



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
"HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No. 3"

UTILIDAD DE LOS MARCADORES TUMORALES EN PACIENTES CON
MASAS ANEXIALES EN EDAD REPRODUCTIVA Y PARIDAD NO
SATISFECHA.

No. DE REGISTRO: R-2009-3504-11

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. MARÍA INÉS SANTIAGO MONTERO

ASESOR:

DR VICTOR SAUL VITAL REYES

COLABORADORES:

DRA. GUADALUPE CARRILLO MONTES

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ

DR. JUAN MANUEL GARCIA CEBADA

MEXICO D.F

JUNIO 2009





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA. MARIA GUADALUPE VELOZ MARTINEZ
JEFE DE DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. MANUEL MATUTE GONZÁLEZ
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. VICTOR SAUL VITAL REYES
JEFE DEL SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres:

Por darme su apoyo incondicional y amor todo este tiempo que he estado fuera de casa.

Al Dr. Víctor Saúl Vital Reyes:

Por haberme confiado este proyecto y por su apoyo incansable

A mis compañeros y amigos:

Por darme su cariño, comprensión, paciencia y por haberme alentado todo este tiempo al cumplimiento de mis metas.

Gracias.

INDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO TEORICO.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
OBJETIVOS.....	18
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	29
BIBLIOGRAFIA.....	30
ANEXOS.....	32

RESUMEN

Utilidad de los marcadores tumorales en pacientes con masas anexiales en edad reproductiva y paridad no satisfecha.

Las masas anexiales son una causa frecuente de consulta ginecológica. Los protocolos diagnósticos se basan en la ultrasonografía y a menudo en la determinación de marcadores tumorales, pero aún no está clara la utilidad de estos últimos.

Objetivo: Evaluar la utilidad de los marcadores tumorales en pacientes en edad reproductiva sin paridad satisfecha con diagnóstico de masa anexial.

Material y métodos: Se efectuó un estudio retrospectivo observacional, en el que se incluyó a pacientes con diagnóstico de masa anexial. En todas las pacientes se realizaron ultrasonografía pélvica y determinación de marcadores tumorales como parte del protocolo diagnóstico. La descripción de los datos se realizó a través de medidas de tendencia central y dispersión. Y para el análisis inferencial se efectuó Análisis de Correlación de Spearman.

Resultados: Se incluyeron 87 pacientes con un rango de edad de 12 a 39 años, 73.5 % de las pacientes cursa con infertilidad, solo el 5.7 % de las pacientes tenían antecedentes de cáncer de ovario o colon. El CA-125 se encontró con elevación anormal en 27.1% de las pacientes. El ultrasonido no fue concluyente en 37.8% de las pacientes, El Endometrioma fue la lesión que se encontró con mayor frecuencia tanto como hallazgo quirúrgico y por resultado histopatológico, 37.9% y 25.7% respectivamente.

Conclusiones: No existió correlación estadísticamente significativa, entre los hallazgos ultrasonográficos, quirúrgicos y reportes histológicos comparados con las concentraciones séricas de los diferentes marcadores estudiados.

INTRODUCCIÓN

La importancia de una masa anexial radica en diferenciar las lesiones malignas de las benignas, siendo las que afectan al ovario las de mayor importancia. En nuestro país el cáncer de ovario ocupa el cuarto lugar en frecuencia dentro de las neoplasias ginecológicas. Los protocolos de diagnósticos en la actualidad se basan en la ultrasonografía y marcadores tumorales, sin embargo la utilidad de este último en estadios tempranos del cáncer de ovario aun no está clara, ya que múltiples estudios han demostrado que la determinación sérica del CA- 125 en el preoperatorio es un indicador poco confiable de la naturaleza maligna del tumor, observándose que solo el 50% de las pacientes mostrara concentraciones aumentadas, además muchas otras masas anexiales y procesos patológicos de naturaleza benigna pueden expresar valores elevados de CA- 125 indicando un falso positivo.

En pacientes en edad reproductiva, sin paridad satisfecha y tumor anexial, no existen protocolos de selección satisfactorios en los que se utilice datos preoperatorios séricos y ultrasonográficos con el fin de predecir con precisión la naturaleza de la masa anexial.

El propósito de este estudio fue valorar la utilidad de la determinación de algunos marcadores tumorales como el CA- 125, DHL, AFP, fracción beta de HGC y ACE, como parte del protocolo preoperatorio de pacientes en edad reproductiva con tumor anexial, y correlacionar los resultados de los marcadores con los parámetros ultrasonográficos y los hallazgos quirúrgicos e histológicos encontrados en estas pacientes.

MARCO TEORICO

La presencia de una masa anexial se refiere no solo a las anormalidades del ovario sino a las masas que se originan en la trompa de Falopio, el ligamento ancho, el intestino y las masas uterinas. Los tumores anexiales ya sean de características funcionales o benignas se presentan con frecuencia en la práctica clínica, sin embargo el diagnóstico diferencial es complejo debido a las diversas estructuras que pueden estar comprometidas (1).

En los Estados Unidos de Norteamérica en 5 a 10% de las mujeres se efectúa una valoración quirúrgica secundario a una masa anexial y de ellas hasta la quinta parte puede corresponder a cáncer de ovario, por lo anterior es importante obtener un interrogatorio completo, precisar la gravedad y duración de los síntomas abdominales, revisar las características del ciclo menstrual, conocer el antecedente de una enfermedad infecciosa o pélvica y cualquier síntoma que dirija el diagnóstico hacia un área u otra (2).

Dentro de la pesquisa clínica, la edad es un factor sumamente importante, ya que la gran mayoría de los cánceres de ovario ocurren en pacientes posmenopáusicas; durante la adolescencia y hasta los 25 años de edad la mayoría de los quistes del ovario son de naturaleza benigna, sin embargo en estos límites de edad habrá que considerar las anormalidades tubarias entre ellas, embarazos ectópicos y secuelas de infecciones en las trompas de Falopio como posibles causas (2).

De todas las masas anexiales, las que afectan al ovario son las más frecuentes; por su origen embrionario el ovario puede dar lugar a la formación de tumores de las tres capas germinales. Entre las masas más frecuentes se encuentran los quistes funcionales, y aparecen a menudo en los años fértiles.

Dentro de esta variedad de masa ovárica se encuentran: 1) los quistes funcionales de tipo folicular, 2) los del cuerpo lúteo, 3) quistes luteínicos de la teca, 4) el cuerpo lúteo del embarazo, 5) ovarios poliquísticos y 6) los quistes endometriósicos. El segundo grupo lo forman las neoplasias benignas del ovario representando el 75 al 80% de todos los tumores del ovario (3), los tumores benignos del ovario representan la cuarta causa de ingreso hospitalario ginecológico, afectando a 1 de cada 200 mujeres en edad fértil, encontrándose un caso de cáncer por 50 de de tumores benignos. La edad en la que se observa con mayor frecuencia es entre los 20 y 45 años, disminuyendo la incidencia a partir de esta edad, siendo la mayoría de estos de naturaleza benigna. Los factores de riesgo observados en estas pacientes son; la edad fértil y la nuliparidad; se ha observado además que el uso de anticoncepción hormonal reduce la incidencia de esta patología (3). El uso de anticonceptivos orales combinados se ha mencionado como la única estrategia demostrada para disminuir el riesgo de cáncer ovárico epitelial. La magnitud de la protección es directamente proporcional al tiempo de uso del anticonceptivo. Se realizó un estudio multicentrico que dio seguimiento a 103.551 mujeres por hasta 9 años reportando una reducción del 40% de riesgo de cáncer ovárico en aquellas mujeres que utilizaron anticonceptivos orales alguna vez en su vida y una reducción del 90% para las mujeres que eran usuarias por largo tiempo (15 años o más). La protección fue observada para lesiones de bajo grado en pacientes conocidas con mutación del gen BRCA 1 y BRCA 2 (4).

Debido al origen embriológico del ovario, los tumores que lo afectan podrán derivar del epitelio celómico, de las células germinales y el mesénquima. Las

neoplasias derivadas del epitelio celómico, pertenecen al grupo de tumores epiteliales comunes. Si el potencial erróneamente conservado por las estructuras celómicas es de orientación tubárica, se formarán los tumores serosos; si por el contrario retienen la capacidad de desarrollarse en sentido uterino, se desarrollarán las neoplasias endometrioides o mucinosas, según corresponda al endometrio o al endocérvix respectivamente; estos son los tumores más frecuentes, el segundo lugar lo ocupan las neoplasias derivadas de las células germinales representando aproximadamente el 20% de los tumores de ovario, su variedad benigna más frecuente son los teratomas quísticos maduros (95%) (2). El tercer lugar en frecuencia lo ocupan los tumores de los cordones sexuales o del mesénquima, representando el 8% de todos los tumores de ovario (5).

De los tumores epiteliales los serosos son el tipo histológico más común representando cerca del 50% de todos los cánceres del ovario, el equivalente benigno origina un 50 a un 70% de las neoplasias ováricas, la edad promedio de afección es 40 años, pueden llegar a ser bilaterales en un 20% de las pacientes; a comparación de los carcinomas serosos que por lo regular son bilaterales. Los tumores mucinosos, benignos (cistadenomas), dan lugar al 25% de todas las neoplasias benignas del ovario, ocupando el segundo lugar en frecuencia, son bilaterales en un 3%, algunos informes señalan que estos tumores pueden llegar a pesar hasta 100 Kg, histológicamente están llenos de mucina y muestran diferenciación endocervical o intestinal. Su contraparte maligna el cistadenocarcinoma mucinoso, representa el 15% de los cánceres de ovario invasores. Otra variedad que puede afectar a los ovarios son los tumores endometrioides; el componente epitelial en estos tumores es similar a

la célula glandular endometrial, los tumores benignos de este tipo histológico son menos comunes pudiendo ser adenofibromas y cistadenofibromas, la neoplasia maligna representa hasta un 25% de los cánceres epiteliales del ovario pudiendo llegar a medir hasta 20 cm, un gran porcentaje de neoplasias endometriales del ovario son malignas, y hasta en un 30% pueden ser bilaterales; y si se trata de un invasor hasta un 25% de las pacientes tendrá cáncer endometrial o hiperplasia endometrial concurrentes.

Los teratomas, están constituidos por las 3 capas de las células germinales, es el tipo más común de neoplasias de células germinales del ovario, representa el 25% de todas las neoplasias del ovario, es más frecuente en la edad reproductiva, el 15% pueden ser bilaterales, macroscópicamente tienen una superficie blanca aperlada uniforme y brillante, pueden contener material sebáceo relacionado con pelo, hueso, dientes, tejido tiroideo, glándulas salivales, epitelio gastrointestinal, bronquial; su complicación clínica incluye rotura por torsión e infección, rara vez presentan transformación maligna (2).

El tercer grupo lo forman las neoplasias malignas de ovario y todas las investigaciones que se realicen deben ir encaminadas a un diagnóstico temprano de estas (2). El cáncer de ovario es la quinta causa más común de muerte por cáncer en mujeres en los Estados Unidos, se estimó que en el 2007 se presentaron 15,280 muertes por cáncer de ovario en este país.

La supervivencia a 5 años para la enfermedad en estadio I es hasta de un 90%, desafortunadamente el 65 a 70 % de las pacientes se diagnostican en un estadio avanzado con una supervivencia a 5 años de 30 a 55 %. A pesar de el pronóstico para las mujeres en estadio avanzado, existen mejoras aunque de forma modesta en la supervivencia alcanzadas durante las últimas dos

décadas, probablemente atribuida a los avances en la cirugía citoreductiva y agentes quimioterápicos de primera y segunda línea más eficaces (4).

Las variedades más frecuentes son semejantes a las formas benignas siendo la variedad de los epiteliales la forma más frecuente y de estos los adenocarcinomas serosos son el tipo histológico más frecuente, los derivados de los cordones sexuales representan el segundo lugar siendo la variedad más frecuente los tumores de células de la granulosa representando el 95% de los casos y el tercer lugar lo ocupan los de las células germinales con un 3% (5).

DIAGNÓSTICO:

Cuando nos enfrentamos al diagnóstico diferencial de una masa anexial, lo primero que tenemos que investigar es si se trata de un tumor que afecta al aparato genital u otro órgano. Una vez aclarado este punto la masa anexial puede ser uterina, ovárica o anexial. Y por último el tercer paso será establecer si se trata de un proceso funcional, benigno o maligno (3). Como primer auxiliar diagnóstico podemos utilizar la ultrasonografía transvaginal, resultando ser más efectiva que la abdominal debido a la proximidad del transductor a las estructuras pélvicas, sin embargo los grandes tumores ováricos no pueden ser estudiados en su totalidad por la ultrasonografía transvaginal por lo cual se requerirá la ecografía abdominal, dado que el 80% de estas lesiones son benignas y aproximadamente un 80% son quísticas el ovario se convierte en un órgano ideal para su valoración ecográfica. Las características ecográficas normales de los ovarios son su morfología ovoidea, tamaño de 3-4 x 2 x1.5 cm aproximadamente, volumen aproximado de 18 cc, contorno regular y liso, folículos menores de 3 cm. Los criterios ecográficos que sugieren malignidad

son: forma esférica, contorno irregular, aumento de tamaño superior a 10 cm en premenopáusicas y 5 cm en posmenopáusicas, presencia de estructuras sólidas intramurales, formaciones papilares en el interior de la pared del quiste, presencia de tabiques o septos gruesos de más de 3 mm, aspecto ecográfico homogéneo con sonolusencia mixta o sólido, zonas gruesas en la pared, bilateralidad de la lesión, ascitis y asas intestinales adheridas al tumor (1).

La ultrasonografía presenta una especificidad del 90% y una sensibilidad del 87% para determinar malignidad de una masa ovárica. No existe un sistema de puntuación universalmente aceptado, pero uno de los más utilizados es el descrito por Sassone y Timor-Tritsch, que establece una calificación mínima de 4 y máxima de 15 puntos (1):

Puntaje	1	2	3	4	5
Estructura de la pared uterina	Lisa	Irregularidades iguales o < a 3 cm	Proyecciones papilares	Predominantemente sólida	
Grosor de la pared	< de 3 mm	Grosor > de 3 mm	sólido		
Grosor de los tabiques	Sin septos	Septado delgado < de 3 mm	Septos gruesos > de 3 mm		
Ecogenicidad	Ecolúcido	Baja ecogenicidad	Baja ecogenicidad con capsula ecogénica	Ecogenicidad mixta	Alta ecogenicidad

Una puntuación superior a 9 se considera como maligna, este sistema de puntuación tiene un 100% de sensibilidad y 83% de especificidad, 37% de valor

predictivo positivo y 100 % de valor predictivo negativo en el diagnóstico de malignidad de un tumor (1).

La modalidad de Eco-Doppler color permite diagnosticar tumores ováricos según la detección de los cambios en las resistencias vasculares del tejido tumoral, encontrando que en los malignos la neovascularización es mayor, con múltiples anastomosis, aumento del mapa color y una disminución del índice de resistencia (0.40-0.60) y del índice de pulsatilidad (0.9), con una sensibilidad de un 79% y una especificidad de 98% con un valor predictivo positivo de 79% y negativo de 98% (1).

Otros estudios complementarios como la detección de marcadores tumorales tienen dos objetivos: a) medición en el preoperatorio a fin de predecir la naturaleza maligna de la masa en cuestión para poder realizar preparaciones quirúrgicas y b) seguimiento de la enfermedad una vez establecido el diagnóstico. El marcador tumoral más importante de cánceres epiteliales del ovario es el CA-125, descrito por Bast y colaboradores, el cuál es una glicoproteína de alto peso molecular (200 000 Daltons) que es reconocida por el anticuerpo monoclonal murino OC 125. Esta presente en los adultos en los tejidos derivados del epitelio celómico fetal (4). El valor normal es de 35 U/ml en mujeres posmenopáusicas y para pacientes premenopáusicas valores menores de 65 U/ml. En Estados Unidos se acepto como estándar para la práctica clínica, sin embargo múltiples estudios han demostrado que el CA- 125 en el preoperatorio es un indicador de predicción inseguro de la naturaleza maligna de una masa, durante las etapas tempranas del cáncer (Etapa I), solo un 50% de las pacientes mostrara concentraciones aumentadas, además muchas otras masas anexiales y procesos patológicos pueden expresar

valores elevados de CA- 125 indicando un resultado falso positivo en pacientes que cursan con endometriosis, leiomiomas, adenomiosis, enfermedad pélvica inflamatoria, fase lútea menstrual, hiperestimulación ovárica, embarazo (normal o ectópico) y cistadenoma del ovario, de igual forma puede estar elevado en procesos malignos de otros órganos como por ejemplo, cáncer de colon, pulmón, mama, páncreas, vagina, endometrio y de la trompa de Falopio. No existen protocolos de selección satisfactorios en los que se utilice datos preoperatorios séricos y ultrasonográficos a fin de predecir con precisión una afección maligna anexial. En un estudio multicentrico realizado en Europa que abarco a 1066 mujeres se demostró que el patrón de reconocimiento ultrasonografico comparado con los valores de CA- 125 fue superior para discriminar entre masas anexiales benignas y malignas (6).

Modelos nuevos específicamente diseñados que incluyeron al CA-125 para pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas no fueron significativamente mejor que en aquellos en los que no se incluyo el CA-125. Por lo que la inclusión de CA-125 para la información clínica, no mejora la discriminación de los modelos matemáticos entre los tumores de anexos benignos o malignos (7). De igual forma en un trabajo realizado en la UMAE HGO 3 del CMN la Raza del IMSS, se encontró que la ultrasonografía es el método diagnóstico que se utiliza en la mayoría de los casos para evaluación y seguimiento de estas pacientes, por su alta sensibilidad y que los marcadores tumorales deben ser utilizados solo como métodos coadyuvantes en el diagnóstico cuando existe sospecha de malignidad, ya que en pacientes en edad reproductiva son poco sensibles, encontrando que el reporte histopatológico más frecuente en este estudio fue la endometriosis ovárica

(82.7%), representando el total de casos de elevación de CA-125 por arriba de 35 U/ml. (8).

Sin embargo con el objeto de seguir la progresión y regresión de la enfermedad a menudo son inestimables las concentraciones de CA-125, para vigilar las respuestas al tratamiento, valores elevados reflejan con precisión la progresión de la enfermedad en casi 90% de las pacientes, con lo anterior será útil conocer el valor del CA -125 en el preoperatorio como dato basal en el cáncer de ovario y es uno de los principales métodos para seguir la progresión de la enfermedad en combinación con exámenes radiológicos y examen clínico. Otros estudios concluyen que el CA-125 tiene poca sensibilidad y especificidad con un porcentaje alto de falsos positivos, estando asociados con condiciones ginecológicas benignas y otras de tipo maligno (9).

Deshidrogenasa láctica (DHL): Es una enzima glicolítica que tiene su actividad en tejido neoplásico principalmente de órganos como cerebro, pulmón, estómago, colon, mama, riñón, próstata y tejido linfático. En los tumores de ovario se puede encontrar elevada en pacientes con disgerminoma antes de recibir tratamiento con regresión a su valor normal posterior al mismo, los análisis de esta isoenzima demuestran la elevación de las fracciones de LDH-1 y LDH-2 (5).

Alfafetoproteína (AFP): Es una glicoproteína cuyo límite normal alto es de 5 ng/ml, se puede elevar en los tumores del saco vitelino, aunque es poco frecuente puede llegar a elevarse en pacientes con teratomas inmaduros, otros tumores que pueden elevarlos son, los carcinomas embrionarios, poliembrionomas y tumores mixtos de células germinales (5).

Fracción beta de Hormona gonadotropina corionica (HGC): Es producida típicamente por las células del sincitiotrofoblasto de los coriocarcinomas, pueden elevarse en un pequeño porcentaje de disgerminomas que contienen células gigantes del sincitiotrofoblasto asociándose con bajos niveles. Otros tumores malignos de células germinales que pueden producir HGC incluyen el poliembrioma y los tumores mixtos de células germinales (5).

Antígeno carcinoembrionario (ACE): Glicoproteína normalmente producida durante el desarrollo fetal. Debe su nombre a que se encuentra en el endodermo primitivo y está ausente en la mucosa normal del adulto. Puede estar elevado en pacientes fumadores y en pacientes con cáncer, principalmente colorectal y otros menos frecuentes como cáncer de páncreas, mama, ovario, pulmón, y en algunas enfermedades pulmonares obstructivas, cirrosis y enfermedad de Crohn. En adultos sanos el valor normal es de 0 a 2.5 mcg /L (10).

Se han estudiado otros marcadores tumorales para predecir en el preoperatorio una afección maligna del ovario y dar seguimiento en caso de diagnosticarlo como por ejemplo el CA-15-3, CA-72-4, CA-130 y CA -19-9, sin embargo solo el CA-125 se utiliza de forma regular, el resto no han tenido tanto éxito dado que su precisión es menor (6).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro del protocolo de diagnóstico paraclínico de masas anexiales, la ultrasonografía tiene una alta sensibilidad, sin embargo la determinación sérica de algunos marcadores tumorales como el CA- 125 ha mostrado resultados imprecisos, ya que este marcador puede estar elevado en múltiples patologías tanto de origen benigno como maligno, además se ha visto que la determinación del CA - 125 tiene mayor utilidad en poblaciones de riesgo como aquellas pacientes que cuenta con antecedentes familiares de cáncer de ovario o alteraciones genéticas, la determinación del CA- 125 no es una prueba de tamizaje; sino más bien es coadyuvante en la detección temprana y en el seguimiento una vez demostrada la naturaleza maligna de la masa anexial y para detectar recidivas en pacientes sometidas a cirugía.

Dentro de los cánceres ginecológicos, el cáncer de ovario ocupa el cuarto lugar en frecuencia y solo una tercera parte de los casos afecta a mujeres en edad reproductiva, sin embargo el diagnóstico se realiza en muchos de los casos en estadios avanzados, en donde la supervivencia a 5 años es de 30 a 50%; por lo cual resulta importante, determinar el valor de los marcadores tumorales en el protocolo diagnóstico de las masas anexiales en pacientes en edad reproductiva sin fertilidad satisfecha; ya que esto nos permitirá implementar acciones tempranas en el diagnóstico precoz de esta patología y con ello intervenir de manera oportuna en la historia natural de la enfermedad.

OBJETIVOS

A) Objetivo General:

Evaluar la utilidad diagnóstica de los marcadores tumorales en pacientes en edad reproductiva sin paridad satisfecha con masa anexial.

B) Objetivos Específicos:

- Determinar los marcadores tumorales séricos Ca 125, DHL, AFP fracción beta de HGC y ACE en pacientes en edad reproductiva sin paridad satisfecha con diagnóstico de masa anexial.
- Correlacionar los resultados de los marcadores tumorales séricos CA- 125, DHL, AFP, fracción beta de HGC y ACE con los parámetros ultrasonográficos y hallazgos quirúrgico-patológicos obtenidos en pacientes en edad reproductiva sin paridad satisfecha con el diagnóstico de masa anexial

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Universo de trabajo:** Pacientes que fueron atendidas en el servicio de biología de la reproducción durante el periodo de estudio, con diagnóstico clínico y ultrasonografico de masa anexial
- **Lugar donde se desarrollo el estudio:** Servicio de Biología de la Reproducción Unidad Medica de Alta Especialidad. Hospital de Ginecología No. 3 Centro Médico Nacional “la Raza”. El periodo de estudio comprendió del 1ero de Enero del 2006 al 31 de Diciembre del 2008.
- **Descripción general del estudio:** Retrospectivo observacional.
- **Criterios de inclusión:**
 - 18 a 39 años de edad
 - Presencia de masa anexial.
 - Masa anexial detectada por ultrasonografía
 - Determinación de marcadores tumorales (CA 125, AFP, DHL, fracción beta de HGC y ACE).
 - Que hayan sido sometidas a tratamiento quirúrgico por masa anexial
- **Criterios de exclusión:**
 - Expediente clínico incompleto.
 - Pacientes que abandonaron el tratamiento antes del abordaje quirúrgico.
- **Criterios de eliminación:**
 - Aquellas pacientes que durante el protocolo de estudio de la masa anexial hayan presentado embarazo.

- **Variables:**

- a) Independiente: Masa anexial
- b) Dependientes: Marcadores tumorales (CA 125, AFP, DHL, fracción beta de HGC y ACE), reporte ultrasonográfico, laparoscopia y laparotomía
- c) Demográfica: Edad
- d) Variables de confusión: Antecedentes familiares de cáncer, antecedentes de inductores de ovulación y uso de anticonceptivos orales

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Masa tumoral anexial: Neoplasias ginecológicas que pueden afectar al ovario, trompa de Falopio, el ligamento ancho y masas uterinas; las cuales pueden ser de características funcionales, benignas o malignas (1).

Edad: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento, se suele expresar en años.

Marcadores tumorales:

-CA-125: Glicoproteína antigénica que es reconocida por el anticuerpo monoclonal murino OC 125, presente en los adultos en los tejidos derivados del epitelio celómico fetal. El valor normal es < 35 U/ml (5).

-Deshidrogenasa láctica: Enzima glicolítica con una actividad aumentada en tejido neoplásico de cerebro, pulmón, estómago, colon, mama, riñón, próstata, tejido linfático y en el disgerminoma de ovario. El rango de normalidad fluctúa entre 300 a 350 UI/L (5).

-Alfafetoproteína: Glicoproteína con valor normal alto de 5 ng/ml, puede elevarse en tumores del saco vitelino, teratomas inmaduros y otros tumores

como los carcinomas embrionarios, poliembrionomas y tumores mixtos de células germinales (5).

-Fracción beta de HGC: Es producida típicamente por las células del sincitiotrofoblasto de los coriocarcinomas, pueden elevarse además en disgerminomas poliembrionoma y los tumores mixtos de células germinales (5).

-Antígeno carcinoembrionario: Glicoproteína que se eleva principalmente en pacientes con cáncer de colon, pero también puede elevarse en cáncer de ovario aunque es menos frecuente. Su valor normal es de 0 a 2.5 mcg /L.

Criterios ultrasonográficos de malignidad: Ovario de forma esférica, de contorno irregular, aumento de tamaño superior a 5 cm, con presencia de estructuras sólidas intramurales, formaciones papilares en el interior de la pared del quiste, y / o presencia de tabiques o septos gruesos de más de 3 mm, aspecto ecográfico homogéneo con sonolucencia mixta o sólido, zonas gruesas en la pared, bilateralidad de la lesión, ascitis y asas intestinales adheridas al tumor (1).

Laparotomía: Operación quirúrgica que consiste en realizar una incisión en la pared abdominal, media longitudinal para el abordaje de la cavidad abdominal.

Laparoscopia: Abordaje diagnóstico o quirúrgico a la cavidad abdominal de invasión mínima, a través de la introducción de un endoscopio a la cavidad, utilizando como medio de distensión el CO₂.

Antecedentes familiares de cáncer: Pacientes con antecedente de un familiar de primer grado con cáncer de ovario, pacientes con antecedente de un familiar de primer o segundo grado con cáncer de mama-ovario solos o

combinados y antecedentes de miembros de la misma familia con cáncer colorrectal, endometrial y de ovario (síndrome de Lynch de tipo II)(5).

Antecedentes de inductores de ovulación: se refiere al uso de citrato de clomifeno, FSH y LH recombinante como tratamiento farmacológico de inducción o hiperestimulación ovárica controlada en pacientes con infertilidad (5).

Anticonceptivos orales: se refiere a que si la paciente en algún momento ha utilizado anticonceptivos orales (estableciéndose el tipo de anticonceptivo y el tiempo de uso).

RECOLECCIÓN DE DATOS

En una hoja diseñada ex profeso (Anexo 1) se registraron nombre, número de afiliación, edad, antecedentes heredofamiliares de cáncer de ovario, mama, endometrio y colon, así como los antecedentes personales patológicos, gineco-obstétricos de importancia y se registro el tipo de infertilidad. De la misma manera se registraron el valor de las determinaciones séricas de los diferentes marcadores tumorales, tomando como referencia los parámetros de normales registrados en el área de definición de las variables.

Con respecto al reporte ultrasonográfico este se registro de manera descriptiva y posteriormente se categorizo como sugestivo de benignidad, malignidad y cuando esta no era concluyente como incierto.

De igual forma se consigno la vía de abordaje quirúrgico, los hallazgos quirúrgicos y los reporte de histopatológicos en aquellos casos en que se envió la pieza al servicio de patología.

RESULTADOS

El grupo de estudio estuvo comprendido por 87 pacientes que reunieron los criterios de inclusión.

El rango de edad de las pacientes estudiadas fue de 12 a 39 años, con un promedio y desviación estándar de 28 ± 6.6 años (grafica No. 1).

Del total del grupo de estudio; 23 (26.4%) pacientes no presentaban infertilidad, 47 (54%) pacientes cursaban con infertilidad primaria y 17 (19.5%) con infertilidad secundaria.

En relación a los antecedentes heredofamiliares para cáncer de ovario, 2 (2.3%) pacientes tenían antecedentes de cáncer de ovario y 3 (3.4%) para cáncer de colon, en familiares de primer grado.

Con respecto al uso de algún método anticonceptivo, 3 (3.4%) pacientes refirieron utilizar anticonceptivos, 5 (5.7%) dispositivo intrauterino y otros métodos anticonceptivos en 4 (4.5%) pacientes.

Marcadores Tumorales:

De los 5 marcadores tumorales que se incluyeron en el estudio el más utilizado fue el CA-125 en 59 (67.8%) pacientes, de las cuales 16 (27.1%) presentó un valor por arriba de 35 UI/ml. Con respecto al antígeno Carcinoembrionario este se encontró con un valor anormal solo en una (1.1%) paciente, el resto de los marcadores tumorales (Deshidrogenasa láctica, Fracción beta de HGC, y Alfafetoproteína) presentaron valores en rangos normales.

Ultrasonido Pélvico:

Se realizó ultrasonido pélvico en 82 (94.2%) pacientes. En relación a las características ultrasonográficas 4 (4.8%) se reportaron sin alteraciones, 45 (54.8%) pacientes presentaban un patrón ultrasonográfico sugestivo de benignidad, 2 (2.4%) pacientes presentaron un patrón sugestivo de malignidad y en 31 (37.8%) pacientes el resultado ultrasonográfico no fue concluyente.

Abordaje y hallazgos quirúrgicos:

En cuanto a la vía de abordaje quirúrgico 51 (58.6%) pacientes fueron sometidas a laparoscopia, 27 (31%) se les realizó laparotomía y a 9 (10.3%) pacientes se les realizó ambos procedimientos iniciando como laparoscopia con conversión a laparotomía debido a dificultades técnicas.

De acuerdo a los hallazgos observados durante la cirugía, las lesiones que se encontraron con mayor frecuencia fueron los endometriomas en 33 (37.9%) pacientes, en 32 (36.8%) pacientes las características observadas correspondieron a lesiones quísticas, 10 (11.5%) pacientes tenían tumores de características sólidas las cuales fueron enviadas a estudio transoperatorio, en 8 (9.2%) pacientes no se encontraron alteraciones y por último en 4 (4.6%) pacientes las alteraciones observadas no correspondieron a masas anexiales sino a anomalías congénitas.

Resultados histopatológicos:

En 35 (40.2%) pacientes se completo el protocolo histopatológico, de las cuales; 9 (25.7%) casos correspondieron a endometriomas, 5 (14.2%) leiomiomas, 5 (14.2%) quistes simples, 4 (11.4%) quistes del cuerpo lúteo, 1(2.8%) quiste tecaluteinico, 3 (8.5%) teratomas quísticos maduros, 3 (8.5%) cistadenomas serosos, 1 (2.8%) cistadenofibroma papilar y en 4 (11.4%) pacientes el reporte correspondió a miomas asociados con endometriomas. (Tabla I).

Análisis de Correlación.

No existieron diferencias estadísticamente significativas, entre los hallazgos ultrasonográficos, quirúrgicos y reportes histológicos, con las concentraciones séricas de los diferentes marcadores estudiados. (Tabla II).

DISCUSIÓN

Las masas anexiales son una causa frecuente de atención ginecológica a lo largo de la vida reproductiva. Nuestro estudio incluyó pacientes en edad reproductiva sin paridad satisfecha, en este grupo los tumores más frecuentes son las neoplasias benignas representando el 75 al 80% de los casos, pudiendo encontrar un caso de cáncer por 50 de tumores benignos (3). En nuestra población estudiada sobresale el grupo de 30 a 35 años que abarcó el mayor número de pacientes; por lo que debemos de tomar en cuenta que a partir de esta edad se observa una declinación gradual en la fertilidad.

La ultrasonografía tiene una especificidad del 90% y una sensibilidad del 87% para el protocolo diagnóstico de masas anexiales (1), sin embargo en nuestro estudio esto no se pudo corroborar ya que se encontró un porcentaje significativamente alto de reportes que no fueron concluyentes 37.8 %. Además, en todas las pacientes estudiadas la evaluación macroscópica e histopatológica revelaron características benignas.

Los marcadores tumorales como parte del protocolo de una masa anexial ha demostrado tener mayor utilidad en aquellos casos con sospecha de malignidad por ultrasonografía y como seguimiento en pacientes con diagnóstico de malignidad establecido previamente (6,7); en el presente estudio no existieron diferencias estadísticamente significativas con la utilización de los marcadores tumorales, comparados con los hallazgos ultrasonográficos, quirúrgicos y reportes histológicos. Ya que en ningún caso de elevación anormal del CA-125 se confirmó por histopatología, probablemente influenciado por el tipo de pacientes incluidas.

Finalmente las masas anexiales que así lo requieran tendrán que ser sometidos a manejo quirúrgico, si las características de la lesión lo permiten, la laparoscopia es un procedimiento de mínima invasión con un tiempo de recuperación más corto comparado con la laparotomía, además que ofrece la posibilidad de forma menos adherencias en estas pacientes con deseo reproductivo (4); en el presente estudio esta fue la vía de abordaje que se realizó con mayor frecuencia en 58.6% de las pacientes, sin embargo si las características del tumor son altamente sugestivas de malignidad la mejor vía de abordaje es la laparotomía.

Una de las limitaciones del presente estudio y que tienen los estudios retrospectivos son las pérdidas de los expedientes comprendidos en el periodo de estudio, esto debido en parte a la normatividad institucional en el archivo clínico. Asimismo, en un gran porcentaje de pacientes el diagnóstico se realizó en el momento quirúrgico; y es por ello que no todas las pacientes estudiadas tuvieron un reporte histopatológico final.

Como parte del protocolo de diagnóstico de las masa anexiales en pacientes en edad reproductiva sin paridad satisfecha dado el porcentaje bajo de malignidad de estas, no se deberán solicitarse los marcadores tumorales de forma indiscriminada sino solo en aquellos casos que así lo requieran como pacientes con antecedentes familiares de cáncer de ovario o que por los hallazgos ultrasonográficos sugieran datos de malignidad, finalmente en aquellos casos que cumplan los criterios deberá ser sometida a cirugía para confirmar o descartar la naturaleza maligna de una masa anexial.

CONCLUSIONES

- 1.- En la población estudiada que corresponde a pacientes en edad reproductiva sin paridad satisfecha, el total de masas anexiales correspondió a neoplasias benignas.
- 2.- El Endometrioma fue la masa anexial que se encontró con mayor frecuencia.
- 3.- No se encontró asociación entre las concentraciones séricas de los marcadores tumorales, ultrasonido y hallazgos clínicos.
- 5.- La vía de abordaje quirúrgico que ofrece menos efectos a largo plazo a estas pacientes dado su deseo reproductivo es la laparoscopia la cual se llevo a cabo en la mayoría de los casos.
- 6.- Los marcadores tumorales no deben ser solicitados de manera rutinaria en las pacientes con masas anexiales, sino en aquellas pacientes con antecedentes familiares para cáncer de ovario o cuando el ultrasonido sugiera datos de malignidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Cabero L, Cabrillo E. Tratado de Ginecología y Obstetricia y Medicina de la reproducción. Tomo 2. 1era ed. Buenos Aires: Panamericana; 2006. p. 1622- 28.
2. Scott J.R, Beth y karlan, Gibbs R.S. Danforth Tratado de Ginecología y obstetricia. 9 a ed. McGraw-Hill; 2006. p 1069-81.
3. Carmona M, Olivencia R, Pérez Herrezuelo I. Masa anexiales. Diagnóstico diferencial. Marcadores tumorales. Servicio Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada; p 1-23
4. Berman M, Randall-Whits L. ACOG Practice bulletin: Management of Adnexal Masses. Obstetrics and Gynecology. 2007; 110 (83-Julio): 201-14.
5. M. Steven Piver; Oncología Ginecológica; España; 2000; Marbán; 2ª edición; p 61.
6. Van Calster B, Timmerman D, Boume T, Carla Testa A, Van Holsbeke C, Domali E. *et al.* Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA- 125. JNCI. 2007; 99 (22- November): 1706-14.
7. Timmerman D, Van Calster B, Jurkovic D, Valentin L, Testa A, Bernard J-P, *et al.* Inclusion of CA-125 Does Not Improve Mathematical Models Developed to Distinguish Between Benign and Malignant Adnexal Tumors. Journal of Clinical Oncology. 2007; 25 (27- September): 4194-200.

8. Díaz Velázquez MF. Tesis de Posgrado; Secuencia Diagnóstico terapéutica de tumores anexiales en pacientes con infertilidad, 2005 pp18 -19
9. Dearing C, Aletti G, McGree M, Waever I, Sommerfield M-K, Cliby W. How relevant are ACOG and SGO Guidelines for referral of adnexal mass? *Obstetrics and Gynecology*. 2007; 110 (4- October): 841- 48.
10. López J, Hornig A, Molt F, Mariángel P, Avendaño R. Antígeno carcinoembrionario preoperatorio y riesgo de metástasis en el cáncer colorectal. *Cuad. cir. (Valdivia)*; 2005, vol.19, no.1 [acceso 13 Enero 2009], p.22-26. Disponible en: http://mingaonline.uach.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-28642005000100004&lng=es&nrm=iso. ISSN 0718-2864.

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio _____ Tel: _____

Nombre _____ Edad _____

Afiliación _____

AHF _____

APP _____

AGO. M _____ Ritmo _____ G _____ P _____ A _____ C _____ AO _____

DX _____

Tipo de Infertilidad:

Primaria () Secundaria ()

Marcadores tumorales.

CA- 125 _____ DHL _____ AFP _____ HGC _____ ACE _____

Reporte ultrasonográfico:

Sugestivo de benignidad _____

Sugestivo de malignidad _____

Vía de abordaje quirúrgico:

Laparoscopia ()

Laparotomía ()

Características macroscópicas observadas en el procedimiento quirúrgico:

Benignidad _____

Malignidad _____

Reporte histopatológico:

benigno _____

Borderline _____

Maligno _____

Grafica No. I Distribución por edad de masas anexiales en pacientes en edad reproductiva sin paridad satisfecha.

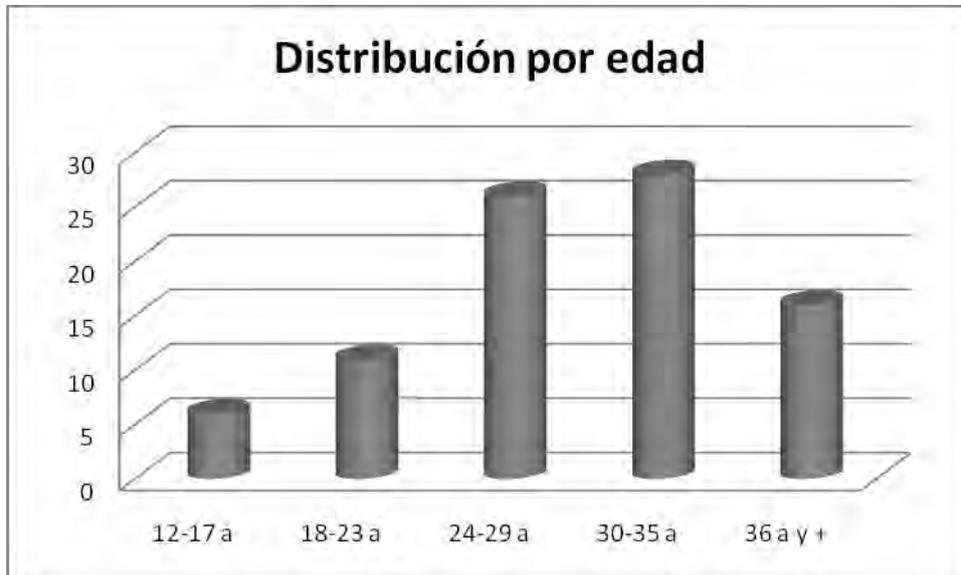


Tabla I. Diagnóstico histológico de masas anexiales en pacientes en edad reproductiva sin paridad satisfecha.

Reporte Histopatológico	No. de pacientes	%
Endometriomas	9	25.7%
Leiomiomas	5	14.2%
Quiste simples	5	14.2%
Quiste del cuerpo lúteo	4	11.4%
Quiste tecaluteinico	1	2.8%
Teratoma quístico maduro	3	8.5%
Cistadenoma seroso	3	8.5%
Cistadenofibroma papilar	1	2.8%
Miomas y endometriomas	4	11.4%
Total	35	100%

Tabla II. Análisis de correlación* entre las concentraciones séricas de algunos marcadores tumorales, hallazgos ultrasonográficos, histológicos y clínicos en pacientes en edad reproductiva sin paridad satisfecha, con masas anexiales.

	CA-125	DHL	AFP	HGC	ACE
USG	0.30	0.85	0.37	0.97	0.86
Hallazgos quirúrgicos	0.00	0.32	0.25	0.22	0.58
Reporte histológico	0.19	0.36	0.34	0.09	0.62

* Coeficientes de correlación de Spearman. En todos los casos el nivel de significancia fue > 0.05 .