

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**UNIDAD DE POST - GRADO**

**Evaluación de un nuevo Índice de Riesgo de  
Malignidad (IRM H2M) para predecir malignidad de  
los tumores anexiales. Hospital Nacional Dos de Mayo.  
Enero 2008 - diciembre 2010**

**TESIS**

Para optar el Grado Académico de Magister en Docencia e Investigación en  
Salud

**AUTOR**

**Carlos Alberto James García**

**Lima - Perú**

**2012**

***A mi querida esposa ...***

## INDICE GENERAL

<b>RESUMEN</b>	<b>08</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>09</b>
<b>CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN</b>	<b>10</b>
<b>CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO</b>	<b>16</b>
<b>CAPITULO 3: METODOLOGÍA</b>	<b>28</b>
<b>CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>31</b>
<b>CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES</b>	<b>44</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>46</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>50</b>

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 01.</b> Valores del Puntaje Ultrasonográfico “U” de los IRM según parámetros ecográficos en la evaluación ecográfica de tumores anexiales	<b>13</b>
<b>Tabla 02.</b> Puntaje ultrasonográfico de Sassone para la predicción de malignidad de tumores anexiales	<b>17</b>
<b>Tabla 03.</b> Resumen de los Índices de Riesgo de Malignidad y sus parámetros con sus posibles valores	<b>18</b>
<b>Tabla 04:</b> Definición del nuevo IRM H2M con sus distintos parámetros y posibles valores	<b>27</b>
<b>Tabla 05:</b> Diagnósticos patológicos diferenciando neoplasias malignas de benignas	<b>32</b>
<b>Tabla 06:</b> Distribución de estado menopáusico, puntaje ultrasonográfico derivado de Sassone y diámetro tumoral mayor en 105 mujeres con tumores anexiales benignos y malignos	<b>34</b>
<b>Tabla 07 :</b> Casos falsos positivos y falsos negativos con su correspondiente resultado histopatológico	<b>39</b>
<b>Tabla 08 :</b> Valores de Ca125 mayores a 78.5 mU/L en tumores anexiales benignos en 105 mujeres con tumores anexiales	<b>42</b>

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Distribución de las Pacientes por edad en la población de estudio. **31**
- Figura 2:** Distribución de las pacientes por edad según resultado de patología de los tumores anexiales **33**
- Figura 3.** Distribución de las pacientes por resultado del Ca 125 según patología y estado menopáusico **35**
- Figura 4:** Curva ROC del Ca 125 para discriminar neoplasias benignas de malignas **36**
- Figura 5:** Curva ROC del “IRM H2M” para discriminar neoplasias benignas de malignas **37**
- Figura 6:** Curva ROC del IRM H2M comparándolo con sus parámetros individuales en la discriminación de neoplasias benignas de malignas **38**

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la utilidad del IRM H2M en predecir malignidad de tumores anexiales en pacientes atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM), período 2008 – 2010. **Estudio:** Observacional Analítico Transversal Retrospectivo. **Lugar:** Servicio Oncología Ginecológica -HNDM. **Población:** pacientes con diagnóstico preoperatorio de tumoración anexial, período 2008 - 2010. **Metodología:** El IRM H2M se calculó con el producto del puntaje ultrasonográfico derivado de Sassone (U), estado menopáusico (M), Ca 125 (U/mL), y diámetro tumoral mayor (D). La prueba  $X^2$  fue usada para probar diferencias en el M, U y D. Se calculó la sensibilidad y especificidad del Ca 125 y el IRM H2M, asimismo se construyó curvas ROC para determinar su validez (IC 95%). **Resultados:** 105 pacientes fueron incluidos en el trabajo. Hubo diferencia significativa entre las edades del grupo de tumores benignos (N=85) y malignos (N=20) ( $42.16 \pm 13.43$  vs  $50.70 \pm 12.59$  años;  $p < 0.05$ ). La neoplasia maligna más frecuente fue el cistoadenocarcinoma seroso (7.6%) y benigna cistoadenoma seroso (32.4%). Hubo buena correlación entre malignidad con “U”, “M” y Ca 125. El “D” no mostró relación con la malignidad de los tumores. El área bajo la curva ROC del IRM H2M fue significativamente mayor que todos sus parámetros individuales; el mejor punto corte fue 346,5 con una sensibilidad de 90.0% y especificidad de 90.6%. **Conclusión:** El IRM H2M discrimina confiablemente los tumores anexiales en benignos y malignos.

**Palabras claves:** Cáncer de ovario, masas anexiales, Índice de Riesgo de Malignidad.

## ABSTRACT

**Objective:** To ascertain the usefulness of the IRM H2M in predicting malignancy in adnexal tumors in patients treated at HNMD between 2008 and 2010. Study: Observational, retrospective and transversal. Location: Oncologic Gynecology Service from HNMD. Population: Patients with preoperative diagnosis of adnexal tumor, between 2008 and 2010. **Methods:** IRM H2M index was calculated by multiplying the Sassone derived ultrasonographic score (U), menopausal status (M), Ca 125 (U/mL) and the larger diameter of the tumor (D). The  $X^2$  test was used to prove differences in M, U and D. Sensitivity and specificity of the IRM H2M index was calculated and ROC curves were generated to determine its validity (CI 95%). **Results:** 105 patients were included in the study. There was a significant difference between the age of the patients with benign tumors (N=85) and those with malign ones (N=20) ( $42.16 \pm 13.43$  vs  $50.70 \pm 12.59$  years;  $p < 0.05$ ). The most common malign tumor was the serous cystadenocarcinoma (7.6%) and the most common benign tumor was the serous cystadenoma (32.4%). There was a strong correlation between malignancy and "U", "M" and Ca-125. "D" did not show any relation with malignancy. The area under the ROC curve for the IRM H2M was significantly higher than every one of its individual components; the best cut off point was 346.5, with a sensitivity of 90.0% and a specificity of 90.6%. **Conclusion:** The IRM H2M index distinguishes reliably the adnexal benign tumors from the malign adnexal tumors.

Keywords: Ovarian cancer, adnexal masses, Malignancy Risk Index.

## **CAPÍTULO 1 : INTRODUCCIÓN**

El cáncer de ovario sigue estando entre las tres neoplasias ginecológicas más frecuentes y corresponde a la mayor tasa de mortalidad en los países en desarrollo. La aproximación al diagnóstico preciso de una masa anexial es un reto para el ginecólogo, ya que los tumores ováricos se presentan como masas anexiales que dan lugar a una serie de condiciones diferentes benignas y malignas<sup>1</sup>.

Muchos métodos diagnósticos de masas pélvicas han sido reportados; sin embargo, ninguno de estos métodos usados individualmente han mostrado significativamente un mejor rendimiento en detectar tumores malignos de masas anexiales clínicamente<sup>2</sup>.

Se han reportado modelos matemáticos como Índices de Riesgo de Malignidad para mejorar la precisión en la discriminación de estos tumores en malignos o benignos y así incorporar esquemas de manejos pre quirúrgicos por los servicios de Ginecología y Oncología Ginecológica adecuadamente<sup>3</sup>.



## 1.1 Situación problemática

Los tumores ováricos se presentan como masas anexiales cuya procedencia da lugar a una serie de condiciones, que pueden ser benignas y malignas. La aproximación al diagnóstico preciso de una masa anexial es un reto para el ginecólogo. Los procedimientos diagnósticos para la evaluación de estas masas son capaces de orientar si una masa anexial corresponde a una neoplasia ovárica maligna o benigna, y nos permiten establecer estrategias en el manejo de estas masas y en la planificación de un tratamiento adecuado<sup>4</sup>. Una sospecha preoperatoria de malignidad puede orientar al ginecólogo a referir a las pacientes a una unidad de Oncología Ginecológica para una intervención apropiada y citorreducción óptima<sup>4,5</sup>.

Hasta ahora, la estrategia estándar para el diagnóstico definitivo ha sido una Laparotomía Exploratoria con el estudio anatómopatológico de la pieza operatoria. Si ésta resultase una neoplasia maligna, la cirugía se ampliaría a un estadiaje quirúrgico de cáncer de ovario, el cual consiste en la extirpación completa del útero, sus anexos, apendicéctomía (extirpación del apéndice), omentéctomía (extirpación del epiplon), lavado y aspiración de líquido en cavidad y toma de múltiples biopsias, necesitando mayor tiempo operatorio, recursos personales, insumos, medicamentos y mayor riesgo de complicaciones por cirugías prolongadas (trombosis venosa e infección de herida operatoria por ejemplo)<sup>6-7</sup>.

En el Hospital Nacional Dos de Mayo, en el Departamento de Gineco Obstetricia, sólo se realiza el tamizaje de las pacientes con tumores anexiales según los criterios independientes de edad, característica ultrasonográfica del tumor y marcadores tumorales para así establecer el manejo adecuado por el Servicio de Ginecología u Oncología Ginecológica según la orientación prequirúrgica de benignidad o malignidad respectivamente; presentando en algunos

casos falsos positivos al confirmar el diagnóstico definitivo anatómo-patológico.

Actualmente se han reportado modelos matemáticos como Índices de Riesgo de Malignidad (IRM) para mejorar la precisión en la discriminación de estos tumores en malignos o benignos y así incorporar esquemas de manejos prequirúrgicos por los servicios de Ginecología y Oncología Ginecológica adecuadamente<sup>8,9</sup>. Uno de ellos fue descrito y estudiado por Yamamoto quien fue el último en demostrar que el “IRM4” era el mejor en discriminar tumores anexiales en benignos y malignos.

Los IRM fueron calculados usando una ecuación simplificada obtenida del producto del *puntaje ultrasonográfico (U)*, el *estado menopáusico (M)* y los *niveles séricos del Ca 125*, obteniendo la siguiente ecuación mediante el producto: **IRM = U x M x CA 125**<sup>10,11,12</sup>. Posteriormente Yamamoto le agregó un nuevo parámetro: el *diámetro tumoral mayor (D)* obteniendo la fórmula: **IRM= U x M x CA 125 x D**, y demostró que este nuevo IRM tiene mejor precisión que usando sólo los tres parámetros anteriores<sup>13</sup>.

El puntaje ultrasonográfico “**U**” depende de cada IRM utilizado y corresponde a un valor numérico otorgado según el resultado de la suma de los puntos obtenidos por la presencia o ausencia de cinco parámetros ecográficos: *la multilocularidad, la presencia de áreas sólidas, bilateralidad, ascitis y metástasis abdominales*; correspondiendo un punto por cada parámetro presente (Tabla 01).

Posteriormente, Sassone<sup>14</sup> y colaboradores creó un nuevo puntaje ultrasonográfico independiente para predecir malignidad ovárica usando un sistema de puntuación más complejo según cuatro parámetros: *estructura de la pared interna, grosor de la pared, presencia y grosor de los tabiques y ecogenicidad*.

En este trabajo de investigación, se creó un nuevo IRM al cual llamó “**IRM H2M**”, en referencia al hospital donde se realizó el trabajo, incorporando a éste el nuevo puntaje de Sassone para el cálculo de “**U**” en el IRM usado por Yamamoto en vez del puntaje “**U**” tradicional usado en los anteriores IRM, en busca de un mejor instrumento para discriminar tumores anexiales en benignos y malignos.

**Tabla 01. Valores del Puntaje Ultrasonográfico “U” de los IRM según parámetros ecográficos en la evaluación ecográfica de tumores anexiales.**

IRM	Valor del puntaje ultrasonográfico “U”	Puntaje obtenido de la suma de los parámetros: multilocularidad, presencia de áreas sólidas, bilateralidad, ascitis y metástasis abdominales
IRM 1 Jacobs et al	0 1 3	0 1 ≥2
IRM 2 Tingulstad et al	1 4	0 ó 1 ≥2
IRM 3 Tingulstad et al	1 3	0 ó 1 ≥2
IRM 4 Yamamoto et al	1 4	0 ó 1 ≥2

**Fuente:** Yamamoto Y, et al. (2009) .Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *EJOG & RB*; 144: 163 – 167.

Por el momento no se realiza ningún tamizaje usando IRM en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Este trabajo es viable y factible de realizar en el hospital, ya que la evaluación ultrasonográfica y el dosaje de Ca 125 son evaluaciones prequirúrgicas rutinarias en las pacientes con tumores anexiales y no representa ningún costo adicional a la paciente ni a la institución.

## **1.2 Formulación del problema :**

¿Cuál es la utilidad del IRM H2M para predecir malignidad de tumores anexiales en pacientes atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo, en el período 2008 - 2010?

## **1.3 Justificación de la investigación**

Muchos métodos diagnósticos de masas pélvicas han sido reportados, tales como ultrasonografía abdominal y transvaginal, ultrasonografía 3D, 4D y Doppler, así como marcadores tumorales. Sin embargo ninguno de estos métodos usados individualmente han mostrado significativamente un mejor rendimiento en detectar tumores malignos de masas anexiales clínicamente<sup>8,10</sup>.

El presente estudio nos permitirá evaluar la capacidad de un nuevo IRM, el "**IRM H2M**", como herramienta de discriminación de masas anexiales malignas y benignas con mejor precisión que muchos parámetros clínicos usados en la actualidad independientemente, de una manera sencilla y de bajo costo.

## **1.4 Objetivos de la investigación**

### **1.4.1 Objetivo general:**

- ✓ Evaluar la utilidad del **IRM H2M** en predecir malignidad en tumores anexiales en pacientes atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo, en el período 2008 – 2010.

### **1.4.2 Objetivos específicos:**

- ✓ Determinar la relación entre el Puntaje Ultrasonográfico derivado de Sassone y malignidad de tumores anexiales en

pacientes con tumores anexiales atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo, período 2008-2010.

- ✓ Determinar la relación entre el estado menopáusico “M” y malignidad de tumores anexiales de pacientes atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo, período 2008-2010.
- ✓ Determinar los niveles del Ca 125 para predecir malignidad en pacientes con tumores anexiales atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo, período 2008-2010.
- ✓ Determinar la relación entre el diámetro tumoral mayor y malignidad de tumores anexiales en pacientes atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo, período 2008-2010.

## CAPÍTULO 2 : MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes del problema

Muchos investigadores han utilizado una variedad de marcadores ecográficos en un intento de predecir malignidad, incluyendo el tamaño del tumor, la textura, la ecogenicidad, la presencia de tabiques y actualmente el análisis doppler vascular como instrumento de tamizaje en mujeres postmenopausicas ante la presencia de una masa anexial sospechosa en el examen clínico<sup>15,16</sup>.

**Sassone**<sup>14</sup> *et al* (1991), evaluó un nuevo puntaje ultrasonográfico en forma independiente para predecir malignidad en tumores anexiales, usando un sistema de caracterización ultrasonográfica transvaginal, tomando en cuenta varios parámetros de cuatro características tumorales: *estructura de la pared interna, el grosor de la pared, presencia y característica de tabiques y ecogenicidad del tumor* (Tabla 02), y observó 143 pacientes con hallazgos quirúrgicos e histopatológicos, encontrando que este puntaje ultrasonográfico tiene capacidad de discriminar tumores anexiales benignos de malignos con una especificidad del 83%, sensibilidad del 100%, valores predictivos positivos y negativos de 37% y 100% respectivamente.

**Tabla 02. Puntaje ultrasonográfico de Sassone para la predicción de malignidad de tumores anexiales.**

Valor	Estructura de pared interna	Grosor de pared	Tabiques	Ecogenicidad
1	Lisa	Delgado, $\leq 3\text{mm}$	Ninguno	Sonoluciente
2	Irregularidad $\leq 3\text{mm}$	Grueso, $\geq 3\text{mm}$	Delgado, $\leq 3\text{mm}$	Baja ecogenicidad
3	Papilas, $\geq 3\text{mm}$	No aplicable, mayoría sólido	Grueso, $\geq 3\text{mm}$	Baja ecogenicidad con núcleo ecogénico
4	No aplicable, mayoría sólido	--	--	Ecogenicidad mixta
5	--	--	--	Alta ecogenicidad

*Fuente: Sassone M. et al , Transvaginal Sonographic Characterization of Ovarian Disease: Evaluation of a New Scoring System to Predict Ovarian Malignancy. Obstet Gynecol 1991; 78:70-6*

El desarrollo de una fórmula matemática usando un modelo logístico incorporando el estado menopáusico “*M*”, niveles séricos del **Ca 125** (considerado un marcador tumoral) y el hallazgo de marcadores ultrasonográficos resumidos en un sistema de puntaje “*U*”, ha sido descrita en la literatura en la forma de diversos IRM para masas anexiales. Al inicio, estos índices fueron calculados usando una ecuación simplificada obtenida del siguiente producto **IRM= U x M x CA-125**<sup>11</sup>. Luego Yamamoto le agregó el *Diámetro tumoral mayor* como cuarto parámetro mejorando la precisión del índice.

**Jacobs**<sup>11</sup> *et al* (1990), fue el primero que desarrolló un índice de riesgo de malignidad (IRM1), dependiente del Ca 125, estado menopáusico y hallazgos ultrasonográficos y recomendó su uso en la discriminación de tumores anexiales benignos (n=101) y malignos (n=42). De acuerdo a sus resultados, la discriminación de masas anexiales con el uso del IRM1 usando como punto corte 200, presentó una sensibilidad y especificidad de 85.4% y 96.9% respectivamente, siendo más sensible y específico que usando el ultrasonido y el Ca125 individualmente. Posteriormente **Ulusoy**<sup>3</sup> *et*

al (2004), aplicó el IRM1 de Jacobs en una población de 296 mujeres con tumores anexiales confirmando que el IRM es mejor en predecir malignidad que sus parámetros individuales; y que su mejor rendimiento fue un punto corte de 153 con una sensibilidad y especificidad de 76.4% y 77.9% respectivamente; y un valor predictivo positivo y negativo de 65.95% y 85.5%.

**Tingulstad**<sup>17</sup> *et al* (1996), desarrolló un índice de riesgo (IRM2) que usando un punto corte de 200, tuvo una sensibilidad de 80% y especificidad de 92%; además lo comparó con el IRM1 desarrollado por Jacobs *et al* y encontró que el IRM2 fue significativamente mejor en predecir malignidad que el IRM1 ( $p < 0.001$ ). Posteriormente en 1999, este mismo autor modificó el IRM llamándolo IRM3, la diferencia radica en el valor de **U** asignado al puntaje ultrasonográfico y al **M** del estado menopáusico, encontrando una mejor sensibilidad y especificidad que el IRM2<sup>18</sup> (Tabla 03).

**Tabla 03. Resumen de los Índices de Riesgo de Malignidad y sus parámetros con sus posibles valores.**

IRM =	U	x M	x Ca 125	x D
IRM 1 Jacobs et al	0 - 0 1 - 1 3 - $\geq 2$	1 - Pre Menopausia 3 - Post Menopausia	U/ml	
IRM 2 Tingulstad et al	1 - 0 ó 1 4 - $\geq 2$	1 - Pre Menopausia 4 - Post Menopausia	U/ml	
IMR3 Tingulstad et al	1 - 0 ó 1 3 - $\geq 2$	1 - Pre Menopausia 3 - Post Menopausia	U/ml	
IRM 4 Yamamoto et al	1 - 0 ó 1 4 - $\geq 2$	1 - Pre Menopausia 4 - Post Menopausia	U/ml	1 - $< 7$ cm 2 - $\geq 7$ cm

**U:** Valor según puntaje ultrasonográfico, **M:** Estado menopáusico y **D:** Diámetro tumoral mayor. Posibles valores de **U**, **M** y **D** en color rojo según IRM.

**Fuente:** Yamamoto Y, *et al.* (2009). *Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses.* *EJOG & RB*; 144: 163 – 167.



**Petronella**<sup>19</sup> *et al* (2008), realizó un estudio observacional prospectivo multicéntrico con el IRM3, propuesto por Tingulstad (1999), estudiando a 548 mujeres con masas anexiales, y demostró que a un punto corte de 200, tiene una sensibilidad de 81%, especificidad de 85% en detectar cáncer de ovario; valores predictivos positivos y negativos de 48% y 96% respectivamente; y que en la práctica habitual (sin aplicar el IRM3) 64% fueron operados por el servicio de Oncología Ginecológica y que este valor hubiese ascendido a 80% si se hubiese utilizado este IRM.

**Yamamoto**<sup>13</sup> *et al* (2005) comparó en un estudio retrospectivo de 253 pacientes cuatro índices de riesgo de malignidad, el IRM1 de Jacobs, el IRM2 y IRM3 de Tingulstad y el IRM4 creado por él, al cual agregó el *diámetro tumoral mayor (D)* a los otros tres parámetros para el cálculo del índice ( **$IRM\ 4 = U \times M \times CA\ 125 \times D$** ). En su estudio encontró que usando un punto corte de 450, el IRM4 tiene una sensibilidad de 86.8%, especificidad de 91%, un valor predictivo positivo de 63.5%, valor predictivo negativo de 97.5% y precisión de 90.4%. Además demostró que el IRM4 en su nivel de corte 450 fue significativamente mejor en predecir malignidad que el IRM1 (p=0.0013), IRM2 (p=0.0009) y IRM3 (p=0.0013) con nivel corte de 200 en los tres índices.

El puntaje ultrasonográfico “**U**” corresponde a un valor numérico según la suma de los puntos otorgados por la presencia o ausencia de cinco parámetros ecográficos: *la multilocularidad, la presencia de áreas sólidas, bilateralidad, ascitis y metástasis abdominales*; cada uno de ellos corresponde a un punto si está presente y se suma dando un valor entre 0 y 5 al cual le corresponde un valor “**U**” según el IRM que se esté usando. (Tabla 01)

El Estado Menopáusico “**M**” se define, en todos los IRM, a la paciente como *postmenopáusica*, si tiene más de un año de amenorrea o edad igual o superior a 50 años en mujeres con

histerectomía previa con conservación de al menos un ovario y puntúa como **M=3** en el IMR 1 y 3 y **M=4** en el IMR 2 y 4. El resto de las mujeres se consideran premenopáusicas y su puntuación sería **M=1**. El valor de **CA 125** (U/mL) se introduce directamente en la ecuación en todos los IRM<sup>12,13</sup>.

La principal ventaja del IRM, comparada con otros procedimientos diagnósticos, es que es un sistema de puntuación sencillo que puede ser utilizado en la práctica clínica diaria y no precisa de otros métodos complejos y costosos<sup>8-13</sup>.

## 2.2 Bases teóricas

El cáncer de ovario sigue estando entre las tres neoplasias ginecológicas más frecuentes después del cáncer de cuello uterino y mama, y presenta la mayor tasa de mortalidad en los países en desarrollo<sup>1</sup>. En el Perú se registró para el año 2008 una incidencia de cáncer de ovario de 763 casos por año con una mortalidad del 3,3 por 100 000 habitantes (Globocan 2008). En Brasil, según los archivos Datasus<sup>6</sup>, la incidencia de los tumores malignos de ovario es de 3,6 por cada 100.000 mujeres, presentando 1830 muertes anuales aproximadamente.

En el cáncer de ovario, un peor pronóstico se correlaciona con un diagnóstico tardío. Cerca de un 70% de los casos se detectan en etapas avanzadas, en la que la tasa de mortalidad alcanza el 70% en dos años y 90% en cinco años, lo cual ha propiciado a la investigación de múltiples métodos de cribado de cáncer de ovario<sup>6</sup>.

Anatómicamente los anexos están formados por las trompas de Falopio, el ligamento ancho, los ovarios y las estructuras situadas en el seno del ligamento ancho, formadas a partir de restos embrionarios. El diagnóstico diferencial de la masa anexial es complejo debido al alcance de los trastornos que abarca. La masa anexial afecta en la mayoría de veces al tejido ovárico debido a la propensión del ovario a la neoplasia<sup>20</sup>.

La mayoría de las masas anexiales son benignas, y es importante determinar antes de la cirugía si la paciente tiene riesgo elevado de tener una neoplasia ovárica maligna, ya que según el riesgo, debe ser referida para su manejo por el Servicio de Ginecología u Oncología Ginecológica. Debemos tener en cuenta que la mayoría de tumores anexiales benignos requieren un manejo quirúrgico acompañado del estudio anátomo-patológico de la pieza operatoria y

otros casos sólo requieren de observación (como en los quistes funcionales de ovario) tratándose de procesos autolimitados.<sup>20</sup>.

Las neoplasias malignas del ovario plantean al médico un reto cada vez mayor. Son causa de más muerte que cualquier otro cáncer genital femenino. Constituyen cerca del 5 % de todos los cánceres femeninos y el 23% de los cánceres ginecológicos. Cerca del 47% de todas las muertes por cáncer del aparato genital femenino se produce en mujeres que padecen un cáncer ginecológico de origen ovárico<sup>6</sup>.

El diagnóstico precoz del cáncer de ovario suele ser difícil; ya que la mayoría suelen ser asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos. Generalmente suele ser un hallazgo durante la evaluación ultrasonográfica rutinaria de las pacientes. Un peor pronóstico se correlaciona con un diagnóstico tardío. Cerca de un 70% de los casos se detectan en etapas avanzadas, en la que la tasa de mortalidad es elevada<sup>21</sup>.

Muchos métodos diagnósticos de masas pélvicas han sido reportados para discriminar el carácter benigno o maligno de éstas, tales como la evaluación ultrasonográfica, tomográfica y los marcadores tumorales<sup>22</sup>.

El CA 125 es una glicoproteína de alto peso molecular (>200KD), la cual se encuentra altamente expresada en la superficie celular del epitelio celómico durante el desarrollo embrionario y en las células epiteliales de muchas neoplasias ováricas<sup>23</sup>.

Concentraciones elevadas en el suero de CA 125 las podemos encontrar en el 80% de las mujeres con carcinoma de ovario, en el 26% de las mujeres con tumores ováricos benignos y en el 66% de las pacientes con condiciones no neoplásicas incluyendo estados como el primer trimestre del embarazo, menstruación, endometriosis, adenomiosis, fibrosis uterina, salpingitis aguda, así

como en enfermedades hepáticas como la cirrosis y en inflamaciones del peritoneo, pericardio y pleura<sup>24</sup>.

Sólo del 0,8% al 3% de las mujeres "sanas" tienen concentraciones elevadas de CA 125 entre 35 y 65 U/ml. Niveles elevados también han sido descritos en pacientes con tuberculosis peritoneal pélvica. Concentraciones elevadas de CA 125 en el suero (>35 U/ml) se encuentran en el 90% de las pacientes con carcinoma de ovario diseminado (estadios II, III y IV); sin embargo, sólo el 50% de las pacientes que sólo poseen la enfermedad confinada al ovario (estado I) dan niveles altos. El CA 125 es particularmente útil en pacientes ya diagnosticados de carcinoma de ovario, para control de la respuesta al tratamiento y como factor pronóstico después del tratamiento<sup>25,26</sup>.

La introducción del ultrasonido para fines diagnósticos en 1957 por Ian Donald, ha sido el avance diagnóstico más importante en Gineco Obstetricia. En la actualidad, y no obstante la disponibilidad de múltiples métodos de diagnóstico por imágenes, el ultrasonido transvaginal con transductores de alta resolución y la aplicación de las técnicas doppler más recientes han hecho posible la demostración en vivo de la angiogénesis, que es tan importante en el crecimiento del tumor y el comportamiento que han sido estudiados in vitro por muchos años<sup>27,28</sup>. Varios artículos han discutido las características de los tumores de ovario con ecografía en tiempo real y el análisis doppler, incluyendo la forma del espectro de onda y el mapeo de colores con grandes expectativas de predecir malignidad en los tumores ováricos<sup>29-31</sup>.

Muchos investigadores han utilizado una variedad de marcadores ecográficos en un intento de predecir malignidad, incluyendo el tamaño del tumor, la ecogenicidad (morfología en la escala de grises), el uso de sistemas de puntuación, y el estudio vascular con el uso del doppler color y el estudio de los espectros de ondas, como

instrumento de cribado en mujeres postmenopausicas con una masa anexial sospechosa en el examen clínico<sup>15,31</sup>.

### 2.3 Marcos conceptuales o glosario

- ✓ **Índice de Riesgo de Malignidad “Dos de Mayo” (*IRM H2M*):** índice en estudio que predice el riesgo de malignidad de los tumores anexiales, calculado del producto del puntaje ultrasonográfico derivado del sistema de Sassone (**U**), el estado menopáusico (**M**), el valor de **CA 125** (U/mL), y el diámetro tumoral mayor (cm) (**D**).
- ✓ **Puntaje ultrasonográfico derivado del sistema de Sassone (**U**):** puntaje parámetro para el cálculo del *IRM H2M*, el cual se calculará tomando en cuenta el puntaje utilizado para predecir cáncer ovárico en el trabajo de Sassone<sup>28</sup> et al, asignándole un puntaje de **U=1** cuando el sistema Sassone es  $\leq 7$ ; **U=2** si es de 8 a 11 y **U=3** si es mayor de 11.
- ✓ **Estado menopáusico (**M**):** valor numérico parámetro para el cálculo del *IRM H2M*, definirá a la paciente como “*postmenopáusica*”, si tiene más de un año de amenorrea o edad igual o superior a 50 años en mujeres con histerectomía previa con conservación de al menos un ovario o en mujeres con ooforectomía bilateral y le corresponderá un valor de **M=4**. El resto de las mujeres se consideran “*premenopáusicas*” y su puntuación será **M=1**.
- ✓ **CA 125:** marcador tumoral. Es una glicoproteína de alto peso molecular, la cual se encuentra altamente expresada en la superficie celular del epitelio celómico durante el desarrollo embrionario y en las células epiteliales de muchas neoplasias ováricas. Su valor numérico expresado en **U/mL** forma uno de los parámetros para el cálculo del *IRM H2M* y se introduce directamente en la ecuación.

- ✓ **Diámetro tumoral mayor (D):** valor numérico parámetro para el cálculo del *IRM H2M*, que corresponde al diámetro máximo del tumor anexial, medido mediante ultrasonografía, reportado en centímetros y le corresponde **D=1** si el diámetro es  $< 7$  cm y **D=2** si es  $\geq 7$ cm.
  
- ✓ **Estudio anátomo-patológico de la pieza operatoria:** estudio realizado por el Servicio de Anatomía Patológica de la pieza operatoria, obtenida tras la intervención quirúrgica de Laparotomía Exploratoria, el cual precisará el carácter benigno o maligno de la tumoración anexial.

#### **2.4 Hipótesis del estudio:**

El *IRM "H2M"* es útil en predecir malignidad en tumores anexiales en las pacientes atendidas en el Hospital Nacional Dos de Mayo, en el período 2008 - 2010.

## 2.5 Identificación y operacionalización de variables

VARIABLES	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN	CRITERIOS DE MEDICIÓN	
<b>IRM H2M</b>  VARIABLE DEPENDIENTE	IRM positivo <sup>a</sup>  IRM negativo	Si  No	Nominal	<b>IRM H2M = U x M x Ca 125 x D .</b> Donde:  <b>U = 1</b> si Sassone = 4 a 7; <b>2</b> si Sassone = 8 a 11 y <b>3</b> si Sassone = 12 a 15. <b>M = 1</b> si paciente es premenopausica y <b>4</b> si es postmenopausica. <b>Ca 125</b> = valor en U/ml. <b>D = 1</b> si < 7 cm y <b>2</b> si ≥ 7 cm	
<b>Tumor anexial</b>  VARIABLE INDEPENDIENTE	Tumor anexial benigno.  Tumor anexial maligno (cáncer)	Si  No	Nominal	<u><b>Tumor anexial benigno:</b></u>  Cistoadenoma seroso Cistoadenoma mucinoso Teratoma quístico maduro Quiste endometriósico Reacción granulomatosa Mioma subseroso Cuerpo luteo hemorrágico Tbc enteroperitoneal Quiste hidatídico Quiste folicular Fibroma ovárico	<u><b>Tumor anexial maligno:</b></u>  Cistoadenocarcinoma seroso Cistoadenocarcinoma mucinoso Carcinoma endometrioide Adenocarcinoma medianamente diferenciado Carcinomatosis por linfoma Neoplasia maligna indiferenciada de ovario

<sup>a</sup> Punto corte recomendado según el más alto valor de sensibilidad con la más baja tasa de falsos positivos en el análisis mediante la Curva Característica Operativa del Receptor (ROC).

- U: Puntaje ultrasonográfico derivado de Sassone, M: Estado menopáusico y D: Diámetro tumoral mayor.



El cálculo del *IRM H2M* se realizó con el producto del *puntaje ultrasonográfico derivado del sistema de Sassone (U)*, el *estado menopáusico (M)*, el *valor de CA-125 (U/mL)*, y el *diámetro tumoral mayor (cm) (D)*:  $IRM\ H2M = U \times M \times D \times Ca125$

El “**U**” se calculó tomando en cuenta el puntaje utilizado para predecir cáncer ovárico en el trabajo de Sassone<sup>28</sup> et al asignándole un puntaje de **U** = 1 cuando el sistema Sassone es ≤ 7; U=2 si es de 8 a 11 y U=3 si es mayor de 11. “**M**” definirá a la paciente como postmenopáusica, si tiene más de un año de amenorrea o edad igual o superior a 50 años en mujeres con histerectomía previa con conservación de al menos un ovario o en mujeres con ooforectomía bilateral y puntúa como **M**=4. El resto de las mujeres se consideró premenopáusicas y su puntuación fue **M**=1. El valor de **CA-125** (U/mL) se introdujo directamente en la ecuación. El *diámetro tumoral mayor “D”* le correspondió **D** = 1 si el diámetro fue < 7 cm y **D** = 2 si fue ≥ 7cm.

**Tabla 04: Definición del nuevo *IRM H2M* con sus distintos parámetros y posibles valores.**

<b>IRM H2M</b>	<b>U</b>	<b>M</b>	<b>Ca125</b>	<b>D</b>
	1 si Sassone = 4 a 7	1 = premenopausica	Valor en U/ml	1 si < 7 cm
	2 si Sassone = 8 a 11	4 = postmenopausica		2 si ≥ 7 cm
	3 si Sassone = 12 a 15			

**IRM H2M**= Índice de riesgo de malignidad “**H2M**”. **U**= Puntaje ultrasonográfico derivado de Sassone. **M**= estado menopáusico. **Ca 125**= niveles séricos de Ca 125 (U/ml). **D**= diámetro tumoral mayor en cm.

## **CAPÍTULO 3 : METODOLOGÍA**

### **3.1 Tipo y diseño de investigación:**

El presente es un estudio de tipo Observacional Analítico con diseño Transversal Retrospectivo.

### **3.2 Descripción del área de estudio:**

El estudio se realizará en el Servicio de Oncología Ginecológica del Departamento de Gineco Obstetricia del Hospital Nacional Dos de Mayo, institución de referencia nacional de nivel III-1 y que recibe referencias de hospitales, centros de salud y postas médicas de los distritos de Surquillo, Ate, Vitarte, Cercado, La Victoria, San Borja, San Luis, El Agustino entre otros, además de varias provincias.

### **3.3 Unidad de análisis:**

Paciente mujer con diagnóstico de tumor anexial intervenida de Laparotomía Exploratoria y con estudio anátomo-patológico de la pieza operatoria, en el Servicio de Oncología Ginecológica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el período de enero 2008 a diciembre 2010.

### **3.4 Población de estudio:**

La población estará constituida por todas las pacientes con diagnóstico preoperatorio de tumoración anexial, tratadas en el Servicio de Oncología Ginecológica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el período de enero 2008 a diciembre 2010.

### **3.5 Tamaño de muestra:**

Se tomarán en cuenta a todas las pacientes que dentro de la población cumplan con los criterios de inclusión, excluyéndose a las demás.

### **3.5.1 Criterios de inclusión:**

- Mujer con diagnóstico preoperatorio de tumoración anexial.
- Pacientes que cuenten con evaluación preoperatoria ultrasonográfica (intra o extra hospitalaria) y dosaje del marcador tumoral Ca125.
- Pacientes sometidas a Laparotomía Exploratoria en el Servicio de Oncología Ginecológica en el Hospital Nacional Dos de Mayo, período Enero 2008 a Diciembre 2010.
- Pacientes que cuenten con estudio anátomo-patológico de la pieza operatoria por el Servicio de Anatomía Patológica.

### **3.5.2 Criterios de exclusión:**

- Pacientes sin Historia Clínica.
- Pacientes con estudio ultrasonográfico incompleto o ausente.
- Pacientes sin dosaje de Ca 125.
- Pacientes sin estudio anátomo-patológico de la pieza operatoria.
- Pacientes con diagnóstico patológico de Tumor Limítrofe.

## **4.4 Técnica e instrumento de recolección de datos:**

Se utilizó la técnica de la Observación Indirecta, realizándose un análisis documental. Como instrumento de recolección de datos se confeccionó una ficha de recolección de datos conteniendo los datos generales de la población y los relacionados con las variables de investigación, extrayendo los datos del libro de Reporte Operatorio del Servicio de Oncología Ginecológica y de las historias clínicas del archivo central del hospital. (Ver anexo).

#### **4.5 Análisis e interpretación de la información:**

Para el procesamiento estadístico se empleó el programa SPSS versión 15.0. Se realizó estadística descriptiva basada en el cálculo de frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión. La prueba  $X^2$  fue usada para probar diferencias en el estado menopáusico, puntaje ultrasonográfico y diámetro tumoral mayor. Se calculó la sensibilidad y especificidad del CA 125 y el *IRM H2M*, asimismo se construyó curvas ROC (Curvas de Característica Operativa del Receptor) para determinar su validez. Los cálculos se realizaron con un nivel de confianza del 95%.

#### **4.6 Aspectos éticos:**

El presente trabajo fue revisado y aprobado por el Área de Investigación de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI), el Comité de Bioética y la Jefatura del Departamento de Gineco Obstetricia del Hospital Nacional Dos de Mayo. La información de las Historias Clínicas fueron tomadas en forma estrictamente confidencial. No se trabajó directamente con pacientes por lo que no fue necesario consentimiento informado.

## CAPÍTULO 4 : RESULTADOS Y DISCUSIÓN

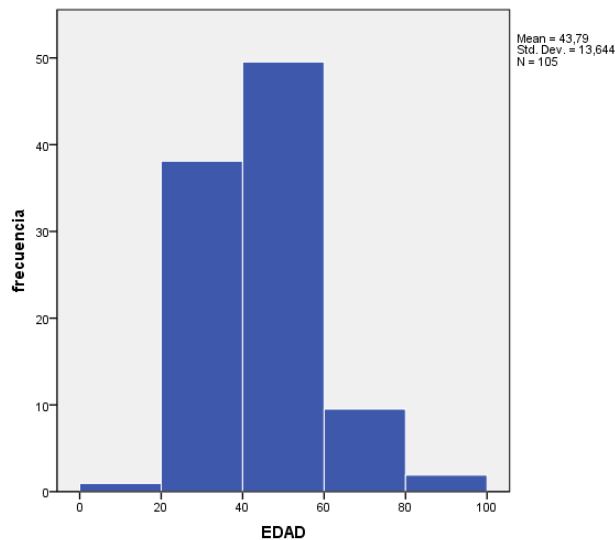
### 4.1 Presentación de resultados

#### 4.1.1 Características generales

Un total de 166 pacientes fueron sometidas a Laparotomía Exploradora en el Servicio de Oncología Ginecológica del Hospital Nacional Dos de Mayo, con diagnóstico de tumores anexiales entre enero 2008 y diciembre 2010, de los cuales sólo 105 fueron incluidos en el trabajo. Se excluyeron 61 pacientes: 32 no contaron con el informe ecográfico en la historia clínica, 12 carecían de informe anátomo-patológico, 15 no tuvieron los resultados del Ca 125 y 2 pacientes tuvieron como resultado anátomo-patológico Tumor Limítrofe.

El promedio de las edades del grupo estudiado fue de 43.79 años, con un rango entre 13 y 89 años. (Figura 01)

**Figura 1: Distribución de las Pacientes por edad en la población de estudio**



Del total estudiado (N=105), las neoplasias benignas fueron 85 (80.95%) y malignas 20 (19.05%). Las neoplasias malignas encontradas con mayor frecuencia fueron el cistoadenocarcinoma

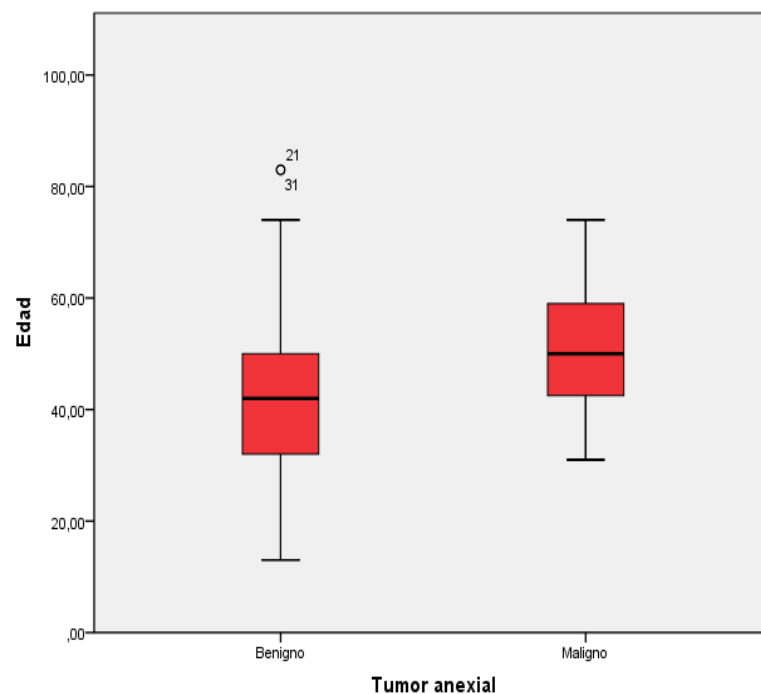
seroso (40%) y el cistoadenocarcinoma mucinoso (20 %). Por otro lado, las neoplasias benignas más frecuentes fueron el cistoadenoma seroso (40%) y el teratoma quístico maduro (17.6%) (Tabla 5).

**Tabla 5: Diagnósticos patológicos diferenciando neoplasias malignas de benignas.**

<b>Diagnostico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b><u>Neoplasias malignas</u></b>		
Cistoadenocarcinoma seroso	8	7.6
Cistoadenocarcinoma mucinoso	4	3.8
Carcinoma endometriode	3	2.9
Adenocarcinoma medianamente diferenciado	3	2.9
Carcinomatosis por linfoma	1	0.9
Neoplasia maligna indiferenciada de ovario	1	0.9
<b>Total N. malignas</b>	<b>20</b>	<b>19</b>
<b><u>Neoplasias benignas</u></b>		
Cistoadenoma seroso	34	32.4
Teratoma quístico maduro	15	14.3
Quiste endometriósico	12	11.4
Cistoademoma mucinoso	9	8.6
Reaccion granulomatosa	4	3.8
Mioma subseroso	3	2.9
Cuerpo luteo hemorrágico	3	2.9
TBC enteroperitoneal	2	1.9
Quiste hidatídico	1	0.9
Quiste folicular	1	0.9
Fibroma ovárico	1	0.9
Tumor de cordones sexuales	1	0.9
<b>Total N. benignas</b>	<b>85</b>	<b>81.0</b>

En la distribución según resultado de patología, el grupo de tumores benignos mostró una edad media de  $42.16 \pm 13.43$  años y el grupo de tumores malignos una edad media de  $50.70 \pm 12.59$  años. Hubo diferencia significativa entre las edades de ambos grupos ( $p < 0.05$ ) (Figura 2)

**Figura 2:** Distribución de las pacientes por edad según resultado de patología de los tumores anexiales



La distribución de tumores malignos y benignos de acuerdo al estado menopáusico, puntaje ultrasonográfico derivado de Sassone y diámetro tumoral mayor es presentada en la Tabla 6. Se observó una tendencia lineal significativa para tumores malignos a mayor puntaje ultrasonográfico ( $p = 0.0001$ ). Un mayor número de mujeres postmenopausicas tuvieron significativamente patología maligna que las premenopausicas ( $p = 0.01$ ). Por otro lado, el diámetro tumoral

mayor no mostró una relación significativa con la patología de los tumores anexiales (p=0.07).

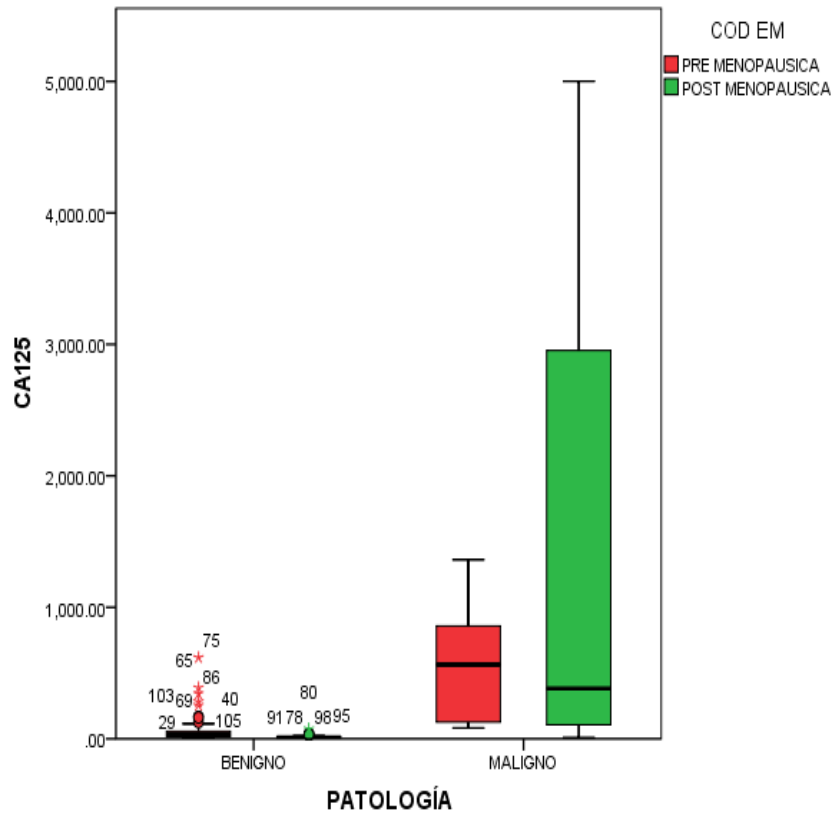
**Tabla 6: Distribución de estado menopáusico, puntaje ultrasonográfico derivado de Sassone y diámetro tumoral mayor en 105 mujeres con tumores anexiales benignos y malignos.**

<b>Variables</b>	<b>Benigno n=85 (80.95%)</b>	<b>Maligno n=20 (19.05%)</b>	<b>x<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
<b>Estado menopáusico (E)</b>				
• <b>Premenopausia</b>	60 (70.6%)	8 (40.0%)	6.64	0.01
• <b>Postmenopausia</b>	25 (29.4%)	12 (60.0%)		
<b>Puntaje Ultrasonográfico derivado de Sassone (U)</b>				
1 ( <b>≤7</b> )	54 (63.5%)	2 (10.0%)	18.65	0.0001
2 ( <b>8-11</b> )	22 (25.9%)	13 (65.0%)		
3 ( <b>&gt;11</b> )	9(10.6%)	5 (25.0%)		
<b>Diámetro tumoral mayor (D)</b>				
1 ( <b>&lt; 7 cm</b> )	40 (47.1%)	5 (25.0%)	3.22	0.0729
2 ( <b>≥ 7 cm</b> )	45 (52.9%)	15 (75.0%)		

Los valores del Ca 125 fueron significativamente más altos en el grupo de tumores malignos que en benignos (51.92 ± 93.40 vs 1150 ± 1575.41; p<0.0001); y los mayores valores correspondieron a las mujeres postmenopáusicas con neoplasia maligna. (Figura 3).

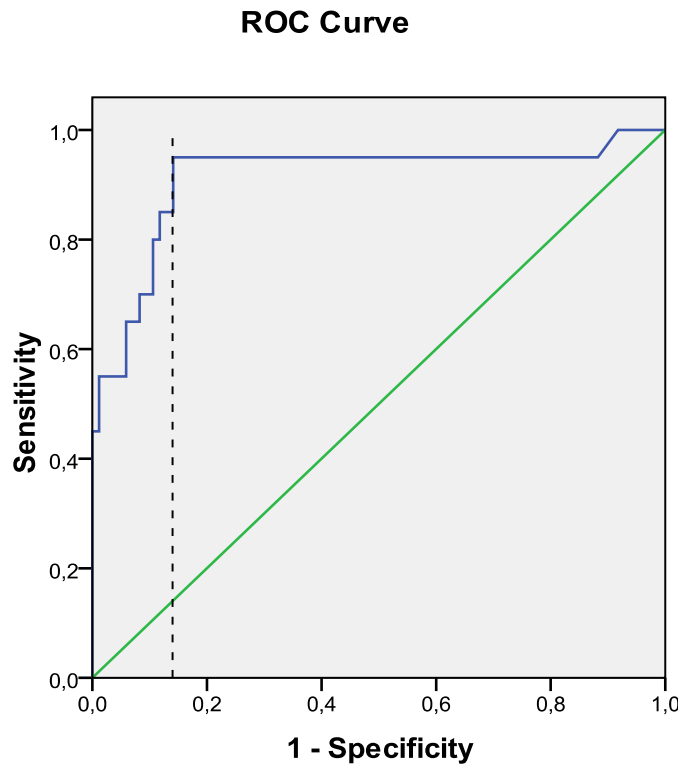


**Figura 3. Distribución de las pacientes por resultado del Ca 125 según patología y estado menopáusico**



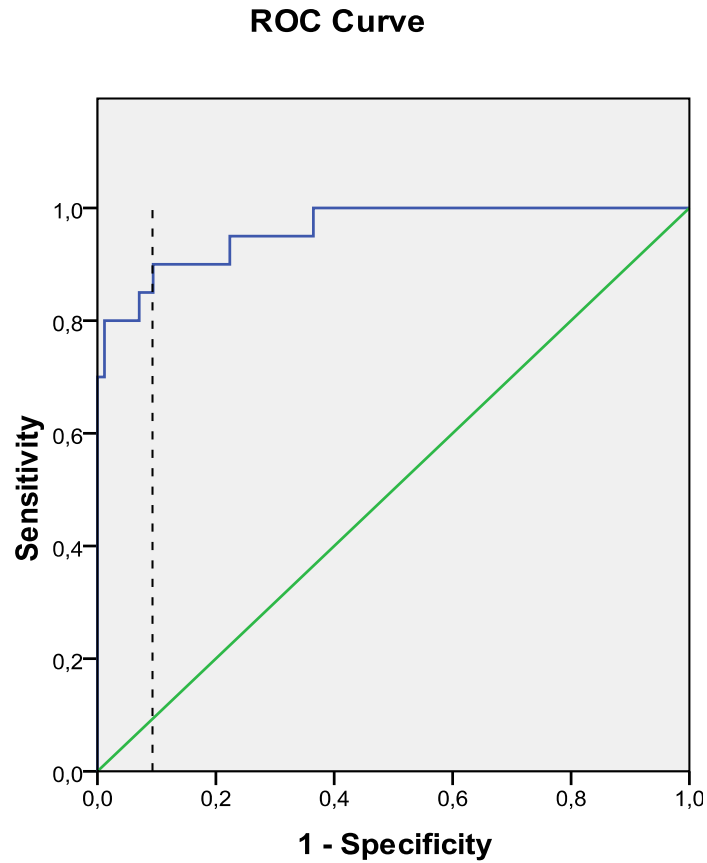
Con respecto al poder discriminatorio del CA 125 para determinar una neoplasia maligna, se construyó una curva ROC la cual demostró un buen poder discriminatorio con un área bajo la curva de 0,913 [p<0,0001; IC95%: 0,82-1,0]; el mejor punto de corte para el CA 125 fue de 78,5 U/mL con una sensibilidad de 95% y una especificidad de 86% (Figura 4).

**Figura 4: Curva ROC del CA 125 para discriminar neoplasias benignas de malignas**



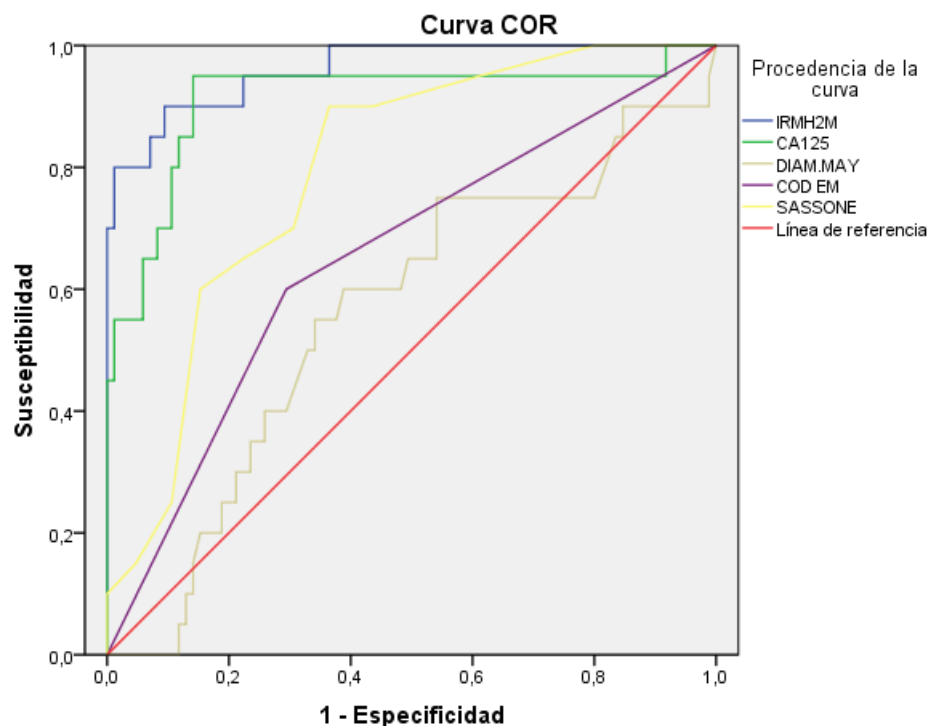
En cuanto al poder discriminatorio del ***“IRM H2M”*** para determinar una neoplasia maligna, se construyó una curva ROC la cual demostró un buen poder discriminatorio con un área bajo la curva de 0,961 [ $p < 0,0001$ ; IC95%: 0,92-1,0]; el mejor punto de corte para el ***“IRM H2M”*** fue de 346,5 con una sensibilidad de 90% y una especificidad de 90,6%. (Figura 5).

**Figura 5: Curva ROC del “IRM H2M” para discriminar neoplasias benignas de malignas**



Al evaluar el poder discriminatorio mediante la curva ROC del IRM H2M comparándolo con sus parámetros individuales (Ca 125, **M**, **U** y **D**), se observó que éste tiene la mayor área bajo la curva que los parámetros individuales en forma significativa, demostrando su mayor poder discriminatorio ( $p < 0.05$ ). (Figura 6).

**Figura 6: Curva ROC del IRM H2M comparándolo con sus parámetros individuales en la discriminación de neoplasias benignas de malignas.**



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**Área bajo la curva**

Variables resultado de contraste	Área	Error tít. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
IRMH2M	,961	,022	,000	,912	1,000
CA125	,912	,046	,000	,819	1,000
DIAM.MAY	,559	,073	,410	,417	,702
COD EM	,653	,070	,034	,516	,790
SASSONE	,795	,049	,000	,698	,891

La variable (o variables) de resultado de contraste: DIAM.MAY, COD EM, SASSONE tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Un total de 8 pacientes con patología anexial benigna fueron encontrados con IRM H2M por encima de 346.5, estos fueron denominados casos falsos positivos. Entre ellos, el de mayor frecuencia fue el quiste endometriósico (37.5%), seguido de la TBC enteroperitoneal (25%), teratoma quístico maduro (12.5%), cistoadenoma mucinoso (12.5%) y fibroma ovárico (12.5%). Por otro lado, se encontraron 2 casos falsos negativos, ambos fueron cistoadenocarcinoma mucinoso. (Tabla N°07)

**Tabla 07: Casos falsos positivos y falsos negativos con su correspondiente resultado histopatológico:**

	Valor del IRM H2M	f	%
<b><u>Casos falsos positivos</u></b>			
Quiste endometriósico	(456/618/1698)	3	37.5
TBC enteroperitoneal	(685/762)	2	25.0
Teratoma quístico maduro	(388)	1	12.5
Cistoadenoma mucinoso	(768)	1	12.5
Fibroma ovárico	(1200)	1	12.5
<b>Total</b>		<b>8</b>	<b>100.0</b>
<b><u>Casos falsos negativos</u></b>			
Cistoadenocarcinoma mucinoso	(120/164)	2	100

## 5.5 Interpretación y discusión de resultados

En los 105 pacientes estudiados, se encontró que el 19% presentó tumores malignos, cifra comparable con algunos estudios como el de Yamamoto et al<sup>13</sup>, quien encontró 15.8% en Japón; Ulusoy et al<sup>3</sup> encontró 31% en Turquía, Aslam et al<sup>32</sup> 31% en Londres y Petronella et al<sup>19</sup> 14% en los países bajos.

Se encontró diferencia significativa en la edad, correspondiendo una mayor edad al grupo de tumores malignos. En este estudio se encontró una edad media de  $50 \pm 12.59$  años en el grupo de tumores malignos, comparable con otros estudios, como Yamamoto et al<sup>13</sup> quien encontró  $54 \pm 17.5$  años, Ulusoy et al<sup>3</sup>  $47 \pm 14$  años y Morgante et al<sup>9</sup> 54 años.

En este trabajo se observa que el IRM H2M discrimina adecuadamente tumores anexiales en benignos y malignos. Además demuestra que el uso de este modelo diagnóstico es mejor que usar sus parámetros individuales de estado menopáusico, puntaje ultrasonográfico, diámetro tumoral mayor y Ca 125.

El parámetro individual con mejor poder discriminatorio de tumores anexiales en benignos y malignos fue el Ca 125, seguido del puntaje ultrasonográfico derivado de Sassone y del estado menopáusico, según el área bajo la curva, en forma estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). No así ocurrió con el Diámetro tumoral mayor ( $p = 0.126$ ). Resultados semejantes se encontraron en otros estudios, Campos<sup>1</sup> demostró que el Ca 125 tuvo un área bajo la curva de 0.89 y el score ultrasonográfico 0.79, demostrando que el Ca 125 tiene superior poder discriminativo que el estudio ecográfico; además demostró que el IRM tiene mejor poder discriminativo que sus parámetros individuales. Ulusoy<sup>3</sup> también demostró que el Ca 125 tiene mejor poder discriminatorio que el puntaje ecográfico y el estado menopáusico y que el IRM1 de Jacobs es superior que sus parámetros individuales.

Por el contrario, Van Calster<sup>5</sup> demostró que la evaluación ultrasonográfica fue mejor que el Ca 125 y el estado menopáusico ( $p < 0.05$ ).

Un total de 8 pacientes (7,6%) fueron casos falsos positivos. Entre ellos, el de mayor frecuencia fue el quiste endometriósico (37.5%), seguido de la TBC enteroperitoneal (25%). Petronella et al<sup>19</sup> encontró en un estudio utilizando el IRM3 de Tingulstad aplicado en 548 pacientes con tumores anexiales, 70 casos falsos positivos, entre los más frecuentes al fibroma ovárico (21%), quiste endometriósico (19%) y cistoadenoma mucinoso (10%). Por otro lado Aslam et al<sup>32</sup>, encontró en una población de 61 mujeres con tumores anexiales, aplicando el IRM1 de Jacobs y IRM2 de Tingulstad, el 15% y 20% de falsos positivos respectivamente, entre los más frecuentes los quistes endometriósicos y cistoadenomas mucinosos; mientras que Ulusoy et al<sup>3</sup> encontró a la tuberculosis genital, quiste endometriósico y cistoadenoma mucinoso como falsos positivos.

Dentro de los casos falsos negativos, en este trabajo se encontró dos casos, ambos fueron cistoadenocarcinoma mucinoso. Petronella et al<sup>19</sup> en su trabajo encontró en 548 pacientes 15 casos falsos negativos, entre ellos el carcinoma de células clara (40%) y el cistoadenocarcinoma seroso (20%) entre los más frecuentes; y Ulusoy et al<sup>3</sup> encontró al cistoadenocarcinoma mucinoso y al disgerminoma como falsos negativos.

Cuando los parámetros fueron analizados individualmente, los niveles del Ca 125 fueron los más precisos en predecir malignidad. De hecho, usando un valor corte de 78.5 U/mL se encontró una sensibilidad de 95% y especificidad del 86%; estos hallazgos son similares a los encontrados en otros estudios<sup>3, 11, 13, 17, 18</sup>. La mayor limitación del Ca 125 es que puede estar aumentado en varios tumores anexiales benignos, tales como endometriosis, quistes ováricos, enfermedad pélvica inflamatoria, etc.

Este estudio demuestra que dentro de los tumores benignos, la tuberculosis enteroperitoneal y el quiste endometriósico presentan el mayor valor de Ca 125; siendo ambos los que presentan mayor cantidad de falsos positivos en otros estudios, seguido de los quistes funcionales<sup>13,19</sup>. (Tabla N°08)

**Tabla 08 : Valores de Ca125 mayores a 78.5 mU/L en tumores anexiales benignos en 105 mujeres con tumores anexiales.**

	Frecuencia relativa	
TBC enteroperitoneal	02 / 02	(100.0%)
Quiste endometriósico	05 / 12	(41.67%)
Reacción granulomatosa	01 / 03	(33.33%)
Cuerpo luteo	01 / 04	(25.00%)
Cistoadenoma mucinoso	02 / 09	(22.22%)
Teratoma quístico maduro	01 / 15	(06.67%)
Cistoadenoma seroso	01 / 34	(02.94 %)

El IRM H2M mostró tener un poder discriminatorio en tumores anexiales comparable con el IRM1 de Jacobs<sup>11</sup> et al, IRM2 y IRM3 de Tingulstad<sup>17,18</sup> et al y IRM4 de Yamamoto<sup>13</sup> et al , mostrando una alta sensibilidad y especificidad en un corte óptimo de 346.5, con un 90.0% y 90.6% respectivamente. Todos ellos demostraron superioridad en la discriminación de tumores anexiales en benignos y malignos sobre el uso individual de sus parámetros.

De los cuatro parámetros individuales, el diámetro tumoral mayor fue el único que no mostró una buena correlación con la predicción de malignidad en los tumores anexiales; más aún, los mayores valores correspondieron a los tumores benignos, siendo los de mayor tamaño el cistoadenoma mucinoso y la reacción granulomatosa.



Estos resultados difieren a los encontrados en el estudio de Yamamoto et al, quién sí encontró diferencia significativa en el tamaño tumoral, correspondiendo un mayor tamaño a los tumores malignos <sup>13</sup>.

Van Calster et al demostró en un estudio que el examen ultrasonográfico por un especialista usando una escala de evaluación estandarizada fue superior que el Ca 125 para la discriminar masas anexiales en benignas y malignas <sup>5</sup>.

En este estudio se utilizó como evaluación ultrasonográfica, el puntaje de Sassone, incorporándolo en el IRM H2M en vez del puntaje convencional usado por Jacobs, Tingulstad y Yamamoto; encontrándose una buena correlación de este puntaje con la discriminación de tumores anexiales en malignos y benignos. Este hallazgo nos permitió crear este nuevo índice en busca de una mejor herramienta para las pesquisa de cáncer de ovario.

El estado menopáusico es un parámetro importante al medir el riesgo de malignidad de los tumores anexiales. Este estudio muestra cómo existe diferencia significativa ( $p=0.01$ ) de tumores malignos en la población post menopáusica, similar a lo reportado en otros estudios <sup>10,20</sup>. Petronella et al demostró además que el IRM2 de Tingulstad predice malignidad mejor en la población post menopáusica; la más importante explicación es la gran variedad histológica de tumores anexiales en la población pre y post menopáusica. También demostró que la precisión diagnóstica del Ca 125 es más bajo en la población pre menopáusica debido a sus niveles fluctuantes durante el ciclo menstrual, siendo más alta durante la menstruación. También las ya mencionadas patologías benignas como endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, quistes funcionales entre otros, más frecuentes en mujeres pre menopáusicas <sup>19</sup>.

## **CAPÍTULO 5 : CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES**

### **5.1 Conclusiones**

**5.1.1** El Índice de Riesgo de Malignidad “H2M” es una herramienta útil para discriminar los tumores anexiales en benignos y malignos de una manera confiable.

**5.1.2** El IRM H2M mostró un mayor poder discriminatorio que sus parámetros individuales: Ca 125, estado menopáusico, puntaje ultrasonográfico y diámetro tumoral mayor.

**5.1.3** El puntaje ultrasonográfico derivado de Sassone mostró buena correlación con la característica de los tumores anexiales, correspondiendo un mayor riesgo a mayor puntaje.

**5.1.4** Las mujeres postmenopáusicas tuvieron significativamente más riesgo de malignidad en tumores anexiales que en las mujeres premenopáusicas.

**5.1.5** El Ca 125 mostró buen poder discriminatorio en tumores anexiales, correspondiendo el mejor punto corte en 78.5 U/ml.

**5.1.6** El diámetro tumoral mayor medido por ecografía no mostró relación con la característica patológica de los tumores anexiales.

### **5.2 Limitaciones**

**5.2.1** El Departamento de Gineco Obstetricia del Hospital Nacional Dos de Mayo no tiene estandarizado el uso de un puntaje ultrasonográfico específico en la discriminación de tumores anexiales en benignos y malignos. Sólo se realiza la descripción de las características tumorales individualmente y se realiza la evaluación de

neovascularización con el doppler color y pulsado; por lo que se procedió a recoger los datos para el cálculo del Puntaje ultrasonográfico derivado de Sassone para este trabajo.

### **5.3 Recomendaciones**

**5.3.1** El IRM H2M es un método factible y de bajo costo de realizar en la práctica clínica diaria y se recomienda su uso para la evaluación primaria de las pacientes con tumores anexiales, y así referirlas oportunamente al servicio de Ginecología u Oncología Ginecológica para su manejo.

**5.3.2** Se recomienda utilizar al Puntaje ultrasonográfico de Sassone para categorizar los tumores anexiales en alto y bajo riesgo de malignidad, y así poder calcular el IRM H2M, ya que el estado menopáusico y el dosaje del Ca125 se realizan en la evaluación de pacientes con tumores anexiales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Campos J.C., Torres S, Mauricette F, Faúndes A, Clementino R, et al. Risk-of-Malignancy Index in preoperative evaluation of clinically restricted ovarian cáncer. Sao Paulo Med J/Rev Paul Med 2002; 120(3):72-6.
2. Graham L. ACOG Releases Guidelines on Management of Adnexal Masses. American Family Physician 2008; 77(9): 1320-23.
3. Ulusoy S, Akbayir O, Numanoglu C, Ulusoy N, Odabas E, et al. The risk of malignancy index in discrimination of adnexal masses. Clinical Practice. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2007; 96: 186–19.
4. Givens V, Mitchell G, Harraway –Smith C, Avinash R, Manes D. Diagnosis and Management of Adnexal Masses. *Am Fam Physician* 2010; 80( 8): 815-820.
5. Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, Testa A, Van Holsbeke C, et al. Discrimination Between Benign and Malignant Adnexal Masses by Specialist Ultrasound Examination Versus Serum CA-125. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1706 – 14.
6. Philip J. DiSaia MD (6ºEd) (2004) *Oncología Ginecológica Clínica*. The Netherlands: Elsevier B.V.
7. Catalán A, Domingo Laiz R, Corvalán J, Masoli D, Vásquez W. Manejo laparoscópico de masas anexiales: Experiencia local. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005; 70(4): 231–235.
8. Van den Akker P, Aalders A, Snijders M, Kluivers K, Samlal R, W. Evaluation of the risk of malignancy index in daily clinical management of adnexal masses. *Gynecologic Oncology* 2010; 116: 384–388.
9. Morgante G, la Marca A, Ditto A, De Leo V. Comparison of two malignancy risk indices based on serum CA125, ultrasound score and menopausal status in the diagnosis of ovarian masses. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999; 106: 524-527.

10. R. van Nagell J, DePriest D. Management of adnexal masses in postmenopausal women. *AJOG* 2005; 193: 30–5.
11. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J. A risk of malignancy index incorporating Ca 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG* 1990; 97(10):922 -929.
12. Manjunath A, Pratapkumar A, Sujatha K, Vani R. Comparison of Three Risk of Malignancy Indices In Evaluation of Pelvic Masses. *Gynecologic Oncology* 2001; 81: 225–229.
13. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H, Maeda N, Fukaya T. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *EJOG & RB* 2009; 144: 163 – 167.
14. Sassone M, Transvaginal Sonographic Characterization of Ovarian Disease: Evaluation of a New Scoring System to Predict Ovarian Malignancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78:70-6
15. Van Nagell J, DePriest P, Ueland F, DeSimone C, Cooper A, et al. Ovarian Cancer Screening With Annual Transvaginal Sonography - Findings of 25,000 Women Screened. *Cancer (American Cancer Society)* 2007; 109(9): 1887-1896.
16. Alcazar J.L., Castillo G. Comparison of 2-dimensional and 3-dimensional power-Doppler imaging in complex adnexal masses for the prediction of ovarian cancer. *AJOG*, 2005; 192(807–12).
17. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the preoperative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:826–31.
18. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The riskof-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999;93:448–52
19. Petronella A.J. van den Akker, et al Evaluation of the Risk of Malignancy Index In daily clinical management of Adnexal Masses. *Gynecologic Oncology*. 2010;116:384-88

20. Cuello M, Merino P, Etchegaray A, Ortega P, Pomés C, et al. Distribución de la patología anexial en mujer chilena: experiencia de la Universidad Católica de Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004; 69(6): 429-440.
21. Álvarez A. Correlación ultrasonográfica e histopatológica de los tumores de ovario. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2010;36(1) 86-96.
22. Twickler D, Forte T, Santos-Ramos R, McIntire D, Harris P, et al. The Ovarian Tumor Index Predicts Risk for Malignancy. *Cancer (American Cancer Society)* 1999; 86 (11): 2280–90.
23. Nosov V, Su F, Amneus M, et al. Validation of serum biomarkers for detection of early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:639.e1-639.e5.
24. Nossov V, Amneus M, Su F, Lang J, Tran Janco J.M., et al. The early detection of ovarian cancer: from traditional methods to proteomics. Can we really do better than serum CA-125? Artículo de Revisión. *AJOG* 2008; 215-223.
25. Quesada-Chanto, A. Diagnóstico de Laboratorio. Principales pruebas de bioquímica clínica y hematología. 1° ed. Litografía e Imprenta Lehmann. San José Costa Rica, 2003.
26. Garnet A, McIntosh M, Wu L, Barnett M, Goodman G. Assessing Lead Time of Selected Ovarian Cancer Biomarkers: A Nested Case – Control Study. *JNIC* 2010; 102 (1): 26-38.
27. Pourissa M, Refahi S, Moghangard F. The Diagnostic Accuracy of Abdominal Ultrasound Imaging for Detection of Ovarian Masses. *Iran. J. Radiol* 2007; 4(2): 103 – 107.
28. Fishman D, Cohen L, Blank S, Shulman L, Singh D, et al. The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. *AJOG* 2005; 192: 1214–22.
29. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10: 327–40.

30. Yazbek J, Raju S, Ben-Nagi J, Holland T, Hillaby K, Jurkovic D. Effect of quality of gynaecological ultrasonography on management of patients with suspected ovarian cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 124–31.
31. Jeong Y, Outwate E, Kang H. Imaging Evaluation of Ovarian Masses. *Radio Graphics* 2000; 20:1445–70.

## **ANEXOS**



## 1. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

- a. Número de Historia clínica:
- b. Edad :                      Fecha de última regla:
- c. Gestaciones y paridad: G\_\_ P\_\_
- d. Antecedente familiares de cáncer:
- e. Histerectomía: Si ( ) Fecha:    No( )
- f. Ooforectomía Bilateral: Si ( ) Fecha:    No ( )
- g. Fecha de operación (laparotomía):
- h. Valor del Ca 125:
- i. Puntaje ultrasonográfico:
  - i. Imagen quística multilocular                      ( )
  - ii. Presencia de áreas sólidas                      ( )
  - iii. Metástasis abdominopélvicas                      ( )
  - iv. Presencia de ascitis                      ( )
  - v. Bilateralidad                      ( )
- j. Puntaje ultrasonográfico de Sassone: .....
- i. Pared interna                      ( )
  - ii. Grosor de pared                      ( )
  - iii. Tabique                      ( )
  - iv. Ecogenicidad                      ( )
- k. Diámetro mayor del tumor (cm):
- l. Estado menopáusico:
- m. IRM H2M (nuevo):
- n. Resultado anatomopatológico y código de patología.