

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“UTILIDAD DE BIOMARCADORES Y ESCALAS DE RIESGO DE MALIGNIDAD EN  
EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MASAS ANEXIALES Y SU CORRELACIÓN  
HISTOPATOLÓGICA EN EL HOSPITAL INTEGRAL DE LA MUJER DEL ESTADO DE  
SONORA”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y**

**OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**

**DR. ALEJANDRO MACHADO CONTRERAS**

**HERMOSILLO, SONORA, MÉXICO.**

**JULIO 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



Hospital Infantil  
del Estado de Sonora

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

“UTILIDAD DE BIOMARCADORES Y ESCALAS DE RIESGO DE MALIGNIDAD EN  
EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MASAS ANEXIALES Y SU CORRELACIÓN  
HISTOPATOLÓGICA EN EL HOSPITAL INTEGRAL DE LA MUJER DEL ESTADO DE  
SONORA”

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**

**DR. ALEJANDRO MACHADO CONTRERAS**

**DR. JOSE JESÚS CONTRERAS SOTO**  
DIRECTOR GENERAL HIES

**DR. MANUEL ALBERTO CANO RANGEL**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN Y CALIDAD

**DRA. ERIKA FERNANDA RAÑA POHLS**  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD  
DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**DR. FRANCISCO JAVIER SOLORZANO TISCAREÑO**  
DIRECTOR DE TESIS

**HERMOSILLO, SONORA**

**JULIO 2021**

## **AGRADECIMIENTOS**

“Siempre hay que encontrar el tiempo para agradecer a las personas que hacen una diferencia en nuestras vidas”. – Jonh F. Kennedy.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis padres, Juanita y Jesús, a quienes les dedico este trabajo, por todo el apoyo que me han brindado siempre, desde el momento que decidí dedicarme a la medicina, hasta el día de hoy que me encuentro terminando una especialidad.

A mi hermano, Jesús René, por ser un modelo a seguir en la familia, una persona dedicada a la enseñanza e investigación, quien de alguna manera ha contribuido a mis ganas de seguir mejorando y aprendiendo día con día.

A mis amigos, que, a pesar del distanciamiento, siempre me han brindado muestras de cariño y mensajes de apoyo para continuar y terminar mi especialidad.

A mis compañeros residentes, colegas, Andrés, Yacira, Marco, Andrea, Daniela y Paola, y a un excompañero, Félix, quien por razones personales no pudo continuar, les doy gracias por escucharme, aconsejarme, enseñarme, tenerme paciencia, y por todos los momentos de felicidad que pasamos a lo largo de la residencia.

A mi director de tesis, Dr. Francisco Solórzano, por sus enseñanzas académicas y quirúrgicas, por aconsejarme y guiarme para la elaboración de este trabajo, y por despertar en mi, las ganas de seguir aprendiendo y buscar entrar a una subespecialidad.

Al Maestro Mauricio Frías, por sus clases de estadística impartidas a lo largo de la residencia, por su paciencia, por su apoyo con el análisis estadístico de este trabajo, y sobre todo por contribuir en mi, el deseo de seguir aportando a la medicina por medio de la investigación.

Agradezco a todos mis maestros que me acompañaron a lo largo de estos 4 años de especialidad, quienes se encargaron de formarme en el aspecto académico, quirúrgico y sobre todo, humanístico.

Y por ultimo, pero no menos importante, quiero darle las gracias a todo el personal del hospital con quien tuve la oportunidad de trabajar, al personal de limpieza, camilleros, guardias de seguridad, enfermería, laboratorio, rayos x y administrativos, por brindar de sus servicios para hacer mi residencia muy placentera.

<b>ÍNDICE GENERAL</b>	
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>5</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>9</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>20</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>21</b>
<b>HIPÓTESIS DEL TRABAJO</b>	<b>22</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>22</b>
OBJETIVO PRINCIPAL	22
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>23</b>
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN</b>	<b>23</b>
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	23
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	23
<b>TIPO DE MUESTREO</b>	<b>24</b>
TÉCNICA MUESTRAL	24
CÁLCULO DE LA MUESTRA	24
MÉTODO E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	24
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>26</b>
CAPTURA Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	26
ESTRATEGIA DE ANÁLISIS	26
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>26</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>27</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>31</b>
<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b>	<b>32</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>33</b>
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>34</b>

**CUADRO DE GANTT**

**35**

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

**36**

## LISTA DE TABLAS

	<b>PÁGINA</b>
<b>TABLA 1.</b> DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MASAS ANEXIALES	14
<b>TABLA 2.</b> CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LAS NEOPLASIAS OVÁRICAS	17
<b>TABLA 3.</b> ÍNDICE DE RIESGO DE MALIGNIDAD DE JACOBS	19
<b>TABLA 4.</b> DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	25



## LISTA DE CUADROS

	PÁGINA
<b>CUADRO 1.</b> CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS MUJERES CON MASAS ANEXIALES POR ESTATUS MENOPAÚSICO, HIES	27
<b>CUADRO 2.</b> SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE MARCADORES TUMORALES Y ESCALAS DE RIESGO EN MASAS ANEXIALES, HIES	29
<b>CUADRO 3.</b> VALORES DE LOS MARCADORES TUMORALES DE ACUERDO AL ÍNDICE DE ROMA EN MASAS ANEXIALES, HIES	30

## **ABREVIATURAS EMPLEADAS**

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

ACR: American College of Radiology

HE4: human epididymis 4

ROMA: Risk of Ovarian Malignancy Algorithm

CA125: Cancer antigen 125

RMI: Risk of Malignancy Index

IOTA: International Ovarian Tumour Analysis

FDA: Food and Drugs Administration

EPI: Enfermedad pélvica inflamatoria

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

COMEGO: Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia

SMEO: Sociedad Mexicana de Oncología

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

GICOM: Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos de México

CEO: Cáncer epitelial de ovario

BRCA1: Breast Cancer 1

BRCA2: Breast Cancer 2

## RESUMEN

**Introducción:** las masas anexiales son un hallazgo común en la práctica de ginecología, su correcta evaluación diagnóstica es fundamental para un adecuado abordaje quirúrgico. El principal objetivo es la predicción del riesgo de malignidad para cáncer de ovario, para ello, se utilizan marcadores tumorales como el CA 125 y el HE4, y escalas de malignidad como el IRM de Jacobs y el algoritmo ROMA.

**Objetivo:** correlacionar el índice de ROMA con el resultado histopatológico de las pacientes con masas anexiales atendidas en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora en el periodo de enero 2020 – abril 2021.

**Material y métodos:** se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo de carácter transversal, observacional, retrospectivo. Nuestra población de estudio fueron mujeres usuarias del sistema de salud atendidas por una tumoración anexial en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora durante el periodo de enero 2020 - abril del 2021.

**Resultados:** la sensibilidad y especificidad de cada marcador tumoral y escala de riesgo fue: índice de ROMA 100% y 70.8%, IRM de Jacobs 100% y 79.2%, CA 125 100% y 50.0%, HE4 100% y 75.0%.

**Conclusiones:** el algoritmo de ROMA, demostró ser una herramienta útil para discriminar entre benigno y maligno, ya que obtuvo un mejor rendimiento diagnóstico que los marcadores CA 125 y HE4, sin embargo, el índice de riesgo de malignidad de Jacobs, fue la escala de riesgo que presentó un mayor poder discriminatorio para una neoplasia ovárica.

## INTRODUCCIÓN

Las masas anexiales son un hallazgo común en la práctica de ginecología, su correcta evaluación diagnóstica es fundamental para un adecuado abordaje quirúrgico, minimiza la morbilidad de las pacientes que requieren un tratamiento conservador, siempre y cuando sea posible, además de poder valorar si a través de técnicas laparoscópicas se puede evitar intervenciones mayores como una laparotomía que genera mayor morbilidad y finalmente derivar con el especialista si se sospecha de malignidad para su atención oportuna. Los principales objetivos en la evaluación de una masa anexial es el diagnóstico de una condición aguda que requiera de una intervención quirúrgica urgente, y el diagnóstico o exclusión de malignidad, debido a que el cáncer de ovario en México representa la segunda neoplasia ginecológica más letal y la tercera en frecuencia, y una cirugía inicial adecuada es un factor pronóstico en la sobrevida del paciente. Sin embargo, menos de la mitad de estas pacientes son intervenidas inicialmente por ginecólogos oncólogos especializados, lo que en la mayoría de los casos se produce por un inadecuado diagnóstico preoperatorio.

Se estima que un 13-21% de las pacientes con una masa pélvica presentarán una neoplasia ovárica epitelial invasiva (Mora et al., 2018). Los anexos representan los ovarios, las trompas de Falopio y el tejido conectivo circundante, una masa anexial se define como cualquier aumento de volumen en cualquiera de estas estructuras. En los Estados Unidos, en el año 2017, el cáncer de ovario ocupó la cuarta y quinta causa de muertes en los grupos de edad de 40 a 59 años, y de 60 a 79 años, con un total de muertes de 2,748 y 7,741 respectivamente (Siegel et al., 2020). El diagnóstico diferencial de las masas anexiales varía según el sitio anatómico implicado, la edad, el estado reproductivo de la mujer, urgencia quirúrgica y/o sospecha de malignidad.

El diagnóstico de una masa anexial habitualmente se realiza de forma incidental en una visita de rutina al ginecólogo, ya sea por la exploración al tacto bimanual y/o la realización de un ultrasonido. El retraso en la detección oportuna de una masa anexial radica en la ausencia de síntomas, o un cuadro clínico inespecífico, que varía desde un dolor pélvico crónico hasta síntomas gastrointestinales por compresión o afectación a órganos adyacentes de la cavidad abdominal al alcanzar un tamaño significativo.

Es habitual que las pacientes con diagnóstico de una masa anexial, tengan el antecedente de múltiples visitas al médico y tratamientos sin mejoría por la sospecha de otras condiciones médicas. Aunque el examen clínico tiene poca sensibilidad en la detección de tumores ováricos (15-51%) su importancia radica en la oportunidad de interrogar síntomas asociados en la exploración, en la evaluación de la movilidad, nodularidad y la presencia de ascitis o fondos de saco vaginal abombados (NCCN Ovarian Cancer, 2021). Durante la edad reproductiva la mayoría de las masas anexiales son de etiología benigna, corresponden a quistes funcionales relacionados con el ciclo menstrual o las hormonas reproductivas, donde la vigilancia y el manejo conservador parece ser la opción más adecuada, sin embargo conforme se incrementa la edad, y se acerca la menopausia se incrementa el riesgo de padecer cáncer de las trompas de Falopio y de ovario, por lo que ante la sospecha el ginecólogo está obligado a emplear las herramientas disponibles para descartar malignidad.

Dentro de las pruebas diagnósticas que dispone el ginecólogo para el abordaje de las masas anexiales se encuentran el ultrasonido en el que se prefiere el abordaje vía endovaginal. El ultrasonido endovaginal se considera el método de elección para caracterizar las masas anexiales, los hallazgos ecográficos que deberían aumentar el nivel de preocupación del médico con respecto a la malignidad incluyen un tamaño de quiste

mayor de 10 cm, componentes papilares o sólidos, irregularidad, presencia de ascitis y flujo Doppler de color alto (Pandharipande et al., 2017).

Existen diversos sistemas de puntuación o scores que pretenden objetivar y hacer posible la reproducción interobservador de la valoración de las lesiones ováricas y que ecografistas menos expertos consigan una mayor precisión diagnóstica. De estos, el RMI (Risk of Malignancy Index) desarrollado por Jacobs y colaboradores en 1990, es probablemente el más usado, dado que no es necesaria una gran experiencia para detectar las características ecográficas que deben ser puntuadas. Este índice se calcula por un algoritmo basado en tres variables, el puntaje ecográfico, el estado menopáusico de la paciente y nivel del biomarcador CA125, de forma que un valor  $\geq 200$  es sugestivo de malignidad (Jacobs et al., 1990). Existe otro sistema de puntuación, conocido como las reglas ecográficas, propuestas por el grupo International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) en el 2008, consistentes en valorar la existencia o ausencia de determinadas características típicas de las lesiones benignas y malignas, la aplicación de estas reglas podría ofrecer a ecografistas con poca experiencia una buena precisión diagnóstica, además de ser un método de aplicación sencilla en la práctica clínica. Sin embargo, una importante limitación de este sistema es el alto porcentaje de lesiones (alrededor del 25%) en las que estas reglas no son aplicables, debido a que no todas las lesiones presentan características claramente predictivas de benignidad o malignidad (Mora et al., 2018).

Otros métodos de imagen incluyen la resonancia magnética y la tomografía computada, sin embargo, no han demostrado ser más efectivas en la caracterización de las masas anexiales, se prefiere a la primera en las masas anexiales durante el embarazo en la que el útero grávido limita la visualización de la lesión, y la segunda se prefiere en sospecha de malignidad en busca de metástasis a distancia (Atri et al., 2019).

Otra herramienta diagnóstica que tiene el ginecólogo para el abordaje de estudio de las masas anexiales son los marcadores tumorales, que, junto con los métodos de imagen, aumentan su sensibilidad y especificidad en la predicción de una neoplasia de ovario. El marcador tumoral clásicamente empleado en el diagnóstico de las masas anexiales ha sido el CA 125, su valor es limitado al encontrarse elevado en menos de la mitad de las neoplasias ováricas en estadios tempranos, no ser expresado en un 20% de los tumores epiteliales de ovario y estar aumentado en enfermedades ginecológicas benignas en mujeres pre y pos menopaúsicas, por lo que su uso sistemático no aporta mejor información clínica que la ecografía realizada por expertos (Mora et al., 2018).

El nuevo biomarcador que ha demostrado mejores resultados ha sido el HE4, secretado entre otros tejidos, por el aparato genital femenino y sobre-expresado en cánceres ováricos serosos y endometrioides. Esta elevado en más del 80% de las neoplasias epiteliales ováricas, menos frecuentemente que el CA 125 en enfermedad benigna en mujeres pre menopaúsicas, y se aumenta en más del 50% de los tumores que no expresan CA125 (Mora et al., 2018).

De lo expuesto anteriormente, surge la necesidad de disponer de las mejores herramientas para el abordaje diagnóstico de las masas anexiales, debido a que con los hallazgos ultrasonográficos no siempre es posible clasificar a una lesión como benigna o maligna, y que el marcador tumoral CA125 se puede elevar en enfermedades benignas de la mujer, y por otro lado, estar en rangos normales en estadios tempranos del cáncer de ovario, es por eso que el presente estudio busca evaluar la utilidad del biomarcador, la proteína epididimal humana 4 (HE4), para el cálculo del índice de ROMA en las pacientes de nuestro medio en busca de mejorar la predicción de riesgo de malignidad de las masas anexiales previo a su intervención quirúrgica.

## ANTECEDENTES

Desde 1990, los médicos ginecólogos se enfrentaban con el dilema del abordaje de las masas anexiales, se realizaban estudios para establecer criterios clínicos, radiológicos y bioquímicos que permitieran clasificar las lesiones benignas de las malignas, para decidir que pacientes eran candidatas a tratamiento quirúrgico, y en caso de someterse a una cirugía establecer que lesiones podían abordarse por vía laparoscópica en lugar de una laparotomía.

En esa misma década, Jacobs y colaboradores, publicaron el RMI (Risk of Malignancy Index), en el que incorporó parámetros ecográficos (multilocularidad, áreas sólidas, bilateralidad, ascitis y metástasis intraabdominales), el estado menopaúsico de la paciente, y el nivel del marcador tumoral CA125, estos valores son introducidos en la ecuación, de forma que un valor  $\geq 200$  es sugestivo de malignidad, y permitía derivar a pacientes con el especialista previo al evento quirúrgico. Como resultado, una mayor proporción de pacientes con cáncer de ovario se sometió a una estadificación y citorreducción óptima, lo que se reflejó en una mejora en el pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario (Jacobs et al., 1999).

En 1994, J.P. Curtin, publicó un algoritmo sobre el manejo de masas anexiales en mujeres posmenopáusicas, donde las que contaban con un examen ginecológico, citología cervicovaginal y valor de CA 125 dentro de lo normal, y la masa anexial fuera un quiste simple unilateral, mayor de 3-5 cm, eran candidatas a un abordaje laparoscópico cuidando no romper la cápsula del quiste. En caso de que tuvieran alguna alteración en los criterios, se prefería un abordaje vía laparotomía, para estadificar en caso de malignidad (Curtin, 1994). En 1997, se publicaron estudios sobre la flujometría Doppler en la caracterización de las masas anexiales para ayudar a diferenciar los tumores ováricos



benignos de los malignos. Los vasos asociados a las neoplasias malignas se caracterizan por su ubicación central, disminución de la media muscular y aumento del flujo diastólico en comparación con los vasos de los tumores de ovario benignos (DePriest, 1997).

En el 2008, se publicó un estudio multicéntrico por el grupo IOTA (International Ovarian Tumour Analysis) donde se propuso las denominadas reglas simples ecográficas, consistentes en valorar la existencia o ausencia de determinadas características típicas de las lesiones benignas y malignas. Estas reglas se aplicaron al 76% de los 1,233 tumores, con sensibilidad del 93%, especificidad del 90%, valor predictivo positivo del 80% y valor predictivo negativo del 97%, mientras que 24% de los tumores no pudieron ser clasificadas con ellas. Las reglas funcionaron bastante bien para endometriomas, quistes dermoides, quistes simples y neoplasias malignas invasivas avanzadas, pero funcionaron menos para hidrosalpinx, quistes peritoneales, abscesos, fibromas, tumores benignos raros, tumores borderline en estadio I y neoplasias malignas invasivas primarias en estadio I (Timmerman et al., 2008).

Por tal motivo, para dotar de la mayor objetividad posible a los modelos predictivos ultrasonográficos se han desarrollado algoritmos que incluyen únicamente el uso de marcadores tumorales para realizar el triaje de las lesiones anexiales, como el ROMA o el OVA-1. El marcador tumoral clásicamente empleado en el diagnóstico de las masas anexiales ha sido el CA125. Es un determinante antigénico definido por anticuerpo IgG monoclonal, se encuentra asociado con una glicoproteína de alto peso molecular de 220 kDa, que se expresa en el epitelio celómico durante el desarrollo embrionario fetal; este epitelio se alinea en las cavidades corporales y envuelve los ovarios. Es el marcador tumoral más utilizado en ginecología oncológica para el diagnóstico y seguimiento del

cáncer epitelial de ovario y se detecta hasta el 80%, especialmente en el tipo no mucinoso (Van Gorp et al., 2011).

Los niveles de CA125 correlacionan con la etapa clínica de la enfermedad y el tamaño del tumor, su sensibilidad es del 85% y su especificidad es del 68%. También se eleva en otras neoplasias no ginecológicas como el cáncer de páncreas, estómago, colon y mama. Varias situaciones benignas como la menstruación, embarazo, quiste ovárico, enfermedad inflamatoria pélvica, endometriosis y cirrosis hepática pueden causar elevación de este marcador por estimulación de la superficie serosa, pero, generalmente los niveles no superan las 200 U/mL (ACOG, 2016).

En el 2008, se publicó un artículo sobre el uso de nuevos biomarcadores tumorales para el diagnóstico de cáncer de ovario en pacientes con masas pélvicas, donde el antígeno HE4 demostró aumentar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de cáncer de ovario cuando se combina con el marcador tumoral CA125 (Moore et al., 2008). La proteína humana epididimal 4 (HE4) es un nuevo biomarcador que ha sido evaluado para el diagnóstico de tumores de ovario malignos. El ensayo de la proteína del epidídimo humano 4 (HE4) fue aprobado por la FDA en 2008 para el seguimiento de la enfermedad recurrente o progresiva en paciente con cáncer de ovario epitelial. Es un antígeno derivado de la proteína del epidídimo humano, un producto del gen WFDC2 que se sobreexpresa en pacientes con carcinoma de ovario seroso y endometrioide. El rango de referencia de laboratorio es  $\leq 140$  pM, este valor representa el percentil 95 superior para mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, este valor puede verse afectado por el embarazo y la edad (Goff et al., 2017).

En el 2009, Moore propone un nuevo algoritmo, ROMA, en el que asocia los niveles de HE4 y CA125 según el estado menopáusico, definido por falta de menstruación o

signos clínicos de menopausia durante 6 meses. Cuando se comparó ROMA, HE4 y CA125, ROMA fue más sensible (ROMA 86%; HE4 80%; CA125 84%), y el HE4 fue más específico (ROMA 84%; HE4 94%; CA125 78%), sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Moore et al., 2009).

## MARCO TEÓRICO

Una masa o tumoración anexial se define como una estructura aumentada de tamaño en los anexos uterinos, que puede ser palpada en el examen bimanual o visualizada por métodos de imagen. Son un hallazgo común en mujeres en edad reproductiva y frecuentemente son, para el médico tratante, un desafío diagnóstico y terapéutico, debido a que la mayoría representa una entidad benigna o no maligna que no necesariamente requiere manejo quirúrgico inmediato. Anatómicamente, los anexos uterinos comprenden a los ovarios, trompas de Falopio, ligamento redondo y las estructuras que se encuentran en el interior de ligamento ancho que se formaron a partir de restos embrionarios (Bennett, 2016).

Un marcador tumoral es toda aquella sustancia producida por las células tumorales o por el propio organismo en respuesta al tumor, cuya presencia puede ser detectada en el suero o en otros líquidos biológicos y que refleja el crecimiento o actividad tumoral y permite conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno (Hermida et al., 2016).

El marcador tumoral clásicamente empleado en el diagnóstico de las masas anexiales ha sido el CA 125. Fue originariamente identificado como una glicoproteína de alto peso molecular, entre 200 a 2000 kDa, y reconocido por el anticuerpo monoclonal OC125. Este anticuerpo fue producido inmunizando ratas con una línea celular designada como OVCA433 y que procedía de un Cistoadenocarcinoma seroso humano. Su límite superior es de 35 U/ml en pacientes pre y pos menopaúsicas. Sin embargo, esta medida no es muy sensible en las fases tempranas del cáncer de ovario (solo se informó que está elevada en el 23 al 50% de los casos en estadio I) (Hellström, 2003). Además, pueden observarse niveles elevados de CA125 en suero en otras condiciones fisiológicas o

patológicas. En un estudio clínico desarrollado por Teh y colaboradores, donde evaluaron la sensibilidad y especificidad del CA 125 y el HE4 para detectar malignidad en masas pélvicas previo a su intervención quirúrgica, el CA 125 resultó ser más sensible (88.9% vs 51.9%,  $p=0.006$ ) pero menos específico (56.9% vs 95.1%,  $p=0.001$ ) que el HE4 (Teh et al., 2018).

El nuevo biomarcador que ha demostrado mejores resultados ha sido el HE4, secretado, entre otros tejidos, por el aparato genital femenino y sobreexpresado en cáncer ováricos serosos y endometrioides. Esta elevado en más del 80% de las neoplasias epiteliales ováricas y menos frecuentemente que el CA125 en enfermedad benigna en mujeres pre menopáusicas. Además, aumenta en más del 50% de los tumores que no expresan CA125, con lo que la suma de HE4 a CA125 permite la detección de neoplasias en pacientes con tumores que no expresan CA125, lo que aumenta la sensibilidad para la determinación del riesgo de malignidad de una masa anexial (Rauh-Hain et al., 2016).

Fue descubierta por Kirchhoff y colaboradores en 1991 y pertenece a la familia de proteínas con un core 4-disulfuro, las cuales funcionan como inhibidores de proteasas. En 1999, el gen de la proteína HE4, denominado WFDC2, fue encontrado sobreexpresado en el cáncer de ovario, principalmente en los carcinomas serosos (93%) y endometrioides (100%), 50% de los tumores de células clara pero no en los mucinosos. Se consideran normales concentraciones menores de 100-150 pmol/L, la insuficiencia renal es la principal causa de falsos positivos, pudiendo alcanzar concentraciones de hasta 10 veces el límite superior de la normalidad (Drapkin et al., 2005). En el 2008, la FDA aprobó el uso de HE4 como marcador para monitorizar la recidiva o progresión del carcinoma epitelial de ovario. La Oncoguía SEGO de Cáncer epitelial de ovario 2014 (SEGO,2014) la incluye

como marcador en el diagnóstico de dicha patología, sobre todo remarcando su utilidad en el diagnóstico diferencial con tumores ováricos benignos.

En un estudio clínico realizado por Al Musalhi y colaboradores, donde evaluaron la utilidad del HE4, CA 125 y otras escalas de riesgo como el algoritmo ROMA y el IRM de Jacobs para el abordaje de masas pélvicas, se encontró una especificidad del 90% para el HE4 en la población general, 93% en mujeres premenopáusicas, 75% en mujeres posmenopáusicas, y se observó una mejora en la especificidad en posmenopáusicas cuando el punto de corte se incrementó a 140 pmol/L (Al Musalhi et al., 2016).

En Estados Unidos, se estima que existe un riesgo del 5 al 10% de por vida para las mujeres de someterse a una cirugía por sospecha de una neoplasia de ovario (ACOG,2016). Se sabe que el 13-21% de las mujeres con una masa anexial que se someten a cirugía presentarán una neoplasia maligna y que estas cifras se incrementan después de los 50 años (Moore et al., 2010).

En el 2007, en un estudio realizado en el Hospital General de México, en el servicio de Oncología, para conocer la incidencia de neoplasias malignas en pacientes con diagnóstico de tumor anexial sugestivo de malignidad, concluyeron que el 83% de los casos correspondieron a patología benigna, con una mayor incidencia de neoplasia benigna, siendo el Cistoadenoma seroso el más frecuente; 17% de los casos correspondieron a patología maligna, de los cuales el Cistoadenocarcinoma seroso fue el más frecuente; 53.5% de los casos de neoplasias malignas fueron estadificadas quirúrgicamente según la FIGO en estadio I, con un excelente pronóstico, lo que justifica que pacientes con sospecha suficientemente documentada de neoplasia ovárica maligna sean manejadas integralmente en centros oncológicos (Aboites et al., 2007). Es importante tomar en cuenta que las masas anexiales son la cuarta causa de ingreso

hospitalario, una de cada 10 pacientes presentará una neoplasia ovárica en su vida, 270 mil pacientes son sometidas a tratamiento quirúrgico anualmente, aparecen sobre todo en edad reproductiva. Como ya se ha mencionado antes, su relevancia clínica es descartar un cáncer de ovario.

El cáncer de ovario se encuentra entre las neoplasias más frecuentes de la mujer, según el GLOBOCAN 2018, se registraron 295,414 nuevos casos y 184,799 defunciones, ocupando el octavo lugar en incidencia con 3.4% y octavo lugar en mortalidad con 4.4%, entre los 10 cánceres más comunes en la mujer (Bray et al., 2018).

En México, el cáncer de ovario representa 5.3% de los diagnósticos de cáncer en todos los grupos de edad y 21% de los cánceres ginecológicos. En 2004 se registraron 473,417 defunciones, de las que los tumores malignos fueron la tercera causa de muerte con 31,443 decesos; 4.6% de las defunciones del total de la población femenina fue por cáncer de ovario (Rivas et al., 2011).

En un estudio realizado en México, donde se analizó la mortalidad por cáncer de ovario por grupo de edad en un periodo de 2000-2014, para determinar las tendencias de mortalidad, la tasa de mortalidad por cáncer de ovario estandarizada por edad con la población mundial por 100,000 mujeres se incrementó de 3.3 a 4.1, con un porcentaje de cambio de 24.2% y un cambio anual medio de 0.043, IC 95%= 0.32-0.55 (Sánchez, 2018).

En Estados Unidos, según la estadística por cáncer, para el año 2020, se esperan un total de 21,750 nuevos casos y 13,940 defunciones, representando el 5% de mortalidad (Siegel et al., 2020).

La etiología de una masa anexial esta en relación de la edad, el estado reproductivo y la zona anatómica afectada. Los principales objetivos de la evaluación son descartar una urgencia quirúrgica y/o neoplasia. La localización anatómica de la masa anexial ayuda a

distinguir entre los diagnósticos diferenciales, la gran mayoría corresponden a masas ováricas (ACOG, 2016).

Las masas anexiales se pueden dividir en benignas y malignas, y según su origen anatómico en: ováricas, tubáricas, extraováricas o extratubáricas y no ginecológicas ((Rauh-Hain et al., 2016). (Tabla no.1)

Dentro de las masas ováricas benignas se incluyen: quiste funcional o fisiológico, quiste del cuerpo lúteo, luteoma del embarazo, quiste tecaluteínico, ovario poliquístico, endometrioma, cistoadenoma seroso, teratoma maduro o quiste dermoide y un tumor del estroma de los cordones sexuales benigno. Dentro de las masas ováricas malignas se incluyen: carcinoma epitelial, neoplasia epitelial limítrofe, tumor de células germinales maligno y un tumor del estroma de los cordones sexuales maligno (Rauh-Hain et al., 2016).

Dentro de la patología tubárica de etiología benigna encontramos al embarazo ectópico y al hidrosalpinx; y de etiología maligna al carcinoma epitelial de trompa y a la neoplasia intraepitelial tubaria serosa. Es importante considerar las estructuras no ginecológicas que se encuentran en la pelvis como la vejiga, uréter, recto, colon, intestino delgado, peritoneo, epiplón, vasos sanguíneos y nervios de la pelvis. Una tumoración o masa anexial puede ser de origen congénito, funcional, hemorrágico, neoplásico, obstructivo o inflamatorio (Rauh-Hain et al., 2016).

Según la edad y su estado reproductivo podemos encontrar diferentes etiologías de la masa anexial, entre la menarca y los 18 años, una disfunción ovulatoria es común debido a un eje hipotálamo hipófisis ovario inmaduro, los ovarios suelen contener múltiples folículos en los diferentes estadios de desarrollo e incluyen quistes uniloculares y quistes



hemorrágicos, los cuales se resuelven de forma espontánea y clínicamente son insignificantes (ACOG, 2016).

**Tabla 1. Diagnóstico diferencial de masas anexiales**

Ginecológico: Ovario	Ginecológico: Tubario	Ginecológico: extraovárico y extratubario	No ginecológico
<b>Benigno</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quiste funcional</li> <li>- Luteoma</li> <li>- Quiste tecaluteínico</li> <li>- Ovario poliquístico</li> <li>- Endometrioma</li> <li>- Cistoadenoma</li> <li>- Tumor de células germinales benigno</li> <li>- Tumor de los cordones sexuales benigno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Embarazo ectópico</li> <li>- Hidrosalpinx</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quiste paratubario</li> <li>- Quiste paraovárico</li> <li>- Leiomioma uterino</li> <li>- Absceso tuboovárico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Constipación</li> <li>- Absceso apendicular</li> <li>- Absceso diverticular</li> <li>- Divertículo vesical</li> <li>- Divertículo uretral</li> <li>- Riñón pélvico</li> <li>- Quiste peritoneal</li> </ul>
<b>Maligno o límiterofe:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma epitelial</li> <li>- Neoplasia epitelial límiterofe</li> <li>- Tumor maligno de las células germinales</li> <li>- Tumor maligno de los cordones sexuales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma epitelial</li> <li>- Neoplasia intraepitelial tubaria serosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma endometrial metastásico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neoplasia apendicular</li> <li>- Neoplasia intestinal</li> <li>- Metástasis (mama, colon, linfoma)</li> <li>- Sarcoma retroperitoneal</li> </ul>

*Recuperado y modificado: RAUH-HAIN, J. A., MELAMED, A., BUSKWOFIE, A., & SCHORGE, J. O. (2016). Adnexal Mass in the Postmenopausal Patient. Clinical Obstetrics and Gynecology, 58(1), 53–65.*

El cáncer de ovario es la neoplasia ginecológica maligna más común en pacientes  $\leq 25$  años, y los tumores de células germinales son la histología más común. Los tumores de células germinales componen entre la mitad y dos tercios de las neoplasias de ovario en pacientes de hasta 18 años de edad en comparación con el 20% de las neoplasias de ovario en pacientes adultos. En pacientes menores de 9 años, aproximadamente el 80% de las neoplasias de ovario son malignas. Las neoplasias epiteliales son raras en el grupo de edad prepuberal (You et al., 2005).

En mujeres premenopáusicas las masas anexiales son estimuladas por las hormonas reproductivas del ciclo menstrual, estas incluyen quistes fisiológicos, endometriomas y leiomiomas. Dentro de las neoplasias benignas incluyen teratomas y

cistoadenomas. El luteoma es una masa ovárica no neoplásica asociada con el embarazo; es esencialmente un cuerpo lúteo que es sólido en lugar de quístico. En ocasiones se confunde con una neoplasia en un examen clínico, macroscópico o microscópico. Los luteomas involucionan espontáneamente después del parto o se tratan adecuadamente con un abordaje quirúrgico conservador, el diagnóstico debe sospecharse en presencia de una masa anexial sólida e hirsutismo o virilización materna (Bennett, 2016).

Un endometrioma es una causa benigna de una masa anexial que surge del crecimiento ectópico del tejido endometrial, a menudo se quejan de dolor pélvico, dismenorrea y dispareunia. Aparece como una masa quística unilocular o multilocular en la ecografía, que por lo general contiene ecos internos, en forma de “vidrio esmerilado”. El líquido de color chocolate, o sangre vieja contenida en el quiste, tiene una apariencia clásica (Bennett, 2016).

Los leiomiomas (fibromas) son una neoplasia benigna de origen del músculo liso, que generalmente surge del útero, pero también se puede encontrar en el ligamento ancho. La mayoría de los pacientes sintomáticos tienen entre 30 y 40 años. Dependiendo del tamaño y la ubicación, suelen presentar quejas de presión pélvica, dolor, sangrado menstrual abundante y/o dismenorrea (Bennett, 2016).

Los cistoadenomas serosos y mucinosos se encuentra entre las neoplasias benignas de ovario más frecuentes. Son de paredes delgadas, uni o multiloculares y varían en tamaño de 5 a <20 cm. La incidencia de neoplasias malignas de ovario en pacientes de este grupo de edad con una masa anexial varía del 6 al 11% (Kinkel et al., 2005). La mayoría de las neoplasias ováricas primarias son parcialmente quísticas y se derivan de células epiteliales, aunque también pueden surgir de otros tipos de células, como las células germinales, el estroma del cordón sexual y las células mixtas. Los tumores de

células germinales son el segundo tipo más común de neoplasias de ovario en mujeres de 30 años, pero se vuelven poco frecuentes después de esta edad.

En las mujeres posmenopáusicas, la gran mayoría de las masas anexiales quísticas son benignas, pero la incidencia de cáncer de ovario se incrementa con la edad; al menos 30% de las masas ováricas en pacientes >50% son neoplasias malignas (Kinkel et al., 2005). Las masas anexiales malignas incluyen lesiones de origen ovárico o tubárico primario o las lesiones metastásicas de otras neoplasias malignas primarias (endometrio, mama o tracto gastrointestinal).

Las neoplasias ováricas se dividen según su extirpe celular en: tumores originados del epitelio, de las células germinales, del estroma de los cordones sexuales y otros (Arteaga et al., 2010) (Tabla no.2).

El carcinoma epitelial es el tipo histológico más común de cáncer de ovario, trompas de Falopio y peritoneo, y representa el 90% de todos los canceres en estos sitios. El carcinoma de ovario se conoce tradicionalmente como una entidad única, pero consiste en un grupo heterogéneo de neoplasias con múltiples subtipos histológicos. Según la histopatología, la inmunohistoquímica y el análisis genético molecular, los cinco subtipos principales de carcinomas epiteliales de ovario, trompas de Falopio y peritoneales y sus proporcionales relativas son: carcinoma seroso de alto grado (70-80%); carcinoma endometriode (10%); carcinoma de células claras (10%); carcinoma mucinoso (3%) y carcinoma seroso de bajo grado (<5%) (Gallardo et al., 2011).

El cáncer epitelial de ovario es una neoplasia en la que cerca de 80% de los casos responde al tratamiento primario, presentando alta frecuencia de recaída (entre 60-70% de los pacientes), esto debido a que aproximadamente 75% de los casos se diagnóstica en estadios III y IV, favorecido por sintomatología poco específica y falta de estudios de

tamizaje, factores que dificultan el diagnóstico oportuno. La supervivencia global del CEO se incrementó de 37% (1975-1977) a 46% (1996-2004), debido a cirugía y quimioterapia más efectivas (Gallardo et al., 2011).

<b>Tabla 2. Clasificación histopatológica de las neoplasias ováricas</b>	
<b>Tumores epiteliales</b>	<b>Tumores de células germinales</b>
Cistadenocarcinoma seroso Cistadenocarcinoma mucinoso Células claras Carcinoma indiferenciado Carcinoma endometroide Tumor de Brenner No clasificables	Disgerminoma De senos endodérmicos Carcinoma embrionario Coriocarcinoma Teratoma Mixtos
<b>Del estroma del cordón sexual</b>	<b>Otros</b>
Tumores de células de Sertoli-Leydig De células de la granulosa Ginandroblastoma Androblastoma No clasificables	De células lipídicas Metastáticos No clasificables

Recuperado de: Arteaga AC, y col. Cáncer de ovario: diagnóstico y tratamiento. Ginecol Obstet Mex. 2010;78(4):415-35.

El cuadro clínico de las masas anexiales es muy inespecífico, la gran mayoría son asintomáticas, y el diagnóstico se realiza de forma incidental en una consulta de rutina durante la exploración ginecológica o mediante un ultrasonido endovaginal. Sin embargo, en algunos casos puede haber un dolor pélvico insidioso o síntomas de presión. Las masas benignas y malignas pueden provocar torsión de los anexos, que se presentan con dolor pélvico agudo, a menudo acompañado de náuseas y vómito. La gran mayoría de las pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario, incluso en una etapa temprana, experimentan síntomas inespecíficos antes del diagnóstico, como aumento del perímetro abdominal, distensión abdominal, fatiga, dolor abdominal o pélvico, síntomas urinarios, y síntomas gastrointestinales como dispepsia y/o cambios en las evacuaciones. El dolor y

la distensión abdominal acompañado en ocasiones de disnea, pueden representar el síndrome de Meigs, una condición benigna definida por la presencia de un fibroma ovárico, ascitis y derrame pleural (Gallardo et al., 2011).

Para el abordaje diagnóstico de las masas anexiales se dispone de métodos de imagen y marcadores tumorales, no existe un tamizaje universalmente aceptado para el cáncer de ovario, ya que la sensibilidad y especificidad de los estudios es baja. Se considera que los mejores métodos de diagnóstico son el ultrasonido transvaginal y la determinación de CA 125 (ACOG, 2016).

El Colegio Americano de Radiólogos, reporta que el ultrasonido abdominal tiene un valor de 7 como prueba adecuada para diagnóstico de tumores abdomino-pélvicos siendo el valor máximo o calificación máxima de 9 (ACR, 2008). Su objetivo fundamental debe ser realizar su clasificación o triaje para establecer su riesgo de malignidad, lo que puede realizarse de forma subjetiva o mediante sistemas objetivos. El término “pattern recognition” fue introducido por Valentin en 1999 para referirse a la capacidad de un ecografista de establecer un diagnóstico específico o la probabilidad de benignidad o malignidad de una lesión ovárica con la simple valoración subjetiva de sus características ecográficas, tiene una sensibilidad de 88-98% y especificidad de 89-96% (Valentin et al., 2001).

En el 2008, el grupo International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) propuso las denominadas simple rules, consistentes en valorar la existencia o ausencia de determinadas características típicas de las lesiones benignas y malignas, con una sensibilidad de 93-95% y especificidad de 90-91%. En 1990, Jacobs y colaboradores, desarrollaron el algoritmo de Risk of Malignancy Index (RMI), en el que se incluye un score ecográfico, el estado menopaúsico y valores preoperatorios del CA 125, de acuerdo con

la siguiente ecuación:  $IRM = U \times M \times CA\ 125$  (Arteaga et al, 2010). En la Tabla no.2 se observa el puntaje asignado a cada parámetro.

<b>Tabla 3 Índice de Riesgo de Malignidad de Jacobs</b>		
<b>Parámetro</b>	<b>Variable</b>	<b>Puntos</b>
Estado menopáusico	Premenopausia	1
Hallazgos ecográficos sugerentes de malignidad: 1. Quistes multiloculados 2. Evidencia de áreas solidas 3. Ascitis 4. Lesiones bilaterales 5. Evidencia de metástasis	Posmenopausia	3
	Ninguno	0
	1	1
	> 2	3
CA 125	U/mL	Valor absoluto

Recuperado y modificado de: Arteaga AC, y col. Cáncer de ovario: diagnóstico y tratamiento. Ginecol Obstet Mex. 2010;78(4):415-35.

Para mejorar la sensibilidad y especificidad de ambos marcadores, Moore y Colaboradores propusieron el uso de un algoritmo, el ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), que combina los niveles de HE4, CA125 y el estado pre menopáusico o posmenopáusico de la mujer con masa pélvica y cuyo objetivo es predecir la posibilidad de que esta sea maligna. De esta forma, el índice de ROMA presenta una mayor sensibilidad que el CA 125 y puede ayudar para la detección del 20% de los cánceres epiteliales de ovario que no expresan CA125 (Moore et al., 2009).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hallazgo de una masa anexial en la mujer es un problema clínico común al que se enfrenta el ginecólogo en su práctica diaria, su correcta evaluación diagnóstica es fundamental para un adecuado abordaje quirúrgico. Representa una causa común de referencia de pacientes a centros especializados ante la sospecha de un cáncer de ovario.

El cáncer de ovario es un problema de salud pública, constituye el 4% de todas las neoplasias, lo que representa el tercer lugar en frecuencia en las mujeres, después del cáncer de cérvix y de mama, pero el segundo como causa de muerte (3.4 x 100,000), en cáncer ginecológico. Este padecimiento se presenta en mujeres peri menopaúsicas, y la distribución más frecuente es entre los 45 y los 69 años. Se calcula que del 1 al 2% de las mujeres desarrollarán cáncer de ovario a lo largo de su vida. La tasa de incidencia más elevada se encuentra en países industrializados: Estados Unidos, países de Europa, Australia y Nueva Zelanda. En México, entre 2000 y 2014, murieron 25,047 mujeres por cáncer de ovario, la tasa de mortalidad ajustada por edad con la población mundial por 100,000 mujeres se incrementó de 3.3 a 4.1. Los estados que presentaron mayores tasas de mortalidad fueron Chihuahua, Baja California Sur, Colima, Quintana Roo, Zacatecas, Sonora, Coahuila, Aguascalientes y Querétaro. Dado que el pronóstico y sobrevida de las pacientes esta en estrecha relación con el estadio de la enfermedad, resulta de suma importancia emplear las herramientas necesarias para el abordaje diagnóstico de las masas anexiales y descartar malignidad. En base a lo descrito previamente surge la siguiente pregunta de investigación. ¿Es aplicable el índice de ROMA para descartar malignidad en el abordaje de estudio de las masas anexiales en las pacientes del Hospital integral de la Mujer del Estado de Sonora?

## **JUSTIFICACIÓN**

Las masas anexiales constituyen un problema común en la práctica diaria del Ginecólogo, y representan todo un reto para llegar al diagnóstico, y ofrecer un tratamiento adecuado. El principal objetivo en su abordaje es descartar una afección aguda y/o descartar un proceso neoplásico. No existe un tamizaje universalmente aceptado para las masas anexiales para descartar malignidad debido a que ninguna prueba ha demostrado ser lo suficientemente sensible y específica, y en ocasiones pueden verse afectados por las condiciones de la paciente. Dado que el Cáncer de ovario representa una de las neoplasias ginecológicas más frecuentes, con elevada mortalidad principalmente en relación con el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, la elaboración de este protocolo de investigación tiene como finalidad conocer la utilidad del nuevo biomarcador tumoral HE4 en el abordaje diagnóstico de las masas anexiales en nuestra población sonoreense, y su correlación histopatológica, en busca de integrar este biomarcador en los estudios de laboratorio de nuestro hospital, no tener que subrogarlo por fuera y así mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico.



## **HIPÓTESIS DEL TRABAJO**

El índice de ROMA, aplicado a las pacientes de nuestro hospital, presenta una mayor capacidad diagnóstica que el marcador CA 125, para descartar malignidad de las masas anexiales previo a su intervención quirúrgica, principalmente en pacientes postmenopáusicas.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Correlacionar el índice de ROMA con el resultado histopatológico de las pacientes con masas anexiales atendidas en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora en el periodo de enero 2020 – abril 2021.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Analizar los resultados obtenidos en la evaluación de los biomarcadores HE4 y CA 125 en pacientes atendidas en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, en el periodo enero 2020 – abril 2021.
2. Calcular el índice de ROMA y el IRM de Jacobs, con los valores obtenidos de HE4, CA 125 y score ultrasonográfico
3. Determinar la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores y los índices de riesgo que se obtuvieron en la población en estudio.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se llevará a cabo un estudio de tipo descriptivo de carácter transversal, observacional, retrospectivo, en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, unidad de tercer nivel de atención de la Secretaría de Salud, de Hermosillo, Sonora, durante el periodo de enero 2020 - abril 2021. El tipo de estudio de investigación es clínico y de servicios de salud.

Nuestra población de estudio serán mujeres usuarias del sistema de salud que demanden servicio para la atención por una tumoración anexial en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora durante el periodo de enero 2020 - abril del 2021.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Expediente que cuente con diagnóstico preoperatorio de masa anexial
- Expediente que cuente con evaluación preoperatoria ultrasonográfica de la masa anexial
- Expediente que cuente con medición preoperatoria de marcadores tumorales CA 125 y HE4
- Pacientes sometidas a laparotomía o laparoscopia en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora
- Expediente que cuente con reporte de estudio histopatológico de la pieza quirúrgica

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Expediente clínico incompleto

## **TIPO DE MUESTREO**

### **TÉCNICA MUESTRAL**

Se utilizará una técnica muestral no probabilística por conveniencia, ingresando a todos los pacientes que cumplan los criterios hasta completar la muestra requerida.

### **CÁLCULO DE LA MUESTRA**

Se realizará un muestreo por juicios porque la población es pequeña, se incluirá a todo N= que cumpla los criterios de inclusión, por lo que no se realizará cálculo de tamaño de la muestra.

### **MÉTODO E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se revisará la base de datos del hospital, de pacientes con diagnóstico de masa o tumoración anexial durante el periodo comprendido, se revisará el expediente clínico de cada paciente y se recolectaran los datos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión en una hoja de excel. (Ver anexo).

**Tabla 4. DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES**

<b>N</b>	<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>NATURALEZA</b>	<b>ESCALA DE MEDICION</b>	<b>INDICADOR</b>
1	Edad	Es la cronológica desde nacimiento hasta la fecha	Cuantitativa	Numérica	Años de vida del paciente
2	Estado reproductivo	Se define como la presencia o ausencia de la menstruación	Cualitativa	Nominal	- Premenopaúsia - Posmenopaúsia
3	Marcador tumoral HE4	Biomarcador tumoral asociado a tumores de ovario	Cuantitativa	Numérica	Normal/anormal
4	Marcador tumoral CA 125	Biomarcador tumoral asociado a tumores de ovario	Cuantitativa	Numérica	Normal/anormal
5	Índice de ROMA	Riesgo de malignidad para cáncer de ovario	Cuantitativa	Numérica	Alto/Bajo riesgo
6	Score ultrasonográfico (USG)	Puntaje obtenido según los hallazgos ultrasonográficos	Cuantitativa	Numérica	- 0 puntos - 1 punto - 3 puntos
7	Índice de riesgo de malignidad (IRM) de Jacobs	Riesgo de malignidad para cáncer de ovario	Cualitativa	Numérica	Alto/Bajo riesgo
8	Patología	Rama de la medicina que trata el estudio de enfermedades a través del estudio de los tejidos	Cualitativa	Nominal	Benigno/Maligno

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **CAPTURA Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN**

Se transcribirán los datos recabados en una hoja de cálculo del programa Microsoft Office Excel 2020

- Posteriormente se transferirán dichos datos al paquete estadístico IBM SPSS para su análisis y se obtendrá la estadística descriptiva directamente con este paquete.

### **ESTRATEGIA DE ANÁLISIS**

- En el paquete estadístico antes mencionado, se realizará estadística descriptiva y se obtendrá la mediana y el intervalo inter-cuartil de las variables cuantitativas, así como las frecuencias a manera de porcentajes del resto de las variables.

### **ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio se realizará de acuerdo a la declaración de Helsinki y de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud: en Título segundo, capítulo I, artículo 17, se considera al estudio sin riesgo, ya que es un estudio que no emplea esquemas terapéuticos, que pongan en riesgo la integridad del paciente.

## RESULTADOS

Se revisaron un total de 166 expedientes de pacientes con diagnóstico preoperatorio de masa o tumoración anexial en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, de los cuales 135 pacientes no contaban con el marcador tumoral HE4 y 4 pacientes aún no son intervenidas quirúrgicamente, quedando un total de 27 expedientes que cumplían con los criterios y fueron incluidos en el estudio. En el cuadro no.1 se observa la distribución de las características clínicas según el estado reproductivo de cada paciente con diagnóstico preoperatorio de masa anexial.

<b>Cuadro 1. Características clínicas de las mujeres con masas anexiales por estatus menopáusico, HIES</b>				
	<b>Premenopáusica</b>		<b>Postmenopáusica</b>	
	<b>n=23</b>	<b>%</b>	<b>n=4</b>	<b>%</b>
<b>Edad</b>				
Mediana (IQR*)	40 (26-43)		51 (48-60)	
<b>Ca 125</b>				
Normal	10	43.5	2	50.0
Elevado	13	56.5	2	50.0
<b>He4</b>				
Normal	17	73.9	1	25.0
Elevado	6	26.1	3	75.0
<b>Score USG</b>				
1	13	56.5	2	50.0
3	10	43.5	2	50.0
<b>IRM (riesgo)</b>				
Bajo	17	73.9	2	50.0
Alto	6	26.1	2	50.0
<b>ROMA (riesgo)</b>				
Bajo	15	65.2	2	50.0
Alto	8	34.8	2	50.0
<b>Patología</b>				
Benigna	22	95.7	2	50.0
Maligna	1	4.3	2	50.0

\*IQR=Intervalo inter-cuartil

Del total estudiado (N=27), 23 casos (85%) corresponden a un estado reproductivo premenopáusico donde la mediana de edad fue de 40 años (26-43) y 4 casos (15%) posmenopáusico donde la mediana de edad fue de 51 años (48-60).

El biomarcador tumoral CA 125 se encontró elevado en 13 pacientes premenopáusicas (56.5%) y en 2 pacientes postmenopáusicas (50%). El biomarcador HE4, se encontró elevado en 6 pacientes premenopáusicas (26.1%) y en 3 pacientes posmenopáusicas (75%).

Referente al puntaje del score ultrasonográfico para el IRM de Jacobs, se encontró un valor de 3 puntos en 10 pacientes premenopáusicas (43.5%) y en 2 pacientes posmenopáusicas (50%). Cuando se calculó el IRM de Jacobs, se encontró un valor >200, indicativo de alto riesgo, en 6 pacientes (26.1%) premenopáusicas y en 2 pacientes (50%) posmenopáusicas.

Referente al algoritmo de ROMA, se utilizó el punto de corte para premenopáusicas  $\geq 11.4\%$  alto riesgo, y para posmenopáusicas  $\geq 29.9\%$  alto riesgo. Al calcularlo, se encontró un valor predictivo de alto riesgo en 8 pacientes (34.8%) premenopáusicas y en 2 pacientes (50%) posmenopáusicas. En cuanto a la distribución de las tumoraciones se encontró una inclinación hacia la patología benigna en 22 de los casos (95.7%) vs 1 caso (4.3%) en las mujeres premenopáusicas, no así en las mujeres posmenopáusicas, donde se encontró 2 casos (50%) de patología benigna vs 2 casos (50%) de patología maligna.

En el cuadro no.2 se observa la sensibilidad y especificidad de cada biomarcador tumoral y escalas de riesgo utilizados en este estudio para la evaluación de las masas anexiales.

**Cuadro 2. Sensibilidad y Especificidad de marcadores tumorales y escalas de riesgo en masas anexiales, HIES**

	Maligno		Benigno	
	n	Sensibilidad	n	Especificidad
<b>Riesgo ROMA</b>				
Alto	3	100	7	
Bajo	0		17	70.8
<b>IRM (Jacobs)</b>				
Alto	3	100	5	
Bajo	0		19	79.2
<b>CA 125</b>				
Elevado	3	100	12	
Normal	0		12	50.0
<b>HE4</b>				
Elevado	3	100	6	
Normal	0		18	75.0

El índice de ROMA reportó 3 casos de alto riesgo que resultaron en patología maligna, logrando una sensibilidad del 100%, mientras que reportó 7 casos de alto riesgo que resultaron en patología benigna, logrando una especificidad del 70.8%.

El IRM de Jacobs, reportó 3 casos de alto riesgo que resultaron en patología benigna, logrando una sensibilidad del 100%, mientras que reportó 5 casos de alto riesgo que resultaron en patología benigna, logrando una especificidad del 79.2%.

El biomarcador CA 125, se encontró con un valor elevado en 3 casos que resultaron en patología maligna, logrando una sensibilidad del 100%, mientras que se encontró con un valor elevado en 12 casos que resultaron en patología benigna, logrando una especificidad del 50%.

El biomarcador HE4, se encontró elevado en 3 casos que resultaron en patología maligna, logrando una sensibilidad del 100%, mientras que se encontró elevado en 6 casos que resultaron en patología benigna, logrando una especificidad del 75.0%.



En el cuadro no.3 se observan los valores de los marcadores tumorales en relación al índice de ROMA en las masas anexiales.

**Cuadro 3. Valores de los marcadores tumorales de acuerdo al Índice de ROMA en masas anexiales, HIES**

	Riesgo ROMA	n	Mediana	IQR
<b>Ca125</b>	Alto	10	283.6	41.1 - 904.5
	Bajo	17	25.7	14.5 - 111.4
<b>HE4</b>	Alto	10	229.2	82.9 - 372.9
	Bajo	17	45.4	30.2 - 53.2

IQR=Intervalo inter-cuartil

El biomarcador CA 125, en los casos de un índice de ROMA de alto riesgo presentó una mediana de 283.6 con un IQR de 41.1 - 904.5, mientras que en los casos de un índice de ROMA de bajo riesgo presentó una mediana de 25.7 con un IQR de 14.5 - 111.4.

El biomarcador HE4, en los casos de un índice de ROMA de alto riesgo presentó una mediana de 229.2 con un IQR de 82.9 - 372.9, mientras que en los casos de un índice de ROMA de bajo riesgo presentó una mediana de 45.4 con un IQR de 30.2 - 53.2.

## DISCUSIÓN

En las 27 pacientes estudiadas, la mayoría se encontró en el grupo de premenopáusicas (N=23), la mediana de edad fue de 40 con un IQR de 26-43, y el 95.7% correspondió a patología benigna, muy similar a los resultados del estudio realizado por Teh et al., donde la mediana de edad para premenopáusicas fue de 37 con un IQR de 27.5-48.5), y el 80% correspondió a patología benigna.

El biomarcador CA 125 clásicamente utilizado en el diferencial de las masas anexiales, obtuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 50%, muy similar comparado con los resultados del estudio clínico realizado por Teh et al., donde se reportó una sensibilidad del 88.9% y una especificidad del 56.9% para el diagnóstico de cáncer de ovario epitelial.

El biomarcador HE4 obtuvo una mayor sensibilidad con 100% pero una menor especificidad con 75%, comparado con los resultados de un estudio clínico realizado por Al Musalhi et al., donde se reportó una sensibilidad del 71% y una especificidad del 90% en la población general.

El algoritmo de ROMA, obtuvo una mayor sensibilidad con 100% pero una menor especificidad con 70.8%, comparado con el reciente estudio por Zhang et al., donde se reportó una sensibilidad del 84.5% y especificidad del 83.4% en la población general.

El IRM de Jacobs, obtuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 79.2%, fue superior comparado con los resultados de un estudio clínico realizado por Yanaranop et al., donde se reportó una sensibilidad del 84% y especificidad del 69%.

En los casos en el que el algoritmo ROMA resultó de alto riesgo, la mediana del valor de CA 125 fue de 283.6 con un IQR de 41.1 - 904.5, y del HE4 fue de 229.2 con un IQR de 82.9 - 372.9, muy similar comparado con lo reportado en un estudio reciente de

Zhan et al., donde la mediana del valor de CA 125 fue 21.2 con IQR de 2.84 - 994.9, y del HE4 fue de 49.01 con un IQR de 8.19 - 137.3. Lo que demuestra que el valor de CA 125 se ve más alterado en condiciones benignas, la principal endometriosis, que en este estudio tuvo un valor máximo de 1265.2 U/mL, mientras que el marcador HE4 parece ser más selectivo para patología maligna.

### **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

El tamaño de la muestra del estudio es muy pequeño, debido a que el biomarcador HE4 es relativamente nuevo en la región, es decir, se empezó a solicitar de 3 años a la fecha, y no se cuenta con el dentro del arsenal de estudios del hospital, por lo que se tiene que solicitar a laboratorio particular.

Al ser un estudio que se tiene que realizar en laboratorio particular, no todas las pacientes pueden pagarlo, por lo que la muestra de estudio esta influenciada en pacientes que tienen un nivel socioeconómico aceptable, y puede no reflejar la población que se atiende en el hospital.

## CONCLUSIONES

Predecir el riesgo de malignidad de una masa anexial antes de su intervención quirúrgica es esencial para optimizar resultados de una cirugía, ya que está demostrado que cuando se realiza una cirugía de forma inicial de una neoplasia ovárica por el especialista oncólogo mejora el pronóstico y supervivencia de la paciente.

En este estudio, al igual que la literatura, la mayoría de los casos resultó ser de origen benigno, siendo el cistoadenoma seroso de ovario la etiología más frecuente. El endometrioma resultó ser la etiología benigna que más elevó al marcador CA 125. El Cistoadenocarcinoma de ovario resultó ser la etiología maligna más frecuente.

El biomarcador HE4 resultó ser más específico que el marcador CA 125, al no resultar alterado en patología benigna, siendo más selectivo de una neoplasia epitelial de ovario.

El algoritmo de ROMA, demostró ser una herramienta útil para discriminar entre benigno y maligno, ya que obtuvo un mejor rendimiento diagnóstico que los marcadores CA 125 y HE4, por lo que debería de implementarse su uso de forma rutinaria para el abordaje de estudio de una masa anexial en la población sonoreense.

El índice de riesgo de malignidad de Jacobs, fue la escala de riesgo que presentó un mayor poder discriminatorio para una neoplasia ovárica, por lo que, al ser una escala fácilmente reproducible, debería de implementarse su uso en conjunto con el algoritmo ROMA para garantizar mejores resultados en la salud de las mujeres sonorenses.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda incluir al biomarcador HE4 como parte del abordaje diagnóstico de masa anexial ya que demostró ser más específico, y más selectivo para patología maligna que el marcador CA 125.

Se recomienda realizar el algoritmo de ROMA como parte del abordaje de estudio de todas las pacientes con diagnóstico de masa anexial en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, ya que demostró aumentar la precisión diagnóstica, y garantizar que las pacientes con alto riesgo de una neoplasia ovárica sean intervenidas por el ginecólogo oncólogo, ya que está demostrado que mejora el pronóstico y supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario.

Se recomienda calcular el índice de riesgo de malignidad de Jacobs a todas las pacientes con diagnóstico de masa anexial, ya que en este estudio demostró ser la escala de riesgo que presentó un mayor poder discriminatorio de malignidad, y utiliza parámetros ultrasonográficos que pueden ser reproducibles por cualquier médico radiólogo.

Se recomienda en un futuro retomar esta línea de investigación, con la posibilidad de que el biomarcador HE4 sea un estudio que se pueda subrogar por medio del hospital para evitar gastos a las pacientes y poder obtener una población de estudio más aceptable, homogénea y un tamaño de muestra mayor, poder incluir otras variables a investigar, que nos permita obtener resultados estadísticamente significativos y poderlos aplicar a nuestra población sonoreense.

## CUADRO DE GANTT

<b>Fecha</b> <b>Actividad</b>	<b>Junio</b> <b>2020</b>	<b>Noviembre</b> <b>2020</b>	<b>Enero-Abril</b> <b>2021</b>	<b>Mayo 2021</b>	<b>Junio 2021</b>
Elaboración de protocolo	++++				
Presentación al comité y correcciones		+++++			
Recolección de datos			+++++		
Captura de datos, análisis y resultados			+++++		
Conclusión				+++++	
Presentación final					+++++

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hidalgo Mora JJ, Rams Llop N, Ros Bernal F, Alcázar Zambrano JL. Sistemas de clasificación y predicción de riesgo de malignidad de las lesiones anexiales. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2018;45(1):24–31.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30.
3. Nccn.org. [citado el 19 de mayo de 2021]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf)
4. Pandharipande PV, Lowry KP, Reinhold C, Atri M, Benson CB, Bhosale PR, et al. ACR appropriateness criteria ® ovarian cancer screening. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(11):S490–9.
5. 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(10):922–9.
6. Expert Panel on Women’s Imaging:, Atri M, Alabousi A, Reinhold C, Akin EA, Benson CB, et al. ACR appropriateness criteria® clinically suspected adnexal mass, no acute symptoms. *J Am Coll Radiol*. 2019;16(5S):S77–93.
7. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353(9160):1207–10.
8. Curtin JP. Management of the adnexal mass. *Gynecol Oncol*. 1994;55(3 Pt 2):S42–6
9. DePriest PD, Gallion HH, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. Transvaginal sonography as a screening method for the detection of early ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1997;65(3):408–14
10. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(6):681–90.
11. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):40–6
12. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer*. 2011;104(5):863–70.

13. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 174: Evaluation and management of adnexal masses. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):e210–26.
14. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2008;108(2):402–8.
15. Goff BA, Agnew K, Neradilek MB, Gray HJ, Liao JB, Urban RR. Combining a symptom index, CA125 and HE4 (triple screen) to detect ovarian cancer in women with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2017;147(2):291–5.
16. Hermida Lazcano Ignacio, Sánchez Tejero Elias, Nerín Sánchez Cristina, Cordero Bernabé Rubén, Mora Escudero Isaac, Pinar Sánchez Juana. Marcadores Tumorales. *Rev Clin Med Fam [Internet].* 2016 Feb [citado 2021 Mayo 19] ; 9( 1 ): 31-42. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2016000100006&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2016000100006&lng=es).
17. Bennett JA, Oliva E. Pathology of the adnexal mass. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;58(1):3–27.
18. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 2003;63:3695–700
19. Teh BH, Yong SL, Sim WW, Lau KB, Suharjono HN. Evaluation in the predictive value of serum human epididymal protein 4 (HE4), cancer antigen 125 (CA 125) and a combination of both in detecting ovarian malignancy. *Horm Mol Biol Clin Investig [Internet].* 2018;35(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/hmbci-2018-0029>
20. Rauh-Hain JA, Melamed A, Buskwofie A, Schorge JO. Adnexal mass in the postmenopausal patient. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;58(1):53–65.
21. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res.* 2005;65(6):2162–9.
22. Al Musalhi K, Al Kindi M, Al Aisary F, Ramadhan F, Al Rawahi T, Al Hatali K, et al. Evaluation of HE4, CA-125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) in the preoperative assessment of patients with adnexal mass. *Oman Med J.* 2016;31(5):336–44.
23. Aboites Lucero, J.L., et al. "Neoplasias malignas del ovario en masas anexas sugestivas de malignidad. (Experiencia del servicio de Oncología Hospital General de México OD)." *Gaceta Mexicana de Oncología*, vol. 6, no. 3, 2007, p. 65+.



24. Rivas-Corchado LM, González-Geroniz M, Hernández-Herrera RJ. Epidemiological profile of ovarian cancer. *Ginecol Obstet Mex.* 2011; 79:558-564
25. Sánchez-Barriga JJ. Tendencias de mortalidad y años potenciales de vida perdidos por cáncer de ovario en México, 2000-2014. *Gac Med Mex.* 2018;154(4):438-447
26. You W, Dainty LA, Rose GS, Krivak T, McHale MT, Olsen CH, et al. Gynecologic malignancies in women aged less than 25 years. *Obstet Gynecol.* 2005;105(6):1405–9.
27. Valentin L, Hagen B, Tingulstad S, Eik-Nes S. Comparison of “pattern recognition” and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses: a prospective cross validation: Pelvic tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(4):357–65
28. Kinkel K, Lu Y, Mehdizade A, Pelte M-F, Hricak H. Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization—meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology.* 2005;236(1):85–94
29. Gallardo-Rincón D, Cantú-de-León D, Alanís-López P, et al. Tercer Consenso Nacional de Cáncer de Ovario 2011. Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos de México “GICOM”. *Rev Invest Clin.* 2011;63(6):665-702.
30. Arteaga AC, y col. Cáncer de ovario: diagnóstico y tratamiento. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78(4):415-35.
31. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):28
32. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio ASC, Taborelli M, Polesel J, Del Pup L, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2016;141(2):303–11
33. Zhang L, Chen Y, Wang K. Comparison of CA125, HE4, and ROMA index for ovarian cancer diagnosis. *Curr Probl Cancer.* 2019;43(2):135–44.
34. Lycke M, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. *Gynecol Oncol.* 2018;151(1):159–65.

## CUADRO UNAM

<b>Datos del alumno</b>	
<b>Autor:</b>	Dr. Alejandro Machado Contreras
<b>Teléfono:</b>	686-2-16-80-29
<b>Universidad:</b>	Universidad Nacional Autónoma de México
<b>Facultad:</b>	Medicina
<b>Número de cuenta</b>	518216524
<b>Datos del Director y/o asesores de Tesis</b>	Dr. Francisco Javier Solórzano Tiscareño
<b>Datos de la tesis:</b>	
<b>Título</b>	UTILIDAD DE BIOMARCADORES Y ESCALAS DE RIESGO DE MALIGNIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MASAS ANEXIALES Y SU CORRELACIÓN HISTOPATOLÓGICA EN EL HOSPITAL INTEGRAL DE LA MUJER DEL ESTADO DE SONORA”
<b>Palabras clave</b>	HE4, CA 125, ROMA, Masas anexiales, Marcadores tumorales, Cáncer de ovario
<b>Número de páginas</b>	38