

**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL UNIVERSITARIO CLINICA SAN RAFAEL**

**TRABAJO DE GRADO
PROGRAMA: GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**UTILIDAD DEL INDICE DE RIESGO DE MALIGNIDAD EN LA
VALORACION PREOPERATORIA DE LAS MASAS ANEXIALES**

**Shirley Vivian Lamar Alzate - Residente III año
Dr. Pedro Hernando Calderon Quiroz – Asesor Temático
Dr. Eduardo Daza – Asesor Metodológico**

BOGOTA D. C.

2009

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	
INTRODUCCION	
MARCO TEORICO	1
JUSTIFICACION	20
OBJETIVOS	21
METODOLOGIA	
a. Diseño del estudio	22
b. Lugar donde se realiza la investigación	22
c. Población blanco	22
d. Población accesible	22
e. Población elegible	22
f. Selección de la muestra	22
g. Criterios de inclusión y de exclusión	23
h. Definición de las variables	24
PLAN DE ANALISIS	
a. Recolección de la información	26
b. Manejo de variables	26
c. Procesamiento de datos	26
d. Análisis	26
CRONOGRAMA.....	27
PRESUPUESTO.....	28
ASPECTOS ETICOS.....	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIONES.....	38
BIBLIOGRAFIA.....	39
ANEXOS.....	41

RESUMEN

TITULO: Utilidad Del Índice De Riesgo De Malignidad En La Valoración Preoperatoria De Las Masas Anexiales.

AUTOR: Shirley Vivian Lamar Alzate

ASESOR TEMATICO: Dr. Pedro Hernando Calderón

PROGRAMA: GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

OBJETIVO: Determinar la utilidad preoperatoria del índice de riesgo de malignidad en la identificación de malignidad o benignidad en tumores epiteliales de ovario en pacientes del Hospital Universitario Clínica San Rafael en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2007 al 31 de diciembre de 2009.

LUGAR: Hospital Universitario Clínica San Rafael en la ciudad de Bogotá Colombia.

POBLACION: todos las pacientes con diagnostico de tumor de ovario atendidas en el Hospital Universitario Clínica San Rafael, identificadas en la base de datos del departamento de ginecología y obstetricia que cumplan los criterios de inclusión y exclusión en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2007 y el 31 de Diciembre del 2009.

DISEÑO: Estudio Descriptivo observacional retrospectivo en el cual se correlacionara el resultado histopatológico con el resultado del índice del riesgo de malignidad.

MEDICION: La prueba de Índice de Riesgo de Malignidad (IRM) será medida mediante las características operativas como: sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo. Para el cálculo de estas estadísticas se utilizará el programa estadístico de Epi info, que es de distribución gratuita por la OMS.

RESULTADOS: el Índice de Riesgo de Malignidad (IRM), tuvo en el presente estudio una sensibilidad de 77.92%, especificidad del 86,8%, VPP del 68,18%, y VPN 91%.

CONCLUSION: el presente estudio ha demostrado que el Índice de Riesgo de Malignidad (IRM), es un método útil y confiable, que puede utilizarse en la práctica clínica diaria, aplicable en la evaluación primaria de las pacientes con masas anexiales, permitiendo una correcta derivación de estas a los diferentes niveles de complejidad para su estudio y manejo por ginecólogo o ginecólogo oncólogo, evitando demora en la atención.

PALABRAS CLAVES: Índice de riesgo de malignidad, masas anexiales, tumores de ovario.

INTRODUCCIÓN

En Colombia el cáncer de ovario ocupa el tercer lugar en incidencia de tumores ginecológicos después del cáncer de cervix y de endometrio.

La principal sospecha de tumores de ovario es la presencia de masas anexiales. El término masa anexial es bastante inespecífico y con frecuencia se asemeja con el de tumoración o quiste de ovario, ello es debido a que la patología tubárica es poco frecuente, la mayoría de las veces de poca importancia y en un alto porcentaje asociada a procesos ováricos.

El manejo de los tumores de ovario comprende una etapa diagnóstica y otra terapéutica; la primera tiene como objetivo confirmar el carácter orgánico o funcional de la masa anexial a fin de evitar intervenciones innecesarias a las masas anexiales funcionales. Es clara la importancia de determinar si estamos ante una masa anexial benigna, ya que su manejo es diferente al de las masas anexiales malignas.

La incidencia elevada de masa anexial como indicación quirúrgica y la cada vez más frecuente disponibilidad de recursos para el abordaje laparoscópico de pacientes, generan la necesidad por encontrar elementos que permitan predecir adecuadamente el riesgo de hallazgo de patología maligna durante la intervención; ya que el abordaje de los tumores malignos de ovario, en general sigue siendo realizado por vía de laparotomía.

Cuando se sospecha que una masa anexial es maligna se realizan preparativos complejos, los cuales aumentan los costos de la intervención y requieren de la presencia de un ginecólogo-oncólogo. Sumado a esto cuando la sospecha de malignidad es injustificada en muchos ocasiones se realizan remisiones de estos pacientes a centros de mayor complejidad lo que también incrementa costo, crean demora en la atención y afecciones psicológicas a las pacientes.

Son muchos los métodos descritos para determinar preoperatoriamente si estamos ante una masa benigna o maligna, pero muy pocos tienen una utilidad en la práctica clínica, de ellos uno de los más usados es el índice del riesgo de malignidad descrito por Jacobs, el cual permite de una forma objetiva establecer si nos encontramos ante un tumor de ovario benigno o maligno y de esta forma direccionar a la paciente de acuerdo a su complejidad al ginecólogo o al ginecólogo-oncólogo para su adecuado tratamiento.

Por lo anterior queremos establecer la utilidad del índice de riesgo de malignidad en nuestro medio para la determinación de malignidad o benignidad quirúrgica de una masa anexial.

MARCO TEORICO

1.1. INDICE DE RIESGO DE MALIGNIDAD DE MASAS ANEXIALES. (ÍNDICE DE JACOBS).

El índice de riesgo de malignidad de masas anexiales en las mujeres (IRM) fue descrito por primera por Jacobs en el año de 1990.(1)

Jacobs buscaba con el riesgo del índice de malignidad determinar prequirúrgicamente de una forma objetiva cuales masas anexiales eran benignas o malignas.(2)

Inicialmente este índice se describió para mujeres postmenopausicas y posteriormente algunos otros estudios en todas las edades pero con poblaciones pequeñas.

El índice de riesgo de malignidad es un sistema de puntuación simple el cual utiliza el producto de tres variables, las cuales son el estado premenopausico o postmepausico, las características ultrasonograficas de la masa y los valores sericos del marcador tumoral CA 125. (1) (3) (4)

La formula matemática para calcular el índice de riesgo de malignidad se muestra en la tabla N.1

Tabla N.1

FORMULA MATEMATICA DEL INDICE DE RIESGO DE MALIGNIDAD
$IRM = U \times M \times CA\ 125$
U : PUNTUACION ECOGRAFICA M: ESTADO PRE O POST MENOPAUSICO CA 125: VALOR SERICO

1.1.1. EXAMEN ECOGRÁFICO (U).

El método diagnóstico descrito que se utiliza para determinar el índice de riesgo de malignidad es la ecografía transvaginal.

Los hallazgos ecográficos descritos por Jacobs se muestran en la tabla N2. Cada uno de estos hallazgos ecográficos dan una puntuación de uno (1) y si no están presentes la puntuación es de cero (0). Cuando la puntuación total es de cero(0) o uno (1) el resultado final de U es 1.

Cuando la puntuación final es igual o mayor de dos (2) U es igual a 3 (tres), es decir la mínima puntuación de U es uno (1) y la máxima es de tres (3). (1) (4).

Tabla N. 2

HALLAZGOS ECOGRAFICOS PARA DETERMINAR IRM*
LESIONES QUISTICAS MULTILOCULADAS
LESIONES CON AREAS SOLIDAS
LESIONES BILATERALES
PRESENCIA DE ASCITIS
METASTASIS INTRAABDOMINALES

1.1.2. ESTADO PREMENOPAUSICO O POSTMENOPAUSICO (M).

El estado postmenopausico es definido como toda mujer que cumpla un periodo de ausencia de menstruaciones igual o mayor de un año. Y para aquellas con antecedentes de histerectomía y/o ooforectomia bilateral una edad mayor de 50 años. (1) (5).

El estado premenopausico es definido como toda mujer con ciclos regulares o irregulares de cualquier edad y para aquellas con antecedente de histerectomía y/o ooforectomia bilateral menores de 50 años. (5) (6).

La puntuación para las mujeres premenopausicas es de uno (1) y para las mujeres postmenopausicas es de tres (3), como muestra la tabla N 3.

Tabla N. 3.

PUNTUACION DE ESTADO PRE O POST MENOPAUSICO (M)	
	PUNTUACION
MUJERES PREMENOPAUSICAS	1
MUJERES POSTMENOPAUSICAS	3

1.1.3 MARCADOR TUMORAL CA 125

El antígeno 125 (Ca 125) es una glucoproteína de peso molecular de más de 200,000 que se expresa de forma normal en el epitelio celómico durante el desarrollo fetal; este epitelio se alinea en las cavidades corporales y envuelve los ovarios.

El Ca 125 es detectado por los anticuerpos monoclonales, este fue descubierto por primera vez en 1981 por Bast. (7) (8)

Es el marcador tumoral más utilizado en ginecología oncológica para el diagnóstico y monitoreo del cáncer epitelial de ovario, que es la causa más frecuente de su elevación. (9)

El Ca 125 solo se eleva aproximadamente en el 50% de los cánceres de ovario de células epiteliales en el estadio I y 75-90% en estadios II – III y IV de la enfermedad. (8) (10)

Los niveles en plasma se consideran normales si son menores de 30-35 unidades/ml.

Su utilidad como método de detección o tamización es limitada por su poca sensibilidad en etapas tempranas. Los niveles de Ca 125 se correlacionan con la etapa clínica de la enfermedad y el tamaño del tumor. La frecuencia de positividad va del 63% en pacientes con tumores menores a 2 cm de diámetro a 100% en mayores de 10 cm. (9) (11)

Su sensibilidad en cáncer epitelial de ovario es alrededor del 60% y del 85% en etapas avanzadas. La excelente correlación clínica del estado de la enfermedad con los niveles séricos de Ca 125, lo hacen un marcador muy útil en el monitoreo de la respuesta al tratamiento con quimioterapia, además de tener un valor pronóstico de acuerdo a su descenso posterior al tratamiento.

Sin embargo, el Ca 125 también se eleva en otras neoplasias no ginecológicas como el cáncer de páncreas, estómago, colon y mama, en patologías no

neoplásicas y en varios procesos funcionales como la menstruación, embarazo, quiste ovárico, enfermedad inflamatoria pélvica, endometriosis y cirrosis , que causan su elevación por estimulación de la superficie de la serosa.

1.2 ACERCAMIENTO A LAS MASAS PÉLVICAS.

El hallazgo de una masa pélvica se puede presentar a cualquier edad de la mujer, pero hay que tener claro que no toda masa pélvica corresponde a patología del tracto genital femenino. (12)

Afortunadamente, la mayoría de las masas pélvicas se asocian con patologías benignas y/o procesos fisiológicos. Siendo la mas común las masas de origen ovárico. Por lo anterior siempre que nos encontramos ante una masa pélvica hay que descartar o confirmar patología ovárica y si estamos ante una masa pélvica benigna o maligna.

Por esta razón la mayoría de la literatura toma como sinónimo el término masa anexial y masa pélvica. Por tanto haremos un pequeño resumen de las masas pélvicas y posteriormente nos centraremos solamente en la patología ovárica y la utilidad del riesgo del índice de malignidad en esta.

1.2.1 DEFINICIÓN DE MASA PÉLVICA.

Clínicamente, una masa pélvica se define como aquella masa palpable en la pelvis ya sea por examen abdominal o vaginorectal. Sin embargo muy a menudo una masa pélvica es diagnosticada por exámenes imagenológicos de rutina de la pelvis. (13)

1.2.2. ORIGEN.

Existen múltiples orígenes de las masas pélvicas, cada una de las estructuras y órganos pélvicos pueden generarlas. no todas las masas pélvicas tienen origen en el tracto genital. (12)

En la tabla N 4 se muestran las principales causas de masas pélvicas y su origen.

Tabla N. 4.

ORIGEN DE MASAS PELVICAS	
UTERO	EMBARAZO
	HEMATOMETRA
	ANOMALIAS MULLERIANAS
	TUMORES UTERINOS (MIOMAS)
OVARIO	QUISTES FUNCIONALES
	CUERPO LUTEO
	TUMORES MALIGNOS
	TUMORES BENIGNOS
TROMPA UTERINA	TUMORES METASTASICOS
	EMBARAZO ECTOPICO
	ABSCESO TUBARICO
	HIDROSALPINX
TRACTO URINARIO	CARCINOMAS
	DISTENSION VESICAL
	QUISTES DEL URACO
	TUMORES VESICALES
INTESTINALES	RIÑONES PELVICOS
	MASAS APENDICULARES.
	INTESTINO IRRITABLE.
	ABSCESOS DIVERTICULARES
RETROPERITONEALES	CARCINOMAS.
	MASAS APENDICULARES.
	HEMATOMAS.
	ABSCESOS.
	LINFOMAS.
	SARCOMAS.
	TERATOMA SACROCCIGEO.

1.2.3. SÍNTOMAS Y SIGNOS DE MASAS PÉLVICAS.

Los pacientes con masas pélvicas son en su mayoría asintomáticas y estas, inicialmente se descubren por examen físico o imagenológico rutinario., sin embargo en la medida en que incrementan su tamaño, aparecen sintomatologías

asociadas a su origen y al compromiso de órganos adyacentes, así como complicaciones relacionadas como torsiones o rupturas.

Cuando las masas pélvicas son sintomáticas los pacientes refieren uno o más de los síntomas que se muestran en la tabla N 5.

Tabla N. 5.

MASAS PELVICAS : SINTOMAS
SANGRADO VAGINAL
DOLOR ABDOMINOPELVICO
ALTERACIONES HABITO INTESTINAL
ALTERACIONES HABITO URINARIO
DISTENSION ABDOMINAL

Durante el examen físico abdominopelvico y vaginorectal los signos de masas pélvicas permiten determinar el tamaño, movilidad, consistencia, ascitis, megalias, lateralidad y su contorno. (12)

1.2.4. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE MASAS PÉLVICAS

El diagnóstico diferencial para una masa pélvica es muy importante. En la tabla N4 se mostraron los principales diagnósticos diferenciales de masas pélvicas., los cuales son muy variados.

Determinar el grupo etéreo, sumado a La evaluación sistemática de síntomas y al examen físico ayuda a determinar el origen y naturaleza de la masa pélvica.

Las ayudas imagenológicas son una herramienta muy importante en el diagnostico y estudio de masas pélvicas, siendo la ecografía transvaginal y abdomino-pelvica las que mejor utilidad han mostrado. (14)

Desafortunadamente estos métodos diagnósticos no logran determinar adecuadamente si estamos ante una masa pélvica benigna o maligna ya que tienen buena sensibilidad (89%) pero baja especificidad (73%). (15)

Por lo anterior el estudio histopatológico continua siendo el patrón de oro para el diagnostico y determinación de benignidad o malignidad una masa pélvica.

Dado que el principal origen de las masas pélvicas es de origen ovárico en la mayoría de la literatura utilizan el término de masa pélvica como sinónimo de masa anexial – tumor de ovario.

1.3 TUMORES DE OVARIO.

En Colombia el cáncer de ovario ocupa el tercer lugar en incidencia de todos los tumores ginecológicos. La edad promedio de diagnóstico de esta patología es alrededor de los 59 años y el 80% aparece en mujeres postmenopausicas.

A nivel mundial el 24% de los tumores ováricos en mujeres premenopausicas son malignos y un 60% en mujeres postmenopausicas son malignos. (6)(16)(17)

En Colombia según el instituto nacional de cancerología más del 30 % de los tumores de ovario que se presentan en la edad de la menopausia son malignos a diferencia en las mujeres premenopausicas que solo el 7% son malignos. (18)

1.3.1 DERIVADOS DEL EPITELIO SUPERFICIAL

Son de origen celómico al igual que los quistes de inclusión celómica. Los tumores de este grupo también se denominan tumores epiteliales comunes. Son los más frecuentes, constituyen 2/3 de los tumores ováricos en general y 90% de los malignos. Los benignos ocurren principalmente en la 3a y 4a décadas; los malignos, entre los 40 y 60 años de edad.

Los tumores de ovario de origen epitelial pueden ser benignos, de malignidad límite o malignos. (19)

En la tabla numero 6 se muestran los diferentes tipos de tumores de ovario de origen epitelial.

Tabla N. 6.

CLASIFICACION DE TUMORES DE OVARIO EPITELIALES (FIGO)	
TUMORES SEROSOS (50%)	CISTADENOMA (BENIGNO)

	ADENOCARCINOMA (MALIGNO) CISTADENOCARCINOMA (LIMITROFE)
TUMORES MUCINOSOS 20%	CISTADENOMA (BENIGNO)
	ADENOCARCINOMA - CISTADENOARCINOMA (MALIGNO) CISTADENOARCINOMA (LIMITROFE)
TUMORES ENDOMETRIOIDES 20%	CARCINOMA ENDOMETRIOIDE (MALIGNO)
	TUMORES BENIGNOS (RAROS)
TUMORES DE CELULAS CLARAS 10%	
TUMORES DE CELULAS TRANSICIONALES	TUMORES DE BRENNER
TUMORES DE CELULAS ESCAMOSAS	MALIGNOS
TUMORES EPITELIALES MIXTOS	
CARCINOMAS INDIFERENCIADOS 5%	

1.3.1.1 TUMORES SEROSOS

Pueden ser benignos, de bajo grado histológico de malignidad o malignos.

BENIGNOS

Constituyen el 20% de los tumores benignos del ovario y en el 10% de los casos son bilaterales. Se presentan como una formación quística, un cistoadenoma , frecuentemente unilocular. Pueden alcanzar gran tamaño, más de 20 cm de diámetro, y tener múltiples cavidades a modo de compartimientos: cistoadenoma multilocular (los de gran tamaño rara vez son uniloculares). Las formaciones quísticas serosas benignas de más de 1 cm hoy se consideran cistoadenomas serosos. La cavidad contiene líquido incoloro transparente (seroso). Frecuentemente la superficie interna tiene papilas (cistoadenoma seroso papilar), generalmente éstas son escasas y se ven como pequeñas proyecciones granulares. La superficie interna está revestida de células neoplásticas epiteliales cilíndricas, algunas ciliadas similares a las del epitelio tubario (epitelio seroso) y son normotípicas.

MALIGNOS

Corresponden al carcinoma (adenocarcinoma) seroso, papilar, a veces quístico (cistoadenocarcinoma). Es el tumor maligno más frecuente del ovario, representa

el 40% de los tumores epiteliales. En el 50% de los casos es bilateral. Estos tumores dan metástasis.

Macroscópicamente es frecuente encontrar proyecciones papilares numerosas e irregulares hacia la cavidad, pero estos tumores pueden ser parcial o totalmente sólidos y tener focos necróticos y hemorrágicos y elementos neoplásicos en la superficie externa.

Histológicamente se encuentra invasión del estroma ovárico por brotes epiteliales, que se reconocen por la irregularidad en la interfase epitelio-estroma. El estroma muestra reacción inflamatoria, aspecto mixoideo y a veces focos de luteinización. Las papilas están revestidas por epitelio seroso atípico, frecuentemente con calcificaciones con estratificación concéntrica (cuerpos de psammoma). El grado de diferenciación histológica se define por criterios referentes a la arquitectura tumoral: en el grado 1, las papilas están bien constituidas, con ejes conjuntivos generalmente no ramificados; en el grado 2, en partes no hay patrón papilar, existen zonas densas de papilas adosadas entre sí, muy ramificadas e irregulares; el grado 3 es predominantemente sólido.

TUMORES LIMÍTROFES

Los cistoadenocarcinomas serosos y mucinosos de bajo grado de malignidad tienen un epitelio tumoral con heterotipias, pero no muestran signos de invasión del estroma. Las atipias se caracterizan por: estratificación nuclear en el epitelio, pequeños apilamientos de núcleos que se proyectan hacia el lumen, pleomorfismo nuclear y mitosis. Sin embargo, algunos de estos tumores pueden tener focos de invasión y dar metástasis. Estos criterios están mejor definidos en los tumores serosos, aunque también se ha descrito esta variedad en otros tumores epiteliales del ovario.

1.3.1.2 TUMORES MUCINOSOS

El producto de secreción de estos tumores originalmente se denominó pseudomucina y por eso se hablaba de tumores pseudomucinosos. A pesar de que existen diferencias histoquímicas con la mucina típica, hoy se considera a este producto como una variedad de mucina y al igual que ésta ese producto está compuesto de proteínas y mucopolisacáridos (glicosaminoglicanos).

BENIGNOS

Representan el 20% de los tumores benignos del ovario y en el 5% de los casos son bilaterales. Se presentan como una formación quística unilocular o

multilocular. Los de gran tamaño (se ha descrito de hasta 40 Kg) generalmente son multiloculares. Contienen material mucinoso. La superficie interna por lo común no tiene papilas y es lisa y brillante. La superficie interna está revestida de células neoplásticas epiteliales cilíndricas, normotípicas, mucoides, similares a las del endocérvix. Frecuentemente hay mezcla con otros tumores epiteliales müllerianos, por ejemplo, tumor de Brenner.

MALIGNOS

Corresponden al carcinoma (cistoadenocarcinoma) mucinoso, que constituye 5-10% de los tumores malignos del ovario. En el 25% de los casos son bilaterales. Generalmente son quísticos, pueden tener papilas o ser sólidos. Muestran invasión del estroma ovárico por estructuras glandulariformes neoplásicas y dan metástasis. El grado de diferenciación se define tanto por criterios referentes a la arquitectura tumoral (grado de regularidad de las formaciones glandulariformes) como al grado de atípia celular. En el grado 3 el tumor es predominantemente sólido, con escasas zonas que permitan reconocer diferenciación glandular y secreción.

1.3.1.3 CARCINOMA ENDOMETRIOIDE

En el grupo de los tumores endometrioides del ovario son excepcionales los benignos.

El 30-50% de los carcinomas endometrioides son bilaterales. Son tumores en partes sólidos, en partes quísticos, de arquitectura cribiforme y tubular, con formaciones glanduliformes similares a las del carcinoma endometrial. Más del 50% son bien diferenciados. Puede originarse de focos de endometriosis (en el 20% de los casos se asocia a endometriosis). (20)

1.3.1.4. TUMORES DE CÉLULAS CLARAS

Constituyen el 5 a 10% de los tumores ováricos. Frecuentemente hay áreas sólidas, quísticas y papilares en el mismo tumor. Originalmente se catalogaban como mesonefroides, sin embargo son de origen mülleriano. Es el tumor epitelial más frecuentemente asociado a endometriosis. Se combina con otros tipos histológicos müllerianos, como endometrioide o seroso. Está formado por células de citoplasma claro y núcleos que con frecuencia ensanchan la célula hacia el

ápice celular (núcleos en tachuela). Por lo general, es de alto grado de malignidad, existen variantes limítrofes.

1.3.1.5 TUMORES DE BRENNER

Constituye el 1,5% de los tumores del ovario. Son las más de las veces unilaterales, sólidos, fasciculados. Histológicamente está formado por brotes de epitelio de tipo transicional y un estroma fibroso denso, frecuentemente con calcificaciones distróficas. Los núcleos de las células epiteliales con frecuencia son hendidos (en granos de café). Por lo común son benignos, hay variedades malignas y limítrofes.

1.3.1.6. TUMORES MÜLLERIANOS

Tumores epiteliales müllerianos mixtos: la combinación más frecuente es: tumor mucinoso, endometriode y de células claras. Se consideran mixtos sólo si proporciones significativas del tumor corresponden a diferentes tipos histológicos; en caso contrario se catalogan según el componente que predomine.

Mixtos malignos: similares al tumor correspondiente del cuerpo uterino, con componente epitelial mülleriano y componente mesenquimático, homólogo o heterólogo.

Mesenquimático puro: sarcomas primarios del ovario del tipo del sarcoma del estroma endometrial.

Estos últimos dos tipos, a pesar de tener un componente mesenquimático, derivan del epitelio superficial del ovario. Se originarían de células primitivas.

1.3.2 DERIVADOS DE CELULAS GERMINALES

Constituyen el 20% de los tumores de ováricos. Son el segundo grupo de tumores más frecuentes, después de los epiteliales. Se dan a cualquier edad. El 60% de los tumores ováricos en la infancia y adolescencia son de células germinales y 1/3 de éstos, son malignos. En pacientes adultos el 95% corresponden a teratomas quísticos maduros. Son frecuentes las formas mixtas con diferentes tipos histológicos. En la tabla N 7 se muestran los diferente tipos de tumores de ovario de origen germinal.

Tabla N. 7.

TUMORES DE OVARIO GERMINALES	
DISGERMINOMA	
CARCINOMA EMBRIONARIO	
TUMOR DE SENO ENDODERMICO	
POLIEMBRIOMA	
CORIOCARCINOMA	MADURO INMADURO MONODERMICO STRUMA OVARI CARCINOIDE
TERATOMA	
GONADOBLASTOMA	
MIXTOS	

1.3.2.1 TERATOMA

Es el tumor germinal más frecuente. Presenta diferenciación en elementos de las tres capas embrionarias: endodermo, mesodermo y ectodermo. Macroscópicamente pueden ser quísticos o sólidos, e histológicamente los tejidos que componen el tumor pueden ser maduros (bien diferenciados, como los tejidos adultos) o inmaduros (como tejidos embrionarios).

El teratoma quístico maduro es el más frecuente: representan en promedio el 10% de los tumores ováricos (5-25% según las casuísticas). Ocurren a cualquier edad. Predominan los tejidos del ectoderma, como piel, que revisten una cavidad de contenido queratínico. En la cavidad se reconoce un espolón del que nacen frecuentemente estructuras pilosas o dentarias. Entre los tejidos frecuentes están: tejido nervioso, generalmente glial y epitelio ependimario, epitelios de tipo respiratorio y digestivo y diversas estructuras mesodérmicas. Son bilaterales en cerca del 10% de los casos. El teratoma quístico maduro es benigno, pero en un 2% de ellos puede desarrollarse un tumor maligno a partir de alguno de los componentes tisulares (carcinoma espinocelular, carcinoide, adenocarcinoma, carcinoma de tejido tiroideo, sarcoma). Algunos autores incluyen en los teratomas tumores con diferenciación de tejidos de sólo una capa embrionaria, son los llamados teratomas monodérmicos : entre otros: quiste dermoide (sólo piel), carcinoide ováricos puros, struma ovarii (tejido tiroideo exclusivamente).

Alrededor del 3% de los teratomas ováricos corresponden a struma ovarii , aunque el 5-20% de los teratomas con componentes diversos pueden tener tejido tiroideo. Este puede ser funcionante y producir una sintomatología de hipertiroidismo.

Los teratomas sólidos son poco frecuentes, las más de las veces, unilaterales y en niñas. El maduro es benigno; el inmaduro, maligno.

1.3.2.2 CORIOCARCINOMA

Es poco frecuente en el ovario. La mayoría de las veces corresponde a un componente dentro de un tumor de células germinales. Tiene una estructura y un comportamiento biológico similares a los del coriocarcinoma del testículo.

1.3.2.3 DISGERMINOMA

También llamado seminoma ovárico. Constituye el 3 a 5% de los tumores malignos del ovario. Ocurre en pacientes adultas jóvenes. En el 85% de los casos es unilateral. Es un tumor sólido, de contornos lobulados, blanquecino amarillento y blando. Histológicamente es similar al seminoma del testículo. Células gigantes del tipo sinciciotrofoblasto se encuentran en 6 a 8% de los casos (producen gonadotropina coriónica, que puede usarse como marcador serológico en el seguimiento de las pacientes). Es un tumor maligno.

1.3.2.4 CARCINOMA EMBRIONARIO

Es semejante al carcinoma embrionario testicular. Las células tumorales son células primitivas, con aspecto similar a las del disgerminoma, pero dispuestas en estructuras epiteliales sólidas, glanduliformes o papilares. Es poco frecuente. Puede producir a-feto-proteína.

1.3.2.5 TUMOR DEL SENO ENDODÉRMICO

Tumor derivado de célula multipotencial primitiva, que se diferencia en estructuras del saco vitelino. El tumor es unilateral, sólido o quístico, muy agresivo y se da en mujeres jóvenes. Histológicamente presenta estructuras conectivas perivasculares revestidas por epitelio cuboideo, similares a las que se hallan en el divertículo endodérmico del saco vitelino de la placenta de la rata (seno de Duval o seno endodérmico). Produce a-feto-proteína. Es poco frecuente.

1.3.2.6 POLIEMBRIOMA

Tumor poco frecuente. Se considera un teratoma maligno con diferenciación en estructuras microscópicas embrionarias completas denominadas cuerpos embrioides. Estos están constituidos por formaciones que simulan un disco embrionario con cavidad amniótica y saco vitelino. Es un tumor muy agresivo.

1.3.3 DERIVADOS DEL ESTROMA OVARICO

En la tabla N 8 se muestran la clasificación de los tumores ováricos de origen estromal.

Tabla N. 8.

TUMORES ESTROMALES DE OVARIO
TECOMA
FIBROMA
FIBROMTECOMA
TUMOR DE CELULAS DE LA GRANULOSA
TUMOR DE SERTOLI LEYDIG

De los cordones sexuales (estroma ovárico específico)

1.3.3.1 TECOMA

Constituye sólo el 0,5% de los tumores ováricos. La mayoría ocurre en mujeres posmenopáusicas. En el 97% de los casos es unilateral y benigno, es bien delimitado, sólido, amarillento. Está hecho de células fusadas con lípidos dentro del citoplasma. Puede tener focos de luteinización (células poligonales, con más citoplasma y lípidos). El tumor puede ser funcionante y producir hiperestrogenismo (riesgo de carcinoma endometrial). Los luteinizados pueden secretar andrógenos.

1.3.3.2 FIBROMA

Es el tumor de tejido conjuntivo ovárico más frecuente, representa el 3 a 5% de los tumores ováricos. La mayoría ocurre en mujeres perimenopáusicas. Es un tumor unilateral, bien delimitado, blanquecino, de regla de más de 3 cm y benigno, hecho

de células fusadas sin acúmulo de lípidos. No es funcionante y puede asociarse a hidrotórax (en el 1% de los casos, síndrome de Meigs) y ascitis, que desaparecen al extirpar el tumor. El tumor puede interpretarse como un tcoma no funcionante.

1.3.3.3 TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA

Constituye el 1 a 2% de los tumores ováricos. En el 95% de los casos es unilateral, siempre es maligno, pero de bajo grado. Es un tumor en partes sólido, en partes quístico, de tamaño variable, de 5 a 12 cm de diámetro, formado por células pequeñas similares a las de la granulosa, regulares en forma y tamaño, de núcleos con hendidura (en granos de café). Puede haber formaciones epiteliales que rodean cuerpos de Call-Exner (patrón microfolicular) o ser macrofolicular o trabecular. A veces es funcionante y produce hiperestrogenismo. Es el tumor ovárico que con mayor frecuencia produce hiperestrogenismo. En el 5 a 25% de los casos se asocia a carcinoma endometrial, generalmente de grado 1. Es de peor pronóstico si es bilateral, si presenta más de 3 mitosis por 10 campos de aumento mayor o si mide más de 5 cm.

1.3.3.4 TUMORES DE SÉRTOLI-LEYDIG

También llamados androblastomas porque simulan tejido testicular. Presentan variable proporción de células de tipo Sértoli, que forman túbulos, y entre éstos células de tipo Leydig, incluso con cristales de Reinke. Son infrecuentes, benignos o de bajo potencial maligno. Ocurren en mujeres jóvenes con promedio de edad de 25 años. Son funcionantes, productores de andrógenos, que producen virilización (en 1/3 de los casos).

Los ginandroblastomas son tumores que presentan componentes tanto de tejido de tipo testicular como derivados de los cordones sexuales del ovario.

1.3.4 COMPLICACIONES DE LOS TUMORES OVÁRICOS

1. **Torsión.** Es más frecuente en el embarazo, mujeres jóvenes y niñas.
2. **Infeción.** Frecuentemente se debe a Escherichia coli y Salmonella .
3. **Ruptura.** La ruptura puede provocar un shock y peritonitis. La del cistoadenoma mucinoso produce pseudomixoma peritoneal: se desprenden

células mucosecretoras que se implantan en el peritoneo y secretan mucus. En 2/3 de los casos el tumor ovárico primario es bilateral, puede tratarse de un tumor mucinoso limítrofe y puede haber infiltración del estroma ovárico por mucus (pseudomixoma ovárico).

1.3.5 METÁSTASIS TUMORALES EN EL OVARIO

El 6 a 7% de los tumores ováricos corresponden a metástasis. La edad en que ocurren depende del tipo del tumor primario, pero en general las mujeres con carcinomas y metástasis ováricas son de menor edad que las pacientes con carcinomas similares sin metástasis ováricas (la mujer más joven tiene una mayor vascularización del ovario).

1.3.5.1 METASTASIS NOULARES

Generalmente se trata de un hallazgo en una mujer con carcinoma extraovárico de origen conocido y muchas veces diseminado. Se encuentran en primer lugar en el carcinoma de la mama; en segundo lugar, en el carcinoma del tracto digestivo, y en tercer lugar, en el carcinoma uterino (estos tres orígenes hacen el 90% de los casos).

1.3.5.2 TUMOR DE KRUKENBERG

El diagnóstico se establece microscópicamente. Se trata de un carcinoma en células en anillo de sello con desmoplasia en el ovario. Suele presentarse clínicamente como un tumor primario del ovario, aunque se trata de una metástasis, por vía linfática. Frecuentemente es bilateral, los ovarios aparecen difusamente aumentados de tamaño, a veces con arquitectura macroscópica conservada. El cuadro histológico induce a la búsqueda del tumor primario extraovárico: generalmente es un carcinoma gástrico (76 a 100% de los casos). En segundo lugar están los de origen intestinal, apendicular y mamario; más rara vez se trata de un carcinoma de la vesícula biliar, de la vía biliar, del cuello uterino o de la vejiga urinaria. El promedio de edad en que ocurre el tumor de Krukenberg es de 45 años. El 25 a 44% de los casos tienen menos de 40 años. El 3 a 8% de las metástasis en el ovario corresponden a un tumor de Krukenberg.

Ocasionalmente otros tumores metastásicos en el ovario presentan un aspecto macroscópico descrito originalmente en el tumor de Krukenberg (aumento difuso

de volumen, compromiso ovárico bilateral con conservación de la forma del órgano). Esto puede ocurrir en casos de adenocarcinomas tubulares o carcinomas sólidos. Algunos autores los incluyen en la categoría de tumor de Krukenberg.

2. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO.

La clasificación por etapas es un proceso para determinar la extensión de la propagación del cáncer. La mayoría de los cánceres del ovario cuya propagación no es obvia se clasifican en el momento de la cirugía. Aunque se pudiera intentar estimar la etapa del cáncer utilizando los exámenes y estudios por imágenes, esta estimación (llamada etapa clínica) no siempre es precisa. La etapa patológica, que se determina durante y después de la cirugía, es mucho más importante.

Durante la cirugía se toman muestras de tejido de diferentes partes de la pelvis y del abdomen y se examinan bajo el microscopio. La clasificación por etapas es muy importante porque el tratamiento del cáncer del ovario depende de esta etapa. Además, cada etapa tiene un pronóstico diferente respecto a la curación y a la supervivencia. Si el cáncer no se clasifica correctamente en la etapa que le corresponde, se podría pasar por alto y no tratar el cáncer que se ha propagado fuera del ovario. Una vez que se asigna una etapa, ésta no cambia aun cuando el cáncer recurre o se propaga a otras partes del cuerpo.

El cáncer también se clasifica por grados, que describen el nivel de anormalidad de la apariencia de las células del cáncer bajo el microscopio. Es necesario saber la etapa y el grado del tumor para seleccionar las mejores opciones de tratamiento.

El cáncer del ovario se clasifica por etapas utilizando el sistema de AJCC y el sistema FIGO. AJCC significa American Joint Committee on Cancer (Comité Conjunto Americano del Cáncer) y FIGO significa International Federation of Gynecologists and Obstetricians (Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras). ⁽¹⁹⁾ ⁽²¹⁾ Ver tabla N 9.

Tabla N. 9.

Clasificación del cáncer de ovario según la FIGO

Estadio I: El cáncer esta limitado dentro del ovario u ovarios.

Estadio I A: el cáncer se originó en un ovario, y no se ha propagado a la superficie externa del mismo.

No se encuentran células cancerosas en los lavados del abdomen y la pelvis.

Estadio I B: el cáncer se originó en los dos ovarios y no se ha propagado a sus superficies externas. No se encuentran células cancerosas en los lavados del abdomen y la pelvis.

Estadio I C: el cáncer está presente en uno o ambos ovarios, y tiene una o más de las siguientes características:

- El cáncer se encuentra en la superficie externa de al menos uno de los ovarios.
- La capsula rota.
- Se encuentran células cancerosas en el fluido o en el producto del lavado del abdomen.

Estadio II : El cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios y ha afectado otros órganos dentro de la pelvis (como el útero, trompas de Falopio, vejiga, colon sigmoide o el recto).

Estadio IIA: el cáncer se ha propagado o ha crecido en el útero, las trompas de Falopio o en ambos. No se encuentran células cancerosas en los fluidos producto del lavado del abdomen.

Estadio IIB: el cáncer se ha propagado a los órganos cercanos a la pelvis, como la vejiga, el colon sigmoide o el recto o ha crecido en ellos. No se encuentran células cancerosas en los fluidos producto del lavado del abdomen.

Estadio IIC: el cáncer se ha propagado a los órganos pélvicos o ha crecido en ellos como en las etapas IIA o IIB, y se encontraron células cancerosas en los análisis de laboratorio de los lavados del abdomen.

Estadio III: El cáncer está afectando uno o ambos ovarios, y se observa una o ambas de las siguientes características:

- El cáncer se ha propagado más allá de la pelvis hasta la membrana que recubre al abdomen.
- El cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos.

Estadio IIIA: durante la operación para la clasificación por etapas, el cirujano puede ver el cáncer que está afectando al ovario o los ovarios, pero no puede ver otras áreas afectadas con la enfermedad fuera de los ovarios. Sin embargo, cuando se examinan las biopsias, se detectan depósitos diminutos de cáncer en la membrana que recubre el abdomen. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos.

Estadio IIIB: se detecta cáncer en uno o ambos ovarios y depósitos de cáncer en el abdomen, lo suficientemente grandes como para que el cirujano los vea, pero con un diámetro menor de 2 cm (aproximadamente 3/4 de pulgada). El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos.

Estadio IIIC: el cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios, y se observa una o ambas de las siguientes características:

- El cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos.
- Se detectan en el abdomen depósitos de cáncer con un diámetro mayor de 2 cm (aproximadamente 3/4 de pulgada).

Estadio IV: Esta es la etapa más avanzada del cáncer del ovario. El cáncer se ha propagado a áreas distantes, como al interior del hígado (si está en el exterior puede seguir siendo etapa III), a los pulmones o a otros órganos localizados fuera de la pelvis o del abdomen. La detección de células cancerosas ováricas en el líquido pleural (alrededor de los pulmones) constituye también una prueba de que la enfermedad se encuentra en etapa IV.

2. 1 GRADO DE DIFERENCIACIÓN.

El grado se clasifica en una escala de 1, 2 o 3 y se basa en la apariencia de las células bajo el microscopio. Los carcinomas ováricos epiteliales de grado uno tienen una apariencia similar a la del tejido normal y su crecimiento es más lento. Las pacientes con carcinoma de grado 1 tienden a tener un mejor pronóstico. Los carcinomas ováricos epiteliales de grado 3 se parecen menos al tejido normal, son más agresivos, y generalmente tienen un peor pronóstico.

2. 2 IMPORTANCIA DE LA CLASIFICACIÓN DE LA ETAPA DEL CÁNCER DE OVARIO.

La importancia de la clasificación del cáncer de ovario radica en el tratamiento y pronóstico de supervivencia a 5 años. **(19)** (22) Como muestra la tabla N 10.

Tabla N. 10.

SOBREVIDA A 5 AÑOS EN PACIENTES CON CA DE OVARIO	
ESTADIO	SOBREVIDA
I	80-90%
III-IV	5-50%

Desafortunadamente entre el 60 a 65 % de los diagnósticos de cáncer de ovario se realizan en estadio III.

JUSTIFICACIÓN

La presencia de una masa anexial en la mujer es un problema clínico común y una causa importante de referencia a centros especializados de mayor complejidad.

Según datos del Instituto Nacional de Cancerología, el cáncer de ovario en Colombia es el tercer tumor ginecológico, después del cáncer de cuello uterino y de endometrio, con una incidencia anual de 8 x 100000 mujeres; se calcula que en el transcurso de la vida, aproximadamente 1 en 70 mujeres desarrollara cáncer de ovario, aumentándose el riesgo si hay antecedente de un familiar en 1er grado.

La valoración oportuna de pacientes con masa anexial, debe ser una prioridad dentro de las enfermedades oncológicas en nuestro medio y la discriminación entre tumores benignos, malignos y funcionales, constituye el paso mas importante dentro del manejo clínico de esta patología, para así poder realizar una adecuada referencia de estas pacientes a los diferentes niveles de complejidad para su estudio y manejo ya sea por el ginecólogo o el ginecólogo – oncólogo; Evitando gastos innecesarios en cuanto a métodos diagnósticos, intervención, demora en la atención y afecciones psicológicas al las pacientes.

La literatura describe el uso del índice de riesgo de malignidad como una forma objetiva de poder determinar prequirurgicamente el carácter maligno o benigno de los tumores de ovario y de esta forma poder direccionar a la paciente adecuadamente, evitando demora en su atención, disminuyendo costos y preocupaciones innecesarias.

En Colombia no hay estudios que validen la utilización del índice del riesgo de malignidad de Jacobs para tumores de ovario, nos parece que dada su fácil aplicación y posibles beneficios tanto para el paciente como para el sistema de salud se debe documentar su utilidad en nuestra población.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad preoperatoria del índice de riesgo de malignidad en la identificación de malignidad o benignidad en tumores de ovario en pacientes del Hospital Universitario Clínica San Rafael en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2007 al 31 de diciembre de 2009.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar la patología tumoral ovárica mas frecuente en el hospital San Rafael.
- Establecer el índice del riesgo de malignidad de tumores ováricos en cada uno de los pacientes.
- Determinar la incidencia del cáncer de ovario en nuestra población, discriminando los tumores primarios y los metastásicos.
- Determinar la relación entre el índice del riesgo de malignidad de tumores de ovario y el resultado histopatológico definitivo.

METODOLOGÍA

CLASIFICACION DEL DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio Descriptivo observacional retrospectivo en el cual se correlacionara el resultado histopatológico con el resultado del índice del riesgo de malignidad

LUGAR DONDE SE REALIZA LA INVESTIGACION:

Hospital Universitario Clinica San Rafael en la ciudad de Bogotá Colombia.

POBLACION BLANCO:

La población de estudio estará formada por todos las pacientes con diagnostico de tumor de ovario atendidas en el Hospital Universitario Clínica San Rafael, identificadas en la base de datos del departamento de ginecologia y obstetricia que cumplan los criterios de inclusión y exclusión en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2007 y el 31 de Diciembre del 2009.

POBLACION ACCESIBLE:

Todos los casos encontrados de pacientes con diagnostico de masa anexial manejadas en el Hospital Universitario Clinica San Rafael durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2007 y el 31 de Diciembre del 2009.

POBLACION ELEGIBLE:

Todas las pacientes que cumplan los criterios de inclusión para el presente estudio.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

Todas las pacientes elegibles de acuerdo a los criterios de inclusión y de exclusión; muestra probabilística, no aleatoria y secuencial por conveniencia.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de tumor de ovario atendidas en el hospital Universitario Clínica San Rafael en el departamento de gineco-obstetricia.
- Pacientes mayores de 18 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Paciente sin reporte de marcador tumoral Ca 125.
- Paciente sin reporte de ecografía transvaginal.
- Pacientes con datos incompletos en la historia clínica.
- Pacientes sin reporte de patología definitiva.
- Pacientes embarazadas.

NOTA: los criterios de Inclusión solo serán útiles para la selección de la muestra requerida para determinar la utilidad preoperatorio del Índice de Riesgo de Malignidad; Sin embargo no se tendrán en cuenta para establecer la incidencia del cáncer de ovario, ni para determinar la patología tumoral mas frecuente en nuestra población.

DEFINICION DE VARIABLES :

N	NOMBRE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICION	CODIFICACION
1	EDAD	Edad cronológica de la paciente	Cuantitativa discreta	Razón	Carácter numérico
2	CA 125	Valor absoluto del marcador tumoral expresado en unidades /ml.	Cuantitativa discreta	Razón	Carácter numérico
3	ECOGRAFIA – QUISTE	Características de las masas anexiales determinadas por ecografía transvaginal. Imagen anecoica, regular de paredes delgadas,	Cualitativa	nominal	1-Si. 2-No.

		unilocular.			
4	ECOGRAFIA LESION SOLIDA	- Lesión anexial hiperecogénica determinada por ecografía	Cualitativa	Nominal	1-Si. 2-No.
5	ECOGRAFIA LESIONES BILATERALES	- Presencia de lesiones sólidas o quísticas que comprometen ambos ovarios.	Cualitativa	Nominal	1-Si. 2-No.
6	ECOGRAFIA ASCITIS	- Presencia de líquido en cavidad abdominopélvica determinada por ecografía.	Cualitativa	Nominal	1-Si. 2-No.
7	ECOGRAFIA METASTASIS	- Presencia de lesiones quísticas o sólidas, anormales dentro de la cavidad abdominopélvica.	Cualitativa	Nominal	1-Si. 2-No.
8	DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO	Diagnostico definitivo del tipo de tumor de ovario obtenido por estudio histopatológico.	Cualitativa	Nominal	1-Tumor epitelial. 2-Tumor de células estromales. 3-Tumor de células germinales. 4-Tumores metastásicos. 5- Lesiones benignas
9	HALLAZGO ECOGRAFICO	Puntuación de 1 o 3 según los hallazgos en el examen ecográfico. 1: un solo hallazgo. 3: 2 o más hallazgos.	Cualitativa	Nominal	1- 0 o 1 hallazgo 3- 2 o más hallazgos
10	ESTADO MENOPAUSICO	Puntuación de 1 o 3 para el cálculo del IRM según el estado premenopáusico (ciclos irregulares o	cualitativa	Nominal	1 – premenopausia 3 - postmenopausia

		< 50 años) o estado postmenopausico (ausencia de ciclos menstruales > 6 meses o >50 años)			
11	INDICE DE RIESGO DE MALIGNIDAD (IRM)	Valor total del índice determinado por el valor absoluto del CA 125 x hallazgos ecográficos x estado menopáusico.	Cuantitativa discreta	Razon	Carácter numérico

PLAN DE ANALISIS

RECOLECCION DE LA INFORMACION:

La información obtenida mediante la revisión de historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de tumor de ovario, por medio del sistema He- On, será registrada de forma manual en la hoja de almacenamiento de datos para cada paciente (ver anexo).

PROCESAMIENTO:

Con la información obtenida en las hojas de almacenamiento de datos individual de cada paciente, se creará una base de datos electrónica en el programa estadístico Epi- info, con el cual se realizará el análisis estadístico de este estudio.

MANEJO DE LAS VARIABLES:

Se realizará una presentación de los datos obtenidos de forma numérica y gráfica. Las variables cuantitativas se analizarán como medias con sus Desviaciones Standard, Las variables cualitativas se presentarán como recuentos en forma de frecuencias absolutas y relativas.

ANALISIS DE LA PRUEBA:

La prueba de Índice de Riesgo de Malignidad (IRM) será medida mediante las características operativas como: sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo.

Para el cálculo de estas estadísticas se utilizará el programa estadístico de Epi info, que es de distribución gratuita por la OMS.

CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES				
	OCT	NOV	DIC	ENE
RECOLECCION DE DATOS	XXXX	XXXX		
ANALISIS DE INFORMACION			XXXX	
REALIZACION DE REPORTE DEFINITIVO				XXXX

PRESUPUESTO

RUBROS	VALOR (Pesos)
PERSONAL	\$3'000.000
EQUIPO PROPIO USO	\$ 300.000
SOFTWARE	\$200.000
MATERIALES Y SUMINISTROS	\$300.000
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	\$200.000
	TOTAL \$4'000.000

Basada en la guía para la presentación de proyectos de investigación científica y tecnológica de Conciencias (2006).

NOTA: El presupuesto de este proyecto es cubierto en su totalidad por los investigadores.

ASPECTOS ETICOS

En el presente estudio no se realizara ningún tipo de intervención; los datos necesarios para el desarrollo y análisis del estudio, se tomaran exclusivamente de la historia clínica y del resultado del estudio Histopatológico. En ningún momento se realizaran entrevistas a las pacientes analizadas en el estudio.

Personas ajenas a la elaboración del trabajo no tendrán acceso a la base de datos; únicamente la manipularan los investigadores.

En los datos tomados de las historias clínicas revisadas no se mencionará el nombre de las pacientes.

La recolección de datos y la información tomada de la historia clínica se realizará previa autorización por el comité de ética médica según la normatividad, los principios éticos y las normas de nuestra institución.

RESULTADOS

Fueron analizadas las historias clínicas de todas las pacientes con diagnóstico de masa anexial manejadas en el Hospital Universitario Clínica San Rafael durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2007 y el 31 de Octubre de 2009. En total 197 pacientes de las cuales solo 145 cumplían con los criterios de inclusión.

Tabla N°1. ANALISIS DE VARIABLES CUANTITATIVAS

VARIABLE	PROMEDIO	SD	MIN	MAX
EDAD (años)	46.49655	+/- 14.17163	18	86
CA 125 (UI/mL)	206.3055	+/- 769.1622	4.2	7485
IRM	1126.304	+/- 4571.464	11.97	45000

Como se muestra en la **tabla N° 1**, la edad mínima de las pacientes fue de 18 años y la edad máxima de 86 años, con un promedio de edad de 46.5 años (SD 14.17). de las cuales el 63.45% correspondían a mujeres en estado posmenopáusico.

Los valores del marcador tumoral CA 125 se encontraban dentro de un amplio rango de 4.2 a 7485 con un promedio de 206 (SD 769).

El índice de riesgo de malignidad calculado para cada paciente vario entre los rangos de 11.97 a 45000, con un promedio de 1126 (SD 4571).

El 49.6% de las pacientes presentaban como hallazgo ecográfico, lesiones quísticas, el 34.5% lesiones con componente solido, el 8,97% lesiones bilaterales, el 4.83% presentaban ascitis asociada a las masas anexiales y el 2.07% presentaban como hallazgo lesiones en cavidad abdominopelvica sugestivas de metástasis; que correspondía a un puntaje de 1 en 31.03% y puntaje de 3 en 68.9% de las pacientes, según la puntuación ecográfica establecida por Jacobs. (**Tabla N° 2**)

Tabla N° 2. ANALISIS DE VARIABLES CUALITATIVAS. Frecuencia de aparición de hallazgos ecográficos, puntuación ecográfica y estado menopausico

VARIABLES CUALITATIVAS	FCIA (relativa)	PORCENTAJE
HALLAZGOS ECOGRAFICOS		
QUISTES MULTILOCULARES	72	49.66%
AREAS SOLIDAS	50	34.48%
LESIONES BILATERALES	13	8.97%
ASCITIS	7	4.83%
METASTASIS	3	2.07%
PUNTUACION ECOGRAFICA		
CERO O UN HALLAZGO	45 (0.31)	31.03%
DOS O MAS HALLAZGOS	100 (0.69)	68.97%
ESTADO MENOPAUSICO		
PREMENOPAUSIA	92 (0.63)	63.45%
POSTMENOPAUSIA	53 (0.36)	36.55%

El valor total del índice de riesgo de malignidad fue mayor a 200 en 44 pacientes (30.34%) y menor a 200 en 101 (69.66%). (**Tabla N°3**)

Tabla N° 3. Valor total IRM

IRM	FCIA	PORCENTAJE
> 200	44	30.34
< 200	101	69.66
TOTAL	145	100

El resultado histopatológico definitivo confirmó 37 casos con tumores epiteliales de ovario (25.52%), 4 casos de tumores de células estromales (2.76%), 1 caso de tumor de células germinales (0,69%), 4 casos de tumores metastásicos a ovario y 99 casos de lesiones benignas de ovario (68.28%). (**Tabla N° 4**)

Tabla N° 4. resultado Histopatológico definitivo.

RESULTADO HISTOPATOLOGICO	FCIA	%
LESIONES BENIGNAS	99	68.28
LESIONES MALIGNAS		
TUMOR EPITELIAL	37	25.52
TUMOR DE CELULAS ESTROMALES	4	2.76
TUMOR DE CELULAS GERMINALES	1	0.69
TUMORES METASTASICOS	4	2.76
TOTAL	145	100

Tabla N° 5. Tipos Histológicos (patología maligna).

TIPO HISTOLOGICO	CANTIDAD	PORCENTAJE
ADENOCARCINOMA SEROSO PAPILAR	22	47.82%
CISTADENOCARCINOMA MUCINOSO	5	10.86%
CARCINOMA ENDOMETRIOIDE	4	8.69%
CARCINOMA DE CELULAS CLARAS	1	2.17%
TUMOR DE BRENNER MALIGNO	1	2.17%
CISTADENOMA MUCINOSO BORDERLINE	2	4.34%
CISTADENOMA SEROSO BORDERLINE	2	4.34%

TUMOR DE CELULAS DE LA GRANULOSA	1	2.17%
TUMOR DE SERTOLI BIEN DIFERENCIADO	1	2.17%
FIBROTECOMA	2	4.34%
DISGERMINOMA	1	2.17%
METASTASICOS	4	8.69%

Dentro de los tumores malignos encontrados, el tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma seroso papilar (47.82%), seguido del cistadenocarcinoma mucinoso (10.86%) y el carcinoma endometriode (8.69%). (**Tabla N°5**)

Las condiciones benignas más frecuentemente diagnosticadas fueron el cistadenoma seroso, los quistes endometriosis y los teratomas quísticos maduros (25.5, 21.1 y 16.1% respectivamente). (**Tabla N°6**)

Tabla N° 6. Tipos Histológicos (patología benigna).

ANATOMIA PATOLOGICA	CANTIDAD	PORCENTAJE
CISTADENOMA SEROSO	25	25.25%
CISTADENOMA MUCINOSO	9	0.90%
CISTADENOFIBROMA	6	0.60%
CUERPO LUTEO	2	0.20%
TERATOMA QUISTICO MADURO	16	16.16%
QUISTE SIMPLE	12	12.12%
ENDOMETRIOMA	21	21.21%
MIOMAS	6	0.60%
OTRAS LESIONES NO OVARICAS	2	0.20%

Comparando las pacientes según la presencia de masas anexiales benignas y malignas (**Tabla N° 7**), observamos que la edad media de las pacientes con diagnóstico de patología maligna fue de 49.15, en tanto que la media de las pacientes con patología benigna fue de 45.26; Es decir que en la población estudiada las pacientes con cáncer fueron 3.89 años mayores que las pacientes portadoras de patología benigna.

La media de la concentración de CA 125 sérico en las pacientes con patología maligna fue de 535 IU/mL, lo cual resultó significativamente mayor que la concentración hallada en pacientes con patología benigna (53 IU/mL).

En cuanto al Índice de Riesgo de Malignidad, las pacientes con lesiones malignas tuvieron un promedio de 3273.8 UI/mL, que es 25 veces mas elevado que en las pacientes con patología benigna cuyo promedio es de 128.45 UI/mL.

Tabla N° 7. Comparación de las pacientes según la presencia de masas anexiales benignas y malignas.

CARACTERISTICAS	PROMEDIO LESIONES BENIGNAS (RANGO) (n= 99)	PROMEDIO LESIONES MALIGNAS (RANGO) (n= 46)
EDAD (AÑOS)	45.26 (18 – 78)	49.15 (21 – 86)
CA 125 (IU/mL)	53 (42-396)	535 (6.8 – 7485)
PUNTUACION ECOGRAFICA (1– 3)	37 – 62 (99)	9 – 37 (46)
IRM	128.45 (11.97 – 1118)	3273.8 (33.6 – 45000)

La prueba de Índice de Riesgo de Malignidad (IRM), fue evaluada mediante las características operativas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) con respecto a la capacidad para distinguir masas anexiales malignas de las benignas, el nivel de corte utilizado como referencia fue de 200. (**Tabla N° 8**).

La sensibilidad de la prueba fue de 77.92%, especificidad del 86,8%, VPP del 68,18%, y VPN 91%.

Tabla N° 8. Características operativas de la prueba IRM.

		TIPO DE LESION		
		MALIGNO	BENIGNO	
IRM	>200	31	13	44
	<=200	15	86	101
		46	99	145

Se compararon los valores predictivos positivos y negativos para cada uno de los elementos del Índice de Riesgo de Malignidad. Se definió el valor predictivo positivo (VPP) como el cociente entre los casos que presentaron el factor de riesgo dentro de los pacientes con patología maligna confirmada sobre el total de las pacientes con factor de riesgo y al valor predictivo negativo (VPN) como al cociente entre los pacientes que no presentaron el factor de riesgo dentro de los pacientes con patología no maligna sobre el total de pacientes sin factor de riesgo. Se estimó el riesgo relativo (RR) de diagnóstico final de patología maligna para cada uno de los factores en estudio.

La **Tabla N° 9** muestra los valores predictivos positivos y negativos de cada uno de las variables estudiadas, así como la sensibilidad, la especificidad y el RR de diagnóstico final de malignidad en las pacientes que presentaban cada factor.

Analizados en forma individual, tanto el estado menopáusico como el CA 125, mostraron una asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico final de cáncer de ovario; no ocurrió lo mismo con la asociación entre sospecha ecográfica y enfermedad maligna, que no alcanzó en este estudio nivel de significación estadística. Pese a ser el método aislado con mejor VPN, su baja especificidad condujo a un VPP mas bajo, que desdibuja su utilidad clínica.

Tabla N° 9. Comparación de las características operativas de las variables.

CARACTERISTICA OPERATIVA	HALLAZGO ECOGRAFICO	ESTADO MENOPAUSICO	CA 125	IRM > 200
SENSIBILIDAD (%)	93.4	52	78	76.92
ESPECIFICIDAD (%)	42.4	70.7	59.6	86.8
VPP (%)	43	45.3	47.3	68.18
VPN (%)	93	76	85.5	91
RR	6.45	1.89	3.2	4.74

Sin embargo de los métodos descritos (CA 125, hallazgos ecograficos y estado menopáusico), ninguno en forma aislada superó el 50 % de VPP, en tanto que todos tuvieron VPN similares.

La combinación de las tres variables en el **IRM (U x M x CA 125)**, empleando un valor de corte de 200, mostró un VPP del 68.1%, con VPN del 91%. Las pacientes con IRM mayores a 200, tuvieron un RR de diagnóstico de cáncer de ovario de 4.74 con respecto al resto de las pacientes.

DISCUSION

El diagnóstico de tumores de ovario es un desafío para el ginecólogo debido a su conducta bizarra y atípica, el cual solamente se puede aclarar después de la exploración de la cavidad abdominalopélvica ya sea por laparoscopia o laparotomía.

Los tumores de ovario son una patología frecuente, que puede corresponder a condiciones benignas o malignas. El tratamiento puede planearse óptimamente si es conocido de antemano el carácter benigno o maligno del tumor. El pronóstico de una mujer con cáncer de ovario esta determinado por la terapia de primera línea realizada. (23) (24)

Un método para la discriminación preoperatorio de tumores de ovario (maligno o benigno) proporcionaría una adecuada y rápida atención y tratamiento de estas pacientes por personal especializado.

Muchos investigadores han empleado variables ultrasonográficas para predecir el carácter maligno o benigno de los tumores de ovario entre ellos el uso del Doppler . (26) (27). Otros han estudiado la utilidad de los marcadores tumorales para la determinación de malignidad o benignidad de tumores de ovario. Pero desafortunadamente ninguno ha mostrado una adecuada utilidad en la práctica clínica diaria.

Varios métodos combinados para la evaluación del riesgo de malignidad del cáncer de ovario se han propuesto. (1)

El índice de riesgo de malignidad (IRM) es un sistema de la puntuación simple basado como anteriormente se dijo en el estado menopáusico, los hallazgos ultrasonograficos y la concentraciones en suero de marcador tumoral CA 125. Este método combinado a mostrado mejores resultados que los otros métodos. (1)

Desde la introducción del índice de riesgo de malignidad para tumores de ovario descrito por Jacobs en 1990 hay reportes en la literatura que establecen una sensibilidad y especificidad significativas. (28)

nuestro estudio reportó una sensibilidad del 76.92%, especificidad de 86.8%, valor predictivo positivo de 68.18% y valor predictivo negativo del 91%.

Estos resultados justifican la utilización de índice de riesgo de malignidad de tumores de ovario en la evaluación de las pacientes con masas anexiales, para completar su estudio y ofrecer un tratamiento especializado.

CONCLUSIONES

el presente estudio ha demostrado que el Índice de Riesgo de Malignidad (IRM), es un método útil y confiable, que puede utilizarse en la practica clínica diaria, aplicable en la evaluación primaria de las pacientes con masas anexiales, permitiendo una correcta derivación de estas a los diferentes niveles de complejidad para su estudio y manejo por ginecólogo o ginecólogo oncólogo, evitando demora en la atención.

También podemos concluir que el uso del IRM puede ayudar a determinar el tipo de abordaje quirúrgico y a mejorar la planificación de tiempo de cirugía; así como evitar gastos innecesarios tanto diagnosticos como de intervención.

Debido que el método tiene limitaciones significativas en los tumores de ovario limítrofes o borderline y tumores no epiteliales de ovario, Es necesario realizar investigaciones adicionales para evaluar otros métodos capaces de identificar de manera mas precisa los tumores ováricos epiteliales y para desarrollar pruebas de detección de tumores de ovario no epiteliales y limítrofes.

BIBLIOGRAFIA

1. Jacobs I, Oram D, et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG*, 97:922-929, 1990.
2. Prys Davies A, Jacobs I, et al. The adnexal mass: Benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:927-31.
3. Aldini, A, Torres A, et al. Aplicación del índice de riesgo de malignidad de Jacobs en la evaluación de las masas anexiales: nuestra experiencia. *Asociación Argentina de Ginecología Oncológica*.
4. P. Manjunath, Pratapkumar, et al. Comparison of Three Risk of Malignancy Indices in Evaluation of Pelvic Masses. *Gynecologic Oncology* 81, 225-229, 2001.
5. Tingulstad S, Skjeldestad F, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA 125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:826-31.
6. Erik Soegaard Andersen, Aage Knudsen, et al. Risk of Malignancy Index in the preoperative evaluation of patients with adnexal masses. *Gynecologic Oncology* 90 (2003) 109-112
7. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68:1331-7.
8. E L Moss, J Hollingworth, Et al. The role of CA125 in clinical practice. *J. Clin. Pathol.* 2005;58;308-312
9. Jorge Martínez Cedillo. *Serum tumor markers. Clinical application. Gamo Vol. 3 Núm.3, Jul-Sep 2004)*
10. Meden H, Fattahi-Meibodi A. CA125 in benign gynaecological conditions. *Int J Biol Markers* 1998;13:231-7.
11. PAQ, Moore M, Wilkinson PM, James RD. Ovarian cancer antigen Ca 125: a prospective clinical assessment of its role as a tumor marker. *Br J Cancer* 1984; 50: 765-769.
12. Tarang Majmudar, Hisham Abdel-Rahman. Pelvic mass-diagnosis and management. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, Volume 18, Issue 7, July 2008, Pages 193-198.*
13. Spencer P. Barney, Carolyn Y. Muller, et al. Pelvic Masses. *Med Clin N Am* 92 (2008) 1143-1161

14. Padilla L, Radosevich DM, Milad MP. Limitations of the pelvic examination for evaluation of the female pelvic organs. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;88(1):84–8
15. Mukund Joshi, Karthik Ganesan, et al. Sonography of Adnexal Masses. *Ultrasound Clin* 2 (2007) 133–153.)
16. Gilis CR, Hole DJ, Still RM, Davis J, Kaye SB. Medical audit, cancer registration, and survival in ovarian cancer. *Lancet* 1991;337:611–2.
17. Vasilev SA, Schlaerth JB, Campeau J, Morrow CP. Serum CA 125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1988;71:751–6.
18. instituto nacional de cancerologia. Referencia guias de cáncer de ovario INC.
19. Svetlana Mironov, Oguz Akin. Ovarian Cancer. *Radiol Clin N Am* 45 (2007) 149–166
20. Wu TT, Coakley FV, Qayyum A, et al. Magnetic resonance imaging of ovarian cancer arising in endometriomas. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28(6):836–8.
21. Greene F, Page D, Fleming I, et al. *AJCC cancer staging handbook*. 6th edition. New York: Springer-Verlag; 2002.
22. Age-specific incidence and mortality rates for ovarian cancer, 1998–2002. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(8):511.
23. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindeler WF, Edwards BK, Smith BK. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983; 250:3072– 6.
24. Kehoe S, Powell J, Wilson S, Woodnear C. The influence of operating surgeon specialization on patient survival in ovarian cancer. *Int J Cancer* 1994;70:1014 –7.
25. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang H. The impact of subspecialty on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992;47:203–9.
26. Manjunath AP, Desai MR, Desai PD, Modi DA. Value of sonography in evaluation of gynecologic pelvic masses. *J Obstet Gynecol India* 1999;49:60–4.
27. Mukund Joshi, Karthik Ganesan, et al. Sonography of Adnexal Masses. *Ultrasound Clin* 2 (2007) 133–153.)
28. *Solveig Tingulstad, Bjørn Hagen, et al.* The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999;93:448–52.
29. Spencer P. Barney, Carolyn Y. Muller, et al. Pelvic Masses. *Med Clin N Am* 92 (2008) 1143–1161
30. Padilla L, Radosevich DM, Milad MP. Limitations of the pelvic examination for evaluation of the female pelvic organs. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;88(1):84–8

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

HISTORIA CLINICA:

EDAD:

DIAGNOSTICO INGRESO:

DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO:

MENOPAUSIA: 1: SI 2: NO

MARCADOR TUMORAL:

CA 125 1:POSITIVO 2:NEGATIVO VALOR

HALLAZGOS ECOGRAFICOS

Hallazgo ecográfico	
Quiste multilocular	
Evidencia de áreas sólidas	
Evidencia de metástasis	
Presencia de ascitis	
Lesión bilateral	
TOTAL	

INDICE DE JACOBS:

IRM = U x M x CA 125. IRM = x x =

TIPO DE TUMOR 1: BENIGNO 2: MALIGNO

ESTADIO FIGO