



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

“UTILIDAD DE LOS MARCADORES TUMORALES EN PACIENTES EN EDAD
REPRODUCTIVA CON DIAGNÓSTICO DE MASA ANEXIAL EN EL HOSPITAL
GENERAL “ENRIQUE CABRERA COSSIO”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA:

DRA. DAYSI GUADALUPE PERALTA JOACHÍN
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.

DIRECTOR DE TESIS:

DR JOSE ANTONIO MEMIJE NERY

2016

Cd.Mx.



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.

“UTILIDAD DE LOS MARCADORES TUMORALES EN PACIENTES EN EDAD REPRODUCTIVA CON DIAGNOSTICO DE MASA ANEXIAL EN EL HOSPITAL GENERAL “ENRIQUE CABRERA COSSIO”

AUTOR: DAYSI GUADALUPE PERALTA JOACHIN

Vo. Bo.

DR JUAN CARLOS DE LA CERDA ANGELES.

Profesor Titular del Curso de especialización
en Ginecología y Obstetricia.

Vo. Bo.

DR.IGNACIO CARRANZA ORTIZ

Director de Educación e Investigación.

AGRADECIMIENTOS

Durante todo este proceso en la parte de formación académica de mi vida ha habido muchas personas que han hecho real este sueño. Dar el reconocimiento a las personas que estuvieron y estarán durante toda mi vida, que han estado en momentos de éxito y fracaso. Mi madre: Andrea Joaquín Del Valle que ha impulsado cada decisión y apoyado cada paso que he dado, por ser una inspiración para lograr todos mis sueños profesionales y personales. A mi padre: Antonio Peralta Ramírez, por enseñarme que el camino es difícil pero no imposible, por creer en mí, pero sobre todo por ayudarme a cumplir cada una de mis metas. A mi tía: Verónica Peralta Ramírez: gracias por guiarme en el camino, ayudarme, escucharme y siempre estar ahí, viviré eternamente agradecida, a mis Tíos: Rómulo Peralta Ramírez, Eduardo Peralta Ramírez, María Dolores Peralta Ramírez, sin ustedes cada uno de mis logros no sería posible. A mi hermana por su comprensión y apoyo. A mis maestros del Hospital del Hospital “Enrique Cabrera Cossío” por su dedicación y deseos de hacernos mejores profesionales en la salud, que con paciencia y tolerancia nos orientaron en cada momento, ya que siempre mantuvieron presente el hacernos líderes del mañana. A mis hermanos de residencia, por estar juntos desde el primer año, por tantas platicas, apoyo y sobre todo amistad que hemos tenido en estos 4 años, hemos compartido lágrimas y risas, éxitos y derrotas, con una amistad incondicional. Podría mencionar a muchas personas que han estado presentes en estos momentos, pero la lista sería interminable. Doy sobre todo gracias a Dios por permitirme cumplir este gran sueño y llegar hasta el final del camino que aunque fue difícil, se disfrutó en cada momento. Y a mi familia simple y sencillamente gracias infinitas, por ser mi base mi apoyo y mi inspiración, sin ustedes nada de esto sería posible.

ÍNDICE.

RESUMEN-----	5
INTRODUCCIÓN.-----	6
MARCO TEÓRICO.-----	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.-----	16
OBJETIVOS.-----	17
MATERIAL Y MÉTODOS.-----	18
RESULTADOS.-----	22
DISCUSIÓN.-----	24
CONCLUSIONES.-----	26
BIBLIOGRAFÍA.-----	27
ANEXOS.-----	29

RESUMEN.

Utilidad de los marcadores tumorales en pacientes con masas anexiales en edad reproductiva.

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 aun no está clara la utilidad de estos últimos.

Objetivo: evaluar la utilidad de los marcadores tumorales en pacientes en edad reproductiva con diagnóstico de masa anexial.

Material y Métodos: se efectuó un estudio retrospectivo observacional, en el que se incluyó pacientes con diagnóstico de masa anexial. En todas las pacientes se realizó ultrasonografía pélvica y determinaciones 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 24 pacientes con un rango de edad de 15 a 39 años, solo el 8.2% de las pacientes tenían antecedentes para cáncer de ovario y colon. El CA -125 se encontró en elevación anormal en 25% de las pacientes. El ultrasonido no fue concluyente en 37.5% de las pacientes. Las lesiones quísticas fueron las lesiones que se encontraron con mayor frecuencia tanto como hallazgo quirúrgico y por resultado histopatológico, 58.3% y 38 % 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 tercer lugar en frecuencia dentro de las neoplasias ginecológicas .Los protocolos diagnósticos en la actualidad se basan en la ultrasonografía y marcadores tumorales, sin embargo la utilidad de este ultimo 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 y tumor anexial no existen protocolos de selección satisfactorios en los que se utilicen 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 hallazgos quirúrgicos e histológicos encontrados en estas pacientes .

MARCO TEÓRICO

La presencia de una masa anexial se refiere no solo a las anomalías del ovario sino a las masas que se originan en las trompas de Falopio, el ligamento ancho, 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 comprendidas. (1)

En los Estados Unidos de Norteamérica en un 5% a 10% de las mujeres se efectúa una valoración quirúrgica secundaria a una masa anexial y de ellas hasta una 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 de dirija el diagnóstico hacia un área u otra. (2)

Dentro de la pesquisa clínica, la edad es un factor sumamente importante, ya que la mayoría de los cánceres de ovario ocurre en las 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 anomalías 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 del embarazo, 3) quiste

luteínicos de la teca ,4) ovarios poliquísticos ,6) los quiste endometriosis. El segundo grupo lo forman las neoplasias benignas del ovario representando el 75 al 80% de todos los tumores de 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 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 riesgos 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 de ovario 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 hasta por 9 años reportando una reducción del 40% de riesgo de cáncer de ovario 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 BRCA1 y BRCA 2(4).

Debido al origen embrionario 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 origen tubarico ,se formaran los tumores serosos, sí por el contrario retienen la capacidad de desarrollarse en sentido uterino, se desarrollaran las neoplasias endometrioides o mucinosas ,según corresponda al endometrio o al endocervix respectivamente ,estos son los tumores más frecuentes ,el segundo lugar lo ocupan las neoplasias derivadas de las células

germinales representando aproximadamente el 20% a 25% de los tumores de ovario ,siendo el 3% de estos tumores malignos, 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 del 5% al 8% de 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 de ovario ,el equivalente benigno origina un 50% a un 70% de las neoplasias ováricas ,la edad promedio de afección es de 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(cistoadenomas) ,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 cistoadenocarcinoma mucinoso, representa el 15% de los cánceres de ovario invasores. Otra variedad que puede afectar a los ovarios son los tumores endometriodes; 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 20cm , un gran porcentaje de neoplasias endometrioides del ovario son malignas ,y hasta 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 mas común de neoplasias de células germinales del ovario ,representan 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 tercera neoplasia ginecológica más frecuente a nivel mundial, en el mundo se diagnostican 205 000 nuevos casos de los cuales mueren 125 000 mujeres por año, siendo alrededor del 50% de los casos concentrados en países desarrollados. En México, en 2008, se registraron más de 2907 casos nuevos, lo que representó el 2.64% de los tumores malignos ginecológicos ,representando la quinta causa de muerte por cáncer en la población femenina.(3) La edad promedio de diagnóstico es entre los 50 y 70 años de edad, con una media de edad al momento diagnóstico en la enfermedad esporádica de 60 años. La supervivencia a 5 años para la enfermedad es estadio I es hasta de un 90% desafortunadamente el 65% a 70% de las pacientes se diagnostican en un estadio avanzado con una sobrevivida a 5 años del 20% al 40% .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 citorreductiva y agentes quimioterapéuticos de primera y segunda línea más eficaces .(4).

La 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 debemos investigar es si se trata de un tumor que afecta al aparato genital u otro órgano .Una vez aclarado el punto la masa anexial puede ser uterina, ovárica o anexial .Y por último el tercer paso será restablecer 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 que 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 3-4x2x1.5 cm aproximadamente ,volumen aproximado de 18 cc ,contorno regular y liso ,folículos menores de 3cm.Los criterios ecográficos que sugieren malignidad son :forma esférica ,contorno irregular ,aumento de tamaño superior a 10cm en premenopausicas y 5cm en postmenopáusicas , presencia de estructuras sólidas intramurales ,formaciones papilares en el interior de la pared del quiste ,presencia de tabiques o septos gruesos de más de 3mm ,aspecto ecográfico homogéneo con sonolusencia mixta o solida ,zona gruesa 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 menor a 3cm	Proyecciones papilares	Predominantemente sólidas	
Grosor de la pared	Menor a 3mm	Mayor a 3 mm	Sólido		
Grosor de los tabiques	Sin septos	Septado Delgado menor de 3mm	Septos Gruesos Mayor a 3mm		
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 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 Eco Doppler color nos permite diagnosticar tumores ováricos según la detección de los cambios en las resistencias vasculares del tejido tumoral, encontrándose que en los malignos la neovascularización es mayor, con múltiples anastomosis, aumento del mapa color y una disminución del índice d resistencia (0.40-0.60) y del índice del pulsatibilidad (0.9) con una sensibilidad del 79% y una especificidad del 98% con un valor predictivo positivo de 79% y negativo del 98% (1).

Otros estudios complementarios como la detección de los marcadores tumorales tienen dos objetivos: A) medición en el preoperatorio a fin de predecir

la naturaleza maligna de la masa en cuestión. B) seguimiento de la enfermedad una vez establecido el diagnóstico.

El marcador tumoral mas importante de canceres 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 OC125 y M11, el valor normal es de 35U-ml en mujeres postmenopáusicas y para mujeres premenopausicas valores menores de 65 U-ml, 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, EPI ,fase lútea menstrual ,hiperestimulación ovárica, embarazo(normal o ectópico) y cistoadenoma del ovario ,de igual forma pueden estar elevados en procesos malignos de otros órganos como cáncer de colon ,pulmón, mama , páncreas ,vagina ,endometrio y Trompas de Falopio . No existen protocolos de selección satisfactorios en los que se utilice datos preoperatorios séricos y ultrasonograficos a fin de predecir con precisión una afección maligna anexial.

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 un 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 . Algunos 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 malignas. (9)

Deshidrogenasa Láctica: (DHL) Es una enzima glicolítica que tiene su actividad en el tejido neoplásico principalmente de órganos como cerebro, pulmón, estómago, colon, mama, riñón, próstata y tejido linfático. En los tumores de ovario se pueden 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 fracciones de LDH-1 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, pueden llegar a elevarse en pacientes con teratomas inmaduros, otros tumores que pueden elevarlos son los carcinomas embrionarios, poliembriomas y tumores mixtos de células germinales.(5)

Fracción beta de Hormona Gonadotropina coriónica (HGC) es producida típicamente por el Sincitiotrofoblasto de los coriocarcinomas, pueden elevarse en un pequeño porcentaje de disgerminomas que contiene 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) :Es una 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 algunas enfermedades pulmonares obstructivas , cirrosis y enfermedad de Crohn .En adultos sanos el valor normal es de 0 a 2.5mcg –L (10) .

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

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Dentro del protocolo 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 de Ca 125 tiene mayor utilidad en poblaciones de riesgo como aquellas pacientes que cuentan con antecedentes de familiares de cáncer de ovario o alteraciones genéticas ,la determinación del Ca125 no es una prueba de tamizaje ,sino mas 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 tercer lugar en frecuencia de los canceres del tracto genital femenino sin embargo el diagnóstico se realiza en muchos de los casos en estadios avanzados, en donde la sobrevida a 5 años es del 37% al 53% 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 ,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 con diagnóstico de 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 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 quirúrgicos-patológicos obtenidos en pacientes en edad reproductiva con el diagnóstico de masa anexial.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Universo de trabajo: Pacientes que fueron atendidas en el servicio de Ginecología durante el periodo de estudio, con diagnóstico clínico y ultrasonográfico de masa anexial.

Lugar donde se desarrollara el estudio: Servicio de Ginecología del “Hospital General Enrique Cabrera Cossío”. El periodo del estudio comprendido del 1ro de Enero del 2014 al 31 de Diciembre del 2014.

Descripción General del Estudio: retrospectivo observacional.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes entre 15 a 39 años de edad.
- Presencia de masa anexial.
- Masa anexial detectada por ultrasonografía.
- Determinación de marcadores tumorales (Ca 125, AFP, DHL, HGC y ACE), que hayan sido sometidas a tratamiento quirúrgico por masa anexial.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Expediente clínico incompleto.
- Pacientes que abandonen 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) Independientes: Masa anexial

B) Dependientes: marcadores tumorales (Ca 125, AFP, DHL, HGC y ACE), reporte ultrasonografico, laparoscopia y laparotomía.

C) Demográfica: Edad

D) Variables de confusión: antecedentes familiares de cáncer, y uso de anticonceptivos orales.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.

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

Edad: Con origen del latín, es un vocablo que hace mención al tiempo de ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo a la actualidad

Marcadores Tumorales:

-CA 125 glicoproteínas antigénica que es reconocida por el anticuerpo monoclonal murino OC 125, presentes en los adultos en los tejidos derivados del epitelio celómico. El valor normal es menor de 35 U-ml(5).

-DHL: enzima glicolítica con una actividad aumentada en tejido neoplásico de cerebro, pulmon, estomago, colon, mama, riñon, 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 5ng-ml puede elevarse en tumores del saco vitelino, teratomas inmaduros y otros tumores como los carcinomas embrionarios, poliembriomas y tumores mixtos de células germinales (5).

-Fracción beta de HGC es producida típicamente por el Sincitiotrofoblasto de los coriocarcinomas, pueden elevarse además en disgerminomas, poliembriona y 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 2.5mcg-L.

-Criterios Ultrasonográficos de Malignidad: Ovario de forma esférica, de contorno irregular, aumento de tamaño de 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 sólida, 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 medio de distensión el CO2.

Antecedentes familiares de Cáncer: Paciente con antecedente de un familiar en primer grado con cáncer de ovario ,pacientes con antecedentes 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 Síndrome de Lynch tipo II(cáncer endometrial ,colorrectal y de ovario).

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

RECOLECCIÓN DE DATOS.

En una hoja diseñada (anexo 1) se registraron nombre, número de expediente, edad, antecedentes heredofamiliares de cáncer de ovario, mama endometrio y colon, así como los antecedentes personales patológicos, gineco-obstétricos de importancia .De la misma manera se registro 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 variables.

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

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

RESULTADOS.

El grupo de estudio estuvo comprendido por 24 pacientes que reunieron los criterios de inclusión.

El rango de edad de las pacientes estudiadas fue de 15-39 años, con un promedio y desviación estándar de 25 mas menos 6.3 años (Gráfica I)

En relación a los antecedentes heredofamiliares para cáncer de ovario, 1 paciente (4.1 %) tenían antecedentes para cáncer de ovario y 1 (4.1%) para cáncer de colon, en familiares de primer grado.

Con respecto al uso de algún método anticonceptivo 2 (8.3%) pacientes refirieron anticonceptivos orales y 3 pacientes (12.4%) dispositivo intrauterino y otros métodos anticonceptivos en 2 pacientes (8.3%).

MARCADORES TUMORALES.

De los 5 marcadores tumorales que se incluyeron en el estudio el más utilizado fue el CA 125 en 22 (91.6%) pacientes de las cuales 6 (25%) presento un valor por arriba de 35UI/ml .Con respecto al antígeno carcinoembrionario este se encontró con un valor anormal solo en una paciente (4.16%), 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 24 (100%) pacientes, en relación a las características ultrasonográficas, 13 pacientes (54.1%) presentaban un patrón ultrasonográfico sugestivo de benignidad 2 pacientes (8.3%) presentaron un patrón sugestivo de malignidad y en 9 (37.5%) pacientes el resultado ultrasonográfico no fue concluyente.

ABORDAJE Y HALLAZGOS QUIRÚRGICOS.

En cuanto a la vía de abordaje quirúrgico 2 (8.3%) pacientes fueron sometidas a laparoscopia, a 22 (91.6%) pacientes se les realizó laparotomía.

De acuerdo a los hallazgos observados durante la cirugía, las lesiones que se encontraron con mayor frecuencia fueron lesiones quísticas en 14 (58.3%) pacientes en 3(12.5%) pacientes las características observadas correspondieron a endometriomas ,3 (12.5%) pacientes tenían tumores de características sólidas las cuales fueron enviadas a estudio transoperatorio, en 2 (8.3%) pacientes con reporte de benignidad, y en 1 (4.16%) paciente las alteraciones observadas no correspondieron a masa anexial.

RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS.

En 22 pacientes (91.6%) se completo el protocolo histopatológico, de las cuales 9 (38%) casos correspondieron a quistes simples ,2 (8%) a endometriomas, 2 (8%) quistes del cuerpo lúteo, 1(4.1%) quiste tecaluteínico, 3 (13%) teratomas quísticos maduros ,4 (17%) cistoadenomas serosos, 1(4.1%) cistadenofibroma papilar y en 2 (8.3%) pacientes no se encontró reporte de patología. (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, en este grupo los tumores más frecuentes son las neoplasias benignas representando el (83%) de los casos. En nuestra población estudiada sobresale el grupo de 30 a 35 años que abarco el mayor número de pacientes, por lo que debemos tomar en cuenta que a partir de esta edad se observa una declinación gradual en la fertilidad.

La ultrasonografía tiene 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 (37.5%) .

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 histopatológicos, ya que ningún caso de elevación anormal del CA 125 se confirmo por histopatología ,probablemente influenciado por el tipo de pacientes incluidas .

Finalmente las masas anexiales que así lo requieran tendrán que ser sometidas 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 formar

menos adherencias en estas pacientes con deseo reproductivo(4) en el presente estudio esta fue la vía de abordaje que se realizó con menos frecuencia (8.3%),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 la pérdida de expedientes clínicos comprendidos en el periodo de estudio .Así mismo, en un 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 diagnóstico de las masas anexiales en pacientes en edad reproductiva, dado el porcentaje bajo de malignidad de estas , no se deberá solicitar 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 el total de las masas anexiales correspondió a neoplasias benignas.
2. Los quistes simples fueron 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.
4. 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 minoría de los casos.
5. 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cabero L, Cabrillo Tratado de Ginecología y Obstetricia y Medicina de la Reproducción, Tomo 2,1 era edición, Buenos Aires: Panamericana;2012 .p-1622-28.
2. Scott J.R, Beth y Karlan ,Gibbs R.S Danforth Tratado de Ginecología y Obstetricia ,9 a ed.McGraw-Hill ,2010, p 1069-81.
3. Carmona M, Olivencia R, Pérez Herrezuelo I, masa anexial. Diagnostico 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. 2013 ;110 (22-Julio):2014
5. M.Steve Piver ,Oncología Ginecológica; España; 2012 ; Marbán ;2da 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 .2013 . 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 Tumor. Journal of Clinical Oncology. 2012:25 (27 September) 4194-200.

8. Diaz Velazquez MF, Tesis de Posgrado; Secuencia Diagnostico terapéutica de tumores anexiales en pacientes con infertilidad, 2013. Pp18-19

9. Dearking C, Atetti G, McGree M, Waever I, Sommerfield M-KCliby W. How relevant are ACOG and SGO Guidelines for feral of adnexal mass? *Obstetrics and Gynecology* .2007 ;110 (4 October):841-48

10. López J, Hornig A, Molt F, Mariangel P, Avendaño R, Antígeno carcinoembrionario preoperatorio y riesgo de metástasis en el cáncer colorrectal. *Cuad.cir (Valdivia)*; 2012, vol,19,no.1 p.22-26.

11. Tercer consenso Nacional de ovario, Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos de México, *Revista de Investigación clínica*, Vol 66, numero 6, Noviembre-Diciembre 2011 ,p 695-702.

12. Jonathan S. Berek, F.Hacker *Oncología Ginecológica* ,5ta edición ,Philadelphia ; Wolters Kluwer , 2010. P 446-448

ANEXOS

ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de Expediente:

Teléfono

Nombre:-----

Edad:-----

AHF:-----

APP:-----

AGO: Menarca:----- Ritmo:----- Gesta:----- partos:----- cesárea:-----
aborto----- Anticonceptivos orales:-----

Diagnóstico:-----

Marcadores tumorales:

CA 125: ----- DHL:----- AFP:----- HGC:----- ACE:-----

Reporte ultrasonográfico:

Sugestivo de malignidad:-----

Sugestivo de benignidad:-----

Vía de abordaje quirúrgica:

Laparoscopia ()

Laparotomía. ()

Características macroscópicas observadas en el procedimiento quirúrgico:

Benignas-----

Malignas-----

Reporte Histopatológico:

Benigno -----

Borderline-----

Maligno-----

Gráfica No.1 Distribución por edad de masas anexiales en pacientes en edad reproductiva .

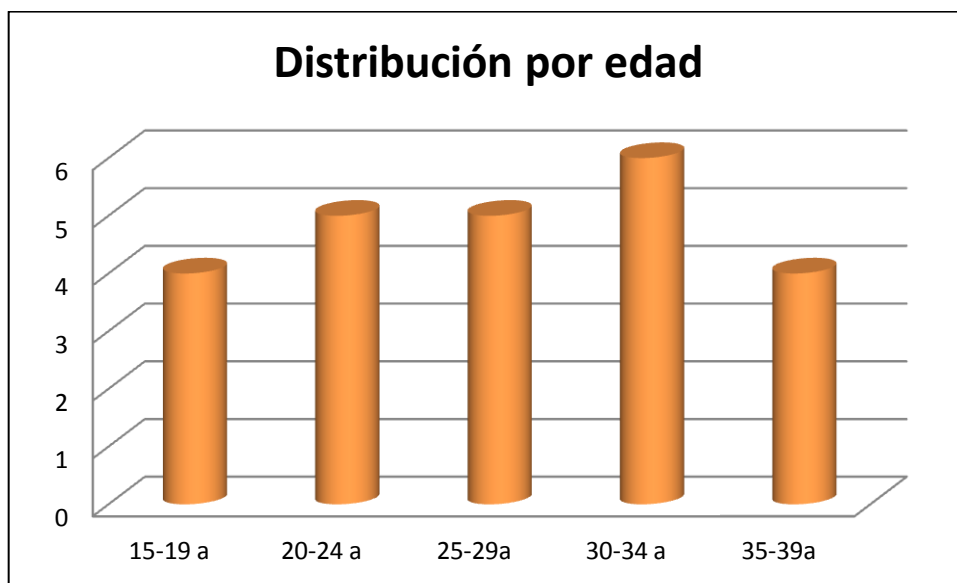


TABLA I Diagnóstico histológico de masas anexiales en pacientes en edad reproductiva.

REPORTE HISTOPATOLÓGICO	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE %
Quistes simples	9	38 %
Cistoadenoma seroso	4	17%
Teratoma quístico maduro	3	13%
Quistes del cuerpo lúteo	2	8%
Endometrioma	2	8%
Quiste Tecaluteínico	1	4%
Cistoadenofibroma papilar	1	4%

Tabla 1. Diagnóstico histopatológico de masas anexiales en pacientes en edad reproductiva.

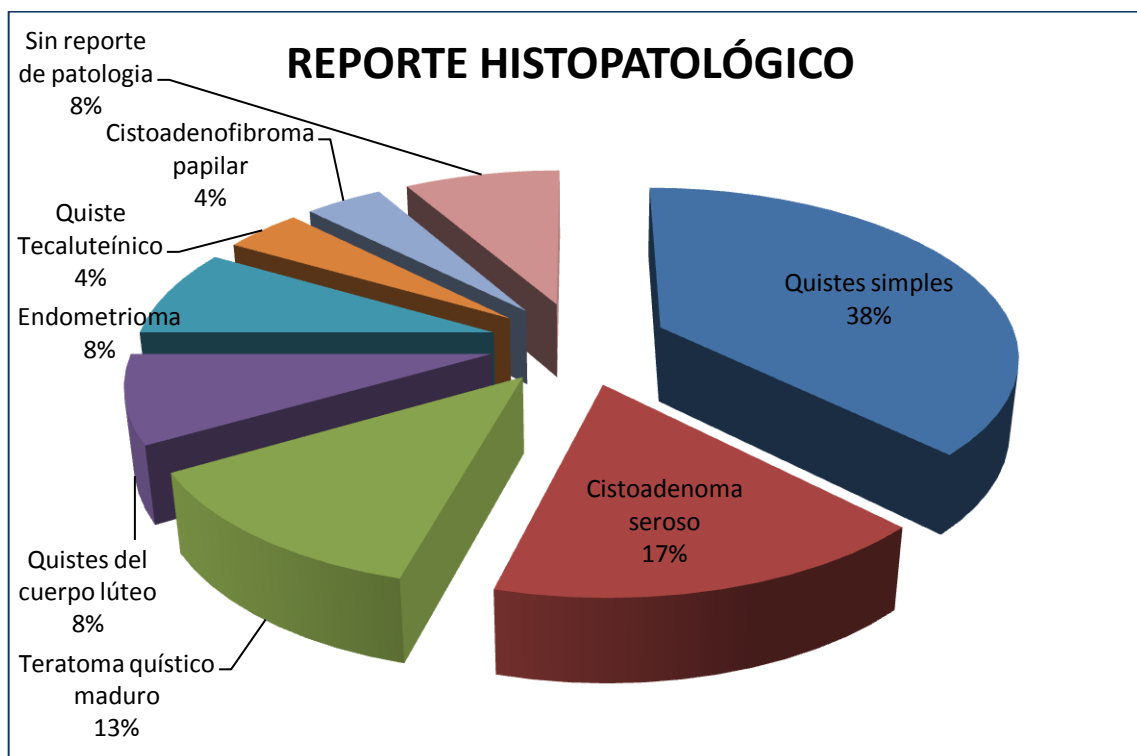


Tabla II .Análisis de correlación entre las concentraciones séricas de algunos marcadores tumorales, hallazgos ultrasonográficos, histológicos y clínicos en pacientes en edad reproductiva con masas anexiales.

	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 histopatológico	0.19	0.36	0.34	0.09	0.62

Coeficiente de correlación de Spearman. En todos los casos el nivel de significancia fue mayor a 0.05.