

SIMPOSIO MANEJO DE LA MASA OVÁRICA

SYMPOSIUM MANAGEMENT OF AN OVARIAN MASS

1. Médico Ginecoobstetra, Unidad de Diagnóstico, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
2. Becario Fundación Santiago Dexeus Font

Conflicto de interés: ninguno con la presente publicación

Financiamiento: propio del autor

Recibido: 23 junio 2019

Aceptado: 28 junio 2019

Publicación online: 22 julio 2019

Correspondencia:

Dr. Igor Huerta Sáenz

✉ igorhuerta@hotmail.com

Citar como: Huerta Sáenz I. Criterios sonográficos de evaluación de malignidad de tumores de ovario - Metodología IOTA (*International Ovarian Tumor Analysis Group*). Rev Peru Ginecol Obstet. 2019;65(3):311-315. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2188>

Criterios sonográficos de evaluación de malignidad del tumor de ovario - Metodología IOTA (*International Ovarian Tumor Analysis Group*)

Ultrasound-based rules to assess ovarian tumor malignancy - IOTA (*International Ovarian Tumor Analysis Group*) approach

Igor Huerta Sáenz^{1,2}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2188>

ABSTRACT

The detection of an adnexal mass by ultrasound is the starting point of a long way of anxiety for the gynecological patient. Ovarian cancer is one of the most frequent gynecological neoplasms in the world; 75% of ovarian cancers are diagnosed in advanced stages (III or IV), when 5-year survival does not exceed 10%. Multiple attempts have been done to unify criteria of ovarian cancer screening, and no consensus has been achieved. Combined methods have been described, including gray-scale and color Doppler ultrasound screening, that consider quantitative scores to evaluate the risk of cancer in ovarian tumors. Despite its increasing predictive value, this method is not frequently used by gynecological diagnostic units in our country. The International Tumor Analysis Group (IOTA) has developed and validated predictive models based on multicenter data series with measurements and standardized data collection that have achieved predictable and quite acceptable estimation of malignant pathology. Considering the high rate of false positivity with current methods, it is important to improve the rate of ultrasound detection of pathologies for correct derivation and surgical oncologic approach as required.

Key words: Adnexal mass, Risk index of malignancy, Ovarian cancer, Ovary ultrasound, CA125. (MeSH)

RESUMEN

La detección de una masa anexial durante una sonografía es el punto de partida de un largo camino de ansiedad para las pacientes en ginecología. El cáncer de ovario es una de las neoplasias ginecológicas más frecuentes en el mundo. El 75% de los cánceres de ovario es diagnosticado en estadios avanzados (III o IV), cuya supervivencia a los 5 años no sobrepasa el 10% en promedio. Se han realizado múltiples intentos para unificar el cribado clínico del cáncer ovárico, sin haberse logrado consenso para la pesquisa de esta enfermedad. Los métodos combinados incluyen la ecografía en escala de grises y la flujometría Doppler, que consideran puntuaciones cuantitativas para evaluar el riesgo de cáncer en los tumores ováricos. A pesar de su creciente valor predictivo, este método no es usado frecuentemente por las unidades de diagnóstico de ginecología en el país. El *International Tumor Analysis Group* (IOTA) ha desarrollado y validado modelos predictivos basados en series de datos multicéntricos con mediciones y recolección de información estandarizada que han logrado un nivel de predicción de patología maligna bastante aceptable. Considerando la alta tasa de falsos positivos de los actuales métodos, es importante mejorar la tasa de detección sonográfica de esta patología para una correcta derivación y abordaje quirúrgico con enfoque oncológico, cuando el caso lo requiera.

Palabras clave. Masa anexial, Índice de riesgo de malignidad, Cáncer de ovario, Ultrasonografía, CA 125. (DECS, Bireme)



INTRODUCCIÓN

La detección de una masa anexial durante una sonografía es el punto de partida de un largo camino de ansiedad para la paciente ginecológica. Inevitablemente, cuando se detecta una tumoración anexial, uno de los mayores retos es descartar si se trata de un cáncer de ovario, ya que representa el mayor desafío clínico de todos los tumores ginecológicos. La sospecha de malignidad conlleva en muchos casos a estudios complejos y que necesariamente aumentan el costo de la evaluación prequirúrgica y, en ocasiones, la estancia hospitalaria de la paciente.

Una interpretación inadecuada de la sonografía trae consigo la sospecha injustificada de malignidad y puede implicar la referencia innecesaria de pacientes a centros especializados, con las consecuencias económicas y psicológicas imaginables. Por ello, se hace indispensable que los centros de diagnóstico cuenten con personal especializado para discriminar la posible etiología de una masa anexial detectada.

El cáncer de ovario es una de las neoplasias ginecológicas más frecuentes en el mundo, ocupando el noveno lugar en frecuencia, el quinto lugar en muerte y es responsable de más fallecimientos que cualquier otra neoplasia del aparato reproductor femenino⁽¹⁾.

En el Perú, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) publica que el cáncer de ovario ocupa el tercer lugar entre las neoplasias ginecológicas, después de los cánceres de cérvix y mama. Se informa que la edad media de diagnóstico del cáncer de ovario es 45,8 años de edad⁽²⁾.

El cáncer de ovario es denominado 'el asesino silencioso', pues no presenta síntomas o signos específicos, particularmente en la etapa inicial⁽³⁾, lo cual solo cambia cuando se produce alguna complicación del tumor⁽⁴⁾.

No existe un método de detección temprana aplicable de manera masiva. Su detección en el estadio I es fundamental, lo que representa una supervivencia a 5 años de 90%, diferente a lo observado en los estadios II, III y IV, que tienen supervivencia de 43%, 19% y 3%, respectivamente⁽⁴⁾. La supervivencia limitada es debida, por una parte, a la falta de síntomas y signos de alerta y, por otro lado, a la mayor dificultad de pesquisa con res-

pecto a otros cánceres ginecológicos, siendo el diagnóstico en la mayoría de estas pacientes en estadios avanzados⁽⁵⁾. El 75% de los cánceres de ovario es diagnosticado en los estadios avanzados III o IV, cuya supervivencia a los 5 años -como se mencionó- no sobrepasa el 10% en promedio⁽⁶⁾. Esto impacta en la alta letalidad en comparación con otros cánceres que afectan a la mujer.

Ello motiva a los diversos grupos de investigación de patología anexial la necesidad de buscar un método de detección temprana del cáncer de ovario.

CRIBADO DEL CÁNCER DE OVARIO, ¿ES POSIBLE?

Se han realizado múltiples intentos para el cribado del cáncer ovárico, sin haberse logrado aún consenso para su pesquisa^(6,7). Con el objetivo de disminuir la mortalidad, se ha llegado a plantear ooforectomías profilácticas, sin lograr el impacto buscado en la población general; solo está actualmente justificada esta conducta en pacientes de alto riesgo^(3,6). Lo que sí ha demostrado influir positivamente en la supervivencia de la enfermedad es el abordaje terapéutico inicial por ginecólogos-oncólogos^(8,9), no siendo suficiente solo el diagnóstico precoz de la enfermedad para mejorar el pronóstico.

En los últimos años, la introducción de la tecnología Doppler combinada con el modo-B en la evaluación sonográfica de los tumores ováricos, ha permitido aumentar el rendimiento diagnóstico discriminatorio entre benignidad y malignidad⁽⁸⁾. Sin embargo, los resultados de los diversos grupos de estudio son diferentes y dependientes de la experiencia del examinador⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Por muchos años, diversos grupos de trabajo han elaborado y perfeccionado índices de puntuación que puedan ser utilizados por examinadores con diferente grado de experiencia, siendo la mayor dificultad el establecer un punto de corte determinado que diferencie entre una masa benigna y una maligna.

En nuestro país, es importante el número de médicos que reciben pacientes para evaluación sonográfica de tumores de ovario y que no tienen acceso a la ecografía Doppler. Y, entre los centros que cuentan con esta tecnología, hay quienes no tienen entrenamiento en su uso y aplicabilidad.



MÉTODOS COMBINADOS – ÍNDICE DE RIESGO DE MALIGNIDAD

Se han descrito múltiples métodos combinados -que incluyen ecografía en escala de grises (modo-B) sin Doppler- para evaluar el riesgo de cáncer en tumores ováricos. Uno de ellos es el índice de riesgo de malignidad (IRM), un sistema de puntuación sencillo que combina ultrasonido (U), estado menopáusico (M) y concentraciones séricas de CA-125, y que proporciona mejores resultados que los parámetros usados individualmente^(11,12). Hace casi 3 décadas, Jacobs y col.⁽¹¹⁾ desarrollaron originalmente el IRM, que ahora es conocido como IRM 1. A pesar de su creciente valor predictivo, este método no es usado frecuentemente por las unidades de diagnóstico ginecológico en el país.

En la actualidad, los clínicos basan su decisión de operar una masa ovárica en varios factores, tales como caracterización subjetiva en la ecografía, uso de índices como el IRM, edad de la paciente, marcadores bioquímicos (por ejemplo, CA125) y la presencia o ausencia de síntomas, como dolor⁽¹³⁾. Además, se investiga nuevos biomarcadores que ayuden al diagnóstico, como por ejemplo la proteína epididimal 4 humana (HE4)⁽¹⁴⁾.

Lo que buscan todas estas herramientas es orientar a los médicos tratantes a ofrecer recursos que les permitan discriminar qué masas anexiales pueden ser manejadas de manera expectante y cuáles deberían ser operadas. Como no existe un criterio establecido para el seguimiento de los tumores benignos, los centros diagnósticos no siempre cuentan con información sobre qué porcentaje se transformarán en patología maligna. La única forma de obtener esa información sería por seguimiento sistemático de las lesiones.

METODOLOGÍA IOTA PARA DETERMINAR MALIGNIDAD EN LOS DIVERSOS TIPOS DE TUMORES DE OVARIO

Considerando que la evaluación de una masa anexial una vez detectada es predecir el riesgo de malignidad, los grupos de estudio se trazaron como objetivo estandarizar los criterios de definición y terminología, y luego crear modelos de descripción que puedan predecir en porcentajes satisfactorios la malignidad de estas lesiones.

Así, el año 2000 se reunió un grupo de expertos europeos en ecografía ginecológica que optó por la denominación de *International Ovarian Tumor Analysis Group* (IOTA), el cual hasta el momento ha desarrollado y validado modelos predictivos basados en series de datos multicéntricos, con mediciones y recolección de datos estandarizados⁽¹⁵⁾. Los mismos han sido perfeccionados y han logrado un nivel de predicción bastante aceptable. Muchos de los modelos de puntuación en sonografía han fracasado porque para la detección diagnóstica se necesita un nivel de experiencia avanzado. El modelo IOTA, en su segunda fase, ha seguido un proceso de validación temporal y externa, demostrando muy buenos resultados⁽¹⁶⁾. La tercera fase ha incluido la aplicación del modelo en examinadores sonográficos de diferentes niveles de experiencia y han demostrado ser replicables y de alto rendimiento.

El modelo de evaluación IOTA, en su fase de validación externa desarrolló 2 modelos de regresión logística (LR1 y LR2). En ellas se consideró los principales aspectos clínicos y sonográficos que han sido usados en el estudio del perfil de malignidad de las tumoraciones ováricas, como los antecedentes familiares de cáncer de ovario, uso de terapia de reemplazo hormonal, edad de la paciente; y, entre los sonográficos, el tener una papila vascularizada, irregularidad en las paredes y el tamaño del componente sólido en la tumoración⁽¹⁷⁾ (tabla 1).

Estos dos modelos de regresión logística (LR1 y LR2) utilizaron un punto de corte para malignidad de 10%. LR1 incluyó doce variables (clínicas y ecográficas) y posteriormente LR2 incluyó solo seis, demostrando una sensibilidad de 92%, especificidad de 86%, LR+ 6,36, LR- 0,1, AUC 0,95 y OR 66⁽¹⁸⁾.

En muchos casos, sin embargo, existía la dificultad de tener que procesar el riesgo con un modelo dependiente de un programa y la disponibilidad de un computador externo. Por ello, para reducir esta dificultad y hacer más simple y aplicable el modelo y pensando en la universalización de la metodología, el grupo de estudio desarrolló un sistema más simple de predicción de riesgo de malignidad, llamado reglas simples (*simple rules, SR*)⁽¹⁹⁾ (tabla 2).



TABLA 1. PUNTAJE IOTA (*INTERNATIONAL OVARIAN TUMOR ANALYSIS GROUP*) CLÍNICO-ECOGRÁFICO PARA DISTINGUIR ENTRE MASA ANEXIAL BENIGNA O MALIGNA ANTES DE LA CIRUGÍA⁽¹⁷⁾.

Puntaje IOTA clínico-ecográfico
Edad (años)
Ascitis (sí=1)
Papila vascularizada (sí=1)
Diámetro máximo del componente sólido en mm (hasta 50 mm máximo)
Paredes irregulares (sí=1)
Sombra acústica (sí=1)
Antecedentes familiares de cáncer de ovario (sí=1)
Terapia de reemplazo hormonal: TRH (sí=1)
Diámetro máximo de la lesión (mm)
Dolor durante la evaluación (sí=1)
Tumor de aspecto sólido (sí=1)
Puntaje de color (1, 2, 3 o 4)

* LR1 amarillo + celeste
Riesgo en %: más de 10% es indicador de malignidad

* LR2 solo amarillo
Riesgo en %: más de 10% es indicador de malignidad

TABLA 2. REGLAS SIMPLES DE IOTA PARA LA PREDICCIÓN ECOGRÁFICA DE BENIGNIDAD O MALIGNIDAD DE LAS TUMORACIONES OVÁRICAS ANTES DE LA CIRUGÍA⁽¹⁹⁾.

Reglas simples
Reglas B
Para considerar BENIGNO debe incluir al menos 1 B, pero ninguna M
B1. Unilocular
B2. Presencia de componentes sólidos donde el mayor tiene un diámetro < 7 mm
B3. Presencia de sombra acústica
B4. Tumor multilocular, de bordes regulares, con diámetro < 100 mm
B5. Sin señal Doppler color – Puntaje color 1
Reglas M
Para considerar MALIGNO debe incluir al menos 1 M
M1. Tumor sólido irregular
M2. Presencia de ascitis
M3. Al menos 4 estructuras papilares
M4. Tumor sólido, multilocular, de bordes irregulares, con diámetro > 100 mm
M5. Señal vascular muy intensa – Puntaje color 4

REGLAS SIMPLES

Regla 1: si una o más características M están presentes en ausencia de alguna característica B, el tumor es clasificado como maligno.

Regla 2: si una o más características B están presentes en ausencia de alguna característica M, el tumor es clasificado como benigno.

Regla 3: si las características M y B están presentes, o si ninguna característica B o M está presente, el resultado no es concluyente y se recomienda estudio por un ecografista experto.

Este sistema se basa en cinco características ecográficas de malignidad (*M features*, criterios M) y cinco de benignidad (*B features*, criterios B). Una masa anexial se clasifica como maligna si presenta al menos un criterio M en ausencia de criterios B, y viceversa. Si la lesión presenta ambos criterios B y M, se considera no clasificable o no concluyente y se recomienda ser evaluada por un operador experto.

El uso de las reglas simples ha sido validado de forma externa y por operadores con distintos niveles de experiencia en ecografía, demostrando una sensibilidad de 90%, especificidad de 93% y OR 120⁽¹⁹⁾, lo cual representa casi la misma exactitud para predecir masas anexiales comparado con las metodologías estadísticas anteriormente descritas, siendo más fácil de aplicar y universalizar.

Este estudio representó la culminación de múltiples estudios multicéntricos consecutivos, en los que estuvieron implicados 22 centros de 10 países durante 13 años (1999 a 2012) y aproximadamente 5 020 pacientes con masas anexiales. El estudio fue dirigido por el profesor Dirk Timmerman, Doctor en Medicina del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Lovaina, Bélgica⁽¹⁹⁾.

Recientemente, el grupo IOTA (*International Ovarian Tumor Analysis*) ha desarrollado su última herramienta -modelo ADNEX-, que no solo permite diferenciar entre masas anexiales malignas de benignas, sino que, adicionalmente, propone clasificar los tumores malignos en estadio I, estadio II-IV, tumor de bajo potencial de malignidad (TBpM) y secundarios metastásicos; esto se realiza sin parámetros de ecografía Doppler y con la ventaja de cálculo de riesgo con o sin CA-125, advirtiendo en esta última situación (sin CA-125) discriminación disminuida entre estadio II-IV y otros subtipos malignos. Es finalmente importante precisar que la metodología contempla la posibilidad de que un 20% de las masas detectadas podrían ser consideradas como inconclusas y necesitarían pruebas complementarias con la resonancia magnética⁽²⁰⁾.



En conclusión, el cáncer de ovario tiene hasta el momento una alta morbimortalidad. En nuestro país, su detección es tardía debido a su silencio clínico, por lo que uno de los objetivos debe ser cambiar la detección a estadios precoces. Existe hasta el momento evidencia científica que apoya el estudio sonográfico de las masas anexiales y la aplicación de la metodología disponible para establecer el riesgo de malignidad de estas lesiones. Sería muy útil validar estos métodos en nuestra población, pues al demostrar su efectividad se podría optimizar con eficiencia la detección y derivación de pacientes con lesiones anexiales con sospecha de cáncer de ovario y que se beneficien de un manejo con enfoque oncológico, que quirúrgicamente cambie el curso clínico de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Engel J, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Kerr J, Kuhn W, Diebold J, et al. Moderate progress for ovarian cancer in the last 20 years: prolongation of survival, but no improvement in cure rate. *Eur J Cancer* 2002;38:2435-45.
- Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN, periodo 2000- 2014 (ambos sexos) [Internet]. Lima: departamento de epidemiología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). [cited 2018 Feb 18]. [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/estadistica/datos_estadisticos/02062016_DATOS_EPIDEMIOLOGICOS%20INEN\(2000-2014\).pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/estadistica/datos_estadisticos/02062016_DATOS_EPIDEMIOLOGICOS%20INEN(2000-2014).pdf).
- Benigno B. The ultimate guide to ovarian cancer. 1 ed. Atlanta, Georgia: Sherryben Publishing House, LLC; 2013.
- Zenzola V, Sánchez J, Hidalgo F, Soto G, Castillo J, Andrade A y col. Cirugía citorreductora posterior a quimioterapia neoadyuvante: en cáncer epitelial de ovario avanzado. *Rev Venez Oncol*. 2005;17(3):122-8.
- Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlander N, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2006. National Cancer Institute. Consulted in November 2008. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/.
- Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):945-56.
- Vergote I, Amant F, Ameye L, Timmerman D. Screening for ovarian carcinoma: not quite there yet. (Editorial). *Lancet Oncology*. 2009;10:308-9.
- 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.
- Engelen MJ, Kos HE, Willemse pH, Aalders JG, de Vries EG, Schaapveld M, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer*. 2006;106(3):589-98.
- Chan JK, Kapp DS, Shin Jy, Huasain A, Nelson TN, Berek JS, et al. Influence of the gynecologic oncologist on the survival of ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol*. 2007;109(6):1342-50.
- Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA-125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97:922-9.
- Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol*. 1999;93:448-52.
- Kaijser J, Bourne T, Valentin L, Sayasneh A, Holsbeke C, Vergote I, et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IO-TA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jan;41(1):9-20. doi: 10.1002/uog.12323.
- Gilbert L, Basso O, Sampalis J, Karp I, Martins C, Feng J, Piedimonte S, Quintal L, Rama-nakumar AV, Takefman J, Grigorie MS, Artho G, Krishnamurthy S; DOvE Study Group. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):285-91. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70333-3.
- Van Calster B, Timmerman D, Lu C, Suykens JAK, Valentin L, Van Holsbeke C et al. Pre-operative diagnosis of ovarian tumors using Bayesian kernel-based methods. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:496-504.
- Guerriero S, Alcazar JL, Pascual MA, Ajossa S, Gerada M, Bargellini R, et al. Intraobserver and interobserver agreement of grayscale typical ultrasonographic patterns for the diagnosis of ovarian cancer. *ultrasound Med Biol*. 2008;34:1711-6.
- Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazi E, Ameye L, Konstantinovic MJ, et al; International Ovarian Tumor Analysis Group. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8794-8801. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.7632.
- Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, Guerriero S, Fischerova D, Lissoni AA, et al. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Aug;36(2):226-34. doi: 10.1002/uog.7636.
- Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, Savelli L, Fischerova D, Froyman W, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Apr;214(4):424-437. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.007.
- Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, Testa AC, Fischerova D, Van Holsbeke C, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* 2014 Oct 15;349:g5920. doi: 10.1136/bmj.g5920.

