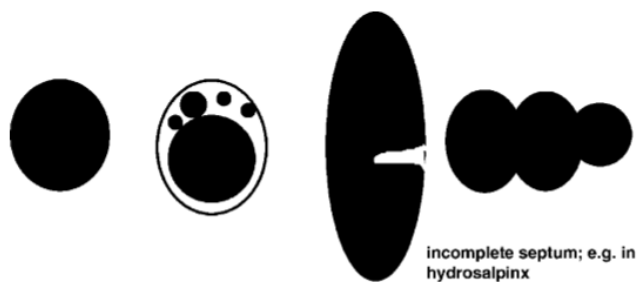


Figure 4 Examples of different kinds of unilocular cysts. A unilocular cyst is a cyst without septa and without solid parts or papillary structures.

Figura 4: Ejemplos de diferentes tipos de quistes uniloculares. Un quiste unilocular es un quiste sin tabiques y partes sólidas o estructuras papilares (D. Timmerman, 2000, p502)

**GRÁFICO 16.** Tipos de Quistes Uniloculares-Sólidos

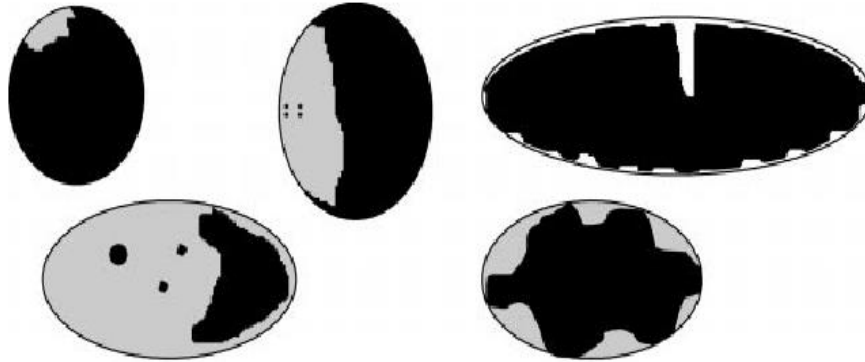


Figura 5: Ejemplos de diferentes tipos de quistes uniloculares-sólidos. Un quiste unilocular-sólido es un quiste unilocular con un componente sólido medible o al menos una estructura papilar. Si la parte sólida contiene quistes muy pequeños, la masa será unilocular-sólida (D. Timmerman, 2000, p502)

**GRÁFICO 17.** Tipos de Quistes Multiloculares

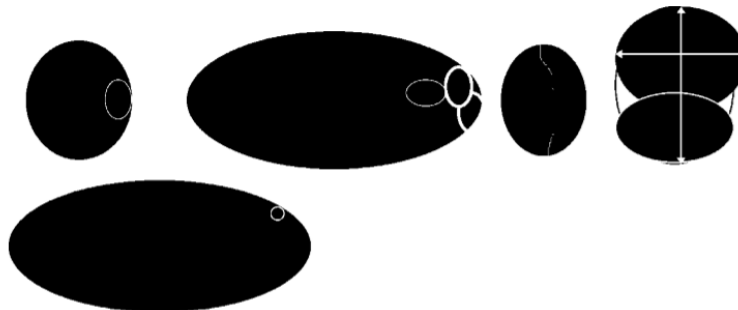


Figure 6 Examples of different kinds of multilocular cysts. A multilocular cyst is a cyst with at least one septum but no measurable solid components or papillary projections. The 'lesion' is measured in the planes indicated by the arrows.

Figura 6: Ejemplos de diferentes tipos de quistes multiloculares. Un quiste multilocular es un quiste con al menos un septum, pero no hay componente sólido medible ó estructura papilar. La lesión se mide en los planos indicados por las flechas (D. Timmerman, 2000, p502)

### GRÁFICO 18. Tipos de Quistes Multiloculares-Sólidos

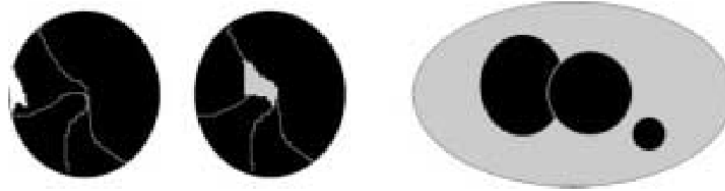


Figure 7 Examples of different kinds of multilocular-solid cysts. A multilocular-solid cyst is a multilocular cyst with a measurable solid component or at least one papillary structure (solid tumor with an irregular cyst wall).

Figura 7: Ejemplos de diferentes tipos de quistes multiloculares-sólidos. Un quiste multilocular-sólido es un quiste multilocular con un componente sólido medible o al menos una estructura papilar (tumor sólido con una pared quística irregular (D. Timmerman, 2000, p502)

### GRÁFICO 19. Tipos De Tumores Sólidos

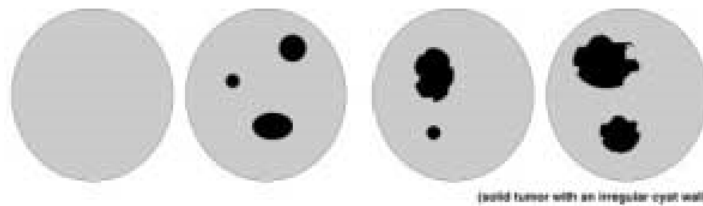


Figure 8 Examples of different kinds of solid tumors. A solid tumor is a tumor where the solid components comprise 80% or more of the tumor when assessed in a two-dimensional section. A solid tumor may contain papillary projections protruding into internal small cysts.

Figura 8: Ejemplos de diferentes tipos de tumores sólidos. Un tumor sólido es un tumor donde el componente sólido compromete el 80% o más del tumor cuando se mide en sección bidimensional. Un tumor sólido puede contener proyecciones papilares protruyendo dentro de un pequeño quiste (D. Timmerman, 2000, p502)

**GRÁFICO 20.** Medición de Proyección Papilar

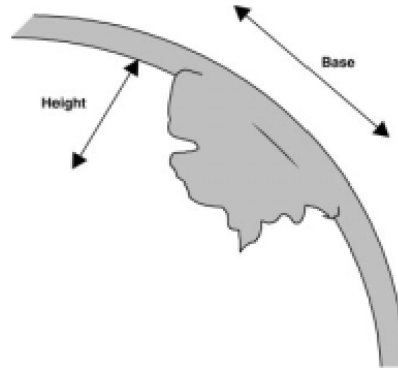


Figure 10 Solid papillary projections are defined as any solid projections into the cyst cavity from the cyst wall greater than or equal to 3 mm in height. The largest papillary projection is measured in three directions: height, base, and base.

Figura 10: Proyección papilar sólida se define como cualquier proyección sólida dentro de la cavidad del quiste desde la pared, mayor o igual a 3mm de altura. Las proyecciones papilares mayores se miden en 3 dimensiones: altura, base y base. (D. Timmerman, 2000, p503)

**GRÁFICO 21.** Dibujo Esquemático de un Quiste Multilocular que contiene 5 lóculos y 4 septos

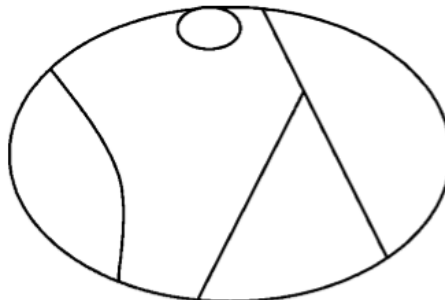


Figure 12 Schematic drawing of a multilocular cyst containing five locules and four septa. The number of locules in the whole volume of the tumor is counted.

Figura 12: Dibujo Esquemático de un Quiste Multilocular que contiene 5 lóculos y 4 septos. El número de lóculos en todo el volumen del tumor debe ser contado. (D. Timmerman, 2000, p503)

**ANEXO 1. MATRIZ DE RECOLECCIÓN DE VARIABLES:**

|  |            |            |               |            |       |           |            |
|--|------------|------------|---------------|------------|-------|-----------|------------|
| Nº   | HCL        | EDAD       | RANGO DE EDAD |            |       |           |            |
|  |            |            | ≤20           | 21-34      | 35-44 | 45-60     | ≥60        |
| AGO  |            |            |               |            |       |           |            |
| MENARQUIA                                    | MENOPAUSIA | PARIDAD    |               |            |       |           |            |
|  |            | PRIMIGESTA |               | MULTIGESTA |       | NULIGESTA |            |
| ANTECEDENTES                                 |            |            |               |            |       |           |            |
| PERSONALES                                   |            |            |               | FAMILIARES |       |           |            |
| CA DE OVARIO                                 | SI         |            | CA DE OVARIO  | SI         |       |           |            |
|  | NO         |            |               | NO         |       |           |            |
| IMC  | BAJO PESO  |            |               |            |       |           |            |
|  | NORMOPESO  |            |               |            |       |           |            |
|  | SOBREPESO  |            |               |            |       |           |            |
|  | OBESIDAD   |            |               |            |       |           |            |
| TABAQUISMO                                   | SI         |            |               |            |       |           |            |
|  | NO         |            |               |            |       |           |            |
| REPORTE HISTOPATOLOGICO                      |            |            |               |            |       |           |            |
| BENIGNO                                      |            | MALIGNO    |               | ESTIRPE    |       |           |            |
| CA 125                                       |            |            |               |            |       |           |            |
| ≤33U/dL                                      |            |            |               | ≥34 U/dL   |       |           |            |
| CRITERIOS IOTA/ADNEX MODEL                   |            |            |               |            |       |           |            |
| EDAD   |            |            |               |            |       |           |            |
| CENTRO ONCOLOGICO                            |            |            |               | SI         |       | NO        |            |
| DIAMETRO MAXIMO DE LA LESION (mm)            |            |            |               |            |       |           |            |
| DIAMETRO MAXIMO DE PARTE SOLIDA (mm)         |            |            |               |            |       |           |            |
| MAS DE 10 LOBULOS                            |            |            |               | SI         |       | NO        |            |
| NUMERO DE PROYECCIONES PAPILARES             |            |            |               | NINGUNA    | 1     | 2         | 3 MAS DE 3 |
| SOMBRA ACUSTICA PRESENTE                     |            |            |               | SI         |       | NO        |            |
| ASCITIS (FLUIDO FUERA DE LA PELVIS) PRESENTE |            |            |               | SI         |       | NO        |            |
| CA 125 SERICO (U/ml)                         |            |            |               |            |       |           |            |

**ANEXO 2. MATRIZ DE PROCESAMIENTO DE DATOS IOTA- ADNEX**

| CONCLUSIÓN<br>%                                      | RIESGO<br>ESPECIFICO<br>DE PACIENTE<br>% | RIESGO<br>RELATIVO<br>% | BASELINE<br>RISK % | N | HCL |
|--|--|-------------------------|--------------------|---|-----|
| BENIGNO  |  |                         |                    |   |     |
| RIESGO DE<br>MALIGNIDAD                              |  |                         |                    |   |     |
| RIESGO DE<br>BORDERLINE                              |  |                         |                    |   |     |
| RIESGO DE<br>ESTADIO 1 DE<br>CANCER DE<br>OVARIO     |  |                         |                    |   |     |
| RIESGO DE<br>ESTADIO II-IV DE<br>CANCER DE<br>OVARIO |  |                         |                    |   |     |
| RIESGO DE<br>CANCER<br>METASTASICO                   |  |                         |                    |   |     |

### **ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### **“COMPARACIÓN ENTRE MÉTODOS NO INVASIVOS PARA DETECCIÓN DE MALIGNIDAD ANEXIAL Y SU CORRELACIÓN HISTOPATOLÓGICA, EN PACIENTES INTERVENIDAS QUIRÚRGICAMENTE EN EL HOSPITAL DE LA POLICÍA N°1, ENTRE LOS AÑOS 2006 Y 2016.”**

#### **PROPÓSITO:**

Determinar el grado de correlación existente entre el resultado del estudio ultrasonográfico transvaginal y el marcador serológico CA125 con el examen histopatológico final en las pacientes con masas anexiales, intervenidas quirúrgicamente en el Hospital de la Policía N°1.

La presente investigación no implica contacto directo con las pacientes, la información será compilada a partir de las historias clínicas proporcionadas, por lo que no es necesario la realización de un consentimiento informado individualizado. Se cuenta con el aval y la autorización previa del Servicio de Ginecología y del departamento de Docencia del Hospital de la Policía N°1 para la recolección de estos datos

#### **INVESTIGADORES:**

- Md. Acurio Gavilanes Mario Andrés. (Médico Postgradista de Ginecología y Obstetricia de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Becario MSP).
- Md. Lourido Barrezueta Diana Patricia. (Médico Postgradista de Ginecología y Obstetricia de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Becario MSP).

#### **ORGANIZACIÓN:**

- Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

**CONFIDENCIALIDAD:** La información obtenida en la investigación será codificada en variables, buscando mantener la confidencialidad y precautelando la privacidad de las pacientes participantes.

Los resultados que arroje el presente estudio no serán divulgados a particulares y se utilizarán únicamente con fines académicos, se proporcionará una copia al servicio de Ginecología y departamento de docencia con el propósito de establecer un protocolo estandarizado y elevar la calidad de atención en el hospital de la policía N°1.

**COMPONENTES DEL ESTUDIO:** La información empleada en la presente investigación, se recolectará a partir de las historias clínicas, disponibles en la unidad de estadística del Hospital de la Policía N 1, previa autorización y aprobación de la unidad de salud.

Se revisarán los resultados ecográficos, marcador tumoral CEA 125 y reporte histopatológico; se extraerán las variables de interés para este estudio y se procederá al análisis de los resultados.

Estos datos se guardarán en un archivo electrónico asegurado. Al final de la fase activa del estudio, borraremos este archivo para mantener confidencialidad.

Los investigadores serán encargados de levantar la información necesaria.

**RIESGOS SOBRE LA SALUD:** Al no tratarse de un estudio experimental o de intervención, en nuestro caso nos basaremos únicamente en la recolección de datos desde el archivo estadístico, sin contacto directo con las pacientes por lo que no existe riesgo sobre la salud.

**TIEMPO DE PARTICIPACIÓN:** Hemos calculado una duración aproximada de cinco meses en el desarrollo de este proyecto de investigación.

**LOS RESULTADOS:** Los resultados que arroje el presente estudio no serán divulgados a particulares y se utilizarán únicamente con fines académicos.

**COSTOS:** Los gastos en que se incurran durante el proceso investigativo serán financiados por los investigadores, monto estimado en 400 dólares

Si tiene dudas sobre cualquier aspecto puede ponerse en contacto con los investigadores, Mario Andrés Acurio Gavilanes y Diana Patricia Lourido Barrezueta. Si tiene dudas sobre asuntos éticos en relación a esta investigación, puede contactarse con el Comité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador o con el Comité de Bioética del Hospital de la Policía N 1.

-Md. Mario Acurio. Cel: 0984668128. Correo: kqandres @gmail.com

-Md. Diana Lourido. Cel: 0980781560. Correo: dradianalourido @hotmail.com