

Validación de criterios ecográficos IOTA (International Ovarian Tumor Analysis Group) para caracterizar masas anexiales y determinar riesgo de malignidad en un grupo de mujeres con sospecha de cáncer de ovario

Jessica Preisler R.^(1,2), Nelson Burgos S.^(1,2), Daniela Cisternas O.^(2,3), Patricio Gayan P.^(2,4), Ignacio Chávez R.⁽²⁾, María Cristina Aleuanlli A.⁽⁵⁾, Carolina Bustos S.⁽²⁾, Antonia Barros B., Iván Hurtado T.⁽⁶⁾

⁽¹⁾Unidad de Ecografía Ginecológica, Departamento de Ginecología y Obstetricia, HCUCH.

⁽²⁾Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo.

⁽³⁾Departamento de Obstetricia y Ginecología Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

⁽⁴⁾Instituto Nacional del Cáncer.

⁽⁵⁾Oficina de Gestión a la Investigación Clínica, Departamento de Ginecología y Obstetricia, HCUCH.

⁽⁶⁾Laboratorio de Endocrinología de la Reproducción humana, Departamento de Ginecología y Obstetricia, HCUCH.

SUMMARY

Epithelial carcinoma of the ovary is a gynecological malignancy associated with high mortality rate due to diagnosis in advanced stages, which occurs in more than 75% of the cases. Recent strategies in reducing mortality have been studied, however screening tests have not demonstrated to help in the diagnosis at early stages. Subjective impression of the examiner using transvaginal ultrasound is considered the best method to discriminate between benign and malignant adnexal tumors. The International Ovarian Tumor Analysis Group (IOTA) based on ultrasound features of the adnexal masses, has developed robust rules and prediction models that can be used by different examiners in various clinical settings. In Chile during 2012, national guidelines about epithelial ovarian cancer were published, establishing referral and management criteria. Little mention about ultrasound exam was included: all "solid tumors or complex adnexal masses" are sonographic criteria to refer patients to gynecologic oncology units. Considering that many functional or benign pathologies can be classified as "complex tumors", it is important to use validated prediction models to improve accuracy of ultrasonography and therefore optimize the referral to gynecological oncologists and avoid surgeries of misclassified adnexal pathologies.

Fecha recepción: mayo 2017 | Fecha aceptación: noviembre 2017

INTRODUCCIÓN

El carcinoma epitelial del ovario es uno de los cánceres ginecológicos más frecuentes y se asocia a una alta tasa de mortalidad y significativa morbilidad. En el mundo representa la séptima causa de incidencia con 238.719 casos nuevos/año y la séptima causa de mortalidad por cáncer en la mujer con 151.917 defunciones⁽¹⁾. Se ha descrito que el riesgo de desarrollarlo durante la vida es aproximadamente de 1 en 50 a 1 en 70^(2,3). Esta enfermedad tiene un mal pronóstico, con tasas de supervivencia a 5 años muy bajas dependiendo del estadio de la enfermedad^(3,4). Por ejemplo en Reino Unido, la supervivencia del cáncer de ovario a los 5 años, en mujeres diagnosticadas entre 2002-2006, fluctúa entre un 90% en estadio I versus 4% en estadio IV⁽⁴⁾.

En Chile, de acuerdo al Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer⁽⁵⁾, la tasa ajustada de incidencia (TAI) para el país en el período 2003-2007 presentó una incidencia de 6,4 por 100 mil mujeres/año, ubicándose en el octavo lugar. Posteriormente en el año 2010, las guías del MINSAL incluyeron las siguientes estadísticas: “el carcinoma epitelial de ovario constituyó la novena causa de muerte en la mujer con una importancia relativa de 3,9% del total de fallecimientos por sexo (423 defunciones en total). Los cánceres ginecológicos alcanzan un 11,5% del total de muertes en el sexo femenino y entre ellos, el cáncer de ovario se ubica en el segundo lugar con un 3,9% del total de los tumores ginecológicos. En relación a las tasas de mortalidad observada y ajustada en el decenio 2000-2010, se apreció 0,5 puntos de aumento en la tasa observada y 0,3 puntos de descenso en la tasa ajustada.”⁽⁵⁾

El cáncer de ovario se diagnostica en más del 75% de los casos en estadios avanzados (III o IV). Esto impacta en la alta letalidad en comparación con otros cánceres que afectan a la mujer.

DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE OVARIO

Recientemente se han estudiado nuevas estrategias para disminuir la mortalidad por esta patología, la cual no ha variado significativamente en los últimos 20 años a pesar de los grandes avances en el tratamiento⁽⁶⁾. Los métodos de tamizaje ensayados y publicados en la literatura no han mostrado utilidad en el diagnóstico precoz⁽⁷⁾. Uno de los factores que ha influido en los malos resultados es que el cáncer de ovario en estadios precoces es habitualmente asintomático y las pruebas de tamizaje disponibles han presentado altas tasas de falsos positivos. Esto se ha reflejado en un alto número de intervenciones quirúrgicas para encontrar muy pocos casos de cáncer.

La investigación ha estado dirigida en los últimos años a buscar pruebas diagnósticas y modelos de predicción de riesgo en masas ováricas. Los clínicos basan su decisión de operar dependiendo de varios factores, tales como caracterización subjetiva en la ecografía, uso de modelos como RMI, edad de la paciente, marcadores bioquímicos (por ejemplo, CA125) y la presencia o ausencia de síntomas como dolor. Además se han investigado nuevos biomarcadores que ayuden al diagnóstico de cáncer de ovario, como por ejemplo, la proteína epididimal 4 humana (HE4)⁽⁸⁾. Utilizando las herramientas descritas anteriormente, hay un grupo de tumores de ovario que no tienen indicación quirúrgica y pueden ser manejados de forma expectante. Este manejo expectante no se basa en evidencia científica, sino en el criterio de cada clínico y, por lo tanto, es muy variable. Como no existe un criterio establecido para el seguimiento de los tumores benignos, no se sabe qué porcentaje de éstos se transformarán en patología maligna y, por lo tanto, la única forma de obtener esa información es con un seguimiento sistemático de las lesiones.

Hay numerosos estudios que se han enfocado en la predicción ecográfica de malignidad de masas removidas quirúrgicamente^(9,10). Existe evidencia científica que sugiere que la evaluación subjetiva del operador experto es el mejor método de cálculo de riesgo ecográfico entre lesiones benignas y malignas (sensibilidad y especificidad 93%, DOR 190)^(9,11,12) y que el correcto diagnóstico histológico puede ser sugerido por los hallazgos ecográficos^(13,14).

En el año 2000 se reunió un grupo de expertos europeos en ecografía ginecológica que se denominó International Tumor Analysis Group (IOTA), el cual ha desarrollado y validado modelos predictivos basados en series de datos multicéntricos con definiciones y recolección de datos estandarizados⁽¹⁵⁾. El objetivo fue crear modelos robustos para predecir el riesgo de malignidad de lesiones anexiales, los cuales deberían tener un alto rendimiento y ser replicables en diferentes lugares con operadores que presentan distintos niveles de experiencia. Estos modelos^(9,15,16) demostraron muy buenos resultados en la validación temporal y externa^(9,11-16). En esta última, se seleccionaron 2 modelos de regresión logística (LR1 y LR2), los cuales utilizaron un punto de corte para malignidad de 10%. LR1 incluyó doce variables (clínicas y ecográficas) y posteriormente LR2 incluyó solo seis, demostrando una sensibilidad de 92%, especificidad de 86%, LR+ 6.36, LR- 0.1, AUC 0.95 y DOR 66,1; sin embargo, para poder ser utilizados globalmente, desarrollaron un sistema más simple de predicción de riesgo de malignidad, llamado reglas simples o *simple rules* (SR). Este sistema se basa en cinco características ecográficas de malignidad (*M-features*, criterios M) y cinco características de benignidad (*B-features*, criterios B). Una masa anexial se clasifica como maligna si presenta al menos un criterio M en ausencia de criterios B y viceversa. Si la lesión presenta ambos criterios B y M, se considera no clasificable o no concluyente y se recomienda ser evaluada por un operador ex-

perto. El uso de las SR ha sido validado de forma externa y por operadores con distintos niveles de experiencia ecográfica, demostrando una sensibilidad de 90%, especificidad de 93% y DOR 120⁽⁹⁾. El mismo grupo publicó recientemente un nuevo modelo llamado ADNEX que evalúa los diferentes estadios de neoplasias de los anexos con buenos resultados para discriminar entre benigno y maligno (AUC 0.94)⁽¹⁷⁾.

TUMORES DIFÍCILES DE CLASIFICAR

Actualmente el mejor método de evaluación de lesiones anexiales sigue siendo la evaluación subjetiva por un operador experto; sin embargo, incluso en las mejores manos, hay aproximadamente un 7% de lesiones que van a seguir siendo no clasificables. Una alternativa es usar SR de IOTA, pero se demostró que un 20% de las lesiones tampoco podían ser clasificadas por SR y que se requiere de una prueba complementaria. También se ha descrito el uso de los *simple descriptors* o descriptores simples, los cuales tienen un buen rendimiento; sin embargo, estos pueden ser aplicables a solo el 40-50% de las lesiones⁽⁹⁾. En estos casos, existe evidencia que apoya el uso de la RNM como prueba complementaria^(9,14-16).

En Chile en el año 2012 el cáncer epitelial de ovario fue incorporado como patología GES y el MINSAL publicó guías con el objetivo de estandarizar la atención de mujeres con este cáncer, aumentar la sobrevida global, mejorar la calidad de vida de mujeres tratadas y reducir la mortalidad por causa país ajustada por sexo, considerando como línea base el año 2008⁽⁴⁾. Esta guía establece criterios de derivación y se centra en el manejo de las pacientes con cáncer epitelial de ovario; sin embargo, hace escasa mención al examen ecográfico como herramienta diagnóstica. Sólo menciona como criterio ecográfico sospechoso a toda “masa anexial compleja o sólida”, sin considerar criterios

como edad y antecedentes familiares, descartando además los tumores de origen germinal.

Conociendo la evidencia científica que apoya el uso de la ecografía en la evaluación de lesiones anexiales y los métodos disponibles para establecer el riesgo de malignidad de éstas, es que sería de gran utilidad para nuestro país validar estos métodos en una población de mujeres residentes en Chile. De esta forma se lograría optimizar la derivación de aquellas pacientes con sospecha de cáncer de ovario a centros especializados y se evitarían numerosas cirugías por patología benigna. En nuestro país el 80% de la población resuelve sus problemas de salud en el sistema público, un sistema que tiene numerosas listas de espera quirúrgicas. Por lo anterior, el poder evitar cirugías de tumores ováricos bien catalogados como de bajo riesgo, significaría liberar recursos para solucionar otras patologías.

El propósito del estudio es validar los modelos propuestos por IOTA para caracterizar lesiones anexiales por medio de ecografía transvaginal o transrectal y de esa forma establecer el riesgo de malignidad de ellas. Estos modelos serán aplicados a todas las pacientes con tumores anexiales (según criterios de inclusión del estudio), ya sea derivadas con el diagnóstico de una lesión anexial o aquellos casos que son hallazgos de ecografías de rutina. En caso de que la paciente requiera cirugía, se utilizará el resultado de la anatomía patológica (tipo histológico y origen benigno vs maligno o *border-line*) como *gold standard* y de esta forma calcular sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, prevalencia, AUC y DOR de los modelos. Además en la primera visita, al momento del reclutamiento, se medirán niveles de CA125 y HE4 en sangre para incluirlos en el cálculo de riesgo de otros modelos de predicción de riesgo. Por último, conociendo la sensibilidad y especificidad de los modelos IOTA, podremos recomendar su uso para mejorar la derivación de pacientes con lesiones anexiales a centros

terciarios como parte del sistema GES y optimizar el tratamiento quirúrgico de pacientes que realmente lo requieran.

El estudio se encuentra actualmente en fase de reclutamiento en tres centros de salud de Santiago: Hospital Clínico Universidad de Chile, Clínica Alemana de Santiago y en Instituto Nacional del Cáncer.

CONCLUSIÓN

El cáncer epitelial de ovario sigue teniendo una alta morbimortalidad, ya que el diagnóstico se realiza frecuentemente en estadíos avanzados. La ecografía ginecológica juega un rol fundamental, ya que a través de técnicas de evaluación estandarizadas, permite diferenciar masas anexiales benignas de patología maligna. A través de la validación de la metodología IOTA, nuestro estudio tiene por objetivo mejorar el diagnóstico de patología anexial, optimizar la derivación a centros especializados y así ofrecer el tratamiento adecuado para cada paciente.

LISTADO DE ABREVIACIONES

- TAC: Tomografía axial computada
- RNM: Resonancia nuclear magnética
- CA125: Cancer antigen 125 (Antígeno de cáncer 125)
- RMI: Risk of Malignancy Index (Índice para riesgo de malignidad)
- SD: Simple Descriptors (Descriptoros básicos o simples)
- LR: Logistic Regression Model (Modelo de regresión logística)
- AUC: área bajo curva ROC (area under the receiver-operating characteristics curve)
- DOR: diagnostic odds ratio
- INC: Instituto Nacional del Cancer
- ADNEX: Assessment of different neoplasias in the adnexa

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C *et al.* GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 v1.0. IARC CancerBase No. 11. Consultado en <http://globocan.iarc.fr>.
2. Cancer Research UK. UK ovarian cancer incidence statistics. Consultado el 7 octubre 2009 en <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/ovary/incidence/>.
3. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlander N *et al.* SEER Cancer Statistics Review 1975-2006. National Cancer Institute. Consultado en noviembre 2008 en http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/.
4. Cancer Research UK. UK ovarian cancer survival statistics. Consultado en <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/ovarian-cancer/survival#ref-3>.
5. Guía Clínica AUGO Ovario epitelial en personas de 15 años y más. Serie guías clínicas MINSAL, 2012.
6. Engel J, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Kerr J, Kuhn W, Diebold J *et al.* Moderate progress for ovarian cancer in the last 20 years: prolongation of survival, but no improvement in cure rate. *Eur J Cancer* 2002;38:2435-45.
7. Vergote I, Amant F, Ameye L, Timmerman D. Screening for ovarian carcinoma: not quite there yet (editorial). *Lancet Oncology* 2009;10:308-9.
8. Kaijser J, Van Belle V, Van Gorp T, Sayasneh A, Vergote I, Bourne T *et al.* Prognostic value of serum HE4 levels and risk of ovarian malignancy algorithm scores at the time of ovarian cancer diagnosis. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:1173-80.
9. Kaijser J, Bourne T, Valentin L, Sayasneh A, Holsbeke C, Vergote I *et al.* Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:9-20.
10. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BW. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113:384-94.
11. Valentin L, Jurkovic D, Van Calster B, Testa A, Van Holsbeke C, Bourne T *et al.* Adding a single CA 125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:345-54.
12. Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, Testa AC, Van Holsbeke C, Domali E *et al.* Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1706-14.
13. Valentin L. Pattern recognition of pelvic masses by gray-scale ultrasound imaging: the contribution of Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:338-47.
14. Sokalska A, Timmerman D, Testa AC, Van Holsbeke C, Lissoni AA, Leone FP *et al.* Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:462-70.

15. Van Calster B, Timmerman D, Lu C, Suykens JAK, Valentin L, Van Holsbeke C *et al.* Pre-operative diagnosis of ovarian tumors using Bayesian kernel-based methods. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:496-504.
16. Van Calster B, Timmerman D, Nabney IT, Valentin L, Testa AC, Van Holsbeke C *et al.* Using Bayesian neural networks with ARD input selection to detect malignant ovarian masses prior to surgery. *Neural Comput Applic* 2008; 17:489-500.
17. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, Testa AC, Fischerova D, Van Holsbeke C, *et al.* Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* 2014;349:g5920.

CORRESPONDENCIA

Dra. Jessica Preisler Romanow
Unidad de Ecografía Ginecológica,
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 562 2978 9056
E-mail: jpreisler@alemana.cl

